

Narcolepsia e hipersomnias idiopáticas

J.E. Martínez-Rodríguez, J. Santamaría

Servicio de Neurología. Hospital Clínic de Barcelona.

Correspondencia:

J. Santamaría

Servicio de Neurología

Hospital Clínic de Barcelona

Villarroel, 170. 08036 Barcelona

Resumen

La narcolepsia es una enfermedad crónica relacionada con una hipofunción del sistema hipocretina (orexina) que se cree es secundaria a una pérdida de las neuronas hipotalámicas que la sintetizan. Clínicamente se manifiesta como somnolencia excesiva diurna, síntomas de disregulación del sueño REM (cataplejía, parálisis de sueño y alucinaciones hipnagógicas) y sueño nocturno fragmentado. La asociación de hipersomnias con cataplejía es altamente sugestiva de narcolepsia pero no ocurre en todos los pacientes, al igual que la presencia de tres o más inicios de sueño en REM en el Test de latencias múltiples de sueño (MSLT). Unos niveles bajos de hipocretina en el líquido cefalorraquídeo tienen una especificidad y sensibilidad elevadas y pueden ser de ayuda en el diagnóstico. El tratamiento es sintomático: la hipersomnolencia con estimulantes y la cataplejía con antidepressivos. Es posible que en los próximos años dispongamos de agonistas que permitan restaurar la función hipocretinérgica de una manera práctica.

La hipersomnias idiopáticas es una entidad de causa desconocida caracterizada por la presencia de somnolencia excesiva sin otros síntomas acompañantes y cuyo diagnóstico se realiza por exclusión de otras enfermedades que produzcan somnolencia. Su tratamiento es sintomático, con estimulantes.

Palabras clave: Narcolepsia. Hipersomnias idiopáticas. Hipocretina.

Narcolepsia

La narcolepsia es una enfermedad crónica caracterizada por una regulación anormal del ciclo sueño/vigilia, originando una excesiva somnolencia diurna y manifestaciones anormales del sueño REM (cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas y/o hipnopómpicas). Los mecanismos centrales de control del sueño/vigilia están alterados en la narcolepsia, teniendo una función crucial en su fisiopatología el hipotálamo, y concretamente el sistema hipocretina/orexina.

Epidemiología

La narcolepsia no es una enfermedad rara. Estudios poblacionales dan un valor de prevalencia de 1 entre 2000-4000 habitantes^{1,2}, de lo que se deduce que probablemente es

Summary

Narcolepsy is a chronic disease produced by a dysfunction of the hypocretine (orexin) system usually secondary to a loss of the hypothalamic hypocretinergic neurons. Clinically, patients show diurnal hypersomnia together with symptoms of REM sleep dysregulation (cataplexy, sleep paralysis and hypnagogic hallucinations) and fragmentation of nocturnal sleep. The association of hypersomnia with cataplexy is highly suggestive of narcolepsy, but it does not occur in every patient, similarly to what happens with the presence of three or more sleep onset REM periods in the multiple sleep latency test (MSLT). Low levels of hypocretin in the cerebrospinal fluid have a high sensitivity and specificity for narcolepsy and can be helpful in the diagnosis. The treatment is symptomatic: hypersomnolence with stimulants and cataplexy with antidepressants. It is possible that in the near future hypocretine agonists will be available to treat the disease. Idiopathic hypersomnia is a disorder of unknown cause characterized by hypersomnolence in the absence of other symptoms. It is diagnosed only after excluding other possible causes of hypersomnia. Treatment is also symptomatic, with stimulants.

Key words: Narcolepsy. Idiopathic hypersomnia. Hypocretin.

una enfermedad infradiagnosticada. El inicio de la clínica suele ocurrir en la adolescencia, aunque puede debutar años más tarde según una distribución bimodal³, con igual afectación de ambos sexos. En nuestro ambiente se produce con frecuencia un retraso diagnóstico de varios años desde el inicio de la clínica⁴.

Casi todos los casos son esporádicos, aunque ocasionalmente se han descrito casos de narcolepsias secundarias a afectación del área hipotalámica por tumores, ictus o esclerosis múltiple⁵. Estudios en familiares de primer grado revelan un aumento del riesgo de narcolepsia, entre 10-40 veces, aunque sólo un 25-30% de gemelos monocigóticos son concordantes para narcolepsia⁶. Todo ello implicaría a factores ambientales que al interactuar sobre una base genética predisponente, participarían en el desarrollo de la enfermedad.

