
NARCOLEPSIA, UNA PUESTA A PUNTO

Acercamiento de la patología para médicos generales

Giannina Agretti¹, Mario Lapaz², Lía Rodríguez Mora³, Florencia Sánchez⁴.
Pablo Torterolo^{1*}.

Montevideo, Uruguay, Octubre 2016.

1. Giannina Agretti: Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay;
2. Mario Lapaz: Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay
3. Lía Rodríguez Mora: Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay
4. Florencia Sánchez: Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Docente supervisor: Laboratorio de Neurobiología del Sueño. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República,

^{1*} Contacto: Pablo Torterolo, Facultad de Medicina, Universidad de la República. General Flores 2125, 11800 Montevideo Uruguay. Tél: (598) 2924 34 14 ext. 3234. E-mail: ptorterolo@fmed.edu.uy

- 1. Introducción**
- 2. El sueño: características y mecanismos de generación**
 - 2.1. Sistemas activadores**
 - 2.2. Sistemas neurales que generan sueño NREM**
 - 2.3. Sistemas neurales que generan sueño REM**
 - 2.4. La hormona concentradora de melanina (MCH), nuevo factor promotor de sueño**
 - 2.5. Transiciones entre los estados comportamentales**
 - 2.6. Citoquinas y otras sustancias que regulan el ciclo sueño-vigilia**
- 3. Epidemiología de la Narcolepsia**
- 4. Clínica**
 - 4.1. Somnolencia excesiva diurna**
 - 4.2. Cataplexia**
 - 4.3. Parálisis del sueño y alucinaciones**
 - 4.4. Alucinaciones**
 - 4.5. Asociaciones clínicas**
- 5. Patogenia**
- 6. Fisiopatología**
- 7. Etiología**
 - 7.1. Autoinmune**
 - 7.2. Vacunas e infecciones**
- 8. Paraclínica**
- 9. Diagnóstico de Narcolepsia.**
- 10. Tratamiento**
 - 10.1 Tratamiento no farmacológico**
 - 10.2 Tratamiento farmacológico**
- 11. Tratamientos a futuro**
 - 11.1 Administración intranasal de hipocretinas -1**
 - 11.2 Compuestos histaminérgicos**
 - 11.3. Agonistas GABA-B**
 - 11.4. Hormona liberadora de tirotrópina (TRH)**
 - 11.5. Inmunoterapia**
 - 11.6. JZP-110**
 - 11.7. Trasplante de células**
 - 11.8. Terapia génica**
- 12. Conclusiones**

NARCOLEPSIA, UNA PUESTA A PUNTO

Acercamiento de la patología para médicos generales

Resumen

En este trabajo se pretende hacer una actualización sobre la narcolepsia, que a pesar de ser una enfermedad neurológica prevalente, es poco conocida en el saber médico general.

Esta patología consiste en un trastorno en el ciclo sueño-vigilia, que se presenta con hipersomnia caracterizada por ataques de sueño, que puede ser acompañada por atonía muscular desencadenada por emociones (cataplexia). Otros síntomas tales como alucinaciones que ocurren al comienzo del sueño (hipnagógicas) y parálisis de sueño (que se produce al despertar) también son característicos de la enfermedad. La narcolepsia causa un gran impacto en la calidad de vida de la persona.

La patogenia de la narcolepsia se debe a la degeneración de neuronas hipotalámicas que sintetizan los neuropéptidos hipocretinas 1 y 2 (también llamados orexinas A y B) y los utilizan como neuromoduladores. El déficit de hipocretinas genera los trastornos fisiopatológicos de la enfermedad.

El descubrimiento de que la falta de hipocretinas es la base patogénica de la narcolepsia implicó un gran avance en el conocimiento de la enfermedad, y marcó un antes y un después en el diagnóstico y en las posibilidades terapéuticas de esta. En los avances en el diagnóstico se destaca la posibilidad de titular los niveles de hipocretina-1 en el líquido cefalorraquídeo. Aunque hasta ahora el tratamiento es sintomático, están siendo ensayadas nuevas posibilidades terapéuticas.

A pesar de los avances, aún no se encuentra dilucidada la etiología, siendo la hipótesis más aceptada la de origen autoinmune de la enfermedad, aunque un componente genético también estaría presente.

En la actualidad, continúan en curso diversas investigaciones sobre la narcolepsia con grandes expectativas a futuro en cuanto al manejo de la enfermedad.

Palabras clave: Narcolepsia, cataplexia, hipocretinas, sueño, vigilia, autoinmunidad.

Title: *Narcolepsy, an update. A review for general physicians*

Abstract

In this paper we pretend to make an update on narcolepsy, which despite being a prevalent neurological disease, is still unknown in the general medical field.

This disease is a sleep-wake cycle disorder, that presents hypersomnia characterized by sleep attacks, which are accompanied by muscle atonia triggered by emotions (cataplexy).

Other symptoms such as hallucinations that occur at sleep onset (hypnagogic) and sleep paralysis (which occurs upon awakening) are also characteristic of the disease. Narcolepsy causes a great impact on the patients' quality of life.

The narcolepsy's pathogenesis is due to degeneration of hypothalamic neurons that synthesize the neuropeptide hypocretin 1 and 2 (also called orexin A and B) that are used as neuromodulators. Hypocretins deficiency generates the pathophysiology of the disease.

The discovery that the lack of hypocretin is the pathogenetic basis of narcolepsy produced a breakthrough in the understanding of the disease, and marked a milestone in the diagnosis and therapeutics of the pathology. In the diagnostic advances it is highlighted the possibility to measure hypocretin-1 levels in cerebrospinal fluid. Although, so far, the treatment is symptomatic, new therapeutic possibilities are being tested.

Despite progress, it is not yet elucidated the etiology. However, the most accepted hypothesis is that narcolepsy is an autoimmune disease, although a genetic component would also be present.

Currently, various investigations are ongoing on narcolepsy with high expectations regarding the future management of the disease.

Keywords: *Narcolepsy, cataplexy, hypocretin, sleep, wakefulness, autoimmunity.*

1. Introducción

La narcolepsia es una enfermedad neurológica que se caracteriza por un trastorno en el ciclo sueño-vigilia. Se presenta con ataques transitorios de sueño (hipersomnia), y en alrededor de 70 % de los pacientes, una pérdida brusca del tono muscular esquelético desencadenada por emociones, lo que se conoce como cataplexia. Esto se puede acompañar de alucinaciones hipnagógicas (que preceden al sueño) e hipnopómpicas (durante el despertar; menos frecuentes), así como de

parálisis al despertar, conocida como parálisis de sueño(1).

Su incidencia se estima 1 en 2.000 personas, extrapolándolo a la población uruguaya existirían 1.500 narcolépticos (1).

Existen grandes dificultades para su diagnóstico dado que: la presentación clínica puede confundirse con otras patologías, los métodos diagnósticos no están disponibles en todos los centros de salud, y sobre todo por el escaso conocimiento de la enfermedad. Este

último punto llevó a escribir el presente trabajo.

2. El sueño: características y mecanismos de generación

Podemos distinguir en los mamíferos dos estados comportamentales: la vigilia y el sueño. Este a su vez se subdivide en dos estados diferentes: el sueño REM y el sueño No-REM (NREM). Dichos estados son diferenciados por las características electrográficas que se presentan en la polisomnografía. En este se analizan las ondas del electroencefalograma (EEG), la actividad electromiográfica y los movimientos oculares rápidos, el flujo aéreo, los movimientos respiratorios, la posición corporal, electrocardiograma y saturación de oxígeno (2).

La vigilia es el estado fisiológico donde se da la mayor interacción con el medio ambiente y permite realizar acciones que determinan la supervivencia; la misma se puede reconocer en la polisomnografía por presentar un EEG con ondas de alta frecuencia y baja amplitud, determinado por la ‘desincronización’ de la actividad de las neuronas talámicas y corticales (3).

Se define sueño como un estado comportamental que se caracteriza por una disminución de la conciencia y reactividad a los estímulos externos, asociado a inmovilidad y relajación muscular. Además, este se trata de un proceso fácilmente reversible que lo diferencia de estados patológicos como el estupor y el

coma. Se relaciona con el ritmo circadiano generado endógenamente, sincronizado con el ritmo luz-oscuridad externo que regula el núcleo supraquiasmático y que ante su privación provoca alteraciones conductuales y fisiológicas; generando además una deuda acumulativa que deberá ser saldada para su recuperación (2).

