



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Factors de confusió en el diagnòstic de narcolepsia

Gemma Sansa Fayos



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 3.0. Espanya de Creative Commons.

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 3.0. España de Creative Commons.

This doctoral thesis is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0. Spain License.

# **FACTORS DE CONFUSIÓ EN EL DIAGNÒSTIC DE NARCOLÈPSIA**

Doctoranda: Gemma Sansa Fayos

Servei de Neurologia. Hospital Parc Taulí

Director: Joan Santamaria Cano

Línia de recerca: Neurociències clíniques i  
experimentals. Universitat de Barcelona

Desembre 2015

## **AGRAÏMENTS**

Al Dr Joan Santamaria per estar sempre disposat a donar-li una volta més.

Als Drs Àlex Iranzo i Carles Gaig per les seves crítiques sempre constructives.

Al Dr Miquel Marco, per no deixar-me tirar la tovallola.

A la Dra Gisela Ribera, per posar-me les coses tan fàcils.

A tots els pacients que han participat d'alguna manera, per la seva bona predisposició i paciència per parlar-nos un cop més de les seves coses.

*Per als meus pares, que sempre hi són i m'han  
acompanyat en cada pas per a arribar fins aquí.*

*Per al Bernat, la Júlia i la Marta, perquè ho són  
tot.*

## GLOSARI D'ABREVIATURES

<b>TLMS</b>	Test de latències múltiples del son
<b>SOREMP</b>	Sleep onset in REM periods (inici de son en REM)
<b>SAHS</b>	Síndrome d'apnees-hipopnees del son
<b>CPAP</b>	Mascareta de pressió positiva contínua
<b>IAH</b>	Índex d'apnea /hipopnea
<b>REM</b>	Rapid eye movements (moviments oculars ràpids)
<b>HLA</b>	Human leukocyte antigen (antígens leucocitaris humans)
<b>IMC</b>	Índex de massa corporal
<b>ESS</b>	Epworth sleepiness scale (escala de somnolència d'Epworth)
<b>LCR</b>	Líquid cefaloraquidi

# ÍNDEX

1. Pròleg.....	6
2. Introducció.....	7
3. Hipòtesis i objectius.....	17
4. Pacients i mètodes.....	18
5. Aspectes ètics.....	20
6. Resultats.....	21
6.1.Treball 1: Síndrome d'apnees obstructives del son en narcolèpsia	
6.2.Treball 2: Distribució temporal no homogènia dels SOREMPs en el TLMS en narcolèpsia	
6.3.Treball 3: Anàlisi de la presència de narcolèpsia en pacients amb esquizofrènia	
7. Discussió general.....	24
8. Conclusions.....	28
9. Bibliografia.....	29
10.Apèndix .....	34

# 1.PRÒLEG

El son és un procés fisiològic regulat pel sistema nerviós central que es caracteritza per períodes reversibles d'immobilitat i una reducció de la resposta al estímuls externs. Les seves funcions poden ser l'organització de l'activitat cerebral, així com la conservació de l'energia o de la memòria. A pesar d'ocupar un terç de la vida dels éssers humans, al segle XXI seguim sense conèixer els mecanismes exactes que ens fan dormir i despertar.

El son no és un procés homogeni sinó que hi ha uns cicles i fases que varien al llarg de la nit i de la vida. El pas d'una fase de son a una altra també té una regulació complexa a través de diferents neurotransmissors. L'any 1998 van ser descobertes les hipocretines [1] (també conegudes com orexines [2]) uns neurotransmissors que des de neurones situades a la part lateral i posterior de l'hipotàlem, es distribueixen de manera difusa pel cervell i que estan estretament relacionades amb el control del son. Al 2000 es va relacionar el seu dèficit amb la narcolèpsia [3] i això ha resultat un revulsiu en la comprensió i el diagnòstic d'aquesta malaltia.

El diagnòstic de narcolèpsia es basa en criteris clínics, electrofisiològics i biològics (ICSD3) [4] que si es compleixen clarament permeten confirmar la malaltia i iniciar el tractament. No és extraordinari, però, que des de l'aparició dels símptomes fins a la confirmació diagnòstica passin anys, en part per desconeixement dels pacients i metges però també per la presència de factors que ho dificulten. En aquesta tesi tractem alguns dels factors que poden resultar de confusió en aquest diagnòstic.





## **2.INTRODUCCIÓ**

### **2.1 Definició de narcolèpsia**

La narcolèpsia és una malaltia crònica que s'inicia típicament en l'adolescència i es caracteritza principalment per la presència d'hipersomnolència diürna i cataplèxia. Altres símptomes són les paràlisis del son, les al·lucinacions hipnagògiques o hipnopòmpiques i la fragmentació del son nocturn. La prevalença de la narcolèpsia s'estima al voltant del 3-5 per 10000 [5, 6], tot i que s'ha suggerit que fins al 2,3% de la població general compleix criteris de narcolèpsia [7].

És un trastorn que afecta al control del son i la vigília i que es produeix per la manca d'hipocretina, un neuropèptid que es produeix a l'hipotàlem lateral i que té un paper central en el control de la vigília. No està clara la causa del dèficit d'hipocretina, que es troba absent en un 95% de pacients amb narcolèpsia amb cataplexia, però podria tractar-se d'una agressió immunitària en pacients genèticament predisposats, donat que més d'un 90% dels pacients presenten l'al·lel HLA DQB1\*0602 [8].

### **2.2 Diagnòstic de narcolèpsia**

El diagnòstic de narcolèpsia actual es basa en els criteris de la Classificació Internacional dels Trastorns del son – 3era edició (ICSD-3) [4], pel que usarem la nomenclatura d'aquesta edició, que classifica la narcolèpsia en tipus 1, prèviament coneguda com a narcolèpsia amb cataplèxia [9], i tipus 2, prèviament narcolèpsia sense cataplèxia. Per al diagnòstic de narcolèpsia és

imprescindible la presència de somnolència diürna excessiva durant almenys 3 mesos. A part de somnolència, en el cas de la narcolèpsia tipus 1 cal presentar: a) cataplexia i alteracions electrofisiològiques característiques o b) dèficit d'hipocretina-1 al líquid cefaloraquídi mesurat per immunoreactivitat ( $\leq 110$ pg/ml o  $< 1/3$  dels valors obtinguts en població normal).

