

# Narcolepsia

## – trastorno del sueño subdiagnosticado –



Dr. Augusto Baccelli Achille\*,  
Prof. Dra. Marisa Pedemonte Benvenuto\*\*

\*Centro de Medicina del Sueño. Facultad de Medicina, Instituto Universitario CLAEH  
\*\*M.D., Ph D. Profesora Catedrática de Fisiología, Facultad de Medicina CLAEH  
Directora del Centro de Medicina del Sueño. Investigadora Primer Nivel PEDECIBA

- La narcolepsia se enmarca dentro de las patologías crónicas de la esfera del sueño.
- Es causada por una alteración del sistema nervioso central en la modulación del ciclo sueño-vigilia.



**Resumen:** La narcolepsia tiene una prevalencia de 1 en 2000 a 4000 habitantes. Si bien no existen datos que lo cuantifiquen, varios autores de referencia en el tema, acusan un alto nivel de subdiagnóstico.

Clinicamente la tetrada narcoléptica se caracteriza por somnolencia diurna excesiva (ESD), cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas.

Las líneas de investigación más recientes han demostrado alta asociación a alelos específicos del sistema de histocompatibilidad mayor (MHC). El estudio del sistema de hipocretinas ha demostrado desbalances en la neurotransmisión y ha permitido reconocer a la narcolepsia como una enfermedad neurológica crónica debilitante.

**Palabras clave:** Narcolepsia, hipocretina, cataplejía, alucinaciones, parálisis de sueño, somnolencia diurna excesiva.

**Abstract:** The prevalence of narcolepsy is 1 in 2000-4000 people. Even though there is no quantifying statistical data, several authors assert a high degree of sub-diagnosis.

Clinically, the narcolepsy tetrad is characterized by excessive daytime sleepiness (ESD), cataplexy, sleep paralysis and hypnagogic hallucinations.

Recent breakthrough investigations have demonstrated a high degree of association with the major histocompatibility complex (MHC). The study on hypocretins has demonstrated imbalances in neurotransmission and has enabled to include the narcolepsy among a chronic debilitating neurological disease.

**Keywords:** Narcolepsy, hypocretin, cataplexy, hallucinations, sleep paralysis, excessive daytime sleepiness.

### Introducción

La narcolepsia -del griego *nárke*, “sopor” y *lepis* “posesión”-, también conocida en sus inicios como síndrome de Gélineau o epilepsia del sueño, fue descrita en el año 1872 por Westphal. Posteriormente fue tipificada por el neurólogo francés Gélineau en 1880.<sup>(1)</sup>

Las primeras observaciones fueron descritas como episodios de sueño irresistibles, de corta duración y con intervalos pequeños entre sí, acompañados de forma ocasional por “caídas” o “*atasias*”, condición que actualmente conocemos como cataplejía, interpretadas en aquel momento como una neurosis rara o poco conocida.

Posteriormente Adie<sup>(2)</sup> redefinió el concepto, la cataloga como entidad única, independiente de la neurosis y de otros trastornos de asociación frecuente como la epilepsia.

E-mail: Marisa.pedemonte@gmail.com

En el año 1930 Daniels<sup>(3)</sup> resaltó la asociación de sueño diurno excesivo o *hipersomnia*, *cataplejía*, *parálisis de sueño* y *alucinaciones* hipnagógicas, describiéndolo como “*tetrada clínica*”.

La palabra narcolepsia definida por los participantes del Primer Simposio Internacional sobre Narcolepsia en el año 1975 hace referencia a un síndrome de origen desconocido que se caracteriza por tendencias anormales al sueño, incluyendo hipersomnia, acompañada habitualmente de trastornos del sueño nocturno. Se asocia a manifestaciones patológicas en una etapa especial del sueño: el sueño paradójico o REM (Rapid Eyes Movements). Esta etapa de sueño aparece con latencias acortadas con respecto a los sujetos normales.

Según la segunda edición de la clasificación internacional de los trastornos de sueño (ICSD) de la American Academy of Sleep Medicine del año 2005, pertenece al grupo de las *hipersomnias de origen central*.

### Epidemiología

En Uruguay no existen registros, ni estudios poblacionales con referencia a la distribución de la narcolepsia.

La prevalencia de la narcolepsia ha sido objeto de investigación en varios estudios poblacionales que muestran valores de 1 entre 2000-4000 habitantes.<sup>(4)</sup>

Uno de los estudios más importante en relación a la prevalencia de la narcolepsia, es el Finnish cohort study, basado en una población de etnia caucásica en el que han participado 16,179 pacientes gemelos monocigotos y disigóticos. Se les ha realizado un cuestionario “*Ullanlinna Narcolepsy Scale*”, mediante seguimiento telefónico y, previo a la finalización, mediante polisomnografía se ha obtenido resultados de prevalencia de 0.026% (con un intervalo de confianza de 95%, 0.0-0.06).<sup>(5)</sup>

Estudios de prevalencia en otras poblaciones tales como Gran Bretaña, Francia, República Checa, han arrojado valores semejantes: 0.02 a 0.067. La prevalencia es similar a la esclerosis múltiple y algunos autores proponen que los bajos registros se deben al subdiagnóstico.