Cuando se concilia el sueño, del estado de vigilia se ingresa al sueño NREM (también llamado sueño lento), que presenta las siguientes características en la polisomnografía: EEG con ondas de baja frecuencia y alta amplitud, así como husos de sueño, ambos generados por una actividad sincronizada de neuronas talámicas y corticales; también se acompaña de un aumento tónico de la actividad parasimpática que supone cambios en la actividad visceral. En las etapas más profundas del sueño NREM no existe o es mínima la actividad cognitiva (4).

Desde el sueño NREM se ingresa al sueño REM, con similitudes en el EEG al estado de vigilia; por lo que también se conoce esta etapa como sueño paradójico. Se acompaña de una atonía muscular evidente en el electromiograma y cambios fásicos en actividad autonómica. Es aquí donde se produce la actividad onírica (los sueños) (4).

En el ser humano ciclos ultradianos de sueño NREM y REM (ciclos de sueño), se

repite 4 a 6 veces a lo largo del sueño nocturno.

2.1. Sistemas activadores

Son grupos neuronales claves para el desarrollo y mantenimiento de la vigilia que se sitúan a nivel de la formación reticulada (FR) meso-pontina, hipotálamo pósterolateral y cerebro basal anterior (BF). La totalidad de estos grupos proyectan al tálamo y/o a la corteza produciendo activación cortical; estos se encuentran anatómicamente y funcionalmente interrelacionados.

Se describen a continuación los principales neurotransmisores sintetizados por neuronas que forman parte de los sistemas activadores (5) (ver Figura 1).

Noradrenalina

Se encuentra casi exclusivamente en las neuronas del locus coeruleus (LC). Este grupo neuronal incrementa considerablemente su descarga ante un estímulo novedoso pero esta respuesta cesa ante la adaptación. Se considera que estas neuronas regulan los procesos atencionales.

Dopamina

Se localiza en neuronas de la sustancia nigra (SN) y el área tegmental ventral (ATV); ambos grupos neuronales proyectan al núcleo estriado, mientras que las del ATV proyectan también a la corteza prefrontal. Durante la vigilia las neuronas

dopaminérgicas cambian su patrón temporal de descarga, lo que provoca una marcada liberación de esta sustancia hacia el espacio sináptico ante un estímulo motivacional.

Serotonina

Las neuronas serotoninérgicas relacionadas con el control de la vigilia se encuentran localizadas en los núcleos dorsal y medial rafe, situado en la línea media meso-pontina. Estas neuronas están activas durante la vigilia y disminuyen su actividad durante el sueño.

Histamina

Las neuronas histaminérgicas tienen la particularidad de localizarse únicamente en el núcleo tubero-mamilar del hipotálamo posterior y proyectan al tálamo y la corteza. Comparten características con el grupo anterior ya que se encuentran activas durante la vigilia y no así durante el sueño.

Acetilcolina

Las neuronas colinérgicas se localizan en el núcleo tegmental latero-dorsal y pedúnculo-pontino (LDT-PPT) y en el BF, y participan en el mantenimiento de la vigilia. Mientras que las neuronas del LDT-PPT proyectan hacia el tálamo, las neuronas del BF proyectan principalmente a la corteza cerebral (6). Las neuronas colinérgicas de ambos territorios se activan durante la vigilia en estrecha relación con la

activación cortical. Estas disminuyen su descarga durante el sueño NREM y son reactivadas durante el sueño REM.

El procesamiento de la información sensorial, la atención y la memoria durante vigilia es regulado por las neuronas colinérgicas del BF. Se destaca que los trastornos cognitivos característicos de la enfermedad de Alzheimer están relacionados, en parte, con las lesiones de este grupo neuronal (7).

Glutamato

Neuronas glutamatérgicas con un amplio espectro de localización juegan un rol importante en el control del ciclo sueño-vigilia. Se destacan las neuronas glutamatérgicas que se encuentran en la región meso-pontina formando parte de los sistemas activadores. Estas neuronas glutamatérgicas se activan en vigilia y sueño REM, o solamente durante la vigilia.

GABA

Estas neuronas que están ampliamente distribuidas en el sistema nervioso central (SNC), cumplen un papel en el control de los distintos estados comportamentales. Evidencias experimentales sugieren que un aumento de la liberación sináptica de GABA en la FR pontina medial, es necesaria para inducir la vigilia (8).

Hipocretinas (orexinas)

En el año 1998 en trabajos realizados por DeLeccia et al. y por Sakurai et al. se identificaron dos tipos de neuropéptidos denominados hipocretinas 1 y 2 (también llamados orexinas A y B). Estos péptidos y su precursor (prehipocretinas), se encuentran en cuerpos neuronales de las áreas dorsales y laterales del hipotálamo. Determinadas observaciones propusieron que las hipocretinas tenían una función dentro del SNC como neuromodulador, o neurotransmisor no clásico (9)(10). Las neuronas hipocretinérgicas se proyectan a distintas áreas del SNC, incluyendo la corteza cerebral, el sistema límbico, núcleos tuberomilares y áreas del tronco cerebral. Su interacción con los sistemas activadores y los sistemas somnogénicos está involucrada con la generación y mantenimiento de la vigilia (11) (12).

Las hipocretinas tienen una acción excitatoria sobre las neuronas colinérgicas, serotoninérgicas, noradrenérgicas, histaminérgicas y dopaminérgicas que constituyen los sistemas activadores. Por otra parte, las neuronas hipocretinérgicas modulan la actividad de las neuronas GABAérgicas y MCHérgicas (hormona concentradora de melanina) que son promotoras de sueño(13).

Las neuronas hipocretinérgicas se activan durante la vigilia activa con actividad motora y el estado “fásico” del

sueño REM, mientras que las células MCHérgicas se activan durante el sueño lento y durante el estado “tónico” del sueño REM. Estas interacciones se encuentran conformando un equilibrio, crítico para la generación tanto del sueño como de la vigilia. Por otro lado, las hipocretinas regulan comportamientos tales como la locomoción, alimentación, sistema nervioso autónomo y actividad de recompensa (14).

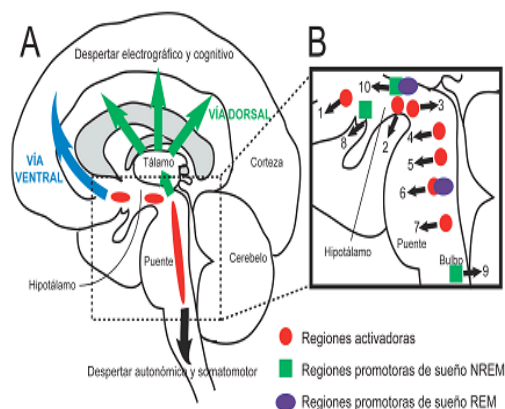


Figura 1. Esquema de los sistemas activadores (Modificada de Tortero P, et al.) (5)

- A. La localización anatómica aproximada de los sistemas activadores se muestra en rojo. Los sistemas activadores son un grupo heterogéneo de neuronas, que utilizan distintos neurotransmisores. Las vías activadoras ascendentes dorsal (que llega al tálamo influyendo este sobre la corteza cerebral) y ventral (que llega directamente a la corteza cerebral) se muestran en verde y en azul, respectivamente.
- B. Esquema de los grupos neuronales activadores, promotores de sueño REM y NREM.

Referencias:

1. Cerebro basal anterior, neuronas colinérgicas.
2. Hipotálamo postero-lateral, neuronas hipocretinérgicas.
3. Núcleo túbero-mamilar del hipotálamo, neuronas histaminérgicas.
4. Área tegmental ventral y sustancia negra, neuronas dopaminérgicas.
5. Núcleo dorsal y medial del rafe, neuronas serotoninérgicas.

6. Núcleo tegmental látero-dorsal y pedúnculo-pontino (LDT-PPT), neuronas colinérgicas; 7. Locus coeruleus, neuronas noradrenérgicas.
8. Región preóptica del hipotálamo.
9. Núcleo parafacial.
10. Neuronas MCHérgicas del hipotálamo pósterio-lateral.

2.2. Sistemas neurales que generan sueño NREM

El sueño NREM es generado y mantenido por neuronas del área preóptica (POA) del hipotálamo (15). Estas neuronas aumentan su frecuencia de disparo durante el sueño NREM. La gran mayoría de las neuronas de POA son GABAérgicas, y proyectan en forma monosináptica a los sistemas activadores suprimiendo su actividad. A su vez, las neuronas de los sistemas activadores inhiben las neuronas del POA. También existirían neuronas GABAérgicas necesarias para la producción del sueño NREM a nivel de la formación reticulada bulbar (16).

