



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PITOLISANT EN EL  
TRATAMIENTO DE LA NARCOLEPSIA: REVISIÓN  
SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: WILLIAN ISRAEL ORBE ORBE**

**DIRECTORA: DRA. YADIRA ALEXANDRA GALÁN AVECILLAS**

**AZOGUES – ECUADOR**

**2025**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PITOLISANT EN EL  
TRATAMIENTO DE LA NARCOLEPSIA: REVISIÓN  
SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: WILLIAN ISRAEL ORBE ORBE**

**DIRECTORA: DRA. YADIRA ALEXANDRA GALÁN AVECILLAS**

**AZOGUES – ECUADOR**

**2025**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

**Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**

**WILLIAN ISABEL ORBE ORBE** portador de la cédula de ciudadanía N° **0302805783**. Declaro ser el autor de la obra: **“Eficacia y seguridad del Pitolisant en el tratamiento de la narcolepsia: revisión sistemática”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

**Azogues, 25 de junio de 2025**



F: .....

**Willian Isael Orbe Orbe**

**C.I. 0302805783**

Azogues, 25/06/2025

## CERTIFICACIÓN DE DIRECTOR DE TESIS

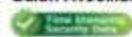
MD. YADIRA ALEXANDRA GALÁN AVECILLAS  
DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: **Eficacia y seguridad del Pitolisant en el tratamiento de la narcolepsia: revisión sistemática**, realizado por la estudiante: **Willian Isael Orbe Orbe**, con documento de identidad: **0302805783**, previo a la obtención del título de **Médico** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros impuestos, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.



Yadira Alexandra  
Galán AVECILLAS



YADIRA ALEXANDRA GALÁN  
AVECILLAS  
CI: 0103181020

## 1. AGRADECIMIENTO

En todo este largo caminar académico, existieron varios momentos en los cuales Dios y la vida me dieron la oportunidad de convivir con personas especiales en diferentes aspectos para mi formación profesional, es por ellos que debo registrar en este documento a seres humanos que me apoyaron día a día y siguen siendo parte de mi éxito.

Agradezco profundamente a Dios, en su Santísima Trinidad, que mediante su bendición me gratificó de luz, y a sus dones mediante el Espíritu Santo por haber llenado mi ser con el fuego de su sabiduría. Así mismo, a la Santísima Virgen María quien es la madre de todos los seres humanos y quien está dispuesta a bendecirnos y consolarnos en todo momento. También a mi intercesora académica Santa Gema Galgani quien es la patrona de quienes buscan la salud de los enfermos.

A mi familia, el pilar fundamental en mi vida; ellos sinónimo de valentía, inspiración y fortaleza en los estados más complicados de mi vida personal y académica. De una manera especial al Reverendo Padre Mario Orbe, quién es el familiar incondicional en mi formación que con su palabra y sus actos hacen en mí el camino correcto en conjunto con mi madre, Rina Orbe quien está siempre en todo momento para apoyarme y brindarme todo cuando ella no tenía nada.

Un abrazo sincero a mi papá, hermanos, tíos, primos y abuelos. Así también a los hermanos misioneros, Hermanito Salvador y Finita quienes en conjunto con los demás me inculcaron en el camino de Cristo. En mi trayecto universitario tuve la dicha de convivir con diversas personas que me brindaron su sincera amistad apoyándome en todo momento, en especial a la prestigiosa Universidad Católica de Cuenca por los 7 años de estancia académica sumándose a mi preparación sus docentes y autoridades.

Muchas gracias a mis amigos y compañeros de aula, internado; sobre todo a Johnny, Jaime, Sebastián, Martín, Jonatan y Hailys. Todos ellos, cada quien con su forma de ver las situaciones

de la vida siempre estuvieron en su debido momento para compartir y aprender experiencias que hoy en día son satisfactorias.

Por último, mi especial agradecimiento a la Dra. Yadira Galán, quien con sus conocimientos me acepto y apoyo en la elaboración de mi tesis y para finalizar plasmo la frase que dice:  
¡QUERED AQUELLO, IR POR ELLO!

- Dios les bendiga siempre. Infinitas gracias.

## **2. DEDICATORIA**

Las personas que añoramos por desempeñar el bienestar común de la sociedad deben tener presente el don de servicio a los más necesitados buscando el éxito y la victoria en conjunto encaminados en el amor, la empatía y la fraternidad mutua. Es por ello que, deseo dedicar este presente trabajo a cada una de las personas que confiaron en mí, que de una u otra manera me brindaron su tiempo y sus sentimientos en todo este trayecto.

Así mismo, de manera importante dedico este trabajo a todos los pacientes que sin condición alguna me capacitaron en mi formación como médico, que me enseñaron la parte humana y misericordiosa de la medicina.

También, quiero dedicar el presente a los próximos seres humanos que Dios decidirá quién me acompañen en la vida, y así mediante su bendición pueda desempeñar con dedicación y fortaleza.

### 3. RESUMEN

Eficacia y seguridad del Pitolisant en el tratamiento de la narcolepsia: revisión sistemática

Willian Isael Orbe Orbe, Yadira Alexandra Galán Avecillas

Universidad Católica de Cuenca, wiorbeo83@est.ucacue.edu.ec

**Título:** Eficacia y seguridad del Pitolisant en el tratamiento de la narcolepsia: revisión sistemática. **Objetivo:** Determinar la eficacia y seguridad del pitolisant en el tratamiento de la narcolepsia. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática conforme a PRISMA 2020, utilizando las bases de datos Scopus, PubMed, Science Direct, SciELO y Cochrane Library. Se incluyeron estudios científicos publicados entre 2020 y 2025: ensayos clínicos aleatorizados, meta-análisis y artículos completos en español o inglés sobre pacientes diagnosticados con narcolepsia. La búsqueda utilizó Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH), combinados con operadores booleanos AND y OR. **Resultados:** Se incluyeron 15 estudios tras aplicar herramientas como STROBE, GRADE y OXFORD. Se excluyeron 100 por no cumplir criterios metodológicos y 181 por criterios de selección. **Discusión:** El pitolisant se presenta como alternativa eficaz y segura para la narcolepsia, reduciendo somnolencia diurna excesiva (SDE) y cataplejía, mejorando la calidad de vida. Su perfil de seguridad es favorable, con efectos adversos leves y transitorios. **Limitaciones:** Se identifican sesgos de publicación y citación, dificultades con estudios duplicados, exclusión de idiomas distintos al inglés y español, y falta de datos sobre efectos a largo plazo. **Conclusiones:** El pitolisant es una opción terapéutica eficaz y segura en narcolepsia, con bajo potencial de abuso y perfil de efectos adversos reducido.

*Palabras clave:* eficacia, narcolepsia, Pitolisant, seguridad

#### 4. ABSTRACT

##### *Efficacy and Safety of Pitolisant in the Treatment of Narcolepsy: A Systematic Review*

**Title:** Efficacy and Safety of Pitolisant in the Treatment of Narcolepsy: A Systematic Review.

**Objective:** To determine the efficacy and safety of pitolisant in the treatment of narcolepsy.

**Methods:** A systematic review was conducted in accordance with PRISMA 2020 guidelines, using the databases Scopus, PubMed, ScienceDirect, SciELO, and Cochrane Library. Scientific studies published between 2020 and 2025 were included randomized clinical trials, meta-analyses, and full-text articles in Spanish or English on patients diagnosed with narcolepsy. The search incorporated Health Sciences Descriptors (DeCS) and Medical Subject Headings (MeSH), combined with Boolean operators AND and OR.

**Results:** Fifteen studies were included after applying tools such as the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE), Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), and OXFORD. A total of 100 studies were excluded because they did not meet the methodological criteria, and 181 were excluded based on the selection criteria.

**Discussion:** Pitolisant is presented as an effective and safe therapeutic option for narcolepsy, reducing excessive daytime sleepiness (EDS) and cataplexy, improving quality of life. Its safety profile is favorable, with mild and transient adverse effects.

**Limitations:** The review identified publication and citation biases, difficulties with duplicate studies, exclusion of languages other than English and Spanish, and a lack of data on long-term effects.

**Conclusions:** Pitolisant is an effective and safe therapeutic option for narcolepsy, demonstrating low abuse potential and a favorable adverse effect profile.

**Keywords:** Efficacy, narcolepsy, pitolisant, safety

## CONTENIDO

|  |     |
|--|-----|
| 1. DEDICATORIA.....                                    | V   |
| 2. AGRADECIMIENTO .....                                | III |
| 3. RESUMEN .....                                       | VI  |
| 4. ABSTRACT.....                                       | VII |
| CAPÍTULO I.....  | 1   |
| 1.1. INTRODUCCIÓN .....                                | 1   |
| 1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....                  | 3   |
| 1.3. JUSTIFICACIÓN.....                                | 4   |
| 1.4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....                   | 5   |
| 1.5. OBJETIVOS .....                                   | 6   |
| 1.5.1. OBJETIVO GENERAL .....                          | 6   |
| 1.5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS .....                     | 6   |
| CAPÍTULO II .....                                      | 7   |
| 2. MARCO TEÓRICO .....                                 | 7   |
| 2.1. LA NARCOLEPSIA.....                               | 7   |
| 2.1.1. Definición y clasificación.....                 | 7   |
| 2.1.2. Epidemiología.....                              | 7   |
| 2.1.3. Fisiopatología de la narcolepsia.....           | 8   |
| 2.1.4. Manifestaciones clínicas .....                  | 9   |
| 2.1.5. Evaluación Integral y Diagnóstico .....         | 9   |
| 2.2. TERAPÉUTICA DE LA NARCOLEPSIA .....               | 12  |
| 2.2.1. Tratamiento no Farmacológico .....              | 12  |
| 2.2.2. Tratamientos Farmacológicos .....               | 12  |
| 2.3. PITOLISANT .....                                  | 13  |
| 2.3.1. Descripción general y mecanismo de acción ..... | 13  |
| 2.3.2. Farmacocinética .....                           | 13  |
| 2.3.3. Farmacodinamia .....                            | 14  |
| CAPÍTULO III.....                                      | 15  |
| 3. METODOLOGÍA .....                                   | 15  |
| 3.1. TIPO DE ESTUDIO .....                             | 15  |
| 3.2. DISEÑO DE ESTUDIO.....                            | 15  |
| 3.2.1. Revisión de la literatura médica.....           | 15  |
| 3.2.2. Selección de estudios.....                      | 15  |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 3.2.3. | Extracción de datos .....                             | 15 |
| 3.3.   | ANÁLISIS DE DATOS .....                               | 16 |
| 3.3.1. | Síntesis de la literatura.....                        | 16 |
| 3.3.2. | Comparación de estudios .....                         | 16 |
| 3.4.   | CONSIDERACIONES ÉTICAS.....                           | 16 |
| 3.4.1. | Ética en la investigación .....                       | 16 |
| 3.5.   | LIMITACION POTENCIAL.....                             | 16 |
| 3.5.1. | Sesgos de publicación.....                            | 16 |
| 3.6.   | CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....                       | 16 |
| 3.6.1. | CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....                          | 16 |
| 3.6.2. | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....                           | 17 |
| 3.7.   | FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA ..... | 17 |
| 3.8.   | EVALUACIÓN DEL SESGO Y CERTEZA DE LA EVIDENCIA .....  | 18 |
| 4.     | CAPÍTULO IV.....                                      | 19 |
| 4.1.   | RESULTADOS .....                                      | 19 |
|        | CAPÍTULO V.....                                       | 29 |
| 5.     | DISCUSIÓN.....  | 29 |
|        | CAPÍTULO VI.....                                      | 33 |
| 6.     | LIMITACIONES .....                                    | 33 |
|        | CAPÍTULO VII.....                                     | 35 |
| 7.     | CONCLUSIONES.....                                     | 35 |
|        | CAPÍTULO VIII.....                                    | 36 |
| 8.     | RECOMENDACIONES.....                                  | 36 |
|        | REFERENCIAS .....                                     | 37 |
|        | ANEXOS .....  | 41 |
|        | CRONOGRAMA.....                                       | 43 |

