

## Trabajo Fin de Grado

### **El enigma de la narcolepsia**

*Revisión de la enfermedad a la luz de los más recientes descubrimientos*

### **The enigma of narcolepsy**

*A review on the illness in the lights of the latest discoveries*

Autora

**María Concepción Aso Gonzalvo**

Directora

**Dra. Lourdes Santolaria**

**Facultad de Medicina/ Universidad de Zaragoza**

- Departamento de Anatomía y Embriología Humanas -



## **Agradecimientos**

*En especial a mi tutora Lourdes. También a Álvaro, Elaine y a María José. Y, por supuesto, a mi familia entera.*



## ÍNDICE

<b>1. ABSTRACT. PALABRAS CLAVE .....</b>	<b>4</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>6</b>
2.1. Bases anatomofisiológicas del sueño .....	6
2.2. Arquitectura del sueño.....	9
2.3. Durmiendo en España .....	11
2.4. Trastornos del sueño.....	12
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>13</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>14</b>
4.1. ¿Qué es la NARCOLEPSIA?.....	14
Definición .....	14
Historia .....	15
Epidemiología.....	15
Fisiopatología y Etiología.....	16
Clínica .....	20
4.2. Diagnóstico de la narcolepsia.....	22
Diagnóstico de narcolepsia tipo 1 y tipo 2 .....	23
Diagnóstico diferencial.....	23
4.3. Un caso especial: Narcolepsia en niños y adolescentes.....	24
Narcolepsia infantil y grasa corporal.....	26
4.4. Tratamiento de la narcolepsia .....	26
Niños y embarazadas .....	29
Tratamientos que miran hacia el futuro .....	29
<b>5. CONCLUSIONES .....</b>	<b>33</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>34</b>
<b>ANEXO 1.....</b>	<b>36</b>
<b>ANEXO 2.....</b>	<b>37</b>



## 1. ABSTRACT. PALABRAS CLAVE

### RESUMEN (343 palabras)

**Introducción:** El objetivo principal de este trabajo se centra por un lado en revisar las actualizaciones más recientes sobre el funcionamiento de narcolepsia y, por otro, en la revolución que han supuesto para la investigación y comercialización de nuevas vías de abordaje terapéutico. Como su infradiagnóstico es común, también se incide en las claves para detectarla. La hipocretina/orexina es un neuropéptido secretado por neuronas especializadas del hipotálamo postero-lateral que ejerce un papel estabilizador entre el sueño y la vigilia. Su déficit se ha relacionado con ciertas formas de narcolepsia. **Material y métodos:** La bibliografía se ha restringido a información publicada o editada en los últimos cinco años. La búsqueda se realizó a través de libros, PubMed y el motor de búsqueda facilitado por Mendeley. Para tener un primer enfoque se usó información general facilitada por asociaciones oficiales. **Resultados:** Actualmente se divide a la narcolepsia en dos tipos, Ncl-1 y Ncl-2. Sobre la ncl-2 todavía quedan muchas incógnitas, sin embargo parece que en la narcolepsia tipo 1 se han conseguido avances sustanciales en la comprensión de su fisiopatología. Esto ha facilitado tanto el diagnóstico como el tratamiento. Aunque no se conocen en detalle las causas desencadenantes del proceso, se sabe que en los pacientes con narcolepsia tipo 1 existe una pérdida casi total y desgraciadamente irreversible del grupo de neuronas hipotalámicas que se encargan de la producción de hipocretina/orexina. **Conclusiones:** La ncl-1 tiene fuertes evidencias que apoyan una causa autoinmune relacionada con el déficit de hipocretina/orexina-1. Por el contrario la ncl-2 continúa siendo un diagnóstico de exclusión y hacen falta investigaciones más profundas sobre sus causas subyacentes. El tratamiento actual todavía es sintomático pero cada vez se enfoca más hacia la individualización. El pitolisant es un fármaco aprobado recientemente que utiliza la vía del receptor H3 de la histamina, ofreciendo por fin alternativas al tratamiento clásico. La pérdida de la hipocretina/orexina -1 involucrada en la patogénesis de la ncl-1 podría ser tratada en el futuro mediante suplemento, estimulación o sustitución de las neuronas hipocretinérgicas, lo cual supondría un cambio inmenso en el pronóstico de estos pacientes.

**ABSTRACT** (322 words)

**Introduction:** the objective of this paper focuses on revising the latest updates in how narcolepsy functions and, secondly, on how these discoveries have become a turning point in the release of future research and new therapeutic approaches. Since narcolepsy often remains undiagnosed, we also draw attention to the key aspects in its detection. Hypocretin/orexin is a neuropeptide secreted by a group of specialised neurons located in the posterolateral region of the hypothalamus, whose main role is to contribute to the equilibrium of sleep and wakefulness. A shortage of hypocretin has been related to certain types of narcolepsy. **Methods:** bibliography has been restricted to articles published or books edited in the last five years. Reference books, PubMed and the search engine provided by Mendeley were the three main sources of information. In order to first approach the task, general information from official associations was also used. **Results:** the current classification of narcolepsy divides it into two types, Ncl-1 and Ncl-2. Regarding Ncl-2 many questions remain unsolved. However, progress in understanding of Ncl-1 physiopathology has shed light on new diagnostic tests and treatments. Although we are unfamiliar with the ultimate causes underlying the problem, we now know that patients suffering from Ncl-1 may be experiencing a massive and, unfortunately, irreversible loss of hypocretin-producing neurons. **Conclusions:** It has been scientifically proven that the orexin-1 shortage in Ncl-1 may derive from an autoimmune disorder. On the contrary, Ncl-2 continues to be a diagnosis of exclusion and further research is needed to discover its origins. Treating the symptoms is still the standard procedure but is doubtlessly becoming more individualised. Pitolisant is a recently approved medicine which uses a new target, the H3 histamine receptor. Thus, there are finally alternatives to the classic treatments for the patients. As for the future, the loss of orexin-A in Ncl-1 might be tackled through supplementation, stimulus or direct grafts of neurons; resulting in a significant improvement in the prognosis for patients.

**Palabras clave/ key words:** *narcolepsia, trastornos del sueño, tratamiento narcolepsia, fisiología del sueño, narcolepsy, sleep disorders, narcolepsy treatment, sleeping physiology.*



## 2. INTRODUCCIÓN

Probablemente todos los médicos conozcan la existencia de la narcolepsia pero ¿con cuánta profundidad la conocemos realmente?

La narcolepsia ha sido una patología infravalorada a lo largo de los años y no es hasta hace unas pocas décadas que ha comenzado a ganar relevancia entre los miembros de la comunidad científica. Durante mucho tiempo las causas de esta enfermedad, terriblemente inhabilitante para muchos de los que la padecen, han permanecido sin esclarecer. Sin embargo, recientes descubrimientos parecen apuntar a una zona muy concreta del sistema nervioso central, y en concreto a la ausencia de una sustancia producida por un grupo específico de neuronas, como causa principal. Dichos hallazgos abren un nuevo camino en el tratamiento de esta enfermedad, hasta la fecha solamente sintomático. Estos motivos son los que me llamaron la atención y suscitaron la realización de este trabajo.

Una tercera parte de la vida de los individuos es dedicada al sueño. En los últimos años la comunidad científica ha comenzado a abordar los problemas de sueño de una manera más intensiva, ya que se ha visto, según indica la Asociación Española de Enfermos del Sueño (ASENARCO), que la prevalencia de estas enfermedades puede llegar a suponer hasta un 15% de la población y cada vez se vinculan a más desventajas sobre la salud. (1)

**Objetivo principal del trabajo:** Llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre la narcolepsia contando con la información más reciente; prestando una especial atención a los recientes hallazgos a nivel molecular y la repercusión de estos en los últimos avances terapéuticos.

### **Objetivos secundarios:**

- Definir claramente los criterios diagnósticos y las herramientas disponibles actualmente para detectarla ya que la narcolepsia es una enfermedad altamente infradiagnosticada.
- Revisar los rasgos diferenciales de la narcolepsia en la infancia.
- Darle un enfoque multidisciplinar e individualizado al tratamiento de estos pacientes.

### 2.1. Bases anatomofisiológicas del sueño

El sueño es una disminución de conciencia transitoria y reversible. Se trata de una actividad fisiológica necesaria para el correcto funcionamiento del cuerpo humano. Se asocia a otras conductas como el cierre de párpados, la disminución de los movimientos y el decúbito. Los trastornos del sueño son, por tanto, una disfunción fisiológica que puede obedecer a gran variedad de causas, tanto orgánicas como funcionales.



¿Por qué es tan importante dormir? Se postula que durante esas horas el cuerpo se repara y descansa, disminuyendo nuestro metabolismo. A nivel del sistema nervioso central, el sistema linfático glial es capaz de eliminar sustancias de deshecho gracias a un aumento del volumen intersticial que se produce durante el sueño(2).

Según la **teoría bimodal** (Borbély) el sueño sigue un ritmo circadiano pero se ve influido por un proceso de homeostasis que depende del número de horas de vigilia previas.

**RITMO CIRCADIANO:** En condiciones fisiológicas, nuestro organismo regula las fases de sueño y vigilia en un ciclo que dura aproximadamente 24 horas. Esta actividad es llevada a cabo principalmente por el **Núcleo Supraquiasmático del hipotálamo**. A esta localización anatómica llega información sobre la cantidad de luz, la temperatura corporal o la concentración en sangre de hormonas como la melatonina o el cortisol. El inicio del sueño se produce en base a esas informaciones. Por ejemplo, cuando la temperatura central detectada es baja aparece tendencia al sueño. De todos los mencionados el más importante es la melatonina, que juega un papel clave en la regulación entre el núcleo supraquiasmático y la glándula pineal.(2) También es este sistema el que regula el cambio entre la fase no-REM y la fase REM. El área preóptica ventrolateral (VLPO) hipotalámica es la responsable de la no-REM, secreta GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico) y galanina (Gal) que inhibirán las zonas de vigilia. En el sueño REM hay mucha actividad cerebral, mediada por la acetilcolina, pero no existe actividad de las monoaminas responsables de la vigilia.

**PROCESO HOMEOSTÁTICO:** Como se ha mencionado previamente, todo este sistema es modulado en función de las horas de vigilia previas. Esto lo apoya la existencia del sueño compensatorio después de una privación larga. Durante la vigilia nuestro cerebro va acumulando **adenosina**, que se forma como producto del metabolismo celular. Este péptido tiene infinidad de acciones por todo nuestro organismo pero nos centraremos en su intervención dentro del proceso homeostático. Niveles altos de esta sustancia activarían el área preóptica iniciándose el sueño (presión de sueño). La acción de la cafeína podría explicarse en parte siguiendo este modelo ya que se trata de un antagonista de los receptores de adenosina, de ahí el porqué nos mantiene despiertos temporalmente(2)

Por otro lado se encuentra la regulación del estado de alerta o vigilia. Esta actividad se lleva a cabo por un grupo de diferentes estructuras conectadas entre sí formando en su conjunto el llamado Sistema Reticular Activador Ascendente (SRAA). Iniciándose a nivel del troncoencéfalo, sus proyecciones ascienden hacia el hipotálamo posterior.(2)

Neurotransmisores promotores de la vigilia: noradrenalina (NA<sub>dr</sub>), serotonina (5-HT), histamina (His), y dopamina (DA) (monoaminas) y acetilcolina (Ach).(2)

El tálamo es una estructura que tiene papel de mediador entre la corteza y los núcleos basales. Posee neuronas activadoras (glutamato) y también inhibitorias (GABA). Estas últimas están activas de forma recurrente durante el sueño no REM.



