

Clínica del Adolescente

Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”

UN TRASTORNO DEL SUEÑO POCO FRECUENTE PERO INTERESANTE: LA NARCOLEPSIA

*Dr. José Aquino Cías. Calle 90 Núm. 309 entre 3ª. A y 5ª. Avenida. Playa. Ciudad de La Habana. Teléfono: 2035704 jaquino@infomed.sld.cu

**Dra. Cristina Alonso López. Calle 7ª. entre 86 y 88. Playa. Ciudad de La Habana. Teléfono: 2038834 crisalon@infomed.sld.cu

*Doctor en Ciencias Médicas. Especialista Segundo Grado en Fisiología Normal y Patológica. Clínica del Adolescente e ICBP “Victoria de Girón”.

**MGI. Diplomada en Farmacoepidemiología. Dirección Provincial de Salud de Ciudad de La Habana.

RESUMEN

Objetivo: Revisar y brindar información sobre las investigaciones, datos clínicos, posibles causas y tratamiento de un trastorno del sueño, la narcolepsia, entidad de difícil diagnóstico, con el fin de ampliar el conocimiento a la población médica en general.

Desarrollo. Los síntomas que la caracterizan son: 1. ataques o crisis irresistibles de sueño, que aparecen de forma súbita durante el día, a los que se impone una somnolencia diurna excesiva, 2. crisis de cataplejía, 3. parálisis de sueño y 4, alucinaciones hipnagógicas, asociados con alteraciones del sueño de movimientos oculares rápidos.

En su etiología existen factores relacionados con la inmunidad, la genética y la herencia (antígenos HLA-DR2 o el HLA-DQ1), neuromoduladores y neurotransmisores (hipocretinas, asociada su reducción en el LCR con la cataplejía), la nutrición, sustancias tóxicas y procesos infecciosos del SNC.

El diagnóstico puede demorar de 1 año a decenas de años, siendo la cataplejía el indicador más importante para identificarla.

El estudio polisomnográfico de sueño nocturno seguido, por un test de latencias múltiple de sueño puede ser de gran utilidad en el diagnóstico.

Para su tratamiento se necesitan diversos tipos de fármacos que mejoren somnolencia diurna, las crisis de hipersomnia, la cataplejía y la parálisis del sueño.

Conclusiones: La narcolepsia es de difícil diagnóstico pero se puede llegar a éste con el estudio clínico del paciente y el apoyo de los exámenes polisomnográfico (estudio de sueño nocturno seguido por una prueba de latencias múltiples de sueño), inmunogenético y del líquido cefalorraquídeo de los enfermos.

Palabras clave: hipersomnia, cataplejía, parálisis del sueño, hipocretinas, orexinas

INTRODUCCION

Se realiza una revisión informativa de un trastorno del sueño, cuyas causas no están dilucidadas aún y que con frecuencia escapan al diagnóstico médico.

Desde finales del siglo XIX, algunos autores habían descrito previamente casos de somnolencia excesiva con o sin debilidad muscular,¹ fue Gelineau quien en 1880 acuñó el término narcolepsia para describir al paciente con somnolencia excesiva, ataques de sueño y episodios de debilidad muscular desencadenada por emociones, que denominó “astasia”.² Hennenerg, en 1916, introdujo el término cataplejía para estos episodios,³ y Yoss y Daly, en 1957, añadieron la parálisis del sueño y las alucinaciones a la descripción clínica,⁴ constituyéndose así la tetrada clásica. Vogel en 1960 y Rechtschaffen en 1963, describieron la presencia anormal de períodos REM al inicio del sueño,^{5, 6} y en 1975 se añadió el sueño nocturno fragmentado (por interrupciones del sueño REM) a los otros 4 síntomas.^{7, 8} A partir de la década de los 70, se detecta esta enfermedad en el perro *Doberman* y en otras especies,^{9, 10, 11} lo que permite tener un modelo experimental animal para ella y desarrollar los estudios neurofisiológicos, neuromorfológicos, farmacológicos, bioquímicos y genéticos.^{12, 13, 14} En el período de 1983-1985 se describió la firme asociación del HLA/DR2/DQ1 en la narcolepsia humana, una de las más elevadas que se conocen,^{15, 16} finalmente, en 1998, se aportan pruebas de la existencia un sistema neurotransmisor desconocido, el sistema Hipocretina-Orexina,^{17, 18} y gracias al modelo animal, se pudo demostrar su implicación en esta enfermedad.

La Narcolepsia tiene una prevalencia aproximada de 1 caso por cada 2000 individuos,¹⁹ cifra similar a la de la esclerosis múltiple, con una morbilidad similar a la de la epilepsia. El 99% de los casos es de presentación esporádica.²⁰

En este trabajo intentamos actualizar lo más posible los aspectos clínicos y del campo de la investigación con el fin de que este artículo sea útil en general a los profesionales de la salud pública.

Prestar adecuada atención a estas situaciones, cambia la evaluación que hacemos de nuestra propia salud puesto que, adjudicar el valor que se merece la vida que dormimos (un tercio), nos conducirá a disfrutar la totalidad de nuestro vivir cotidiano.