Narcolepsia y HLA

La narcolepsia es una de las enfermedades con más alta asociación a alelos específicos del HLA⁷, lo que sugiere una etiología autoinmune al igual que ocurre en otras enfermedades, como las artritis reumatoide, la diabetes tipo I o la esclerosis múltiple, entre otras. Sin embargo, no hay evidencias que apoyen esta hipótesis⁸.

El sistema HLA está involucrado en el reconocimiento de antígenos por medio de glicoproteínas expresadas en la superficie celular. Los genes que producen estas proteínas se agrupan en el brazo corto del cromosoma 6 en 3 subregiones: clases I, II y III. El HLA de clase II es expresado en células inmunes. La expresión alélica del sistema HLA es muy polimórfica, encontrando varios subtipos dentro de cada clase⁹.

Los alelos implicados en la narcolepsia varían según el grupo poblacional estudiado. En caucásicos y japoneses, la asociación más alta ocurre con el HLA de tipo II DQB1*0602, que se suele asociar por un desequilibrio de ligamiento al DR15¹⁰. Más del 90% de narcolépticos que presentan cataplejía tienen una asociación a estos alelos, y sólo un 70% de narcolepsia familiar y un 40% de narcolépticos sin cataplejía son DQB1*0602 positivos.

El sistema hipocretina/orexina

En 1998, dos grupos de investigación independientes describieron un nuevo sistema de neuropéptidos hipotalámicos con distintos procedimientos. El primer grupo los denominaron hipocretina 1 y 2 por su origen hipotalámico y su parecido a la hormona secretina¹¹ y el segundo, en cambio, orexina A y B¹² por su presumible función en la regulación del apetito. Los péptidos son sintetizados a partir de un gen situado, en humanos, en el cromosoma 17q21, que da origen a una molécula precursora, la preprohipocretina, de 131 aminoácidos. De ésta, deriva una molécula de 33 aminoácidos (hipocretina-1) y otra de 28 aminoácidos (hipocretina-2), ambas con gran conservación de la secuencia aminoacídica entre diversas especies estudiadas, lo que señala su importante función biológica. La hipocretina-1 contiene en su molécula 2 puentes disulfuro que le confieren una mayor estabilidad estructural, lo que a diferencia de la hipocretina-2, permitirá su detección en el Líquido cefalo-raquídeo (LCR).

Las neuronas hipocretinérgicas se sitúan exclusivamente en el hipotálamo, con un número entre 15000 y 80000, desde donde envían proyecciones a múltiples áreas del SNC, principalmente a áreas noradrenérgicas (locus coeruleus), monoaminérgicas (área tegmental ventral), serotoninérgicas (núcleos del rafe), e histaminérgicas (núcleos tuberomamillares), áreas todas ellas implicadas, entre otras funciones, en la regulación del sueño/vigilia^{13,14}. Existen 2 tipos de receptores postsinápticos, con una distribución prácticamente solapada en el SNC¹⁵.

La actividad hipocretinérgica tiene una función excitadora¹⁶, con un pico de secreción al final del periodo de vigilia tanto en especies diurnas como nocturnas. Las neuronas hipocretinérgicas están activas en periodos de vigilia según datos obtenidos mediante estudios de la expresión de c-Fos¹⁷, variaciones de inmunoreactividad para hipocretina-1 y RNA mensajero de preprohipocretina en protuberancia e hipotálamo¹⁸, y medición de concentraciones extracelulares de hipocretina en el hipotálamo^{19,20}.

El sistema podría tener una función de estabilización del estado de vigilia. Por medio del núcleo supraquiasmático, principal reloj biológico cerebral, el área hipocretinérgica recibe aferencias que mantienen un control circadiano sobre su función²¹. En primates, los niveles de Hcr-1 en LCR son mayores al final del periodo de vigilia o al inicio del sueño²², manteniéndose elevados si se prolonga la vigilia²³. En humanos, los valores fluctúan tan sólo un 10% a lo largo de las 24 horas. La alteración del sistema en la narcolepsia explicaría la incapacidad de estos pacientes de mantener periodos de vigilia o sueño de forma mantenida²⁴.

