

Jennyfer Nathaly Iglesias Fuentes ^a; Ronald Lautaro García Rodas ^b; Grace Maribell
Tómala Vera ^c; Bolívar Andrés Vaca Antepara ^d

Terapias emergentes en el tratamiento de la narcolepsia

Emerging therapies in narcolepsy treatment

*Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento. Vol. 3 núm.2,
abril, ISSN: 2588-073X, 2019, pp. 68-81*

DOI: [10.26820/recimundo/3.\(2\).abril.2019.68-81](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(2).abril.2019.68-81)

URL: <http://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/436>

Código UNESCO: 3201.04 Patología Clínica

Tipo de Investigación: Artículo de Revisión

Editorial Saberes del Conocimiento

Recibido: 15/01/2019

Aceptado: 18/02/2019

Publicado: 30/04/2019

Correspondencia: jennyferiglesias@hotmail.com

- a. Médico; jennyferiglesias@hotmail.com
- b. Médico; rl1986gr@hotmail.com
- c. Médico; grace-tomala@hotmail.com
- d. Médico; bolo18@hotmail.com

RESUMEN

En el pasado, la narcolepsia se trataba principalmente con estimulantes de tipo anfetamínico y antidepresivos tricíclicos. Nuevo y novedoso agentes, tales como el modafinilo compuesto que promueve la estela y los inhibidores de la recaptación más selectivos que se dirigen al adrenérgico, dopaminérgico y / o Los sitios de recaptación serotoninérgica (es decir, venlafaxina, atomoxetina) son alternativas disponibles mejor toleradas. El desarrollo de estos agentes, juntos. Con oxibato de sodio (un agente que mejora el sueño de onda lenta que consolida el sueño nocturno, reduce la cataplejía y mejora la somnolencia), tiene llevado a mejorar el funcionamiento y la calidad de vida de muchos pacientes con trastorno. Sin embargo, todos estos tratamientos se basan en los síntomas y No se dirige a la hipocretina, un importante neurotransmisor involucrado en la fisiopatología de la narcolepsia. En esta revisión, discutimos terapias emergentes en la zona de narcolepsia. Estos incluyen nuevos antidepresivos o anticataplectic, Despertador, y compuestos hipnóticos. También informamos sobre estrategias novedosas diseñadas para compensar la deficiencia de hipocretina y sobre el uso de Inmunosupresión en el momento de inicio de la narcolepsia.

Palabras Claves: Narcolepsia; Enfermedad; Terapia Médica.

Terapias emergentes en el tratamiento de la narcolepsia

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Jennyfer Nathaly Iglesias Fuentes; Ronald Lautaro García Rodas; Grace Maribell Tómalá Vera; Bolívar Andrés Vaca Antepara

ABSTRACT

In the past, narcolepsy was mainly treated with amphetamine-type stimulants and tricyclic antidepressants. New and novel agents, such as the modafinil compound that promotes the wake and the more selective reuptake inhibitors that target the adrenergic, dopaminergic and / or serotonergic reuptake sites (ie, venlafaxine, atomoxetine) are better tolerated alternatives available. The development of these agents, together. With sodium oxybate (an agent that improves slow wave sleep that consolidates nighttime sleep, reduces cataplexy and improves drowsiness), has led to improve the functioning and quality of life of many patients with the disorder. However, all of these treatments are based on the symptoms and are not directed at hypocretin, an important neurotransmitter involved in the pathophysiology of narcolepsy. In this review, we discuss emerging therapies in the narcolepsy area. These include new antidepressants or anticataplectic, wakeful, and hypnotic compounds. We also report on novel strategies designed to compensate for hypocretin deficiency and the use of immunosuppression at the time of onset of narcolepsy.

Key Words: Narcolepsy; Illness; Medical Therapy.

Introducción.