Un estudio realizado en Minnesota dio a conocer una incidencia de 1.37/100.000 por año 1.72 para hombres, 1.05 para mujeres.<sup>(6)</sup> Con distribución bimodal<sup>(7)</sup> la narcolepsia se presenta más frecuentemente en la adolescencia, aunque se puede presentar años más tarde con igual afectación para ambos sexos.

### Fisiopatología de la Narcolepsia

La similitud entre la *cataplejía* y la *atonía* que se genera durante el sueño REM, con frecuentes episodios de *alucinaciones hipnagógicas*, *parálisis de sueño* y la propensión a iniciar el sueño en etapa REM en los pacientes narcolépticos, ha sugerido que la narcolepsia es una “*enfermedad primaria del sueño REM*”.<sup>(25)</sup>

Sin embargo esta hipótesis fue considerada simplista, ya que no explica la presencia de ESD (somnolencia excesiva diurna), la corta latencia de sueño lento o nREM y REM durante la noche, ni las siestas reparadoras.

Otra hipótesis complementaria sugiere que en la base de la patología se genera una disrupción en los mecanismos de control del ciclo sueño-vigilia.<sup>(26)</sup> Acorde con esta hipótesis, los episodios de cataplejía representarían una intrusión del sueño REM durante la vigilia, dando lugar a las alucinaciones hipnagógicas, especialmente en pacientes que presentan Fases de Sueño REM durante el Test Múltiple de Latencia (del SOREMPs).

La cataplejía es asociada con la inhibición de los reflejos monosinápticos y polisinápticos profundos. En sujetos controles la abolición de estos reflejos sólo se manifiesta durante la etapa REM. Estos hallazgos apoyan la idea de relación entre el proceso de inhibición motora durante el sueño REM, las atonías repentinas y arreflexia vista durante la cataplejía. Estudios en ejemplares caninos,

sugieren diferencias en los mecanismos de inducción de la arreflexia.<sup>(27)</sup>

### Clínica de la Narcolepsia

Es clásico encontrar en diferentes textos cuatro síntomas descritos como predominantes de la enfermedad, pero solamente en un 11 a 14% de los pacientes, en concordancia de varios autores, se observa una tetrada clínica completa:

- *somnolencia diurna*, síntoma predominante (100%),
- *cataplejía* (70%),
- *parálisis del sueño* (35-50%) y
- *alucinaciones hipnagógicas* (20%).

### Somnolencia diurna excesiva (ESD)

La hipersomnia diurna se presenta en varias patologías relacionadas con trastornos del sueño y tal vez sea el síntoma más incapacitante en pacientes con narcolepsia, disminuyendo la performance laboral, y la actividad social. Se presenta como *ataques de sueño irresistibles* durante la vigilia en situaciones cotidianas. Al despertar es habitual que los pacientes continúen con su actividad con una ligera disminución en el estado de conciencia, utilizando vocablos inapropiados.

A diferencia de la ESD que se presenta en otras patologías, este síntoma suele aliviarse luego de un sueño de corta duración con un intervalo de minutos u horas. Se han visto asociaciones de actividad motora con pérdida de la memoria, debido a la disminución del estado de vigilia. Ocasionalmente se presenta como ataques de sueño incoercibles sin previa sensación subjetiva premonitória de sueño.

La imposibilidad para mantener el estado de sueño y/o vigilia genera irrupciones de sueño en vigilia y sueño nocturno fragmentado, si bien la cantidad de horas de sueño en 24 hs es similar entre pacientes con y sin narcolepsia.<sup>(28)</sup>

### Cataplejía

La cataplejía consiste en episodios súbitos y generalmente breves de *pérdida bilateral del tono muscular* durante la vigilia, que en sujetos normales se presentan durante el período REM. En pacientes narcolépticos se desencadena por emociones<sup>(29)</sup>, a menudo por emociones positivas, como por ejemplo la risa.

Es el síntoma patognomónico de la narcolepsia, se puede presentar de forma generalizada o afectando a ciertos grupos musculares, faciales o de extremidades. La pérdida de fuerzas generalmente es rápida y progresiva, pero permite evitar los traumatismos por caída.

