

REVISIONES

Narcolepsia



José Enrique Martínez-Rodríguez, Álex Iranzo y Joan Santamaría

Servicio de Neurología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. España.

La narcolepsia es una enfermedad crónica caracterizada por una somnolencia diurna excesiva y episodios de debilidad muscular provocados por emociones (cataplejía) junto a otros síntomas menos frecuentes, como parálisis de sueño, alucinaciones hipnagógicas y sueño nocturno alterado^{1,2}. Su causa sigue siendo desconocida. Sin embargo, el descubrimiento del sistema hipocretina (orexina) y su implicación en la narcolepsia ha revolucionado la investigación en el campo de la somnología actual. La narcolepsia es la única enfermedad conocida que altera específicamente la generación y organización del sueño, afectando fundamentalmente a los mecanismos que regulan el sueño en su etapa de movimientos oculares rápidos, conocido como sueño REM. Comprender la fisiopatología de esta enfermedad puede suponer la clave para la comprensión del sueño normal y sus alteraciones.

Aspectos históricos

Aunque algunos autores habían descrito previamente casos de somnolencia excesiva con o sin cataplejía, fue Gelineau quien en 1880 acuñó el término narcolepsia para describir al paciente con somnolencia excesiva, ataques de sueño y episodios de debilidad muscular desencadenados por emociones, que denominó «astasia»³. Hennenerg, en 1916, introdujo el término cataplejía para dichos episodios⁴ y Yoss y Daly, en 1957, añadieron la parálisis del sueño y las alucinaciones a la descripción clínica, constituyendo así la tetrada clásica⁵. Vogel en 1960 y Rechtschaffen en 1963 describieron la presencia anormal de períodos REM al inicio del sueño^{6,7}, y en 1975 se añadió el sueño nocturno fragmentado a los otros cuatro síntomas⁸. En la década de los setenta se detectó en algunas razas de perros la presencia de narcolepsia, lo que permitiría disponer de un modelo animal de la enfermedad. En 1983 se describió la firme asociación del HLA-DR2/DQ1 con la narcolepsia humana, una de las más elevadas que se conocen⁹. Finalmente, en los años 1998 y 1999 se descubrió un sistema neurotransmisor desconocido, el sistema hipocretina-orexina, y gracias al modelo animal se pudo demostrar su implicación en esta enfermedad^{10,11}.

Epidemiología

La narcolepsia tiene una prevalencia aproximada de un caso por cada 2.000 individuos¹, cifra similar a la de la esclerosis múltiple. Es una enfermedad crónica, que puede llegar a ser muy incapacitante, con una morbilidad similar a

la de la epilepsia¹². Dado que la somnolencia excesiva suele ser el primer síntoma e inicia insidiosamente, los pacientes y sus familias tienen dificultades en reconocer el problema, y atribuyen el síntoma a otros factores («duerme poco de noche», «anda muy cansado», «tiene pocas ganas de trabajar», etc). La poca conciencia de enfermedad, por un lado, y el relativo desconocimiento de esta entidad en la sociedad y entre los médicos, por otro, hacen que en muchos casos el diagnóstico de narcolepsia no se haga hasta varios años tras su inicio, que suele ser en la segunda o tercera décadas de la vida, sobre todo entre los 15 y los 25 años, aunque se ha descrito casos con inicios desde la infancia hasta la quinta década. Dicho retraso diagnóstico tiene en nuestro entorno una media de 15 años, aunque en los pacientes más jóvenes es cada vez menor¹³. La enfermedad afecta por igual a varones y mujeres.

El 99% de los casos es de presentación esporádica, aunque los familiares de primer grado tienen un riesgo de padecer la enfermedad entre 10 y 40 veces mayor que la población normal¹⁴. No obstante, la mayoría de los narcolépticos no tiene familiares de primer grado afectados, y sólo el 25-31% de los gemelos monocigotos son concordantes para narcolepsia¹⁴. Sólo el 1% de los casos ocurre de forma familiar, típicamente de forma autosómica dominante con penetrancia incompleta¹⁵. Todo ello indica la existencia de una susceptibilidad genética, pero sin que los factores genéticos sean necesarios ni suficientes para causar la enfermedad. También existen formas secundarias, asociadas a patología del área hipotalámica¹⁶.

Clínica

Sólo un 10-15% de los pacientes presenta la tetrada clínica clásica^{13,17}, con síntomas que comienzan de una forma insidiosa y gradual. La combinación más frecuente es la de somnolencia excesiva y cataplejía.

Somnolencia diurna excesiva

Suele ser el primer síntoma en aparecer y consiste en una tendencia anormal a dormirse en situaciones de pasividad o incluso de actividad relativa. No es diferente de la que puede experimentar una persona normal privada de sueño o, por ejemplo, de la de un paciente con el síndrome de apneas obstructivas durante el sueño. Un 30-40% de los pacientes puede referir además «ataques de sueño» aparentemente imprevisibles, sin sensación previa de somnolencia¹³. El registro de estos episodios en el laboratorio, sin embargo, demuestra que el paciente presenta claros signos clínicos y electroencefalográficos de somnolencia bastante tiempo antes de dormirse, aunque parece no ser capaz de notarlo y reaccionar ante ellos. Estos «ataques» tampoco son exclusivos de la narcolepsia y pueden ocurrir en otras situaciones en las que exista una importante tendencia a la somnolencia. La duración de los episodios de sueño diurno es variable, pero generalmente no supera los 10-15 min y, tras

Correspondencia: Dr. J. Santamaría.
Servei de Neurologia. Hospital Clínic i Provincial.
c/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: jsantama@clinic.ub.es

Recibido el 26-8-2002; aceptado para su publicación el 6-9-2002.

ellos, es típico que el paciente se despierte despejado (ataques de sueño «refrescantes»). Sin embargo, a diferencia de una persona sana privada de sueño, poco después de haberse despertado aparece de nuevo la somnolencia. No obstante, la cantidad de sueño total y de sueño REM en las 24 horas del día no es muy diferente de la normal.

