

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

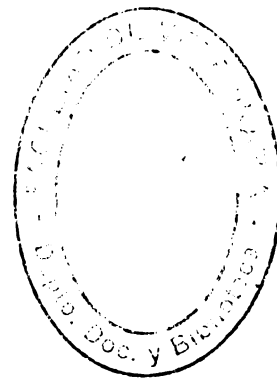
FACULTAD DE VETERINARIA

**DIGNÓSTICO DE LA NARCOLEPSIA CANINA POR SU SIGNO PATOGNOMÓNICO:
CATAPLEJIA**

Por

Ester Sabrina CASTRO PERI

María Andrea DABOVE LEMA



TESIS DE GRADO presentada como

uno de los requisitos para obtener el

Título de Doctor en Ciencias

Veterinarias

Orientación: MEDICINA VETERINARIA

TECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS

MODALIDAD: Estudio de caso

MONTEVIDEO

URUGUAY

2010



PÁGINA DE APROBACIÓN

Presidente de mesa:



Dr. Alvaro Hernández

Segundo miembro (Tutor):



Dr. Luis Delucchi

Tercer miembro:



Dr. Danilo Fila


Fecha:

29 de diciembre del 2010

Autores:

Br. Ester S. Castro

FACULTAD DE VETERINARIA

Aprobado con 10 (diez) 

Br. María A. Dabove

AGRADECIMIENTOS

A nuestro tutor Dr. Luis Delucchi, por su apoyo y dedicación en nuestra tesis.

A los propietarios de Juana y Logan, por brindarnos toda la información para realizar este trabajo.

A Rocina y Ruth (bibliotecólogas) por toda la ayuda, paciencia y dedicación en cuanto a la organización de información.

A María Vigorito "GÜGUI" por ayudarnos en las traducciones, al Dr. Gabriel Gómez por el aguante en las últimas horas.

A mi madre por ayudarme a ser lo que soy, a mi padre por darme fuerzas, a mi hermana por ser mi amiga y compañera de vida. Adriana Basso por confiar siempre en mí.

Sabrina Castro

A mi mamá y familia por apoyarme incondicionalmente siempre a lo largo de la carrera y de la vida. Porque siempre van a estar y nunca dejaron de confiar en mí, por eso y mucho más les voy a estar toda la vida inmensamente agradecida.

A mi padre que siempre va a estar a mi lado.

Andrea Dabove

A todos nuestros amigos y compañeros de facultad.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
PAGINA DE APROBACIÓN.....I	I
AGRADECIMIENTOS.....II	II
TABLA DE CONTENIDOS.....III	III
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS.....IV	IV
1. <u>RESUMEN</u>1	1
2. <u>SUMMARY</u>2	2
3. <u>INTRODUCCIÓN</u>3	3
4. <u>REVISION BIBLOGRÁFICA</u>5	5
4.1 HISTORIA..... 5	5
4.2 ETIOLOGÍA.....6	6
4.3 SISTEMA HIPOCRETINERGICO.....7	7
4.4 LAS HIPOCRETINAS EN EL CICLO SUEÑO VIGILIA PATOGENIA.....8	8
4.5 BASE ANATÓMICA Y FISIOLÓGICAS DEL SUEÑO.....9	9
4.6 FASES DEL SUEÑO.....10	10
4.7 SUEÑOS CON MOVIMIENTOS OCULARES RAPIDO O SUEÑO REM.....10	10
4.8 DIAGNÓSTICO.....12	12
4.9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....13	13
4.10 TRATAMIENTO DE LA NARCOLEPSIA... 13	13

5. OBJETIVOS.....	15
6. HIPÓTESIS.....	15
7. MATERIALES Y METODOS.....	16
8. RESULTADOS.....	18
9. DISCUSIÓN.....	21
10. CONCLUSIÓN.....	23
11. ANEXO.....	24
12. BIBLIOGRAFÍA.....	25

LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

CUADRO I Número de fichas clínicas en el periodo comprendido entre el año 2000-2010

Grafica 1 Caso 1 Número de episodios diarios vs. Tiempo en días de tratamiento

Grafica 2 Caso 2 Número de episodios diarios vs. Tiempo en días de tratamiento)

1. RESUMEN

La narcolepsia es un trastorno neurológico del sueño excesivo causado por la incapacidad cerebral de regular normalmente los ciclos de sueño y vigilia. Se caracteriza por ataques repentinos y recurrentes de sueño, durante los cuales los perros sufren episodios en los que de forma sorpresiva caen dormidos cuando están excitados o durante estimulación emocional. Esta patología también es de gran importancia en medicina humana, siendo una enfermedad neurológica crónica debilitante y hasta el momento incurable, que va desde una severidad leve a discapacitante. Por su gravedad se la considera una de las principales enfermedades del sueño. En los perros al igual que en los humanos presenta una somnolencia diurna excesiva cuya forma más habitual es el ataque de sueño siendo este el síntoma inicial, sumado a la cataplejía, alucinaciones hipnagógicas, parálisis del sueño, los cuales conforman la tétrada clásica de la narcolepsia. Junto con la somnolencia diurna, la cataplejía es considerada por algunos autores como el síntoma patognomónico de la narcolepsia. Esta se caracteriza por una atonía muscular súbita provocada o desencadenada por emociones. Dichos ataques se pueden presentar como episodios breves de debilidad muscular sin alteración de la conciencia. Durante los ataques, los grupos musculares que mayormente se afectan son los de miembros posteriores y cuello. La magnitud de la cataplejía varía desde el tropiezo (ataque parcial) hasta el colapso agudo de parálisis atónica y arefléjica (ataque completo). El objetivo de este trabajo fue determinar en el número de caninos que presentaron narcolepsia cataplejía en la policlínica de pequeños animales del Hospital de la Facultad de Veterinaria, en el período 2000-2010. Estudiar las formas de presentación clínica en aquellos animales que presentan la enfermedad, determinar que tratamientos fueron usados y sus resultados (tratamiento de la cataplejía como signo patognomónico de la enfermedad, evaluar el tratamiento y controlar la evolución de la cataplejía). Los datos se recaudaron de un total 26548 fichas clínicas evaluadas (comunicado personal, archivo médico del Hospital de la Facultad de Veterinaria) las cuales abarcaron los períodos del año 2000-2010. Fueron encontrados 2 casos con diagnóstico presuntivo de narcolepsia-cataplejía los cuales fueron tratados con Venlafaxina obteniéndose resultados satisfactorios. La enfermedad fue diagnosticada en el Uruguay a partir de dichos casos pero sin saber su incidencia.