La narcolepsia es un trastorno del sueño que se caracteriza principalmente por somnolencia diurna excesiva y cataplexia: episodios de debilidad en los músculos provocada por las emociones. Síntomas adicionales pueden comprender alucinaciones hipnagógicas (vivas experiencias de ensueño ocurriendo durante la transición entre la vigilia y el sueño), parálisis del sueño (episodios de incapacidad para moverse durante el inicio de dormir o al despertar, que dura unos segundos o minutos), el sueño nocturno fragmentado, así como la capacidad alterada para la atención sostenida y los síntomas de falta de sueño, como obesidad, ansiedad, alteraciones cognitivas y emocionales, problemas de conducta y pubertad precoz en niños (Van Schie, 2012). La somnolencia diurna excesiva puede ocurrir en otros trastornos, pero la mayoría de los pacientes sufren de la narcolepsia experimentar sus episodios de sueño no deseados tan cortos y refrescante.

Los tratamientos actualmente disponibles en humanos para la narcolepsia actúan sintomáticamente y no lo hace sobre la hipocretina (orexina) neuropéptido, el sistema neurotransmisor primario involucrado en la causa de la narcolepsia-cataplexia. En los últimos años, sin embargo, en la actualidad se ha aprendido mucho sobre el modo de acción de agentes disponibles en el tratamiento de la narcolepsia, gracias principalmente a estudios farmacológicos en un modelo canino del trastorno. Este modelo bien caracterizado, estudiado por más de 20 años tiene mutaciones del receptor 2 de hipocretina (hcrtr-2) o deficiencia de hipocretina esporádica. Más recientemente, se han estado realizando experimentos farmacológicos similares en modelos murinos de narcolepsia genética modificados para carecer del gen de hipocretina 4 o las células productoras de hipocretina. Se cree principalmente que los estimulantes de tipo anfetamínicos

Terapias emergentes en el tratamiento de la narcolepsia

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Jennyfer Nathaly Iglesias Fuentes; Ronald Lautaro García Rodas; Grace Maribell Tómalá Vera; Bolívar Andrés Vaca Antepara

mejoran la somnolencia a través de la estimulación presináptica de la transmisión dopaminérgica (Nishino, 2000). Para las anfetaminas, estos efectos están mediados por la inhibición del transportador de monoamina vesicular (VMAT), un efecto que resulta en el vaciado de las reservas de dopamina vesicular (DA) en el citoplasma, y el flujo inverso de DA a través de la dopamina de recaptación (también llamado el transportador DA, DAT). Este efecto produce un aumento neto en la liberación de DA y una reducción asociada de cantidades presinápticas de DA.

Metilfenidato, otro estimulante de uso común estructuralmente distinto de las catecolaminas, no tiene efecto sobre el almacenamiento granular de DA y principalmente bloquea la recaptación de DA. La activación de la transmisión de DA después del metilfenidato es, por lo tanto, dependiente de la actividad de DA subyacente (es decir, no hay aumento en la transmisión de DA). Otros efectos pueden estar involucrados, por ejemplo, la estimulación de la transmisión adrenérgica. En la narcolepsia canina, inhibidores selectivos de la recaptación de DA, como GBR12909 (vanoxerina) tiene fuertes efectos que promueven el despertar pero no tienen impacto en la cataplexia. Modafinil, un despertador recientemente desarrollado compuesto con menor potencial de abuso y probablemente menos efectos cardiovasculares tiene efectos similares en caninos y ratones con narcolepsia, tiene un modo de acción debatido, pero también es probable apuntar al sistema de recaptación de DA (Fernandez, Sadaba, Villaverde, Alvaro, & Cortina, 1995).

El modo de acción de los antidepresivos anticatoplásticos también se ha estudiado en modelos animales de narcolepsia. Estos compuestos reducen la cataplejía tanto en el modelo murino (evaluado como rápido movimiento ocular similar a la transición al despertar) como en el

Terapias emergentes en el tratamiento de la narcolepsia

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Jennyfer Nathaly Iglesias Fuentes; Ronald Lautaro García Rodas; Grace Maribell Tómalá Vera;
Bolívar Andrés Vaca Antepara

canino, la reducción está mediada por la inhibición de adrenérgicos y en menor medida, la recaptación serotoninérgica (5-HT) (Mignot, 1993) Diferentemente de los inhibidores de la recaptación de DA, sin embargo, adrenérgicos puros y 5-HT los inhibidores de la recaptación solo tienen efectos modestos de promoción de la vigilia en animales. Nuevos inhibidores de la recaptación anticatoplásticos disponibles en los seres humanos incluyen compuestos con adrenérgicos (por ejemplo, atomoxetina) o propiedades de recaptación adrenérgicas / serotoninérgicas duales (p. ej., venlafaxina) que no tienen efectos anticolinérgicos o alfaadrenérgicos.

