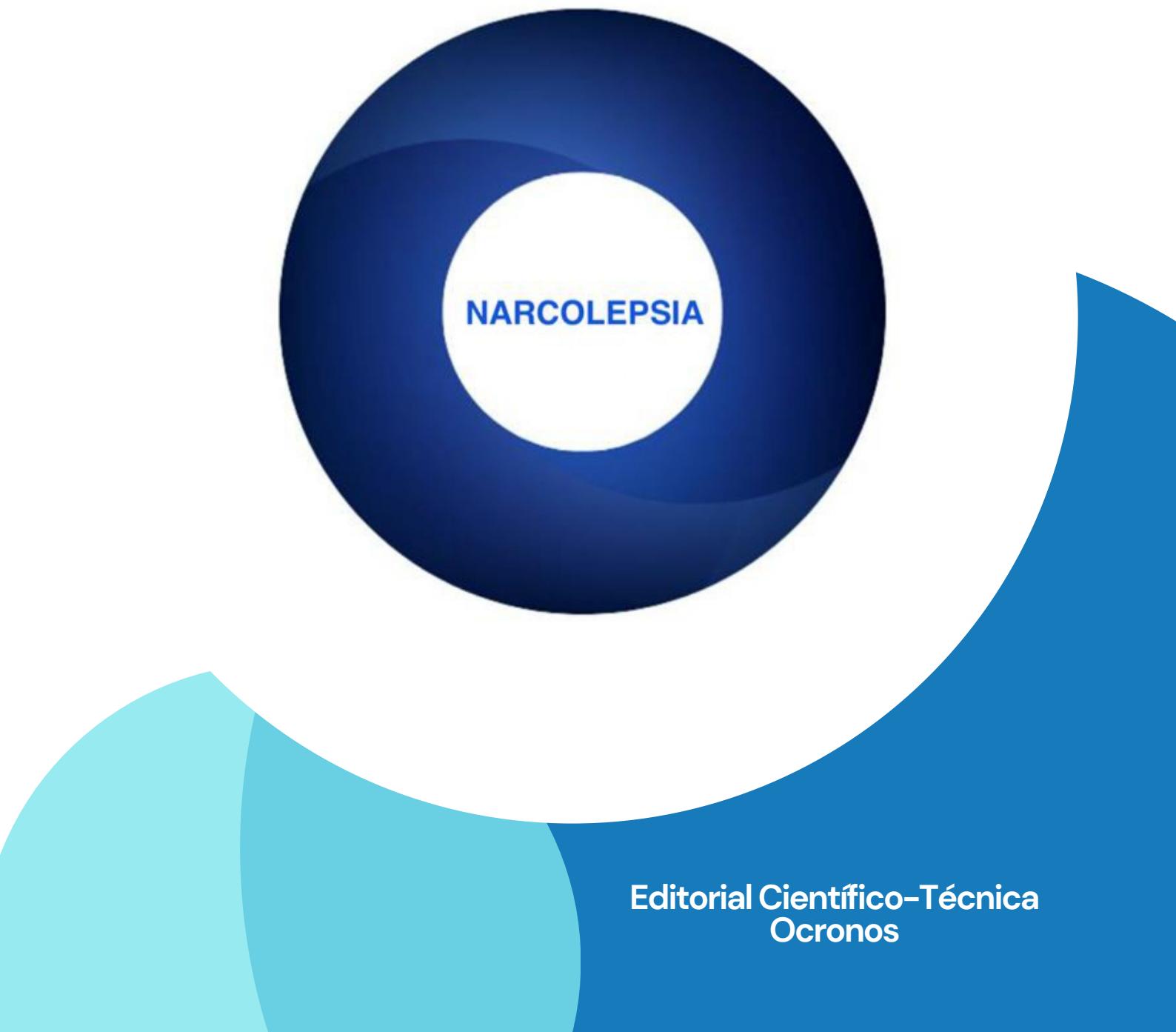


NARCOLEPSIA. PROTOCOLOS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DRA. M.^a ISABEL GARCÍA SOLANA

MÉDICO ESPECIALISTA NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA



NARCOLEPSIA

**Editorial Científico-Técnica
Ocronos**

Narcolepsia. Protocolos de diagnóstico y tratamiento

Dra. M.^a Isabel García Solana

Médico Especialista en Neurofisiología Clínica

Narcolepsia. Protocolos de diagnóstico y tratamiento

© Dra. M.^a Isabel García Solana

ISBN: 978-84-1142-372-4

Edita: Editorial Científico Técnica Ocronos

<https://ocronos.com>

Reservados todos los derechos.

