

# ACTUALIZACION POR TEMAS

## La fluoxetina en el tratamiento de la cataplexia: un pequeño estudio abierto

Harry Baker I.\*  
Per Egil Hesla\*\*

### Summary

The habitual treatment for cataplexy is based on tricyclic antidepressants (TCA) and among them clomipramine (CLO) has been proposed as the most effective. Unfortunately CLO, as other TCA, has several adverse effects, some related to its anticholinergic activity. Fluoxetine (FLX) is a serotonergic antidepressant with fewer and less severe side-effects, and has been successfully tried for cataplexy at 60 mg/day. The purpose of this study was to find out if the current antidepressant dose of 20 mg/day is also effective in patients who have experienced side-effects with CLO, and cannot tolerate them.

Five confirmed narcoleptic patients participated in an open 6 weeks trial. Treatment adherence was good. The results suggest that FLX is at least as effective as CLO for the control of cataplexy; FLX has a better side-effects profile, and a lower dose of prescription stimulants was needed for the control of day time sleepiness.

### Resumen

La narcolepsia es una enfermedad del dormir caracterizada por una tetrada sintomática que consiste en somnolencia excesiva, cataplexia, alucinaciones hipnagógicas y parálisis del dormir. El tratamiento habitual de la cataplexia se basa en el uso de antidepresivos tricíclicos (ADT), y dentro de ellos, la cloimipramina (CLO) es la que se ha reportado como más efectiva. Desafortunadamente, la CLO, como los demás ADT, tiene efectos adversos, algunos relacionados con su actividad anticolinérgica. La fluoxetina (FLX) es un antidepresivo de acción preferentemente serotoninérgica, que presenta menor severidad y número de efectos secundarios; ésta ha sido probada exitosamente en el tratamiento de la cataplexia a dosis de 60 mg/día. El objetivo de este estudio fue el de investigar si la dosis antidepresiva actualmente recomendada de 20 mg/día es igualmente efectiva en pacientes con cataplexia a quienes la CLO les produce efectos colaterales que no toleran.

Cinco pacientes con narcolepsia confirmada participaron en un estudio abierto de 6 semanas de duración. La adhesión al tratamiento fue buena. Los resultados sugieren que la FLX es por lo menos tan efectiva como la CLO para el control de la cataplexia; la FLX tiene un perfil más favorable de efectos

adversos y se requirió de una dosis menor de estimulantes para controlar la somnolencia diurna.

El Síndrome de Narcolepsia-Cataplexia (SNC) es una enfermedad crónica hereditaria caracterizada por una tetrada sintomática que consiste en somnolencia excesiva, cataplexia (episodios de pérdida de tono muscular, inducidos usualmente por emociones fuertes o estímulos súbitos), alucinaciones hipnagógicas y parálisis del dormir. Los síntomas comienzan usualmente en la segunda o tercera década de la vida (1, 2), y está muy relacionado con el antígeno HLA-DR2 (3). Su tratamiento es sintomático; éste se basa en el uso de estimulantes (metilfenidato, amfetamina, etc.) para la somnolencia excesiva (SE) y en medicamentos que suprimen el estadio de movimientos oculares rápidos (MOR) durante el sueño, como son los antidepresivos tricíclicos (ADT) para la cataplexia (4). Dentro de los ADT, la cloimipramina (CLO), un potente bloqueador de la recaptura de serotonina (5-HT) (5), ha sido propuesto como el más efectivo (6). La CLO se usa en estos casos a dosis menores (25-75 mg/día) que cuando se usa como antidepresivo. Desafortunadamente, la CLO, como otros ADT, presenta ciertos efectos adversos (EA), algunos relacionados con su actividad anticolinérgica, como boca seca, constipación, pérdida de la acomodación, impotencia y sudoración (7); otros llegan a tener un serio impacto en la salud y son potencialmente peligrosos, como el aumento de peso, los trastornos de la memoria y las arritmias cardíacas (8, 9). La sedación es particularmente importante porque representa un efecto acumulativo sobre la SE del SNC (10).