Aspectos clínicos

La narcolepsia es una disomnía clasificada como un trastorno intrínseco del sueño. Se manifiesta por ataques o crisis irresistibles de sueño, que aparecen de forma súbita, de 5 a 30 minutos de duración, que ocurren durante el día, a los que se impone una

somnolencia diurna excesiva. En ocasiones, se manifiestan sin aviso en momentos inapropiados y obliga a interrumpir cualquier actividad que se encuentre realizando la persona. Pero más frecuentemente el narcoléptico siente una somnolencia que le invade y domina a pesar de su lucha en contra de ella. Este estado precede al ataque. En estas condiciones el paciente puede dormirse durante el tiempo antes señalado y despertar fresco y satisfecho. Una consecuencia peligrosa de estas crisis es que pueden provocar accidentes serios en la casa, centro de trabajo, y si la persona estuviese manejando un auto en el momento del ataque los efectos serían catastróficos.²¹ Estos accidentes son más frecuentes en los narcolépticos que en los pacientes epilépticos. En una encuesta, 40% de los narcolépticos admitieron haberse quedado dormido mientras manejaban.

Durante la crisis de sueño, el sujeto suele permanecer con el tono muscular disminuido, hipertonía vagal e hipotensión arterial. En ocasiones, se pasa rápidamente del sueño lento al SREM y en los registros se desencadena con todas las características poligráficas de este estado.

Los criterios para el diagnóstico de la narcolepsia de acuerdo al DSM IV 22 y la clasificación Internacional de los trastornos del sueño son:

- Ataques de sueños recurrentes irresistibles que aparecen diariamente durante un mínimo de 3 meses.

- Presencia de uno o ambos de los siguientes síntomas:

1. cataplejía o cataplexia que son episodios breves y súbitos de pérdida bilateral del tono muscular, la mayoría de las veces en asociación con emociones intensas.

2. intrusiones recurrentes de elementos del sueño REM* en las fases de transición entre el sueño y la vigilia, tal y como indican las alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas o las parálisis del sueño al principio o al final de los episodios de sueño

- La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo: drogas, fármacos) o de una enfermedad médica.

*(Sueño REM (del inglés *rapid eye movement*) o sueño de movimientos oculares rápidos o (sueño MOR), también llamado sueño paradójico porque en el EEG se observa un trazado que recuerda al estado de vigilia).

De aquí que podamos resumir que la narcolepsia típica o patrón es una enfermedad que se caracteriza por la siguiente tétrada clásica: ataques de sueño, cataplejía, parálisis de sueño y fenómenos alucinatorios en la transición de vigilia al sueño. La Clasificación Internacional de Enfermedades (ICE-10) la incluye como una enfermedad neurológica.

Los primeros síntomas son de sueño diurno excesivo y episodios de siesta o de dormir irresistible, casi siempre suelen comenzar cercanos a la edad de la pubertad (con un pico o cima que oscila entre 15 y 25 años.²³

En 1957, se publicó un artículo 4 en el que se describía el conjunto de síntomas que caracterizan a los pacientes narcolépticos: ataque de sueño, cataplejía, parálisis de sueño y alucinaciones, asociando todo esto con el SREM (entrada rápida a esta fase) y

reducción de la latencia voluntaria al sueño. Ellos observaron que algunos pacientes narcolépticos, en ocasiones, alternaban sus crisis de sueño con un fenómeno denominado cataplejía, que se manifiesta por una relajación total de la musculatura estriada esquelética y lisa, sin pérdida de conciencia, surgiendo casi siempre por una emoción. En un ataque típico la mandíbula desciende y la cabeza cae adelante, mientras que los brazos lo hacen hacia los lados y las rodillas se doblan. La cataplejía es usualmente “gatillada” o activada por estados emocionales como la excitación sexual (durante el coito), la ira y la agresividad. Un ejemplo sería el del padre narcoléptico furioso que quiere castigar o pegar a su niño, pero en su lugar cae al piso, completamente consciente, pero incapaz de controlar sus movimientos.

La llamada *parálisis del sueño* es un episodio reversible que se caracteriza por una inhibición muscular que se produce mientras la persona está acostada en cama, al entrar o salir del estado de sueño. Está consciente, pero no puede hablar ni moverse y, en ocasiones, experimenta respiración dificultosa. La pérdida del tono muscular no afecta a los músculos del oído medio y de los ojos. Estos últimos los pueden mover y contestar preguntas a través de ellos durante la parálisis. Algunos pacientes vencen este cuadro activando la musculatura ocular (*flutter* de párpados) y posteriormente la musculatura facial.

Al ser tocada la persona, se puede repetir el ataque de parálisis del sueño.

Otras manifestaciones que se pueden producir en los narcolépticos son las *alucinaciones hipnagógicas* visuales o auditivas, que ocurren al comenzar o al salir del sueño normal nocturno o de siesta.

Las alteraciones de parálisis de sueño y las alucinaciones hipnagógicas ocurren en una minoría de los pacientes que sufren narcolepsia. Se asume que tienen un origen común: activación masiva de grupos neuronales que tienen acción inhibitoria sobre las motoneuronas espinales.