2. SUMMARY

Narcolepsy is a neurological sleep disorder caused by brain's inability to normally regulate the sleep-wake cycles. It is characterized by sudden, recurring attacks of sleep, during which the dogs suddenly fall asleep when excited or during emotional stimulation. This condition is also of great importance in human medicine, being this a chronic neurological debilitating disease and so far incurable, ranging in severity from mild to disabling. Because of this, it is considered a major sleep disorder. In dogs as in humans, it presents an excessive daytime sleepiness being the sleep attacks the most common clinical form of appearance and initial symptom, combined with cataplexy, hypnagogic hallucinations, sleep paralysis, which make up the classic tetrad of narcolepsy. Together with daytime sleepiness, cataplexy is considered by some authors as the pathognomonic symptom of narcolepsy. This is characterized by sudden muscle weakness caused or triggered by emotions. Such attacks may occur as brief episodes of muscle weakness without altered consciousness. During the attacks, the most affected muscles are those of the hind legs and neck. The magnitude of cataplexy varies from stumbling (partial seizure) to acute collapse and areflexic atonic paralysis (full attack). The aim of this study was to determine the number of dogs which presented narcolepsy cataplexy at the small animal's clinic of the hospital of the Faculty of Veterinary Medicine in the period 2000-2010, observe the clinical presentation in those animals with the disease, determine which treatments were used and their results (treatment of cataplexy as pathognomonic sign of the disease, evaluate treatment and monitoring the progress of cataplexy). Data was collected from a total 26548 evaluated medical records (personal statement, medical records of the Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine) which covered the periods of the year 2000-2010. The disease was diagnosed in Uruguay after the appearance of such cases, but without knowing its impact on the general population. 2 cases were found with presumptive diagnosis of narcolepsy-cataplexy. These were treated with venlafaxine, obtaining satisfactory results.

3. INTRODUCCIÓN

La narcolepsia es una alteración encefálica caracterizada por ataques repentinos y recurrentes de sueño. (Oliver y col, 2003)

Fue descrita en más de 15 razas caninas (Doberman, Labrador, Beagle, Poodle, Dachshund, Airedale, Afgano, Setter Irlandés, Malamute, San Bernardo, Rottweiler, Springer spaniel inglés, Welsh corgi, Schanauzer, Corgi gales). (Hoskins, 2000)

Los perros sufren episodios en los que de forma repentina caen dormidos, con frecuencia cuando están excitados o durante estimulación emocional. Dentro de estos estímulos se encuentran con mayor frecuencia, la ingesta de comida, bebida, juegos, actividad sexual, bienvenida del propietario, entre otros. (Oliver y col, 2003)

El ruido, las sacudidas, los estímulos como caricias pueden prevenir estos ataques. (Oliver y col, 2003)

Los cuatro signos de la narcolepsia son: cataplejía, hipersomnia, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas. (Instituto del diagnóstico cerebral, 2009) Estos dos últimos signos en los animales resulta difícil su verificación debido a la subjetividad en su valoración. (Oliver y col, 2003)

El disturbio es de presentación aguda y los signos se estabilizan dentro de una semana con escasos cambios en la intensidad.

Tiende a ocurrir en perros menores a 6 meses de edad, no pareciendo haber predominio sexual. (Coleman, 1999)

La narcolepsia cataplejía no solo tiene gran importancia en medicina veterinaria ya que también afecta a humanos, esta enfermedad neurológica crónica debilitante y hasta el momento incurable va desde una severidad leve a discapacitante. Por su gravedad se la considera una de las principales enfermedades del sueño, afectando a 1 de cada 2000 personas, extrapolando esta cifra al Uruguay serían unas 1500 pacientes narcolepticos, aunque no hay casos diagnosticados disponibles sobre la enfermedad en el Uruguay. (Torterolo y Vanini, 2003)

En humanos comienza entre los 15 y 25 años, afectando ambos sexos y se caracteriza por una completa desorganización del sueño y vigilia. Al igual que los animales presenta una somnolencia diurna excesiva cuya forma más habitual es el ataque de sueño. Dicha enfermedad es una limitante para llevar una vida normal.

Junto con la somnolencia diurna, la cataplejía es considerada por algunos autores como el síntoma patognomónico de la narcolepsia. (Torterolo y Vanini, 2003)

La cataplejía se define como un episodio súbito, breve de debilidad muscular sin pérdida de la conciencia. Los signos se deben a inhibición motora. (Podell, 2002)

Se produce debido a la aparición extemporánea de atonía motriz del sueño REM (movimiento rápido de los ojos) durante el período de vigilia y una carencia subyacente de hipocretinas. Esta carencia provoca un desequilibrio entre los sistemas motores excitadores e inhibidores que tras un estímulo emocional, disminuyen por múltiples vías neuronales para producir una reducción pasajera del tono muscular. (Arias, 2009)

Estos ataques son gatillados por emociones fuertes, en humanos pueden ser otros como el estrés, explosiones de risa, estallidos de furia o alguna sorpresa. (Instituto de diagnóstico cerebral, 2010)

En todos los casos, la cataplejía es el primer síntoma en aparecer y puede ser mal diagnosticado como una manifestación de trastorno convulsivo u otro episodio paroxístico. La pérdida de tono muscular puede ser apenas perceptible. Los ataques más graves causan una pérdida completa de tono en todos los músculos voluntarios, llevando al colapso físico total en el cual los pacientes son incapaces de moverse. (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2009) La narcolepsia como ya se mencionó es una enfermedad crónica, puede tratarse con medicamentos específicos, pero no curar. (Tortero y Vanini, 2003) En la actualidad el tratamiento en animales narcolepticos está enfocado en controlar la cataplejía. (Coleman, 1999) El primer caso en caninos de narcolepsia cataplejía en Uruguay fue publicado en febrero del año 2010. (Delucchi, 2010) Si bien ha sido diagnosticada la enfermedad en Uruguay no se conoce su incidencia.

4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

4.1 Historia:

En 1880, Jean-Baptiste Edouard Gélineau acuñó el término narcolepsia (del griego *nárke*, “sopor”, y *lepsis*, “posesión”) para describir a un paciente con somnolencia excesiva y episodios de debilidad muscular desencadenados por emociones, que denominó “astasia”. (Arias, 2009) En 1916, Robert Hennenerg introdujo el término cataplejía para describir este síntoma. En ese mismo año, Baron Constantin von Economo sugirió la participación del hipotálamo en la regulación del ciclo sueño vigilia. Durante la epidemia europea de encefalitis letárgica (1916-1927) observó que las lesiones en el hipotálamo posterior se asociaban con hipersomnia, mientras que las lesiones en el hipotálamo anterior ocasionaban insomnio. (Arias, 2009) En 1957, se añadió la parálisis del sueño y las alucinaciones a la descripción clínica, constituyendo así la tétrada clásica. En 1960 se describió la presencia prematura de períodos de sueño de movimientos oculares rápidos (REM) y en 1975 se añadió el sueño nocturno fragmentado a los otros cuatro síntomas.