# CAPÍTULO I

## 1.1. INTRODUCCIÓN

La Narcolepsia es una condición neurológica crónica caracterizada principalmente por la presencia de somnolencia diurna excesiva (SDE), constantemente por cuadros de cataplejía, lo que significa que deteriora importantemente la calidad de vida de las personas que sufren de este trastorno. Durante décadas, la destreza del manejo terapéutico de esta enfermedad ha implicado un reto, debido a que los tratamientos convencionales no siempre demuestran la eficacia esperada o no son adecuadamente tolerables. En este escenario, el pitolisant ha surgido como una alternativa favorable, debido a que su mecanismo de acción favorece al bloqueo de los receptores H3 de histamina en el sistema nervioso central (SNC), actuando como antagonista o agonista inverso lo que contribuye a la liberación de histamina para desencadenar el estado de alerta y vigilia. (1)

La guía europea más reciente, publicada en 2021 por la European Academy of Neurology (EAN), la European Sleep Research Society (ESRS) y la European Narcolepsy Network (EU-NN) avalan la eficacia del pitolisant en la disminución de la SDE y la recuperación de eventos catapléjicos en los narcolépticos por lo que es una opción terapéutica válida. Esta indicación es importante para aquellos enfermos que no tienen una adecuada respuesta a terapias convenciones en donde se incluía a los estimulantes convencionales como el metilfenidato y las anfetaminas, así como el modafinilo, antidepressivos tricíclicos e inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina (venlafaxina). (2) (3)

Además, la aprobación por la U.S. Food and Drug Administration en el tratamiento de los episodios de cataplejía en adultos fortalece la solidificación de sus datos con referencia a la eficacia y seguridad. Donde, la dosis de pitolisant de hasta 40mg/día no solo demuestra que disminuye significativamente la somnolencia, sino que también

desencadena mejorías en parámetros clínicos relevantes lo que contribuye positivamente en la optimización del tratamiento sin evidenciar un incremento en el riesgo de abuso a comparación de otros estimulantes. (2) (3)

Un estudio de 2024 desarrollado en China por Jiang et al, evalúa el balance-riesgo de las terapias centradas a la narcolepsia y ha puesto en conocimiento que el pitolisant brinda un perfil terapéutico competitivo debido a su destreza en la mejora de la sintomatología cardinal de la enfermedad, de esta manera disminuye la demanda de tratamientos complementarios y en términos favorables el compromiso al cumplimiento del tratamiento y mejoras en la calidad de vida. Esta cualidad conlleva un valor especial en el contexto clínico, debido a que la seguridad a largo plazo es de prioridad en el manejo de este trastorno. (4)

## **1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La narcolepsia, un trastorno neurológico crónico que impacta de manera significativa la calidad de vida de quienes lo padecen. Se manifiesta a través de síntomas característicos como la somnolencia diurna excesiva, episodios de cataplejía, parálisis de sueño y alucinaciones hipnagógicas e hipnopómpicas; estas alteraciones perturban profundamente el equilibrio entre el sueño y vigilia, generando consecuencias sustanciales en la cotidianidad, el desempeño cognitivo y la integración psicosocial del paciente. (1) (2)

En el abordaje farmacológico clásico de esta enfermedad está basado en gran medida al uso de estimulantes del SNC y antidepresivos que desencadenan un alivio sintomático corto y parcial, donde su efectividad a largo plazo se ve comprometida y limitada por la tolerabilidad que presentan los narcolépticos. En este sentido, la búsqueda y el desarrollo de métodos terapéuticos con dinámicas novedosas se solidifican como una necesidad crucial para mejorar en el manejo de esta afección neurológica. (2) (3)

La problemática importante definitivamente se centra en la necesidad de evaluar de forma sistemática la efectividad y seguridad del pitolisant en los pacientes narcolépticos. Esta investigación será ideal para entender el verdadero alcance de este medicamento, además de ser fundamental para sustentar un cambio en el abordaje terapéutico de una patología que representa retos considerables para la población médica.

### **1.3. JUSTIFICACIÓN**

La importancia de encontrar nuevos procedimientos terapéuticos para la narcolepsia es cada vez más urgente. Las opciones de medicamentos contemporáneos no siempre aportan opciones sostenibles y duraderas que a menudo presentan efectos secundarios por lo que limitan su empleo a largo plazo además de ser una patología conocida aún sigue siendo una batalla clínica compleja principalmente al momento del diagnóstico y tratamiento, es así que las personas no solo deben priorizar un tratamiento eficaz sino también vigilar que brinden un perfil de seguridad idóneo.

Este medicamento representa una terapia novedosa y prometedora por su diferente mecanismo de acción al actuar sobre los receptores H3 y protagonista en la modulación de otros neurotransmisores que rigen el estado de vigilia. Dicho esto, ofrecería una innovadora mayor eficacia en los cuadros enfermos de SDE y cataplejía sin evidenciar eventos que resultan de los estimulantes tradicionales; no obstante, algunas investigaciones preliminares demuestran resultados positivos y con efectos secundarios como cefalea, insomnio, náuseas; pero se requieren que sean tratados a profundidad para solidificar y confirmar la efectividad y seguridad en varios contextos clínicos.

El presente trabajo brindará no solo determinar la viabilidad como opción terapéutica de primera línea en la narcolepsia, sino que extender el juicio científico sobre esta enfermedad para así entender y mejorar las condiciones de vida guiadas de un tratamiento más específico y acoplado a sus necesidades. De manera opcional, esta investigación tiene la competencia de promover el conocimiento para el ejercicio de una medicina más exacta, personalizada a las necesidades personales aportando un progreso esencial en la medicina actual centrada al tratamiento de condiciones o enfermedades crónicas y debilitantes como la narcolepsia.

#### 1.4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Para la formulación de la pregunta de investigación de esta revisión sistemática se empleará la estrategia PICO (Paciente, Población – Intervención – Comparador – Resultados), herramienta de utilidad para conocer y establecer los criterios de selección: inclusión y exclusión. También contribuirá a la sistematización de información agilizando la búsqueda y elección de artículos científicos.

| ELEMENTO                               | DESCRIPCIÓN   |
|--|---|
| <b>P:</b><br><b>paciente/población</b> | Pacientes diagnosticados con Narcolepsia, sin restricción de edad y sexo.   |
| <b>I: intervención</b>                 | Aplicación del Pitolisant como tratamiento farmacológico.   |
| <b>C: comparador</b>                   | Placebo o tratamiento convencional como el modafinilo, oxibato de sodio, etc.   |
| <b>O: resultados</b>                   | <ul style="list-style-type: none"><li>- Eficacia: disminución de la SDE, cataplejía y mejoras en la calidad de vida.</li><li>- Seguridad: presencia de eventos adversos, tolerabilidad y efectos secundarios.</li></ul> |

**PREGUNTA: En pacientes con trastornos del sueño diagnosticados de Narcolepsia:**

**¿Cuál es la eficacia y seguridad del Pitolisant en el tratamiento de la narcolepsia?**

Realizado por Orbe W

## **1.5. OBJETIVOS**

### **1.5.1. OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la eficacia y seguridad del Pitolisant en el tratamiento de la narcolepsia.

### **1.5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Analizar la evidencia científica disponible con relación a la eficacia del pitolisant en la disminución de la somnolencia diurna excesiva y los cuadros de cataplejía en pacientes narcolépticos, con la finalidad de establecer su potencial terapéutico en este ámbito.
- Evaluar los efectos adversos reportados sobre el pitolisant, para establecer un perfil de seguridad que permita una mejor comprensión de sus riesgos y beneficios en el tratamiento de la narcolepsia.
- Comparar la eficacia y seguridad del pitolisant con otros tratamientos farmacológicos actualmente empleados en el manejo de la narcolepsia, a fin de posicionarlo dentro de las opciones terapéuticas disponibles.

## CAPÍTULO II

### 2. MARCO TEÓRICO

#### 2.1. LA NARCOLEPSIA

La Narcolepsia es un fenómeno neurológico crónico que altera la funcionalidad del cerebro en la regulación de los ciclos de vigilia y sueño. (5) Caracterizado por la típica somnolencia diurna excesiva (SDE) y manifestaciones relacionadas a la intrusión de elementos del sueño REM (Movimientos Oculares Rápidos) en los estados de vigilia. (6)

##### 2.1.1. Definición y clasificación

La Clasificación Internacional de Trastorno del Sueño, 3ra edición (ICSD-3) del año 2023, esta patología se divide en dos principales (5) (6):

- Narcolepsia Tipo I (NT1): por presentar SDE y presencia de cataplejía desencadenada con niveles bajos de hipocretina-1 o también conocida como orexina-A demostrada en el líquido cefalorraquídeo (LCR). (7)
- Narcolepsia Tipo II (NT2): Episodios de SDE, a excepción de cataplejía y niveles normales de hipocretina-1 en el LCR. (7)

##### 2.1.2. Epidemiología

La Narcolepsia aproximadamente se estima que afecta 1 entre 2,000 a 4,000 casos según la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de pacientes narcolépticos de la Sociedad Española de Neurología (7). Aunque otras fuentes abarcan entre 20 y 60 casos por cada 100,000 habitantes pero la prevalencia puede variar dependiendo la zona geográfica, en la NT1 considerada la forma más investigada y parece tener uniformidad en diferentes poblaciones; por otra parte, la NT2 un completo desafío en su diagnóstico y el rango de edades que para presentar la clínica de la enfermedad suele ser bimodal, con picos en la adolescencia (15 años) y la cuarta década de la vida (35 años). (8)

### **2.1.3. Fisiopatología de la narcolepsia**

Redactar la fisiopatología de este trastorno es primero entender el ciclo de sueño y vigilia donde este periodo está normalizado por vías neuronales específicas a nivel hipotalámico, aquí existe la estimulación del neurotransmisor orexina-A, conocida también como hipocretina-1 que excita las neuronas encargadas de la vigilia en el cerebro (8). En este sentido, el neurotransmisor desencadena el aumento de la actividad del cerebro y reduce el sueño de movimientos oculares rápidos, conocido como REM (9).