La *disminución de la latencia para el sueño REM* es otro signo importante de esta afección. De hecho, los narcolépticos en sus crisis pueden pasar de la vigilia al SREM en 10 minutos de haber iniciado el sueño. Este fenómeno ayuda en el diagnóstico de la narcolepsia. Estos enfermos en los estudios de latencia múltiple del sueño tienen una *disminución de la latencia del sueño voluntario*, la cual es de 2 minutos, a diferencia de la de los sujetos normales que es de 15 minutos.

Los narcolépticos, en general, en su dormir nocturno presentan una arquitectura del sueño alterada. Aparte de las mencionadas anteriormente (las latencias para el sueño voluntario y del SREM son inferiores a las de los sujetos normales), tienen desplazamientos excesivos del SREM a etapa I del sueño lento y se producen numerosas interrupciones de éste durante la noche (fragmentación del SREM). Por esto se piensa que la somnolencia y el sueño irresistible de estos pacientes durante el día se deba a una presión de rebote recuperativa del sueño REM.

No obstante ser esta hipótesis tan llamativa y aparentemente lógica, se hace débil al conocer que los narcolépticos responden bastante bien (al menos durante un tiempo) al tratamiento con drogas estimulantes, como la anfetamina, que precisamente bloquea al SREM y que los estudios de privación de este estado muestran que el fenómeno de

rebote se produce más bien para el sueño de la noche siguiente no afectando los estados diurnos de vigilia del paciente. Por ello, se piensa que la causa de esta patología no sea tan sencilla (privación del sueño REM), sino que deben estar presentes mecanismos más complejos.

Aun cuando se les diga que duerman libremente, muchos de estos enfermos lo hacen en un tiempo normal durante la noche y se sienten satisfechos al levantarse en la mañana. Aunque hay casos que suelen tener un tiempo de sueño algo mayor al normal.²⁴

Se ha postulado que hay dos tipos de pacientes narcolépticos: uno tal como lo hemos descrito hasta aquí con las crisis de sueño, latencia precoz al SREM, cataplexia, parálisis del sueño y alucinaciones, en los que los estudios polisomnográficos muestran trastornos de la arquitectura de su sueño diurno y/o nocturno; y otro, en los que los estudios tanto de los ataques diurnos de sueño, como el sueño nocturno reflejan un sueño lento, dentro de límites normales o presentan pocas alteraciones en el polisomnograma. ^{25, 26, 24}

A este tipo se le ha llamado *narcolepsia de sueño lento, o independiente, monosintomática, aislada, o no SREM*²⁷ y estos pacientes parecen ser representativos de una fase evolutiva temprana de la enfermedad. ²⁸

En los Estados Unidos, su incidencia es de 0.04 a 0.09% de la población entre niños y adultos.^{29,30} En ocasiones, muchos de estos enfermos son mal diagnosticados y se les acusa de una vagancia aparente. Investigaciones más recientes de prevalencia de la enfermedad indican que es de 0.1%.²⁴

El diagnóstico de la enfermedad es clínico aunque ha sido con frecuencia un problema la identificación de esta entidad por muchos profesionales ya que puede existir un largo intervalo entre el inicio de los síntomas y que se haga el diagnóstico de narcolepsia; así, se reportan desde 1 a 45 años ³¹ y de 1 y 61 años.³² Estos últimos investigadores señalan una mediana de 10.5 años y que la cataplexia es el síntoma que se ha utilizado como elemento indicador para el diagnóstico de la enfermedad, por lo que mientras más pronto aparezca ésta, el diagnóstico se hará más temprano y viceversa.

No es infrecuente que el síndrome narcolepsia-cataplejía se asocie a un síndrome de apnea del sueño (SAS), de ahí la importancia del registro PSG seguido del MSLT.

Etiología

En la etiología de esta enfermedad, aún existen algunos factores que no están aún bien dilucidados, relacionados con la inmunidad, la genética y la herencia, factores nutricionales, sustancias tóxicas, así como con procesos infecciosos del SNC, con daño en el diencéfalo y/o tallo cerebral (formación reticular), debido a encefalitis epidémicas. Se han reportado casos de narcolepsias secundarias por lesiones del tronco del encéfalo debido a esclerosis múltiple, tumores, enfermedad cerebro-vascular e isquemia cerebral hipóxica que han sido confirmados clínicamente y por los estudios polisomnográficos.^{33, 34, 35, 36, 37} La inyección de carbachol (sustancia colinérgica) en la formación reticular dorsal pontina de los gatos provoca un estado catapléxico en ellos. Estos animales pueden seguir un objeto en su campo visual, a pesar de no tener respuestas reflejas musculares en otras partes del cuerpo. De aquí la importancia que se

ha dado a alteraciones de ciertos núcleos del tronco del encéfalo en el origen de esta entidad. No obstante, existen pacientes que la padecen sin antecedentes de enfermedades de este tipo.

Las investigaciones de finales del siglo XX y principios del actual sobre las causas de este trastorno, han aportado resultados importantes. Veamos a continuación algunos estudios sobre este tema.

En los seres humanos, la narcolepsia no presenta un patrón hereditario, aunque el riesgo de primer grado entre familiares es de 10 a 40 veces mayor que en la población en general. 38. Una posibilidad es que sea una enfermedad autoinmune de expresión limitada.