### **2.2.1 Narcolèpsia tipus 1**

#### **a) Clínica**

El símptoma cardinal és la somnolència diürna excessiva i, habitualment, el més invalidant. Els pacients amb narcolèpsia experimenten episodis diaris repetits de somnolència que pot arribar a produir una necessitat irresistible de dormir. Habitualment, la somnolència millora durant un temps de durada variable després de dormir. Presenten somnolència sobretot en situacions monòtones i passives, com menjant, mirant la televisió, assistint a classe o conduïnt. Aquesta tendència a la somnolència es pot mesurar a través d'un qüestionari autoadministrat que s'anomena escala de somnolència d' Epworth (ESS) [10] , en que es puntua de 0 a 3 la possibilitat de dormir-se en 8 situacions determinades. La puntuació és de 0 a 24 i es consideren valors patològics aquells iguals o superiors a 11.

La cataplèxia és el símptoma més específic de la narcolèpsia, pràcticament patognomònic. És una intrusió parcial de son REM durant la vigília desencadenada per emocions i el seu diagnòstic requereix la presència de dos o més episodis de pèrdua de to muscular amb consciència preservada,

generalment breus (<2minuts), normalment bilaterals i simètrics, i desencadenats per emocions, habitualment positives (gairebé tots els pacients refereixen el riure com a precipitant). És molt variable entre pacients tant la freqüència com la intensitat, sent en ocasions molt subtils (només identificats per gent propera) o altres es presenten com a caigudes al terra d'inici.

Altres símptomes, menys freqüents i menys específics de narcolèpsia que la cataplèxia, són les al·lucinacions hipnagògiques i les paràlisis de son o del despertar. Afecten a un 33-80% de pacients amb narcolèpsia i poden presentar-se de manera ocasional fins a un 20% de la població general, pel que tant la seva presència com la seva absència tenen menys valor en el diagnòstic de narcolèpsia. Les paràlisis de son o del despertar són episodis d'incapacitat per moure's en la transició de son-vigília o de vigília-son, de breu durada, i habitualment viscudes amb un angoixa per part del pacient i amb desconeixement per part de les persones que l'envolten. Les al·lucinacions hipnagògiques i hipnopòmpiques són sensacions de somniar durant la transició de son-vigília o vigília-son. Típicament són multimodals o "holístiques", sovint combinant fenòmens visuals, auditius o tàctils. És típica la sensació que hi ha algú estrany a l'habitació o la presència d'animals que ataquen. En contrast amb pacients amb trastorns psicòtics, no presenten al·lucinacions auditives complexes ni del·liris, tot i que en ocasions les al·lucinacions en pacients narcolèptics són tan reals que poden sentir-se amenaçats i actuar en conseqüència [11]. No obstant, hi ha un percentatge de pacients (2.8% segons dades no publicades), que arriba a la consulta de son derivat des del servei de Psiquiatria, probablement perquè han estat mal orientats inicialment, contribuint d'aquesta manera al retard diagnòstic. A més, trastorns psicòtics com

l'esquizofrènia podrien compartir certs vincles fisiopatològics amb la narcolèpsia. L'esquizofrènia és una malaltia devastadora amb una prevalença de 3-7 per 1000 [12]. Els seus símptomes principals són les al·lucinacions i el trastorn del pensament. Habitualment, els símptomes s'inicien durant l'adolescència i fins la tercera dècada de la vida, de manera similar a la narcolèpsia. L'etiologia de l'esquizofrènia és desconeguda, però s'ha suggerit que hi poden intervenir factors genètics i ambientals [13]. Els trastorns del son són freqüents a l'esquizofrènia, particularment l'insomni de conciliació i manteniment. Estudis polisomnogràfics en esquizofrènics han mostrat una latència de son allargada [14], així com una prevalença d'hipersòmnia de 24-31% en pacients no tractats [15]. A més, la somnolència diürna excessiva pot ser un efecte secundari dels fàrmacs neurolèptics.

D'altra banda, hi ha estudis que descriuen símptomes psicòtics en pacients narcolèptics i símptomes narcoleptiformes en pacients esquizofrènics [16]. Hi ha diverses possibilitats per a explicar la presència de narcolèpsia i psicosi en el mateix pacient. En primer lloc, els pacients narcolèptics poden desenvolupar psicosi secundària al tractament amb fàrmacs estimulants com el metilfenidat, tot i que és infreqüent [17]. En segon lloc alguns símptomes narcolèptics poden ser confosos com a psicòtics, com les al·lucinacions hipnagògiques i hipnopòmpiques [17]. En últim lloc, l'esquizofrènia i la narcolèpsia podrien associar-se per casualitat en el mateix pacient. En aquest cas, la comorbiditat esperada estaria al voltant de 1-9 casos per milió (basat en la prevalença de les dues malalties independentment) [17]. Alguns estudis han registrat la prevalença d'esquizofrènia en un 5-13% dels pacients narcolèptics [18], tot i que altres estudis no han pogut identificar pacients esquizofrènics entre les

seves poblacions de narcolèptics. Un darrer estudi retrospectiu va observar un risc elevat d'esquizofrènia en narcolèptics més freqüent del que és esperable degut a l'atzar [19].

Hi ha dades que ens poden fer pensar en alguna associació entre aquestes dues entitats: alguns estudis han relacionat l'esquizofrènia a un locus del cromosoma 6p, on es localitza el complex HLA, i és ben conegut que hi ha una freqüència elevada del haplotip HLA DQB1\*0602 en narcolèpsia, que alguns autors també han associat a pacients esquizofrènics [20]. D'altra banda la narcolèpsia i l'esquizofrènia podrien compartir mecanismes fisiopatològics, ja que les neurones hipocretinèrgiques estan localitzades a l'hipotàlem lateral però es projecten extensament sobre la resta del cervell, incloent-hi el sistema dopaminèrgic. S'ha vist recentment que el sistema d'hipocretina pot tenir un paper en alguns trastorns psiquiàtrics com les addicions o inclús l'esquizofrènia [21]. Els sistemes dopaminèrgics, les anormalitats dels quals són centrals en la fisiopatologia de l'esquizofrènia, també estan relacionats amb el control de la vigília i s'ha proposat que podrien modular la somnolència i cataplexia en la narcolèpsia [22]. De fet, els antagonistes dopaminèrgics poden suprimir la cataplexia en gossos Doberman narcolèptics [23].