En la década del 70 se detectó en algunas razas de perros la presencia de narcolepsia, lo que permitiría disponer de un modelo animal de la enfermedad. . (Arias, 2009) En 1973 se reportó un caso esporádico en un Poodle y en 1975 en Doberman. (Nishino y Mignot, 1997) Al igual que humanos estos perros narcolepticos exhibieron sueño diurno excesivo y cataplejía. En 1976 se estableció una colonia de perros narcolepticos en la universidad de Stanford, para estudiar la fisiopatología de la enfermedad. (Cederberg y col, 2010) Entre 1976 y 1995 nacieron un total de 669 animales de diferentes razas de los cuales sobrevivieron 487. El 78 % eran doberman. El genotipo de la raza Doberman no tuvo influencia significativa sobre la tasa de mortalidad de los cachorros. El sexo, números de partos o la edad de la perra (madre) o perro (padre) no tuvieron efectos significativos. (Cederberg y col, 2010)

En 1998, dos grupos de investigación independientes descubrieron simultáneamente un nuevo sistema de neurotransmisión; uno identificó 2 péptidos a los que denominó hipocretina (Hcrt-1 y Hcrt-2) se la denominó así por su localización en el hipotálamo y dada su similitud con la hormona secretina), mientras que el segundo grupo los llamó orexina (ORX-A y ORX-B) del griego *orexis* = apetito, por el conocido papel del hipotálamo lateral en la regulación del apetito y el incremento en el consumo. (Cederberg y col, 2010)

4.2 Etiología:

En perros ocurren dos formas de narcolepsia una familiar, hereditaria (autosómico recesiva) y otra esporádica. En las familiares existen mutaciones del gen del receptor de hipocretina 2 con niveles normales de hipocretina 1 en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En las formas esporádicas se observa pérdida de neuronas de hipocretina. (Baumann y Bassetti, 2005) Por ello, se concluyó que la no detección de hipocretinas en narcolepsia-cataplejía tiene una sensibilidad de 88,9% y una especificidad de 99,1% y que esta baja o falta de detección de hipocretina se presenta tanto en forma familiares como no familiares. (Cias y Alonso, 2010) La hipocretinas son neuropéptidos que se sintetizan en un pequeño grupo bilateral y simétrico de neuronas polimorfas localizadas exclusivamente en la región dorsal posterior y lateral del hipotálamo. (Torterolo y Vanini, 2003)

La densa concentración de terminales y receptores hipocretinérgicos así como la facilitación de las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus e histaminérgicas del núcleo tuberomamilar del hipotálamo (núcleo relacionado con la generación y/o mantenimiento de la vigilia) por la aplicación de las hipocretinas, sugiere que este sistema está relacionado con el mantenimiento de la vigilia. El aumento del tiempo de vigilia luego de la inyección intraventricular de hipocretinas apoya esta hipótesis. (Torterolo, 2002) Los estudios en animales han dado importantes aportes acerca del sistema hipocretinérgico en la narcolepsia y factores genéticos en perros Doberman, ya que algunos de ellos padecen de narcolepsia con un patrón autosómico recesivo, por lo que se desarrollaron grupos de Doberman narcolépticos, en los cuales se detectó una mutación de uno de los receptores del sistema de las hipocretinas, el receptor hipocretina-2 (orexina-2). Estos animales al ser tratados con hipocretina presentan remisión de sus síntomas. (Cias y Alonso, 2010)

Las investigaciones en ratones que padecen un cuadro similar a la narcolepsia-cataplejía, los ratones denominados knock out muestran alteraciones del sistema hipocretinérgico con episodios de sueño que comienzan con sueño REM, y estado parapléjico. El bloqueo de la síntesis del receptor hipocretina-2 provoca en estos animales un aumento del sueño REM (proviene de los vocablos ingles "Rapid Eye Movement"). (Cias y Alonso, 2010)

4.3 Sistema Hipocretinérgico

El sistema hipocretinérgico fue descrito por Luis de Lecea y colaboradores, en 1998 al estudiar ARNm específicos del hipotálamo por técnicas de sustratos de tag-PCR, describiendo la molécula de la prepro-hipocretina y sus dos péptidos derivados, la hipocretina 1 y 2, localizados en vesículas sinápticas y con propiedades neuroexcitadoras. Ese mismo año, Takeshi Sakurai y col., mediante purificación y aislamiento de ligandos de receptores huérfanos acoplados a proteínas G, aislaron dos receptores que se unían a dos moléculas, identificadas como orexina A y B.

Posteriormente, se comprobó que las moléculas identificadas como hipocretina y orexina eran las mismas, empleándose actualmente ambos términos como sinónimos. (Arias, 2007) Por su localización en el hipotálamo lateral y su homología con la hormona secretina, se denominó a los péptidos hipocretinas 1 y 2. (Tortero y Vianini, 2003) El conocido papel de la región hipotalámica lateral en el control del apetito y el aumento del consumo de alimento luego de la inyección intraventricular de estos neuropéptidos, llevó al otro grupo a denominarlos orexinas A y B (del griego orexis que significa apetito). (Tortero y Vianini, 2003)

Las hipocretinas 1 (Hcr1-1) y la 2 (Hcr1-2), son neurotransmisores excitatorios procesados a partir de un precursor común de 130 aminoácidos. La Hcr1-1 está constituida por 33 aminoácidos, con dos puentes de sulfuro, y su estructura primaria está conservada entre el hombre y las diversas especies estudiadas. (Arias, 2009) La Hcr1-2 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 anidado, confiriéndole la actividad biológica. Debido a la mayor estabilidad de la Hcr1-1, este neurotransmisor es el que se suele detectar actualmente en el LCR. (Arias, 2009) Estas son sintetizadas en un pequeño grupo (10000 a 20000 neuronas) bilateral y simétrico de neuronas polimorfas localizadas exclusivamente en la región dorsal, posterior y lateral del hipotálamo. (Tortero y Vianini, 2003) Forman un sistema de proyección difusa que utiliza a las hipocretinas como neuromoduladores y proyecta a diversas regiones del sistema nervioso central. Esta región hipotalámica ha sido considerada un centro coordinador de la alimentación y la homeostasis de energía, así como de la regulación del sueño. (Arias, 2009)

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 alerta.

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, el tálamo, el hipotálamo anterior y el posterior y la médula espinal. (Arias, 2009) 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 Hcrt-1. En ratas, la administración local de Hcrt-1 produce un aumento de descarga de estas células y la supresión de sueño REM, con aumento de fases de vigilia. (Arias, 2009) En modelos animales, la actividad del sistema hipocretinérgico varía a lo largo del ciclo sueño vigilia, éstas modulan la actividad sináptica incrementando la liberación de neurotransmisores inhibidores y excitadores. (Arias, 2009) Ambos péptidos se unen a dos receptores (Hcrt-R1 y Hcrt-R2) acoplados a proteína G. El receptor Hcrt-R1 es moderadamente selectivo para Hcrt-1, mientras que Hcrt-R2 interacciona con las dos hipocretinas con la misma afinidad. Los receptores tienen una distribución diferente; el receptor Hcrt-R1 está presente principalmente en el núcleo ventromedial del hipotálamo y en el núcleo dorsal del rafe y locus coeruleus en el tronco encefálico. (Arias, 2009) El receptor Hcrt-R2 se distribuye por las capas más profundas de la corteza cerebral (capas 5 y 6) y de forma más difusa por el resto de la corteza, 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 acumbens. (Arias, 2009).