2.3. Sistemas neurales que generan sueño REM

Las redes neuronales imprescindibles y suficientes para la generación y mantenimiento del sueño REM se encuentran en la FR meso-pontina. Las mismas neuronas que participan en el mantenimiento de la vigilia, también lo hacen en la concepción del sueño REM. Las neuronas noradrenérgicas del LC y las neuronas serotoninérgicas del núcleo dorsal rafe son vigilia "on" y REM "off", por lo

que se las consideran permisivas en la generación del sueño REM.

Las neuronas colinérgicas tienen un rol bimodal, promueven la generación de vigilia y el sueño REM; las del LDT-PPT también proyectan a la formación reticulada pontina medial, que es considerada el “área ejecutiva” para la generación del sueño REM. La liberación de acetilcolina dentro de esta área promueve el sueño REM (6).

Las neuronas GABAérgicas de varias regiones del área meso-pontina también desempeñan un papel significativo en la generación del sueño REM (17).

2.4. La hormona concentradora de melanina (MCH), nuevo factor promotor de sueño

Neuronas localizadas en el hipotálamo posterior y lateral utilizan al neuropéptido MCH como neuromodulador (18). Estas neuronas proyectan al tálamo, la corteza y los sistemas activadores. Este grupo neuronal descarga escasamente durante la vigilia, no siendo así durante el sueño NREM y llegando a su máxima tasa de descarga durante el sueño REM.

2.5. Transiciones entre los estados comportamentales

El ciclo sueño-vigilia está reglado por un componente circadiano (proceso C) y otro homeostático (proceso S) (19).

El componente circadiano está regulado por información lumínica que desde la

retina es proyectada directamente hacia el núcleo supraquiasmático (NSQ), que es el marcapaso de los ritmos circadianos. Las neuronas del NSQ activan a los sistemas activadores durante la etapa de luz promoviendo la vigilia (20). Además, mediante modulación indirecta del sistema simpático, el NSQ regula la liberación de melatonina (hormona que señala la ausencia de luz) desde la glándula pineal durante la noche (21).

El proceso S determina que la vigilia prolongada facilite la generación de sueño. Diferentes investigaciones manifiestan que durante la vigilia prolongada se liberan al espacio sináptico sustancias que promueven el sueño como la adenosina. Esta inhibe los sistemas activadores y estimula las neuronas del POA, promoviendo el sueño NREM (22).

Se desconoce las bases neuronales involucradas en la transición de sueño NREM al sueño REM. Se postula que la región meso-pontina caudo-lateral peribraquial que se activa durante el sueño NREM, podría estar involucrada en promover la transición entre los dos estados de sueño (23).

2.6. Citoquinas y otras sustancias que regulan el ciclo sueño-vigilia

Es conocido que la restricción de sueño distorsiona la función inmune. Así mismo, las citoquinas (moléculas mensajeras de la función inmune) están presentes en el

cerebro normal e interactúan con los sistemas neuroquímicos que regulan el ciclo sueño-vigilia (24). Se destaca que la interleukina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) promueven el sueño NREM, incrementando la actividad de las neuronas promotoras de sueño NREM del POA. Parte de este efecto parece estar mediado por la prostaglandina D2, que es otro factor promotor de sueño NREM. El rol de las citoquinas en la producción de sueño NREM podría ocurrir en condiciones normales, pero se ve potenciado en condiciones patológicas donde intensificaría la síntesis de estas citoquinas; por ejemplo, la IL-1 y el TNF estarían involucradas con el aumento de sueño que acompaña a la infección y fiebre.

3. Epidemiología de la Narcolepsia

Se considera a la Narcolepsia como una enfermedad infra diagnosticada, debido a las dificultades que se presentan para identificarla. Esto en parte ocurre por no encontrarse una expresión completa de la sintomatología (formas incompletas), presentación leve, o verse intrincada con otras patologías del sueño, como el síndrome de apnea obstructiva del sueño (25). Por este motivo, muchas veces el diagnóstico de narcolepsia es de carácter tardío. Esto también ocurre por el poco conocimiento de la patología y por los escasos recursos que posee el servicio de salud. Por lo tanto, los datos en cuanto

a la epidemiología pueden variar en los diferentes lugares en que se estudie la enfermedad. Su incidencia se estima en 1 cada 2.000 habitantes, pero la misma depende de la región geográfica. Por ejemplo, en Japón hay mayor prevalencia en comparación con Europa. Se resalta la similitud en prevalencia con otras enfermedades de índole neurológica como por ejemplo la Miastenia Gravis o la Esclerosis Múltiple.

La narcolepsia presenta similar frecuencia en ambos sexos. En cuanto a la edad presenta una incidencia bimodal a los 15 y 36 años, pero hay que tener en cuenta que se puede presentar en edades más jóvenes o en personas mayores (26).

No se conoce ni la prevalencia ni la incidencia de la narcolepsia en Uruguay. También son escasos los estudios epidemiológicos de las patologías del sueño. Un estudio descriptivo sobre trastornos del sueño realizado en 2014 en niños con edades entre 2 y 15 años en Montevideo, demostró que, en el grupo de los adolescentes, los desórdenes que se presentaron con más frecuencia fueron la somnolencia excesiva. Si bien la somnolencia excesiva no es suficiente para un diagnóstico de narcolepsia, es un dato importante a tener en cuenta ya que muchos pacientes narcolépticos pueden presentarse solo con somnolencia excesiva. Se destaca la alta frecuencia de la somnolencia

excesiva como trastorno del sueño en los niños y adolescentes (27).

4. Clínica

4.1. Somnolencia excesiva diurna

La somnolencia excesiva diurna suele ser el primer síntoma en aparecer precedido en meses o a veces en años de la cataplexia. Esta se manifiesta en actividades rutinarias de los pacientes, lo que interfiere de manera importante en su vida cotidiana. Esta excesiva somnolencia se expresa por ataques de sueño y a veces mediante conductas automáticas, en las que el paciente presenta una desconexión parcial del medio externo realizando tareas semiautomáticas de las que no tiene conciencia. Este síntoma no es suficiente para diferenciar la narcolepsia de otras patologías del sueño como el síndrome de apneas obstructivas, o una privación importante de sueño.

4.2. Cataplexia

Esta se define como una debilidad muscular súbita desencadenada por emociones (risa, éxito al resolver problemas, situaciones de sorpresa o inesperadas). Puede afectar todo el cuerpo, las rodillas o predominar en la cara y cuello, siendo de corta duración (1-2 minutos aproximadamente). La cataplexia se asocia a movimientos clónicos faciales y protrusión de la lengua (especialmente en niños).

Este signo es prácticamente patognomónico de la enfermedad, aunque también se ha descrito en otras patologías, como la enfermedad de Niemann-Pick tipo C y la encefalitis paraneoplásica anti-Ma2. El contexto clínico permite una correcta exclusión de estos casos y por lo tanto la presencia de cataplexia claramente definida confiere el diagnóstico de narcolepsia según los criterios diagnósticos actuales.

4.3. Parálisis del sueño y alucinaciones

La parálisis del sueño es una incapacidad generalizada para moverse o hablar durante la transición entre la vigilia y el sueño. Estos episodios de parálisis muscular (hipnagógicas en el momento de dormirse o hipnopómpicas al despertar, que son las más comunes), suelen ser de corta duración y de fácil reversión, aunque en algunas ocasiones muy angustiantes para el paciente. Su presencia no es específica de la narcolepsia.

4.4. Alucinaciones

Las alucinaciones hipnagógicas son las más comunes, se caracterizan por ser un tipo de percepción anormal que se produce al quedarse dormido. Las alucinaciones hipnopómpicas, ocurren al despertar. Pueden involucrar todos los sentidos, siendo más frecuentes los de tipo visual en donde se perciben objetos que pueden representar diferentes formas, humanos o

animales. En las alucinaciones auditivas, se pueden escuchar desde sonidos hasta oraciones o inclusive melodías.

Hay un tercer tipo de alucinación, que implica las sensaciones táctiles simples como el hormigueo o parestesias o sensaciones como el cambio de lugar del cuerpo o partes del mismo. Estas habitualmente se describen como un sueño vivido de manera aterradora.

Es frecuente que las alucinaciones y la parálisis del sueño estén acompañados, pero se pueden presentar por separado. Lo habitual es que sean alucinaciones sin parálisis del sueño, antes que parálisis del sueño por si sola.