En la NT1 desencadenada por la pérdida de un gran número de neuronas (90%) que tienen la función de secretar hipocretina-1, lo que da inicio a una inhibición funcional para mantener la vigilia y presentar alteraciones del sueño REM, así también existe una desorganización del ciclo normal del sueño. En cambio, en el tipo II conocida por ser de causa incierta y no existe la pérdida neuronal con niveles normales en LCR de orexina-A y sin cataplejía. (9)

Los estados catapléjicos se presentan como resultado de la disminución de las células de orexina-A y desencadenar en gran magnitud una inhibición de las células postsinápticas que se encuentran localizadas en las motoneuronas anteriores de la asta medular; entonces, hipotéticamente ante una causa específica se define a esta alteración como una lesión autoinmune teniendo como protagonista las células T que atacan directamente a las células de orexina-A. (10) Además, se ha descrito que la presencia de esta patología también está relacionada con antecedentes familiares, interacción del antígeno de histocompatibilidad (HLA) DQB1\*0602C como evidencian estudios recientes, por ejemplo; la investigación de casos y controles en pacientes brasileños (PubMed - 2024), en un estudio de cohorte en pacientes 78 pacientes chinos (Frontiers in Neurology - 2024). (10) (11)

En casos extremos puede desencadenarse por lesiones cerebrales que alteran el funcionamiento adecuado de células neuronales de orexina como también sus proyecciones nerviosas. (11)

#### **2.1.4. Manifestaciones clínicas**

Las características clínicas clásicas obedecen a una tétrada que corresponde a somnolencia diurna crónica, alucinaciones hipnagógicas, cataplejía y parálisis de sueño; aunque se ha descrito también como un cuadro de cinco cualidades a las que se añaden alteraciones en el sueño. (11)

#### **2.1.5. Evaluación Integral y Diagnóstico**

La evaluación de pacientes con somnolencia diurna crónica, especialmente aquellos con sospecha de narcolepsia, requiere un enfoque integral que combine una anamnesis detallada, un examen físico exhaustivo y pruebas diagnósticas específicas. A continuación, se detalla el proceso de evaluación y diagnóstico, fundamentado en las guías actuales y la práctica clínica. (11)

#### **Anamnesis y Evaluación del Sueño**

La piedra angular del diagnóstico de trastornos del sueño es una anamnesis meticulosa. Los clínicos deben recopilar información exhaustiva sobre los patrones de sueño del paciente, incluyendo la duración, calidad, frecuencia de despertares nocturnos y la presencia de siestas diurnas. Es crucial indagar sobre episodios de parálisis del sueño o alucinaciones, que son síntomas distintivos de la narcolepsia. (12)

Para cuantificar la severidad de la somnolencia diurna y evaluar la calidad del sueño, se emplean herramientas estandarizadas como la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS), que mide la probabilidad de quedarse dormido en diversas situaciones, y el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI), que proporciona información sobre la calidad

general del sueño. Además, los diarios de sueño, en los que los pacientes registran sus horarios de sueño y vigilia, siestas y despertares, que son fundamentales para identificar patrones y anomalías que apoyen el diagnóstico. (12)

### **Examen Físico**

Aunque la narcolepsia no presenta hallazgos físicos específicos, un examen físico completo es esencial para descartar otras causas de somnolencia diurna excesiva. Este incluye (12):

- **Evaluación General:** Medición de signos vitales e índice de masa corporal (IMC), dado que la obesidad está frecuentemente asociada con la narcolepsia. (13)
- **Examen Neurológico:** Evaluación del estado mental, incluyendo nivel de conciencia, orientación, memoria y concentración, así como la revisión de los pares craneales para descartar disfunciones neurológicas. (13)
- **Identificación de Cataplejía:** Búsqueda de pérdida súbita de tono muscular desencadenada por emociones intensas, un signo característico de la narcolepsia. (13)
- **Sistema Respiratorio:** Inspección de las vías aéreas superiores para descartar obstrucciones, aunque no suelen estar relacionadas con la narcolepsia. Se puede observar un aumento en la circunferencia del cuello en pacientes narcolépticos. (13)
- **Sistemas Cardíaco y Endócrino:** Evaluación para excluir condiciones como arritmias o hipotiroidismo que puedan causar fatiga o somnolencia. (13) (14)

### **Procedimientos Diagnósticos**

El diagnóstico definitivo de la narcolepsia se fundamenta en los criterios clínicos establecidos por dos referencias internacionales actualizados: el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, Quinta Edición, Texto Revisado (DSM-5-TR,2022) y la *Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño*, Tercera Edición, Texto Revisado (ICSD-3-TR,2023). Ambos coinciden en exigir la presencia de episodios recurrentes de una necesidad imperiosa e incontrolable de dormir, que se presenten al menos tres veces por semana durante un mínimo de tres meses, acompañados de al menos uno de los criterios diagnósticos complementarios siguientes que permiten confirmar la enfermedad (14):

- **Cataplejía:** Episodios breves de pérdida bilateral de tono muscular con conciencia preservada, desencadenados por emociones intensas. (14)
- **Deficiencia de Hipocretina:** Niveles de hipocretina-1 en líquido cefalorraquídeo  $\leq 110$  pg/mL o  $\leq 1/3$  de los valores en sujetos sanos. (14)
- **Pruebas de Sueño:** Polisomnografía nocturna que muestra una latencia de sueño REM  $\leq 15$  minutos, o una prueba de latencia múltiple del sueño (MSLT) con una latencia media del sueño  $\leq 8$  minutos y  $\geq 2$  períodos de inicio de sueño REM (SOREMPs). (14)

Las pruebas diagnósticas clave incluyen:

- **Polisomnografía (PSG):** Un estudio del sueño nocturno que registra parámetros fisiológicos para evaluar la arquitectura del sueño e identificar anomalías. (14)  
(15)
- **Prueba de Latencia Múltiple del Sueño (MSLT):** Realizada al día siguiente de la PSG, mide el tiempo necesario para conciliar el sueño en una serie de

oportunidades de siesta y detecta la presencia de SOREMPs. Un resultado positivo para narcolepsia muestra una latencia media del sueño  $\leq 8$  minutos y  $\geq 2$  SOREMPs. (14) (15)

Además, las pruebas de laboratorio pueden respaldar el diagnóstico:

- **Niveles de Hipocretina/Orexina:** La medición de hipocretina-1 en líquido cefalorraquídeo, con niveles bajos o indetectables, es altamente sugestiva de narcolepsia. Esta prueba es particularmente útil cuando los resultados de la MSLT son difíciles de interpretar. (16) (17)
- **Tipificación de HLA:** Aunque no se realiza de rutina, la presencia del alelo HLA-DQB1\*0602 es común en pacientes narcolépticos, pero no es diagnóstica debido a su alta prevalencia en la población general. (16) (17)

## 2.2. TERAPÉUTICA DE LA NARCOLEPSIA

### 2.2.1. Tratamiento no Farmacológico

- Higiene de calidad de sueño: Manteniendo horarios normales de sueño-vigilia, evitando el consumo de alcohol y cafeína al momento de acostarse de esta manera se asegura un ambiente de sueño adecuado. (18)
- Siestas Prolongadas: Entre 15 a 20 minutos principalmente en el día. (18)
- De igual manera el ajuste en el estilo de vida regulando su entorno laboral o académico guiada bajo la educación y apoyo psicológico. (18)

### 2.2.2. Tratamientos Farmacológicos

Se debe tener presente que la terapéutica debe ser de manera individual según la sintomatología del paciente (19):

**Somnolencia Diurna Excesiva:** Agentes promotores de la vigilia como el modafinilo, antagonistas H3 (pitolisant) e inhibidores de la recaptación de dopamina y norepinefrina. (19)

**Oxibatos:** Como el Oxibato de sodio y los de bajo contenido de sodio de utilidad por la eficacia en el tratamiento de la cataplejía y sueño fragmentado. (19)

**Estimulantes tradicionales:** Metilfenidato y anfetaminas. (19)

### **2.3. PITOLISANT**

#### **2.3.1. Descripción general y mecanismo de acción**

Es el único representante y primer medicamento descrito como antagonista selectivo del recepto de histamina H3, localizados presinápticamente las neuronas incluyendo las histaminérgicas en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo. En donde al bloquear los receptores H3 presinápticos el pitolisant aumenta la síntesis como también la secreción de histamina cerebral, esta es fundamental en la promoción y mantenimiento de la vigilia, por otra parte, el estado de alerta se ve mejorado por el aumento de histamina en áreas cerebrales como la corteza e hipotálamo reduciendo la SDE. (20)

#### **2.3.2. Farmacocinética**

Se administra por vía oral, se absorbe de manera adecuada y alcanza las concentraciones en plasma aproximadamente a las 4 horas, su metabolización se desarrolla en el hígado gracias a las enzimas hepáticas del citocromo P450, CYP2D6 y CYP3A4 y la eliminación del organismo son entre las 10-12 horas a través de la orina en forma de metabolitos, es por esto que la administración es de dosis única de hasta 40mg. (21)

### **2.3.3. Farmacodinamia**

Conocido por su alta afinidad y selectividad por los receptores H3 donde interactúa como antagonista que bloquea la inhibición tónica de la histamina endógena sobre los propios receptores y en consecuencia una desinhibición de las neuronas histaminérgicas. Al existir el aumento de la señalización de la histamina desencadena los efectos promotores de la vigilia. (22)

## **CAPÍTULO III**

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1. TIPO DE ESTUDIO**

Se elaboró un análisis a profundidad sobre varios artículos científicos para realizar un estudio de revisión sistemática de tipo cuantitativo.

#### **3.2. DISEÑO DE ESTUDIO**

##### **3.2.1. Revisión de la literatura médica**

La investigación de la literatura inició con una revisión sistemática extensa relacionada con la eficacia y seguridad de del pitolisant en el tratamiento de la narcolepsia buscando estudios clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis como también publicaciones de importancia en bases médicas científicas como PubMed, Scopus, SciELO, Science Direct, Neurology y Cochrane Library.

##### **3.2.2. Selección de estudios**

Se eligieron estudios que valoren estrictamente la eficacia y seguridad del pitolisant en la narcolepsia, en donde se incluyeron aspectos relacionados a los trastornos del sueño, narcolepsia, terapéutica del pitolisant, efectos secundarios y reacciones adversas del pitolisant, tratamiento para la cataplejía, calidad de vida, secuelas emocionales y fisiológicas.

##### **3.2.3. Extracción de datos**

Se reunió información de investigaciones relevantes de estudios seleccionados, aplicando detalles sobre el diseño del estudio, tamaño de la muestra, tasas de eficacia y seguridad en el tratamiento de la narcolepsia y datos del pitolisant.

### **3.3. ANÁLISIS DE DATOS**

#### **3.3.1. Síntesis de la literatura**

Se realizó una síntesis de la literatura resumiendo los hallazgos de los estudios incluidos y evaluar la eficacia y seguridad del pitolisant en el tratamiento de la narcolepsia.

#### **3.3.2. Comparación de estudios**

Se llevo a cabo una comparación entre varios estudios identificando las diferencias en las tasas de efectividad y seguridad, diferentes poblaciones y contexto clínicos.