Por otro lado la disminución de hipocretinas produce el efecto contrario, es decir la somnolencia con disminución de la actividad motora. Lo cual se pudo corroborar experimentalmente en animales en los cuales se logró inactivar la producción de hipocretinas. (Cias y Alonso,2010)

En base a otros experimentos, aparecieron posteriormente estudios clínicos en humanos que corroboran lo observado en animales, como ocurre en el déficit de Hct1 en el LCR en pacientes con narcolepsia-cataplejía. Sin embargo niveles bajos de Hct1 en LCR se ha observado en otras patologías, como se da en el traumatismo encefálico, tumores e infecciones cerebrales lo que podría explicar la somnolencia en estos pacientes.(Aguirre,2007)

Finalmente estudios postmortem del hipotálamo de pacientes neurolépticos han evidenciado marcada disminución o ausencia de neuronas hipocretinérgicos en la mayoría de los casos, es decir la relación déficit hipocretinas-somnolencia es evidente, aunque algunos autores han sostenido que la acción de las Hcrt estarían relacionadas solo con facilitar la actividad motora o el aumento de vigilancia que acompaña a la actividad, porque el aumento de la vigilancia propiamente sería mediado por el sistema histaminérgico, como ocurre al perfundir hipocretinas en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo.(Aguirre, 2007)

4.4 Las Hipocretinas en el ciclo sueño vigilia y su patología:

Se considera que la cataplejía, la parálisis del sueño y las alucinaciones hipnagógicas son resultado de una invasión al sueño REM, o de alguna de sus manifestaciones, directamente en la vigilia (fisiológicamente el sueño REM aparece

luego de una etapa prolongada de sueño lento).(Tortero y Vanini, 2003) La cataplejia se considera que se produce por activación durante la vigilia de los sistemas neurales causantes de la atonía característica del sueño REM. Por otra parte, una disminución en la actividad de los sistemas neurales que generan y mantienen la vigilia estaría involucrada en la hipersomnia. (Tortero y Vanini, 2003)

Para comprender la patogenia de la narcolepsia es necesario comprender como las hipocretinas intervienen normalmente en el control sueño vigilia. Diversas evidencias entre ellas la más importante inervación hipocretinergicas de aéreas relacionadas con la generación y el mantenimiento de la vigilia (como el locus coeruleus, el núcleo tuberomamilar del hipotálamo, la región colinérgica mesopontina, etc.) llevaron a pensar en que este sistema facilitaba la generación y mantenimiento de la vigilia. Sin embargo, utilizando la inmunoreactividad a la proteína FOS como índice de actividad neuronal, Tortero y colaboradores han demostrado que las neuronas hipocretinergicas se activan únicamente si hay actividad motora. (Tortero y Vanini, 2003) Estas neuronas tampoco se encuentran activas durante el sueño lento, un estado que la actividad motora esta disminuida. Además, como ya se menciona la aplicación intraventricular de hipocretinas aumenta la actividad motora. Por lo tanto el sistema hipocretinergico no estaría directamente involucrado en la generación y el mantenimiento de la vigilia, sino que su función primaria sería facilitar la actividad motora o el aumento de vigilia que acompaña a la actividad motora o ambos. (Tortero y Vanini,2003) Una sub población de neuronas hipocretinergicas se encuentra activa (aumenta su inmunoreactividad a la proteína FOS) durante el sueño REM. Fue entonces que se llego a la conclusión de que las hipocretinas estarían involucradas en la facilitación de la actividad motora y también intervendrían en procesos que ocurren durante el sueño REM. (Tortero y Vanini, 2003)

4.5 Bases anatómicas y fisiológicas del sueño:

El sueño, se puede definir como un estado normal, recurrente y reversible de disminución de la percepción y de la capacidad de respuesta al medio ambiente. La actividad motora cesa y se adopta una postura específica. (Aguirre, 2007)

A diferencia de lo que se cree normalmente el sueño es un estado dinámico donde grupos de neuronas siguen activas desempeñando un papel diferente de la vigilia.

El sueño normal se caracteriza en el Electro Encefalograma (EEG) por un cambio que va desde un bajo voltaje y actividad de onda rápida en animal despierto, a un voltaje y actividad de onda lenta en un animal que está dormido. (Oliver, 2003)

El sueño en fase REM aparece unos 90 minutos después del sueño de onda lenta, y reaparece a partir de ese momento de forma intermitente. La fase REM se asocia con los sueños y se caracteriza por movimientos de los ojos, movimientos faciales ocasionales y una desincronización de bajo voltaje y actividad de onda rápida en el EEG. (Tortero y Vanini, 2003)

Los ataques de sueño de la narcolepsia, son los mismos que caracterizan al sueño REM, sin aparición previa del sueño de onda lenta. Los ataques parciales y los episodios catapléjicos pueden ocurrir sin cambios en el EEG. (Oliver, 2003)

4.6 Fases del sueño: básicamente se dividen en dos etapas

Sueño de ondas lentas NO REM:

Ocurre cuando las neuronas de hipocretinas son inhibidas por las descargas gabaérgicas y de galanina que se originan en el área preóptica y basal anterior, específicamente en el núcleo ventrolateral preóptico (VLPO), sería el segundo núcleo importante. (Aguirre, 2007)

La actividad de las hipocretinas es menor durante el sueño NO REM que durante la vigilia. Al inhibirse las hipocretinas se inhiben también, aunque no totalmente, las estructuras involucradas con la vigilia, excepto los núcleos tegmentales laterodorsales (TLD) y pedúnculos pontinos (TPP) responsables de los movimientos oculares rápidos (REM), los cuales si se inhiben completamente. El núcleo reticular del tálamo es el responsable de la generación de la actividad de los husos del sueño debido a la desaferentación de la corteza cerebral durante el sueño por la inhibición de las fibras sensoriales ascendentes. (Aguirre, 2007)

Todo lo anterior explicaría la disminución de la función motora, la ausencia de los movimientos oculares rápidos y la generación de las ondas lentas, que caracterizan al sueño NO REM. El bulbo también participa por intermedio del núcleo del fascículo solitario que incluye un grupo neuronal, que descarga más activamente durante el sueño NO REM que durante la vigilia y la estimulación eléctrica de este sitio produce sueño. Fibras de este núcleo se proyectan también al puente, mesencéfalo, tálamo, hipotálamo y sistema límbico, originándose el característico tono parasimpático, que predomina durante el sueño NO REM. (Aguirre, 2007)

4.7 Sueño con movimientos oculares rápidos o sueño REM.

El sueño REM se caracteriza a diferencia del sueño NO REM justamente por esta particularidad de presentar el animal dormido episodios de movimientos oculares rápidos, atonía muscular, además de una actividad cortical de "despertar" similar a la actividad que se registra en el EEG de rutina al hacer abrir los párpados y las clásicas ondas "como dientes de sierra". (Aguirre, 2007) El sitio principal donde se registra el sueño REM está localizado a nivel del puente o protuberancia. La porción dorsal del puente (tegmento pontino) contiene un grupo de células y tractos de fibras ascendentes conocidas como sistema activador reticular

ascendente (SARA), cuya parte más rostral se conoce como núcleo reticular pontis oralis (NRPO) y es el que originaría la descarga en el sueño REM, más específicamente en el área localizada en su parte lateral, ventral a el núcleo coeruleus, porque su destrucción produce la desaparición del sueño REM y esta misma zona en el sueño REM descarga selectivamente algunas de ellas secretando acetil colina. (Cias y Alonso, 2010) Por el contrario la células de apagado han sido encontradas en el locus coeruleus noradrenérgico y en el sistema serotoninérgico del rafe, estas células descargan normalmente durante la vigilia, parcialmente en el sueño NO REM y son silentes en el sueño REM. (Aguirre, 2007)