Ni la totalidad ni parte de este libro puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información o sistema de reproducción, sin permiso previo y por escrito de los titulares del Copyright.

DRA. M.^a ISABEL GARCÍA SOLANA

Médico Especialista en Neurofisiología Clínica y Doctora en Medicina.

Actualmente (2023): trabaja en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA)

LinkedIn (2023):

<https://www.linkedin.com/in/dra-maría-isabel-garcía-solana-400728ab/>

FORMACIÓN ACADÉMICA:

1999 TITULO UNIVERSITARIO DE LICENCIADA EN MEDICINA Y CIRUGÍA (Cantabria)

2006 TÍTULO DE ESPECIALISTA DE NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

2009 DIPLOMA DE DOCTOR EN MEDICINA

2016 MÁSTER PROPIO SUEÑO: FISIOLOGÍA Y MEDICINA (Murcia)

2021 EXPERTO EN MEDICINA DEL SUEÑO

FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE SOCIEDADES DE MEDICINA DEL SUEÑO (FESMES)

2022 SOMNOLOGIST- EXPERT IN SLEEP MEDICINE

EUROPEAN SLEEP RESEARCH SOCIETY (ESRS)

2023 MÁSTER UNIVERSITARIO EN TRASTORNOS DEL SUEÑO (País Vasco)

ÍNDICE

1. DEFINICIÓN	9
2. RESEÑA HISTÓRICA	12
3. EPIDEMIOLOGÍA	15
3.1. Prevalencia en España	15
3.2. Incidencia y Prevalencia en Europa	15
3.3. Incidencia y Prevalencia en el mundo	16
3.4. Distribución por sexo y edad	17
4. ETIOLOGÍA	18
5. FISIOPATOLOGÍA	21
5.1. Sistema Hipocretinérgico	21
5.2. Sistema HLA	23
5.3. Narcolepsia Familiar	25
6. CLÍNICA	26
7. CLÍNICA EN LA NARCOLEPSIA INFANTIL	32
8. DIAGNÓSTICO	36
8.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE NARCOLEPSIA TIPO 1	37
8.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE NARCOLEPSIA TIPO 2	39
9. ESCALAS DE VALORACIÓN DIAGNÓSTICA	41
10. HALLAZGOS NEUROFISIOLÓGICOS	48
10.1. Polisomnografía Nocturna	48
10.2. Test de Latencias Múltiples de Sueño	52
10.3. Test de Mantenimiento de la Vigilia	54
10.4. Test de Osler	55

11. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y COMORBILIDAD	56
11.1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	56
11.2. COMORBILIDAD	57
12. TRATAMIENTO	59
12.1. Tratamientos actuales pacientes diagnosticados con narcolepsia en adultos	61
12.2. Tratamientos actuales para pacientes diagnosticados con narcolepsia en niños	70
13. ASPECTOS ÉTICOS	72
14. ENLACES DE INTERÉS Y BÚSQUEDAS EN INTERNET	74
14.1. Guías nacionales	74
14.2. Asociaciones Españolas	74
14.3. Guías Internacionales	75
14.4. Asociaciones Internacionales	76
14.5. Libros de referencia publicados por sociedades médicas	77
14.6. Investigadores destacados en el campo de la narcolepsia	78
14.7. Revistas científicas	79
14.8. Redes Sociales Académicas	80
14.9. Fuentes de búsquedas bibliográficas	82
BIBLIOGRAFÍA	84
ÍNDICE DE IMÁGENES	94
ÍNDICE DE TABLAS	95
ÍNDICE DE ACRÓNIMOS	96

**A mi familia, a mis amigos y sobre todo,
dedicado a los pacientes
sobre los que he aprendido mucho
a lo largo de mi vida.**