La zimelidina es un potente inhibidor de la recaptura de 5-HT sin sus efectos anticolinérgicos; se ha probado que es efectiva como medicamento anticatapléctico sin tener efectos sobre la SE (11), pero se le ha retirado del mercado, y se le ha sustituido por otros EA. La femoxetina también es efectiva, sin embargo, hasta el 40% de los pacientes que la han tomado prefieren tomar CLO a pesar de sus EA y de no tener efecto en la SE EDS (12). Por otro lado, la fluoxetina (FLX), un antidepresivo con un mecanismo de acción similar a la

\* División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco No. 101, Col. San Lorenzo Huipulco, 14370 México, D. F.

\*\* St. Joseph Hospital, Postboks 1254, 3001 Drammen, Noruega.

**TABLA 1**  
**Datos demográficos y clínicos de los pacientes que participaron en el estudio**

Parámetros	Pacientes					Media
	1	2	3	4	5	
Sexo	M	M	F	M	M	80% M
Edad (años)	59	37	57	69	67	57.8
Edad de inicio	11	5	44	39	10	21.8
Edad al hacer el diagnóstico	38	26	47	66	57	46.8
Peso (kgs.)	68	59	111	92	96	85.2
Talla (cm.)	169	158	181	189	178	175
Medicación (mg/día):						
Anfetamina	17.5				45	31.25*
Metilfenidato		35		100		67.5*
Cloimipramina	25	87.5	0	25	37.5	43.75*

\* Calculado al dividir la dosis total entre el número de pacientes que tomaron el medicamento.

zimelelina y a la femoxetina (13), con menor número y severidad de EA que los ADT (14), también ha sido ensayada con éxito en el tratamiento sintomático de la cataplexia en un estudio abierto, a una dosis de 60 mg/día (15). Recientemente se ha demostrado que la FLX ejerce un buen efecto antidepressivo a dosis de 20 mg/día con un perfil menor de EA (16).

El objetivo de este estudio es investigar si esta dosis también es efectiva como anticatapléctico en pacientes que no toleran la CLO por sus importantes EA.

## Material y método

Participaron cinco pacientes narcolépticos (cuatro hombres y una mujer) que presentaban SE, cataplexia, alucinaciones hipnagógicas, parálisis del sueño (excepto la paciente 3), por lo menos 2 episodios de estado MOR en la prueba de latencias múltiples del dormir (17) y que eran HLA-DR2 positivos (tabla 1).

A todos ellos les producía importantes EA la CLO y a uno (la paciente 3) le era imposible tolerar los ADT por esta causa (tabla 2). A los pacientes se les consideró aptos para participar, sólo después de practicarles una historia médica, exploración física y estudios de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina). Además de la CLO (que se les

suspendió antes de iniciar el estudio) y los estimulantes, no tomaban ningún otro medicamento.

Los pacientes fueron evaluados a los 7, 21 y 42 días, por medio de un examen físico, la Escala de Somnolencia de Stanford (ESS) (18), la Escala de Impresión Clínica (ICG), la Escala de Impresión Global del Paciente (IGP), el Inventario de Depresión de Beck (19) y una escala análoga-visual para comprobar el bienestar general. La cataplexia se evaluó considerando el número de ataques, así como por una escala análoga-visual (EAV). Los EA se registraban a medida que eran referidos por los pacientes ante la pregunta directa. Los valores bioquímicos y hematológicos se determinaron al principio del estudio y después de 2 y 5 semanas de tratamiento.

Los pacientes 1 y 2 recibieron una cápsula con 20 mg de FLX al día, y los pacientes 3, 4 y 5, la recibieron tres días a la semana. Debido a que el paciente 4 presentó un efecto rebote en la cataplexia y en las alucinaciones hipnagógicas, su dosis fue incrementada a una cápsula diaria en la primera visita de control.

## Resultados

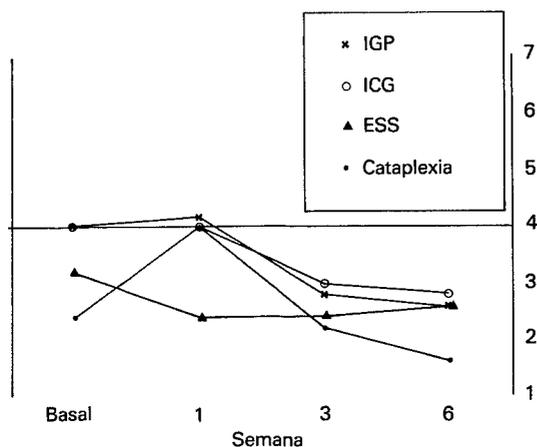
Todos los pacientes completaron el estudio, habiendo tomado el 97% de las cápsulas. No hubo cambios significativos en las pruebas de laboratorio ni en la exploración física.