Algunos trabajos en ratones y gatos^{20,25}, han encontrado una mayor relación de la actividad hipocretinérgica con la actividad motora que con la vigilia. Sin embargo, un estudio reciente²⁶, realizado en monos (con un patrón de sueño/vigilia consolidado en una única fase al igual que en humanos), sólo encontró un efecto modulador de la actividad motora sobre el sistema hipocretinérgico, teniendo una mayor importancia su actividad favorecedora de la vigilia.

El sistema hipocretina también participa en el control de la vigilia en relación con la conducta alimentaria, aumentando su actividad en el ayuno. La actividad de neuronas hipocretinérgicas disminuye al exponerlas a glucosa y leptina, y aumenta por la grelina²⁷. De hecho, los pacientes con narcolepsia presentan ciertas anomalías metabólicas, como un aumento de incidencia de diabetes mellitus tipo I y un incremento del índice de masa corporal²⁸, y se han descrito niveles elevados de leptina en LCR de narcolépticos²⁹.

La primera evidencia de alteración del sistema hipocretina en la narcolepsia, fue encontrada en el modelo canino de la enfermedad, desarrollado en la década de los 70 en la universidad de Stanford. En el modelo canino, a diferencia del humano, la enfermedad se transmite de forma autosómica recesiva por un gen con alta penetrancia. Por técnicas de clonamiento posicional se aisló el gen mutado, identificándolo como el gen del receptor 2 del sistema hipocretina³⁰.

Unos meses después, en un modelo murino de narcolepsia se confirmó el anterior descubrimiento³¹. Ratones knock-out para la preprohipocretina, o bien de los distintos péptidos y receptores, presentaban una alteración de la regulación del sueño REM y ataques súbitos de pérdida de fuerza análogos a la cataplejía humana y canina. En la narcolepsia humana, el sistema hipocretina se encuentra alterado debido a una práctica ausencia de neuronas hipocretinérgicas en el hipotálamo posterior^{14,32}, lo que produce niveles bajos o indetectables de hipocretina-1 en LCR³³. Otras neuronas situadas en la misma zona del hipotálamo, como las productoras de melanocortina (MCH), están preservadas, lo que sugiere que el daño se produce de forma selectiva sobre las neuronas secretoras de hipocretina. No se han descrito en humanos mutaciones de los receptores de hipocretina u otros componentes del sistema ni desequilibrios de ligamiento, excepto un caso de inicio precoz HLA negativo con ausencia de Hcr-1 en LCR, consistente en una mutación del gen de la preprohipocretina³².

Clínica

Las manifestaciones clínicas de la narcolepsia se pueden agrupar en una tetra sintomatológica, aunque sólo un 10-15% de pacientes la presentan de forma completa^{4,34,35}.

Excesiva somnolencia diurna (ESD)

La hipersomnia de los pacientes con narcolepsia no es distinta a la que se encuentra en otras entidades con alteraciones del sueño, aunque una de sus características es que se suele aliviar tras un sueño de corta duración, con un intervalo de minutos a horas (siestas refrescantes). Es variable a lo largo del día, predominando en situaciones pasivas. A consecuencia de la hipersomnia, los pacientes pueden presentar *conductas automáticas*, en las que el paciente realiza acciones que posteriormente no recuerda debido a un menor estado de vigilia. Ocasionalmente, la hipersomnia se manifiesta como ataques de sueño incoercibles, sin sensación subjetiva premonitoria de somnolencia.

La cantidad de sueño de un paciente narcoléptico a lo largo de las 24 horas no es distinta de la de un sujeto normal. El problema principal estriba en una dificultad para mantener un estado de vigilia y/o sueño de forma continuada. Derivado de ello, presentan intrusiones de sueño en vigilia, y un sueño nocturno fragmentado (considerado en sí mismo como el quinto síntoma característico de la narcolepsia).

Cataplejía

La cataplejía consiste en episodios súbitos de atonía muscular desencadenada por emociones³⁶. La musculatura afecta puede ser generalizada, o bien, limitarse a grupos musculares determinados, como faciales o de extremidades. La respiración y los movimientos oculares nunca se ven afectados en los episodios de cataplejía. La pérdida de fuerza suele ser rápida, pero progresiva, por lo que los pacientes no suelen presentar traumatismos. El episodio dura generalmente unos segundos, aunque raramente pueden ser prolongados o muy frecuentes y desencadenados por estímulos leves, sobre todo si ha habido una retirada brusca de medicación anticatapléjica³⁷. El nivel de conciencia no está afectado en los episodios, aunque si son prolongados, el paciente puede llegar a dormirse.