### **3.4. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

#### **3.4.1. Ética en la investigación**

Se asegura la investigación de acuerdo a principios éticos relacionada a la investigación médica respetando las normas de confidencialidad y privacidad de los datos obtenidos.

### **3.5. LIMITACION POTENCIAL**

#### **3.5.1. Sesgos de publicación**

La revisión de la literatura puede estar mediada por sesgos de publicación, debido a que las investigaciones con resultados negativos pueden no estar presentes como en los positivos.

### **3.6. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

#### **3.6.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- **Tipo de estudio:** Artículos científicos, estudios observacionales, metaanálisis y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) que evalúen la eficacia y seguridad del pitolisant en pacientes con narcolepsia.
- **Población:** Estudios realizados en pacientes con diagnóstico definitivo de narcolepsia tipo I y II, sin restricción de sexo.

- **Intervención:** Uso de pitolisant como tratamiento principal o coadyuvante.
- **Resultados evaluados:** Estudios que demuestren la eficacia y seguridad del pitolisant.
- **Idioma:** Publicaciones en inglés y español
- **Periodo:** Estudios publicados entre el 2020 y 2025.
- **Acceso:** Estudios completos y libres.

### 3.6.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- **Tipo de estudio:** Estudios en animales y modelos in vitro, editoriales, cartas de editor, opiniones de expertos, cartas al editor, resúmenes de congreso sin publicación completa.
- **Falta de enfoque:** Trabajos que no evalúen específicamente el empleo de pitolisant o no demuestren su diferencia respecto a otras alternativas.
- **Información insuficiente:** Estudios que no evidencien los resultados concretos o claro sobre la eficacia y seguridad.
- **Duplicación:** Estudios duplicados o que se aprecien los mismos datos en otras fuentes sin reportar información nueva.
- **Idioma:** Estudios en idiomas diferentes al español e inglés

### 3.7. FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Los datos para la investigación fueron recopilados a partir de bases de renombre como Scopus, PubMed, Neurology, Science Direct y Cochrane Library; considerando solamente publicaciones basadas en los últimos 5 años (2020-2025). Se identificaron y seleccionaron estudios disponibles en idioma inglés y español, los mismos que fueron

interpretados sin ninguna dificultad. Para agilizar la búsqueda bibliográfica se emplearon palabras claves que representen el tema de investigación como **narcolepsy, pitolisant, efficacy, safety**; así como la utilidad de booleanos y la combinación de estos operadores como **AND y OR**.

**Tabla N.1: Estrategia y lista de los datos buscados en las bases de datos Scopus, PubMed, Science Direct, Scielo, Neurology y Cochrane Library**

| Base de datos científicas | Método de búsqueda                                    | No. de artículos encontrados | Idioma           | Tipo de documento     |
|---------------------------|---|------------------------------|------------------|-----------------------|
| SCOPUS                    | Eficacia y seguridad del pitolisant en la narcolepsia | 41                           | Español – Inglés | Artículos de revisión |
| NEUROLOGY                 |   | 11                           | Español – Inglés | Artículos de revisión |
| PUBMED                    |   | 26                           | Español – Inglés | Artículos de revisión |
| SCIENCE DIRECT            |   | 185                          | Español – Inglés | Artículos de revisión |
| SCIELO                    |   | 0                            | Español – Inglés | Artículos de revisión |
| COCHRANE LIBRARY          |   | 37                           | Español – Inglés | Artículos de revisión |

Realizado por Orbe W

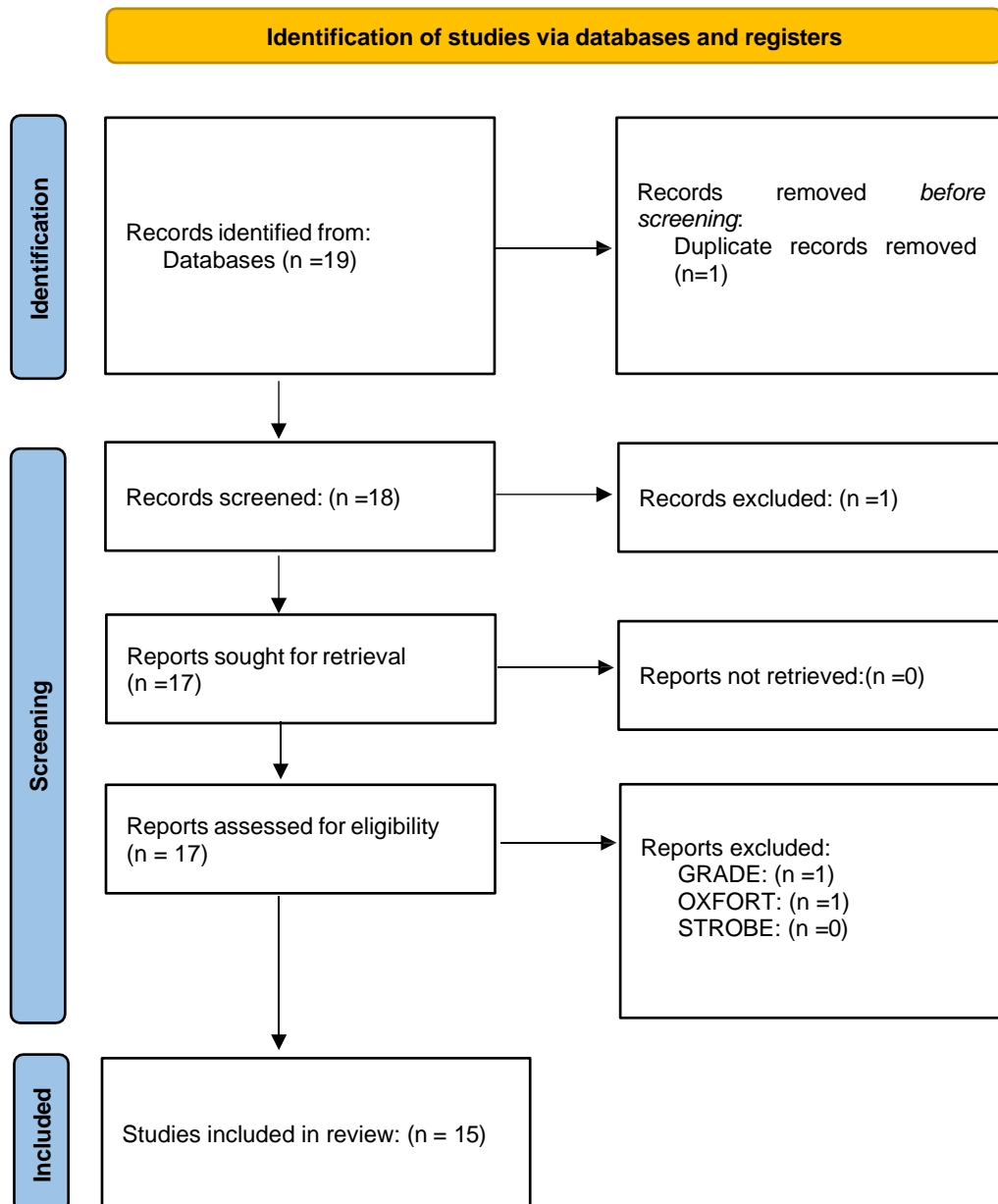
### 3.8. EVALUACIÓN DEL SESGO Y CERTEZA DE LA EVIDENCIA

Para realizar la revisión sistemática se aplicó el sistema **OXFORD Y GRADE** (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) para calificar la calidad de la evidencia científica y determinar la fuerza de las recomendaciones. El sesgo se evaluó con la guía **STROBE** (Strengthening the Reporting of Studies in Epidemiology) y así realizar una evaluación crítica rigurosa en los estudios incluidos.

## 4. CAPÍTULO IV

### 4.1. RESULTADOS

Diagrama de Flujo PRISMA 2020



Haddaway, N. R., Page, M. J., Pritchard, C. C., & McGuinness, L. A. (2022). PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis Campbell Systematic Reviews, 18, e1230. <https://doi.org/10.1002/cl2.1230>

Realizado por Orbe W

Se encontraron un total de 19 estudios, una publicación fue removida por estar duplicada, una eliminada por no relacionarse con el tema de investigación además de no vincularse con los objetivos propuestos quedó en total 17 artículos para su lectura en su totalidad, de los cuales, mediante la aplicación de las escalas de confiabilidad y credibilidad, **quince estudios** fueron tomados en cuenta para su correcto abordaje como se muestra en la tabla a continuación:




**Tabla N.2: Análisis de calidad y sesgo de estudios individuales**

| Referencia               | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K | L | M | N | PUNTOS | CALIDAD |
|--------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--------|---------|
| Dauvilliers et al., 2023 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 11     | ALTA    |
| Wang et al., 2021        | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 13     | ALTA    |
| HARMONY 3., 2020         | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 12     | ALTA    |
| Fabara et al., 2024      | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 11     | ALTA    |
| Lehert y Soeke., 2020    | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 12     | ALTA    |
| Watson et al., 2021      | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 11     | ALTA    |
| Meskill et al., 2022     | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 11     | ALTA    |
| Chein et al., 2022       | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 12     | ALTA    |
| Zhou et al., 2024        | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 11     | ALTA    |
| Winter et al., 2023      | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 12     | ALTA    |
| Bassetti et al., 2023    | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 11     | ALTA    |
| Scammell et al., 2025    | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 12     | ALTA    |
| Szakacs et al., 2021     | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 11     | ALTA    |
| Lang et al., 2023        | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 11     | ALTA    |
| Davis et al., 2022       | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | 12     | ALTA    |

Realizado por Orbe W

**Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies**

- (A) Was the research question or objective in this paper clearly stated?
- (B) Was the study population clearly specified and defined?
- (C) Was the participation rate of eligible persons at least 50 %?
- (D) Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?
- (E) Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided?
- (F) For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured?
- (G) Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed?
- (H) For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)?
- (I) Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?
- (J) Was the exposure(s) assessed more than once over time? (
- (K) Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?
- (L) Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?
- (M) Was loss to follow-up after baseline 20 % or less?
- (N) Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?