El siguiente esquema ofrece un buen resumen del papel de cada neurotransmisor en el ciclo sueño-vigilia:

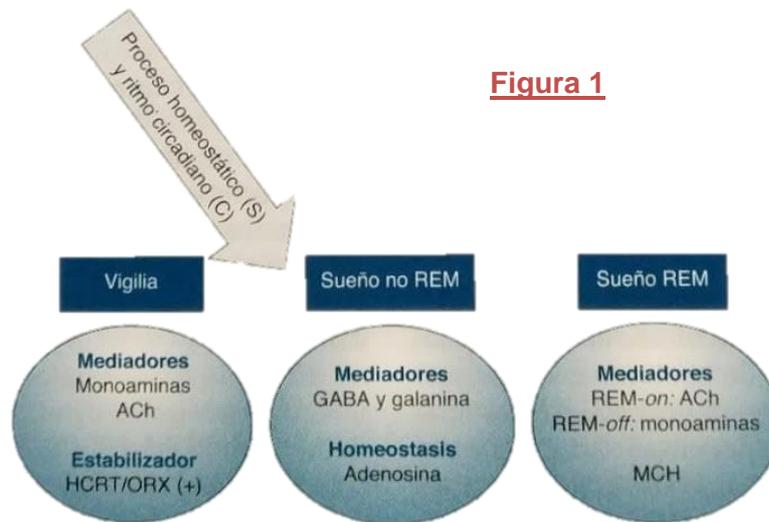


Imagen de Patología Básica del Sueño(2)

En resumen, distintos grupos de neuronas repartidas por el troncoencéfalo, el tálamo y el hipotálamo se comunican entre sí regulando de esta manera el sueño no-REM, el REM y la vigilia. Algunas producen monoaminas, otras acetilcolina, neurotransmisores inhibitorios y otras orexina. Sus características principales se exponen a continuación(2):

**Tabla 1**

Neuronas (neurotransmisor)	Localización anatómica	VIGILIA	No-REM	REM
<b>Monoaminérgicas</b> (NA/DA/5-HT/His)	<u>Troncoencéfalo</u> (locus coeruleus, núcleo dorsal del rafe, núcleo túbero-mamilar, sustancia gris periacueductal ventral)	↑↑	↑	-
<b>Colinérgicas</b> (ACh)	Núcleos tegmentales del mesencéfalo y núcleo prefrontal basal	↑↑	-	↑↑
<b>GABAérgicas</b> (GABA)	Núcleo preóptico ventrolateral ( <u>hipotálamo anterior</u> ) y talámicos reticulados	-	↑↑	↑
<b>Hipocretinérgicas</b> (HCRT/OX)	<u>Hipotálamo posterior y lateral</u>	↑↑	-	-

Modificada de *Patología Básica del Sueño* (2015) (2)

La localización anatómica se resume en las la siguiente imagen:

**Figura 2**

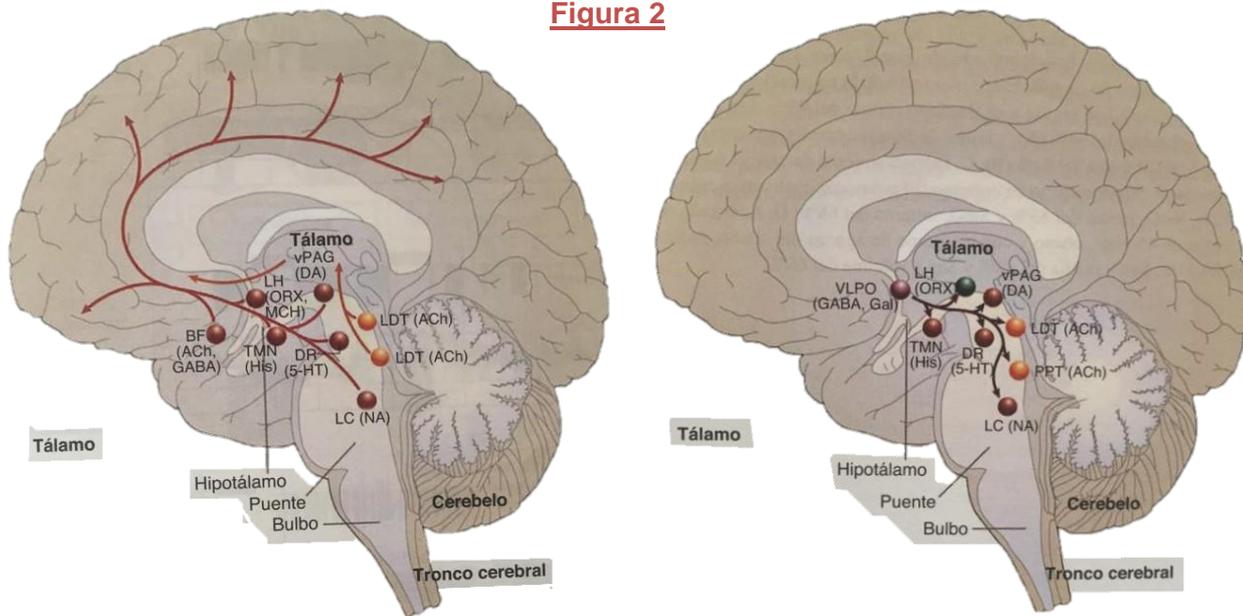


Imagen de *Patología Básica del Sueño* (2015)(2)

LC: locus coeruleus; LDT: núcleo tegmental laterodorsal; LH: hipotálamo lateral; PPT: núcleo tegmental pedúnculo pontino; TMN: núcleo tuberomamilar; VPLO: área preóptica ventrolateral; vPAG: sustancia gris periacueductal ventral; BF: área prefrontal basal; DR: núcleo dorsal del rafe. MHC: hormona concentradora de melanina

A la izquierda se muestran las estructuras implicadas en el **control de la vigilia**. A la derecha se muestran las implicadas en el **inicio del sueño No-REM**.(2)

## 2.2. Arquitectura del sueño

El patrón normal de sueño es cíclico, estando cada ciclo habitualmente compuesto por 5 fases:

**Figura 3**

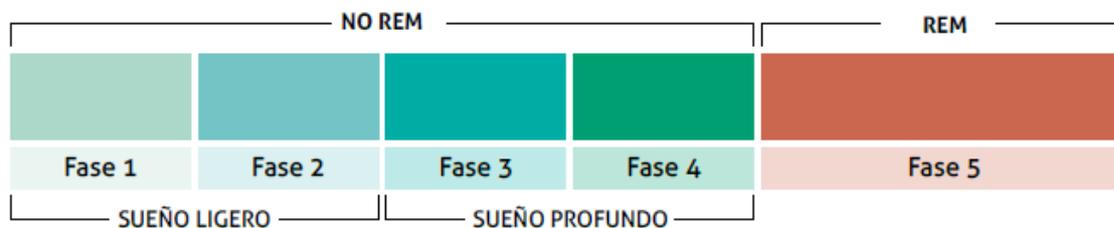


Imagen de web ASENARCO

Como se aprecia en la imagen, dentro de la fase No-REM existe una progresión desde el sueño ligero hasta el sueño profundo, dividido en 4 sub-fases.(3)

La fase REM (*Rapid Eye Movements*) es una fase completamente diferente. En ella podemos encontrar una situación cerebral de hiperestimulación. Es la fase donde habitualmente soñamos(4); este periodo tiende a extender su duración conforme avanza la noche, a la par que disminuye la fase profunda del sueño no-REM. En la fase REM hay una atonía de todos los músculos estriados salvo el diafragma y una gran actividad cerebral, muy similar a la experimentada durante el día.(2,5) Esta fase se divide a su vez en un periodo de movimiento rápido ocular llamado fásico, seguido de otro periodo sin movimiento ocular (tónico).(2)

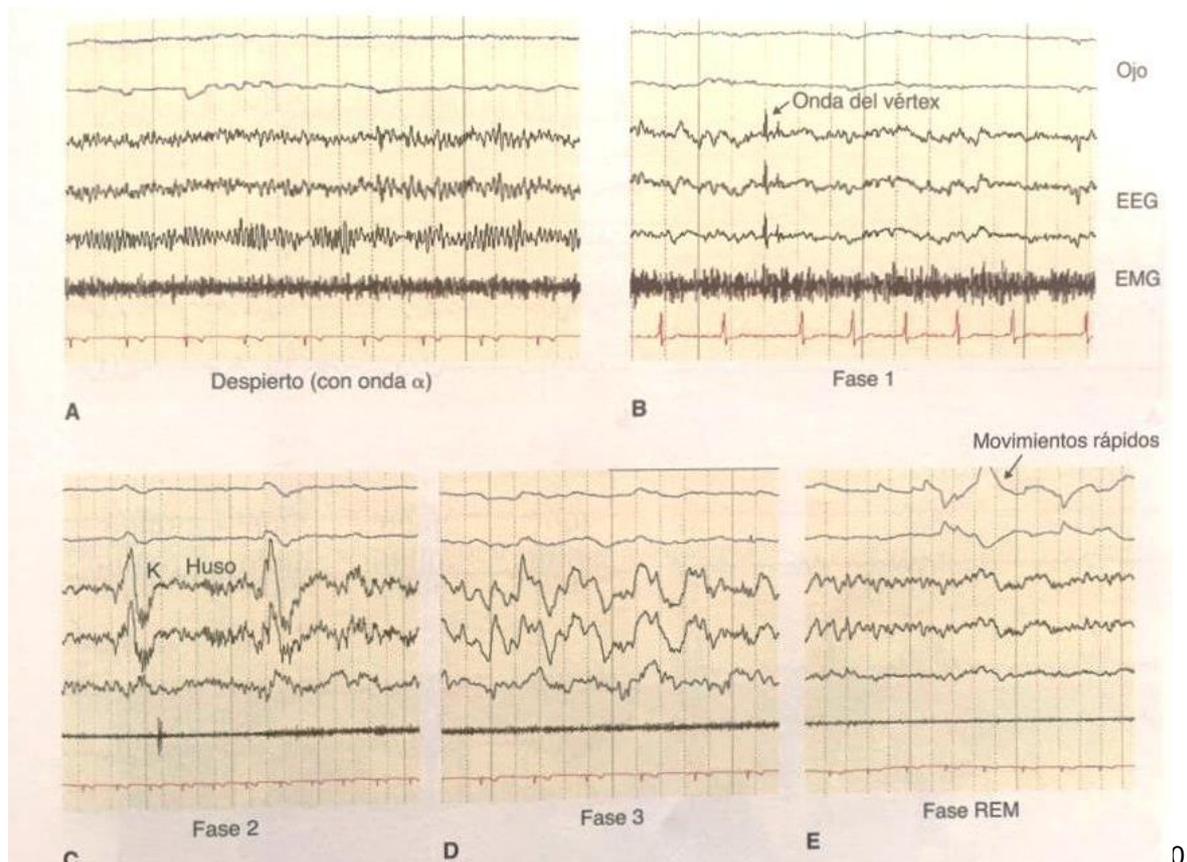
Este ciclo se completa en una hora y media aproximadamente y se repite en torno a 5 veces cada noche. (2)

Para el estudio de las distintas fases del sueño, su calidad, etc. se utiliza la **polisomnografía**. Esta prueba sirve para descartar patología primaria, por ejemplo el Síndrome de Apnea del Sueño. Es muy importante que se realice en las mejores condiciones de sueño posibles. Utiliza una serie de sensores que captan variables (cardiológicas, respiratorias y neurológicas) y las amplifican. Para obtener la información se utiliza un electroencefalograma (EEG), electrooculograma (dos electrodos) y electromiograma submentoniano (EMG).

Por otro lado, también es de interés el registro de microdespertares (*arousal*). Su presencia excesiva puede perjudicar la calidad del sueño y provocar fragmentación del mismo.(2)

#### Ejemplo de polisomnograma:

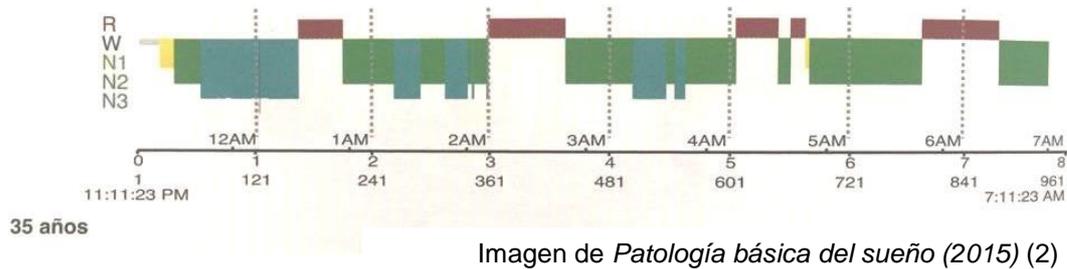
**Figura 4**





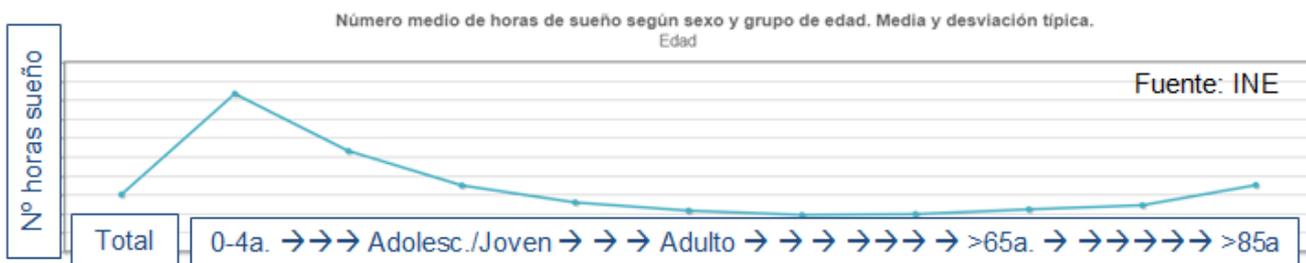
Hipnograma en paciente adulto:

**Figura 5**



### 2.3. Durmiendo en España

El número de horas de sueño se recoge en estas encuestas poblacionales porque la calidad de sueño se considera un indicador de salud. Según los últimos datos recogidos por el Instituto Nacional de Estadística, en España la media de horas de sueño para ambos sexos (incluyendo sueño nocturno y siesta) es de 7,80 horas. Los hombres duermen algo más que las mujeres pero con una distribución más irregular, y además esto varía en función de la Comunidad Autónoma y a los grupos de edad.