No se puede considerar a las alucinaciones ni a la parálisis del sueño como patognomónicos de narcolepsia ya que diferentes factores como cambios en el horario de sueño o la privación del mismo pueden llegar a desencadenar los mismos fenómenos (28).

4.5. Asociaciones clínicas

Los pacientes narcolépticos presentan con frecuencia desorden del sueño REM, en el que se pierde la atonía muscular característica de esta fase y aparecen gesticulaciones, somniloquios y movimientos que pueden llegar a ser agresivos, con riesgo de accidentes para el paciente o sus familiares. Los pacientes narcolépticos también presentan una tendencia al aumento de peso, hecho que

podría estar relacionado con una función hipotalámica alterada. Es especialmente notorio en la narcolepsia de inicio en la infancia (29).

5. Patogenia

Diversos estudios han demostrado que existe una degeneración selectiva de neuronas hipocretinérgicas en pacientes narcolépticos, conservándose en cambio el grupo de neuronas MCHérgicas que pertenecen a la misma región (Peyron et al., 2000) (30). Esta sería la causa de la disminución de hipocretina-1 observada en el LCR por Nishino et al. (2000) (31).

6. Fisiopatología

La fisiopatología se caracteriza por dos procesos; la hipersomnia (ataque de sueño) y la facilitación de la generación de sueño REM. Esta última se manifiesta por la baja latencia al sueño REM e incluso por el comienzo de este directamente desde la vigilia. A su vez, la facilitación del sueño REM se manifiesta por aparición de algunas de sus manifestaciones (atonía o actividad onírica) durante la vigilia.

La hipersomnia se produce porque el déficit de hipocretinas produce una disminución en la actividad de los sistemas activadores que generan y mantienen la vigilia (32). Por otra parte, la degeneración de las neuronas hipocretinérgicas, que activan fuertemente los sistemas monoaminérgicos (que inhiben el sueño

REM), favorecería la generación de este estado comportamental, así como las manifestaciones aisladas del sueño REM; por ejemplo, la cataplexia. Esta se explica por una intrusión de la atonía muscular característica del sueño REM durante la vigilia. Esta atonía es causada por la inhibición de la actividad de la neurona motora del músculo esquelético que determina la ausencia de reflejos profundos del tendón y la pérdida del reflejo de Hoffman (33) (14) (34) (35).

7. Etiología

7.1. Autoinmune

Su causa aún no se conoce, aunque diferentes autores sugieren una posible vinculación con un origen autoinmune. Su asociación con los antígenos HLA clase II, involucrados en la presentación de antígenos, en combinación con una alteración en los receptores de células T desencadenaría un mecanismo inmune con la posterior destrucción de estas neuronas.

Alelos HLA específicos fueron observados en primera instancia en la población japonesa como DR2 y DQ1, luego encontrados en la población europea. La asociación más significativa con la narcolepsia es con HLA DQB1*0602 en todos los grupos étnicos (36).

En la fisiología normal las células T son activadas mediante la presentación del antígeno por el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) clase II al

receptor de las células T (TCR). Para que esto se cumpla se necesita la interacción con diferentes ligandos como la proteinasa codificada por el gen cathepsina H. Una de las teorías planteadas, es que la disminución de la actividad de cathepsina H disminuye el procesamiento antigénico, dando como resultado una alteración en la presentación del HLA DQB0602. Se plantea también que la disminución de la presentación a las células T CD4 es el mecanismo principal del aumento del riesgo de narcolepsia (37).

Por otro lado, la edad de presentación entre 15 a 36 años también apoya la presunción de un origen autoinmune.

7.2. Vacunas e infecciones

Se han recogido datos en múltiples estudios epidemiológicos que exponen vínculos entre agentes infecciosos, vacunas y narcolepsia.

En cuanto a la asociación entre infecciones respiratorias por vía aérea con narcolepsia, un estudio registró un aumento del riesgo de desarrollo de narcolepsia en personas con diagnóstico de infección por *Streptococcus Pyogenes* antes de los 21 años (38). A continuación, se realizaron dos estudios en los cuales se midieron dos anticuerpos de *S. Pyogenes*, anti Streptolína O (ASO) y Streptodornase B (ADB) en un grupo pequeño de narcolepticos, en el cual encontraron un aumento de los mismos. Luego de ser refutado este estudio por no encontrarse

resultados similares en una mayor población, Aran et al. (2009) propusieron que estos hallazgos deberían ser buscados en pacientes con reciente comienzo de narcolepsia. Encontrando en estos que un 65% de los pacientes con diagnóstico de narcolepsia con comienzo menor a un año tenían anticuerpos positivos para ASO o ADB. La presencia de ASO no difería entre los pacientes DQB1 *06:02 positivo y los negativos, a diferencia de los ADB que fue fuertemente positivo en los HLA positivos en comparación con los HLA negativos (39). El mecanismo por el cual S. Pyogenes podría desencadenar narcolepsia permanece desconocido, sugiriéndose una posible estimulación de autoinmunidad con activación de células T.

Más adelante, a partir de la pandemia de 2009-2010, causada por el tipo de virus de influenza H1N1, surgen varios estudios epidemiológicos en diferentes partes de Europa. Los mismos registran una asociación entre el aumento de incidencia de narcolepsia tanto con la exposición a la infección viral por H1N1 como a la vacunación contra la misma. En Finlandia se encontró un aumento de la incidencia del 0,31 a 5,3 por cada 100.000 personas al año, en niños y adolescentes menores de 17 años. En Suecia, con una muestra de la misma edad, la incidencia aumentó de un 0,2 a un 6,6 cada 100.000 personas al año. También se encontraron hallazgos similares en Irlanda, Reino Unido, Noruega y

Francia. No se obtuvieron datos similares en Países Bajos e Italia, llevando a ser explicada esta diferencia en comparación con los estudios anteriores por el hecho de que en estos países había una tasa de vacunación menor para H1N1 y que dentro de los 8 tipos de vacunas utilizadas en Europa no se encontraba la vacuna Pandemrix. A partir de este hallazgo, un estudio retrospectivo en los países de Europa, realizado desde 2000 a 2010 sobre la vacuna Pandemrix identificó 2608 casos de narcolepsia en 280 millones de personas. Es así como se presenta una fuerte evidencia que expone a la infección y a la vacunación por H1N1 como posible etiología de narcolepsia (40).

Dado el descubrimiento anterior, es planteada la interrogante de si la infección por el virus fue anterior o si coincidió con la vacunación y de haberse dado tal coincidencia, ¿fue esta la que jugó un importante papel en la incidencia de la narcolepsia? Se cree improbable que sólo la infección por el virus H1N1 pandémico sea el causante del aumento de la incidencia de los niños narcolépticos en Finlandia en 2010.

En cuanto a la vacunación, de los 8 tipos de vacunas usadas en Europa durante la pandemia de 2009, solo se encontró asociación entre la vacuna Pandemrix con el comienzo de narcolepsia, siendo asociado esto a contener dentro de su composición el adyuvante AS03. Desde

1997 se han usado vacunas con AS03 como adyuvante, llegando a las 45 millones de dosis sin precauciones importantes de seguridad.

Por otro lado, estudios hechos en Canada y Brasil con el uso de la vacuna H1N1 Arepanrix, que contiene AS03, mostró que no hubo un aumento en la incidencia de narcolepsia. Por lo que, en comparación con la vacuna Pandemrix, se puso en cuestionamiento si esto se debía a las diferencias en el proceso de manufacturación y las diferencias que tienen ambas en las secuencias. Estudios proponen que esto se debería a una diferencia del antígeno de ambas vacunas, dado que se registró en niños con narcolepsia niveles más aumentados de IgG de Pandemrix comparado con los sanos (40).

8. Paraclínica

Titulación de hipocretina-1 en el LCR. La prueba más determinante es la medición de los valores de hipocretina-1 en el LCR del paciente a través de una punción lumbar. Valores de 110 pg/ml son diagnóstico de narcolepsia en presencia de características clínicas típicas. A pesar de ser la técnica diagnóstica disponible más certera, existe un pequeño porcentaje (menor a 9%) de individuos con narcolepsia que no presentan un descenso de hipocretinas en el LCR. También existen casos de descenso de niveles de

hipocretina-1 en el LCR debidos a Síndrome de Guillain-Barré, tumores cerebrales, encefalitis, enfermedades vasculares, y trauma cerebral.