Los promedios de la ICG, la IGP y la EAV muestran que se logró un control adecuado de la cataplexia con la FLX a pesar de que dos pacientes (el 2 y el 4) experimentaron cataplexia rebote, la que desapareció aproximadamente en tres semanas (figura 1). Sólo se observó una leve disminución de la SE, sin embargo la dosis de estimulantes había sido notablemente inferior (fig. 2). Se notó una leve mejoría en la Escala de Depresión y de Bienestar General con la FLX.

Todos los EA de la CLO (excepto la cefalea en el paciente 2) mejoraron extraordinariamente en un periodo de una a tres semanas de tratamiento con la FLX: un paciente informó que había disminuido su sintomatología de parálisis del sueño. Los EA de la FLX fueron leves y transitorios y sólo un paciente tuvo insomnio y otro ansiedad.

**TABLA 2**  
**Efectos adversos reportados por el uso de cloimipramina**

Efecto adverso	No. de pacientes
Boca seca	3 (pt. 3, 4, 5)
Somnolencia excesiva	3 (pt. 1, 2, 5)
Cefalea	2 (pt. 2, 4)
Impotencia	2 (pt. 1, 5)
Problemas de memoria	2 (pt. 1, 3)
Constipación	1 (pt. 4)
Palpitaciones	1 (pt. 3)
Hipotensión postural	1 (pt. 3)
Sudoración	1 (pt. 4)
Deseo de dulces/aumento de peso	1 (pt. 3)

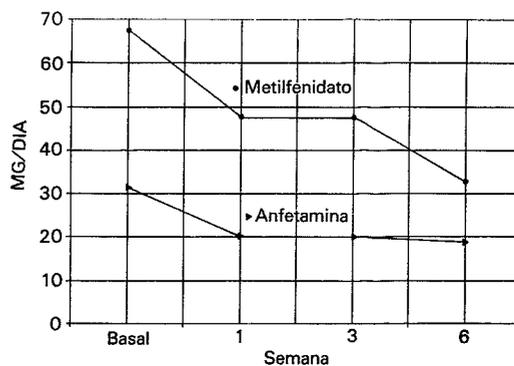


**FIGURA 1.** Promedios de los pacientes en tratamiento con fluoxetina. 1 = Mucho mejor, 7 = Mucho peor. IGP - Impresión global del paciente; CGI - Impresión clínica global; ESS - Escala Stanford de Somnolencia. Cataplexia, Número de ataques por semana.

## Discusión

Los síntomas del SNC se presentan como resultado de la intrusión del estadio MOR en la vigilia, lo que explica por qué las sustancias que lo inhiben disminuyen la sintomatología (20). La FLX ha demostrado que disminuye el estadio MOR (21).

El paciente 4 presentó rebote severo de la cataplexia: él fue el único que prefirió la CLO a la FLX para su



**FIGURA 2.** Promedio de la dosis utilizada de estimulantes (anfetamina y metilfenidato) durante el tratamiento con fluoxetina.

control posterior. La cataplexia rebote ha sido reportada como resultado de la supresión a ADT (22). En general, la FLX demostró tener un mejor perfil de EA, con una disminución en los requerimientos de estimulantes para controlar la SE (por no producir un efecto sedante) sin perder su eficacia para controlar la cataplexia.

A pesar de ser éste un pequeño estudio abierto, los resultados sugieren la posibilidad de que la FLX sea tan efectiva como la CLO en el tratamiento de la cataplexia, aunque con un mejor perfil de EA y con un requerimiento menor de estimulantes para controlar la SE. De poder demostrarse esto en estudios más grandes, prolongados, prospectivos y controlados, la FLX podría convertirse en el fármaco de elección para el tratamiento del Síndrome de Narcolepsia-Cataplexia.