El desarrollo de cataplejía suele ocurrir concomitantemente o unos años después de haberse establecido la hiper-

somnia. La cataplejía, aunque muy específica de narcolepsia, no es patognomónica, ya que también puede ocurrir en algunas enfermedades poco frecuentes como el síndrome de Prader-Willi, la enfermedad de Niemann Pick tipo C, la enfermedad de Norrie, el síndrome de Moebius, y en el síndrome paraneoplásico anti-Ma2^{38,39}.

Durante los episodios de cataplejía, la actividad de neuronas noradrenérgicas en el locus coeruleus cesa, disminuye la de neuronas serotoninérgicas, pero se mantiene a niveles similares a los de vigilia la actividad de neuronas histaminérgicas, lo que estaría en concordancia con la preservación de la vigilia durante los episodios⁴⁰. Estímulos emocionales intensos provocarían una reducción fisiológica de aferencias excitadoras sobre estas áreas, que en los pacientes narcolépticos, al carecer de la principal aferencia excitadora del sistema hipocretina, originaría un desequilibrio en el balance de neurotransmisión originando una atonía muscular⁴⁰.

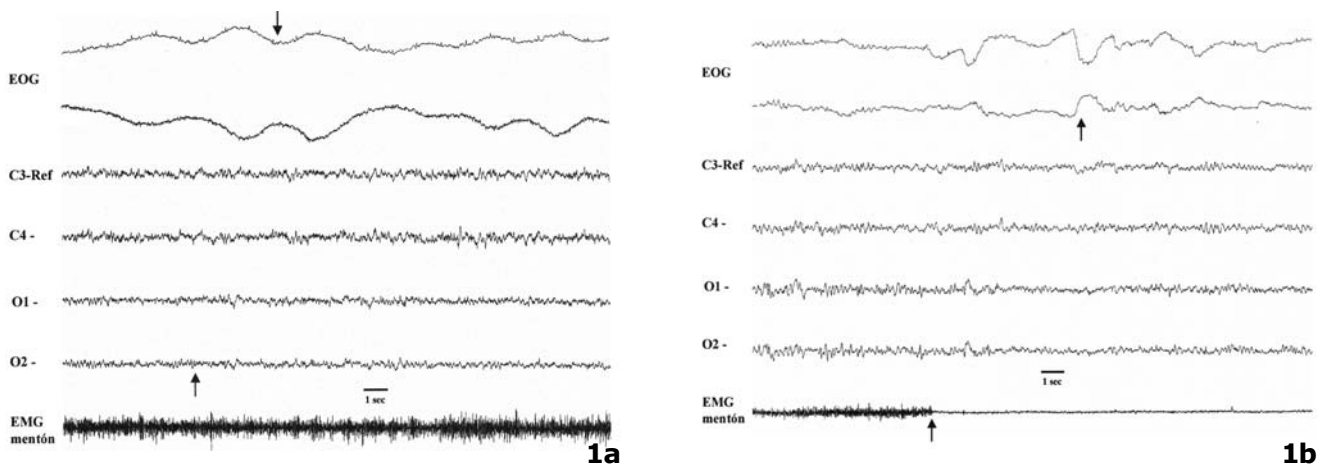
Parálisis de sueño y alucinaciones hipnagógicas / hipnopómpicas

Aunque característica de la narcolepsia, la parálisis de sueño puede ocurrir ocasionalmente en sujetos sanos. Al igual que la cataplejía, se considera una intrusión parcial del sueño REM en vigilia, originando una atonía muscular generalizada, respetando la musculatura diafragmática y ocular, pero característicamente ocurre bien al despertar (hipnopómpica) o al inicio del sueño (hipnagógica) y se puede acompañar de alucinaciones visuales o incluso auditivas. El episodio acaba espontáneamente tras unos segundos o minutos, o bien al estimular al paciente.