La duración del episodio es de segundos y en raras ocasiones se prolongan o reiteran, más aun si el paciente abandona la medicación.<sup>(30)</sup>



El mecanismo por el cual se genera atonía muscular luego de un estímulo emocional se originaría en una disminución en las aferencias excitadoras al SNC, principalmente por déficit del sistema de hipocretinas lo que generaría un desequilibrio en el balance de la neurotransmisión.

Durante los episodios de cataplejía cesa la actividad noradrenérgica en el locus coeruleus, disminuye en las neuronas serotoninérgicas, pero la actividad de neuronas histaminérgicas se mantiene a niveles similares a los de la vigilia.<sup>(31)</sup>

### Parálisis de sueño y alucinaciones hipnagógicas/hipnopómpicas

Al igual que la cataplejía, la parálisis de sueño se considera una *intrusión parcial del sueño REM en la vigilia*, originando atonía muscular generalizada respetando los músculos oculares y el diafragma.

Los ensueños que acompañan al REM se presentan en la vigilia como *alucinaciones*, asociadas al despertar (hipnopómpicas) o al inicio del sueño (hipnagógica), las más frecuentes son alucinaciones visuales y auditivas. Duran unos pocos segundos, son autolimitadas o cesan al estimular al paciente.

### Otros síntomas asociados a Narcolepsia

Otros síntomas pueden presentarse relacionados a la narcolepsia, pero con menor frecuencia que los descritos anteriormente.

El *insomnio* o dificultad para el mantenimiento del sueño nocturno se presenta como interrupciones repentinas de sueño y posterior dificultad o imposibilidad para su reinicio.<sup>(32)</sup>

Se han observado asociaciones con el síndrome de *piernas inquietas* o movimientos periódicos de miembros inferiores, otras parasomnias, y apnea obstructiva del sueño.<sup>(33)</sup>

Otros estudios hacen referencia a la asociación con otras patologías; ya que los pacientes narcolépticos con frecuencia presentan *obesidad o diabetes mellitus tipo II* entre otras.<sup>(34)</sup> En una primera instancia estas patologías fueron consideradas como secundarias a la privación de sueño, recientemente estos trastornos metabólicos se han asociado de forma específica a pacientes con bajos niveles de *hipocretina*,<sup>(35)</sup> lo que sugiere cierta implicancia fisiopatológica.

La sintomatología de la narcolepsia puede ser observada en el transcurso de otros trastornos neurológicos.

## - Caso clínico -

Setiembre 2001. L.B., 26 años, sexo femenino, 63 kg, talla 1,75m.

**Motivo de consulta:** Somnolencia diurna excesiva, episodios de debilidad muscular.

Comienza a los 15 años, luego de viaje a Bariloche con su grupo liceal. Aparecen episodios de somnolencia diurna, se queda dormida mirando la TV, leyendo, en espectáculos, conversando con amigos, etc, aunque la actividad le resulte interesante. Al despertarse tiene la sensación de sueño reparador y llega a mantenerse despierta sin sueño 1 a 2 horas. Concomitantemente comienza con episodios de debilidad muscular generalizada e importante disminución del tono muscular de la cara con caída de la mandíbula, siempre desencadenada por la risa intensa. Nunca presentó caídas al piso. Relata pesadillas frecuentes con ensueños recurrentes, imágenes hipnagógicas e hipnopómpicas. Episodios de parálisis de sueño al despertar.

Sin antecedentes personales de ninguna enfermedad crónica, no endocrinopatías ni trastornos neurológicos.

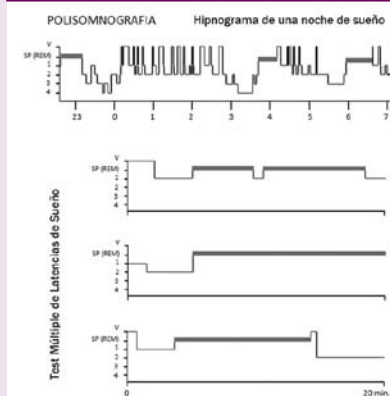
Se realizó múltiples electroencefalogramas, tomografías y una Resonancia con resultados totalmente normales. En múltiples oportunidades fue tratada con psicofármacos que fueron interrumpidos por la paciente. Tratamiento con psicoterapia durante 8 años.

En estos 11 años no pudo terminar el liceo, no logró mantener ningún trabajo estable, ha perdido amigos y no logró consolidar una pareja.

**Examen físico:** normal. Se le indica Polisomnografía y Test Múltiple de Latencias de Sueño (*Figura 1*). Durante la preparación para la Polisomnografía se presencian ataques de cataplejía a nivel facial provocadas por la risa.

Se trató con *metilfenidato y antidepresivos tricíclicos*. En los siguientes 3 años de seguimiento toda su sintomatología fue controlada, terminó sus estudios, comenzó a trabajar y se casó. En el 2004 se fue del país.