Se ha planteado que sólo 3% de los narcolépticos tenía a uno de sus padres padeciendo de narcolepsia-cataplejía y 1% a más de uno de sus familiares de consanguinidad.³⁹ Además, 40 % de estos pacientes tenía a algún familiar que padecía de somnolencia, pero no eran narcolépticos. Los niños, hijos de narcolépticos, corren un riesgo de 1% de padecer esta enfermedad, incidencia, como ya explicamos, que es de 20 a 40% mayor que el de la población normal. Esto es interesante, pero aun refleja una baja susceptibilidad. No obstante lo anterior, desde el siglo XIX en que se describe el síndrome narcolepsia-cataplexia por vez primera, 1, 2, 3 se afirmaba la relación de las hipersomnias con aspectos genéticos 1 y algunos autores insisten en la existencia de un fuerte componente familiar o hereditario en la narcolepsia, 40, 41, 27. 42, 43, 44 aunque su comienzo es demorado, a partir de la segunda década de la vida (10 a 30 años).

Según estudios genéticos, 45 se muestra que la mayoría de los pacientes narcolépticos responde a los marcadores antigénicos HLA. De acuerdo con varios autores, 15, 16, 46, 43, 44 en la narcolepsia se hereda un antígeno de clase II, conocido como DR2, perteneciente al complejo de histocompatibilidad mayor (Major Histocompatibility Complex, MHC).

El MHC es un agrupamiento (*cluster*) de genes que codifica las moléculas superficiales comprometidas en el reconocimiento antigénico de interacción celular en el sistema inmunitario. Cada gen tiene varias formas alélicas, lo que significa que cada miembro de las diferentes especies tiene el gen, pero diferentes miembros poseen distintas formas del gen. Estos genes clase II del MHC codifican una serie de moléculas llamadas antígenos que se expresan fundamentalmente en los linfocitos. Estos genes controlan también la respuesta inmunitaria a algunos antígenos.

Alrededor de los últimos años del siglo XX e inicios del XXI, los estudios de los antígenos HLA-DR2 y HLA-DQ1 (DQB1*0602 y DQA1*0102) de los leucocitos humanos clase II (HLA) asociados al MHC ayudaron a esclarecer la base genética de la enfermedad. 15, 16, 46, 44 47 Aunque algunos pacientes narcolépticos no son portadores de los antígenos HLA-DR2 o el HLA-DQ1, la incidencia de estos excede 90% en la población japonesa y caucásica de enfermos con narcolepsia-cataplejía. 15, 16, 44 En los pacientes afro norteamericanos, el HLA-DQ1 está presente en más de 90% y el HLA-DR2 en el 65%.⁴⁶ En la población no afectada por el trastorno la proporción de estos genes es mucho menor. 15, 16

El DR2 parece estar presente en igual proporción en pacientes con los síndromes de narcolepsia y narcolepsia-cataplejía. Esto sugiere que la susceptibilidad del gen o genes puede tener variaciones en su expresión. Así parece ocurrir en el caso de algunos familiares de pacientes narcolépticos que padecen de hipersomnia primaria. No obstante, el haplotipo HLA-DR2/ HLA-DQ1 está asociado con una susceptibilidad a un proceso específico de patología, la narcolepsia, más que con los síntomas de somnolencia, ya que su incidencia no es significativa en otros trastornos de sueño excesivo, tal como ocurre en la apnea del sueño y en la hipersomnia idiopática. 43

Se ha planteado que existen otros posibles genes y factores ambientales que influyen en la susceptibilidad de la enfermedad,⁴⁸ ya que esta entidad se ha observado en algunas familias negativas al DR2 y DQ1 con posibilidad de la participación de algún o algunos genes no ligados al HLA.

En estudios posteriores, realizados en familias alemanas, se ha reportado que los síntomas de este tipo de hipersomnia se expresan en los pacientes portadores de los genes DRB1*1501/DQB1*0602, independiente del origen del haplotipo.⁴⁹ Estos autores señalan que en los narcolépticos, la frecuencia de las parasomnias es mucho más elevada que en la población general y que el riesgo de padecer ataques de cataplejía por los familiares de primer grado de estos enfermos es bajo, sin embargo es elevado para las parasomnias y para la somnolencia excesiva diurna. No obstante, faltan pruebas aún para afirmar que estos genes sean los de la narcolepsia.^{50, 44}

La asociación del DR2 y la narcolepsia es importante por la relación del MHC con las enfermedades autoinmunes. Otras enfermedades incluyendo a la esclerosis múltiple han sido asociadas con el locus DR2 y todas están relacionadas con una disfunción inmune.⁵¹

Algunos estudios ⁵² reportaron el tratamiento de la cataplejía con inmunoglobulinas intravenosas de 4 pacientes narcolépticos (hipocretina-orexina deficientes, cuyos síntomas se habían diagnosticado a los pocos meses de inicio) con resultados satisfactorios (ausencia de crisis durante 7 meses sin necesidad de otros medicamentos).