## REFERENCIAS

- SOURS JA: Narcolepsy and other disturbances in the sleep-wake rhythm: a study of 115 cases with review of the literature. *J Nerv Ment Dis*, 137:525-542, 1963.
- KALES A, CARDIEUX RJ, SOLDATOS CR y cols: Narcolepsy-Cataplexy. I. Clinical and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol*, 39:164-168, 1982.
- SACHS C, MÖLLER E: The occurrence of HLA-DR2 in clinically established narcolepsy. *Acta Neurol Scand*, 75:437-439, 1987.
- THOMPSON C, SCHACHTER M, PARKES JD: Drugs for cataplexy. *Ann Neurol*, 12:62-63, 1982.
- ROSS SB, RENYI AL: Tricyclic antidepressant agents: 2. Effects of oral administration on the uptake of <sup>3</sup>H-noradrenaline and <sup>14</sup>C-5-hydroxytryptamine in slices of mid-brain-hypothalamus region of the rat. *Acta Pharmacol Toxicol*, 36:395-408, 1975.
- GUILLEMINAULT C, RAYNAL D, TAKAHASHI S, CARSKADON M: Evaluation of short-term and long-term treatment of the narcolepsy syndrome with clomipramine hydrochloride. *Acta Neurol Scand*, 54:71-87, 1976.
- JOHNSON DAW: Depression: treatment compliance in general practice. *Acta Psychiat Scand*, 63(suppl 290): 447-453, 1981.
- CASSIDY S, HENRY J: Fatal toxicity of antidepressant drugs in overdose. *Br Med J*, 295:1021-1024, 1987.
- GLASSMAN AH: Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants. *Ann Rev Med*, 35:503-511, 1984.
- AKIMOTO H, HONDA Y, TAKAHASHI Y: Pharmacotherapy in narcolepsy. *Dis Nerv Syst*, 21:704-706, 1960.
- GODBOUT R, MONTPLAISIR J: The effect of zimelidine, a serotonin-reuptake blocker, on cataplexy and daytime sleepiness of narcoleptic patients. *Clin Neuropharmacol*, 9(1):46-51, 1986.
- SCHRADER H, KAYED K, BENDIXEN MARKSET AC, TREIDENE HE: The treatment of accessory symptoms in narcolepsy: a double-blind cross-over study of a selective serotonin reuptake inhibitor (femoxetine) versus placebo. *Acta Neurol Scand*, 74:297-303, 1986.
- SCHMIDT MJ, FULLER RW, WONG DT: Fluoxetine, a highly selective serotonin reuptake inhibitor: a review of preclinical studies. *Br J Psychiatry*, 153(suppl 3): 40-46, 1988.
- LADER M, YOUNG J: Fluoxetine and the tricyclic antidepressants: the balance sheet of selectivity. *Br J Clin Pract*, 40(7, suppl 46):24-27, 1986.
- LANGDON N, SHINDLER J, PARKES JD, BANDAK S: Letter. Fluoxetine in the treatment of cataplexy. *Sleep*, 9(2):371-373, 1986.
- ALTAMURA AC, MONTGOMERY SA, WERNICKE JF: The evidence for 20 mg a day of fluoxetine as the optimal

- dose in the treatment of depression. *Br J Psychiat*, 153(suppl 3):109-112, 1988.
17. CARSKADON MA, DEMENT WC, MITLER MM, ROTH T, WESTBROOK PR, KEENAN S: Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep*, 9(4):519-524, 1986.
  18. HODDES E, ZARCONE V, SMYTHE H, PHILLIPS R, DEMENT WC: Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiol*, 10(4):431-436, 1973.
  19. BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J: *An inventory for measuring depression*. *Arch Gen Psychiat*, (4):53-63, 1961.
  20. WYAT R, FRAM D, BUCHBINDER R, SNYDER F: Treatment of intractable narcolepsy with a monoamine oxidase inhibitor. *N Eng J Med*, 285:987-991, 1971.
  21. VON BARDELEBEN U, STEIGER A, GERKEN A, HOSLBOER F: Pharmacoendocrine and sleep-EEG characteristics of fluoxetine in normal controls. *Br J Clin Practice*, 40(7 suppl 46):34-40, 1986.
  22. SCHARF MB, FLETCHER KA: Rebound cataplexy: a complication of drug withdrawal in narcolepsy. *Sleep Res*, 17:246, 1988.