Polisomnografía (PSG) nocturna. Los pacientes narcolépticos presentan una disminución de la latencia al sueño REM y sueño nocturno fragmentado, al igual que en los períodos de vigilia que no puede ser mantenido en el tiempo.

Test de latencias múltiples al sueño (MSLT). El MSLT consiste en cinco siestas programadas, que generalmente son a las 10 am y a las 12, 2, 4 y 6 pm, durante las que el paciente es monitorizado mediante polisomnografía en una habitación con determinadas características; confortable, oscura y a prueba de sonido. Luego de cada periodo de 20 minutos de monitorización el paciente permanece despierto hasta la próxima siesta programada.

Para que los resultados tengan relevancia significativa, deben cumplirse las siguientes condiciones; el paciente debe estar sin medicación durante al menos 15 días previos al estudio, tener horarios de sueño-vigilia estables y la noche anterior a la MSLT el paciente debe someterse a una PSG nocturna estándar, donde se registra cualquier anomalía responsable de la fragmentación o privación del sueño.

Los pacientes narcolépticos presentan un patrón característico en estos estudios electrofisiológicos, confirmando el diagnóstico de narcolepsia con la presencia de dos o más episodios de sueño REM que aparecen dentro de los primeros 15 minutos de conciliación del sueño y un promedio de latencia al sueño de 8 minutos o menos.

Por otro lado, se dispone de escalas subjetivas como la Escala Epworth (EES), que consiste en un cuestionario de 8 preguntas, donde una puntuación mayor a 10 en 24 indica somnolencia anormal. Aquellos pacientes con un valor mayor a 15 presentan riesgo aumentado de tener narcolepsia.

En cuanto a las pruebas de tipificación genética, el HLA DQB1*0602 es el marcador más específico de narcolepsia en la mayoría de los grupos étnicos. Sin embargo, el uso de la tipificación de HLA en la práctica clínica es limitado, debido a su baja sensibilidad y especificidad. La asociación HLA DQB1*0602 es muy elevada en pacientes que tienen narcolepsia con cataplexia, pero no en aquellos sin cataplexia, muchos de los cuales son negativos para este marcador, además existe un gran número de individuos controles que tienen el marcador sin tener narcolepsia y número menor pero no despreciable de pacientes con cataplejía que tampoco tienen el marcador. Esta prueba no se utiliza actualmente para hacer diagnóstico de narcolepsia, pero sí puede

ser un elemento que apoye el diagnóstico en determinados casos, sobre todo aquellos atípicos o que generen dudas diagnósticas (41)(42)(43).

9. Diagnóstico de Narcolepsia.

La clínica del paciente, principalmente la hipersomnia diurna y la cataplexia debe hacer sospechar el diagnóstico de narcolepsia. El mismo es de carácter clínico y de confirmación paraclínica.

Actualmente existen varios elementos que apoyan el diagnóstico:

- Medición de Hipocretinas en líquido cefalorraquídeo (LCR)
- Polisomnografía (PSG) nocturna y Prueba de latencia múltiple del sueño (MSLT)
- Tipificación HLA-DQ
- Test subjetivo como la Escala Epworth (EES)

Los criterios diagnósticos actuales pueden encontrarse dentro de la 3ª edición de Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD-3), producido por la Academia Americana de Medicina del Sueño, publicada en 2014, y por otro lado en una sección dedicada a trastornos del sueño y la vigilia dentro del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-V), producido por la asociación Psiquiátrica Americana (APA), publicada en 2013.

Criterios diagnósticos ICSD3

Existen dos tipos de diagnóstico:

Tipo 1: consiste en la reducción o pérdida de hipocretina-1 en LCR, sumado a la presencia de cataplexia.

Tipo 2: Se presenta sin cataplexia. Tampoco hay disminución de los niveles de hipocretina-1 en el LCR. Sin embargo los hallazgos polisomnográficos son esenciales. Se requiere tanto un PSG y MSLT, para su diagnóstico. Se discute si la narcolepsia tipo 2 (sin cataplexia), sea una tipo I que todavía no ha evolucionado, y por lo tanto la degeneración de neuronas hipocretinérgicas no sea suficiente para producir cataplexia. O, por el contrario, otra entidad nosológica con otra patogenia.

Criterios diagnósticos DSM-V

Existencia de episodios recurrentes de hipersomnia durante al menos 3 meses, junto con una o más de las siguientes características: cataplexia, deficiencia de hipocretinas, o polisomnografía con un patrón característico en la PSG nocturna.

Cabe destacar que es frecuente que exista un retraso en el diagnóstico, ya sea porque los pacientes han tenido diagnósticos erróneos previo a la confirmación de narcolepsia o por el hecho de que existen otras enfermedades que en ocasiones tienen síntomas que se solapan con los de narcolepsia, como trastornos psiquiátricos o apnea obstructiva del sueño (44).

10. Tratamiento

Se proponen dos líneas de abordaje en un paciente con diagnóstico de narcolepsia; el tratamiento no farmacológico y el farmacológico.

10.1 Tratamiento no farmacológico

Incluye modificaciones en el comportamiento, adaptaciones laborales y siestas regulares que tienen como fin aliviar la somnolencia durante 1 o 2 horas. Estas medidas tienen como desventaja que repercuten en los diferentes hábitos que la persona presenta tanto en la vida social como laboral. También se incluye al ejercicio físico regular, establecer una rutina en las horas de sueño-vigilia, grupos de apoyo, en donde se brindan indicaciones en cuanto a actividades que pueden llegar a ser peligrosas para una persona que padece narcolepsia (45).

10.2. Tratamiento farmacológico

Hasta el momento los fármacos utilizados y desarrollados son empleados como tratamiento sintomático, dentro de los cuales se encuentran drogas con un nivel de eficacia abalada por ensayos clínicos randomizados como también drogas que no cuentan con estudios de ese nivel de evidencia (46) (ver tabla 1).

Tratamiento de la somnolencia diurna

Anfetaminas. En 1935 se comienzan a utilizar las Anfetaminas (D-anfetamina y metanfetamina) y compuestos similares como Metilfenidato como tratamiento farmacológico para la somnolencia diurna, promoviendo el despertar, pero con una eficacia menor sobre la cataplexia (34). Su mecanismo de acción consiste en aumentar la concentración sináptica de catecolaminas como la dopamina y noradrenalina. Estos son bien tolerados a pesar de sus efectos secundarios simpaticomiméticos, como son temblores, irritabilidad, nerviosismo, anorexia, sudor, malestar gástrico y manifestaciones cardiovasculares como palpitaciones y aumentos de presión. Por lo tanto, estos no son indicados en pacientes adultos mayores ni pacientes con afecciones cardiovasculares (46).

En cuanto a la farmacocinética, las anfetaminas presentan buena absorción en el tracto gastrointestinal con una metabolización parcial en el hígado dada por una hidroxilación aromática y alifática, convirtiendo en parahidroxianfetamina y norefedrina, siendo ambos metabolitos activos. Un 33% de la droga es excretada por la orina sin cambiar, esta influye en el pH urinario ya que es una base débil.

Para los pacientes que presentan trastornos severos del sueño, se utiliza la metanfetamina la cual es más eficaz y potente (47).

Metilfenidato. Introducido en 1950 y es hoy la sustancia similar a la anfetamina más utilizada, con una duración de acción corta de 3 a 4 horas, utilizada a demanda, siendo importante que el paciente presente siestas. Es un inhibidor de la recaptación de la dopamina por lo que produce efectos cardiovasculares (25).

Pemolina. Mejor tolerado que las anfetaminas, siendo menos potente y eficaz en la promoción de la vigilia. Presenta gran toxicidad hepática por lo cual a partir de 2005 dejó de ser comercializada en los Estados Unidos, no estando aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) (48) (49).

Modafinil y Armodafinil. Usado por primera vez en Francia en 1980, presentan una estructura diferente de las anfetaminas. Se utilizan en la narcolepsia con una demostrada menor eficacia en comparación con el Metilfenidato, siendo utilizados también para los pacientes con síndrome de apnea del sueño. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la recaptación de la dopamina. Actualmente considerados como fármacos de primera línea para el tratamiento de la narcolepsia por la FDA.