**Gráfico 1**

**Media horas de sueño por grupos de edad**



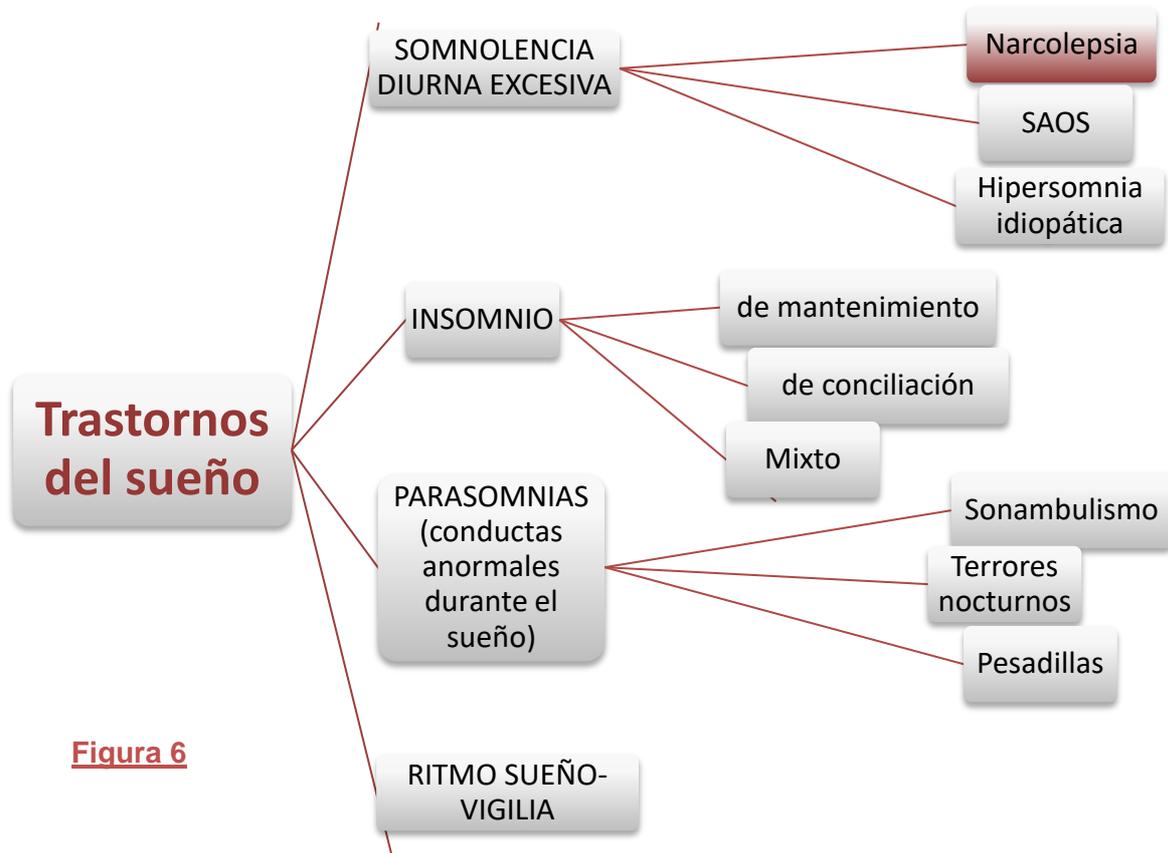
**Gráfico 2**

**Nº horas de sueño/día en España**

Información adicional, mapas y gráficos se adjunta en el Anexo 1.

## 2.4. Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño suponen un importante condicionante de la calidad de vida de los pacientes. Engloban varias entidades pero en su conjunto son patologías muy frecuentes en la población. La clasificación de los trastornos del sueño se resume en la figura 6, donde remarcamos, además, la situación que ocupa la narcolepsia dentro de las patologías por aumento de somnolencia diurna.(5)



**Figura 6**

La prevalencia de la excesiva somnolencia diurna a nivel global es un dato muy variable, teniendo en cuenta además que su origen puede estar en patologías muy diversas, no excluyentes entre sí. Respecto a la somnolencia diurna excesiva, contamos con el **test de latencias múltiples (Multiple Sleep Latency Test)** para valorar dicha tendencia al sueño. Suele realizarse dentro de un estudio del sueño completo, al día siguiente de la realización de la polisomnografía.(2) Latencia es el tiempo que transcurre hasta que ocurre un evento concreto. Este test mide el tiempo que tarda el paciente en caer dormido (relacionado con la presión de sueño) y también mide la latencia hasta que el paciente entra en sueño REM (esta última es la que se valora sobretodo al diagnosticar narcolepsia).

Si la polisomnografía era el estudio de elección inicial para el diagnóstico de patología del sueño, el test de latencias múltiples sería una prueba más específica que ayudaría en el diagnóstico diferencial entre las distintas causas de excesiva somnolencia diurna, en especial entre la narcolepsia y la hipersomnía idiopática. El



test consiste en hacer dormir al paciente y medir el tiempo que transcurre desde que el paciente se encuentra en total oscuridad hasta que comienza la primera fase del sueño. En la práctica clínica se intenta mantener al paciente dormido hasta registrar una fase REM (que en condiciones normales no debería aparecer) o transcurridos un máximo de 20 minutos. Tiempos por encima de 10 minutos de latencia de sueño (tiempo que transcurre hasta la entrada en sueño en cualquier fase) son normales y por debajo de los 8 minutos se consideran patológicos. Este parámetro es objetivo y mide el grado de somnolencia diurna exclusivamente. De manera independiente se valora la entrada en sueño REM, que no debería producirse en periodos de “siestas” de 20 minutos en sujetos sanos. En caso de aparecer serían datos muy sugestivos de narcolepsia. Las “siestas” se repiten 4-5 veces dejando un intervalo unas dos horas de vigilia entre ellas. (2)

El **test de mantenimiento de la vigilia** no suele utilizarse en el diagnóstico pero podría aplicarse para monitorizar la sintomatología tras establecer un tratamiento. En esta prueba se le pide al paciente que intente permanecer despierto en condiciones de baja estimulación (lumínica, sonora...). La prueba finaliza a los 40 minutos o antes si se documenta un periodo de sueño mantenido.(2)

No se podría concluir esta lista de pruebas diagnósticas sin mencionar la **escala de somnolencia de Epworth**. Mediante una serie de preguntas es capaz de valorar si la somnolencia que presenta un paciente es o no patológica (se considera patológica con puntuación mayor de 9). Se muestra dicha escala en detalle en el Anexo 2.(2,6) En niños existen escalas adaptadas.(2,7)

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

A continuación se expone la metodología que se ha seguido a la hora de recopilar la información necesaria para la redacción de este documento.

#### **Respecto a los artículos de revista,**

Criterios de inclusión: se han seleccionado artículos en español y en inglés, de reciente publicación (menos de 5 años).

Criterios de exclusión: artículos publicados hace más de 5 años o que estuvieran redactados en idiomas distintos al inglés o al español.

#### **PUBMED**

No se han utilizado truncamientos (Ej. “narcolep\*”)

Para la gestión de referencias bibliográficas se ha utilizado el programa de libre acceso “Mendeley”. Una de las opciones que esta plataforma permite al usuario es acceder a artículos relacionados con aquellos que ya posee en su base de datos personal. De esta manera se añadieron más a la bibliografía.



BÚSQUEDA	RESULTADOS	SELECCIONADOS
“narcolepsy”	5265	8
“narcolepsy treatment”	2316	5
“anatomofisiología del sueño”	0	0
“anatomía del sueño”	1	1
“trastornos del sueño”		
AND		
(("2019/01/01"[PDat] : "2019/12/31"[PDat]))	4	0
“Ohayon mm”	137	5

## ASENARCO y FEDER

La Asociación Española de Enfermedades del Sueño y Narcolepsia y la Federación Española de Enfermedades Raras poseen páginas web oficiales con conceptos básicos y enlaces de interés que ha sido utilizada como web de consulta y como primer acercamiento a la patología.

Así mismo, se han utilizado libros de texto, siendo todos ellos últimas ediciones publicadas. Cabe destacar que estas obras también cumplen el criterio de inclusión establecido para los artículos por el cual ninguna supera los 5 años desde su publicación. Para el apartado de narcolepsia en pediatría se ha utilizado específicamente el *Tratado de Pediatría*, de Nelson. El resto de obras se han utilizado sin ningún patrón característico a lo largo de todo el escrito.

Se consultó la página web del Instituto Nacional de Estadística para obtener los datos de sueño de la población española y las gráficas comparativas.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. ¿Qué es la NARCOLEPSIA?

#### Definición

La narcolepsia es un trastorno del sueño que se encuentra englobado dentro del grupo de somnolencia diurna excesiva. La Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD – *International Classification of Sleep Disorders*) realizada por la Academia Americana de Medicina del Sueño incluye esta entidad dentro de las hipersomnias de origen central, también llamadas primarias o intrínsecas. Son tres enfermedades: la narcolepsia, la hipersomnia idiopática y el síndrome de Kleine-Levin.(2)



## Historia

---

**1877** – Westphal describe por primera vez la clínica de la enfermedad.(2)

**1880** – Gélinau acuña el término *narcolepsia*(2,4)

**1980** – se descubre la presencia de HLA DQB1\*0602 en pacientes con narcolepsia tipo 1.(8)

**1998** – Se describe el papel de la orexina/hipocretina. Se trata del mismo péptido, el cual recibe dos denominaciones distintas debido al descubrimiento simultáneo por dos grupos diferentes de investigación. Comienzan los estudios en animales (inicialmente perros y ratas). (8–10)

**2000** – Descubrimiento de niveles disminuidos de hipocretina/orexina 1 en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con narcolepsia y HLA de riesgo (Nishino et al.) (2)

### 18 DE MARZO - DÍA NACIONAL DE LA NARCOLEPSIA

## Epidemiología

---

Suele debutar en torno a la 2ª o 3ª década de la vida y a partir de ese momento se establece como una enfermedad de curso crónico y estable en la mayoría de los casos (con pocas fluctuaciones). Pueden observarse dos picos de incidencia, uno más próximo a la adolescencia y el otro en la juventud tardía. Se trata de una enfermedad de diagnóstico tardío, llegando a retrasarse este hasta 10 años desde el inicio de la clínica.(2,5)

Afecta indistintamente a ambos sexos. La incidencia se sitúa en torno a 20-30 pacientes por cada 100.000 habitantes. Entra por tanto dentro de la clasificación de enfermedades raras. Según la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) se calcula que la prevalencia estaría en torno a 25.000 pacientes con narcolepsia en España(11) pero a su vez apuntan a datos de la Sociedad Española de Neurología donde se estima que más de la mitad de los pacientes podrían estar aún sin diagnosticar, especialmente aquellos afectados por la narcolepsia de tipo 2. La distribución de la narcolepsia no es homogénea; hay diferencias entre países, como Japón donde la prevalencia es superior y sin embargo otros, como Israel, con muy pocos casos. (2)

En cuanto a la mortalidad, hay pocos estudios al respecto. En una investigación realizada por Ohayon et al. en Estados Unidos durante los años 2008 a 2010 se obtuvieron resultados que parecían indicar una mayor mortalidad en pacientes con narcolepsia respecto a la población general(12) pero harían falta muchos más estudios para poder sacar conclusiones al respecto. No hay que olvidar que la narcolepsia presenta muchas comorbilidades, por ejemplo aumento del riesgo cardiovascular o de enfermedades metabólicas, que bien podrían ser las causantes de este aumento de mortalidad por sí solas.



La narcolepsia en varios miembros de una misma familia es muy poco frecuente pero es un dato sobre el que explorar durante la realización de la historia clínica del paciente. La narcolepsia es una enfermedad de diagnóstico tardío y se ha demostrado una asociación entre la presencia de un familiar narcoléptico con un mayor riesgo de incidencia en el resto de familiares, sobretodo de primer grado. En casos con un número mayor de afectados el riesgo aumentaría.(13) De los pocos casos descritos con más de dos familiares afectos, el nexo común en casi todos los casos fue la presencia del HLA DQB1\*0602. Aunque poseer este haplotipo no implica padecer la enfermedad y se trate meramente de un factor predisponente.(2)

## **Fisiopatología y Etiología**

---

Las causas primarias de la narcolepsia todavía son desconocidas(2,5,14). Probablemente se trate de una conjunción de múltiples factores que desencadenen la enfermedad en sujetos genéticamente predispuestos.