Per tant és possible que l'associació de narcolèpsia i esquizofrènia pogués ocórrer amb més freqüència de l'esperada basada només en la prevalença de les dues malalties independentment.

## **b) Estudis electrofisiològics**

Tot i que sovint el diagnòstic de narcolèpsia és evident clínicament, és imprescindible la confirmació mitjançant estudis electrofisiològics. Cal realitzar un polisomnograma nocturn –una prova on es registren de manera continuada mentre el pacient dorm l'electroencefalograma, els moviments oculars o electro-oculograma i l'activitat electromiogràfica dels músculs de la barbeta - seguit d'un test de latències múltiples del son (TLMS) [23]. El polisomnograma ens serveix per descartar altres patologies que podrien justificar la somnolència diürna i per realitzar-lo cal una durada de registre de son mínima de 6 hores. El TLMS es compon per una sèrie de 5 oportunitats de 20 minuts per dormir, en intervals de dues hores i ens permet determinar la presència d'inicis de son en REM (SOREMP). Una latència de son mitja inferior a 8 minuts (típicament en pacients narcolèptics sol ser inferior a 5) i dos o més SOREMPs són els criteris electrofisiològics diagnòstics de narcolèpsia. A diferència de l'antiga classificació (ICSD-2) [9], en l'actual, la detecció d'un episodi de son REM durant els 15 primers minuts de son al polisomnograma realitzat la nit prèvia al test de latències múltiples del son, té el mateix valor que un SOREMP del TLMS, ja que aquest SOREMP en el polisomnograma nocturn s'ha vist que té una alta especificitat en absència d'altres trastorns del son, tot i que una baixa sensibilitat.

Per la correcta interpretació dels estudis electrofisiològics, aquests s'han de realitzar en les següents condicions:

- 1) El pacient ha d'estar sense fàrmacs que puguin actuar sobre el son des d'almenys 14 dies abans del test (o almenys cinc vegades la vida mitja del fàrmac i els seus metabolits actius)
- 2) El cicle son-vigília dels dies previs a la prova ha de ser regular, i, si cal, assegurant un mínim de set hores de son nocturn (més en nens) durant almenys els set dies previs a la prova (millor si es pot documentar amb un diari de son o actímetre)
- 3) El polisomnograma nocturn ha de realitzar-se la nit que precedeix al TLMS per descartar altres trastorns que podrien crear confusió en el diagnòstic de narcolèpsia

Al polisomnograma realitzat podem trobar alteracions no específiques com ara un increment del percentatge de son N1, son fragmentat amb despertars freqüents o son REM sense la atonia muscular fisiològica del son REM.

### **c) Determinació d'hipocretina**

També a diferència de la classificació prèvia, en la ICSD-3 [4] la determinació d'hipocretina té un paper més important en el diagnòstic de narcolèpsia. La mesura de hipocretina-1 en LCR és molt específica i sensible per al diagnòstic de narcolèpsia tipus 1 i es mesura utilitzant un *kit* de radioimmunoassaig comercialitzat. Uns valors inferiors a 110 pg/ml (si es fa servir una mostra normalitzada amb els laboratoris de referència) són molt específics de la malaltia. Si el laboratori obté alternativament les seves pròpies dades de

control, es consideren anormals els valors inferiors al 33% dels valors controls. Es poden trobar valors baixos d'hipocretina-1 ocasionalment en altres malalties neurològiques greus.

Les avantatges de la determinació d'hipocretina com a mètode diagnòstic de narcolèpsia respecte a l'ús de les proves electrofisiològiques és que no s'interfereixen per l'ús de fàrmacs ni per la privació de son. L'inconvenient és que és una prova invasiva, i contraindicada en alguns casos, com en els pacients anticoagulats, i també que el significat dels valors intermitjos és incert.

#### **d) HLA**

El tipatge d'HLA en pacients narcolèptics tipus 1 gairebé sempre mostra la presència d'HLA DQB1\*0602 [24], però no té tant de valor diagnòstic, ja que aproximadament el 15-25% de la població caucàsica, el 12% de la japonesa i el 38% de la negra, també en són positius, pel que és una dada més que ens pot aportar informació, però no està inclosa dins dels criteris diagnòstic.

#### **2.2.2 Narcolèpsia tipus 2**

El diagnòstic de narcolèpsia tipus 2 és més complicat, ja que es basa en la presència de somnolència excessiva no atribuïble a altres causes i dos o més SOREMPs en el TLMS, una combinació que no és tan específica de narcolèpsia com clàssicament es creia.

Poc temps després de la descripció de l'TLMS com una mesura de tendència al son fisiològic [25, 26], els investigadors van observar que els narcolèptics [27],



contràriament als subjectes normals, sovint presentaven inicis de son en REM durant 2 o més becaïnes, i es va pensar que dos o més SOREMPs en un TLMS era altament sensible i específic de narcolèpsia. Més recentment s'ha vist que pacients amb síndrome d'apnees i hipopnees del son (SAHS), que és la causa principal d'hipersòmnia als laboratoris de son, també poden presentar SOREMPs, tot i que ho fan amb menor freqüència (4,7% dels pacients amb SAHS presenten  $\geq 2$  SOREMP) i en menor nombre (cap pacient tenia 4 o 5 SOREMP) que en la narcolèpsia [28]. De la mateixa manera, també s'ha vist que els SOREMP també poden donar-se en la població general ( $\geq 2$  SOREMPs en 13.1% d'homes i 5.6% de dones [7], el que suggereix que o la narcolèpsia tipus 2 té una alta prevalença o bé que hi ha molts falsos positius pel TLMS.