Cataplejía

Patognomónica de la enfermedad, se define por la aparición súbita y reversible de episodios de atonía muscular bilateral desencadenados por emociones, con más frecuencia risa, alegría, asombro o enfado¹⁸. El paciente mantiene un nivel de conciencia correcto durante los ataques, sin llegar a quedarse dormido aunque puede hacerlo si son prolongados. Durante el episodio de cataplejía puede ocurrir ptosis, diplopía, visión borrosa o contracciones faciales multifocales y breves. Además, el habla puede verse dificultada y los reflejos osteotendinosos se encuentran reducidos o ausentes. Más frecuentemente, sobre todo en pacientes tratados, los ataques son focales, manifestándose por temblor de rodillas, mioclonías faciales o caída de la cabeza, que pueden ser difíciles de percibir. No son frecuentes los traumatismos, ya que al instaurarse en segundos, el paciente suele tener tiempo de prevenir la caída brusca. La frecuencia de los ataques es muy variable, desde varios al día hasta menos de uno al mes, y su duración, desde unos pocos segundos hasta minutos. Raramente, sobre todo tras la retirada brusca de medicación anticatapléjica, los ataques pueden durar varias horas o presentarse ante mínimos estímulos emocionales, lo que se conoce como estado de mal catapléjico¹⁹. Algunos fármacos, como el prazosin, pueden desencadenarlo también²⁰. La cataplejía suele aparecer junto con la hipersomnia o presentarse tras un cierto tiempo, con un intervalo de 1-20 años después, y una media de 5-6 años¹³⁻²¹. Sólo un 5-8% de los pacientes experimenta la cataplejía como primer síntoma narcoléptico. Tras varias décadas, la cataplejía puede disminuir de intensidad. Un 13-25% de los narcolépticos no tiene cataplejía, y se debate si representa una entidad distinta o una expresión clínica parcial del mismo proceso. Los episodios de cataplejía deben ser diferenciados clínicamente de los síncope, los accidentes isquémicos transitorios vertebrobasilares, las crisis epilépticas o disociativas y las parálisis periódicas hiper o hipopotasémicas.

Parálisis del sueño

Es un fenómeno clínico que puede ocurrir de forma aislada en la población general. Consiste en la incapacidad para moverse durante el inicio del sueño o al despertarse, lo que puede ser una experiencia muy desagradable. Está presente en un 20-50% de los narcolépticos^{13,17}. Puede durar unos pocos minutos, raramente más de diez, y generalmente se interrumpe de forma espontánea, por ruidos o estímulos externos.

Alucinaciones hipnagógicas e hipnopómpicas

Presentes en un 30% de los narcolépticos^{13,17}, pueden ocurrir raramente también en la población general como un fenómeno aislado. Las alucinaciones más frecuentes son las visuales (formas simples, a veces figuras o situaciones), seguidas de las auditivas. Aparecen en los períodos de transición entre la vigilia y el sueño (hipnagógicas) o al despertar (hipnopómpicas), como si se pasara rápidamente del contenido mental típico de la vigilia al contenido mental onírico del sueño REM. Pueden aparecer sobre todo cuando el pa-

ciente intenta resistir al sueño. Su contenido es criticado como irreal, aunque los primeros episodios pueden ser tan vivos que atemorizan al paciente.

Alteración del sueño nocturno

El problema principal en la narcolepsia es, en realidad, la incapacidad para mantener tanto la vigilia como el sueño durante períodos prolongados. Así, la presencia de sueño nocturno fragmentado (considerado el «quinto síntoma») o insomnio no es rara y puede ser a veces el síntoma que más preocupa al paciente.

Otros síntomas

Algunos pacientes presentan, durante momentos de gran somnolencia, conductas automáticas, es decir, acciones parcialmente intencionales como escribir, caminar o incluso conducir de un lugar a otro sin saber luego cómo se ha llegado, con amnesia parcial o total del episodio. Puede haber también alteraciones de conducta durante el sueño REM, en los que el paciente habla, se mueve o actúa de acuerdo con sus pesadillas. Hay que destacar, por su posible implicación fisiopatológica con el sistema hipocretina, la tendencia intrínseca a la obesidad de los pacientes narcolépticos, con un índice de masa corporal del 10 al 20% mayor que sujetos controles²².