### **LA HIPOCRETINA U OREXINA**

El descubrimiento del papel del **sistema hipocretinérgico** en la regulación del sueño es crucial para la fisiopatología de la narcolepsia. Controla parte del proceso de sueño vigilia mediante la interacción con neuronas monoaminérgicas, colinérgicas y GABAérgicas.(8) La demostración de la existencia del neuropéptido llamado hipocretina/orexina (HCRT/Orx) supuso la comprensión de una pieza más del puzle del ciclo del sueño. (2,10) Su papel sería el de estabilizador, evitando transiciones bruscas entre sueño y vigilia.(8)

Existen dos tipos de hipocretina con sus dos receptores correspondientes.(2,10) La hipocretina 1 (orexina A) es ligando para ambos receptores (HCRT-1-R y HCRT-2-R). Por el contrario la hipocretina 2 (orexina B) presenta afinidad principalmente para uno de ellos (HCRT-2-R). Ambas derivan de la preprohipocretina y se sintetizan por un grupo de neuronas situadas en una zona del hipotálamo postero-lateral.(5,8,10). El gen encargado de expresar el precursor común en humanos se sitúa en el cromosoma 17q21.(8)

La hipocretina/orexina posee una acción excitatoria a nivel del SNC mediada a través de sus receptores específicos los cuales se encuentran en la membrana post-sináptica, estimulando la vigilia e inhibiendo el sueño. Parece ser que esto sucede mediante la activación de las neuronas productoras de monoaminas antes mencionadas, que estimulan la vigilia (llamadas también neuronas REM-off). Su actividad por tanto favorece la vigilia mientras que el cese de su actividad estabiliza el sueño. (2,5,9)

La orexina se desplaza a su lugar de acción correspondiente gracias a proyecciones entre el bulbo, la corteza cerebral, el tálamo y el troncoencéfalo (concretamente hacia locus coeruleus, núcleos del rafe (núcleo dorsal) y formación reticular ascendente). Zonas conocidas por ser las responsables de la vigilia(2,8)

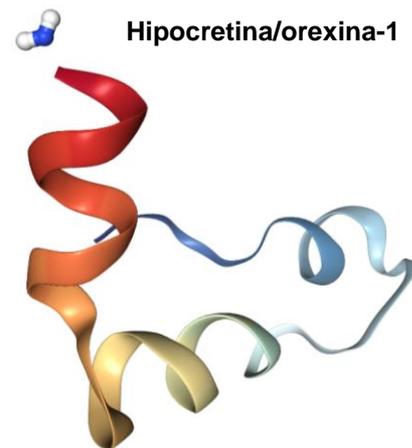


La regulación del sueño no es su única acción, también participa en la estimulación del apetito y otros circuitos de recompensa, procesos homeostáticos e incluso en las emociones. (9,10)

### AUTOINMUNIDAD

La nueva clasificación de los trastornos del sueño (ICSD-3) de la narcolepsia la divide en los subtipos 1 y 2 a resultas de los estudios sobre el mecanismo de la hipocretina/orexina. (2,15)

La narcolepsia tipo 1 es aquella en la que se han demostrado valores de orexina 1 por debajo de la normalidad en el momento de diagnóstico. Es la que se relaciona con la antigua denominación de “narcolepsia con cataplejía”, pero esto no siempre es así.(2) Bajo esa ausencia casi total de hipocretina/orexina subyace una destrucción de casi todas las neuronas hipocretinérgicas.(15)



**Figura 7 (16)**

Figura tomada de *Protein Data Base*

Se ha demostrado una **muerte selectiva de las neuronas productoras de hipocretina/orexina** en el hipotálamo en la génesis de la narcolepsia tipo 1 con la consiguiente disminución de los niveles de orexina en el LCR(2,5). Las causas de esa muerte permanecen sin esclarecer. Así mismo, se desconoce la velocidad a la cual mueren esas células, pudiendo ser aceleradamente en pacientes que desarrollan clínica brusca de narcolepsia, o más lentamente en aquellos que la desarrollan a lo largo de los años.(9) Varios estudios estiman unas 70.000 neuronas hipocretinérgicas en el cerebro humano.(10) Actualmente las investigaciones están siendo orientadas hacia una posible base autoinmune, de probable inicio en el periodo neonatal(2), como responsable de esa muerte neuronal. En estudios genéticos se ha visto asociación con **HLA DQB1\*0602**, HLA DR B1\*1501(2,5,17) y DQA1\*0102(5,9). Nuevos estudios apuntan a que los receptores de la hipocretina/orexina también podrían verse implicados, siendo otra diana más para el sistema inmune.(8)

La implicación del HLA DQB1\*0602 es la más documentada. Estas asociaciones apoyan las afirmaciones de la etiología autoinmune, por la relación directa entre el sistema HLA (presentador de antígenos) y la respuesta inmunitaria.(2) Esta alteración está presente hasta en un 90% en los pacientes con narcolepsia tipo 1 pero también se encuentra en la población general en un 30%(5,18). De hecho, La inmensa mayoría personas el alelo HLA mencionado no padece la enfermedad(7). De aquí se deduce que el estudio HLA será una herramienta únicamente de apoyo al diagnóstico pero no será dato suficiente para diagnosticar la enfermedad. Igualmente puede haber casos de enfermedad sin esta alteración del HLA.(5)



En cambio EL HLA DQB1\*0603(5,9,18), el 1301(5) y 0609, y el DPB1\*0402(9,18) son considerados alelos protectores.

**Las modificaciones observadas en los receptores de los linfocitos T CD4 (RCT)** de estos pacientes podrían apoyar esta teoría. Según Latorre et al. las células observadas presentaban características compatibles con autorreactividad contra las neuronas productoras de hipocretina/orexina, reaccionando sobretodo ante péptidos (no ante la proteína completa). Curiosamente, estos linfocitos reaccionaban más cuando se presentaba el antígeno a través del HLA DR, no mediante el DQ0602. Todavía no se sabe si esos linfocitos activados serían resultado de la muerte neuronal sin ninguna otra implicación en la narcolepsia, si al contrario podrían jugar un papel mantenedor o agravante de la enfermedad en curso o incluso si podrían situarse en la génesis de la enfermedad, siendo los responsables de dicha muerte.(9,17,19) En caso de que se demostrase esto último de forma definitiva, una detección precoz de linfocitos T sensibilizados contra estas neuronas podría suponer una nueva herramienta en el diagnóstico precoz, incluso en posibles campañas de screening o como nuevas dianas terapéuticas. (19,20)

Se han observado aumentos de **anticuerpos** y linfocitos T CD4 activados contra la **proteína TRIB2** (esta proteína intracelular está presente en muchas otras células, no solo en las hipocretinérgicas)(5), en pacientes afectos pero no se ha concluido de manera concreta el mecanismo de producción(17–19,21). Si se consiguiera encontrar anticuerpos específicos contra esas neuronas, significaría que dispondríamos de una potentísima herramienta diagnóstica además de una nueva diana terapéutica. De momento no se han encontrado pero muchos expertos apuntan a que quizá el problema radique en que estén presentes en una concentración indetectable para las técnicas actuales; al fin y al cabo, la muerte neuronal en la narcolepsia tipo uno es muy selectiva y en números absolutos se trataría de una reacción de pocas células. Además, podría darse el caso de que se estuviera llegando tarde en la determinación de esos supuestos anticuerpos ya que el diagnóstico es tardío y los síntomas se manifiestan cuando ya se han destruido la mayoría de las neuronas.(18)

Los linfocitos T CD4 son los llamados *helper* y su función es reconocer antígenos presentados por células presentadoras de antígenos con MHC tipo II y consecuentemente la liberación de citoquinas que asistan en el proceso de ataque. Los linfocitos T CD8 (citotóxicos) interaccionan con MHC tipo I, rara vez expresados por células del SNC.(9) Sorprendentemente, se está investigando la presencia de linfocitos T CD8 (citotóxicos) contra las neuronas productoras de hipocretina/orexina y HLA de tipo 1, lo cual implicaría grado más de complejidad en la fisiopatología autoinmune de la narcolepsia ya que podrían destruir de manera directa esas neuronas. (17,19,21)

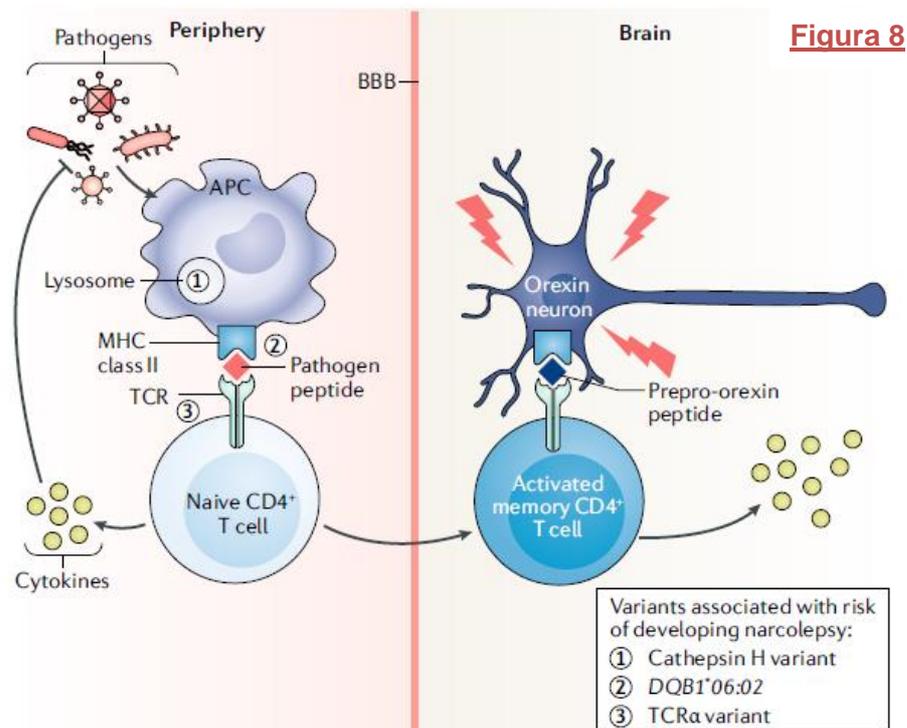
En cuanto a la **genética** se investiga sobre una mutación en el gen P2RY11 que expresa una parte de la subunidad alfa de los TCR (*T-cell receptors*) de los linfocitos T. No se conoce mucho de ese péptido ya que no está presente en ratones, pero se sabe que en humanos se expresa en linfocitos TCD4/CD8 y NK.(22) Estos

polimorfismos se han encontrado en hasta 9 pacientes afectados de narcolepsia tipo 1 y se cree que podrían ser los causantes de una disregulación de los linfocitos T CD8+. La disfunción de la proteína P2RY11 podría afectar a la interacción con las neuronas hipocretinérgicas. La comunicación entre las células del sistema inmune es muy compleja y está mediada por multitud de sustancias, las citoquinas. También se sospecha una posible alteración de estas pero todavía hacen falta más investigaciones. (18) No se ha encontrado evidencia suficiente sobre otras mutaciones posibles en humanos, ni a nivel de receptores de orexina ni en el gen de la proteína precursora.(10)

Un dato interesante que se ha observado recientemente es un incremento del número de casos de narcolepsia posiblemente relacionados con la presencia del **virus H1N1** de la gripe(14,23), tanto en su forma patógena (que provocaría una respuesta inmune mayor) como relacionado con ciertos tipos de vacunación. La aparición de casos de narcolepsia tipo 1 meses después de las campañas de vacunación del año 2009 en algunas regiones (vacuna Pandemix) avivó el interés de la comunidad científica. Todos los sujetos poseían la variante HLA DQB1\*0602(9,20). Se hipotetiza con la posibilidad de la existencia de un fenómeno de reacción cruzada entre los anticuerpos anti-virus de la gripe y los receptores HCRT-2 de la hipocretina.(14)

Al parecer, el extremo terminal de la hipocretina actuaría como un autoantígeno en la narcolepsia tipo 1, desencadenando una posible respuesta autoinmune mediada por linfocitos T contra las neuronas hipocretinérgicas. Se ha visto que un epítipo de la hemaglutinina (proteína de superficie del virus) de la cepa H1N1 presenta una estructura muy similar al extremo terminal de la hipocretina y por tanto podría desencadenar el inicio del proceso en sujetos genéticamente predispuestos.

Imagen de *The neurobiological basis of narcolepsy* (2019)(9)





Sin embargo, estudios posteriores no han podido demostrar que el virus de la gripe induzca ningún tipo de diferenciación en poblaciones de linfocitos T.(17,19) La asociación existe pero hacen falta más estudios para determinar el proceso y eliminar sesgos (por ejemplo la mayor incidencia estacional o el revuelo mediático podrían haber aumentado los casos reportados post-vacunación). Por el momento los riesgos de no vacunarse de la gripe superan ampliamente al riesgo de desarrollar narcolepsia (20,23,24)

Es cierto que la incidencia de narcolepsia aumenta en los meses de primavera y principios de verano. Algunos autores van más allá sugiriendo una relación de causa-efecto entre las infecciones comunes del invierno (tanto la gripe como las causadas por estreptococos) con esos debuts.(7,9) Se han encontrado niveles de anticuerpos aumentados contra ***Streptococcus pyogenes*** (anticuerpos antiestreptolisina O - toxina producida por el estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A) en pacientes con narcolepsia tipo 1(5,14,18)

La narcolepsia tipo 2 no se ha relacionado con niveles bajos de hipocretina 1 de una manera tan clara como en la narcolepsia de tipo 1 y la presencia de HLA DQB1\*0602 puede equipararse a la de la población general(2). Los mecanismos fisiopatológicos por los que se produce permanecen desconocidos.(15) De momento entra dentro de los diagnósticos de exclusión.

Cabe destacar que existe una proporción de pacientes con clínica compatible con la de la narcolepsia cuya génesis se sitúa en una lesión orgánica a nivel de SNC, concretamente hipotalámica, y deberá incluirse en el diagnóstico diferencial. (7)

## Clínica

---

Los pacientes afectados de narcolepsia presentan característicamente somnolencia diurna excesiva como primera manifestación y presente en todos los casos, habitualmente acompañada de episodios de cataplejía (60-90%). También es muy frecuente en estos pacientes la presencia de sueño fragmentado, demostrado mediante polisomnografía.(2,5,15). Un menor porcentaje de casos puede presentar de manera concomitante parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas.