D'altra banda, es coneix que la presència de somnolència i especialment de son REM estan influenciat pel ritme circadià, de manera que la possibilitat d'adormir-se i presentar un SOREMP no és uniforme durant el dia i la nit [29]. S'ha descrit en subjectes sans una més elevada probabilitat de presentar SOREMP durant la fase ascendent de la temperatura corporal circadiana [29]. El primer en descriure la distribució de SOREMP en registres continus de narcolèptics va ser Baldy-Moulinier [30], que va descriure un pic de 3 a 7 pm en un grup de 10 narcolèptics. Posteriorment s'ha confirmat en altres sèries [31]. D'altra banda, s'ha observat una disminució de son REM després dels àpats, que podria estar produït per un increment a la temperatura corporal [32]. No està clar si la distribució de SOREMP al TLMS és homogènia o també es veu afectada per aquestes fluctuacions del ritme circadià.

Segons l'ICSD-3, el diagnòstic de narcolèpsia tipus 2 es basa en la presència de somnolència diürna excessiva durant almenys 3 mesos, les mateixes alteracions electrofisiològiques que per a la narcolèpsia tipus 1 (latència de son mitja  $\leq 8$  minuts i  $\geq 2$  SOREMPs), en absència tant de cataplèxia com de dèficit d'hipocretina.

### **2.3 Diagnòstic diferencial de la narcolèpsia**

El diagnòstic diferencial principal serà amb aquelles altres patologies que cursen amb somnolència diürna excessiva crònica. La causa més freqüent d'hipersòmnia en la consulta de son és la SAHS (2-4% de la població adulta) [33], pel que sempre l'hem de tenir present en el diagnòstic diferencial. La SAHS es produeix per una obstrucció del pas de l'aire a la via aèria superior, que provoca fragmentació del son nocturn, amb despertars freqüents en relació a les apnees o hipopnees, i somnolència diürna excessiva secundària. La somnolència és, de fet, una de les principals queixes dels pacients amb SAHS. La SAHS i la narcolèpsia són dos malalties que podrien confondre's no només perquè ambdues s'associen a somnolència diürna excessiva i índex de massa corporal elevat, sino perquè a més, com ja hem comentat, al TLMS en pacients amb SAHS podem trobar algun SOREMP de forma ocasional [28]. Donada l'elevada prevalença de la SAHS, molts pacients són avaluats en centres on únicament es confirma l'alteració respiratòria. D'aquesta manera, és possible que pacients narcolèptics amb SAHS comòrbid, aquest primer diagnòstic no sigui correctament valorat.

També cal fer tenir present en el diagnòstic diferencial altres causes d'hipersòmnia diürna com són el son insuficient, l'ús de substàncies sedants, els trastorns del ritme circadià (especialment retard de fase i trastorn per treball a torns), hipersòmnia idiopàtica, trastorn per moviments periòdics de cames o altres problemes mèdics que cursin amb hipersòmnia, com ara hipotiroidisme, malaltia de Parkinson, síndrome de Prader-Willi o distròfia miotònica [34].



### **3.HIPÒTESIS / OBJECTIUS**

#### Hipòtesis:

La hipòtesi principal és que hi pot haver factors que dificultin el diagnòstic clínic i electrofisiològic de narcolèpsia, com ara la comorbiditat amb apnees del son o amb esquizofrènia des del punt de vista clínic o la presència d'una distribució no homogènia dels SOREMPs al TLMS.

H1: La presència de síndrome d'apnees del son és un factor que retarda el diagnòstic de narcolèpsia.

H2: El diagnòstic de narcolèpsia es pot veure dificultat en pacients amb el diagnòstic d'esquizofrènia o trastorn esquizoafectiu.

H3: La distribució d'inicis de son en REM no és homogènia al llarg de les 5 becaines.

#### Objectius:

O1: Determinar la prevalença de SAHS en la nostra població de narcolèptics, prenent com a patològic un AHI  $\geq 10$ , i analitzar si el diagnòstic de SAHS ha pogut retardar el diagnòstic de narcolèpsia, així com veure la resposta al CPAP que tenen els pacients amb comorbiditat de SAHS i narcolèpsia.

O2: Determinar la prevalença de narcolèpsia-cataplexia en una mostra de pacients amb esquizofrènia i trastorn esquizoafectiu.

O3: Estudiar la distribució temporal de SOREMP al TLMS en la nostra població de narcolèptics, així com analitzar si la reducció en el nombre de becaines de 5 a 3 o 4 provocaria una pèrdua significativa de pacients diagnosticats.



## **4. PACIENTS I MÈTODES**

**Per als treballs 1 i 3** es va estudiar una sèrie de 153 pacients amb narcolèpsia diagnosticats a la Unitat Multidisciplinar de trastorns del son de l'Hospital Clínic de Barcelona durant els anys 1991-2007. Es va contactar amb tots els pacients i se'ls va citar per una entrevista clínica personal i es van revisar les històries clíniques i exploracions realitzades. Tots els pacients havien estat estudiats amb polisomnograma convencional i un TLMS seguint els criteris acceptats [23].

Es va realitzar una extensa base de dades amb recopilació d'uns ítems seguint un qüestionari estandarditzat, que incloïa informació sobre dades personals, així com dades amb informació clínica detallada sobre els símptomes de la malaltia, edat d'inici, proves realitzades (neuroimatge, determinació HLA i hipocretina, polisomnograma convencional i test de latències múltiples del son) , tractaments rebuts i resposta obtinguda.

Per al primer objectiu (O1), que és *determinar la prevalença de SAHS en la narcolèpsia*, es van identificar els pacients narcolèptics que en el polisomnograma convencional inicial presentaven un IAH  $\geq 10$  i es van extreure les dades del qüestionari d'aquests pacients sobre l'edat d'inici de la malaltia, sexe, índex de massa corporal (IMC), presència o absència de cataplexia, somnolència diürna excessiva mesurada per l'ESS i resposta al tractament amb CPAP si és que es va prescriure.

Per al tercer objectiu (O3), és a dir, per a *conèixer si la distribució de SOREMP és homogènia al TLMS*, es van recollir del qüestionari les següents dades del qüestionari: sexe, edat d'inici dels símptomes, IMC, somnolència mesurada per ESS i presència o absència de cataplexia. També es van analitzar els HLA i els nivells d'hipocretina-1 en els casos en que s'havia determinat, així com la presència o absència de SOREMP en cada una de les 5 becaines.