1. DEFINICIÓN

Según las últimas guías de diagnóstico y tratamiento españolas y europeas, la narcolepsia se define como un trastorno crónico del sueño que se manifiesta por la presencia de los siguientes síntomas principales:

- a. **Excesiva somnolencia diurna:** se trata de una necesidad irresistible de dormir durante el día, incluso después de una noche de sueño adecuada. La somnolencia puede ser tan intensa que interfiere con las actividades diarias normales.
- b. **Cataplejía:** es la pérdida repentina y transitoria del tono muscular voluntario, desencadenada por emociones fuertes como la risa, el susto o la sorpresa. Puede manifestarse como debilidad muscular leve o incluso provocar la pérdida total del tono muscular, lo que puede llevar a caídas. La cataplejía es uno de los síntomas más característicos de la narcolepsia.

Además de estos síntomas principales, también pueden estar presentes los siguientes síntomas secundarios:

- c. **Parálisis del sueño:** se refiere a la incapacidad de moverse o hablar durante el inicio o el final del sueño, acompañado en general de una sensación angustiante.
- d. **Alucinaciones hipnagógicas/hipnopómicas:** son alucinaciones visuales, auditivas o táctiles que ocurren al quedarse dormido (hipnagógicas) o al despertar (hipnopómicas). Estas alucinaciones suelen ser vívidas y pueden generar miedo.
- e. **Fragmentación del sueño:** los individuos con narcolepsia pueden experimentar un sueño nocturno fragmentado, despertándose frecuentemente durante la noche.

El diagnóstico de la narcolepsia se basa en la historia clínica detallada, la evaluación de los síntomas y la realización de pruebas adicionales, como el estudio del sueño mediante la prueba de Video-Polisomnografía (V-PSG) y el Test de Latencias Múltiples del Sueño (TLMS).

Es importante destacar que las guías de diagnóstico y tratamiento pueden variar ligeramente entre diferentes organizaciones médicas y distintos países, por lo que es recomendable consultar la información específica de cada región o país.

Según la tercera edición de la clasificación internacional de los trastornos del sueño (ICSD-3) de la American Academy of Sleep Medicine (AASM) del año 2014, la Narcolepsia está incluida en el grupo de las “Hipersomnias de origen Central”, definidas como un grupo de trastornos del sueño caracterizados por una somnolencia diurna excesiva y recurrente, a pesar de haber tenido una oportunidad adecuada para dormir durante la noche previa.

Estos trastornos se deben a una disfunción del sistema hipotálamo-hipofisario, que regula la regulación del sueño y la vigilia.

Los principales trastornos de hipersomnolencia central incluidos en la ICSD-3 son:

1. Narcolepsia tipo 1: La narcolepsia tipo 1 se caracteriza por una somnolencia diurna excesiva y episodios repentinos de pérdida de tono muscular llamados cataplejía, que están desencadenados por emociones fuertes.
2. Narcolepsia tipo 2: En la narcolepsia tipo 2, la somnolencia diurna excesiva es un síntoma principal, pero no hay cataplejía presente.
3. Hipersomnolencia idiopática: Se caracteriza por una somnolencia diurna excesiva sin explicación aparente, sin la presencia de otros trastornos del sueño o afecciones médicas que puedan explicarla.
4. Hipersomnias recurrentes:
 - a. Síndrome de Kleine-Levin
 - b. Hipersomnia catamenial (a veces omitida).

5. Trastorno del sueño relacionado con trastornos médicos: esclerosis múltiple, traumatismos craneoencefálicos, tumores cerebrales, apneas obstructivas del sueño no tratadas...etc.
6. Hipersomnia debido a fármacos o sustancias
7. Hipersomnia asociada a trastorno psiquiátrico
8. Síndrome de sueño insuficiente o Insuficiencia de Sueño
9. Síntomas aislados y variantes normales: “Long Sleeper” (largo dormidor)

El diagnóstico de los trastornos de hipersomnolencia central se basa en una evaluación clínica completa, que incluye la historia clínica del paciente, pruebas de sueño y evaluación de síntomas específicos.