El Modafinil presenta efectos psiquiátricos y reacciones de piel como el síndrome de Stevens-Johnson. Presenta un tiempo de vida media de 9 a 14 horas y Armodafinil una vida media más larga de

10 a 15 horas. Estos fármacos han demostrado ser una alternativa a los fármacos similares a las anfetaminas ya que presentan un menor riesgo de dependencia, además de no presentar aumentos de presión como si lo hacen estos últimos. De esta manera, a diferencia de las anfetaminas, estarían indicados para aquellos pacientes con enfermedades cardíacas. Además, genera menos efectos neurotóxicos, excitabilidad y temblores. También presenta un menor efecto rebote, tolerancia y dependencia (50).

Otros promotores de la vigilia

Mazindol. Menos usado debido a los efectos secundarios que aparecen al mínimo aumento de la dosis, como la reducción del apetito y un aumento en la alerta. Tiene mínimo efecto a nivel cardiovascular. Libera débilmente dopamina y noradrenalina, pero es efectivo en trastornos del sueño y en la cataplexia.

Bupropion. Es utilizado para el tratamiento del sueño excesivo diurno asociado a la narcolepsia. Puede ser usado en pacientes que presentan depresión, pero presenta riesgo de convulsión (47).

Tratamiento del trastorno en el sueño nocturno

Se ha demostrado que las benzodiacepinas con uso hipnótico son efectivas en los pacientes narcolépticos para consolidar el sueño. El Oxibato de Sodio

(GHB) se utiliza en aquellos pacientes que presentan insomnio y cataplexia severos, y que no han tolerado los efectos secundarios de los antidepresivos, como por ejemplo la disfunción sexual (51). El uso de GHB también se propone como una posibilidad de monoterapia en algunos pacientes, dado que tiene efectos sobre la consolidación del sueño, la disminución de la somnolencia y de la cataplexia (31). Activando el receptor GABAérgico tipo B, incrementa el sueño REM y las ondas lentas del NREM. Se administra vía oral y es absorbido a los 15 o 20 minutos después de la ingestión. Presenta una vida media corta de 20 minutos, por lo que sus efectos presentan corta duración, haciendo que el paciente deba de administrarse la droga varias veces en la noche (51). A su vez, hay que tener en cuenta la marcada potencialidad de efectos adversos como son la depresión del sistema nervioso central, depresión respiratoria, depresión y parasomnias. Se reporta que el abuso de este fármaco puede determinar una intoxicación, siendo los síntomas más comunes confusión, náuseas, vómitos, alucinaciones, bradicardia, depresión (34).

Tratamiento de la cataplexia

Fármacos similares a las metanfetaminas y los no anfetamínicos como el Modafinil, son efectivos para la cataplexia, pero para síntomas severos, son necesarios otros fármacos como los antidepresivos

tricíclicos, tales como Imipramina, Protriptylina y Clomipramina. Advirtiendo que el uso de los mismos puede presentar efectos adversos como la taquicardia, retención urinaria, constipación, disfunción sexual, hipotensión ortostática. Los inhibidores de los receptores de serotonina, como la Fluoxetina, han demostrado ser efectivos en la cataplexia, siendo una buena alternativa a los tricíclicos. Además, Venlafaxina, Duloxetina, que son inhibidores de receptores de serotonina y noradrenalina, han demostrado ser muy efectivos y potentes anticatapléxicos. Estudios en animales demostraron que Reboxetina, inhibidor de receptores adrenérgicos específicos, es más efectivo que los antidepresivos tricíclicos y que los inhibidores de los receptores de serotonina.

Swick et al. (2015) proponen que las anfetaminas y los fármacos similares como no suficientemente eficaces en el tratamiento de la cataplexia (34). Además, se hace énfasis en que los antidepresivos tricíclicos no han sido suficientemente evaluados científicamente en relación con los síntomas narcolépticos ni como tratamiento para la cataplexia en estudios más amplios de tipo ensayos clínicos aleatorizados con placebo. En este trabajo se expone que tanto la guía American Academy of Sleep Medicine y la guía European Federation of Neurological Society recomiendan como primera línea en el tratamiento de cataplexia asociada con

narcolepsia el uso de Oxibato de Sodio, dado que ha sido evaluado por varios ensayos clínicos aleatorizados. Estudios realizados en niños y adolescentes de entre 9 y 16 años concluyen que no se recomienda el uso de Oxibato de Sodio en pacientes menores de 18 años (51).

Por otro lado, en cuanto al efecto de los inhibidores de los recaptadores de serotonina (IRS), la Fluoxetina y Escitalopram resultaron ser menos efectivos en comparación con Venlafaxine (34) y en otra revisión de 2015 se los considera de elección a los IRS frente a los tricíclicos(46).

En cuanto a la parálisis del sueño en raras ocasiones necesita de un tratamiento específico. Pero se ha demostrado que la asociación con los antidepresivos tricíclicos genera una mejora en estos síntomas.

De acuerdo a la Guía práctica de tratamiento de la narcolepsia y síndromes de hipersomnia, en el inicio del tratamiento se recomienda comenzar con fármacos no anfetamínicos como el Modafinil y Armodafinil, dado que presentan mejor tolerancia pero son menos eficaces. Luego, si son necesarios, se comienza con pequeñas dosis de estimulantes simpaticomiméticos y se va aumentando progresivamente hasta que se obtengan los resultados deseados, dependiendo de la tolerancia del individuo y la personalidad, siendo el paciente el que elige como utilizar el tratamiento. Algunos prefieren usar altas

dosís para permanecer despiertos varias horas, mientras que otros prefieren usar dosis más bajas y alternar con siestas. Sin embargo, se ha demostrado que el sueño no se logra normalizar completamente con este tratamiento. Se propone al Oxibato de Sodio como más efectivo que el Modafinil y como una posibilidad de monoterapia dada su acción sobre todos los síntomas narcolépticos (52).

Fármaco	Mecanismo de acción	Efecto
Anfetaminas	Agonista dopaminérgico, serotoninérgico y adrenergico	Promueve vigilia
Metilfenidate	Inhibe recaptación de dopamina y otras monoaminas	Promueve vigilia
Pemoline	Inhibe recaptación de dopamina	Promueve vigilia
Modafinil y armodafinil	Inhibe recaptación de dopamina	Promueve vigilia
Mazindol	Inhibe recaptación de dopamina	Promueve vigilia
Bupropion	Inhibe recaptación de dopamina	Promueve vigilia
Oxibato de Sodio	Activa el receptor tipo b ácido Gamma-aminobutic	Consolidación del sueño, disminución de somnolencia diurna y reduce cataplexia
Antidepresivos tricíclicos	Inhibe recaptación de serotonina y noradrenalina.	Reduce cataplexia

Tabla 1. Fármacos utilizados en el tratamiento de la narcolepsia.

11. Tratamientos a futuro

11.1. Administración intranasal de hipocretinas-1.

Basados en la conservación de los receptores para hipocretinas se han investigado durante años la posibilidad del aporte exógeno de hipocretinas, tanto la 1 como la 2. Dada la poca penetración al

SNC de los péptidos cuando son administradas por vía intravenosa y la poca practicidad que denota la administración central, se ha estudiado la vía intranasal. Por esta vía, las macromoléculas llegan al SNC y los efectos sistémicos son disminuidos. En 2008 fue administrada hipocretina-1 intranasal por primera vez en humanos narcolépticos por Baier et al. determinando únicamente una mejoría en la disfunción olfatoria. Luego fueron realizados otros estudios donde se registraron mejorías sintomáticas, pero no siendo significativos.

De forma alternativa se plantea como estrategia la elaboración de un agonista no peptídico del receptor para hipocretinas, siendo de esta forma más selectiva la acción (46).

Por otra parte, en cuanto a avances sobre esta estrategia, en 2014 la FDA aprobó el fármaco Suvorexant para el tratamiento del insomnio, siendo un antagonista de ambos receptores de hipocretinas. Este medicamento, disponible para administración vía oral presenta como efectos adversos somnolencia diurna, sobretudo en pacientes que utilizaron una dosis de 20 mg, aumentando con el consumo de alcohol o fármacos que provoquen sueño. Además de parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas e hipnopómpicas, síntomas de narcolepsia, también fueron observados (53) (54).

11.2. Compuestos histaminérgicos

Después de 30 años del descubrimiento sobre la función de los autorreceptores (H3) sobre las neuronas histaminérgicas que se encuentran en el núcleo tubero-mamilar del hipotálamo y sus efectos sobre el despertar, se realizaron estudios con el fin de desarrollar un fármaco que actúe directamente. Dada la función de los receptores H3 en inhibir la liberación de acetilcolina, dopamina, serotonina y noradrenalina, se sintetizó Pitolisant como antagonista que se encuentra en fase III. En un estudio de tipo ensayo clínico, se comparó la seguridad del Pitolisant con respecto al Modafinilo y al placebo en pacientes con narcolepsia. Los resultados mostraron una mejoría de la somnolencia diurna con el uso de Pitolisant con respecto al placebo, no mostrando diferencias significativas en comparación con Modafinilo. Además, mostraron una reducción de la cataplexia por 8 semanas (55).