De estos cinco síntomas, solo la excesiva somnolencia diurna es constante en todos los pacientes. El resto aparecen de manera variable durante el transcurso de la enfermedad. La cataplejía y el sueño fragmentado son los siguientes en frecuencia.(2) Un porcentaje muy inferior de pacientes presentaría el quinteto de síntomas clásico al diagnóstico.(4,8)

La **somnolencia diurna excesiva** hace referencia a la tendencia anormal e involuntaria de dormir. Suele ocurrir durante la realización de actividades pasivas (en casos muy graves, como en la narcolepsia, puede extenderse a actividades como andar, conducir o incluso durante una conversación). En función de esto puede clasificarse en **leve, moderada o grave**. La excesiva somnolencia diurna forma parte de un síntoma mayor, la **hipersomnia**, que puede incluir o no un aumento en el



número de horas de sueño durante la noche. Lo que sí es común en todos los casos es el inicio del sueño con fases REM precoces.(5) Esta somnolencia puede ser continua a lo largo del día o en forma de ataques de sueño. Puede ser causada por cualquier situación o trastorno que provoque privación de sueño o sueño insatisfactorio.(2) La diferencia con otros trastornos del sueño es que en la narcolepsia, dormir durante unos minutos supone una mejora temporal de la clínica. Este dato orienta mucho al diagnóstico. En algunos casos, previamente o durante el ataque de sueño los pacientes realizan movimientos automáticos que no recuerdan a posteriori.(2)

La **cataplejía** es un hallazgo bastante común en estos pacientes. Consiste en una debilidad muscular de inicio brusco, que puede ser desencadenada por distintas emociones, habitualmente positivas (Ej. La risa) No existe pérdida de conciencia.(2,9,14). La cataplejía se asocia a la Ncl-1 pero puede haber casos de Ncl-1 sin cataplejía y mucho más raramente, algún caso de Ncl-2 con cataplejía.(25) Los ataques pueden afectar a grupos musculares aislados o suceder de manera generalizada y bilateral. En los casos de mayor afectación el paciente puede sufrir caídas pero en ningún momento se ve comprometida la musculatura respiratoria.(2,5). Suele iniciarse en los músculos de la cara y del cuello.(9) Su existencia podría explicarse correlacionando los ataques con entradas precoces en sueño REM durante la vigilia. Los episodios suelen durar de segundos a minutos. Si se tiene la oportunidad de explorar a un paciente durante una crisis de cataplejía podrían observarse reflejos osteotendinosos (ROTs) abolidos.(4)

La **parálisis del sueño** no es exclusiva de esta patología. Puede aparecer también en sujetos sanos. Durante una parálisis del sueño el sujeto, consciente, es incapaz de moverse. Dura pocos minutos y es autolimitado aunque también se puede finalizar por estímulos externos. Cuando ocurre, suele aparecer en los momentos límite del sueño, justo al despertar o caer dormido.(2,5,9)

Estos dos últimos síntomas ocurren durante una fase REM parcial en la que el paciente permanece consciente.

A pesar de tener excesiva somnolencia diurna, sorprendentemente suelen presentar **sueño nocturno fragmentado**. Los pacientes no son capaces de permanecer dormidos por mucho tiempo, despertándose varias veces durante la noche. De hecho, si se compara el número de horas de sueño al día de pacientes adultos (en niños sí que puede verse aumentado inicialmente) con el de la población general no se encuentran diferencias significativas. Este síntoma es otro ejemplo de la grave desregulación sueño-vigilia que padecen.(2,4)

Por último están las **alucinaciones hipnopómpicas e hipnagógicas**. Aparecen en los momentos de cambio entre vigilia y sueño si bien se han descrito casos estando el paciente completamente despierto o durante las parálisis del sueño. Las hipnopómpicas son aquellas que aparecen momentos antes del despertar. Por su parte las hipnagógicas suceden al comienzo del sueño. Las más frecuentes son las visuales, pero también pueden aparecer otras sensaciones como las auditivas o las táctiles. Muchas veces el sujeto no sabe diferenciar si han sido o no reales.(3)



Tampoco son patognomónicas de la enfermedad y pueden aparecer en sujetos sanos. Pueden ser indicadores de estrés o ansiedad y de privación de sueño(2,3,5).

Suelen experimentarse como situaciones muy incómodas o atemorizantes para el paciente. Los hay que por temor a sufrir este tipo de alucinaciones presentan dificultad para conciliar el sueño.(2)

En la Ncl-2 la clínica y el pronóstico suelen ser menos graves, esta forma tradicionalmente se relacionaba con la “narcolepsia sin cataplejía”. (2,21)

**Comorbilidades:** la narcolepsia se asocia con la aparición de muchas otras enfermedades.(26) De entre ellas las más importantes son la obesidad, especialmente en niños, y la depresión.(2,3,27) Otros ejemplos serían la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, enfermedades del tracto digestivo y cardiacas, el SAHOS. Por otro lado también se asocia a otras alteraciones del sueño como el síndrome de piernas inquietas, trastorno nocturno de la conducta alimentaria y trastorno del sueño REM.(27)

## 4.2. Diagnóstico de la narcolepsia

Como hemos mencionado previamente, el debut de la enfermedad suele ser en torno a los 20 o 30 años aunque bien es cierto que se han documentado casos de inicio precoz, durante la adolescencia.(5)En algunas ocasiones se pueden detectar signos de sospecha en la infancia (ver apartado 4.3.) (7) o la existencia de antecedentes familiares de hipersomnia primaria o narcolepsia (2)

Han comenzado a aparecer unidades específicas para el diagnóstico de patología del sueño. No obstante, la mayoría de estas sufren sobresaturación y largas listas de espera.(2) Orientar al paciente y adelantar pruebas diagnósticas antes de esas consultas comenzando ya desde Atención Primaria podría reducir mucho los tiempos de espera.

El diagnóstico de sospecha se establece por la clínica principalmente. El síntoma inicial suele ser la excesiva somnolencia diurna. Como primera aproximación a este síntoma contamos con el Test de Epworth (Anexo 2).

El diagnóstico definitivo se realiza mediante una historia clínica exhaustiva apoyada por pruebas complementarias. De entre ellas destacamos(2,5,7)

- **Polisomnografía nocturna**
- **MSLT (*Multiple Sleep Latency Test*):** los pacientes con narcolepsia que son sometidos a este test presentan un tiempo de latencia inferior a 8 minutos (patológico) y además es característica, aunque no patognomónica, la entrada precoz en fase REM (en el tiempo que dura la prueba, en torno a 15-20 minutos). Esto podría ocurrir también en pacientes con privación de sueño o alteraciones respiratorias. La narcolepsia puede diagnosticarse a partir de dos episodios de entrada en fase REM precoz detectados en al menos 4 “siestas” (o solamente una si se detectó otra al comienzo de la PSG de la noche anterior) junto con la demostración de un tiempo de latencia de sueño REM



patológico siempre que nos encontremos en un contexto clínico sugerente y se hayan descartado otras causas, puesto que estos hallazgos aunque son muy sugestivos, no son patognomónicos.(2,14)

- **Niveles de orexina/hipocretina 1 en LCR.** En la narcolepsia de tipo 1 los niveles se encuentran anormalmente disminuidos, por debajo de los 110 pg/mL en el 90% de los pacientes y, junto con clínica favorable y positividad de las pruebas diagnósticas antes mencionadas, nos serviría para confirmar el diagnóstico. En el caso de la narcolepsia tipo 2 esta asociación es muy inferior y unos niveles normales en ningún caso descartarían la presencia de esta entidad.(2,15)
- Estudio genético del HLA: **apoyan el diagnóstico** (nunca confirman) la presencia de HLA DQB1\*0602, HLA DR B1\*1501y DQA1\*0102.(2,5)

### Diagnóstico de narcolepsia tipo 1 y tipo 2

A pesar de que la narcolepsia tipo 1 es la que comúnmente se relaciona con la cataplejía esto no siempre es así. Actualmente el mero hecho de tener excesiva somnolencia diurna y niveles bajos de hipocretina-1 establecen el diagnóstico.

En la narcolepsia tipo 2 los niveles de orexina-1 son normales o similares a los de la población sana en la mayoría de los pacientes. El diagnóstico es de exclusión, no pudiendo justificarse los síntomas de excesiva somnolencia diurna ni las entradas precoces en fase REM de ninguna otra manera.(2) Se estima que podría representar desde un 10% hasta un 50% del total de casos de narcolepsia(8). Se especula con una posible pérdida neuronal pero en este caso parcial de las neuronas secretoras de hipocretina pero se trata simplemente de una hipótesis no demostrada.(9) A continuación se expone una tabla-resumen(2,15) con las principales diferencias entre ambas entidades:

NCL-1		NCL-2	
<b>Excesiva somnolencia diurna continua un mínimo de 3 meses</b>			
MLST patológico	Hipocretina/orexina-1 en LCR < 110pg/mL	No cataplejía	
		MLST patológico	
		Niveles de hipocretina/orexina-1 normales o no determinados	
		Ausencia de otra explicación que justifique la clínica	

#### Tabla 2

Pueden existir casos donde inicialmente se diagnostique al paciente de Ncl-2 y posteriormente evolucione y cumpla criterios de Ncl-1.(21)

### Diagnóstico diferencial

Cada uno de los síntomas descritos previamente podría suceder en otras patologías relacionadas con el sueño. Las pruebas diagnósticas ayudarán a



diferenciarlos entre sí pero el instrumento fundamental será una buena historia clínica, orientada, donde se busquen los signos diferenciales entre unas etiologías y otras, junto con pruebas de imagen que descarten patología orgánica.

De los cinco aspectos clínicos descritos en la narcolepsia, el más variable podría ser la excesiva somnolencia diurna, que puede aparecer resultado de cualquier patología que disminuya la calidad o la cantidad de horas de sueño nocturno. Patologías importantes que deberían incluirse en el diagnóstico diferencial son el Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS), la depresión, la hipersomnia idiopática o simplemente un sueño nocturno insuficiente por cualquier otra causa.(2,5) En el Anexo 2 se expone un algoritmo de decisión entre las distintas causas de hipersomnia.(2)

La hipersomnia idiopática y el síndrome de Kleine-Levin requieren una mención especial por tratarse de patologías englobadas en la misma categoría que la narcolepsia en la ICSD. La hipersomnia idiopática cursa sin fragmentación del sueño ni cataplejía en todos los casos y además la somnolencia diurna es continua, sin ataques de sueño. Otro rasgo diferencial es que dicha hipersomnia no mejora tras las siestas, como ocurre con la narcolepsia. La hipersomnia idiopática es un diagnóstico de exclusión.(2) Por otro lado el Síndrome de Kleine-Levin, que es también de una enfermedad rara, se caracteriza por presentar episodios de sueño muy prolongados, superiores a 48 horas seguidas, que ocurren de manera cíclica. El resto del tiempo los pacientes se encuentran asintomáticos. Suele mejorar espontáneamente. Se considera de causa idiopática pero se asocia a infecciones y tumores. Existe una forma relacionada con la menstruación que responde a anticonceptivos. Aunque no es definitivo, la entrada precoz en sueño REM es muy sugestiva de narcolepsia. (2)

La cataplejía deberá diferenciarse de patología neurológica como la epilepsia, pero también de accidentes isquémicos transitorios, problemas neuromusculares o incluso psiquiátricos. Como hemos mencionado previamente, las crisis de cataplejía cursan sin pérdida de conciencia y suelen tener un desencadenante, generalmente emociones positivas.(2)

Las alucinaciones del sueño límite deberán diferenciarse de pesadillas o en algunos casos de alucinaciones propias de la psicosis. (2,3)

Muchos casos requieren un enfoque multidisciplinar por ser patologías que combinan aspectos de neurología, psiquiatría y neumología. Hay que recordar que los pacientes con narcolepsia pueden padecer patologías concomitantes, incluidas las mencionadas en el diagnóstico diferencial.

### **4.3. Un caso especial: Narcolepsia en niños y adolescentes**

Las alteraciones del sueño en pacientes en edad pediátrica provocan en el organismo situaciones paralelas a las que podrían darse en los adultos con la excepción de que, al tratarse de pacientes en periodo de formación, un patrón de sueño insatisfactorio podría derivar además en consecuencias negativas para su



desarrollo psicomotor. Asimismo, en muchas ocasiones acarrear problemas en el entorno familiar del menor.

La narcolepsia es más prevalente en el adolescente que en el niño. Como se ha mencionado previamente, a partir de los 15 años podría comenzar a verse el primer pico de incidencia(2,14). Antes de sospecharla es importante tener en cuenta que el patrón de sueño en la infancia es muy variable y además va evolucionando con la edad(2).

Los signos iniciales de la narcolepsia en los niños pequeños suelen pasar desapercibidos o se malinterpretan con frecuencia.(2,7,14). En muchas ocasiones el comienzo es tan sutil como un aumento compensatorio de las horas de sueño diarias(9), rasgo que la diferencia del debut en adultos, donde el número de horas de sueño permanece estable. La dificultad diagnóstica junto con la ausencia de una rutina de despistaje en consulta son las culpables. Existen cuestionarios aprobados por la Asociación de Trastornos del Sueño Americana (*American Academy of Sleep Medicine (AASM)*) pero no están integrados en la práctica clínica(2,7)

En edades tempranas estos pacientes pueden mostrarse irritables o inatentos durante sus periodos de vigilia, sin otra sintomatología acompañante. Un ejemplo de diagnóstico erróneo sería confundir estos síntomas con un trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Esta conducta suele aparecer en los pacientes más pequeños y surge como respuesta del niño a la hipersomnolencia diurna. Por otro lado también es frecuente la confusión de un ataque de sueño o cataplejía de algunos segundos de duración con una crisis epiléptica. Estas crisis en niños pueden no ser muy llamativas. Las crisis parciales complejas cursan con alteración del nivel de conciencia y son típicas en esta franja de edad. En niños más mayores adquieren mayor relevancia las crisis de ausencias, donde también hay desconexión con el medio. También existe un tipo de manifestación de la cataplejía en Ncl-1 donde junto a la hipotonía corporal aparecen movimientos faciales anormales, ptosis bilateral, apertura bucal con protrusión de la lengua (*facies catapléjica*). Suele evolucionar hacia cataplejía típica con el paso del tiempo.(7,28)

Por último no debemos olvidar que esta patología puede provocar, al igual que en los pacientes adultos, alteraciones en la conducta y en el estado de ánimo de los pacientes. Es de especial importancia dada la vulnerabilidad de estos pacientes, intentar prevenir o protegerles frente a posibles casos de acoso escolar (*bullying*) por parte de sus compañeros de clase.