Per al **treball 2**, és a dir, *determinació de la prevalença de narcolèpsia en esquizofrènia (O2)*, es va realitzar un estudi de col·laboració entre l'Hospital Parc Taulí (Serveis de Psiquiatria i Neurologia) i l'Hospital Clínic (Serveis de Neurologia, Laboratori d'Immunologia i Laboratori de Genètica Molecular i Bioquímica). Es va organitzar l'estudi en tres fases. La primera es va dur a terme a les consultes de Psiquiatria de l'Hospital Parc Taulí, del febrer al juny del 2013 i va ser el cribatge inicial. En aquest cribatge s'identificaven quins pacients amb esquizofrènia o trastorn esquizoafectiu (criteris del DSM-IV TR [35]) tenien hipersòmnia diürna o símptomes narcoleptiformes. Els pacients que presentaven aquestes característiques van ser avaluats en una segona fase en la consulta de trastorns del son de Neurologia, en que es realitzava una nova entrevista i una determinació d'HLA. En aquells pacients amb HLA positiu i clínica compatible amb narcolèpsia, donat que els tractaments amb fàrmacs psicotròpics –que prenen tots els pacients– podrien alterar els resultats electrofisiològics (TLMS, polisomnograma nocturn) es confirmava o descartava la sospita de narcolèpsia a través d'una determinació d'hipocretina en LCR.



## **5. ASPECTES ÈTICS**

El reclutament de pacients narcolèptics per a l'entrevista clínica i revisió de proves es va realitzar amb una base de dades amb codificació no identificable dels pacients. No es va realitzar cap intervenció a part de l'entrevista clínica amb obtenció de dades en relació a la seva patologia, ja que totes les dades de proves recollides havien estat realitzades prèviament en la rutina clínica per al diagnòstic i tractament habitual. Per a l'estudi de la distribució d'inici de SOREMP al TLMS es va presentar l'estudi al comitè ètic de l'Hospital Clínic, que el va aprovar (s'adjunta document).

L'estudi de prevalença de narcolèpsia en esquizofrènia, en que sí que es van realitzar intervencions amb extraccions de materials biològics (sang i LCR), va ser aprovat pel comitè ètic de l'Hospital Clínic i l'Hospital Parc Taulí (s'adjunten els documents corresponents). Per a la primera fase de l'estudi, el CEIC de l'Hospital Parc Taulí va considerar que no calia sol·licitar consentiment informat, ja que les preguntes sobre el son podien ser considerades dins la pràctica clínica. Per a la segona i tercera fase es va sol·licitar un consentiment informat. Totes les dades dels pacients es van codificar de manera que no fossin identificables per persones alienes a l'estudi.



## **6.RESULTATS**

6.1. Treball 1:

**Sansa G, Iranzo A, Santamaria J. Obstructive sleep apnea in patients with narcolepsy. Sleep Medicine 2010; 11:93-95 . PMID: 19699146. Q1 Clinical Neurology.**

Es va estudiar una sèrie de 133 pacients amb narcolèpsia i es van trobar 33 pacients (24.8%) amb un IAH  $\geq 10$  amb un índex mig de  $28.5 \pm 15.7$ . En tots, excepte dos, les apnees eren obstructives i en els dos restants eren predominantment centrals. Deu d'ells havien estat inicialment diagnosticats només de SAHS i el diagnòstic de narcolèpsia es va retardar  $6.1 \pm 7.8$  anys fins que van ser reavaluats per somnolència residual a l'ús de CPAP. Als 23 pacients restants, el diagnòstic de narcolèpsia i SAHS es va realitzar de forma simultània. La cataplexia apareixia amb freqüència similar als dos grups. La somnolència diürna excessiva no va millorar en 11/14 pacients que van ser tractats amb CPAP. La presència de SAHS es va associar al sexe masculí, edat més avançada i elevat IMC.



## 6.2. Treball 2:

**Sansa G, Gavaldà A, Gaig C, Monreal J, Ercilla G, Casamitjana R, Ribera G, Iranzo A, Santamaria J. Exploring the presence of narcolepsy in patients with schizophrenia.**

**(Acceptat per la revista BMC Psychiatry si es realitzen canvis menors, que ja estan fets, pendants de rebre resposta definitiva per part de la revista, Q3 Psychiatry)**

**Determinar la prevalença de narcolèpsia en una mostra de pacients amb esquizofrènia i trastorn esquizoafectiu:** Es van reclutar 366 pacients amb esquizofrènia i trastorn esquizoafectiu. Van contestar afirmativament a la pregunta sobre cataplexia i/o ESS $\geq$ 11 un total de 36 pacients, dels que 24 van voler participar a la segona fase de l'estudi per a l'entrevista i la determinació d'HLA. Cinc de 24 pacients van presentar HLA DQB1\*0602 i finalment es va determinar hipocretina-1 en LCR en 3 d'ells, presentant tots ells valors normals.



6.3. Treball 3:

**Sansa G, Falup-Pecurariu C, Salamero M, Iranzo A, Santamaria J. Non-random temporal distribution of sleep onset REM periods in the MSLT in narcolepsy. J Neurol Sci. 2014; 341:136-138. PMID: 24735736. Q2 Clinical Neurology, Q3 Neurosciences.**

**Estudiar la distribució temporal de SOREMP al TLMS en la nostra població de narcolèptics, així com analitzar si la reducció en el nombre de becaines de 5 a 3 ó 4 provocaria una pèrdua significativa de pacients diagnosticats:** Apareix SOREMP en la primera becaina en un 75% dels pacients, a la segona un 68%, a la tercera un 68%, a la quarta un 53% i a la cinquena un 68%, el que suposa una menor probabilitat de presentar SOREMP a la quarta becaina significativa. Reduint hipotèticament el nombre de becaines de 5 a 3 s'hauria deixat de diagnosticar un 15% dels pacients i reduint de 5 a 4, un 9%.