La producción de la Vitamina D está asociada con la exposición a la luz solar que origina una serie de pasos en alcanzar la forma activa la 1-25 dihidroxivitamina D₃ que es un potente modulador de las funciones inmunes, y como mencionamos arriba, una alteración de la función inmune parece estar relacionado con el inicio de la narcolepsia. Este hecho se ha relacionado con las estaciones del año, los fenómenos de iluminación, la ingestión de alimentos, y las variaciones ambientales de los gérmenes con la fecha de nacimiento de los pacientes afectados por este trastorno. Así, se ha reportado un patrón de nacimientos con relativo exceso en pacientes narcolépticos de América en marzo y un déficit en septiembre. ⁵³ Otras investigaciones ³⁷ estudiaron el efecto nacimiento-estación del año en 555 pacientes narcolépticos alemanes, bien seleccionados (siguiendo los criterios del DSM-IV y CD-10) y analizaron y compararon sus fechas de nacimiento (1951-1957) con la media de nacimientos generales (obtenidos de la Agencia de Estadística General de Alemania), correspondientes al mismo periodo y observaron que hubo un exceso significativo de nacimientos de marzo a junio y un mínimo en septiembre. Cuando se compararon por estaciones el invierno y la primavera mostraron un exceso de nacimientos en comparación con el verano y el otoño. Estos datos aportan

una evidencia significativa de los factores perinatales ambientales en la narcolepsia y abren nuevas vías de investigación en la causa de este trastorno.

Por último, existen evidencias clínicas y experimentales que apuntan, a que, independiente de daño previo o no al SNC, ciertas alteraciones de las vías neurales hipocretinérgicas son responsables en gran medida de esta enfermedad. 23, 31, 54, 55

En humanos narcolépticos, en quienes se estudiaron los niveles de hipocretinas en el LCR, se observó que siete de nueve pacientes tuvieron niveles bajos,56comparados con controles.

En otro estudio, con un banco de cerebros de enfermos narcolépticos, con el empleo de la técnica de hibridización *in situ* para el receptor a hipocretina, se encontró una baja en la señal en el área perifornical, y tampoco se pudieron detectar los neuropéptidos mencionados.

La deficiencia de hipocretinas es el factor principal en narcolépticos con cataplejía, comparado contra otras hipersomnias, incluidos en síndrome de Kleine-Levin y otras alteraciones neurológicas. Por ello, se concluyó que la no detección de hipocretinas en narcolepsia-cataplejía tiene una sensibilidad de 88,9% y una especificidad de 99,1% 57y que esta baja o falta de detección de hipocretinas se presenta tanto en forma familiares como no familiares.

La correlación del metabolismo de la hipocretina-orexina y la leptina con la obesidad, parece estar indicando un aspecto de interés en el diagnóstico temprano de la narcolepsia en etapas tempranas de la vida. Recientemente, se ha asociado la obesidad a la narcolepsia en niños y que el aumento intrínseco de peso en la infancia puede ser una de las primeras manifestaciones de la enfermedad.41, 58

Las hipocretinas u orexina son dos neuropéptidos que fueron llamadas con diferentes nombres, debido a sus características funcionales y ser descubiertas por dos grupos de autores independientes. La hipocretina es similar a la hormona secretina 17 y la orexina se relaciona con la regulación del apetito.18

Sus estructuras químicas están conformadas por aminoácidos: la hipocretina 1 u orexina A de 33 aminoácidos y la hipocretina 2 u orexina B de 28 aminoácidos. Sus efectos son excitatorios y sus receptores del tipo metabotrópico.Estos neuropéptidos se encuentran en el área del hipotálamo lateral, perifornix, región central de la amígdala y en el bulbo olfatorio en humanos, perros, gatos, ratón y rata y sus receptores se localizan: el orexina 1 (hipocretina 1), en el núcleo ventromedial del hipotálamo (más abundante), en la formación del hipocampo, el rafe dorsal y el locus coeruleus. El receptor orexina 2 (hipocretina 2), en la corteza cerebral, núcleo accumbens, subtálamo y núcleos paraventriculares, y los núcleos de la región pretectal posterior. Estas conexiones sugirieron desde un inicio que estos neuropéptidos formaban parte de los mecanismos moleculares del sueño.

Los estudios en animales han dado importantes aportes acerca del sistema hipocretinérgico en la narcolepsia y factores genéticos en perros Doberman, ya que algunos de ellos padecen de narcolepsia con un patrón autosómico recesivo, por lo que se desarrollaron grupos de Doberman narcolépticos, en los cuales se detectó una

mutación de uno de los receptores del sistema de las hipocretinas, el receptor hipocretina-2 (orexina-2). Estos animales al ser tratados con hipocretina presentan remisión de sus síntomas.

Las investigaciones en ratones que padecen un cuadro similar a la narcolepsia-cataplejía, los ratones *knock out* muestran alteraciones del sistema hipocretinérgico con episodios de sueño que comienzan con sueño MOR, y estado catapléjico. El bloqueo de la síntesis del receptor hipocretina-2 provoca en estos animales un aumento del sueño MOR.

En la rata, las lesiones son conjugadas de saponina en el hipotálamo lateral y producen todas las manifestaciones clínicas de la narcolepsia, mientras que las del *septum* o tabique modifican el patrón de actividad theta hipocámpica.^{18, 54, 55, 56}

Terapéutica

Se recomiendan las indicaciones generales de la higiene del sueño que implican un ajuste de la vida del paciente y el tratamiento con medicamentos.