El oxibato de sodio (GHB), la adición más reciente a nuestro arsenal terapéutico en la narcolepsia, está indicado actualmente para la cataplexia. También reduce la somnolencia diurna y tiene un efecto sobre el sueño nocturno perturbado. El modo de acción del GHB se debate y puede implicar la estimulación de los receptores GABA-B y posiblemente de otros receptores específicos del GHB. GHB tiene fuertes efectos en la transmisión de DA (probablemente mediada a través de los receptores GABA-B en las células DA), reduciendo de forma aguda la activación celular, pero con un desacoplamiento de la síntesis de DA, lo que resulta en un mayor almacenamiento de DA en animales. Ya sea una reducción de DA o no la transmisión es importante para la inducción del sueño y el posterior aumento de reservas de DA es importante para la vigilancia diurna ha sido especulado. El compuesto ha demostrado ser eficaz en narcolepsia, pero, como los estimulantes de tipo anfetamínico, también se abusa en la población general.

En una reciente reunión del Instituto Nacional de Salud titulada "Fronteras del conocimiento en el sueño y los trastornos del sueño: oportunidades para mejorar la salud y la

Terapias emergentes en el tratamiento de la narcolepsia

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Jennyfer Nathaly Iglesias Fuentes; Ronald Lautaro García Rodas; Grace Maribell Tómalá Vera; Bolívar Andrés Vaca Antepara

calidad de vida", una recomendación clave se refería a la educación de los médicos sobre el uso de nuevos antidepresivos y estimulantes en el tratamiento de la narcolepsia (http://www.nhlbi.nih.gov/meetings/slp_front.htm). En efecto, los antidepresivos tricíclicos viejos, como la clomipramina o la protiptilina, junto con las anfetaminas o el metilfenidato, se utilizan todavía demasiado a menudo como tratamientos de primera línea. Estas terapias son efectivas y alternativas baratas, pero terapias recientes, como el oxibato de sodio / los inhibidores de la recaptación de GHB, modafinilo y otros deben ser considerado más frecuentemente. Gracias al progreso reciente y renovado interés en esta área, también están surgiendo nuevas terapias.

Metodología.

La revisión se ha centrado en textos, documentos y artículos científicos publicados disponibles en la web, considerando que aquella herencia de la globalización nos permite acceder a mayor y mejor información a través de las herramientas tecnológicas. Los criterios de inclusión se basaron en publicaciones del habla hispana e inglesa y visible en bases de datos que nos aportaron en la historia y evolución de investigación. El motor de búsqueda ha sido herramientas académicas de la web que direccionan específicamente a archivos con validez y reconocimiento científico, descartando toda información no confirmada o sin las respectivas referencias bibliográficas.

Resultados.

El actual éxito del modafinil, con su recientemente ampliadas indicaciones para cambiar el trastorno del sueño y la somnolencia residual en la apnea del sueño, junto con el uso creciente

de estimulantes para los trastornos por déficit de atención / hiperactividad y la necesidad continua de novedosos tratamientos para la depresión resistente, han impulsado el crecimiento de nuevos productos en esta área. R - (-) - modafinil, la acción isómera más larga de la mezcla de modafinilo racémico disponible en la actualidad está actualmente en evaluación en narcolepsia y apnea del sueño. La vida media de R - (-) - modafinilo es aproximadamente 3 veces más larga que esa de S - (+) - modafinilo en humanos. Esta variación aumentará ligeramente la vida media del producto, lo que facilita su potencial administración una vez por día. Varias compañías también han desarrollado formulaciones mejoradas de administración y preparaciones de isómeros individuales para estimulantes típicos como el metilfenidato y las anfetaminas. (Nishino & Mignot, 2005)