2. RESEÑA HISTÓRICA

La narcolepsia es un trastorno del sueño que ha sido reconocido y estudiado durante varios siglos. A continuación, se presenta una breve reseña histórica de la narcolepsia:

- **Siglo XIX:** Los primeros informes sobre los síntomas de la narcolepsia aparecieron a principios del siglo XIX. En 1817, el médico francés Jean-Baptiste-Édouard Gélineau (Imagen 1) describió por primera vez los síntomas de la narcolepsia, a los que llamó "léthargie" y en 1880 acuñó el término de Narcolepsia, aunque en 1877 Westphal ya describía también dicha patología.
- **Siglo XX:** en 1902, el neurólogo alemán Karl Westphal (Imagen 2) también acuñó el término de "narcolepsia" para referirse a esta condición. Durante el siglo XX, se realizaron más investigaciones sobre la narcolepsia, y se reconocieron sus características distintivas, como la cataplejía y la parálisis del sueño.
- **Década de 1970:** se descubrió una asociación entre la narcolepsia y la falta de una sustancia química llamada hipocretina, también conocida como orexina. Se encontró que los pacientes con narcolepsia tenían niveles bajos de hipocretina en el líquido cefalorraquídeo.
- **Década de 1990:** se identificó un vínculo genético con la narcolepsia. Se descubrió que ciertas variantes genéticas, como el alelo HLA-DQB1*06:02, estaban asociadas con un mayor riesgo de desarrollar narcolepsia.
- **Años 2000:** se realizaron más investigaciones sobre los mecanismos subyacentes de la narcolepsia. Se encontró que la falta de hipocretina estaba relacionada con la destrucción de las células productoras de hipocretina en el hipotálamo.
- **Actualidad:** la investigación actual sobre la narcolepsia se centra en comprender mejor los mecanismos genéticos y neuroquímicos involucrados en la enfermedad, así como en el desarrollo de enfoques terapéuticos más efectivos para tratar los síntomas de la narcolepsia y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

A medida que avanzamos en nuestra comprensión de la narcolepsia, se espera que se realicen más avances en el diagnóstico y tratamiento de esta condición para brindar mejores opciones de manejo a las personas que la padecen.



Imagen 1. Jean-Baptiste-Édouard Gélineau (23 de diciembre de 1828 - 2 de marzo de 1906), fue el médico y neuropsiquiatra francés que describió por primera vez la narcolepsia.

Murió, a los 77 años, en Argelès-Gazost, Pirineos.



Imagen 2. Karl Friedrich Otto Westphal (23 de marzo de 1833, Berlín - 27 de enero de 1890, Kreuzlingen) fue un psiquiatra alemán de Berlín. Fue el primer médico en proporcionar una descripción clínica de la narcolepsia y la cataplejía (1877).

3. EPIDEMIOLOGÍA

3.1. Prevalencia en España

La epidemiología de la narcolepsia en España se basa en estudios epidemiológicos y datos recopilados a lo largo de los años.

La narcolepsia se considera una enfermedad rara, lo que significa que tiene una prevalencia relativamente baja en comparación con otras afecciones más comunes. Según los datos disponibles, se estima que la prevalencia de la narcolepsia en España es de alrededor de 20 a 50 casos por cada 100,000 habitantes.

Es importante tener en cuenta que la narcolepsia a menudo no se diagnostica o se diagnostica erróneamente, lo que puede afectar la precisión de las estadísticas de prevalencia. Además, la narcolepsia puede variar en su presentación clínica y grado de afectación, lo que también puede influir en los datos epidemiológicos.

Es importante destacar que la información sobre la epidemiología de la narcolepsia en España está sujeta a cambios a medida que se realicen más investigaciones y se recopilen datos más actualizados; se deberían consultar últimas publicaciones, estudios epidemiológicos de referencia, estudios de sueño y organizaciones de salud relevantes.

3.2. Incidencia y Prevalencia en Europa

La epidemiología de la narcolepsia en Europa muestra variaciones en la prevalencia y la incidencia de la enfermedad en diferentes países.

Según estudios y estimaciones, se estima que la prevalencia de la narcolepsia en Europa occidental es de alrededor de 20 a 70 casos por cada 100,000 habitantes. Algunos países, como Finlandia, muestran una prevalencia más alta, mientras que otros, como Grecia, tienen una prevalencia más baja.