**Figura 1.**  
**Polisomnogramas de paciente narcoléptica**



**Arriba:** la polisomnografía nocturna del sueño fisiológico muestra el comienzo del sueño en etapa de sueño paradójico (SP o REM, por Rapid Eye Movements). Sueño con muchos despertares (V, vigilia) y Sueño lento (etapas 1, 2, 3 y 4) con configuración ultradiana.

**Abajo:** el Test Múltiple de Latencias de Sueño (MSLT), realizado a la mañana siguiente con dos horas de separación entre cada uno y tratando de mantener despierta a la paciente en estos lapsos, muestra sueño con presencia de sueño paradójico en todos. Este protocolo paraclínico confirma el diagnóstico clínico.

## - Etiología -

Los mecanismos de la narcolepsia no son bien conocidos, si bien algunos factores citados son: el *traumatismo encéfalo-craneano*, los *cambios repentinos en el hábito del sueño o la vigilia* y *las infecciones*, entre los más importantes.

A su vez se describen algunos casos de narcolepsia secundaria por afectación del área hipotalámica: por patología tumoral, ictus o esclerosis múltiple, si bien no son muy frecuentes. Algunos estudios estiman que un 10% de narcolepsias son secundarias.

### Genética

Algunos estudios de familiares de primer grado revelan un aumento del riesgo para la enfermedad de 10 a 40 veces. Estudios más recientes utilizan criterios diagnósticos estandarizados para casos familiares en Japón: 4.3%,<sup>(8)</sup> en Estados Unidos: 7.6%,<sup>(9)</sup> en Francia: 9.9%.<sup>(7)</sup>

Han sido reportados 16 casos de gemelos monocigóticos hasta la fecha en la literatura, de los cuales uno es portador de narcolepsia y se ha visto concordancia solamente en 4 o 5 casos (según el criterio diagnóstico). Distintos autores concluyen que si bien existe un aumento del riesgo en pacientes monocigóticos, es ostensiblemente bajo y los factores ambientales son los favorecedores del aumento del riesgo.

### Sistema mayor de histocompatibilidad

La narcolepsia es una de las enfermedades con más alta asociación a alelos específicos del sistema HLA<sup>(10)</sup>. Este sistema está involucrado en el reconocimiento de antígenos.

Los alelos implicados en la narcolepsia varían según el grupo poblacional estudiado. En caucásicos y japoneses, la asociación más alta ocurre con el HLA de tipo II DQB1\*0602, que se suele asociar por un desequilibrio de ligamiento al DR15.<sup>(12)</sup>

Más del 90% de los pacientes narcolépticos que presentan cataplejía tienen una asociación a estos alelos y sólo un 70% de narcolepsia familiar y un 40% de pacientes narcolépticos sin cataplejía son DQB1\*0602 positivos.

Esta relación sugiere una etiología autoinmune para la enfermedad pero aún no hay suficientes evidencias que confirmen esta hipótesis.<sup>(13)</sup>

### Sistema hipocretina/orexina

El estudio de este sistema ha permitido reconocer a la narcolepsia como una *enfermedad neurológica crónica debilitante*.

En el hipotálamo en la región dorsal, posterior y lateral<sup>(14)</sup> se sitúan un grupo de neuronas polimorfas con proyección difusa al sistema nervioso central (SNC). Estas neuronas sintetizan péptidos que luego utilizan como neuromoduladores a los que se ha denominado hipocretinas (Hcrt) u orexinas.

El sistema de hipocretinas parece estar presente en varias funciones fisiológicas, entre ellas en el control del apetito de donde surge la denominación *orexinas*.

Estudios recientes concluyen que el sistema de hipocretinas es mayoritariamente excitatorio con efecto en la actividad de los sistemas monoaminérgicos [dopamina (DA), norepinefrina (NE), serotonina (5-HT) e histamina] y colinérgicos principalmente en estado de vigilia.<sup>(16)</sup>

Al parecer el déficit de hipocretinas en la neurotransmisión induce un desbalance en los clásicos sistemas de neurotransmisión, con efectos sobre la organización del sueño y la vigilia. En necropsias de pacientes narcolépticos se detectaron niveles elevados de DA y NE.<sup>(17)</sup>

Es posible que estas modificaciones sean la respuesta de mecanismos compensadores, ya que en el tratamiento de esta patología, se utilizan fármacos agonistas dopaminérgicos y/o antagonistas noradrenérgicos. La histamina es otra monoamina implicada en el control de la vigilia. El sistema histaminérgico funciona como mediador indirecto en el mecanismo utilizado por el sistema de hipocretinas que favorece el despertar. Dos estudios demostraron que la concentración de histamina en el líquido céfalo raquídeo (LCR) es significativamente menor que en los controles.<sup>(18)</sup>

De todas formas, el rol funcional de la histamina en el LCR aun no es bien conocido pero se sabe que no está limitado a la narcolepsia-cataplejía, y se vincula a las hipersomnias primarias.