Un problema tradicional con los estimulantes dopaminérgicos es su potencial de adicción. Cocaína, anfetamina y metilfenidato tienen potencial de adicción, y todos modulan la liberación de DA (anfetamina) y / o la recaptación (metilfenidato, cocaína). Sin embargo, no todos los inhibidores de la recaptación de DA tienen un potencial de adicción similar. Mazindol, un inhibidor de DAT de alta afinidad, por ejemplo, es solo moderadamente adictivo. Hipótesis actuales para explicar estas diferencias involucra una combinación de factores en lugar de una sola propiedad, estas incluyen diferencias farmacocinéticas (rápida penetración cerebral y comienzo de acción, alta potencia y solubilidad que permiten la posibilidad de uso recreativo intravenoso) y posiblemente efectos combinados sobre otras monoaminas (por ejemplo, los efectos 5-HT más DA pueden cambiar la potencial adicción) (Nora Cristina , Llanos, & Ruiz Díaz, 2010). Efectos diferenciales en la transmisión DA (VMAT plus Inhibición DAT para la

Terapias emergentes en el tratamiento de la narcolepsia

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Jennyfer Nathaly Iglesias Fuentes; Ronald Lautaro García Rodas; Grace Maribell Tómalá Vera; Bolívar Andrés Vaca Antepara

anfetamina; efectos diferenciales en la liberación de DA basal versus estimulada con algunos fármacos) y distintas uniones en la proteína DAT en sí también pueden estar involucradas.

En esta dirección, agencias federales y empresas han participado en la identificación de los inhibidores de DAT que pueden no tener fuertes o ningún potencial de adicción. Estos serían utilizados para reducir la exposición a los estimulantes más peligrosos, una estrategia similar a la adoptada por el programa de metadona para los abusadores de opiáceos. En esta dirección, los inhibidores de la recaptación de DA con efectos estimulantes conocidos, como GBR12909 (vanoxerina), amineptina o NS2359 (monoamina combinada con bloqueador de recaptación), han sido explorados como un tratamiento preventivo para los consumidores de cocaína o en el tratamiento de la abstinencia de anfetamina y puede estar disponible para otras indicaciones. Una dificultad en esta área sigue siendo la determinación de lo que es abuso (por ejemplo, búsqueda de drogas y síntomas de abstinencia) o mal uso (por ejemplo, uso ocasional para contrarrestar la privación de sueño recreativo o para aumentar la productividad). Otros inhibidores de la recaptación de DA tales como amineptina (inhibidor de DAT) y nomifensina (una DAT dual e inhibidor de la recaptación adrenérgica) han estado disponibles en el pasado en Europa, solo para ser eventualmente retirado debido a un mal uso o abuso. También se observa una tendencia similar en el área de antidepresivos.

Estos compuestos pueden ser de interés como moduladores de la cataplejía y la somnolencia, pero no son nuevos en términos de modo de acción. Muchos nunca pueden desarrollarse finalmente debido a los efectos secundarios, el potencial de abuso u otras consideraciones. También es probable que Las terapias combinadas con inhibidores selectivos de

la monoamina seguirán siendo a menudo más fáciles de valorar para controlar la somnolencia y la cataplexia por separado.

Hipnóticos con potenciales efectos de mejora en sueño de onda lenta

Otra área de interés potencial puede ser el uso de nuevos hipnóticos sedantes en la narcolepsia-cataplexia. El sueño nocturno perturbado es un síntoma común e incapacitante en la narcolepsia. En el pasado, el insomnio se trataba con hipnóticos a base de benzodiazepinas u otros sedantes. Estos compuestos son típicamente efectivos para el insomnio, pero tienen poco o ningún efecto sobre los síntomas diurnos de la narcolepsia. En contraste, el GHB ha demostrado ser notablemente eficaz en el tratamiento de los síntomas múltiples de la narcolepsia: somnolencia, cataplejía y sueño nocturno perturbado.