A la hora de establecer el diagnóstico definitivo, los criterios y las pruebas de elección serían las mismas que las utilizadas en el adulto. No obstante, el Test de Latencias Múltiples, debido a la irregularidad del sueño durante la infancia, puede arrojar falsos negativos en los pacientes de menor edad y también en el adolescente.(2)



## Narcolepsia infantil y grasa corporal

En un altísimo porcentaje de pacientes pediátricos con narcolepsia presenta obesidad o sobrepeso al diagnóstico(2) o de aparición abrupta tras el mismo(9), llegando a cifras de hasta el 50%(27). Aunque también se presenta en adultos, en niños aparece con muchísima más frecuencia, llegando a engordar de 5 a 15 kilogramos.(9) Las causas que relacionan la Ncl-1 con la obesidad infantil son todavía controvertidas. La orexina posee acciones reguladoras no solo en la vigilia sino también en circuitos de recompensa relacionados con la adicción y el estrés. De hecho, en adultos con Ncl-1 se han podido demostrar desórdenes nocturnos de la conducta alimentaria y obesidad.(28)

La obesidad tiene una relación demostrada con las apneas del sueño y con la pubertad precoz. Aunque esta última también se ha relacionado de manera independiente con la Ncl-1 en población pediátrica, sugiriendo una disfunción de otras hormonas hipotalámicas a raíz de la pérdida de neuronas hipocretinérgicas. Esta hipótesis requiere estudios en mayor profundidad pero dadas las repercusiones nocivas de la obesidad y de la pubertad precoz será necesario un despistaje apropiado de ambas en estos pacientes.(4,9,28)

### 4.4. Tratamiento de la narcolepsia

Cualquier patología que altere la duración o calidad del descanso nocturno, o provoque situaciones de somnolencia excesiva diurna, es un potencial riesgo para la persona que la padece. Los efectos nocivos derivados de la narcolepsia pueden afectar a un amplio abanico de componentes de la esfera biopsicosocial de la persona; desde problemas psicológicos y estigmatización hasta en el ámbito laboral por disminución de la productividad, pudiendo derivar incluso en repercusiones económicas.(2,14) En muchas ocasiones no solo juzgan por el hecho de padecer una enfermedad sino que además estos pacientes con frecuencia son considerados “vagos” o “perezosos”. Por supuesto existen también asociaciones con deterioros del estado de salud general, con mayor incidencia de intolerancia a azúcares, aumento de la presión arterial, del IMC, etc.(2) Pero sin duda lo más importante es el riesgo aumentado - hasta 3 o 4 veces más - que tienen de sufrir accidentes de cualquier tipo, debido a los episodios de cataplejía o simplemente a la hipersomnolencia que disminuye su nivel de atención.(4) La narcolepsia sigue un curso crónico y por el momento no tiene cura(15), es por esto que un buen control es tan importante para garantizar un mínimo de calidad de vida en estos pacientes.

Al no conocerse su etiología, el tratamiento a lo largo de los años se ha basado en paliar los síntomas(5,7,15). Conocer las regiones neuroanatómicas donde se regula el sueño y las conexiones neuronales entre ellas (asociadas a noradrenalina, histamina, GABA y GHB...) ha permitido entender mejor la narcolepsia y desarrollar fármacos que actúen en cada una de esas dianas.(25) Existen diversas opciones terapéuticas y la elección debe adaptarse a cada paciente en concreto.

Habitualmente la **primera línea** se basa en la educación sanitaria, la higiene del sueño y cambios en la conducta del paciente. Las medidas de higiene del sueño



son fundamentales. Ya que la excesiva somnolencia diurna mejora temporalmente tras breves periodos de descanso, se aconseja a los pacientes realizar varias siestas programadas de corta duración a lo largo del día, como medida profiláctica para evitar episodios de ataques de sueño.(5) Si se identifica el desencadenante de las crisis de cataplejía se puede recomendar al paciente intentar evitar esas situaciones en la medida de lo posible.(14)

A pesar de ello, los fármacos representan un papel fundamental en la mayoría de los casos(7,15). Los dos grupos farmacológicos que más se utilizan son los estimulantes del Sistema Nervioso Central (SNC) y los antidepresivos.(7) El objetivo consiste en promover el estado de vigilia mediante el incremento de la concentración de los neurotransmisores que participan en ese mecanismo de manera fisiológica.

Existen varios fármacos destinados al tratamiento de la narcolepsia. La Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency (EMA)*) tiene aprobados en primera línea el oxibato sódico (SXB) para la narcolepsia con cataplejía, el modafinilo para la excesiva somnolencia diurna y como gran novedad acaba de ser aprobado el pitolisant para su uso en cualquier tipo de narcolepsia.(15)

El tratamiento de la somnolencia se realiza con estimulantes del SNC, concretamente con el modafinilo, probablemente la más utilizada inicialmente. El mecanismo de acción de este fármaco consiste en aumentar la actividad alfa-adrenérgica a nivel del SNC y su dosis máxima son los 400mg/día. Puede utilizarse en monoterapia o asociado al oxibato de sodio. Hay que tener en cuenta que el modafinilo es un inductor del citocromo p450 a la hora de prescribirlo junto con otros medicamentos que actúen mediante esa vía tales como los anticonceptivos orales, que podrían ver su actividad reducida. El armodafinilo es otra variante que activa selectivamente las zonas promotoras de la vigilia a nivel del hipotálamo uniéndose competitivamente a las proteínas transportadoras de dopamina. Otra opción de tratamiento pero de segunda línea sería el metilfenidato, que bloquea la recaptación de noradrenalina y dopamina en la membrana presináptica, aumentando así su disponibilidad en la hendidura sináptica. La dosis es de 10-60 mg/día.(2,8,15)

Ambos fármacos actúan a nivel de los neurotransmisores implicados en fomentar el estado de alerta. La precaución que se debe tener durante la prescripción es no pautarlos avanzada la tarde para evitar que se produzca insomnio. (5) Igualmente se debe tener precauciones al utilizarlos ya que los estimulantes del SNC pueden desencadenar cuadros psicóticos.(2)

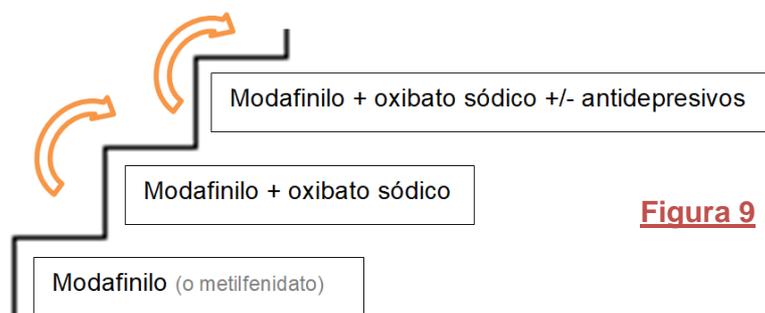
Por otro lado se utiliza el oxibato de sodio. Es un depresor del SNC como el GABA que actúa tanto sobre los síntomas de somnolencia diurna excesiva como sobre las crisis de cataplejía. También se le llama  $\gamma$ - hidroxibutirato (GHB). Debe administrarse por las noches justo antes de dormir y una segunda dosis pasadas unas horas. El motivo de esta distribución es la breve vida media de este fármaco (<1h).(2) Paradójicamente, el efecto puede tardar en ser el adecuado hasta 8 semanas.(8) No se debe administrar si el paciente presenta síndrome de apnea del sueño puesto que puede agravar la condición. Es imprescindible advertir al paciente de la importancia de



permanecer en abstinencia alcohólica durante el tratamiento con este fármaco. Se comienza con la dosis mínima y se va aumentando hasta obtener respuesta.(2,14,15)

Para el tratamiento de **segunda línea** de la cataplejía se utilizan antidepresivos. Inicialmente se utilizaban los tricíclicos pero cada vez más se está optando por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o de la noradrenalina (ISRNA) por su mejor perfil de seguridad.(2,5) Evidentemente esta opción adquiere especial interés en pacientes con narcolepsia que además presenten clínica depresiva derivada, sin embargo un paciente con obesidad asociada podría beneficiarse más de otras alternativas.(15) Ejemplos de ellos son la venlafaxina, la fluoxetina, la atomoxetina o la clomipramina.(5) Actúan sobre la sintomatología rápidamente, incluso en horas(15) aunque la interrupción brusca del tratamiento con antidepresivos (ISRS o ISRNA) puede desencadenar un estatus catapléjico (episodios repetidos de cataplejía que transcurren durante horas)(4) así que en caso de ser necesaria, la retirada deberá ser progresiva.(2) El tratamiento de la cataplejía suele mejorar también las alucinaciones y la parálisis del sueño.(15) Existen estudios en fase tres de nuevos medicamentos que inhiban la recaptación de noradrenalina y dopamina pero presenten muchos menos eventos adversos; de entre ellos destacamos el JZP-110.(27)

Por supuesto todos estos fármacos están en constante desarrollo para mejorar sus vías de administración y el cumplimiento terapéutico. Por ejemplo se están buscando formulaciones que combinen el modafinilo con otros fármacos y también formas de prolongar la vida media del oxibato de sodio.(15) Asimismo existen grupos de investigación que estudian nuevas aplicaciones, en concreto si el modafinilo podría actuar como potenciador de las neuronas secretoras de orexina que permanecen vivas en los pacientes.(8)



**Figura 9**

La respuesta al tratamiento se mide en función de la disminución de la sintomatología. Del mismo modo, el **test de mantenimiento de vigilia** podría ser una herramienta útil en algunos casos.

Ya que la narcolepsia se asocia a presencia de patologías de otro tipo, por ejemplo diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, obesidad o depresión.(5,7,15) el tratamiento debe incluir también el de las comorbilidades.



## Niños y embarazadas

---

El manejo en la edad pediátrica está peor definido. No está aprobado el uso de oxibato sódico en menores de dieciocho años, aunque hay casos donde se ha utilizado fuera de indicación.(7,14,15). El resto de fármacos no están aprobados para menores de 16 años y, cuando se usan, también es fuera de ficha técnica, aunque se están realizando ensayos pediátricos con modafinilo, armodafinilo y oxibato de sodio actualmente.(27,28)

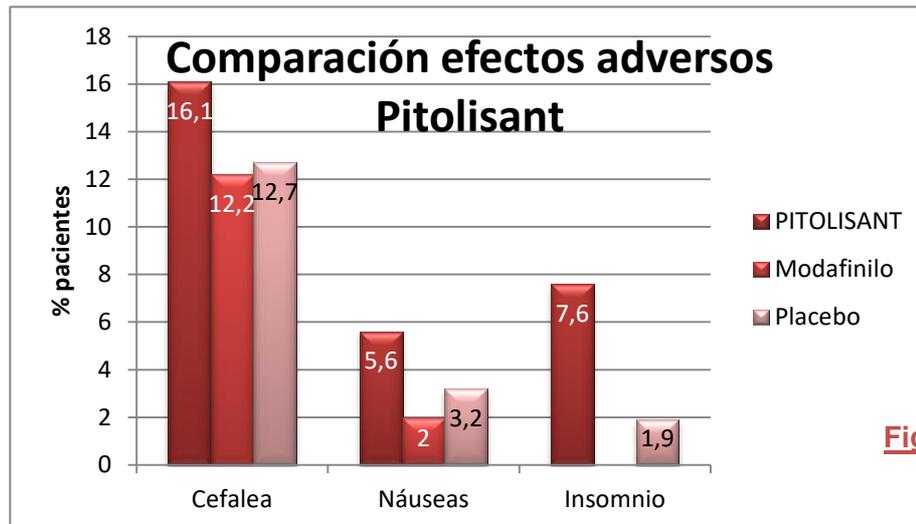
Durante el embarazo y la lactancia el tratamiento es muy variable entre caso y caso. La mayoría de los medicamentos utilizados en la práctica diaria se consideran categoría C, esto quiere decir que hay dificultades en su estudio pero podrían representar algún daño y deben usarse cuando el beneficio supere los riesgos. Por ello el tratamiento se suele decidir conjuntamente con las pacientes.(27)

## Tratamientos que miran hacia el futuro

---

El **Pitolisant** es el fármaco de más reciente incorporación en la Unión Europea (Marzo de 2016). Ha sido aprobado para su uso tanto en la narcolepsia tipo 1 como en la 2. Se trata de una innovación en el abordaje de la patología puesto que presenta un mecanismo de acción completamente distinto al de sus predecesores: es un antagonista selectivo de los receptores H3 de la histamina, los cuales están distribuidos por distintas zonas del SNC. De hecho, es la primera vez que se utiliza un fármaco de estas características aunque más están por venir. Actúa a nivel presináptico, bloqueando las consecuencias de la activación del receptor H3 (en condiciones fisiológicas, H3 activado inhibe de la secreción de monoaminas de la vigilia y de histamina). Por lo tanto el Pitolisant actúa como estimulante de las neuronas histaminérgicas, situadas en el hipotálamo posterior.(27) La histamina, como ya se ha comentado, influye en la vigilia, pero también en el mantenimiento de la atención y en la memoria. Se situaría en la escala terapéutica al mismo nivel que el modafinilo para el tratamiento de la excesiva somnolencia diurna. Dada su reciente incorporación todavía no se encuentra entre los fármacos de primera línea pero es probable que lo esté en un futuro.