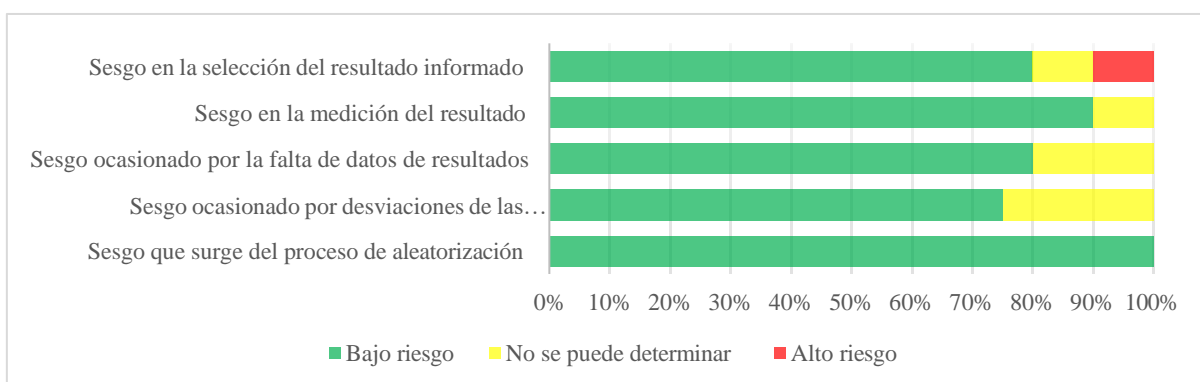
| Semaforización por pregunta  |  | Calidad POR PUNTAJE |
|--|--|---------------------|
| <br>APLICA                 |  | ALTA (11-14)        |
| <br>No se puede determinar |  | MEDIA (6-10)        |
| <br>No aplicable           |  | BAJA (0-5)          |

La mayoría de los estudios analizados presentan una calidad metodológica elevada, con puntuaciones que oscilan entre 11 y 14 sobre un máximo de 14 puntos. Ocho estudios calidad alta: 11 puntos; 6 estudios con puntuación 12 y un estudios con la calificación de trece puntos. Este alto nivel de calidad general refleja una adecuada formulación de los objetivos, una clara delimitación de la población estudiada y una coherencia en las mediciones empleadas. Si bien se identificaron algunas limitaciones menores, principalmente en lo referente a la justificación del tamaño muestral y al control de factores de confusión, estas no comprometen de forma significativa la validez de los hallazgos.

Los ECA ofrecen evidencia solida sobre la eficacia y seguridad del pitolisant en el tratamiento de la narcolepsia, tanto en población adulta como en adolescentes. Ambos estudios fueron diseñados con un enfoque multicéntrico, doble ciego y con una secuencia de aleatorización adecuadamente implementada, junto con un ocultamiento riguroso de la asignación y una aplicación ciega de las intervenciones. **La evaluación del riesgo sesgo mediante la herramienta RoB 2 indicó un riesgo bajo** en todos los dominios, respaldando la solidez metodológica de los ensayos. Además, los desenlaces fueron

preespecificados, medidos con instrumentos validados y reportados con transparencia, mientras que las pérdidas de seguimiento fueron mínimas y justificadas, sin desviaciones relevantes que comprometieran la validez de los resultados. En conjunto, estos estudios no solo evidencian una alta adherencia a los principios de buena práctica clínica, sino que también refuerzan la confianza en la eficacia del pitolisant como una opción terapéutica válida.

**Gráfico N.1: Evaluación del riesgo sesgo según RoB2**



Realizado por Orbe W

### Interpretación

Como se aprecia en el gráfico de riesgo de sesgo, este proporciona una representación clara y detallada de la calidad metodológica de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática. El desglose por dominios permite identificar con precisión las áreas donde podrían existir limitaciones. En este sentido, más del 80 % de los estudios evaluados presentan un riesgo bajo de sesgo, lo que respalda la validez y relevancia de los resultados obtenidos. Por otro lado, menos del 20 % de los estudios muestran un riesgo de sesgo moderado a alto, lo que reafirma que, en términos generales, los hallazgos se sustentan en una metodología sólida y adecuada para los fines de esta revisión.

**Tabla N.3: Lista de estudios incluidos en la investigación según los criterios de selección**

| N. | Estudio                       | Población (P)   | Intervención (I)                            | Comparador (C)       | Resultado (O)   |
|----|-------------------------------|---|---|----------------------|---|
| 1  | Wang et al.,2021 (23)         | 678 pacientes con narcolepsia y apnea obstructiva del sueño.            | Pitolisant 35mg día                         | Placebo              | Reducción importante en la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) de 6pt a comparación del placebo de 2.5pt y aumento en latencia de sueño; riesgo relativo de eventos adversos emergentes al tratamiento (EAET) de 1.37 y el insomnio fue el único riesgo significativo. |
| 2  | Fabara et al., 2021 (24)      | 216 pacientes con Narcolepsia.  | Pitolisant 35,6 mg día de siete a 8 semanas | Placebo y modafinilo | El pitolisant fue superior al placebo; 19,0 y 19.5 respectivamente en la ESS, presentaron efectos adversos menos comunes y de corta duración en comparación al modafinilo.  |
| 3  | Lehert y Zsoeke 2020 (25)     | 94 pacientes con Narcolepsia Tipo I-II.                                 | Pitolisant 35mg día por 8 semanas           | Modafinilo y placebo | Pitolisant no evidenció inferioridad considerable al modafinilo en la ESS (-0,69; [-2,18; 0,79]), pero mostró superioridad en la disminución de la cataplejía con un perfil de seguridad favorable.   |
| 4  | Dauvilliers et al., 2023 (26) | 110 niños y adolescentes con narcolepsia acompañado o no de cataplejía. | Pitolisant 30 mg día                        | Placebo              | Reducción de -6.3pt en el grupo del pitolisant y -2.4 placebo en la ESS. Mejoramiento considerable en los   |

|   |                             |  |   |                                   |   |
|---|-----------------------------|--|---|-----------------------------------|---|
|   |                             |  |   |                                   | síntomas de la narcolepsia, perfil similar observado en adultos.  |
| 5 | HARMONY 3 study., 2020 (27) | Adultos que presentan Narcolepsia con o sin cataplejía. Pacientes (n = 102, 75)  | Pitolisant 40mg día por un año                  | Sin comparador directo o placebo. | Reducción promedio de 4.3 puntos en la ESS con una disminución de hasta un 64% en cuadros de cataplejía parcial y un 75% en los totales y en los efectos adversos se observó cefalea, insomnio y nauseas.   |
| 6 | Meskill et al., 2022 (28)   | Adultos con Narcolepsia. La población de análisis 61 pacientes en el estudio HARMONY 1 (pitolisant, n = 31; placebo, n = 30) y 105 pacientes en el estudio HARMONY CTP (pitolisant, n = 54; placebo, n = 51) | Pitolisant (hasta 35.6 mg/día) de 7 a 8 semanas | Placebo                           | Reducción de somnolencia diurna excesiva y cataplejía; tamaños del efecto y NNT favorables al pitolisant. La respuesta al tratamiento se definió para la somnolencia diurna excesiva de dos maneras: (a) reducción en la puntuación ESS $\geq 3$ o puntuación ESS final $\leq 10$ y (b) puntuación ESS final $\leq 10$ . La respuesta al tratamiento se definió para la cataplejía como una reducción $\geq 25\%$ , $\geq 50\%$ o $\geq 75\%$ en la tasa semanal de cataplejía. |
| 7 | Watson et al., 2021 (29)    | 166 adultos con Narcolepsia  | Pitolisant (hasta 35.6 mg/día)                  | Placebo                           | Inicio de respuesta clínica en 2-3 semanas para somnolencia y cataplejía.   |
| 8 | Chien et al., 2022 (30)     | 2504 adultos con Narcolepsia   | Pitolisant, modafinilo, solriamfetol,           | Placebo                           | Evaluación comparativa de eficacia y seguridad; pitolisant y oxibato  |

|    |                            |  |   |                                     |   |
|----|----------------------------|--|---|-------------------------------------|---|
|    |                            |  | oxibato de sodio  |                                     | mostraron mayor eficacia.<br>El solriamfetol obtuvo la máxima puntuación según el cambio en el MWT y fue superior a pitolisant (DME 0,45; IC del 95 %: 0,02-0,88) y al modafinilo (DME 0,42; IC del 95 %: 0,05-0,79)  |
| 9  | Zhou et al., 2024 (31)     | 25260 adultos con Narcolepsia  | Pitolisant, oxibato de sodio, solriamfetol, modafinilo  | Placebo                             | Análisis de eventos adversos; pitolisant asociado a menor incidencia de efectos adversos graves.  |
| 10 | Winter et al., 2023 (32)   | 41 adultos con narcolepsia que desarrollaron tolerancia al modafinilo. | Pitolisant durante fines de semana (terapia alternante) | Monoterapia continua con modafinilo | Reducción de la somnolencia diurna (ESS de 18.2 a 12.6), disminución del 41% en la dosis de modafinilo y mejora en la calidad de vida. La EDS mejoró en la ESS (basal: 18,2 ± 4,2; seguimiento: 12,6 ± 4,0; p < 0,0001) y la UNS (basal: 25,8 ± 7,9; seguimiento: 18,9 ± 5,9; p < 0,0001). La CVRS mejoró significativamente. |
| 11 | Bassetti et al., 2023 (33) | 95 pacientes con narcolepsia   | Pitolisant (8.9 a 35.6 mg)                              | Placebo                             | Reducción en la Escala de Somnolencia de Epworth en 5.8 pt y de 3.4 pt con el placebo   |
| 12 | Scammell et al., 2025 (34) | 106 adultos con Narcolepsia I  | Pitolisant (4.5 a 35.6 mg/día)                          | Placebo                             | Mayor efectividad que el placebo para reducir la tasa de cataplejía semanal (75 vs 35%) en la reducción relativa con respecto a las tasas iniciales de 7 a 9 episodios por semana.  |

|    |                           |                               |  |                                     |  |
|----|---------------------------|-------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| 13 | Szakacs et al., 2021 (35) | 120 pacientes con narcolepsia | Pitolisant (10 a 45.6 mg)                                | Placebo                             | Reducción en la Escala de Somnolencia de Epworth en 7.8 pt y de 4.5 pt con el placebo  |
| 14 | Lang et al., 2023 (36)    | 71 adultos con narcolepsia.   | Pitolisant durante fines de semana (terapia alternante). | Monoterapia continua con modafinilo | Reducción de la somnolencia diurna (ESS de 17.4 a 11.2), disminución del 38% en la dosis de modafinilo y mejora en la calidad de vida.   |
| 15 | Davis et al., 2022 (37)   | 166 adultos con Narcolepsia.  | Pitolisant (hasta 30.5 mg/día) durante 8 semanas         | Placebo                             | La respuesta al tratamiento se definió para la somnolencia diurna excesiva de dos maneras: Reducción en la puntuación ESS $\geq 4$ o puntuación ESS final $\leq 8$ y puntuación ESS final $\leq 9$ . |

Realizado por Orbe W

La búsqueda de documentos se realizó en las bases de datos Scopus, PubMed, Neurology, Science Direct, SciELO y Cochrane Library, empleando las palabras clave "Eficacia", "Seguridad", "Narcolepsia" y "Pitolisant", combinadas mediante los operadores booleanos AND y OR. Se filtraron los resultados por año de publicación (2020-2025) e idioma (español e inglés), identificando inicialmente 300 artículos. Tras eliminar literatura gris, estudios duplicados y aplicar los criterios de inclusión. Se seleccionaron 19 artículos para su lectura. Luego, se evaluó la calidad de estos estudios utilizando la declaración STROBE, OXFOT, GRADE para tener 15 artículos y de esta manera asegurar una adecuada presentación, como también minimizar sesgos en los resultados.