Las neuronas hipocretinérgicas están activadas durante la vigilia según datos obtenidos mediante estudios de la expresión c-Fos,<sup>(19)</sup> se han encontrado también variaciones de inmunoreactividad para Hcrt-1 y ARN mensajero de la preprohipocretina en la protuberancia e hipotálamo<sup>(20)</sup> y en la medición de concentraciones extracelulares de hipocretina en el hipotálamo.<sup>(21)</sup> El sistema podría tener una función de estabilización del estado de vigilia. Por medio del núcleo supraquiasmático, principal reloj biológico cerebral, el área hipocretinérgica recibe aferencias que mantienen un control circadiano sobre su función.<sup>(22)</sup>

El hallazgo de la asociación de narcolepsia con un déficit en el sistema hipocretinérgico abre puertas hacia la búsqueda de recursos diagnósticos y terapéuticos.

**La cuantificación de niveles de Hcrt-1 en el LCR como método diagnóstico estándar es sensible y específico.** Aproximadamente el 90% de los pacientes narcolépticos tiene niveles indetectables de Hcrt-1 en el LCR, sólo raros casos de síndrome de Guillain-Barré tienen ausencia de hipocretinas en el LCR.<sup>(23)</sup>

Este método diagnóstico ha encontrado un lugar como complemento de la clínica, junto a la polisomnografía y al test múltiple de latencias al sueño. El reciente hallazgo de niveles plasmáticos de Hcrt-1 descendidos en pacientes narcolépticos-catapléjicos posibilitaría el diagnóstico con un método menos invasivo.<sup>(24)</sup>



Un meta-análisis reciente<sup>(36)</sup> realizado con 116 pacientes con criterios para narcolepsia según la ICDS (*The International Classification of Sleep Disorders*) y desórdenes neurológicos explicaría la somnolencia diurna excesiva. *Desórdenes neurológicos de causa genética (n=38)*, *tumores del SNC (n=33)* y *Traumatismo encéfalo-craneano (n= 18)* son las causas más frecuentes de síntomas de narcolepsia.

## Diagnóstico de narcolepsia

El diagnóstico clínico se basa en el reconocimiento de la sintomatología.

La **somnolencia diurna excesiva** (ESD) es la primera manifestación detectable a partir de la anamnesis o episodios de sueño irresistibles frecuentes, habitualmente únicos durante un período mínimo de seis meses. El diagnóstico clínico es facilitado ante la clara presencia de un episodio de **cataplejía**.<sup>(36)</sup>

Según la ICSD el diagnóstico puede ser realizado en presencia de ESD, sin cataplejía, y la presencia de otro síntoma asociado (*parálisis de sueño, alucinaciones hipnagógicas, actividades automáticas y/o incapacidad para el mantenimiento del sueño nocturno*).

En la **Polisomnografía** se verifican los siguientes resultados: promedio de latencia de sueño corto menor a 8 minutos o con Fases de Sueño REM durante el Test Múltiple de Latencia (SOREMPs), durante un Múltiple Sleep Latency Test (MSLT).

La Asociación Americana de Enfermedades del Sueño recomienda realizar un MSLT a todos los pacientes sospechosos de narcolepsia. Consiste en darle al paciente 4 o 5 posibilidades para dormir de 15 a 20 minutos de duración con un intervalo de 2 horas, entre las 9:30 am y 17:30 pm.

Sin embargo, la presencia de SOREMP es relativamente inespecífica, dado que pueden presentarse en otras entidades que cursen con hipersomnía.<sup>(37)</sup> No obstante, un número elevado de SOREMPs es altamente sugestivo de narcolepsia.

Se ha visto que hasta un 15% de pacientes con claros episodios de cataplejía con un período de latencia, corto o no, presentan dos o más SOREMPs.<sup>(38)</sup>

Se recomienda que la noche previa a este estudio se realice una polisomnografía con el objetivo de determinar otras causas de ESD como el síndrome de piernas inquietas, o la apnea obstructiva del sueño. Deben ser retiradas todas las sustancias que infieren en la estructura del sueño.