Como se discutió anteriormente, el modo de acción del GHB se debate pero es probable involucra efectos sobre GABA-B y posiblemente efectos sobre receptores de GHB menos caracterizados. Un problema en su formulación actual es la corta vida media del compuesto. El desarrollo de formulaciones de GHB de acción más larga o derivados está en curso. La corta vida media es un inconveniente, pero puede mejorar la seguridad y podría ser ventajoso para evitar la sedación residual. También es posible que la vida media corta sea importante para prevenir el desarrollo de la tolerancia y la adicción. La adicción a GHB no es un problema en la narcolepsia, y los síntomas de abstinencia no se observaron en el cese abrupto. En contraste, los abusadores de GHB experimentan los síntomas de abstinencia cuando se detiene, pero son usuarios de GHB de altas dosis durante todo el día, a menudo también abusando de drogas múltiples. La exposición de veinticuatro horas a GHB puede por lo tanto ser crítico para su potencial adictivo.

Terapias emergentes en el tratamiento de la narcolepsia

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Jennyfer Nathaly Iglesias Fuentes; Ronald Lautaro García Rodas; Grace Maribell Tómalá Vera; Bolívar Andrés Vaca Antepara

Novedosos agonistas de GABA-B o los moduladores también pueden ser de interés (el desarrollo está limitado por propiedades epileptogénicas a altas dosis), pero los agonistas de GABAB de acción más prolongada, como el baclofeno, ya están disponibles pero no ha sido sistemáticamente evaluado en la narcolepsia humana.

A nivel farmacológico, el GHB es único como un hipnótico fuerte debido a su capacidad para aumentar el sueño de ondas lentas (SWS). Se ha planteado la hipótesis de que una anomalía central en la deficiencia de hipocretina es la incapacidad de los pacientes para contrarrestar incluso pequeñas cantidades de sueño (Herrán-Arita & García-García, 2013). Si la propiedad de mejora de SWS de GHB y la disminución resultante en la deuda de sueño homeostático, es necesaria para un efecto beneficioso del compuesto sobre los diversos síntomas de la narcolepsia es tentadora. Esta pregunta solo será respondida cuando otros compuestos con perfiles de mejora de SWS similares estén disponibles con distintos modos moleculares de acción.

Agonistas y antagonistas de la histamina

Al igual que las células adrenérgicas y serotoninérgicas, las células histaminérgicas disminuyen significativamente la actividad durante el movimiento ocular no rápido y movimiento ocular rápido del sueño. Los efectos sedantes de los receptores antagonistas ilustran la importancia de la histamina en la regulación del sueño. El trabajo pionero de Lin y sus colegas en el núcleo tuberomammilar también indica un papel importante para este sistema (Lin, 2000).

Las neuronas hipocretinas tienen proyecciones fuertes y excitadoras. Los efectos de la hipocretina en el estado de alerta después de inyecciones intracerebroventriculares (ICV) son disminuidos o abolidos cuando la transmisión histaminérgica es bloqueado, sugiriendo la

importancia de los efectos posteriores de la hipocretina en este sistema de neurotransmisores en la estela mediadora. Se ha encontrado que la narcolepsia humana y posiblemente la hipersomnia idiopática, se asocia con disminución de histamina en el líquido cefalorraquídeo (LCR). El fundamento para aumentar el tono histaminérgico para tratar la narcolepsia y la hipersomnia es fuerte desde la perspectiva fisiopatológica.

El uso de H1 = receptores agonistas, aunque lógicamente plausibles, se hace imposible por la falta de compuestos de penetración central disponibles y efectos secundarios periféricos intolerables. Por lo tanto, los intereses comunes de la industria farmacéutica, se centra principalmente en el receptor H3, un receptor conocido por ser, entre otras acciones, un autorreceptor ubicado en el cuerpo de las células histaminérgicas del cerebro. La estimulación de este receptor es sedante, mientras que el antagonismo promueve la vigilia (o reduce el SWS) en roedores y perros. Los experimentos en caninos narcolépticos han encontrado anticataplectic y despertador de efectos para algunos H3.