Sus principales efectos adversos son la cefalea, las náuseas y el insomnio.(29) A pesar de que se cree eficaz para tratar la cataplejía, todavía no se han hecho estudios comparándolo con el oxibato sódico. (15)

**Figura 10**

Modificado de *Profile of pitolisant in the management of narcolepsy: Design, development, and place in therapy* (2018)

Actualmente se ha aprobado su uso en monoterapia pero se está valorando su combinación con el modafinilo. Por otro lado se investigan posibles nuevas indicaciones en la enfermedad de Parkinson o la epilepsia.(29)

Como ya se ha mencionado previamente, se están desarrollando nuevos **inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina** (JZP-110).(27)

Por otra parte se está estudiando la posible utilidad del **Baclofeno** (R-baclofeno), dado que se trata de un agonista del GABA-b, se evalúa su posible acción sobre la mejora del sueño no –REM de estos pacientes. De momento se encuentra en una investigación preliminar, al igual que otras vías de actuación que dependan del GABA.(15,27,30)

La **TRH** (hormona liberadora de tiotropina) posee actividad reguladora sobre las neuronas hipocretinérgicas, sin embargo, por el momento no se utiliza debido a que tiene una vida media de tan solo 5 minutos y conlleva alteraciones endocrinas a otros niveles. No obstante, es otra de las líneas en las que se está investigando. Otro ejemplo todavía en investigaciones preliminares sería la **MCH** (hormona concentradora de melanina) que posee una estrecha relación anatómica con las neuronas hipocretinérgicas. Los receptores de esta hormona también tienen un papel en la regulación del sueño, especialmente el REM.(27)

Si la narcolepsia es una enfermedad autoinmune tal y como apuntan los estudios más recientes, entonces un tratamiento enfocado a la **inmunomodulación** sería el siguiente paso lógico.(2) Por el momento no se han encontrado resultados satisfactorios con tratamientos inmunomoduladores estándar. Este campo necesita ser desarrollado en mayor profundidad pero parece ser que la inmunoterapia podría ejercer un papel profiláctico siendo administrada antes de que ocurriese la muerte de las neuronas hipocretinérgicas. Es aquí donde la detección precoz de linfocitos T sensibilizados jugaría su papel. (15,18,19)



Por otro lado, sabiendo que parte de la fisiopatología de la narcolepsia se explica por un déficit endógeno del neuropéptido hipocretina/orexina(2,5,7), también sería razonable la **suplementación** de la misma como ya se hace con otros déficits de sustancias como en el caso del hipotiroidismo. De momento no existe ninguna sustancia similar a la hipocretina/orexina aprobada para el uso en humanos. Actualmente se están encontrando resultados alentadores en modelos animales donde se ha administrado hipocretina tipo 1 y 2 directamente al SNC. Estos resultados indicarían que aunque haya pérdida neuronal, no se acompaña de incapacidad para responder al péptido administrado de manera exógena.

El reto de la investigación por esta vía es descubrir una vía de administración o una formulación farmacéutica que permita a la hipocretina/orexina atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), ya que de manera natural no la atraviesa adecuadamente. De momento se están ensayando las vías intranasal, intracisternal, intraventricular e intravenosa. Los ensayos de la vía intranasal están llevándose a cabo ya en monos *Rhesus* con resultados prometedores. Otro reto al que se enfrenta la comunidad científica es la dosificación adecuada. Un ejemplo de es el empeoramiento de la cataplejía al administrar altas dosis de hipocretina 1; conviene destacar además que a igualdad de dosis el efecto de la administración es variable en función del lugar donde se administre. (8,18)

Otras líneas de investigación en la misma dirección son la búsqueda de **agonistas** de la hipocretina/orexina con características de biodisponibilidad y distribución más favorables, que ya cuentan con algunos estudios con agonistas para el receptor de la hipocretina 2 (TAK-925 o YNT-185, por ejemplo). En definitiva se trata de sustancias muy similares a la original, y es por eso que tampoco se ha conseguido que atraviesen la BHE por el momento (8,15,18).

Hasta cierto punto esta solución podría parecer la más fisiológica pero no hay que perder de vista que la hipocretina/orexina es un péptido que tiene acción a muchos niveles dentro del SNC y desencadena una compleja red de interacciones entre neurotransmisores. Teniendo en consideración esta gran complejidad, deberán estudiarse minuciosamente los posibles efectos adversos que su administración pudiera conllevar.(8)

Por último como opciones a más largo plazo empiezan a nombrarse **terapias génicas**, cuya meta consiste en reparar o sustituir los genes alterados que promueven enfermedades. La narcolepsia es una enfermedad que se predispone más que otras a este tipo de tratamientos ya que el origen podría estar en uno o unos pocos genes. El principal inconveniente de esta alternativa es que en la mayoría de los pacientes diagnosticados de narcolepsia tipo 1, que era la asociada al déficit de orexina, sus neuronas hipocretinérgicas ya han sido atacadas y destruidas por completo por lo tanto se perdería la diana principal de este tratamiento y habría que buscar otras posibles zonas de actuación a nivel de SNC. Partiendo de esa base surge entonces la idea de los **trasplantes** de neuronas hipocretinérgicas(8). Si funcionara, la principal desventaja posiblemente sería la necesidad de abordajes quirúrgicos. Por el momento solamente unas pocas células trasplantadas consiguen sobrevivir en los modelos animales aunque las que lo hacen parecen funcionales a nivel secretor.



Desgraciadamente, hasta que no se consiga la viabilidad de los injertos no se podrá determinar con seguridad si se trata de una solución factible para tratar los síntomas de la narcolepsia.(8)

Tanto la ingeniería genética como el injerto de células secretoras de hipocretina son dos líneas de investigación que apenas han comenzado a dar sus primeros pasos pero con ayuda del progreso científico y un trabajo duro podrían llegar a convertirse en el futuro en las terapias que curen definitivamente la narcolepsia.

Ya para concluir y a modo de resumen del manejo de la narcolepsia citamos las recomendaciones de la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM – American Academy of Sleep Medicine) que se basan en tres pilares fundamentales:

1. Cuantificar la ESD del paciente (por ejemplo mediante el test de Epworth) e intentar reducirla utilizando los tratamientos disponibles
2. Facilitar el diagnóstico realizando una correcta evaluación del sueño del paciente y elaborando una historia clínica centrada en ello.
3. Disminuir al máximo los efectos nocivos derivados de la narcolepsia, intentando asegurar el buen cumplimiento terapéutico, detectando y documentando las comorbilidades que puedan ir surgiendo y aconsejando al paciente sobre las medidas de precaución pertinentes.(31)



## 5. CONCLUSIONES

1. La mayoría de las patologías del sueño son enfermedades crónicas que se asocian a aumento de la morbilidad y del gasto sanitario. Son por tanto un **problema de Salud Pública**.(2) Una buena educación, con programas de promoción de la higiene del sueño y un abordaje coordinado cuya base se sitúe en la consulta de Atención Primaria podría beneficiar mucho a estos pacientes y al sistema de salud.
2. El **HLA DQB1\*0602** es el haplotipo que más relación ha demostrado con la narcolepsia tipo 1, lo cual sentó las bases para considerarla una **enfermedad autoinmune**. Aunque su presencia no es suficiente para diagnosticar la enfermedad sí que sirve como apoyo al diagnóstico.
3. Existen pruebas de posibles “**detonantes de la enfermedad** en sujetos predispuestos” (infecciones). Identificar dichas situaciones es clave en la prevención primaria de la enfermedad. Por ejemplo llegado el momento quizá podría tiparse el HLA de todos los recién nacidos y, si presentaran el de riesgo, entrar en programas de vigilancia y educación de las familias desde atención primaria o incluso programas de vacunación específicos.
4. Los síntomas de la narcolepsia pueden ser muy variables entre pacientes. Es por eso que ya se han comenzado a implementar **estrategias individualizadas** de tratamiento. No hay que olvidar que los síntomas de la narcolepsia acarrear consecuencias nocivas (psicológicas, físicas, accidentes...) que ponen en peligro el bienestar del paciente. **Un tratamiento efectivo es la base de un buen manejo del resto de comorbilidades**.
5. Los medicamentos más innovadores a día de hoy son los antagonistas del receptor H3 de la histamina, nuevos inhibidores de recaptación de monoaminas
6. **La inmunología** es un área que está experimentando un gran desarrollo. Aun no se conoce con exactitud el papel de las CPA, ni en qué momento ni porqué se comienzan a activar los linfocitos T en sujetos predispuestos, ni si son causa o son mantenedores o agravantes(19). Más investigación en esta dirección sería necesaria para comprender la patogénesis e idear tratamientos potencialmente curativos. Si se encontrara el anticuerpo responsable (investigaciones con TRIB2), los tratamientos podrían dirigirse a inducir una inmunotolerancia del antígeno desencadenante.(18)
7. No existe todavía cura para la narcolepsia. Si se consigue que la **orexina sintética o agonistas** de la misma atraviesen la barrera hematoencefálica y den buenos resultados, podrían suponer la aparición de un tratamiento crónico dirigido contra el déficit concreto, como ocurre por ejemplo en el caso de la T4 y el hipotiroidismo. La vía intranasal, que consigue evitar la BHE, es la que está ofreciendo resultados más alentadores.
8. El injerto de células madre o las terapias con ingeniería genética (en caso de que en un futuro se corrobore la presencia de alteraciones en algún gen), plantearán **alternativas potencialmente curativas**, algo impensable a día de hoy, pero no debemos olvidar que ambas técnicas deberán superar con éxito ciertas barreras éticas.
9. La **narcolepsia tipo 2** es menos severa pero continúa siendo un enigma y, aunque los avances en narcolepsia tipo 1 son revolucionarios, el siguiente paso será descifrar los mecanismos de producción de esta segunda variante.



## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Española de Narcolepsia (ASENARCO) [Internet]. [citado 1 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://asenarco.es/>
2. Monserrat JM, Puertas FJ. Patología Básica del Sueño. 1ª. GEA Consultoría Editorial SL, editor. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2015.
3. Lobo A. Trastornos asociados a disfunciones fisiológicas y a factores somáticos. II. Insomnio y disfunciones sexuales. En: Manual de Psiquiatría General. 1ª. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2013. p. 481-507.
4. Golden EC, Lipford MC. Narcolepsy: Diagnosis and management. *Clev Clin J Med*; 2018;85: 959-69.
5. Santamaría J, Iranzo de Riquer A. Trastornos del sueño. En: Agustí A, Brugada J, Campistol J, Carmena R, Carreres A, Estapé J, et al., editores. Medicina Interna Farreras - Rozman. 18ª. Barcelona: Elsevier España S.L.U.; 2016. p. 1321-6.
6. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14:540-5
7. Owens JA. Medicina del sueño. En: DRK Edición, editor. Nelson Tratado de Pediatría. 19ª. Barcelona: Elsevier España S.L.; 2013. p. 49-59.
8. Nepovimova E, Janockova J, Misik J, Kubik S, Stuchlik A, Vales K, et al. Orexin supplementation in narcolepsy treatment: A review. *Med Res Rev*. 2018; 1-15.
9. Mahoney CE, Cogswell A, Koralnik IJ, Scammell TE. The neurobiological basis of narcolepsy. *Nat Rev Neurosci*. 2019; 20:83-93.
10. Mieda M. The roles of orexins in sleep/wake regulation. *Neurosci Res*. 2017; 118: 56-65.
11. Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) [Internet]. [citado 1 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://enfermedades-raras.org/index.php/enfermedades-raras/listado-patologia>
12. Ohayon MM, Black J, Lai C, Eller M, Guinta D, Bhattacharyya A. Increased Mortality in Narcolepsy. *Sleep*. 2014; 7(3):439-444.
13. Ohayon MM, Black J, Krystal AD, Shapiro CM, Swick TJ, Bogan R, et al. Longitudinal study of narcolepsy symptoms in first, second, and third-degree relatives of simplex and multiplex narcolepsy families. *Sleep Med* [Internet]. 2019;53:88-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.06.015>
14. Miskoff JA, Chaudhri M. A Pediatric Case of Narcolepsy Presenting as Syncope. *Cureus*. 2018; 10(12): e3801
15. de Biase S, Gigli GL, Valente M. Important decisions in choosing the pharmacotherapy for narcoleptics. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;1-4.
16. PDB [Internet]. [citado 22 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.rcsb.org/pages/policies#References>
17. Liblau RS. Put to sleep by immune cells. *Nature*. 2018;562(7725):46-8.
18. Barateau L, Liblau R, Peyron C, Dauvilliers Y. Narcolepsy Type 1 as an Autoimmune Disorder: Evidence, and Implications for Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*. 2017;31(10):821-34.
19. Deerhake ME, Barclay WE, Shinohara ML. Are Neuropeptide-Reactive T Cells behind Narcolepsy? *Immunity*. 2018;49: 796-798.
20. Leiva S, Madrazo J, Podesta C. Narcolepsy with cataplexy and hyperthyroidism sudden appeared after H1N1 vaccination. *Sleep Sci*. 2018; 11(1):34-36
21. Latorre D, Kallweit U, Armentani E, Foglierini M, Mele F, Cassotta A, et al. T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons. *Nature*. 2018;562(7725):63-8.