## Marcadores diagnósticos

La determinación de HLA-DQB1\*060210 se utiliza para apoyar al diagnóstico, pese a su baja especificidad. Entre un 12% y 38% de la población normal es positiva para este gen. El biomarcador más utilizado para el diagnóstico de narcolepsia-cataplejía con una sensibilidad de 87% y una especificidad de 99% es la concentración de

Hrt-1 en el LCR.<sup>(39)</sup> Niveles de 110 pg/ml, un tercio del valor de referencia, fue incluido en la segunda revisión del ICSD. Algunos estudios afirman que la baja concentración de Hrts-1 en el LCR guarda correlación con la población neuronal hipotalámica.<sup>(40)</sup> Por lo general, otras hipersomnias tienen un valor de Hrt-1 en LCR normal (mayor de 200 pg/ml).

Otras enfermedades en las que se han descrito niveles indetectables de Hrt-1 en LCR son el síndrome de Guillain-Barré y la encefalitis paraneoplásica anti-Ma2.<sup>(41)</sup>

Estas técnicas son utilizadas habitualmente como métodos de investigación clínica, no aportan datos para el diagnóstico, ni generan implicancias en los protocolos terapéuticos.

## Diagnósticos diferenciales

Habitualmente la narcolepsia está mal diagnosticada, se incluye dentro del espectro de patologías psiquiátricas o como una variante de epilepsia. También se confunde con otras formas de hipersomnía como la apnea del sueño, la hipersomnía idiopática o hipersomnía asociada a la depresión. Por todo esto se realizan tratamientos equívocos aumentando la iatrogenia.

La presencia de **cataplejía** es patognomónica y permite diferenciarla de otros tipos de hipersomnía. En estos casos es imprescindible reconocerla como tal y no confundirla con síncope o "drop attacks".

Narcolepsia sin cataplejía puede confundirse con hipersomnía idiopática.

## Tratamiento

El tratamiento de la narcolepsia actualmente es sintomático y básicamente apunta a la reducción de la ESD por un lado y al control de la cataplejía; reinsertar al paciente a la vida social, laboral y mejorar su desempeño.

Se debe considerar al paciente desde el punto de vista bio-psico-social, tener en cuenta el entorno familiar y las patologías asociadas, bien sean secundarias o no a la narcolepsia.

Para el control de ESD y cataplejía es útil establecer un patrón de sueño-vigilia lo más regular posible, evitando privaciones de sueño o cambios bruscos del ciclo circadiano, (esto puede ocurrir en los cambios de turno laborales).<sup>(42)</sup>

Se recomendará realizar siestas a intervalos estratégicamente situados supone una mejoría, incluso llegando a reducir la necesidad de tratamiento farmacológico.

Siguiendo los criterios de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas se exponen los tratamientos más actualizados.<sup>(43)</sup>

## Tratamiento para la ESD

Está autorizado en el tratamiento de la ESD como primera línea, el **modafinilo** a una dosis de 100-400 mg/día, máximo 600 mg en 2 tomas. Sus posibles mecanismos

de acción son la estimulación adrenérgica alfa-1 y las interacciones en los sistemas dopaminérgicos o la participación de mecanismos serotoninérgicos/GABAérgicos.

Como segunda línea está indicado el **metilfenidato** a una dosis de 10-60 mg/día. Induce la liberación de dopamina y sus efectos secundarios son la irritabilidad, hiperactividad, alteraciones del estado de ánimo, cefalea, palpitaciones, sudoración, temblores, anorexia e insomnio.

Los derivados anfetamínicos aumentan los niveles sinápticos de monoaminas al bloquear su recaptación. El aumento de las concentraciones de DA, probablemente sea importante en el efecto potenciador de vigilia.<sup>(44)</sup>

El **modafinilo**, fármaco estimulante cuyo mecanismo de acción no es bien conocido, pero que podría actuar a través de la activación del sistema dopaminérgico y/o hipocretinérgico, presenta una mayor vida media que el metilfenidato, que le permite asociarse a éste o bien usarlo en monoterapia.

En la actualidad en Europa está en evaluación el **oxibato sódico** (nivel B) para su autorización en todos los síntomas de la narcolepsia. Las guías americanas a diferencia de las europeas solo se diferencian porque indican como primera línea, además del modafinilo, el oxibato sódico con un nivel A de evidencia.

En Uruguay actualmente el Modafinilo y el Metilfenidato están disponibles para el tratamiento de estos pacientes.

## Tratamiento de la cataplejía

El **oxibato sódico** es aceptado como primera línea. Este neurotransmisor-neuromodulador natural actúa a través de sus propios receptores o a través de la estimulación de los receptores GABA-B24. Los efectos secundarios descritos son náuseas, enuresis, despertares con confusión y cefalea. La dosis inicial es de 4,5 g/noche dividida en 2 tomas iguales de 2,25 g con incrementos progresivos de 1,5 g, hasta un máximo de 9 g/noche.

Los fármacos anticatapléjicos bloquean de forma más o menos selectiva la recaptación de NE y disminuyen la transmisión colinérgica, lo que en conjunto inhibe el sueño REM.