Agonistas de hipocretina-receptor

Agonistas directos con propiedades farmacocinéticas adecuadas serían terapias ideales para la mayoría de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR), sin embargo, es típicamente más difícil de identificar Agonistas que antagonistas. De hecho, los agonistas no solo deben unir el receptor, sino también debe interactuar estrechamente a nivel molecular para estimular los sistemas de mensajería secundaria. Esto puede ser aún más difícil para los sistemas de receptores de péptidos, teniendo en cuenta el tamaño de la ligando y la complejidad potencial de las interacciones moleculares asociadas. A pesar de estas dificultades, una docena de no péptidos.

Terapias emergentes en el tratamiento de la narcolepsia

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Jennyfer Nathaly Iglesias Fuentes; Ronald Lautaro García Rodas; Grace Maribell Tómalá Vera; Bolívar Andrés Vaca Antepara

Varias empresas han logrado identificar pequeños antagonistas de los receptores de hipocretina molecular, con hcrtr1 y Selectividad hcrtr2. Estas moléculas son activas in vitro e in vivo, pero todavía es demasiado pronto para predecir si algunos de estos compuestos tener las características adecuadas para convertirse en medicamentos viables. Tampoco está claro si estos medicamentos tendrán perfiles de efectos secundarios aceptables y si se encontrará una indicación adecuada dentro o fuera del mercado del trastorno del sueño. Si los agonistas de los receptores de hipocretina no peptídicos pueden o serán identificados y desarrollados con éxito.

Conclusión.

En conclusión, el tratamiento de la narcolepsia humana esta rápidamente evolucionando, recientemente se ha avanzado mucho a través de la mejora de las terapias sintomáticas actualmente disponibles que mejoran la señalización monoaminérgica. Novedosos estimulantes e hipnóticos se están desarrollando y pueden beneficiar aún más a los pacientes narcolépticos. Más emocionantes, sin embargo, pueden ser las terapias basadas en hipocretina que se están diseñando. Las vías más prometedoras incluyen terapias agonistas de la hipocretina y terapias de trasplante de células de hipocretina. Pero estas modalidades estan muy probablemente a décadas de distancia. Resultados recientes del uso de IgIV, aunque preliminar, también sugiere la posibilidad de intervención temprana para limitar la progresión de la enfermedad, si se asocia con diagnóstico precoz cercano al inicio de la enfermedad.

Bibliografía.

Fernandez, J., Sadaba, F., Villaverde, F., Alvaro, L., & Cortina, C. (1995). Cataplexy associated with midbrain lesion. *Neurology*, 45(2), 393-394.

Terapias emergentes en el tratamiento de la narcolepsia

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Jennyfer Nathaly Iglesias Fuentes; Ronald Lautaro García Rodas; Grace Maribell Tómalá Vera;
Bolívar Andrés Vaca Antepara

Herrán-Arita, A., & García-García, F. (2013). Current and emerging options for the drug treatment of narcolepsy. *Drug*, 73(1), 1771-1781.

Lin, J. (2000). *Estructuras y mecanismos cerebrales implicados en el control de activación cortical y vigilia, con énfasis en el Hipotálamo posterior y neuronas histaminérgicas.*

Mignot, E. (1993). Canine cataplexy is preferentially controlled by adrenergic mechanisms. *Psychopharmacology (Berl)*, 113(1), 76-82.

Nishino, S. (2000). *Increased Dopaminergic transmission mediates the wake promoting effects of CNS stimulants.*

Nishino, S., & Mignot, E. (2005). *CNS stimulants in sleep medicine: basic mechanisms and pharmacology.*

Nora Cristina , B., Llanos, I., & Ruiz Díaz, D. (2010). *Hormonas Catecolamínicas Adrenales.* Argentina: Universidad Nacional del Nordeste.

Van Schie, M. (2012). *Sustained attention to response task (SART) shows impaired vigilance in a spectrum of disorders of excessive daytime sleepiness.*