Fisiopatología

La causa de la narcolepsia es desconocida. Existe una alteración importante de la regulación y estabilidad del ciclo sueño-vigilia. La cataplejía, la parálisis de sueño y las alucinaciones son fenómenos clínicos que pueden ser explicados como intrusiones parciales del sueño REM en la vigilia. El sueño REM normal representa un 20-25% del sueño de un adulto, y básicamente se caracteriza por parálisis en la musculatura voluntaria (con excepción del diafragma y la musculatura ocular extrínseca), presencia de movimientos oculares rápidos y aparición de sueños vívidos. Suele ocurrir a los 60-90 min del inicio del sueño, y aparecen durante cada noche 3-4 fases, que incrementan su duración durante su curso. El generador primario del sueño REM se encuentra situado en la formación reticular pontina rostral²³. El inicio del sueño REM está relacionado con una reducción al mínimo de la actividad de neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* y serotoninérgicas del rafe dorsal, pero, y a diferencia del sueño no REM, con un aumento de la actividad colinérgica del tronco cerebral²⁴. En la narcolepsia, la somnolencia excesiva estaría asociada a una hipoactividad dopaminérgica no nigroestriada, y la cataplejía sería consecuencia de un tono monoaminérgico reducido junto con una hipersensibilidad colinérgica en el tronco que, debido a conexiones entre el sistema límbico y el tronco, provocaría el ataque de cataplejía en respuesta a una emoción²⁵.

Narcolepsia y HLA

En pacientes de raza blanca y japoneses, existe un desequilibrio casi completo de ligamiento entre los alelos DRB1*1501 (DR2) y DQB1*0602 del complejo HLA tipo II. DQB1*0602 es el alelo HLA con mayor susceptibilidad para la narcolepsia entre todos los grupos étnicos^{26,27}, y los homocigotos para este alelo presentan el mayor riesgo de narcolepsia. El 90% de los narcolépticos con cataplejía presenta HLA DQA1*0102-DQB1*0602, que suele coincidir con escasez de hipocretinas en el líquido cefalorraquídeo (LCR)²⁸, pero ello no es suficiente para desarrollar la enfermedad, ya que

un 12-38% de la población normal también lo presenta. Los narcolépticos sin cataplejía sólo presentan una asociación con este HLA en un 40% de los casos. Sin embargo, más de un tercio de los casos de narcolepsia familiar es HLA negativo. Por último, en casos de narcolepsia sintomática, no existe mayor asociación con el sistema HLA que en la población normal.

Sistema hipocretina-orexina

En 1998, dos grupos de trabajo independientes descubrieron estos neurotransmisores, otorgándoles uno el nombre de hipocretina (nombre que proviene de hipotálamo, y de su analogía de secuencia con la secretina)²⁹, y otro el de orexina (debido al aumento relativo de la ingesta observado tras su administración intraventricular)³⁰. A pesar de cierta confusión inicial sobre la terminología, hoy en día se aceptan los términos hipocretina y orexina como sinónimos. Se han descrito dos tipos de hipocretina, la hipocretina 1 (Hcrt1) y la 2 (Hcrt2). Son neurotransmisores excitatorios procesados a partir de un precursor común, la preprohipocretina, de 130 aminoácidos, cuyo gen es codificado en el cromosoma 17q21-22. El gen tiene dos exones y un intrón; el propéptido de ambas hipocretinas procede del exón 2. La Hcrt1 está constituida por 33 aminoácidos, con dos puentes disulfuro, y su estructura primaria está conservada entre el hombre y las diversas especies estudiadas. La Hcrt2 está compuesta por 28 aminoácidos, con dos sustituciones de aminoácidos en comparación con la secuencia de roedores. El extremo C terminal de ambas moléculas está amidado, confiriéndole la actividad biológica. Debido a la mayor estabilidad de la Hcrt1, este neurotransmisor es el que se suele detectar actualmente en el LCR.

Las neuronas productoras de hipocretina son un pequeño grupo de células, entre 15.000 y 80.000^{31,32}, localizadas en la región lateral y posterior del hipotálamo, predominando en áreas perifornicales^{31,33}. Históricamente, esta región hipotalámica ha sido considerada un centro coordinador de la alimentación y la homeostasis de energía, así como de la regulación del sueño. Lesiones en el hipotálamo lateral producen hipofagia, aumento del metabolismo y disminución de la atención con somnolencia, y la estimulación eléctrica de esta área en animales provoca estados de alerta³⁴. A pesar del reducido número de células, las neuronas hipocretinérgicas tienen abundantes proyecciones, sobre todo hacia el tronco cerebral, la corteza cerebral, el bulbo olfatorio, el hipocampo, la amígdala, la banda diagonal de Broca, el núcleo de la estría terminal, el tálamo, el hipotálamo anterior y el posterior y la médula espinal^{33,35,36}. Una de las proyecciones más abundantes se dirige al *locus coeruleus*, principal fuente noradrenérgica del sistema nervioso central. Las células del *locus coeruleus* presentan su máxima actividad durante la vigilia y están prácticamente quiescentes en el sueño REM. Este núcleo presenta únicamente receptores para Hcrt1³⁷. En ratas, la administración local de Hcrt1 produce un aumento de descarga de estas células y la supresión de sueño REM, con aumento de fases de vigilia^{37,38}. En modelos animales, la actividad del sistema hipocretina varía a lo largo del ciclo sueño-vigilia^{39,40}.