**Tabla N.4: Eficacia y seguridad del pitolisant en el tratamiento de la narcolepsia (2020-2025)**

| Estudio (año)            | Diseño y población   | Eficacia  | Seguridad  | Efectos adversos                             |
|--------------------------|--|---|--|--|
| Chein et al., 2021       | Metaanálisis de 4 ECA con 678 pacientes diagnosticados de narcolepsia.                         | Reducción ESS: menos de 2.86 puntos; aumento en la latencia de sueño: +3.14min y mejora del EQ-5D mayor a 3.5 puntos.                                   | Riesgo relativo de EAET: 1.37 siendo el insomnio el único significativo. | Nauseas, cefalea y vómitos.                  |
| Fabara et al., 2021      | Estudio sobre el pitolisant en la Narcolepsia.   | El pitolisant es superior al placebo en la reducción de ESS, también; los efectos adversos son menos comunes y de menor duración que con el modafinilo. | El perfil de seguridad fue favorable.                                    | Ansiedad, cefalea, insomnio.                 |
| Lehert y Zsoeke 2020     | Metaanálisis comparativo ente el pitolisant y el modafinilo en pacientes con narcolepsia I     | El pitolisant no fue inferior al modafinilo en la reducción de ESS e importantemente en la reducción de cuadros de cataplejía.                          | Perfil de seguridad favorable.   | Náuseas, vómitos, cefalea y ansiedad         |
| HARMONY 3 study., 2020   | Estudio abierto realizado a largo plazo en adultos con narcolepsia con y sin cataplejía.       | Reducción del promedio de 4.3 puntos en la ESS y mayor reducción de la cataplejía parcial en un 64% y un 75% en cuadros totales.                        | Efectos adversos comunes como cefalea, insomnio y nauseas.               | Náuseas, vómitos                             |
| Dauvilliers et al., 2023 | ECA doble ciego comparado entre el pitolisant y modafinilo en pacientes con narcolepsia tipo I | Mejora importante en los síntomas de la narcolepsia y reducción en los episodios de cataplejía.   | Perfil de seguridad similar al observado en adultos.                     | Cefalea leve                                 |
| Meskill et al., 2022     | Doble ciego, multicéntrico; 94 adultos con narcolepsia   | Reducción significativa de la somnolencia (ESS) y cataplejía  | Bien tolerado  | Cefalea (18.1%), insomnio, náuseas, ansiedad |

|                       |  |  |  |   |
|-----------------------|--|--|--|---|
| Watson et al., 2021   | Análisis de dos ECA previos (HARMONY 1 y CTP)                    | Respuesta clínica evidente en 2-3 semanas  | Similar a placebo  | No se reportaron nuevos efectos adversos relevantes.  |
| Chien et al., 2022    | 19 estudios; adultos con narcolepsia (NT1 y NT2)                 | Pitolisant mostró eficacia moderada; comparable a oxibato  | Perfil de seguridad favorable                                      | Menor incidencia de EA comparado con modafinilo y oxibato   |
| Zhou et al., 2024     | FAERS (EE.UU.); adultos tratados con pitolisant u otros fármacos | No aplica  | Pitolisant con menor tasa de EA graves que oxibato y solriamfetol. | Insomnio, ansiedad, menor tasa de hospitalización   |
| Winter et al., 2023   | 41 adultos con tolerancia al modafinilo                          | Disminución de ESS (18.2 a 12.6), reducción del 41% en dosis de modafinilo   | Sin eventos graves.  | Somnolencia leve en primeros días, sin abandono del tratamiento   |
| Bassetti et al., 2023 | ECA doble ciego comparado entre el pitolisant y placebo.         | Pitolisant mostró eficacia moderada; comparable al placebo   | Perfil de seguridad tolerable con mínimos efectos adversos.        | Cefalea (18.1%), insomnio, náuseas, ansiedad  |
| Scammell et al., 2025 | Análisis del ECA   | Mejoría significativa en los síntomas narcolépticos y disminución en la frecuencia de los episodios de cataplejía. | Efectos adversos comunes como cefalea, insomnio y náuseas.         | Reacciones adversas poca frecuentes como: Hipersensibilidad, alteraciones del gusto, tinitus, visión borrosa. |

Realizado por Orbe W

## CAPÍTULO V

### 5. DISCUSIÓN

La evidencia recopilada respalda consistentemente la eficacia del pitolisant como una alternativa terapéutica útil en el tratamiento de la narcolepsia, especialmente en pacientes con intolerancia a otros estimulantes o con necesidad de un perfil de seguridad más favorable. La mayoría de los estudios incluidos, tanto ensayos clínicos aleatorizados (ECA) como metaanálisis y revisiones sistemáticas, coinciden en una mejora significativa de los síntomas cardinales de la enfermedad, en particular la somnolencia excesiva diurna (SED) y los episodios de cataplejía.

En el metaanálisis de Chien que integra datos de cuatro ECA con 678 pacientes, se evidenció una reducción moderada en la escala de somnolencia de Epworth (ESS) y un aumento en la latencia del sueño, junto con una mejora en la calidad de vida medida por el EQ-5D. Aunque se reportó un incremento relativo de eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET), el insomnio fue el único efecto significativamente más frecuente, lo que sugiere un perfil de seguridad aceptable. (30)

En línea con estos hallazgos, Fabara señalan que el pitolisant no solo es superior al placebo en cuanto a reducción de la ESS, sino que además presenta una menor frecuencia e intensidad de efectos adversos en comparación con el modafinilo. Este hallazgo es particularmente relevante en pacientes con contraindicaciones para estimulantes tradicionales o con historial de efectos adversos. (24)

Asimismo, Lehert y Zsoeke mostraron que el pitolisant no fue inferior al modafinilo, tanto en la reducción de la SED como en la disminución de los episodios de cataplejía, consolidando su utilidad como tratamiento de primera línea (25). Esta eficacia comparable se refuerza con el ECA de Dauvilliers realizado en el año 2023, donde

también se evidenció una mejora clínica significativa con un perfil de seguridad similar al observado en adultos previamente tratados. (26)

En estudios a largo plazo como el HARMONY, se observó una reducción sostenida en los niveles de ESS y una disminución importante en los episodios de cataplejía parcial y total, lo que sugiere una eficacia mantenida en el tiempo. De igual forma, en el estudio de Meskill reportaron una disminución significativa de los síntomas narcolépticos, con buena tolerancia general al tratamiento. (28)

El análisis de Watson reafirma una rápida instauración del efecto terapéutico, con una respuesta clínica observable en las primeras semanas, mientras que Chien, concluye que el pitolisant presenta una eficacia comparable al oxibato de sodio, aunque con menor incidencia de eventos adversos. Este aspecto es clave en la elección del tratamiento, especialmente en poblaciones vulnerables. (29)

Por otro lado, los datos farmacovigilancia de Zhou, extraídos del sistema FAERS, indican que el pitolisant presenta una menor tasa de eventos adversos graves comparado con otros fármacos aprobados para la narcolepsia, como oxibato y solriamfetol. Además, Winter reporta que el pitolisant permitió reducir en un 41% la dosis de modafinilo en pacientes previamente dependientes de este último, sin efectos adversos relevantes. (32)

En conjunto, estos hallazgos sustentan el uso del pitolisant como un tratamiento eficaz y seguro, con ventajas clínicas importantes sobre otras opciones farmacológicas. No obstante, se debe considerar que la heterogeneidad metodológica de los estudios y la limitada representación de ciertos subgrupos de pacientes podrían limitar la generalización de los resultados. Futuras investigaciones, especialmente comparativas y de largo plazo, serán esenciales para consolidar su perfil terapéutico y optimizar su integración en las guías clínicas. (31)

La integración de la evidencia demostrada en los presentes estudios permite elaborar y solidificar que el pitolisant es una opción para un tratamiento viable y eficaz en el manejo de la narcolepsia. Existe, una reducción de la ESS y la disminución de los cuadros de cataplejía que son parámetros que se interrelacionan para dar una respuesta en la mejora global de la calidad de vida de los enfermos, lo cual es la meta final del tratamiento en los trastornos del sueño. (29)

Sin embargo, es importante tener en cuenta que la heterogeneidad en el diseño de los estudios y las poblaciones evaluadas plantea la necesidad de ejecutar investigaciones adicionales que profundicen el análisis de subgrupos, tales como diferencia de respuestas entre narcolepsia I y II y también, en distintos rangos etarios. La existencia de estudios con diseños abiertos y el uso de comparadores variados también sugiere la convivencia de futuros ensayos de mayor rigor metodológico que permitan confirmar la consistencia de estos hallazgos a largo plazo. (32)

El pitolisant, al ofrecer una eficacia considerable y comparable siendo superior a los tratamientos clásicos y contar con un perfil favorable de seguridad representa un avance importante en la terapéutica de la narcolepsia. Su mecanismo de acción centrado en la modulación del sistema histaminérgico lo diferencia de otros medicamentos lo ubica como una opción renovada que resulta útil en enfermos que no respondan a terapias convencionales. (35)

Las implicaciones clínicas de estos hallazgos son relevantes, ya que demuestra que la aplicación del pitolisant en los protocolos de tratamientos puede mejorar significativamente la adherencia y calidad de vida de los pacientes. También, la evidencia de los estudios recientes favorece la necesidad de profundizar la investigación en torno a

este fármaco, evaluando la eficacia en poblaciones específicas además de explorar posibles combinaciones farmacéuticas que potencialicen sus efectos beneficiosos. (36)

Finalmente, la evidencia actual respalda la eficacia y seguridad del pitolisant en los pacientes narcolépticos, pero aun así se requiere seguir en la investigación para afinar su aplicación en la práctica clínica como también sus beneficios a muy largo plazo. La integración de los presentes estudios refuerza el valor del pitolisant como opción terapéutica y sienta de bases para la elaboración de futuras investigaciones encaminadas a optimizar el manejo integral de la narcolepsia. (37)

## CAPÍTULO VI

### 6. LIMITACIONES

En primer punto, existe la posibilidad de un sesgo de publicación de estudios con resultados negativos. Es decir que, la literatura científica suele favorecer las publicaciones que demuestren efectos positivos o estadísticamente significativos. Es por esto, que es probable que estudios sobre el pitolisant con resultados neutros, no concluyentes o negativos no se hayan publicado o no sean accesibles. En donde, si tal sesgo estuviera presente, la eficacia demostrada en esta revisión reportada de los estudios antes descritos puede representar una sobrestimación del verdadero efecto terapéutico del fármaco.

Vinculado a lo anterior, el sesgo de citación que comúnmente involucra la publicación o la difícil localización de la literatura gris, de la misma manera puede influir en las conclusiones. Donde, la evidencia analizada en este trabajo se centra principalmente en artículos publicados y revisado por pares. Pero, en el caso de existir datos de relevancia sobre el tema investigado en fuentes no publicadas o de difícil acceso, estos evidentemente pueden no haber sido capturados, omitiendo importantemente información valiosa e incluyendo los resultados preliminares que no llegaron a una publicación completa.

Así también, otro factor a considerar es el sesgo de publicación duplicada. Aunque se lleva a cabo estrategias para identificar y excluir estudios duplicados durante el proceso previo de revisión rigurosa existe la posibilidad de que los mismos datos o estudios de pacientes que sean reportados en múltiples publicaciones de forma que dificulten la detección como duplicados. Si este fuera el caso, ciertos hallazgos podrían estar sobrevalorados en la síntesis de la evidencia.