11.3. Agonistas GABA-B

Partiendo del efecto agonista sobre el receptor GABA-B que ejercen el Oxibato de Sodio (GHB) y Baclofen, Black et. al. (2014) realizaron un estudio comparativo entre el primero y un r-enantiomero de Baclofen. Encontró una mejor respuesta de supresión de la cataplexia dada por este último en modelos de ratones, mostrando

además un mayor efecto en la consolidación del sueño y la vigilia (56).

11.4. Hormona liberadora de tirotropina (TRH)

Además de su participación en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, esta hormona presenta efectos de regulación del ciclo sueño-vigilia. Donde algunos experimentos exponen un efecto excitatorio sobre las neuronas hipocretinérgicas, otros exponen un efecto de mayor relevancia como posible terapia de la narcolepsia como activador de hormonas histaminérgicas e inhibidor de las neuronas MCHérgicas (57). Se han realizado experimentos usando análogos de TRH en un modelo canino de narcolepsia, mostrando en uno la supresión del sueño lento y el sueño REM, así como también la cataplexia (58).

Otro experimento evaluó los efectos de la administración crónica de un compuesto de TRH (CG-3703) en dos semanas, encontrándose una buena tolerancia al no desencadenarse ningún cambio fisiológico o de comportamiento (31). Taltirelin es el fármaco que demostró ser efectivo y con menor efecto sobre la tiroides, siendo efectivo en humanos y aprobado para el tratamiento de atrofia muscular (59).

11.5. Inmunoterapia

Se llevaron a cabo distintos estudios tomando a la inmunoterapia con corticoides, plasmaféresis e

inmunoglobulinas como un tratamiento posible. Se realizaron dos experimentos no concluyentes, uno de ellos plantea que la aplicación de esta terapia es más efectiva cuanto más temprano haya sido el comienzo de la enfermedad, dado que la narcolepsia se manifiesta cuando una gran población de células hipocretinérgicas muere (35).

Otra opción que está siendo investigada es la vacunación con un autoantígeno específico para el tratamiento de esclerosis múltiple y diabetes mellitas tipo 1, sin resultados alentadores. Esta terapia podría ser también desarrollada para pacientes con narcolepsia (60).

11.6. JZP-110

Este fármaco que inicialmente fue desarrollado como un antidepresivo en modelos animales, presentó un cambio en la promoción de vigilia según un estudio en ratones (61).

Encontrándose en fase II, demostró un mecanismo de acción de antagonista de los transportadores tanto de noradrenalina como de dopamina. Wozniak y Quinnel (2015), enfatizan en la necesidad de un estudio de fase III de determinación de eficacia y seguridad, así como estudios formales sobre las pruebas realizadas en animales (46).

11.7. Trasplante de células

Esta posibilidad terapéutica fue estudiada en un solo modelo animal de narcolepsia, encontrando en los animales trasplantados una mejoría de la somnolencia. Se encuentra como desventaja que pocas células sobrevivieron luego de ser trasplantadas (62).

11.8. Terapia génica

La adopción de esta terapia en la narcolepsia llevó a estudio sobre modelos de ratones, donde en el primer estudio se inyectó un vector de herpes simple tipo 1 transfiriendo así el gen de la preprohipocretina en el hipotálamo lateral. Llevó a la producción de hipocretina por el hipotálamo y a la supresión de los síntomas narcolépticos durante 4 días (63).

Luego en otro estudio en ratones, se realizó la inyección con un vector recombinante de virus adeno-asociado, el cual facilitaba la expresión del gen por más tiempo. La inyección sobre la zona incierta (región localizada entre el hipotálamo y el tálamo) determinó una mejoría en la cataplexia (64).

12. Conclusiones

La narcolepsia es una patología neurológica en la que se alteran primariamente los mecanismos de control del sueño y vigilia, con un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Presenta una incidencia en

aumento y generalmente se encuentra infra diagnosticada, debido a múltiples razones, entre ellas el desconocimiento de la enfermedad por parte del médico general y personal asistencial.

El descubrimiento de la implicancia de las hipocretinas en la patogenia ha supuesto un gran avance en la investigación de esta patología. La etiología sin embargo aún no se conoce, pero existen diversos estudios que sugieren un posible origen autoinmune en individuos genéticamente predispuestos. Actualmente continúa en estudio, esperándose grandes avances a futuro, sobre todo en el ámbito del tratamiento. Los fármacos utilizados hasta el momento actúan únicamente como tratamiento sintomático y son parcialmente efectivos.

Bibliografía

1. Vanini G. Importancia de las hipocretinas en la patogenia. 2003;19:27–33.
2. Torterolo P, Vanini G. Nuevos conceptos sobre la generación y el mantenimiento de la vigilia. *Rev Neurol*. 2010;50(12):747–58.
3. Borsini E, Bosio M, Quadrelli S, Chertcoff J. Poligrafía respiratoria en el diagnóstico del síndrome de apneas e hiponeas obstructivas durante el sueño ¿Reemplaza o complementa a la polisomnografía convencional?
4. Pace-Schott EF. The Neurobiology of Dreaming. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine: Fifth Edition*. 2010. p. 563–75.
5. Torterolo P. Bases neuroquímicas del sueño.
6. Jones BE. Basic Mechanisms of Sleep-Wake States. *Princ Pract Sleep Med*. 2005;(December 2005):136–53.
7. Vitiello M V., Borson S. Sleep Disturbances in Patients with Alzheimer's Disease. *CNS Drugs* [Internet]. 2001;15(10):777–96. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00023210-200115100-00004>
8. Vanini G, Wathen BL, Lydic R, Baghdoyan H a. Endogenous GABA levels in the pontine reticular formation are greater during wakefulness than during rapid eye movement sleep. *J Neurosci*. 2011;31(7):2649–56.
9. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and Orexin Receptors: A Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein-Coupled Receptors that Regulate Feeding Behavior Recent efforts in genomics research have identified a large number of cDNA sequences that encode "

- orphan " Cell. 1998;92:573–85.
10. Mignot EJM. History of narcolepsy at Stanford University. Vol. 58, Immunologic Research. 2014. p. 315–39.
 11. Thorpy MGMJ, Pandi-Perumal SR. Narcolepsy. In: Narcolepsy. Kanazawa , Ishikawa 920-8640 , Japan; 2015. p. 11–23.
 12. Michihiro Mieda and Takeshi Sakurai. Orexin (Hypocretin) and Narcolepsy. In: Narcolepsy. 2016. p. 11–23.
 13. Thomas C. Gent and Antoine R. Adamantidis. Optogenetic Dissection of Sleep-Wake Circuits in the Brain. In: Orexin and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects. Switzerland; 2015. p. 93–106.
 14. Alóe F, Alves RC, Araújo JF, Azevedo A, Bacelar A, Bezerra M, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico de narcolepsia. Rev Bras Psiquiatr [Internet]. Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP); 2010 Sep [cited 2016 Sep 11];32(3):294–305. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462010000300015&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
 15. Szymusiak, R., Gvilia, I., McGinty D. Hypothalamic control of sleep. Sleep Med 8, 291-301. 2007;
 16. Anaclet, C., Ferrari, L., Arrigoni, E., Bass, C. E., Saper, C. B., Lu, J., Fuller PM. The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center. Nat Neurosci 17, 1217-1224. 2014;
 17. Torterolo, P., Vanini G. Involvement of GABAergic mechanisms in the laterodorsal and pedunculopontine tegmental nuclei (LDT-PPT) in the promotion of REM sleep. Springer, Basel, pp 213-231. 2010;
 18. Vanini, G., Torterolo, P., Baghdoyan, H., Lydic R. Effects of general anesthetics on sleep-wake centers. Neurosci Found Anesthesiol Oxford Univ Press Oxford. 2011;
 19. Borbely AA. A two process model of sleep regulation. Hum Neurobiol 1, 195-204. 1982;
 20. Mistlberger RE. Circadian regulation of sleep in mammals: role of the suprachiasmatic nucleus. Brain Res Brain Res Rev 49, 429-454. 2005;
 21. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJM, Zisapel N, et al. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. Prog Neurobiol. 2008;85(3):335–53.
 22. Huang, Z. L., Urade, Y., Hayaishi