Desde el punto de vista conductual se debe:

1. Evitar actividades potencialmente peligrosas, en particular el conducir vehículos hasta que no esté bien controlada su enfermedad por los medicamentos.
2. Ingestión de comidas pesadas y de alcohol y variaciones en sus hábitos de sueño.
3. Programar siestas de unos 15 minutos a la hora de almorzar y en la tarde (alrededor de las 5 ó 6 p.m.) con el fin de combatir la somnolencia.

Estos procedimientos aunque son de cierta utilidad de modo alguno son suficientes como terapia primaria para combatir la enfermedad, por lo que es necesario el uso de medicamentos.

Uno de los objetivos del uso de fármacos es el de aliviar la somnolencia diurna, la lista de medicamentos estimulantes incluye para combatir la somnolencia a los siguientes: modafinil, sulfato de anfetamina, hidrocloreuro de metanfetamina, hidrocloreuro de metilfenidato y pemoline (no es opción de primera línea). Las dosis se recomiendan en la mañana y que no sean elevadas en un inicio como que sean en los niveles máximos permitidos.²³ El selegiline (inhibidor de la monoaminoxidasa, antiparkinsoniano) parece tener buenos efectos en el tratamiento de esta entidad.

Estos medicamentos ayudan en el control de los ataques de sueño diurnos y en la somnolencia, pero no tienen acción sobre los otros síntomas.

Los antidepresivos tricíclicos bloquean la captación de retorno de la noradrenalina y de la serotonina a nivel presináptico previenen los cuadros catapléjicos, pero no tienen apenas efectos sobre las crisis de sueño diurnas (muy ligeros). Los más empleados: clomipramine 75-125 mg, imipramine 75-125 mg, la fluoxetina 20-60 mg. El gamma-hidroxitbutirato (Oxybato de sodio) puede ser un fármaco auxiliar, que administrado en la noche mejora la arquitectura del sueño durante de estos pacientes ⁵⁹ y se reportan

efectos casi curativos de la cataplejía con tratamientos no prolongados, 60 si bien es cierto que ha llevado el estigma de ser una droga peligrosa asociada con cierto número de muertes. 31

Como regla, podemos decir que hasta ahora cualquier medicamento que sea beneficioso para detener los ataques de sueño posee efectos nulos o muy ligeros sobre el resto de los signos y síntomas de la enfermedad y viceversa para las drogas que son beneficiosas para detener a los otros trastornos.

CONCLUSIONES

Como resumen de todo lo señalado y de las salvedades expuestas en los párrafos anteriores, podemos señalar que el caso típico de narcolepsia, se puede confirmar en el Laboratorio de Sueño con un PSG seguido de un test de latencias múltiples de sueño (MSLT) a la mañana siguiente, que demostrará una latencia media de sueño menor de 5 minutos y de 3 adormecimientos, como mínimo, en fase de sueño-REM. El estudio inmunogenético mostrará un haplotipo HLA DR2-DQ1 positivo. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostrará una concentración del péptido hipocretina-1 indetectable (por debajo de 100 pg/mL). La ausencia de neuronas hipocretinérgicas en los cerebros de pacientes narcolépticos demuestra que la narcolepsia es una enfermedad del sistema hipocretinérgico.

No obstante, en ausencia de los recursos que poseen los centros más avanzados del mundo para algunos de estos estudios, un buen interrogatorio y examen clínico minuciosos del paciente, nos puede conducir al diagnóstico de esta entidad. El test de latencias múltiples no es difícil de realizar en los servicios de electroencefalografía de nuestro país con personal de experiencia que pueda realizar este examen.

ABSTRACT: A not very frequent but interesting sleep disorder: The narcolepsy.

Aims: To review and give information about the clinical symptoms, etiology, treatment and the sleep research on narcolepsy, a rare sleep disorder of difficult diagnosis with the purpose to increase the knowledge of people who works in health care systems.

Advance: The symptoms that characterized narcolepsy are: 1. suddenly sleep crisis or attacks during day's activities and a daily somnolence, 2. cataplexy, 3. sleep paralysis, 4. hypnagogic hallucinations. These symptoms are associated with sleep rapid eye movement disorders.

Different factors seem to be related with the etiology of the disease: heredity and immunology and genetic (HLA-DR2 or HLA-DQ1 antigens), neuromodulators and neurotransmitter (hypocretins decrease in CSF associated with cataplexy), nutrition, toxic substances and infectious diseases of the central nervous system.

Narcolepsy diagnosis can be delay during many months or years, being the cataplexic symptom the most important clinical indicator for physicians to recognize this sleep

disorder. Nocturnal sleep polysomnographic study followed in the morning by a multiple latency test, CSF and immunogenetic studies can be a very useful tool in narcolepsy diagnosis.

It is necessary to use different pharmacological substances for the treatment of narcoleptic symptoms to reduced somnolence, hipersomnia crisis, cataplexy and hypnagogic symptoms.

Conclusions: Narcolepsy is a rare sleep disorder of difficult diagnosis but it is possible to be recognized with a good clinical study of the patient symptoms and with the support of different proofs, as nocturnal sleep polysomnogram followed by a multiple sleep latency test, and blood immunogenetic and cerebrospinal fluid tests.