El sesgo de idioma desencadena un factor primordial debido a que se podría haber omitido estudios relevantes sobre el pitolisant en otros idiomas que no sea el español e inglés y esto limitaría la generalización global de los hallazgos y excluir datos o información de publicaciones específicas no representadas en la literatura de los idiomas seleccionados. Por otra parte, el empleo de comparadores variados en los distintos estudios también dificulta la evaluación comparativa de la eficacia y seguridad del pitolisant frente a todo el espectro de alternativas terapéuticas.

Finalmente, algo importante que, aunque varios estudios reportan perfiles de seguridad favorables, la evaluación de los efectos adversos a muy largo plazo o de situaciones raras que pueden suscitarse requieren periodos de observación extensos y cohortes muy grandes que podrían no estar completamente cubiertos en esta literatura.

Todas las limitaciones escritas anteriormente no invalidan los hallazgos presentados, que sugieren un perfil beneficio-riesgo favorable para el pitolisant, si no que subrayan la importancia de la interpretación cautelosa de los resultados y refuerzan la necesidad, ya destacada de investigaciones extras, metodológicamente robustas y que aborden subgrupos específicos y resultados a largo plazo para continuar afinando el papel del pitolisant en la práctica clínica.

## CAPÍTULO VII

### 7. CONCLUSIONES

- **Eficacia terapéutica del pitolisant:** Los resultados analizados demuestran que el pitolisant reduce de manera significativa la somnolencia diurna excesiva y los episodios de cataplejía en pacientes narcolépticos. Estos hallazgos avalan el potencial terapéutico del pitolisant como agente activador de la histamina cerebral, confirmando los beneficios observados en el primer objetivo específico y estableciendo una base sólida para su incorporación en protocolos de tratamiento de primera línea.
- **Perfil de seguridad y tolerabilidad:** Atendiendo al segundo objetivo específico, la evaluación de los efectos adversos reportados revela que el pitolisant posee un perfil de seguridad favorable, con reacciones adversas principalmente leves. La mejora global en la calidad de vida y la ausencia de efectos cognitivos relevantes contrastan positivamente con otros psicoestimulantes clásicos, lo que refuerza una comprensión equilibrada de riesgos y beneficios y ofrece confianza a clínicos y pacientes en su uso a largo plazo.
- **Comparación con tratamientos convencionales:** Conforme al tercer objetivo específico, la comparación frente a modafinilo, metilfenidato y oxibato de sodio sitúa al pitolisant como una opción terapéutica competitiva, con eficacia comparable en el control de la somnolencia diurna y ventajas diferenciales en términos de perfil de tolerabilidad y mecanismo de acción no dopaminérgico. Estos atributos posicionan al pitolisant como una alternativa valiosa en la práctica clínica.

## CAPÍTULO VIII

### 8. RECOMENDACIONES

- **Considerar el pitolisant como opción terapéutica de primera línea:** Demostrada su eficacia en la importante reducción de la SDE y la cataplejía, sumado a su perfil de seguridad favorable, se recomienda considerar este fármaco como una opción de primera línea en el tratamiento de la narcolepsia.
- **Monitoreo en poblaciones especiales:** Se debe tener precaución al administrar pitolisant en personas con insuficiencia hepática o renal moderada siempre ajustando la dosis según sea necesario y así mismo se recomienda la monitorización a pacientes psiquiátricos o enfermedades cardíacas.
- **Fomentar la indagación adicional en poblaciones pediátricas y subgrupos:** Sin embargo, estudios han demostrado el empleo de este medicamento en niños de 6 años en adelante con narcolepsia, pero aun así se requiere más investigación para solidificar pautas de dosificación y seguridad en estas poblaciones y como en subgrupos específicos es decir en pacientes con narcolepsia tipo II.

## REFERENCIAS

1. Leone N, Caperelli L. PR Newswire. [Online]; 2020. Acceso 7 de Abril de 2025. Disponible en: <https://www.prnewswire.com/news-releases/harmony-biosciences-receives-fda-approval-for-expanded-use-of-wakix-pitolisant-for-the-treatment-of-cataplexy-in-adult-patients-with-narcolepsy-301152078.html>.
2. Li S, Junyi Y. Pitolisant for Treating Patients with Narcolepsy. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2020; 13(2): p. 79-84.
3. Bioprojet. Bioprojet Pharma. [Online].; 2022. Acceso 5 de Abril de 2025. Disponible en: <https://www.bioprojet.es/rpp-narcolepsia/narcolepsia-y-pitolisant-de-la-eficacia-y-la-seguridad-al-balance-beneficio-riesgo/>.
4. Jiang C, Qian J, Jiang X, Zhang S, Junxian Z, Wang H. Is pitolisant safe for clinical use? A retrospective pharmacovigilance study focus on the post-marketing safety. *PubMed*. 2024; 12(1).
5. Feti C, Yigit Can G. CLASSIFICATION OF SLEEP DISORDERS. 3rd ed. DEMIR H, editor. France: Livre de Lyon; 2023.
6. Chavda V, Chaurasia B, Umana GE, Tomasi SO, Lu B, Montemurro N. Narcolepsy-A Neuropathological Obscure Sleep Disorder: A Narrative Review of Current Literature. *Brain Sci*. 2022; 12(11).
7. Morse AM, Yun Kim S, Harris , Shelby , Gow M. Narcolepsy: Beyond the Classic Pentad. *CNS Drugs*. 2025; 9(22).
8. Pizza F, Plazzi G, Dauvilliers Y. Narcolepsy. *Journal of Sleep Research*. 2022; 31(4).
9. Quirós Porras F, Andrés CGJ. Narcolepsia: un síndrome de somnolencia diurna con impacto en la calidad de vida. *Revista Médica Sinergia*. 2023; 8(8).
10. Sum-Ping O, Emanuel M. What Is Narcolepsy? *JAMA*. 2023; 329(20): p. 1802.
11. Latorre D, Sallusto F, Bassetti C, Kallweit U. Narcolepsy: a model interaction between immune system, nervous system, and sleep-wake regulation. *PubMed*. 2022; 44(5).
12. Hanin C, Arnulf I, Maranci JB, Lecendreux M, Levinson DF, Coen D. Narcolepsy and psychosis: A systematic review. *PubMed*. 2021; 144(1): p. 28-42.

13. Bassetti C, Kallweit U, Vignaytelli L, plazzi G, Lecendreux M. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *European Journal of Neurology*. 2021; 28(9): p. 2815-2830.
14. Anderson D. Narcolepsy: A clinical review. *PubMed*. 2021; 34(6): p. 20-25.
15. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition ed.: DSM library*; 2023.
16. Lamb YN. Pitolisant: A Review in Narcolepsy with or without Cataplexy. *CNS drugs*. 2020; 34(1): p. 207-218.
17. Li S, Yang JY. Pitolisant for treating patients with narcolepsy. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2020; 13(2).
18. Keam SJ. Keam, S. J. (2023). Pitolisant: pediatric first approval. *Pediatric Drugs*. 2023; 25(4): p. 483-488.
19. Nandhini J, Karthikeyan E, Jegatheshwaran C, Vignesh K, Muthuboopathi G, Rajeshkumar S. Pitolisant nanofibers: A promising frontier in drug delivery for narcolepsy - Formulation, optimisation, and characterization insights. *Biomedical Technology*. 2024; 6(1): p. 9-16.
20. Pepin JL, Attati V, Caussé C, Verbraecken J, Hedner J, Lecomte I. Long-Term Efficacy and Safety of Pitolisant for Residual Sleepiness Due to OSA. *CHEST*. 2024; 165(3): p. 692-703.
21. Triller A, Pizza F, Lecendreux M, Lea L, Rezaei R. Real-world treatment of pediatric narcolepsy with pitolisant: A retrospective, multicenter study. *Sleep Medicine*. 2023; 103(1): p. 62-68.
22. Testelmans D, Lehert P, Asin J, Imschoot J, Caussé C. Efficacy and safety of pitolisant in residual excessive daytime sleepiness for patients with obstructive sleep apnea adhering to continuous positive airway pressure therapy in the HAROSA studies: An individual patient meta-analytical approach. *Sleep Medicine*. 2025; 129(1): p. 1-7.
23. Wang J, Xiang L, Tianyi W, Yang S, Xu Z, Xu JGH, et al. Pitolisant versus placebo for excessive daytime sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea: A meta-analysis from randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2021; 167.
24. Fabara SP, Ortiz JF, Sohail AAHJ, Altamimi A, Tama B, Pakel UK. Efficacy of Pitolisant on the Treatment of Narcolepsy: A Systematic Review. *Cureus*. 2021; 13(7).

25. Lehert P, Szoeki C. Comparison of modafinil and pitolisant in narcolepsy: a non-inferiority meta-analytical approach. *Drugs Context*. 2020; 8(9).
26. Dauvilliers Y, Lecendreux M, Lammers GJ, Franco P, Poluektov M, Caussé C, et al. Safety and efficacy of pitolisant in children aged 6 years or older with narcolepsy with or without cataplexy: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *LANCET NEUROLOGY*. 2023; 22(4): p. 303-311.
27. Dauvilliers YAI, Szakács Z, Scart-Grés C, Lecomte I, Caussé C, Schwartz JC. Long-Term Evaluation of Safety and Efficacy of Pitolisant in Narcolepsy: HARMONY 3 Study (S46.009). *Neurology*. 2020; 19(1).
28. Meskill GJ, Davis C, Zarycranski D, Doliba M, Schwartz JC, Dayno JM. Clinical Impact of Pitolisant on Excessive Daytime Sleepiness and Cataplexy in Adults With Narcolepsy: An Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *CNS Drugs*. 21; 36(1): p. 61-69.
29. Watson NF, Davis CW, Zarycranski D, Vaughn B, Dayno JM, Dauvilliers Y, et al. Time to Onset of Response to Pitolisant for the Treatment of Excessive Daytime Sleepiness and Cataplexy in Patients With Narcolepsy: An Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *CNS Drugs*. 2021; 35(1): p. 1303-1315.
30. Chien PY, Kuo CY, Lin MH, Chang YYHCC. Pharmacological Interventions for Excessive Daytime Sleepiness in Adults with Narcolepsy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(21).
31. Zhou X, Chen J, Xu B, Chen L. Evaluation of pitolisant, sodium oxybate, solriamfetol, and modafinil for the management of narcolepsy: a retrospective analysis of the FAERS database. *Front Pharmacol*. 2024; 15(1).
32. Winter Y, Lang C, Kallweit U, Apel D, Fleischer V, Erick E, et al. Pitolisant-supported bridging during drug holidays to deal with tolerance to modafinil in patients with narcolepsy. *Sleep Medicine*. 2023; 112(1): p. 116-121.
33. Bassetti C, Dauvilliers Y, Lammers G, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurology*. 2023; 12(11).
34. Scammell TE, Benca R, Eichler AF. Tratamiento de la narcolepsia en adultos. *UpToDate*. 2025; 1(2).

35. Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, Poverennona I, Krylov S, Jankovic S. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology*. 2021; 16(3).
36. Lang C, Apel D, Winter Y, Kallweit U, Fleischer V, Erick E, et al. Pitolisant-supported bridging during drug holidays to deal with tolerance to modafinil in patients with narcolepsy. *Sleep Medicine*. 2023; 112(1).
37. Davis C, Zarycranski D, Meskill GJ, Doliba M, Schwartz JC, Dayno JM. Clinical Impact of Pitolisant on Excessive Daytime Sleepiness and Cataplexy in Adults With Narcolepsy: An Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *CNS Drugs*. 2022; 36(1): p. 61-69.

## ANEXOS

Tabla N.5: Clasificación de niveles de evidencia Oxford

| Grado de recomendación | Nivel de evidencia                         | Tratamiento, prevención, etiología y daño   | Pronóstico e historia natural   | Diagnóstico  | Diagnóstico diferencial y estudios de prevalencia  | Estudios económicos y análisis de decisión  |
|------------------------|--|---|---|--|--|---|
| <b>A</b>               | <b>1a</b>                                  | RS con homogeneidad de EC controlados con asignación aleatoria  | RS de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables, en la misma dirección y validados en diferentes poblaciones  | RS de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y en diferentes centros clínicos  | RS con homogeneidad de estudios de cohortes prospectivas   | RS con homogeneidad de estudios económicos de nivel 1   |
|                        | <b>1b</b>                                  | EC individual con intervalo de confianza estrecho   | Estudios de cohortes individuales con un seguimiento mayor de 80% de la cohorte y validados en una sola población   | Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico | Estudio de cohortes prospectiva con buen seguimiento   | Análisis basado en costes o alternativas clínicamente sensibles; RS de la evidencia; e incluyendo análisis de la sensibilidad                   |
| <b>B</b>               | <b>1c</b>                                  | Eficiencia demostrada por la práctica clínica. Considera cuando algunos pacientes mueren antes de ser evaluados   | Resultados a partir de la efectividad y no de su eficacia demostrada a través de un estudio de cohortes. Series de casos todos o ninguno  | Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico  | Series de casos todos o ninguno  | Análisis absoluto en términos de mayor valor o peor valor   |
|                        | <b>2a</b>                                  | RS de estudios de cohortes, con homogeneidad  | RS de estudios de cohorte retrospectiva o de grupos controles no tratados en un EC, con homogeneidad  | RS de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad  | RS (con homogeneidad de estudios 2b y mejores)   | RS (con homogeneidad) de estudios económicos con nivel mayor a 2  |
|                        | <b>2b</b>                                  | Estudio de cohortes individual con seguimiento inferior a 80% (incluye EC de baja calidad)  | Estudio de cohorte retrospectiva o de grupos controles no tratados en un EC, o GPC no validados   | Estudios exploratorios que, a través de una regresión logística, determinan factores significativos, y validados con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba)   | Estudios de cohortes retrospectivos o de seguimiento insuficiente  | Análisis basados en costes o alternativas clínicamente sensibles; limitado a revisión de la evidencia; e incluyendo un análisis de sensibilidad |
|                        | <b>2c</b>                                  | Estudios ecológicos o de resultados en salud  | Investigación de resultados en salud  |  | Estudios ecológicos  | Auditorías o estudios de resultados en salud  |
|                        | <b>3a</b>                                  | RS de estudios de casos y controles, con homogeneidad   |   | RS con homogeneidad de estudios 3b y de mejor calidad  | RS con homogeneidad de estudios 3b y mejores   | RS con homogeneidad de estudios 3b y mejores  |
| <b>3b</b>              | Estudios de casos y controles individuales |   | Comparación enmascarada y objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio. Estudios no consecutivos o sin la aplicación de un estándar de referencia. |  | Estudio no consecutivo de cohorte, o análisis muy limitado de la población basado en pocas alternativas o costes, estimaciones de datos de mala calidad, pero incluyendo análisis de la sensibilidad que incorporen variaciones clínicamente sensibles |   |
| <b>C</b>               | <b>4</b>                                   | Serie de casos, estudios de cohortes, y de casos y controles de baja calidad  | Serie de casos y estudios de cohortes de pronóstico de poca calidad   | Estudio de casos y controles, con escasos o sin estándares de referencia independiente   | Series de casos o estándares de referencia obsoletos   | Análisis sin análisis de sensibilidad   |
| <b>D</b>               | <b>5</b>                                   | Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales" | Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"   | Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"  | Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"  | Opinión de expertos sin evaluación crítica o basado en teoría económica o en "principios fundamentales"   |

GPC: Guía de práctica clínica. Estudios con homogeneidad: se refiere a que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.

Fuente: *Mario Mella Sousa: Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. 2012*

**Tabla N.6: Declaración STROBE: lista de puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales:**

| Título y resumen                    | Punto | Recomendación   |
|-------------------------------------|-------|---|
|                                     | 1     | (a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual<br>(b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado  |
| Introducción                        |       |   |
| Contexto/fundamentos                | 2     | Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica  |
| Objetivos                           | 3     | Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada   |
| Métodos                             |       |   |
| Diseño del estudio                  | 4     | Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio  |
| Contexto                            | 5     | Describe el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos   |
| Participantes                       | 6     | (a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento<br>Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles<br>Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes<br>(b) Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición<br>Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso |
| Variables                           | 7     | Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos   |
| Fuentes de datos/medidas            | 8*    | Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida   |
| Sesgos                              | 9     | Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo  |
| Tamaño muestral                     | 10    | Explique cómo se determinó el tamaño muestral   |
| Variables cuantitativas             | 11    | Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué   |
| Métodos estadísticos                | 12    | (a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión<br>(b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones<br>(c) Explique el tratamiento de los datos ausentes ( <i>missing data</i> )<br>(d) Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento<br>Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles<br>Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo<br>(e) Describa los análisis de sensibilidad  |
| Resultados                          |       |   |
| Participantes                       | 13*   | (a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados<br>(b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase<br>(c) Considere el uso de un diagrama de flujo   |
| Datos descriptivos                  | 14*   | (a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión<br>(b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés<br>(c) Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (p. ej., promedio y total)   |
| Datos de las variables de resultado | 15*   | Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo<br>Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición   |
| Resultados principales              | 16    | Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen<br>(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos<br>(b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos<br>(c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante   |
| Otros análisis                      | 17    | Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)   |
| Discusión                           |       |   |
| Resultados clave                    | 18    | Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio  |
| Limitaciones                        | 19    | Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo  |
| Interpretación                      | 20    | Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes   |
| Generabilidad                       | 21    | Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)  |
| Otra información                    |       |   |
| Financiación                        | 22    | Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo   |

Nota: Se ha publicado un artículo que explica y detalla la elaboración de cada punto de la lista, y se ofrece el contexto metodológico y ejemplos reales de comunicación transparente<sup>18,20</sup>. La lista de puntos STROBE se debe utilizar preferiblemente junto con ese artículo (gratis en las páginas web de las revistas *PLoS Medicine* [<http://www.plosmedicine.org/>], *Annals of Internal Medicine* [<http://www.annals.org/>] y *Epidemiology* [<http://www.epidem.com/>]). En la página web de STROBE (<http://www.strobe-statement.org>) aparecen las diferentes versiones de la lista correspondiente a los estudios de cohortes, a los estudios de casos y controles y a los estudios transversales.

\*Proporcione esta información por separado para casos y controles en los estudios con diseño de casos y controles. Si procede, también de los grupos con y sin exposición en los estudios de cohortes y en los transversales.

**Tabla N.7: Sistema GRADE: Significado de los 4 niveles de evidencia**

| Niveles de calidad | Definición actual  | Concepto anterior  |
|--------------------|--|--|
| Alto               | Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado   | La confianza en la estimación del efecto no variará en posteriores estudios                              |
| Moderado           | Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado | Posteriores estudios pueden tener un importante impacto en nuestra confianza en la estimación del efecto |
| Bajo               | Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado                          | Es muy probable que posteriores estudios cambien nuestra confianza en la estimación del efecto           |
| Muy bajo           | Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado                 | Cualquier estimación es muy incierta   |

Fuente: José Luis Aguayo-Albasini. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación.

## **CRONOGRAMA**

| Actividades  | Responsable |     |     |    |     |       |
|--|-------------|-----|-----|----|-----|-------|
|  | mar         | abr | may | ju | jul | AUTOR |
| Presentación y aprobación de protocolo               | X           |     |     |    |     | AUTOR |
| Revisión de los instrumentos de recolección de datos |             | X   |     |    |     | AUTOR |
| Recolección de datos                                 |             | X   | X   |    |     | AUTOR |
| Análisis e interpretación de datos                   |             | X   | X   |    |     | AUTOR |
| Elaboración y presentación de la información         |             | X   | X   |    |     | AUTOR |
| Redacción de conclusiones y recomendaciones          |             | X   | X   |    |     | AUTOR |
| Elaboración de informe final                         |             |     | X   | X  |     | AUTOR |
| Presentación de informe final                        |             |     |     |    | X   | AUTOR |

Realizado por Orbe W

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

|   | MESES             |   |   |   |       |   |   |   |      |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |
|---|-------------------|---|---|---|-------|---|---|---|------|---|---|---|-------|---|---|---|-------|---|---|---|
|   | Marzo             |   |   |   | Abril |   |   |   | Mayo |   |   |   | Junio |   |   |   | Julio |   |   |   |
|   | Número en semanas |   |   |   |       |   |   |   |      |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |
| ACTIVIDADES   | 1                 | 2 | 3 | 4 | 1     | 2 | 3 | 4 | 1    | 2 | 3 | 4 | 1     | 2 | 3 | 4 | 1     | 2 | 3 | 4 |
| <b>Elaboración del protocolo de trabajo de titulación</b>       | X                 | X | X | X |       |   |   |   |      |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |
| <b>Aprobación del protocolo de trabajo de titulación</b>        |                   |   | X | X |       |   |   |   |      |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |
| <b>Desarrollo de la investigación del trabajo de titulación</b> |                   |   |   | X | X     |   |   |   |      |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |
| <b>Recolección de artículos científicos</b>                     |                   |   |   |   | X     | X |   |   |      |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |
| <b>Cribado de inclusión y exclusión</b>                         |                   |   |   |   |       | X | X |   |      |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |
| <b>Análisis de artículos seleccionados</b>                      |                   |   |   |   |       |   | X | X |      |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |
| <b>Presentación de resultados</b>                               |                   |   |   |   |       |   |   | X | X    |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |
| <b>Redacción de informe final</b>                               |                   |   |   |   |       |   |   |   | X    |   |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |
| <b>Aprobación del informe final del trabajo de titulación</b>   |                   |   |   |   |       |   |   |   | X    | X |   |   |       |   |   |   |       |   |   |   |

Realizado por Orbe W

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**Willian Isael Orbe Orbe** portador de la cédula de ciudadanía N° **0302805783**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Eficacia y seguridad del Pitolisant en el tratamiento de la narcolepsia: revisión sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 25 junio de 2025

F: 

**Willian Isael Orbe Orbe**

**C.I. 0302805783**