Diagnóstico

Según los criterios actuales, un paciente se diagnosticaría de narcolepsia si presenta excesiva somnolencia diurna con

Figura 1. Test de latencias múltiples de sueño (MSLT). Figura 1a. Inicio normal de sueño en fase I NREM. Al inicio de la época se aprecia ritmo alfa en canales occipitales (O1, O2). Al entrar en sueño desaparece el ritmo alfa (flecha inferior), se registran movimientos oculares lentos (flecha superior), pero la actividad EMG de mentón no se modifica. Figura 1b. Inicio de sueño en REM (SOREM) en un paciente narcoléptico. Se aprecia una atonía muscular en el registro electromiográfico del mentón (flecha inferior) junto con movimientos oculares rápidos (flecha superior)



EOG: electrooculograma. C3, C4, O1, O2: canales EEG centrales y occipitales, con referencia a orejas combinadas. EMG: electromiograma de mentón.

episodios de cataplejía y/o al menos 2 inicios de sueño en REM (SOREM) en el test de latencias múltiples de sueño (MSLT)⁴¹ (Figura 1).

Aunque la cataplejía es muy específica de la enfermedad, no siempre está presente. En ocasiones, sujetos sanos pueden reportar experiencias de "falta de fuerza" o "parálisis" que pueden llegar a ser difíciles de diferenciar por la historia clínica de una verdadera cataplejía.

La característica polisomnográfica de la narcolepsia es la presencia de SOREM en el MSLT. En esta prueba, se le da al paciente 4 ó 5 oportunidades para dormir durante 20 minutos cada 2 horas, entre las 9:30 y las 17:30 horas. Sin embargo, la presencia de SOREMs es relativamente inespecífica, pudiendo presentarse también en otras entidades con hipersomnía⁴². Un número mayor de dos SOREMs, en cambio, sería altamente sugestivo de narcolepsia. Sin embargo, hasta un 15% de narcolépticos tienen un MSLT sin presencia de SOREM⁴². Así mismo, el MSLT puede verse alterado por fármacos psicotrópicos, sobre todo por antidepressivos⁴³.

La determinación del sistema HLA ayuda al diagnóstico, pero tampoco es específico ya que entre un 12% y un 38% de la población normal puede ser positiva para el HLA DQB1*0602¹⁰.

Los niveles de hipocretina-1 en LCR guardan una buena correlación con la población neuronal hipotalámica⁴⁴. La determinación de hipocretina-1, dentro de un contexto clínico adecuado, ayudaría en el diagnóstico de casos problemáticos, presentando una sensibilidad de 87% y una especificidad de 99% para la entidad narcolepsia-cataplejía^{43,45}. Por lo general, otras hipersomnias tienen un valor de Hcrt-1 en LCR normal (mayor de 200 pg/ml).

Otras enfermedades en las que se han descrito niveles indetectables de Hcrt-1 en LCR son en el síndrome de Guillain-Barré⁴⁵ y en la encefalitis paraneoplásica anti-Ma2⁴⁶. Niveles reducidos, pero detectables, se han descrito en algunos pacientes con narcolepsia sin cataplejía, la distrofia miotónica y en la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, entre otras entidades^{45,47,48}.

Hipersomnía idiopática

El síndrome clínico de hipersomnía idiopática es una entidad mal definida en la que se encuadran hoy en día pacientes con excesiva somnolencia diurna sin una causa justificada. Es, por tanto, un síndrome "cajón de sastre" en el que probablemente se incluyan entidades con distintas fisiopatologías.

Existen dos formas, la monosintomática y la polisintomática, en la que los pacientes además de ESD presentan aumento de horas de sueño nocturno y dificultad en el despertar. No existen estudios epidemiológicos, pero el inicio clínico suele ocurrir a una edad variable y tiene una prevalencia aparentemente mayor que la narcolepsia. Característicamente, los pacientes presentan ESD y siestas prolongadas no refrescantes⁴⁹. La clínica suele persistir durante años, aunque se han descrito casos de resolución espontánea. No hay asociación a un HLA específico en estos pacientes. El MSLT demuestra en estos pacientes una latencia media de sueño menor de 10 minutos, pero es raro que esté tan reducida como en los narcolépticos.

Para clasificar un paciente con hipersomnía idiopática es preciso descartar antes otras causas de hipersomnía, como el

síndrome de apneas/hipopneas nocturnas, síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior, piernas inquietas, horas de sueño insuficientes, alteraciones psiquiátricas subyacentes como un síndrome depresivo, alteraciones metabólicas (hipotiroidismo) y narcolepsia. No obstante, existe un solapamiento clínico entre pacientes con narcolepsia, narcolepsia sin cataplejía, e hipersomnía idiopática⁴³. Se han descrito algunos pacientes clasificados como hipersomnía idiopática en los que los niveles de Hcrt-1 eran reducidos, lo que podría sugerir un espectro clínico continuo entre estas entidades, al menos en algunos pacientes.