Las hipocretinas modulan la actividad sináptica incrementando la liberación de neurotransmisores inhibidores y excitadores^{31,41}. Ambos péptidos se unen a dos receptores (HcrtR1 y HcrtR2) acoplados a proteína G, incrementando las concentraciones intracitoplasmáticas de calcio. El receptor HcrtR1 es moderadamente selectivo para Hcrt1, mientras que HcrtR2 interacciona con las dos hipocretinas con la misma afinidad. Los receptores presentan una distribución

diferente^{36,42}. HcrtR1 está presente principalmente en el núcleo ventromedial del hipotálamo, y en el núcleo dorsal del rafe y *locus coeruleus* en el tronco. El receptor HcrtR2 se distribuye por las capas más profundas de la corteza cerebral (capas 5 y 6) y de forma más difusa por el resto del córtex, núcleo tuberomamilar del hipotálamo (principal fuente de histamina del sistema nervioso central, crucial para mantener el estado de vigilia), el núcleo paraventricular y el núcleo accumbens. Esta llamativa divergencia de distribución de los receptores podría implicar mediación en distintas funciones.

Implicación del sistema hipocretina en la narcolepsia. Desde que se describió la presencia de narcolepsia en perros en la década de los setenta, se han establecido colonias de perros narcolépticos en la universidad de Stanford, usando este modelo animal para estudios farmacológicos, neurofisiológicos, neuroanatómicos, neuroquímicos y genéticos²⁵. La enfermedad canina es transmitida en ellos de forma autosómica recesiva con penetrancia completa. Lin et al identificaron en 1999 la mutación del gen causante en el gen codificador del receptor de la Hcrt2¹⁰, resultando en un receptor no funcional. Asimismo, estudios con ratones transgénicos en los que se anuló el gen de la preprohipocretina (*knockout*) presentaban alteraciones de comportamiento que se asemejaban a ataques catapléjicos, con alteraciones de la arquitectura del sueño⁴³. Un segundo modelo de narcolepsia murina consiste en ratones transgénicos en los que se consigue destruir las neuronas hipocretinérgicas cuando éstas expresan ataxina-3, tóxica para la célula⁴⁴. En este caso, el modelo de narcolepsia sería más parecido al humano, ya que se desarrolla posnatalmente, y además se pierden funciones de otros neuropéptidos expresados por estas neuronas, como galanina o dinorfinas. Además, en este último modelo los ratones presentan un desarrollo tardío de obesidad.

La implicación del sistema hipocretina en humanos fue demostrada por Nishino et al, al observar niveles indetectables de Hcrt1 en LCR de 7 de 9 pacientes narcolépticos HLA DQB1*0602 positivos, mediante radioinmunoanálisis con hipocretina^{125I}, detectable en todos los controles¹¹. Un trabajo más completo del mismo grupo²⁸ describe a 38 pacientes narcolépticos, todos ellos con cataplejía, 36 de ellos HLA DQB1*0602 positivos; la Hcrt1 estaba disminuida en 32 sujetos, todos HLA positivos. Los dos pacientes HLA negativos tenían concentraciones detectables. No se observó ninguna relación con la medicación usada. La medición de Hcrt en LCR, por tanto, incrementa la sensibilidad diagnóstica hasta un 94,4% si se asocia a un HLA positivo. Concentraciones de Hcrt1 menores de 100 pg/ml son altamente específicas de narcolepsia, pues hasta la fecha se ha encontrado similares valores únicamente en algunos pacientes con síndrome de Guillain-Barré grave⁴⁵. En cinco casos de narcolepsia sin cataplejía se hallaron niveles detectables de Hcrt1⁴⁶. Estos pacientes, así como la narcolepsia-cataplejía con niveles detectables de Hcrt1 (hasta un 10% de los casos) y/o un HLA negativo, podrían ser un grupo fisiopatológico distinto. Estudios en nuestro medio han confirmado estas observaciones⁴⁷.

Hasta la fecha, han sido estudiados sólo 6 cerebros narcolépticos. Por técnicas de hibridación *in situ*, se encontró ausencia de neuronas con ARNm de hipocretina en el hipotálamo de dos pacientes narcolépticos³⁰. Otro estudio encuentra una reducción del 85-95% de la inmunoreactividad en la misma región hipotalámica en 4 cerebros de pacientes narcolépticos en comparación con controles³¹. En ninguno de los dos estudios se encontraron diferencias con controles en las neuronas productoras de MCH (*melanin-*

concentrating hormone), que están interpuestas en el hipotálamo entre las neuronas hipocretinérgicas. En el segundo estudio³¹ se evidenció incremento de gliosis en el área perifornical de los sujetos narcolépticos, lo que podría sugerir una reacción cicatricial en el área. No obstante, hacen falta más estudios anatomopatológicos, dado que los cerebros fueron estudiados hasta 40 años después del inicio clínico de narcolepsia, con lo que la señal de una hipotética reacción autoinmunitaria sobre el hipotálamo puede pasar desapercibida. Es necesario también confirmar la presencia de escasas células hipocretinérgicas en cerebros narcolépticos, como sugeriría el estudio de Thannickal et al³¹.

La hipótesis etiológica con más apoyo actualmente es la autoinmunidad, consistente en una reacción contra el sistema hipocretina situado en el hipotálamo. La firme asociación encontrada con el HLA reforzaría esta teoría, así como su inicio en torno a la adolescencia, o la presentación conjunta ocasional de narcolepsia con otras autoinmunitarias⁴⁸. Sin embargo, hasta la fecha no hay evidencias concluyentes que apoyen dicha hipótesis, lo que podría ser explicado por el hecho de que la reacción ocurre en una región muy circunscrita y pequeña del hipotálamo, contra un relativamente escaso número de células, lo que dificulta la detección posterior de dicha reacción.