Key words:Hipersomnias, Cataplexy, Sleep paralysis, Hypocretines, Orexines.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Westphal C. Eigentümliche mit Einschlafen verbundene Anfälle. Arch Psychiatr Nervenkr .1877; 7: 631-5.
2. Gelineau J. De la narcolepsie. Gazette des Hôpitaux (Paris). 1880; 53:626-8.
3. Hennenberg R. Uber genuine narkolepsie. Neurol Centralbl. 1916 ;35:282-240.
4. Yoss RE, Daly DD. Criteria for the diagnosis of the narcoleptic syndrome. Proc Staff Meet. Mayo Clin.1957;32:320-328.
5. Vogel G. Studies in psychophysiology of dreams IIIThe dream of narcolepsy. Arch Gen Psychiatry. 1960;3:421-428.
6. Rechtschaffen A, Wolpert EA, Dement WC, Michell SA, Fisher C. Nocturnal sleep of narcoleptics. Electroencephal Clin Neurophysiol. 1963;15:599-60.
7. Dement W, Guilleminaut C, Zarcone V. The pathologies of sleep : A case series approach. En: DB Tower (ed), The nervous system, Vol2: The clinical neurosciences. New York:. Raven Press, 1975:568-579.
8. Guilleminaut C, Dement W, Passouant D. Narcolepsy (advances in sleep research). Nueva York:Spectrum Publications. 1976.
9. Knecht CD, Oliver JE, Redding,R, Selcer R, Johnson G. Narcolepsy in a dog and a cat. J Am Vet Med Assoc. 1973 Jun 15;162(12):1052-3.
10. Mitler MM, Boysen BG, Campbell L, Dement WC. Narcolepsy-cataplexy in a female dog. ExpNeurol..1974;45(2):332-40.

11. Mitler MM. Animal model of narcolepsy-cataplexy. *Letter. J Am Vet Med Assoc.* 1975;166(7):643.
12. Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol* 1997;52:27-78.
13. Lin L, Faraco J, Li RH, Rogers W, Lin Xqiu X, De Jong PJ, et al., The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* . 1999; 98:365-76.
14. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* .1999; 98: 437-51.
15. Honda Y, Asaka A, Tanaka, Y, Juji T. Discrimination of narcolepsy by using genetic markers and HLA. *Sleep Res.* 1983;12:254.
16. Honda Y, Doi Y, Juji T, Satake M, Positive HKA-DR2 finding as prerequisite for the development of narcolepsy. *Folia Psychiatrica Neurol (Japan)*. 1985;39:203-4.
17. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* . 1998; 95: 322-7.
18. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexin and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998; 92: 573-85. 2004; 24: 4469-77.
19. Aldrich MS. Narcolepsy. *Neurology* 1992;42:34-43.
20. Guilleminault C, Mignot E, Grumet FC. Familial patterns of narcolepsy. *Lancet* 1989; 2:1376-79.
21. León Muñoz L, De la Calzada MD, Guitart M. Prevalencia de accidentes en un grupo de pacientes afectados de síndrome narcolepsia cataplexia. *Rev Neurol*. 2000;30:596-98.
22. DSM IV. Manual diagnóstico y estadístico de los procesos mentales. Trastornos del sueño: Narcolepsia. Eds: Pierre Pichot, Juan J. López-Ibor Aliño, Manuel Valdés Miyar. Masson, Barcelona. 2000: 576-81.
23. Olejniczak PW, Fisch B J. Sleep disorders. *Med Clin N Am*. 2003;87:803-33.

24. Broughton RJ. Polysomnography: Principles and applications in sleep and arousal disorders. En: E Niedermeyer, F Lopes Da Silva Eds. Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993, p.765-802.
25. Dement W, Guilleminault C, Zarcone V. The pathologies of sleep. A case series approach. En: DB Tower Ed. The nervous system vol 2, The clinical neuroscience. New York: Raven Press; 1975, p. 501-18.
26. Dement WC. Daytime sleepiness and sleep attacks. En: C Guilleminault, WC Dement, P Passouant Eds. Narcolepsy. Spectrum, New York: 1976, p.17-42.
27. Broughton R. Neurology and sleep research. Can Psychiatr Assoc J. 1971;16:283-293.
28. Ambrosetto C, Lugaresi E. Su alcune recenti acquisizioni in tema di sindromi narcolettiche ed ipersonniche. En: G Alemá, G Bollea, V Floris, B Guidetti, GC Reda, R Vizioli. Brain and mind problems. Il Pensiero scientifico, Roma: 1968, p.:399-409.
29. Roth B. Narcolepsy and Hypersomnia. Broughton R Ed. Prague: Avicenum-Czechoslovak Medical Press; 1980.
30. Kelly DD. Disorders of sleep and consciousness. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM Eds. Principles of neural science. Appleton and Lange, Norwalk, Connecticut :1991, p.805-19.
31. Olejniczak PW, Fisch B J. Sleep disorders. Med Clin N Am. 2003;87:803-33.
32. Morrish E, King MA, Smith IE, Shneerson JM. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. Sleep Med. 2004 Jan;5 (1):37-41.
33. Bonduelle M, Degos C. Symptomatic narcolepsy: a critical study. En: C Guilleminault, WC Dement, P Passouant Eds. Narcolepsy: Advances in sleep research, Vol3, Spectrum, New York: 1976, p.313-32.
34. Niedermeyer E, Coyle PK, Preziosi TS. Hypersomnia with sudden attacks ("symptomatic narcolepsy") on the basis of vertebrobasilar artery insufficiency: a case report. Waking and Sleeping. 1979;3:361-364.
35. Schoenhuber R, Angiari P, Peserico L. Narcolepsy symptomatic of pontine glioma. Ital J Neurol Sci .1981;2:379-380.
36. Rivera VM, Meyer JS, Hata T, Ishikawa Y Imai A. Narcolepsy following cerebral hypoxic ischemia. Annals Neurol. 1986;19:505-508.
37. Dahmen N y Tonn P. Season of birth effect in narcolepsy. Neurology. 2003;61:1016-1017.