Tratamiento

Para el tratamiento de la narcolepsia, se deben separar por un lado, la excesiva somnolencia diurna, y por otro lado la cataplejía. Para mejorar el control de ambos síntomas, es útil establecer unas medidas de higiene del sueño, realizando un patrón de sueño/vigilia lo más regular posible, evitando privaciones de sueño o cambios bruscos del ritmo circadiano como ocurre en los cambios laborales de turno. El realizar siestas cortas a intervalos estratégicamente situados, puede suponer un mejor control de los síntomas, incluso llegando a reducir considerablemente la necesidad de tratamiento farmacológico.

No obstante, el tratamiento es sintomático y no se dispone, hasta la fecha, de un tratamiento específico. Recientemente, en un modelo murino de narcolepsia, la expresión transgénica en el cerebro de una forma ectópica (extrahipotalámica) de preprohipocretina previene la aparición de cataplejía, al igual que tras la administración central de hipocretina-1⁵⁰. En un futuro, muy probablemente se podrán emplear agonistas del sistema hipocretina para un tratamiento más específico de los síntomas de la narcolepsia.

Tratamiento de la excesiva somnolencia diurna

Se basa en el uso de fármacos estimulantes. Los derivados anfetamínicos aumentan los niveles sinápticos de monoaminas al bloquear su recaptación⁵¹. El aumento de las concentraciones extracelulares de dopamina probablemente juegue un papel importante en el efecto potenciador de vigilia de estos fármacos⁵². El metilfenidato, a dosis de 10-60 mg/día, es uno de los más usados, debiendo tomarse al menos media hora antes de las comidas para facilitar su absorción. Es recomendable realizar descansos periódicos de la medicación, por ejemplo, descansando los fines de semana, para evitar la aparición de tolerancia⁵¹.

El modafinilo, fármaco estimulante cuyo mecanismo de acción no es bien conocido, pero que podría actuar a través de la activación del sistema dopaminérgico y/o hipocretinérgico⁵³, presenta una mayor vida media que el metilfenidato, pudiendo asociarse a éste o bien usarlo en monoterapia⁵⁴.

El tratamiento de la hipersomnía no es específico, pudiendo usarse todos estos fármacos tanto en la hipersomnía de pacientes con narcolepsia como en los afectos de hipersomnía idiopática.

Tratamiento de la cataplejía

Los fármacos anticatapléjicos actúan bloqueando de forma más o menos selectiva la recaptación de noradrenalina y disminuyendo la transmisión colinérgica, lo que en conjunto

inhibe el sueño REM. Los más usados son los antidepresivos tricíclicos (clomipramina, imipramina y protriptilina), a dosis inferiores a las utilizadas para la depresión. Como efectos indeseables frecuentes, destacan los anticolinérgicos (sequedad de boca, impotencia). Como segunda opción, se encuentran los inhibidores de la recaptación de serotonina, aunque son menos potentes.

El gamma-hidroxibutirato, metabolito del GABA que es usado ilícitamente como droga de abuso (éxtasis líquido), se ha demostrado que incrementa la continuidad del sueño nocturno, principalmente el no-REM, mejorando la cataplejía y parcialmente la somnolencia. Este fármaco debe darse en tomas fraccionadas, al acostarse y unas horas después del iniciar el sueño, debido a su corta vida media. A altas dosis puede producir náuseas y mareos, incontinencia urinaria y confusión⁶⁵.