En casos de narcolepsia familiar, se ha postulado que el origen de la enfermedad está en alteraciones de los genes de los componentes del sistema hipocretina. Sin embargo, a pesar de que ello ocurre en los modelos animales, no se han encontrado mutaciones en humanos, salvo un caso atípico de un paciente con inicio de clínica a los 6 meses, con una mutación que alteraba el procesamiento de la preprohipocretina, y con concentraciones indetectables de Hcrt1 en LCR³¹. Lesiones en la región diencefálica del tercer ventrículo pueden causar narcolepsia secundaria, probablemente debido a la lesión del área específica en que residen los cuerpos neuronales del sistema hipocretina. Recientemente, han sido publicados algunos casos de narcolepsia secundaria-hipersomnia con afectación de dicha región por diversas etiologías, y con disminución de Hcrt1 en LCR⁴⁹⁻⁵¹.

Otras funciones del sistema hipocretina. Además de la regulación del ciclo sueño-vigilia, el sistema hipocretina ha sido implicado en la regulación de la alimentación, interactuando con neuronas productoras de neuropéptido Y, con actividad modulada por leptina y glucosa periféricas. Aunque experimentos iniciales de administración de hipocretina intraventricular detectaron un aumento puntual de la ingesta en ratas³⁰, se ha comprobado que ello no altera el consumo total de alimento en 24 h⁵², y el efecto de aumento de la ingesta no siempre está presente. Probablemente, el sistema hipocretina forme parte del control del metabolismo más que de la regulación de la ingesta en sí. Asimismo, el efecto orexigénico observado con administraciones centrales de hipocretina puede ser, más que por la estimulación *per se* del apetito, por la estimulación de la vigilia y las alteraciones inducidas en el ritmo circadiano. El sistema hipocretina se ha implicado también en la activación del sistema nervioso simpático, la regulación de la presión arterial, la frecuencia cardíaca⁵³ y la regulación neuroendocrina^{41,54}.

Diagnóstico

La somnolencia diurna asociada a cataplejía debe hacer sospechar el diagnóstico de narcolepsia. Sin embargo, reconocer la cataplejía puede ser difícil en algunos pacientes, debido a su presentación ocasional en forma de ataques parciales y a la dificultad de algunos pacientes en diferen-

ciarla de otras sensaciones desencadenadas por la risa o el enfado intenso. Una clave para su diagnóstico es la duración de la debilidad, que suele ser breve en la cataplejía, mientras que es de mayor duración en otras situaciones. Actualmente se dispone de un cuestionario que puede ser útil para identificar la cataplejía¹⁸.

El estudio polisomnográfico (PSG) nocturno, seguido del test de latencias múltiples de sueño (*multiple sleep latency test* o MSLT), es en la actualidad la prueba complementaria básica para el diagnóstico de las enfermedades del sueño. El PSG permite descartar otros trastornos del sueño que cursan con somnolencia excesiva. Los pacientes narcolépticos presentan característicamente en el PSG una latencia de inicio del sueño de menos de 10 min y una latencia REM de menos de 20 min. El MSLT se realiza el día después del PSG y mide la tendencia al sueño (latencia de sueño) y la aparición o no de inicios de sueño en REM, en 5 siestas de 20 min cada una, en un ambiente oscuro y tranquilo, en intervalos de 2 h^{55,56}.

Según los criterios actuales⁵⁷, en un paciente con síntomas sugestivos, la presencia de dos inicios de sueño en REM y una latencia de sueño de menos de 5 minutos en el MSLT es considerada diagnóstica de narcolepsia. No obstante, hay otros trastornos, como el síndrome de apnea durante el sueño, la depresión, la privación de sueño o la parálisis periódica hiperpotasémica⁵⁸, que pueden presentar inicios de sueño en REM en el MSLT y disminución de la latencia de sueño. Estos criterios pueden ser, por tanto, demasiado amplios a la hora de realizar el diagnóstico de narcolepsia. Asimismo, sólo el 70% de los narcolépticos con cataplejía típica cumple estos criterios⁵⁹. Un HLA DQB1*0602 sólo refuerza el diagnóstico de narcolepsia, ya que su especificidad es únicamente del 62%. Todo ello conlleva la posibilidad de usar la determinación de hipocretina en LCR como una futura ayuda en el diagnóstico de estos pacientes.

En el diagnóstico diferencial siempre hay que descartar la presencia de apneas obstructivas durante el sueño y otras entidades que pueden cursar con excesiva somnolencia, como el síndrome de piernas inquietas, el sueño insuficiente, los trastornos del ciclo sueño-vigilia, la depresión o el consumo de alcohol o drogas. Especial interés fisiopatológico merece la hipersomnia idiopática, en la que los pacientes no presentan cataplejía y tienen menos de dos fases REM en el MSLT⁵⁹.

Tratamiento

El tratamiento de la narcolepsia se basa en tres pilares: regular los horarios de sueño y vigilia de una forma favorable para el paciente, fármacos estimulantes para la somnolencia y antidepresivos para la cataplejía.

Ritmo de sueño-vigilia

Un ritmo de sueño regular, así como un programa adecuado de siestas, ayuda a contener los síntomas, aunque no llega a hacerlos desaparecer. Hacer siestas de 10-15 min en momentos de máxima somnolencia puede ayudar a mantener una actividad razonablemente normal, pero ello no es posible para muchos pacientes en las condiciones de trabajo habituales.