En segunda línea de tratamiento están indicados los antidepresivos tricíclicos inhibidores de la recaptación de NA y/o serotonina como la **clomipramina**, a una dosis de 10-75 mg/día. Sus efectos adversos descritos consisten en acciones anticolinérgicas, como sequedad de boca, sudoración, estreñimiento, taquicardia, aumento de peso, hipotensión, dificultad miccional e impotencia.

Otros antidepresivos de segunda línea, como venlafaxina y reboxetina no tienen evidencia de su eficacia.

En las guías americanas no recomiendan como segunda línea la clomipramina sino los demás antidepresivos. Respecto a las medidas conductuales se evitarán, siempre que sea posible, los desencadenantes conocidos.

# La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

### Secciones

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: [www.farmanuario.com](http://www.farmanuario.com)  
[tendencias@farmanuario.com](mailto:tendencias@farmanuario.com)

## Perspectivas en el tratamiento de la narcolepsia

Están en estudio nuevas terapias que buscan controlar todos los síntomas de la narcolepsia.

Se están ensayando tratamientos sintomáticos de modulación endócrina/transmisora con agonistas selectivos de la histamina (antagonistas H3), antagonistas de la hormona liberadora del crecimiento (GHRH), agonistas del gamma-hidroxitriptano (GHB) y agonistas del ácido gamma-aminobutírico tipo B (GABA-B).<sup>(45)</sup>

También se están realizando tratamientos basados en la hipocretina con agonistas de la hipocretina y trasplantes celulares, orientados hacia la reposición de hipocretina o incluso prevenir la pérdida de neuronas que contienen este neuropéptido.

Otros tratamientos son los inmunológicos, que se realizan con corticoides, Inmunoglobulina I/V y plasmátesis.<sup>(46)</sup>

## Conclusiones

La narcolepsia es una patología subdiagnosticada, si bien cursa habitualmente con sintomatología clara y debería ser percibida por el médico que se desempeña en los primeros niveles de atención.

Las consecuencias económicas debido al excesivo consumo de recursos para arribar al diagnóstico podrían ser evitados con la profundización del conocimiento de las patologías vinculadas al sueño.

Si bien la narcolepsia-cataplejía tiene alta asociación con el sistema HLA, aun no existe suficiente evidencia para explicar su etiología, por tanto, no se puede considerar dentro de las enfermedades autoinmunes.

**Artículo recibido:** 08/2012  
**Aprobado para publicar:** 04/2013

## Bibliografía

- Gelineau J. De la narcolepsie. *Gaz des Hôp (Paris)* 1880; cap53: 626-628; cap54: 635-637.
- Adie WJ. Idiopathic Narcolepsy: A disease sui generis, with remarks on the mechanism of sleep. *Brain* 1926; 49:257-306.
- Daniels L. Narcolepsy. *Medicine* 1934; 13:1-122.
- Aldrich MS. Narcolepsy. *Neurology* 1992; 42:34-43.
- Hublin C, Kaprio J, Partinene M, et al. The prevalence of narcolepsy: an epidemiological study of the Finnish twin cohort. *Ann Neurol*. 1994; 35:709-716.
- Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, et al. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep*. 2002; 25(2):197-202.
- Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 2001; 57:2029-33.
- Honda Y. Clinical features of narcolepsy. En: Honda Y, Juji T, editores. *HLA in narcolepsy*. Berlin: Springer-Verlag; 1988; 24-57.
- Guilleminault C. Narcolepsy. *Rev Neuropsychiatr Infant* 1972; 20:857-61.
- Honda Y, Asaka A, Tanaka Y, et al. Discrimination of narcolepsy by using genetic markers and HLA. *Sleep Res*, 1983; 12: 254.
- Ling L, Hungs M, Mignot E. Narcolepsy and the HLA region. *J Neuroimmunol* 2001;117:9-20).  
Malik S, Boeve BF, Krahn LE, Silber MH. Narcolepsy associated with other central nervous system disorders. *Neurology* 2001; 57:539-41.
- Mignot E, Ling L, Rogers W, Honda Y, Qiu X, Lin X et al. Complex HLA-DR and .DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Genet* 2001; 68:686-99.
- Black JL, Krahn LE, Pankratz VS, Silber M. Search for neuron-specific 2002.
- De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(1):322-7.
- Hungs M, Mignot E. Hypocretin/orexin, sleep and narcolepsy. *Bioessays* 2001; 23(5):397-408.
- Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Yanagisawa M. To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annu Rev Neurosci*. 2001; 24:429-58.
- Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol*.1997; 52:2778.
- Nishino S, Sakurai E, Nevisimalova S, et al. CSF histamine content is decreased in hypocretin-deficient human narcolepsy. *Sleep* 2002; 25(suppl):A476.  
Ohayon MM, Priest RG, Zully J, et al. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 2002; 58:826-33.
- Estabrooke IV, McCarthy MT, Ko E, Chou TC, Chemelli RM, Yanagisawa M et al. Fos expression in orexin neurons varies with behavioural state. *J Neurosci* 2001;21:1656-62.
- Taheri S, Sunter S, Dakin C, et al. Diurnal variation in orexin-A immunoreactivity and prepro-orexin mRNA in the rat central nervous system. *Neurosci Lett* 2000;279:109-12.
- Yoshida Y, Fujiki N, Nakajima T, et al. Fluctuation of extracellular hypocretin-1 (orexin-A) levels in the rat in relation to the