- O. The role of adenosine in the regulation of sleep. *Curr Top Med Chem* 11, 1047-1057. 2011;
23. Torterolo, P., Sampogna, S., Chase MH. A restricted parabrachial pontine region is active during non-rapid eye movement sleep. *Neurosci* 190, 184-193. 2011;
 24. Imeri, L., Opp MR. How (and why) the immune system makes us sleep. *Nat Rev Neurosci* 10, 199-210. 2009;
 25. Santamaria Cano J. Actualización diagnóstica y terapéutica en narcolepsia. *Rev Neurol ISSN 0210-0010*, Vol 54, N° Extra 3, 2012, págs 25-30. 2012;54(3):25–30.
 26. Pabón RM, García de Gurtubay I, Morales G, Urriza J, Imirizaldu L, Ramos-Argüelles F. Narcolepsia: actualización en etiología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *An Sist Sanit Navar. Gobierno de Navarra. Departamento de Salud*; 2010;33(2):191–201.
 27. Pedemonte V, Gandaro P, Scavone C. Trastornos del sueño en una población de niños sanos de Montevideo. Primer estudio descriptivo.
 28. Armando D'Agostino and Ivan Limosani. Hypnagogic Hallucinations and Sleep Paralysis. In: *Narcolepsy*. 2016. p. 81–94.
 29. Merino-Andreu M, Martínez-Bermejo AA. Narcolepsia con y sin cataplejía: una enfermedad rara, limitante e infradiagnosticada. *An Pediatría [Internet]*. [cited 2016 Sep 11];71:524–34. Available from: www.elsevier.es/anpediatr
 30. Lecea AL De, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The Hypocretins : Hypothalamus-Specific Peptides with Neuroexcitatory Activity Source : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* , Published by : National Academy of Sciences Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/>. 2016;
 31. Riehl J, A.b., Honda K, Kwan M, Hong J, Mignot E, et al. Chronic oral administration of CG-3703, a thyrotropin releasing hormone analog, increases wake and decreases cataplexy in canine narcolepsy. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23(1):34–45.
 32. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy Malarial anaemia in African children associated with high oxygen-radical production. 2000;355:39–40.
 33. Merino-Andréu M, Martínez-Bermejo A. Narcolepsia con y sin

- cataplejia: una enfermedad rara, limitante e infradiagnosticada. *An Pediatría*. 2009;71(6):524–34.
34. Swick TJ. Treatment paradigms for cataplexy in narcolepsy: Past, present, and future. *Nat Sci Sleep*. 2015;7:159–69.
 35. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* [Internet]. 2000;27(3):469–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11055430> \nhttp://ac.els-cdn.com/S0896627300000581/1-s2.0-S0896627300000581-main.pdf?_tid=66e63eb6-e13b-11e5-8126-00000aacb360&acdnat=1457008275_5ca1e1bcf71cfdde0f741462a20bfd9
 36. Taheri S. The genetics of narcolepsy. In: *Narcolepsy*. 2016. p. 3–10.
 37. Faraco J, Lin L, Kornum BR, Kenny EE, Trynka G, Einen M, et al. ImmunoChip Study Implicates Antigen Presentation to T Cells in Narcolepsy. *PLoS Genet*. 2013;9(2).
 38. Koepsell TD, Longstreth WT, Ton TGN. Medical exposures in youth and the frequency of narcolepsy with cataplexy: A population-based case-control study in genetically predisposed people. *J Sleep Res*. 2010;19(1 PART. 1):80–6.
 39. Aran A, Lin L, Nevsimalova S, Plazzi G, Hong SC, Weiner K, et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* [Internet]. 2009;32(8):979–83. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2717204&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 40. Kornum BR. Precipitants of Narcolepsy: Vaccines and Infections. In: *Narcolepsy*. 2016. p. 25–33.
 41. Mignot E. Narcolepsy: pathophysiology and genetic predisposition. In: *Principles and practice of sleep medicine*. 2011.
 42. Christian Guilleminault and Michelle T Cao. Narcolepsy: diagnosis and management. In: *Principles and practice of sleep medicine*. 2011.
 43. Martínez-rodríguez JE, Iranzo Á. Narcolepsia. 2016;119(19):749–54.
 44. Michael J. Thorpy. Diagnostic Criteria and Delay in Diagnosis of Narcolepsy. In: *Narcolepsy*. 2016. p. 45–50.
 45. Seiji Nishino and Nozomu Kotorii. Overview of Management of Narcolepsy. In: *Narcolepsy*. 2016. p. 285–306.
 46. Wozniak DR, Quinnell TG. Unmet

- needs of patients with narcolepsy: Perspectives on emerging treatment options. *Nat Sci Sleep*. 2015;7:51–61.
47. Seiji Nishino and Nozomu Kotorii. Modes of Action of Drugs Related to Narcolepsy: Pharmacology of Wake-Promoting Compounds and Anticataplectics. In: *Narcolepsy*. 2016. p. 307–30.
 48. Discussion C, The OF, Cylert BOF, Patient a SOF, Available IS, Charge FOF. Patient Information / Consent Form). a Supply of Patient Information / Consent Forms As Printed At the End of This Insert. 2002;10(December 1998):1–10.
 49. Research C for DE and. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - Information for Healthcare Professionals: Pemoline Tablets and Chewable Tablets (marketed as Cylert). Center for Drug Evaluation and Research;
 50. Michael J. Thorpy. Modafinil/Armodafinil in the Treatment of Narcolepsy. In: *Narcolepsy*. 2016. p. 331–40.
 51. Geert Mayer. Sodium Oxybate in the Treatment of Narcolepsy. In: *Narcolepsy*. 2016. p. 341–50.
 52. Mignot EJM. A Practical Guide to the Therapy of Narcolepsy and Hypersomnia Syndromes. *Neurotherapeutics*. 2012;9(4):739–52.
 53. Reference ID : 3610408
INDICATIONS AND USAGE
BELSOMRA ® (suvorexant) is indicated for the treatment of insomnia characterized by difficulties with sleep onset and / or sleep maintenance . Dosing Information Use the lowest dose effective for the patient . 2014; Press Announcements - FDA approves new type of sleep drug, Belsomra.
 54. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol*;12(11):1068–1075. 2013;
 55. Black SW, Morairty SR, Chen T-M, Leung AK, Wisor JP, Yamanaka A, et al. GABAB Agonism Promotes Sleep and Reduces Cataplexy in Murine Narcolepsy. *J Neurosci* [Internet]. 2014;34(19):6485–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24806675>
 56. Parmentier R, Kolbaev S, Klyuch BP et al. Excitation of histaminergic tuberomammillary neurons by thyrotropin-releasing hormone. *J Neurosci* ;29(14):4471–4483. 2009;
 57. Nishino S, Arrigoni J, Shelton J,

- Kanbayashi T, Dement WC, Mignot E. Effects of thyrotropin-releasing hormone and its analogs on daytime sleepiness and cataplexy in canine narcolepsy. *J Neurosci* [Internet]. 1997;17(16):6401–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9236248>
59. Thirunarayanan N, Raaka BM, Gershengorn MC. Taltirelin is a superagonist at the human thyrotropin-releasing hormone receptor. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3(OCT):1–4.
60. Sabatos-Peyton CA, Verhagen J, Wraith DC. Antigen-specific immunotherapy of autoimmune and allergic diseases. *Curr Opin Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;22(5):609–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2010.08.006>
61. Hasan S, Pradervand S, Ahnaou A, Drinkenburg W, Tafti M, Franken P. How to keep the brain awake? The complex molecular pharmacogenetics of wake promotion. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. Nature Publishing Group; 2009;34(7):1625–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2009.08.006>
62. Arias-Carrión O, Murillo-Rodríguez E. Effects of hypocretin/orexin cell transplantation on narcoleptic-like sleep behavior in rats. *PLoS One*. 2014;9(4):23–5.
63. Liu M, Thankachan S, Kaur S, Begum S, Blanco- C, Sakurai T, et al. NIH Public Access. 2009;28(7):1382–93.
64. Liu M, Blanco-Centurion C, Konadhode R, Begum S, Pelluru D, Gerashchenko D, et al. Orexin gene transfer into zona incerta neurons suppresses muscle paralysis in narcoleptic mice. *J Neurosci* [Internet]. 2011;31(16):6028–40. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3634582&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>