La atonía que se observa en el sueño REM ha sido reproducida experimentalmente por estimulación eléctrica de algunas aéreas, del tallo cerebral, incluyendo los núcleos pedúnculos pontinos, el núcleo retrorubral de la parte inferior del mesencéfalo y el núcleo magnocelular del bulbo medial. (Aguirre, 2007) La vía se conformaría con los axones de los núcleos tegmentales dorso lateral y pedúnculospontino, que por el haz tegmento-reticular desciende hacia el bulbo en su parte medial para hacer sinapsis liberando glutamato en los núcleos magnocelular y acetil colina en el paramediano. Desde estos núcleos el estímulo continúa por intermedio del tracto reticuloespinal lateral, hasta las células del asta anterior de la médula que son inhibidas por la liberación de glicina, produciéndose una hiperpolarización y la inhibición postsináptica que resulta de la atonía muscular del sueño REM. (Aguirre, 2007)

Los otros componentes neurofisiológicos del sueño REM serían las ondas pontogeniculooccipitales (PGO) que aparecen intermitentemente (forma fásica) del sueño REM, probablemente responsables de las "ondas en dientes de sierra" a partir de la estimulación del tegmento dorso lateral del puente en una zona conocida como zona parabraquial, por ser adyacente al brachium conjuntivum. Las puntas PGO facilitan los movimientos oculares rápidos. (Aguirre, 2007) Estas descargas se proyectan al tálamo y corteza occipital donde estimularían distintas aéreas ocasionando los ensueños. Los movimientos oculares rápidos aparecen intermitentes durante el sueño REM por activación de los núcleos TLD/TPP, que estimulan los núcleos periabducens en la región dorso medial de la protuberancia. En ocasiones se acompañan de otros fenómenos fásicos como las mioclonías faciales o de miembros inferiores, por activación de los núcleos reticuláris pontis caudalis y magnocelular. (Aguirre, 2007)

Durante la vigilia y el sueño REM las neuronas reticulares talámicas tienen actividad "tónica", pero durante el sueño NO REM ellas alteran su actividad eléctrica para producir patrones de descargas en "brotes". La desactivación de los núcleos colinérgicos de Meynert y de los núcleos tegmentales pedúnculo pontino y laterodorsal consiguen que los núcleos reticulares del tálamo se activen y gracias a su actividad gabaérgica bloqueen el paso de la información sensorial exterior, consolidándose así el sueño. La traducción de EEG de la activación de los núcleos reticulares del tálamo es la aparición de los husos de sueño. En el sueño profundo tras producirse una

progresiva hiperpolarización de estos núcleos reticulares del tálamo, desaparecen los husos de sueño, se activan los núcleos dorsales del tálamo que se proyectan hacia la corteza y aparece en el EEG la actividad delta característica del sueño profundo NO REM.

4.8 Diagnóstico:

El diagnóstico se basa en los antecedentes y signos característicos de la cataplejía. Probablemente en ausencia de la cataplejía, el problema no sería reconocido por el propietario. El estudio que le seguiría como prueba diagnóstica sería el EEG, el cual no es accesible en el Uruguay.

El hecho que la cataplejía se asocia con excitación, la prueba de cataplejía inducida por alimento (PCIA) es de las pruebas más accesibles en la clínica cuyo propósito es crear un ambiente de excitación para inducir un ataque. (Nishino y Mignot, 2007) Dicha prueba se realiza colocando en fila doce fragmentos de alimento (1cm) en hileras, a una distancia de 30cm entre cada uno, siendo el tiempo empleado o transcurrido en comer el perro los diez pedazos, lo que determina el índice de la gravedad de la cataplejía. (Nishino y Mignot, 2007) El animal normal puede consumir el alimento en menos de 45 segundos. El paciente narcoleptico puede necesitar más de 2 minutos debido a los episodios disparados de cataplejía parcial o completa. (Coleman, 1999) Para el diagnóstico también se puede realizar la manipulación farmacológica, luego de la PCIA u observación de ataques durante periodos de juego. El propósito de estas pruebas farmacológicas es inducir o reducir los ataques con distintos fármacos de acción central. (Podell, 2002) Prueba de respuesta a la Yhoimbina: se administran 50 microgramos/KG del fármaco EV rápida. Una prueba positiva es la reducción en un 75 % del número o la intensidad de los ataques. La repuesta se ve a los 30 min y dura hasta 4 horas. (Podell, 2002) Prueba de respuesta a la atropina: se administrar sulfato de atropina (bloqueante muscarínicos) que logra amortiguar los ataques durante 3 horas aproximadamente (vía EV 0.1 mg/Kg). (Podell, 2002) Imipramina (potenciador de la actividad noradrenérgicas) que demora los ataques unos 45 minutos (vía EV 0.5 mg/Kg) y se repiten los estudios. (Coleman, 1999) Prueba de estimulación con Fisostigmina: el salicilato de fisostigmina un inhibidor de la colinesterasa que atraviesa la barrera hematoencefalica (se administra por vías endovenosa (EV) (a dosis de 0.025 -0.1mg/kg), e incrementa la probabilidad de ataque espontáneos o inducidos dentro de las 5 a 15 minutos en los animales susceptibles. (Coleman, 1999) Los compuestos anticolinérgico no tienen ningún efecto en animales sanos. (Oliver, 2003) Otros métodos complementarios para confirmar la pérdida de actividad muscular durante una crisis y ausencia de actividad epiléptica en

el encéfalo sería el EEG y Electromiograma (EMG). (Podell, 2002) Los registros electroencefalográfico se relacionan con la aparición aguda de la fase REM del sueño durante una crisis sin actividad epileptiforme. (Podell, 2002) Los registros electromiográficos muestran la pérdida completa de la actividad durante la crisis. (Podell, 2002)

La cuantificación de niveles de Hcrt-1 en LCR como método de diagnóstico estándar es sensible (90 % pacientes humanos narcolepticos que tienen niveles indetectables de Hcrt-1 en LCR), específica y relativamente económica (los recáticos para radioinmunoanálisis están disponibles comercialmente). (Tortero y Vanini, 2003)

4.9 Diagnóstico diferencial:

La narcolepsia debe ser distinguida de los colapsos agudos incluyendo convulsiones, síncope, miastenia gravis, hipopotasemia, enfermedad Addison como otras patologías. Los signos típicos así como los hallazgos normales en el examen físico, exploración neurológica, química sanguínea y ECG permiten diferenciar la narcolepsia de otras condiciones que cursan con debilidad episódica o colapso agudo. La cataplejia no se asocia con la rigidez tónica o excesiva salivación, defecación y/o micción presentes en las convulsiones. El reflejo deglutorio y tusiógeno así como las funciones respiratorias y oculares están conservados en los pacientes narcolepticos. La sintomatología miasténica mejora con la administración del Cloruro de Edrofonio (inhibidor de la colinesterasa periférico) o Neostigmina, pero como no atraviesan la barrera hematoencefálica (excepto en dosis elevadas), sus efectos son despreciables en la narcolepsia. (Coleman, 1999)