El sueño nocturno del paciente narcoléptico suele ser inestable y fragmentado, y pueden asociarse otros trastornos del sueño ya comentados, cuyo tratamiento es necesario para mejorar la calidad del sueño nocturno, con lo que se consigue que el paciente duerma mejor, aunque no se logre mejorar sustancialmente la somnolencia diurna. No es desca-

bellado, por tanto, tratar con hipnóticos a algún paciente con sueño fragmentado. El clonacepam, a dosis entre 0,5 y 1 mg, puede ser ideal para mejorar tanto la continuidad del sueño como el trastorno de conducta del sueño REM.

Tratamiento de la somnolencia diurna

Cuando las medidas anteriores no son suficientes para reducir la somnolencia, es necesario iniciar un tratamiento farmacológico con estimulantes, que son el tratamiento básico de este síntoma. Todos los estimulantes, excepto el modafinilo, actúan como agentes simpaticomiméticos de acción central, incrementando la liberación sináptica de monoaminas y bloqueando su recaptación⁶⁰. El modafinilo presenta un mecanismo de acción no bien conocido, que podría aumentar la actividad hipocretinérgica⁶¹. Las anfetaminas podían ser utilizadas en España hasta hace unos años, pero ya no están disponibles en el mercado debido a su potencial como fármaco de abuso. Sin embargo, el riesgo de abuso de estos fármacos es excepcional en pacientes narcolépticos. La dextroanfetamina tiene una vida media corta, de 3-5 h, y la metanfetamina, de 16-22 h. El metilfenidato, uno de los fármacos de elección, a dosis de 10 a 60 mg/día en una o varias tomas, es efectivo para mejorar la alerta en una importante proporción de pacientes. Debe tomarse fuera de las comidas, 20 min antes o 2 h después, para mejorar su absorción, evitando su administración a partir de las 16:00 h para no provocar insomnio nocturno. La tolerancia al efecto del metilfenidato ocurre en un tercio de los pacientes⁶⁰, y puede evitarse mediante su administración intermitente, por ejemplo, descansando los fines de semana. Los efectos indeseables más frecuentes son los simpaticomiméticos (ansiedad, palpitaciones, temblor, cefalea, insomnio, aumento de la presión arterial). El modafinilo, a dosis de 200-400 mg/día en una o dos tomas, presenta una menor frecuencia de efectos indeseables. No parece provocar tolerancia ni dependencia y es de acción prolongada⁶². El efecto adverso más frecuente es la cefalea seguido de náuseas, nerviosismo y rinitis. A diferencia de los otros estimulantes, no aumenta la presión arterial. La combinación de estimulantes de acción larga, como modafinilo, y corta, como metilfenidato o dextroanfetamina, puede ser efectiva en algunos pacientes. Se ha descrito que el gamma-hidroxibutirato, que en España sólo puede administrarse como fármaco de uso hospitalario compasivo, a dosis de 2 a 4 g antes de acostarse y repetido unas horas después si es necesario, consolida el sueño nocturno y mejora los síntomas de somnolencia y cataplejía⁶³.

Tratamiento de la cataplejía y de otros síntomas relacionados con el sueño REM

La mayoría de los tratamientos anticatapléjicos tiene un efecto bloqueador de la recaptación de noradrenalina y de serotonina, un efecto anticolinérgico o alguna combinación de estos tres. El resultado es una inhibición del sueño REM. Destacan en primer lugar los antidepresivos tricíclicos de los que la clomipramina, imipramina y protriptilina, a dosis inferiores a las utilizadas en la depresión, constituyen los fármacos de elección, aunque tienen efectos indeseables frecuentes, por sus acciones anticolinérgicas. Entre 10 y 100 mg de clomipramina, en una o dos tomas, pueden ser efectivos en el control de la cataplejía en la mayoría de los pacientes. Los inhibidores de la recaptación de serotonina, el más usado la fluoxetina, son menos potentes, pero pueden ser efectivos en algunos casos. Sin embargo, todos estos fármacos pueden incrementar la sintomatología del trastorno de conducta del sueño REM. La reboxetina es un nuevo inhibidor

de la recaptación noradrérgica que es efectivo en el tratamiento de la cataplejía y tiene efectos estimulantes, aunque la presencia de efectos secundarios de tipo anticolinérgico puede ser limitante⁶⁴. A diferencia de los estimulantes, los fármacos anticatapléjicos no suelen presentar tolerancia.

Conclusiones

La narcolepsia es una enfermedad crónica relativamente frecuente en la que, por causas desconocidas, se alteran primariamente los mecanismos de control del sueño y la vigilia, lo que origina sus síntomas característicos. La elevada asociación de la narcolepsia con el haplotipo DQB1*0602 y su presentación ocasional junto a otras autoinmunitarias hace suponer –sin que se haya podido demostrar– que podría tener una base autoinmunitaria. El descubrimiento del papel del sistema hipocretina en la génesis de la narcolepsia ha supuesto un gran avance en el conocimiento de la misma y ha abierto una nueva área de investigación en este campo. Comprender los mecanismos que regulan la transición entre el sueño y la vigilia y cómo se alteran en la narcolepsia puede suponer un paso hacia el entendimiento de la fisiopatología de otras entidades que comparten características con el síndrome narcoléptico, como la hipersomnia idiopática o la asociada a otras enfermedades como la somnolencia en la enfermedad de Parkinson.