Bibliografía

- Aldrich MS. Narcolepsy. *Neurology* 1992;42:34-43.
- Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the european general population. *Neurology* 2002;58:826-33.
- Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, Carlander B, Ondze B, Besset A et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 2001;57:2029-33.
- Chavez B, Santamaria J, Gonzalez LA, Ercilla G, Iranzo A. Síndrome narcoléptico. Estudio de un grupo de 53 pacientes. I congreso virtual iberoamericano de neurología. www.scn.es/cursos/Narcolepsia/Narcolepsia.htm
- Malik S, Boeve BF, Krahn LE, Silber MH. Narcolepsy associated with other central nervous system disorders. *Neurology* 2001;57:539-41.
- Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998; 50:S16-22.
- Honda Y, Asaka A, Tanaka Y, Juji T. Discrimination of narcolepsy by using genetic markers and HLA. *Sleep Res* 1983;12:254.
- Black JL, Krahn LE, Pankratz VS, Silber M. Search for neuron-specific and nonneuron-specific antibodies in narcoleptic patients with and without HLA DQB1*0602. *Sleep* 2002;25:719-23.
- Ling L, Hungs M, Mignot E. Narcolepsy and the HLA region. *J Neuroimmunol* 2001;117:9-20.
- Mignot E, Ling L, Rogers W, Honda Y, Qiu X, Lin X et al. Complex HLA-DR and .DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Genet* 2001;68:686-99.
- de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:322-27.
- 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. *Cell* 1998; 92:573-85.
- Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998;18:9996-10015.
- Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469-74.
- Trivedi P, Yu H, MacNeil D, Van der Ploeg LH, Guan X. Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS Lett* 1998;438:71-5.
- Van den Pol AN, Gao XB, Obrietan K, Kilduff TS, Belousov AB. Presynaptic and postsynaptic actions and modulation of neuroendocrine neurons by a new hypothalamic peptide, hypocretin/orexin. *J Neurosci* 1998;18:7962-71.
- Estabrooke IV, McCarthy MT, Ko E, Chou TC, Chemelli RM, Yanagisawa M et al. Fos expression in orexin neurons varies with behavioural state. *J Neurosci* 2001;21:1656-62.
- Taheri S, Sunter S, Dakin C, Moyes S, Seal L, Gardiner J et al. Diurnal variation in orexin-A immunoreactivity and prepro-orexin mRNA in the rat central nervous system. *Neurosci Lett* 2000;279:109-12.
- Yoshida Y, Fujiki N, Nakajima T, Ripley B, Matsumura H, Yoneda H et al. Fluctuation of extracellular hypocretin-1 (orexin-A) levels in the rat in relation to the light-dark cycle and sleep-wake activities. *Eur J Neurosci* 2001;14:1075-81.
- Kiyashchenko LI, Mileykovskiy BY, Maudment N, Lam HA, Wu MF, John J et al. Release of hypocretin (orexin) during waking and sleep states. *J Neurosci* 2002;22:5282-6.
- Abrahamsom EE, Leak RK, Moore RY. The suprachiasmatic nucleus projects to posterior hypothalamic arousal systems. *Neuroreport* 2001;12:435-40.
- Salomon RM, Ripley B, Kennedy JS, Johnson B, Schmidt D, Zeitzer JM et al. Diurnal variation of cerebrospinal fluid hypocretin-1 (Orexin-A) levels in controls and depressed subjects. *Biol Psychiatry* 2003;54:96-104.
- Zeitzer JM, Buckmaster CL, Parker KJ, Hauck CM, Lyons DM, Mignot E. Circadian and homeostatic regulation of hypocretin in a primate model: implications for the consolidation of wakefulness. *J Neurosci* 2003; 23:3555-60.
- Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001;24:726-31.
- Tortorolo P, Yamuy J, Sampogna S, Morales FR, Chase MH. Hypocretinergic neurons are primarily involved in activation of the somatomotor system. *Sleep* 2003;26:25-8.
- Zeitzer JM, Buckmaster CL, Lyons DM, Mignot E. Locomotor -dependent and -independent components to hypocretin-1 (orexin-A) regulation in a sleep/wake consolidating monkey. *J Physiol* 2004;557:1045-53.
- Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, Hara J, Tsujino N, Mieda N et al. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron* 2003;38:701-13.
- Schuld A, Hebebrand J, Geller F, Pollmacher T. Increased body-mass index in patients with narcolepsy. *Lancet* 2000;355:1274-5.
- Nishino S, Ripley B, Overeem S, Nevsimalova S, Lammers GJ, Vankova J et al. Low cerebrospinal fluid hypocretin (orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann Neurol* 2001;50:381-8.
- Ling L, Faraco J, Kadotani H, Rogers W, Lin X, Qui X et al. The REM sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor gene. *Cell* 1999;98:365-76.
- Chemelli RM, Willie JT, Sinton C, Elmquist J, Scammell TS, Lee C et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999;98:437-51.
- Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature* 2000;6:991-7.
- Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39-40.
- Parkes D. *Sleep and its disorders*. Philadelphia: Saunders WB, 1985.
- Martínez-Rodríguez JE, Iranzo A, Santamaria J. Narcolepsia. *Med Clin* 2002;119:49-54.
- Anic-Labat S, Guilleminault C, Kraemer HC, Meehan J, Arrignon J, Mignot E. Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep disorders patients. *Sleep* 1999;22:77-87.
- Martínez-Rodríguez JE, Iranzo A, Santamaria J, Genis D, Molins A, Silva Y et al. Estado de mal catapléjico inducido por la retirada brusca de clomipramina. *Neurología* 2002;17:113-6.
- Parkes JD. Genetic factors in human sleep disorders with special reference to Norrie disease, Prader-Willi syndrome and Moebius syndrome. *J Sleep Res* 1999;8 (Suppl 1):14-22.
- Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, Posner JB, Dalmau J. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol* 2001;50:339-48.
- John J, Wu MF, Boehmer LN, Siegel JM. Cataplexy-active neurons in the hypothalamus: implications for the role of histamine in sleep and waking behavior. *Neuron* 2004;42:619-34.
- American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, Revised*. Rochester, Minn: American Sleep Academy of Sleep Medicine; 2001.
- Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 1997;20:620-29.
- Santamaria J, Martínez-Rodríguez JE, Iranzo A, Ercilla G, Casamitjana R. Papel diagnóstico de la determinación de hipocretina-1 en LCR en la narcolepsia. LV reunión anual de la Sociedad Española de Neurología 2003. *Neurología* 2003;18:588-9.