4.10 Tratamiento de la narcolepsia:

La narcolepsia como ya se menciona es una enfermedad crónica e incurable. (Tortero y Vanini, 2003) En los animales la terapia se orienta al control de la cataplejia en cambio en humanos también se dirige hacia la hipersomnia. Los fármacos para tratar la cataplejia son los antidepresivos tricíclicos, cuya actividad anticataplejica se correlaciona de un modo positivo con la inhibición de la receptación adrenérgica. La Imipramina (0.5-1 mg/kg/8hr oral), se ha empleado con buenos resultados en el tratamiento crónico de la cataplejia canina. Otro fármaco de este grupo descrito para tratar anomalías conductuales en perros es la Amitriptilina, Trimipramina, Clomipramina y los metabólicos desmetilo desipramina y nortriptilina, pueden ser de provecho en la terapia anticataplejica. (Coleman, 1999) Los bloqueantes de la receptación serotoninérgica como por ejemplo la clomipramina y fluoxantina mediarían sus efectos anticataplejicos por sus metabolitos desmetilo activos, que son más potentes para inhibir la receptación adrenérgica. El rango de dosis de estos fármacos va de 2-4 mg/kg/24hrs. (Coleman, 1999) El metilfenidato (0.25mg/kg/24hs oral) demostró efectos anticataplejicos pero de corta duración. Los efectos colaterales de los antidepresivos tricíclicos incluyen, disturbios

digestivos, aumento del apetito y taquicardia. (Coleman,1999)
La Venlafaxina (2,5mg/kg) es un fármaco, activo por vía oral, cuya estructura química difiere de la de los demás, es un inhibidor de la recaptación de serotonina por algunos receptores serotoninérgicos, pero a diferencia de los inhibidores selectivos, también inhibe la recaptación de norepinefrina.(Howell y col,1994)
Los compuestos anticolinérgicos no tuvieron éxito terapéutico, en parte debido a sus efectos colaterales, si bien reducen los ataques de cataplejia se necesitan dosis altas, las cuales se asocian con taquicardia, midriasis y salivación. (Howell y col, 1994)

5. HIPOTESIS

La narcolepsia es una enfermedad que está presente en Uruguay.



6. OBJETIVOS:

Objetivo general:

Determinar el número de animales con diagnóstico Narcolepsia-Cataplejia en caninos en la policlínica de Pequeños Animales, Hospital de la Facultad de Veterinaria.

Objetivos específicos:

Estudiar las formas de presentación de narcolepsia-cataplejia en aquellos animales con diagnóstico de la misma.

Evaluar el tratamiento y controlar los signos clínicos.

7. MATERIALES Y METODOS

Determinación del número de casos:

Fueron revisados los registros clínicos del archivo de la Policlínica de Pequeños Animales del Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria, UDELAR, en el período 2000 al 2010.

En un total de 26.548 consultas en dicha policlínica (ver tabla 1), fueron encontrados dos (2) casos clínicos de posible Narcolepsia-Cataplejía.

CASO 1:

Canino hembra, raza Cocker dorado, de tres meses y medio de edad (nacimiento del 9 de febrero del año 2007). La consulta fue realizada el 31 de mayo del 2007. El motivo de Consulta era por una “caída del tren posterior” junto con frecuentes ataques de sueño.

Según anamnesis, los síntomas habían comenzado a los 60 días de edad del animal. Los propietarios detectaban alteraciones en la marcha acompañadas de episodios de caída de tren posterior luego de las comidas (postprandiales). Según los propietarios, el paciente “se dormía sobre el plato de comida”, y cuando la intentaban despertar luego de estos episodios, era notable la flaccidez muscular que presentaba la perra.

Estos episodios aumentaban en frecuencia e intensidad cuantos más estímulos recibía el animal (caricias, juegos, sacudidas).

Al Examen Objetivo General no presentó alteraciones de valoración clínica.

CASO 2:

Canino macho, raza Cocker dorado, de cuatro meses de edad (nacimiento 3 de mayo del año 2009) de nombre Logan. La consulta fue realizada el 8 de setiembre del 2009. El motivo de consulta eran repetidos episodios de “caída del tren posterior durante el juego y la ingesta de comida”.

Según anamnesis dichos síntomas comenzaron a los 45 días de edad, con episodios de “caída de tren posterior” mientras el animal ingería alimento. A la vez que estos síntomas se mantenían, detectaron el paciente caía dormido durante la ingesta de alimento, siempre precedido por una debilidad del tren posterior. Estos episodios postprandiales se sucedían varias veces en el día, y comenzaron a repetirse inclusive durante los estímulos del juego con los propietarios.

Otro factor a destacar es que los propietarios manifestaban la notable flaccidez muscular que presentaba el animal durante el sueño en cada episodio. Al examen objetivo general no presento alteraciones de valoración.

La evaluación de los Pacientes de los casos 1 Y 2 se concretaron en consultas subsiguientes durante el 2010 (animales adultos) constatando la persistencia de los episodios de cataplejía que caracteriza a la enfermedad, siempre precedido del juego o la ingesta de alimentos.

Con la anuencia de los propietarios se realizaron análisis paraclínicos de rutina para descartar otras alteraciones orgánicas dentro de un diagnóstico diferencial de patologías de origen diferente al Neurológico: hemograma, análisis de orina y funcional hepático; también se realizaron radiografías de tórax, columna vertebral y ecografías de abdomen.

En el caso 1 fue realizado el análisis en suero sanguíneo por Inmunofluorescencia indirecta para anticuerpos anti-Neospora caninum. Dentro del estudio de la Narcolepsia-Cataplejía se practicó la prueba de cataplejía inducida por alimento (PCIA) (17), realizando filmaciones de los pacientes durante los episodios de cataplejía desencadenados a partir de la ingesta de alimento y/o la estimulación durante el juego.

Se obtuvieron nuevos datos aportados por los propietarios, en el caso 1 ausencia de celo y en el caso dos hipoplasia testicular.

Ante el diagnóstico clínico de narcolepsia- cataplejía se los trató con clorhidrato de venlafaxina (ELAFAX 25, Laboratorio GADOR, comprimidos orales de 25 miligramos) a una dosis de 25 miligramos por Kilogramo de Peso Vivo, con una frecuencia diaria (cada 24 hrs.) y con la primer comida del día.

Este tratamiento instaurado debía mantenerse por un periodo de 30 días, con el objetivo de disminuir la frecuencia y/o intensidad de los episodios de cataplejía. (Ver grafica 1 y 2)

8. RESULTADOS

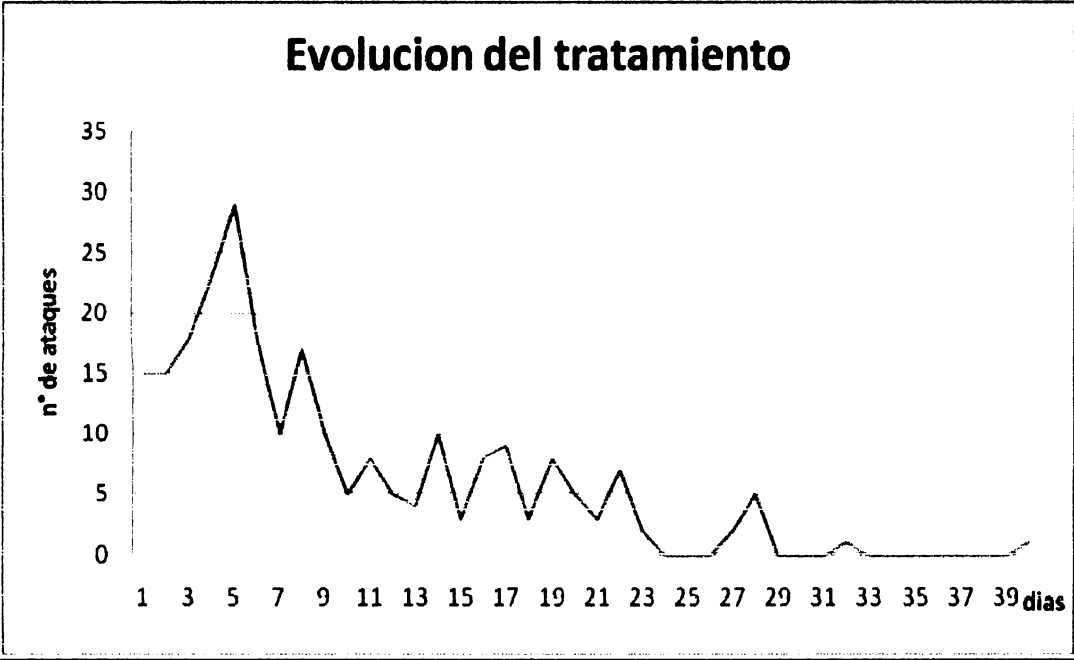
Los resultados obtenidos de los análisis paraclínicos de laboratorio (hemogramas, análisis de orina y funcional hepático) para los casos 1 y 2 no arrojaron alteraciones de consideración.