La determinación de Hcrt1 en LCR, dada su alta especificidad, podría mejorar nuestra capacidad diagnóstica del síndrome narcoléptico, y permitiría identificar subtipos de la enfermedad que actualmente están agrupados en el mismo síndrome, aunque presentan concentraciones de Hcrt1 normales.

Los tratamientos utilizados actualmente son sintomáticos y parcialmente efectivos. Ya que la mayoría de los pacientes presenta un déficit de hipocretina, lo lógico sería reponerla con Hcrt exógena. En la actualidad, se está intentando sintetizar agonistas farmacológicos del sistema hipocretina, que podrían ser en un futuro no muy lejano un tratamiento más efectivo y racional que el actualmente usado, sólo sintomático y parcialmente efectivo.

Agradecimientos

A la Dra. Casamitjana, por su colaboración en las técnicas de radioinmunoanálisis; a la Dra. Ercilla por su ayuda en el análisis del HLA de nuestros pacientes en el Hospital Clínic i Provincial de Barcelona; al Dr. Mignot y a la Dra. Lin, por sus enseñanzas sobre pacientes narcolépticos y el aprendizaje en las técnicas de detección de Hcrt1 en LCR empleadas en su laboratorio en Stanford, California.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aldrich MS. Narcolepsy. *Neurology* 1992;42:34-43.
2. Guilleminault C, Anagnos A. Narcolepsy. In: Kryger MH, Roth T, Dement W, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Saunders, 2000; p. 676-86.
3. Gelineau JB. De la narcolepsie. *Gaz Hop (Paris)* 1880;53:626-8.
4. Henneberg R. Uber genuine narkolepsie. *Neurol Centralbl* 1916;35:282-90.
5. Yoss RE, Daly DD. Criteria for the diagnosis of the narcoleptic syndrome. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1957;32:320-8.
6. Vogel G. Studies in the psychophysiology of dreams, III: the dream of narcolepsy. *Arch Gen Psychiatry* 1960;3:421-8.
7. Rechtschaffen A, Wolpert EA, Dement WC, Mitchell SA, Fisher C. Nocturnal sleep of narcoleptics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1963;15:599-609.
8. Guilleminault C, Dement W, Passouant D. *Narcolepsy (advances in sleep research)*. Nueva York: Spectrum Publications, 1976.
9. Honda Y, Asaka A, Tanaka Y, Juji T. Discrimination of narcolepsy by using genetic markers and HLA. *Sleep Res* 1983;12:254.
10. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999;98:365-76.

11. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39-40.
12. Broughton WA, Broughton RJ. Psychosocial impact of narcolepsy. *Sleep* 1994;17 (Suppl): S45-9.
13. Chávez B, Santamaría J, González LA, Ercilla G, Iranzo A. Síndrome narcoléptico. Estudio de un grupo de 53 pacientes. I congreso virtual iberoamericano de neurología. Disponible en: www.scn.es/cursos/Narcolepsia/Narcolepsia.htm.
14. Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998;50 (Suppl): S16-22.
15. Billiard M, Pasquie-Magnetto V, Heckman M, Carlander B, Besset A, Zachariev Z, et al. Family studies in narcolepsy. *Sleep* 1994;17 (Suppl):S54-9.
16. Malik S, Boeve BF, Krahn LE, Silber MH. Narcolepsy associated with other central nervous system disorders. *Neurology* 2001;57:539-41.
17. Parkes D. Sleep and its disorders. Philadelphia: Saunders WB, 1985.
18. Anic-Labat S, Guilleminault C, Kraemer HC, Meehan J, Arrigoni J, Mignot E. Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep disorders patients. *Sleep* 1999;22:77-87.
19. Martínez-Rodríguez JE, Iranzo A, Santamaría J, Genis D, Molins A, Silva Y, et al. Estado de mal catapléjico inducido por la retirada brusca de clomipramina. *Neurología* 2002;17:113-6.
20. Aldrich MS, Rogers AE. Exacerbation of human cataplexy by prazosin. *Sleep* 1989;12:254-6.
21. Passouant P, Billiard M. The evolution of narcolepsy with age. In: Guilleminault C, Dement WC, Passouant P, editors. *Narcolepsy*. Nueva York: Spectrum, 1976; p. 179-96.
22. Schuld A, Hebebrand J, Geller F, Pollmacher T. Increased body-mass index in patients with narcolepsy. *Lancet* 2000;355:1274-5.
23. Siegel J. Brainstem mechanisms generating REM sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Saunders, 2000; p. 112-33.
24. Hobson JA, McCarley RW, Wyzinski PW. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem groups. *Science* 1975;189:55-8.
25. Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol* 1997;52:27-78.
26. Matsuki K, Grumet FC, Lin X, Gelb M, Guilleminault C, Dement WC, et al. DQ (rather than DR) gene marks susceptibility to narcolepsy. *Lancet* 1992;339:1052.
27. Mignot E, Lin X, Arrigoni J, Macaubas C, Olive F, Hallmayer J, et al. DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in caucasian and black Americans. *Sleep* 1994;17(Suppl): S60-7.
28. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Nevsimalova S, Lammers GJ, Vankova J, et al. Low CSF hypocretin (orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann Neurol* 2001;50:381-8.
29. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao XB, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:322-7.
30. Sakurai T, Ameniya 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 behaviour. *Cell* 1998;92:573-85.
31. Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000;6: 991-7.
32. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469-74.
33. Date Y, Ueta Y, Yamashita H, Yamaguchi H, Matsukura S, Kangawa K, et al. Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:748-753.
34. Bernardis L, Bellinger L. The lateral hypothalamic area revisited: ingestive behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 1996;20:189-287.
35. Peyron C, Tighe DK, Van den Pol AN, De Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998;18:9996-10015.
36. Trivedi P, Yu H, MacNeil D, Van der Ploeg LH, Guan X. Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS Lett* 1998;438:71-5.
37. Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattam TA, Holmes S, et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:10911-6.
38. Bourgin P, Huitron-Resendiz S, Spier AD, Fabre V, Monte B, Criado JR, et al. Hypocretin-1 modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons. *J Neurosci* 2000;20:7760-5.
39. Estabrooke IV, McCarthy MT, Ko E, Chou TC, Chemelli RM, Yanagisawa M, et al. Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state. *J Neurosci* 2001;21:1656-62.
40. Taheri S, Sunter D, Dakin C, Moyes S, Seal L, Gardinal J, et al. Diurnal variation in orexin A immunoreactivity and prepro-orexin mRNA in the rat central nervous system. *Neurosci Lett* 2000;279:109-12.
41. Van den Pol AN, Gao XB, Obrietan K, Kilduff TS, Belousov AB. Presynaptic and postsynaptic actions and modulation of neuroendocrine neurons by a new hypothalamic peptide, hypocretin/orexin. *J Neurosci* 1998;18: 7962-7971.
42. Marcus JN, Askenasi CJ, Lee CE, Chemelli RM, Saper CB, Yanagisawa M, et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J Comp Neurol* 2001;435:6-25.
43. 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.
44. Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, et al. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron* 2001;30:345-54.
45. Ripley B, Overeem S, Fujiki N, Nevsimalova S, Uchino M, Yesavage J, et al. CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 2001;57:2253-8.
46. Kanbayashi T, Inoue Y, Chiba S, Aizawa R, Saito Y, Tsukamoto H, et al. CSF hypocretin-1 (orexin-A) concentrations in narcolepsy with and without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *J Sleep Res* 2002;11:91-3.
47. Martínez-Rodríguez JE, Santamaría J, Iranzo A, Lin L, Mignot E. Determinación de niveles de hipocretina/orexina en LCR en pacientes con alteraciones del sueño. *Vigilia y sueño* 2002;14:57-8.
48. Castells I, Lucas A, Pizarro E, Escudero D. Narcolepsia asociada a síndrome pluriglandular autoinmunitario. *Med Clin (Barc)* 1999;112:758-9.
49. Melberg A, Ripley B, Lin L, Hetta J, Mignot E, Nishino S. Hypocretin deficiency in familial symptomatic narcolepsy. *Ann Neurol* 2001;49:136-7.
50. Scammell TE, Nishino S, Mignot E, Saper CB. Narcolepsy and low CSF orexin (hypocretin) concentration after a diencephalic stroke. *Neurology* 2001;56:1751-3.
51. Arai J, Kanbayashi T, Tanabe Y, Ono J, Nishino S, Kohno Y. A hypersomnolent girl with decreased CSF hypocretin level after removal of a hypothalamic tumor. *Neurology* 2001;56:1616-8.
52. Ida T, Nakahara K, Katayama T, Murakami N, Nakazato M. Effect of lateral cerebroventricular injection of the appetite-stimulating neuropeptide, orexin and neuropeptide Y, on the various behavioral activities of rats. *Brain Res* 1999;821:526-9.
53. Samson WK, Gosnell B, Chang JK, Resch ZT, Murphy TC. Cardiovascular regulatory actions of the hypocretins in brain. *Brain Res* 1999;831: 248-53.
54. Kuru M, Ueta Y, Serino R, Nakazato M, Yamamoto Y, Shibuya I, et al. Centrally administered orexin/hypocretin activates HPA axis in rats. *Neuroreport* 2000;11:1977-80.
55. 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.
56. Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 1997;20:620-29.
57. American Sleep Disorders Association. *The International Classification of Sleep Disorders, Revised; Diagnostic and Coding Manual*. Rochester: American Sleep Disorders Association, 1997.
58. Iranzo A, Santamaría J. Hyperkaliemic periodic paralysis associated with multiple sleep onset REM periods. *Sleep* 1999;22:1123-4.
59. Aldrich MS. The clinical spectrum of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *Neurology* 1996;46:393-401.
60. Mitler MM, Aldrich MS, Koob GF, Zarcone VP. Narcolepsy and its treatment with stimulants: ASDA standards of practice. *Sleep* 1994;17:352-71.
61. Engber TM, Koury EJ, Dennis SA, Miller MS, Contreras PC, Bhat RV. Differential patterns of regional c-fos induction in the rat brain by amphetamine and the novel wakefulness-promoting agent modafinil. *Neurosci Lett* 1998;24195-8.
62. US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. *Ann Neurol* 1998;43:88-97.
63. Broughton R, Mamelak M. Effects of nocturnal gamma-hydroxybutyrate on sleep/waking patterns in narcolepsy-cataplexy. *Can J Neurol Sci* 1980; 7:23-31.
64. Larrosa O, de la Llave Y, Barrio S, Granizo JJ, Garcia-Borreguero D. Stimulant and anticataplectic effects of reboxetine in patients with narcolepsy: a pilot study. *Sleep* 2001;24:282-5.