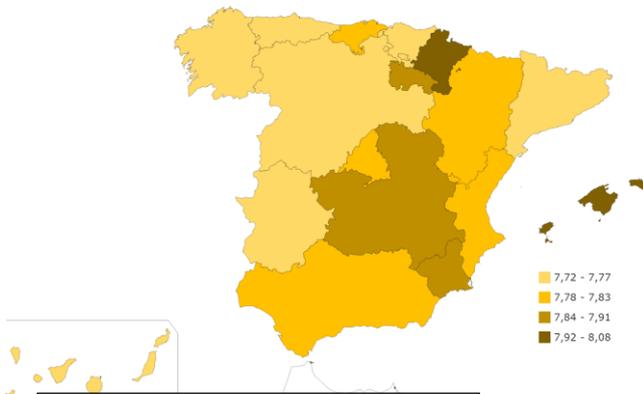
22. Degn M, Dauvilliers Y, Dreisig K, Lopez R, Pfister C, Pradervand S, et al. Rare missense mutations in P2RY11 in narcolepsy with cataplexy. *Brain*. 2017;140(6).
23. Sarkanen TO, Alakuijala APE, Dauvilliers YA, Partinen MM. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;38:177-86.
24. Luo G, Ambati A, Lin L, Bonvalet M, Partinen M, Ji X, et al. Autoimmunity to hypocretin and molecular mimicry to flu in type 1 narcolepsy. *Proc Natl Acad Sci*. 2018;115(52):E12323-32.
25. Szabo ST, Thorpy MJ, Mayer G, Peever JH, Kilduff TS. Neurobiological and immunogenetic aspects of narcolepsy: Implications for pharmacotherapy. *Sleep Med Rev*. 2019; 43: 23-36.
26. Black J, Reaven NL, Funk SE, McGaughey K, Ohayon MM, Guilleminault C, et al. Medical comorbidity in narcolepsy: findings from the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) study. *Sleep Med [Internet]*. 2017;33:13-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2016.04.004>
27. Abad VC, Guilleminault C. New developments in the management of narcolepsy. *Nat Sci Sleep*. 2017;9: 39-57.
28. Rocca FL, Pizza F, Ricci E, Plazzi G. Narcolepsy during childhood: An update. *Neuropediatrics*. 2015; 46: 181-198.
29. Romigi A, Vitrani G, Giudice T Lo, Centonze D, Franco V. Profile of pitolisant in the management of narcolepsy: Design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018; 12:2665-2675.
30. Morse AM, Kelly-Pieper K, Kothare S V. Management of Excessive Daytime Sleepiness in Narcolepsy With Baclofen. *Pediatr Neurol*. 2018;
31. Krahn LE, Hershner S, Loeding LD. Outcome Measure 1-Reduce Excessive Daytime Sleepiness [Internet]. Vol. 11, *J Clin Sleep Med [Internet]*. 2015. Disponible en: <http://www.uccs.edu/~lbecker/>,



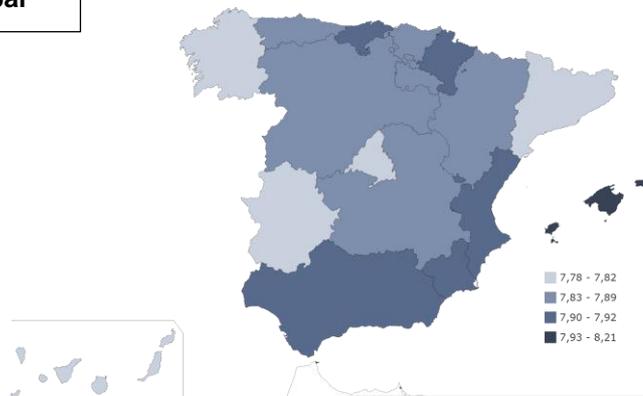
## ANEXO 1

**Instituto Nacional de Estadística (INE):** Una de las encuestas realizadas por el INE es la Encuesta Nacional de Salud. Tiene en cuenta muchos determinantes de salud, y entre ellos está las horas de descanso diarias, tanto nocturnas como en cualquier otro momento del día. Esta información se recoge de residentes en España mayores de 15 años cada 5 años. El INE advierte de que los datos de menores de 15 años son proporcionados por sus padres o tutores y por tanto pueden experimentar mayor incidencia de sesgos.

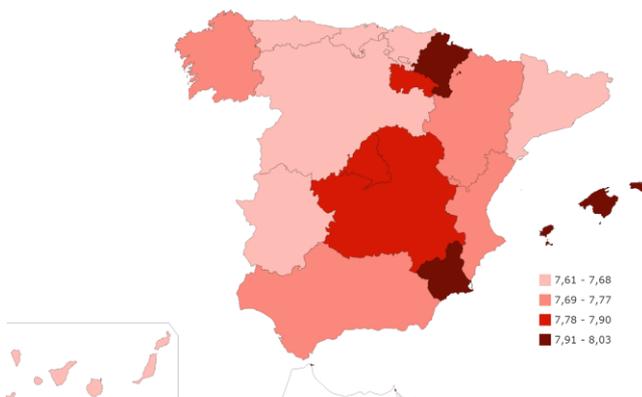
La última Encuesta Nacional de Salud, del año 2017, no posee datos sobre las horas de sueño y nos obliga a remontarnos a la realizada en el año 2012.



Media horas de sueño global



Media horas de sueño hombres



Media horas de sueño mujeres



## DETERMINANTES DE LA SALUD. CIFRAS ABSOLUTAS.

Nº medio de horas de sueño según sexo y comunidad autónoma. Media y desviación típica: Fuente: INE

	Media	Desviación típica		Media	Desviación típica
<b>AMBOS SEXOS</b>			<b>AMBOS SEXOS</b>		
Total	7,80	1,69	Aragón	7,82	1,81
<b>HOMBRES</b>			<b>HOMBRES</b>		
Total	7,86	1,65	Aragón	7,87	1,82
<b>MUJERES</b>			<b>MUJERES</b>		
Total	7,74	1,73	Aragón	7,77	1,79

Nº medio de horas de sueño según sexo y grupo de edad: Fuente INE

	Media	Desviación típica
<b>AMBOS SEXOS</b>		
Total	7,80	1,69
De 0 a 4 años	10,99	2,19
De 5 a 14 años	9,18	1,04
De 15 a 24 años	8,09	1,19
De 25 a 34 años	7,55	1,19
De 35 a 44 años	7,29	1,16
De 45 a 54 años	7,15	1,26
De 55 a 64 años	7,18	1,35
De 65 a 74 años	7,33	1,63
De 75 a 84 años	7,46	1,90
De 85 y más	8,10	2,26
<b>MUJERES</b>		
Total	7,74	1,73
De 0 a 4 años	11,08	2,26
De 5 a 14 años	9,22	1,04
De 15 a 24 años	8,11	1,16
De 25 a 34 años	7,57	1,22
De 35 a 44 años	7,34	1,21
De 45 a 54 años	7,11	1,27
De 55 a 64 años	7,03	1,33
De 65 a 74 años	7,09	1,67
De 75 a 84 años	7,26	1,84
<b>HOMBRES</b>		
Total	7,86	1,65
De 0 a 4 años	10,91	2,11
De 5 a 14 años	9,15	1,04
De 15 a 24 años	8,08	1,21
De 25 a 34 años	7,54	1,17
De 35 a 44 años	7,24	1,11
De 45 a 54 años	7,19	1,26
De 55 a 64 años	7,34	1,35
De 65 a 74 años	7,61	1,53
De 75 a 84 años	7,75	1,95
De 85 y más	8,31	2,36



## ANEXO 2

### - ESCALA DE SOMNOLENCIA DE EPWORTH -

Lista de 8 ítems donde el paciente debe responder en base a la probabilidad de quedarse dormido o adormilado en dichas situaciones siendo:

0	Nunca se quedaría dormido
1	Baja probabilidad de quedarse dormido
2	Probabilidad moderada de quedarse dormido
3	Alta probabilidad de quedarse dormido

Situación	Probabilidad de quedarse dormido
1. Sentado leyendo	
2. Viendo la televisión	
3. Sentado inactivo en un lugar público (ej: teatro)	
4. Como copiloto en un viaje en coche de una hora	
5. Tumbado por la tarde para descansar	
6. Sentado hablando con alguien	
7. Sentado después de comer en silencio (sin haber consumido alcohol)	
8. En un coche parado durante unos minutos debido al tráfico	

La puntuación oscila entre 0 y 24 puntos. Por debajo de 6 puntos se considera normal. De 7 a 8 puntos son considerados somnolencia media.

Por encima de los 9 puntos se considera somnolencia anómala y hace sospechar de la existencia de patología.

Modificado de: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. (1991)



- ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LA HIPERSOMNIA -

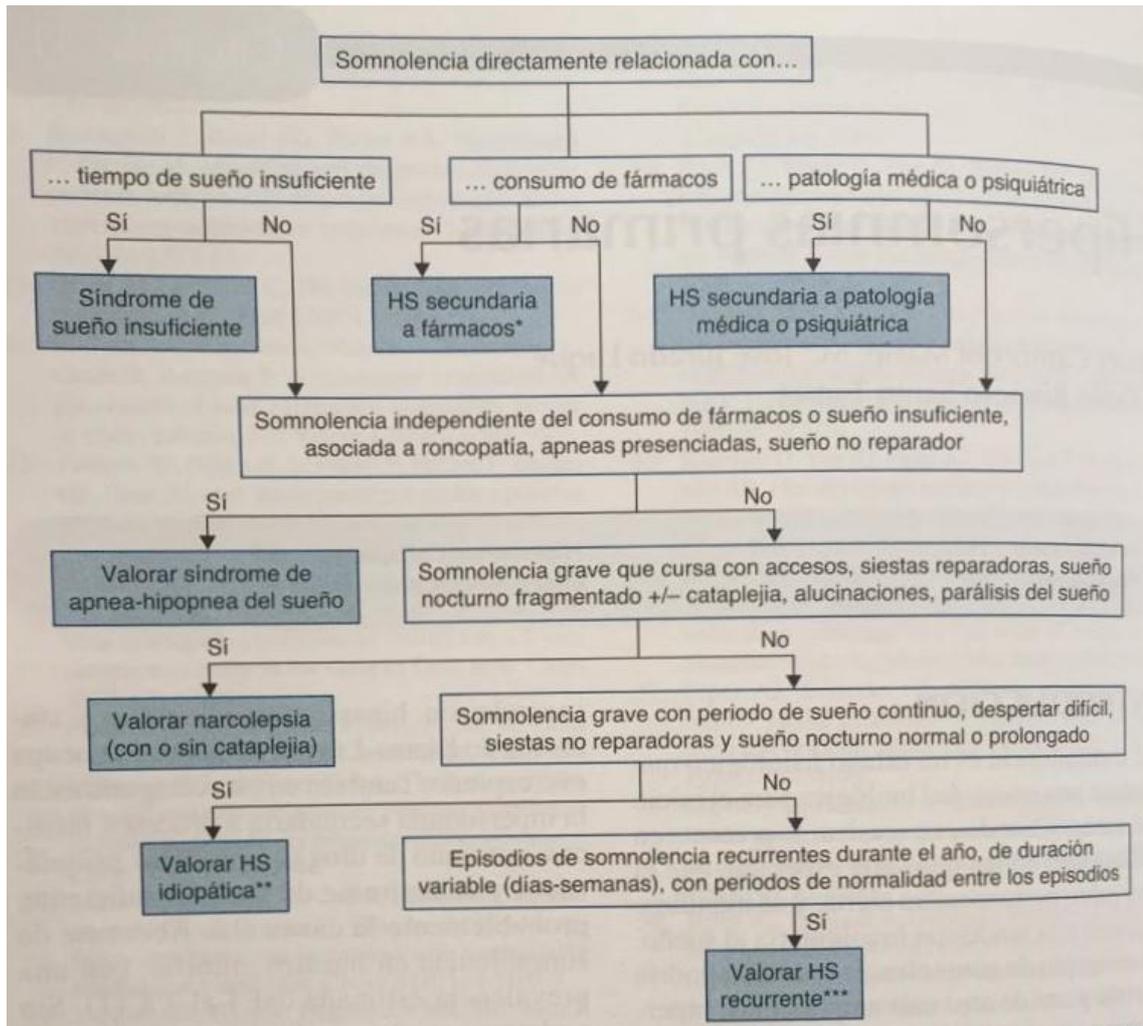


Imagen de *Patología básica del sueño (2015) (2)*