En el caso 1 el análisis en suero sanguíneo de Inmunofluorescencia Indirecta para anticuerpos anti-Neospora caninum fue negativo. Las radiografías de tórax y columna vertebral no presentaron alteraciones radiológicas evidentes que pudieran hacer sospechar de una patología traumatológica para la parésia temporal del tren posterior en los casos 1 y 2. La ecografía de abdomen y de testículos realizadas en el caso 2 confirmaron la hipoplasia testicular sin mostrar ninguna alteración en el parénquima y sin relación al cuadro que presentaba el paciente. En el caso 1 la ecografía abdominal realizada tampoco mostró alteraciones de consideración, a pesar que el propietario manifestó que el paciente nunca presentó un episodio de celo.

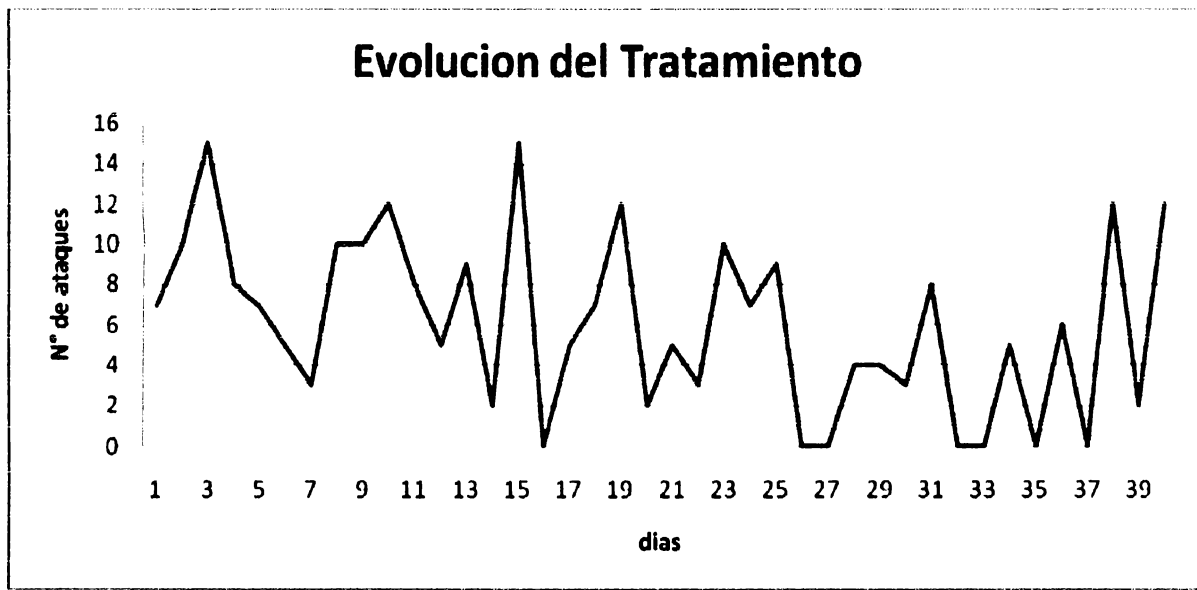
Con respecto a la prueba de cataplejía inducida por alimento (PCIA), los casos 1 y 2 fueron positivos ya que se logró reproducir los episodios de cataplejía con la estimulación con el alimento. En ambos casos los animales sufrieron marcados ataques catapléjicos luego de ingerir 10 bocados en un tiempo mayor a los dos minutos, lo cual aporta información para el diagnóstico de dicha enfermedad. Con respecto al control de los episodios de cataplejía mediante la administración diaria y oral del Clorhidrato de Venlafaxina, en el caso 1, los resultados obtenidos fueron exitosos, ya que los ataques disminuyeron considerablemente en su frecuencia de presentación (Grafica 1).

En el caso 2 (Grafica 2) si bien los resultados no son tan espectaculares, hay una tendencia a la disminución de la frecuencia de presentación de los episodios de cataplejía.

Evolución del tratamiento con Venlafaxina a partir del día 0.



Grafica 1. Caso 1 (Número de episodios diarios vs. tiempo en días de tratamiento)



Grafica 2. Caso 2 (Número de episodios diarios vs. tiempo en días de tratamiento)

La Venlafaxina fue seleccionada principalmente por su eficacia farmacológica. Además este medicamento presenta una ventaja en su presentación farmacológica ya que al ser comprimidos de administración oral facilita su administración en una sola dosificación diaria (vía oral cada 24 hrs.). Posee una excelente absorción (92%) y no se altera por la administración junto al alimento, lo cual facilita a los propietarios realizar una terapia sostenida en el tiempo dado su practicidad para la administración del fármaco.

9. DISCUSIÓN

La Narcolepsia debería ser considerada siempre dentro de un diagnóstico diferencial cuando se sospeche de una afectación neurológica que pueda causar alteraciones locomotoras de un animal. Si bien su presentación puede no ser tan frecuente como otras enfermedades de origen infeccioso o incluso traumatológico, la presentación de problemas locomotores y flaccidez muscular en un animal menor a 6 meses de edad, unido a la identificación mediante un correcto cuestionario al propietario sobre las circunstancias en las cuales se presenta dicha alteración locomotora, y el reconocimiento de la inducción de un estado de "sueño" luego de la alimentación, debería hacernos sospechar de un estado Catapléjico, signo patognomónico de la Narcolepsia.

La falta de reconocimiento de esta enfermedad, o la dilación en su diagnóstico, se podría deber a varios factores, incluidos el inicio sutil del trastorno, variabilidad de los síntomas y el hecho de que ni el público ni los propios profesionales veterinarios no están familiarizados con el trastorno. Cuando los síntomas se desarrollan inicialmente en los perros, a menudo los propietarios no reconocen que están experimentando el inicio de un trastorno neurológico específico y por ello no realizan una consulta profesional. Un examen clínico y antecedentes médicos exhaustivos son fundamentales para el diagnóstico de alteración neurológica incipiente.