## **7. DISCUSSIÓ GENERAL**

La narcolèpsia tipus 1 afecta aproximadament un de cada 2000 o 3000 persones, però es pensa que al voltant del 80% dels pacients poden no estar diagnosticats [9] i quan es diagnostica és amb un retard diagnòstic d'anys. L'impacte social negatiu de la narcolèpsia ha estat extensament estudiat i afecta a totes les esferes de la vida, inclús en pacients tractats, portant a un descens del rendiment acadèmic i laboral. També influeix en la vida familiar i social, així com sobre la seguretat, augmentant el risc de patir accidents. Tot això porta a un augment de taxes d'atur, canvis freqüents de feina, jubilacions precoces i un elevat percentatge de pacients que presenten simptomatologia depressiva en algun grau [36].

Fins l'any 2014, quan va aparèixer la ICSD-3, era possible realitzar formalment el diagnòstic de narcolèpsia amb criteris clínics únicament, seguint les prèvies recomanacions de la ICSD-2, que permetia fer el diagnòstic basant-nos en la simptomatologia d'hipersòmnia i cataplèxia, si aquesta era clara. Actualment és imprescindible realitzar una exploració que objectivi les alteracions, bé electrofisiològiques (identificant els SOREMP), o bé biològiques (determinant el dèficit d'hipocretina en LCR).

Han estat descrits també els criteris de Brighton [37] que han estandaritzat el diagnòstic, oferint uns nivells d'evidència de la malaltia:



- Nivell 1: Somnolència excessiva o cataplèxia típica i dèficit hipocretina 1 a LCR
- Nivell 2: Somnolència excessiva i cataplèxia típica i TLMS amb latència mitja de son  $\leq 8$  min en adults o  $\leq 12$  min en nens-adolescents o  $\geq 2$  SOREMPs
- Nivell 3: Somnolència excessiva i TLMS amb latència de son  $\leq 8$  min en adults o  $\leq 12$  min en nens-adolescents i  $\geq 2$  SOREMPs
- Nivell 4: Narcolèpsia diagnosticada amb una evidència insuficient en relació als criteris previs (nivell 1-3)
  - . 4a.- Narcolèpsia diagnosticada per un especialista en son
  - . 4b.- Qualsevol altra situació sense una evidència suficient
- Nivell 5: Narcolèpsia reportada amb evidència suficient per descartar una narcolèpsia

És a dir, en els últims anys, i donada la cronicitat i impacte de la malaltia, s'ha treballat molt intentant oferir un diagnòstic el màxim de fiable i basant-se en exploracions complementàries.

El diagnòstic nivell 1 de Brighton, és a dir, objectivant el dèficit d'hipocretina, a la pràctica, es reserva per a casos seleccionats, ja que la punció lumbar és una prova cruenta.

El diagnòstic nivell 2, que és el que tenen la major part de pacients narcolèptics, es basa en les troballes del TLMS. Algunes de les limitacions o factors que poden dur a confusió en aquest test han estat valorades en els treballs que conformen aquesta tesi. Per al diagnòstic de narcolèpsia basada

en proves electrofisiològiques és clau la presència de dos o més inicis de son en REM. Per a que el TLMS tingui el màxim valor diagnòstic ha d'estar fet en les millors condicions possibles [23] perquè el seu resultat pot estar influït per la motivació [38] o la privació de son [39], i hi ha una certa variabilitat entre centres [40] i variabilitat test- retest [41]. Però a més, en el moment de realitzar la prova es parteix de la base de que la possibilitat de presentar SOREMP és igual en qualsevol de les cinc oportunitats. En el treball 3 hem vist que no és així, sinó que la possibilitat de presentar REM a la quarta és més baixa que a la resta de becaines. Això ha de ser tingut en compte a l'hora de realitzar la prova ja que podríem estar reduint la capacitat diagnòstica del TLMS, especialment: 1) si es pretén escurçar el nombre de becaines, 2) tenint en compte que diagnosticar un pacient amb 5 SOREMP té més fiabilitat que diagnosticar-lo amb 2 SOREMP.

Hi ha casos en els que el TLMS pot perdre fiabilitat diagnòstica, com és en el cas de pacients amb SAHS, que és una causa freqüent d'hipersòmnia diürna i que, com hem vist, també poden presentar en ocasions algun SOREMP al TLMS. En pacients amb un IAH lleu o moderat i 1-2 SOREMP pot ser complicat establir el diagnòstic, especialment en absència de cataplèxia. En el treball 1 hem vist que hi pot haver un retard diagnòstic important (> 6 anys) en pacients en que trobem un IAH  $\geq 10$  a l'estudi polisomnogràfic, fet que passa en un 24.8% dels narcolèptics. Aquesta confusió es dona tot i presentar la major part dels pacients un símptoma pràcticament patognomònic de narcolèpsia com és la cataplèxia. L'anamnesi massa dirigida en pacients en estudi per hipersòmnia pot portar-nos a un diagnòstic erroni i a un retard en el correcte maneig

d'aquesta patologia. És imprescindible preguntar a tot pacient que consulta per hipersòmia a una unitat del son sobre els símptomes específics de narcolèpsia, sobretot la cataplèxia, i insistir en especial en aquells pacients que no responen al tractament amb CPAP.

El TLMS també és poc fiable en pacients en tractament amb antidepressius i altres fàrmacs psicotròpics, ja que augmenten la latència de REM i en disminueixen el percentatge, pel que en aquells pacients que estiguin amb aquesta medicació i es vulgui diagnosticar narcolèpsia, bé s'hauria de suspendre unes setmanes abans de la prova (que sovint no és possible) o bé valorar fer una determinació d'hipocretina en LCR. Al mateix temps, els fàrmacs neuroleptics poden negativitzar la cataplèxia, pel que encara podria dificultar més la sospita i arribar a un correcte diagnòstic. En el treball 2 hem estudiat la prevalença de narcolèpsia en pacients amb esquizofrènia i trastorn esquizoafectiu, i vist que els pacient esquizofrènics presenten molt rarament hipersòmia (5.7%). Tot i que alguns pacients esquizofrènics refereixen per anamnesi dirigida símptomes narcoleptiformes com ara al·lucinacions de predomini nocturn o episodis que podrien ser compatibles amb cataplexia, no es confirma la presència de narcolèpsia amb cataplexia en cap pacient. No hi ha casos de narcolèpsia que hagin estat mal diagnosticats d'esquizofrènia i tractats inadequadament en la nostra sèrie, pel que no sembla que siguin dues patologies que coexisteixin en el mateix pacient en un número de casos significatiu.