## Bibliografía

- light-dark cycle and sleep-wake activities. *Eur J Neurosci* 2001;14:1075-81.
- Abrahamsom EE, Leak RK, Moore RY. The suprachiasmatic nucleus projects to posterior hypothalamic arousal systems. *Neuroreport* 2001; 12:435-40.  
Academy of Sleep Medicine; 2005. ICSD-2, edición. Diagnostic and coding manual. 2. Westchester, Illinois. ICSD-2-International classification of sleep disorders.
- Nishino S, Riehl J, Hong J, et al. Is narcolepsy REM sleep disorder? Analysis of sleep abnormalities in narcoleptic Dobermans. *Neuroscience Research*. 2000;38(4):437-446.
- Higuchi S, Usui A, Murasaki M, et al. Plasma orexin-A is lower in patients with narcolepsy. *Neurosci Lett* 2002; 318(2): 61-4.
- Dement W, Rechtschaffen A, Gulevich G. The nature of the narcoleptic sleep attack. *Neurology* 1966; 16(1):18-33.
- Broughton R, Valley V, Aguirre M, et al. Excessive daytime sleepiness and pathophysiology of narcolepsy-cataplexy: a laboratory perspective. *Sleep* 1986; 9(1):205-215.
- Nishino S, K T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev*. 2005; 9(4):269-310.
- Broughton R, Dunham W, Newman J, et al. Ambulatory 24 hour sleep-wake monitoring in narcolepsy-cataplexy compared to matched controls. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 70:473-81.
- Martínez-Rodríguez J, 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.
- Martínez-Rodríguez JE, Iranzo A, Santamaría J. Narcolepsia. *Med Clin* 2002; 119:49-54.
- John J, Wu M, Boehmer L, Siegel J. Catalepsy-active neurons in the hypothalamus: implications for the role of histamine in sleep and waking.  
Kanbayashi T, Kodama T, Hondo H, et al. CSF histamine and noradrenaline contents in narcolepsy and other sleep disorders. *Sleep* 2004; 27.
- Hishikawa Y, Wakamatsu H, Furuya E, et al. Sleep satiation in narcoleptic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1976; 41:1-18.
- Mosko S, Shampain D, Sassin J. Nocturnal REM latency and sleep disturbance in narcolepsy. *Sleep* 1984; 7:115-12.
- Schuld A, Hebebrand J, Geller F, et al. Increased body-mass index in patients with narcolepsy. *Lancet* 2000; 355(9211):1274-5.
- Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355(9197): 39-40.
- Honda Y. Clinical features of Narcolepsy: Japanese Experience. In: Honda Y, Juji T, editores. *HLA in Narcolepsy* 1988. pp. 24-57.
- Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 1997; 20:620-29.
- Oscovitch A, Partinen M, Guilleminault C. The positive diagnosis of narcolepsy and narcolepsy's borderland. *Neurology* 1993; 43:55.
- Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002; 59:1553-62.
- Gerashchenko D, Murillo-Rodríguez E, Ling L, et al. Relationship between CSF hypocretin levels and hypocretin neuronal loss. *Exp Neurol* 2003; 184:1010-6.
- Overeem S, Dalmau J, Bataller L, et al. Hypocretin-1 CSF levels in anti-Ma2 associated encephalitis. *Neurology* 2004; 62:138-40.
- Roehrs T, Zorick F, Wittig R, et al. Alerting effects of naps in patients with narcolepsy. *Sleep* 1986; 9(1):194-199.
- Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1035-1048
- Wisor JP, Nishino S, Sora I, et al. Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *J Neurosci* 2001; 21:1787-94.
- Guilleminault C, Framherz S, Narcolepsy Diagnosis and Management in: principales and practice of sleep medicina. Kryger, Roth, Dement editors, Elsevier Saunders Philadelphia 2005; 780-790.
- Lecendreux M, Maret S, Bassetti C, Mouren MC, Tafti M. Clinical efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins near the onset of narcolepsy in a 10-year-old boy. *J Sleep Res* 2003; 12: 347-348.