Por otra parte, la realización de la prueba de cataplejía inducida por alimento (PCIA), es una excelente herramienta para reproducir los episodios de cataplejía, siendo un test sencillo de llevar a cabo para confirmar junto a la sintomatología denunciada por los propietarios que estamos frente un caso de narcolepsia e intentar instaurar un tratamiento eficaz.

La Venlafaxina es un fármaco adecuado para el tratamiento de este trastorno, y su presentación y eficacia facilita la adhesión por parte de los propietarios. Los controles periódicos de los pacientes con esta afectación deben ser regulares ya que se debe ajustar las dosis de medicación, ya que si la enfermedad es diagnosticada rápidamente la terapia se instaura en animales jóvenes y en crecimiento con el riesgo de estar subdosificado y perdiendo efectividad en el control de los episodios de cataplejía.

En nuestros casos de estudio encontramos que el macho presentó una hipoplasia testicular y la hembra no presentó ningún celo. No hubo evidencia ecográfica de ninguna alteración gonadal evidente. Cabe plantearse la duda si estas alteraciones hormonales pueden tener relación con la presentación de la narcolepsia cataplejía o al tratamiento temprano de esta enfermedad con este tipo de fármacos que podría afectar en normal desarrollo reproductivo de estos pacientes. Estudios más exhaustivos de

niveles hormonales en un número mayor de pacientes con y sin tratamiento para esta patología podrían ayudar a establecer una relación o no de estas alteraciones reproductivas.

También es destacable que los pacientes del presente estudio pertenecen a la misma raza, mismo pelaje y edad lo que llevaría a sospechar que estamos frente a un caso de narcolepsia-cataplejía de tipo familiar o hereditaria. Una fiable determinación de parentesco (ADN) entre ambos caninos podría ayudar a dilucidar esta sospecha.

La causa de la narcolepsia sigue siendo desconocida, pero durante la última década, se viene progresando para entender su patogénesis e identificar los genes que aparentemente estarían fuertemente asociados con el trastorno. Se han descubierto anomalías en varias partes del cerebro involucradas en la regulación del sueño REM que parecen contribuir al desarrollo de los síntomas. Los expertos ahora creen que es posible que, de manera similar a muchas otras enfermedades neurológicas crónicas y complejas, la narcolepsia involucre factores múltiples que interactúan para causar una disfunción neurológica y perturbaciones del sueño REM.

10. CONCLUSIONES:

Se determino la existencia en 2 casos clínicos de animales que presentan Narcolepsia Cataplejia de un total de 26.548 casos registrados en la Policlínica de Pequeños Animales del Hospital de la Facultad de Veterinaria, durante el período 2000-2010. Se llego a un diagnostico clínico en base a la sintomatología descrita en ambos casos, principalmente a su signo patognomónico la cataplejia, junto con los test ya descritos anteriormente.

Durante el periodo de tratamiento (30 días) los ataques disminuyeron en cantidad e intensidad pudiendo de esta manera concluir el éxito del tratamiento y su eficacia. Con respecto a nuestros casos concluimos que en el caso 2, no hubo una adecuada adhesión al tratamiento siendo inconstante la administración del fármaco. En el caso 1 fue evidente el control de los ataques al mantener una terapia farmacológica constante y correcta.

El pronóstico en pacientes con Narcolepsia-Cataplejia es de regular a bueno en lo atinente a calidad de vida. Es recomendable evitar situaciones estresantes a estos animales ya que podrían desencadenar los ataques y las crisis, así como reducir las situaciones que puedan causarle excesiva excitación.

11. Anexo:

Número de consultas realizadas en la policlínica del hospital de Facultad de Veterinaria durante el periodo 2000- 2010.

TABLA 1

Año	N° de consultas
2000	2432
2001	2617
2002	2471
2003	2795
2004	2608
2005	2534
2006	2576
2007	2366
2008	2313
2009	2057
2010	1179
Total de casos	26548

12. Bibliografía

- 1) Aguirre-Navarrete R.(2007). Bases anatómicas y fisiológicas del sueño. Revista Ecuatoriana de Neurología.52-68 (15).

- 2) Arias-Carrión O, (2009) Sistema Hipocretinérgico y Narcolepsia. Revista Médica de Chile 137(9).Disponible en: <http://www.infodoctor.org:8080/uid=20011964> Fecha de consulta 26/10/2010.

- 3) Baumann, C.R., Bassetti, C.L. (2005).Hipocretinas (Orexinas) Consecuencias Clínicas del Descubrimiento de un Neurotransmisor. Sleep Medicine Reviews 9(4):253-268. Disponible en: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/neuroweb391.htm>. Fecha de consulta 26/10/2010

- 4)Cederberg R., Nishino S., Dement WC., Mignot E. Breeding history of the Stanford colony of narcoleptic dogs. Disponible en: PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> Fecha de consulta: 26/10/2010.

- 5) Cias J.A., Alonso, C. (2010) Un trastorno poco frecuente pero interesante: la narcolepsia. Disponible en: Http.www.ucmh.sld.cu/rhab/vol4_num5_trastmo_del_suenn.htm. Fecha de consulta 26/10/2010.

- 6) Coleman S. (1999). Narcolepsia. Selecciones Veterinarias, 9(3): 214-219.

- 7) Delucchi, L. (2010) Use of venlafaxine in the treatment of a canine narcolepsy-cataplexy case. Journal of Small Animal Practice. 132 (51).

- 8) Hoskins, J.D. (2000) Defectos congénitos del perro. En: Ehtinger, S.J., Feldman, E.D. (2000), Tratado de Medicina Interna Veterinaria 5ª ed. Bs.As. Intermedica. p 2213.

- 9) Howell, S., Hicks, D., Scatina, J., Sisenwine, S. (1994). Pharmacokinetics of venlafaxine and O-desmethylenlafaxine in laboratory animals. *Xenobiotica* 315-327 (24).
- 10) Instituto de Diagnóstico Cerebral (2010) Narcolepsia. Disponible en: <http://www.institutodelsueno.cl/narcolepsia.html>. Fecha de consulta 26/10/2010
- 11) National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Disponible en: <http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/Narcolepsia.htm>. Fecha de consulta 26/10/2010.
- 12) Nishino, S., Mignot, M. (1997) Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Progress in Neurobiology* 52, 27-78.
- 13) Oliver, J.E., Lorenz M.D., Kornegay, J.N. (2003) Convulsiones y Narcolepsia. En: *Manual de Neurología Veterinaria* 3^a.ed. Barcelona, Multimedica. p 335-357.
- 14) Podell, M. (2002). Convulsiones. En: Birchard, S.J., Sherding, R.G. *Manual Clínico de procedimientos de pequeñas especies*. 2^a ed. Madrid, Mc Graw-Hill, Interamericana. p1503-1505.
- 15) Torterolo P. (2002). Hipocretinas: neuropéptidos que regulan la actividad motora y el sueño. *Revista Médica del Uruguay*. Disponible en: <http://www.rau.edu.uy/universidad/medicina/actas8/torterolo.pdf>. Fecha de consulta 26/10/2010
- 16) Torterolo, P, Vanini, G. (2003). Importancia de las hipocretinas en la patogenia de la narcolepsia. *Revista Médica del Uruguay* 19(1). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0303-32952003000100004&lng=es&nrm=iso Fecha de consulta 26/10/2010