38. Olejniczak PW, Mcguire SM, Fisch BJ. A discussion of sleep. *Prim Care Clin Pract* . 2004;31:149-174.
39. Guilleminault C, Mignot E, Grumet FC. Familial patterns of narcolepsy. *Lancet*. 1989; 2:1376-1379.
40. Sours JA. Narcolepsy and other disturbances in the sleepwalking rhythm: a study of 115 cases with review of the literature. *J Ment Dis*. 1963;137:525-542.
41. Hishikawa Y, Wakamatsu H, Furuga E, Sugita Y, Masaoka S, et al. Sleep satiation in narcoleptic patients. *Electroencephalog Clin Neurophysiol*. 1976;419:1-18.
42. Kales A, Cardieux RJ, Soldatos CR y cols. Narcolepsy-cataplexy, I: Clinical and electrophysiologic characteristics. *Archiv Neurol*. 1982;39:164-168
43. Rubin RL, Hajdukovich RM, Mitler M M. HLA-DR2 association with excessive somnolence in narcolepsy does not generalize to sleep apnea and is not accompanied by systemic autoimmune abnormalities. *Clin Immunol Immunopathol*. 1988; 49:149-158.
44. Aldrich MS. Molecular biology and genetics in narcolepsy and other sleep disorders. En 3FC.004, Hot topics on the neurology of sleep: Movement Disorders / S. Volume III:. Annual Education Program. American Academy of Neurology. 1998.
45. Langdon N, van Dam M, Welsh KI y cols. Genetic markers in narcolepsy. *Lancet*. 1984;2:1178-80.
46. Neely S, Rosenberg R, Spire J-P, Antel J, Arnason BGW. HLA antigens in narcolepsy *Neurology* .1987; 37:1858-60.
47. Dauvilliers Y, Billiard M, Montplaisir J. Clinical aspects and pathophysiology of narcolepsy. *Clin Neurophysiol*. 2003 Nov;114(11):2000-17.
48. Singh SM, George CFP, Kryger MH, Jung JH. Genetic heterogeneity in narcolepsy. *Lancet* .1990; 335:726-727.
49. Mayer G, Lattermann A, Mueller-Eckhardt G, Svanborg E, Meier-Ewert K. Segregation of HLA genes in multicase narcolepsy families. *J Sleep Res*. 1998;7(2):127-33.
50. Mignot E: Behavioral genetics '97. Genetics of narcolepsy and other sleep disorders. *Am J Hum genet*. 1997;60:1289-1302.
51. Billiard M, Seignolet J. Extraordinary association between HLA-DR2 and narcolepsy. *Lancet*. 1985;1:226-227.

52. Dauvilliers Y, Carlander B, Rivier F, Touchon J, Tafti M. Successful management of cataplexy with intravenous immunoglobulins at narcolepsy onset. *Ann Neurol.* 2004 Dec;56(6):905-8.
53. Okun ML, Lin L, Pelin Z et al. Clinical aspect of narcolepsy-cataplexy across ethnic groups *Sleep.* 2002;25:27-35.
54. Salín-Pascual RJ Hipocretinas y adenosina en la regulación del sueño *Rev Neurol.* 2004; 39: 354-8.
55. Peraita-Adrados R. Avances en el estudio de los trastornos del sueño. *Rev Neurol.* 2005; 40: 485-91.
56. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 39-40.
57. Ebrahim IO, Sharief MK, de Lacy S, Semra YK, Howard RS, Kopelman MD, et al. Hypocretin (orexin) deficiency in narcolepsy and primary hypersomnia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 127-30.
58. Kotagal S, Krahn LE, Slocumb N. A putative link between childhood narcolepsy and obesity. *Sleep medicine.* 2004;5:147-150.
59. Mamelak M, Black J, Montplaisir J, Ristanovic R. A pilot study on the effects of sodium oxybate on sleep architecture and daytime alertness in narcolepsy. *Sleep.* 2004;27(7):1327-34.
60. U.S. Xyrem Multicenter Study Group. Sodium oxybate demonstrates long-term efficacy for the treatment of cataplexy in patients with narcolepsy. *Sleep Med.* 2004 Mar;5(2):119-23.