44. Gerashchenko D, Murillo-Rodríguez E, Ling L, Xu M, Hallett L, Nishino S *et al.* Relationship between CSF hypocretin levels and hypocretin neuronal loss. *Exp Neurol* 2003;184:1010-6.
45. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, Okun M, Nevsimalova S, Overeem S *et al.* The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002;59:1553-62.
46. Overeem S, Dalmau J, Bataller L, Nishino S, Mignot E, Verschuuren J *et al.* Hypocretin-1 CSF levels in anti-Ma2 associated encephalitis. *Neurology* 2004;62:138-40.
47. Martínez-Rodríguez JE, Ling L, Iranzo A, Genis D, Martí MJ, Santamaría J *et al.* Decreased hypocretin-1 (orexin-A) levels in the cerebrospinal fluid of patients with myotonic dystrophy and excessive daytime sleepiness. *Sleep* 2003;26:287-90.
48. Vankova J, Stepanova I, Jech R, Elleder M, Ling L, Mignot E *et al.* sleep disturbances and hypocretin deficiency in Niemann-Pick disease type C. *Sleep* 2003;26:427-30.
49. Basetti C, Aldrich MS. Idiopathic hypersomnia. *Brain* 1997;120:1423-35.
50. Mieda M, Willie JT, Hara J, Sinton CM, Sakurai T, Yanagisawa M. Orexin peptides prevent cataplexy and improve wakefulness in an orexin neuron-ablated model of narcolepsy in mice. *PNAS* 2004;101:4649-54.
51. Mitler MM, Aldrich MS, Koob GF, Zarcone VP. Narcolepsy and its treatment with stimulants: ASDA standards of practice. *Sleep* 1994;17:352-71.
52. Wisor JP, Nishino S, Sora I, Uhl GH, Mignot E, Edgar DM. Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *J Neurosci* 2001;21:1787-94.
53. Engber TM, Koury EJ, Dennis SA, Miller MS, Contreras PC, Bhat RV. Differential patterns of regional c-fos induction in the rat brain by amphetamine and the novel wakefulness-promoting agent modafinil. *Neurosci Lett* 1998;43:88-97.
54. US modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy. *Neurology* 2000;54:1166-75.
55. U.S. Xyrem® Multicenter Study Group. A 12-month, open-label, multicenter Extension trial of orally administered sodium oxybate for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 2003;1:31-5.

“En la Alumni nos falta algo... nos faltas TÚ”

Alumni Navarrens
Universidad de Navarra

Hazte miembro-Alumni

Edificio Central. 31080 Pamplona. España. Tel. 948 425 600. Fax. 948 425 619. alumni@unav.es. www.unav.es/alumni