## **8. CONCLUSIONS**

Treball 1: El SAHS es presenta freqüentment en narcolèptics i pot retardar el diagnòstic durant alguns anys i interferir en el correcte maneig. En pacients amb SAHS, sempre s'hauria de preguntar explícitament per la presència de cataplexia, per tal d'excloure el diagnòstic de narcolèpsia, ja que el tractament amb CPAP habitualment no millora la somnolència en pacients narcolèptics amb SAHS.

Treball 2: Els resultats no recolzen la hipòtesi que la narcolèpsia és una entitat infradiagnosticada en adults amb esquizofrènia o trastorn esquizoafectiu. La hipersòmnia és rara en pacients amb esquizofrènia o trastorn esquizoafectiu i, en la major part, està clarament relacionada amb medicació o comorbiditat amb SAHS.

Treball 3: La distribució temporal de SOREMP al TLMS no és homogènia en pacients amb narcolèpsia, donat que a la quarta becaina és menys probable que es presenti SOREMP. Això hauria de ser contemplat quan avaluem resultats del TLMS, especialment si n' usem versions escurçades.



## **9. BIBLIOGRAFIA**

1. 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.
2. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998; 92:573-85.
3. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (Orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*. 2000;355:39-40.
4. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 3rd ed. Chicago, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
5. Hublin C, Partinen M, Kaprio J, Koskenvuo M, Guilleminault C. Epidemiology of narcolepsy. *Sleep*. 1994;17:S7-12.
6. Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep*. 2002 15;25: 197-202.
7. Mignot E, Lin L, Finn L, Lopes C, Pluff K, Sundstrom ML, et al. Correlates of sleep-onset REM periods during the Multiple Sleep Latency Test in community adults. *Brain*. 2006;129:1609-23.
8. Mignot E, Hayduk R, Black J, Grumet FC, Guilleminault C. HLA DQB1\*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep*. 1997;20:1012-20.

9. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
10. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991; 14: 540-5.
11. Wamsley E, Donjacour CE, Scammell TE, Lammers GJ, Stickgold R. Delusional confusion of dreaming and reality in narcolepsy. *Sleep*. 2014; 37: 419-22.
12. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76.
13. Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009;374:635-45.
14. Kluge M, Himmerich H, Wehmeier PM, Rummel-Kluge C, Dalal M, Hinze-Selch D, et al. Sleep propensity at daytime as assessed by Multiple Sleep Latency Tests (MSLT) in patients with schizophrenia increases with clozapine and olanzapine. *Schizophr Res*. 2012; 135:123-7.
15. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005; 353:1209-23.
16. Walterfang M, Upjohn E, Velakoulis D. Is Schizophrenia Associated with Narcolepsy? *Cog Behav Neurol*. 2005;18:113–8.
17. Kishi Y, Konishi S, Koizumi S, Kudo Y, Kurosawa H, Kathol RG. Schizophrenia and narcolepsy: a review with a case report. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;58:117-24.



18. Roy A. Psychiatric aspects of narcolepsy. *Br J Psychiatry*. 1976;128:562-565.
19. Wilcox J. Psychopathology and narcolepsy. *Neuropsychobiology*. 1985;14:170-172.
20. Grosskopf A, Müller N, Malo A, Wank R. Potential role for the narcolepsy- and multiple sclerosis-associated HLA allele DQB1\*0602 in schizophrenia subtypes. *Schizophr Res*. 1998;30:187-9.
21. Deutch AY, Bubser M. The orexins/hypocretins and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2007;33:1277-83.
22. Honda K, Riehl J, Mignot E, Nishino S. Dopamine D3 agonists into the substantia nigra aggravate cataplexy but do not modify sleep. *NeuroReport*. 1999;10; 3717-24.
23. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep*. 1986;9:519–24.
24. Rogers AE, Meehan J, Guilleminault C, Grumet FC, Mignot E. HLA DR15 (DR2) and DQB1\*0602 typing studies in 188 narcoleptic patients with cataplexy. *Neurology*. 1997; 48: 1550-6.
25. Richardson GS, Carskadon MA, Flagg W, Van den Hoed J, Dement WC, Mitler MM. Excessive daytime sleepiness in man: multiple sleep latency measurement in narcoleptic and control subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1978; 45:621-7.
26. Mitler MM, Van den Hoed J, Carskadon MA, Richardson G, Park R, Guilleminault C, et al. REM sleep episodes during the Multiple Latency

- Sleep Test in narcoleptic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1979; 46:479-81.
27. Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. Value of the Multiple Sleep Latency Test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep.* 1997; 20:620-9.
28. Chervin RD, Aldrich MS. Sleep onset REM periods during multiple sleep latency test in patients evaluated for sleep apnea. *Am J Respir Care Med.* 2000;161: 426-31.
29. Czeisler CA, Zimmerman JC, Ronda JM, Moore-Ede MC, Weitzman ED. Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythm of body temperature in man. *Sleep.* 1980;2:329-46.
30. Baldy-Moulinier M, Arguner A, Besset A. Ultradian and circadian rhythms in sleep and wakefulness. In: Guilleminault C, Dement WC, Passouant P, editors. *Narcolepsy.* New York: Spectrum; 1976. p. 485-98.
31. Billiard M, Salva MQ, De Koninck J, Besset A, Touchon J, Cadilhac J. Daytime sleep characteristics and their relationships with night sleep in the narcoleptic patient. *Sleep.* 1986;9:167-74.
32. Sangiah S, Caldwell DF. Reduction of rapid eye movement (REM) sleep by glucose alone or glucose and insulin in rats. *Life Sci.* 1988;42:1425-9.
33. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230–5.
34. Scammell TE. Narcolepsy. *N Engl J Med.* 2015;373:2654-62.
35. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders (DSM-IV-TR).* 4<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

36. Daniels E, King MA, Smith IE, Shneerson JM. Health-related quality of life in narcolepsy. *J Sleep Res.* 2001;10:75-81.
37. Poli F, Overeem S, Lammers GJ, Plazzi G, Lecendreux M, Bassetti CL, et al. Narcolepsy as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine.* 2013; 30;31:994-1007.
38. Bonnet MH, Arand DL. Impact of motivation on Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test measurements. *J Clin Sleep Med.* 2005;15:386–90.
39. Gimino VJ. Sleep deprivation can affect the MSLT for days. *J Clin Sleep Med.* 2011;15:683.
40. Pataka A, Yoon CH, Poddar A, Riha RL. Assessment of multiple sleep latency testing in adults in Europe. *Sleep Med.* 2013; 14: 136–9.
41. Trotti LM, Staab BA, Rye DB. Test–retest reliability of the multiple sleep latency test in narcolepsy without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *J Clin Sleep Med.* 2013;15: 789–95.

# APÈNDIX: DOCUMENTS DEL COMITÈ ÈTIC

**CLÍNIC**  
**BARCELONA**  
Hospital Universitari

**Dña. Begoña Gómez Pérez**, del Servicio de Farmacia del Hospital  
Clínica de Barcelona y Secretaria del Comité Ético de Investigación  
Clínica (CEIC)

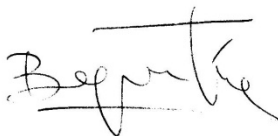
CERTIFICA:

Que el Comité Ético de Investigación Clínica, según consta en el acta  
de la reunión celebrada en el día de hoy, ha analizado el proyecto de  
investigación titulado:

*Distribució temporal de períodes d'inici de son en REM al TLMS en la  
narcolèpsia.*

cuyo investigador principal es el Dr. **Santamaria Cano, Joan**  
del Servicio de **Neurología**  
entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales  
y criterios deontológicos que rigen en este Centro, y, por tanto, ha  
decidido su aprobación.

Lo que firmo en Barcelona, a 08/07/2010



**CLÍNIC**  
**BARCELONA**  
Hospital Universitari  
COMITÈ ÈTIC  
INVESTIGACIÓ CLÍNICA

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA  
Villarroel, 170 - 08036 Barcelona (España)  
Tel. 93 227 54 00 Fax 93 227 54 54  
www.hospitalclinic.org

Registro: 2010 / 5948

**D. Joan Albert Barberá Mir**, Adjunto a la Dirección de Investigación del Hospital Clínic de Barcelona,

CERTIFICA:

Que el Comité de Investigación del Hospital Clínic, en la sesión celebrada en el día de hoy, ha analizado el proyecto de investigación titulado:

*Distribució temporal de períodes d'inici de son en REM al TLMS en la narcolèpsia.*

cuyo investigador principal es el Dr. **Santamaria Cano, Joan** del Servicio de **Neurología**

entendiendo que dicho estudio se incluye en una de las líneas de investigación biomédica acreditadas en este centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios, y que es viable en todos sus términos, por lo que lo ha considerado adecuado y ha decidido su aprobación.

Lo que firmo en Barcelona, a 08/07/2010





Registro: 2010 / 5948

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA  
Villarroel, 170 - 08036 Barcelona (España)  
Tel. 93 227 54 00 Fax 93 227 54 54  
www.hospitalclinic.org

CF - G-08431173

852



## INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña COLOMA MORENO QUIROGA, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de la CORPORACIÓ SANITÀRIA PARC TAULÍ DE SABADELL (Barcelona)

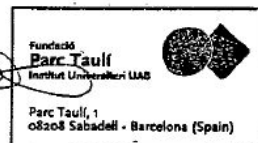
### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor PROPI para que se realice el estudio titulado: "Narcolèpsia en pacients amb esquizofrènia: Una associació por coneguda?" del protocolo y considera que:

1. Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsible para el sujeto.
2. La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
3. Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudiera derivarse de su participación en el estudio.
4. El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
5. Y que el Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el Corporació Sanitària Parc Taulí de SABADELL por SANSÀ FAYOS GEMMA, como investigador principal.

Lo que firma en SABADELL a viernes, 22 febrero 2013

Firmado:



**Dra. Coloma Moreno Quiroga**

Ref.: 2013530

**D. Joan Albert Barberá Mir**, Adjunto a la Dirección de Investigación del Hospital Clínic de Barcelona,

CERTIFICA:

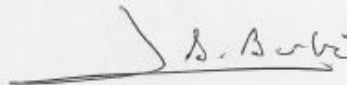
Que el Comité de Investigación del Hospital Clínic, en la sesión celebrada en el día de hoy, ha analizado el proyecto de investigación titulado:

*Narcolepsy in patients with schizophrenia: an unrecognized association?*

cuyo investigador principal es el Dr. **Gaig Ventura, Carles** del Servicio de **Neurología**

entendiendo que dicho estudio se incluye en una de las líneas de investigación biomédica acreditadas en este centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios, y que es viable en todos sus términos, por lo que lo ha considerado adecuado y ha decidido su aprobación.

Lo que firmo en Barcelona, a 10/03/2011



**CLÍNIC**  
BARCELONA  
Hospital Universitari  
DIRECCIÓ DE  
RECERCA

Registro: 2011 / 6419

**Dña. Begoña Gómez Pérez**, del Servicio de Farmacia del Hospital  
Clínic de Barcelona y Secretaria del Comité Ético de Investigación  
Clínica (CEIC)

CERTIFICA:

Que el Comité Ético de Investigación Clínica, según consta en el acta  
de la reunión celebrada en el día de hoy, ha analizado el proyecto de  
investigación titulado:

*Narcolepsy in patients with schizophrenia: an unrecognized associaton?*

cuyo investigador principal es el Dr. **Gaig Ventura, Carles**  
del Servicio de **Neurología**

entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales  
y criterios deontológicos que rigen en este Centro, y, por tanto, ha  
decidido su aprobación.

Lo que firmo en Barcelona, a 10/03/2011



CLF - G-08431173

851