En general, se estima que la incidencia anual de nuevos casos de narcolepsia en Europa es de aproximadamente 0.5 a 5 casos por cada 100,000 habitantes.

Factores genéticos: Se ha observado una asociación con el alelo HLA-DQB1*06:02 en diferentes poblaciones europeas. Este alelo está presente en aproximadamente el 85-95% de las personas con narcolepsia con cataplejía.

La narcolepsia a menudo está infradiagnosticada o diagnosticada erróneamente, lo que puede dificultar la obtención de datos precisos sobre su epidemiología en Europa. Sin embargo, en los últimos años, ha habido un mayor reconocimiento y conciencia de la enfermedad, lo que ha llevado a mejoras en el diagnóstico y registro de casos.

Es importante tener en cuenta que la epidemiología de la narcolepsia puede variar con el tiempo debido a cambios en el diagnóstico, la conciencia de la enfermedad y otros factores.

3.3. Incidencia y Prevalencia en el mundo

La incidencia y prevalencia de la narcolepsia a nivel mundial varían en diferentes regiones y países. Sin embargo, proporcionar cifras exactas sobre la incidencia y prevalencia de la narcolepsia a nivel mundial puede ser desafiante debido a las diferencias en la metodología de estudio, los criterios de diagnóstico y la disponibilidad de datos confiables en diferentes países.

Según estimaciones generales, se estima que la prevalencia de la narcolepsia en todo el mundo es de aproximadamente 0.02% a 0.18% de la población, lo que equivale a aproximadamente 2 a 18 personas por cada 10,000 habitantes.

La prevalencia puede variar según los criterios utilizados para el diagnóstico y las características de la población estudiada.

En cuanto a la incidencia, se estima que la narcolepsia afecta aproximadamente a 0.5 a 5 personas por cada 100,000 habitantes por año. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estas cifras pueden variar según los estudios y las poblaciones específicas estudiadas.

3.4. Distribución por sexo y edad

- Distribución por sexo: en general, se ha observado que la narcolepsia afecta por igual a hombres y mujeres en España. No hay una diferencia significativa en la prevalencia o incidencia entre los dos sexos.
- Distribución por edad: la narcolepsia puede comenzar en diferentes etapas de la vida, pero se ha observado que la mayoría de los casos de narcolepsia comienzan en la infancia, la adolescencia o en adultos jóvenes. La edad de inicio varía, pero se ha observado un pico en la adolescencia temprana y tardía, alrededor de los 15-25 años.

Sin embargo, es importante destacar que la narcolepsia puede desarrollarse a cualquier edad, incluyendo la infancia y la edad adulta.

En cuanto al diagnóstico, puede haber un retraso significativo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico adecuado de la narcolepsia en España, lo que puede afectar la distribución por edad en los estudios epidemiológicos.

Es importante tener en cuenta que la epidemiología de la narcolepsia puede variar en diferentes regiones y estar sujeta a cambios a medida que se realicen más investigaciones y se recopilen datos actualizados.

4. ETIOLOGÍA

La etiología exacta de la narcolepsia aún no se comprende por completo, pero se cree que es una enfermedad multifactorial en la que interactúan factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

- **Factores genéticos:** se ha demostrado que la narcolepsia tiene una predisposición genética. Se han identificado varios genes asociados con la enfermedad, siendo el más importante el gen HLA-DQB1*06:02 (Imagen 3), presente en aproximadamente el 85-95% de las personas con narcolepsia con cataplejía. Otros genes, como TCR alpha, TRA@, P2RY11, entre otros, también han sido identificados como factores de riesgo.

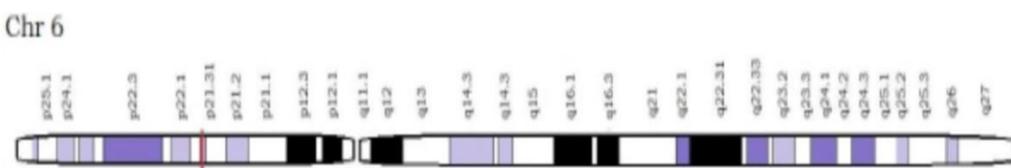


Imagen 3. HLA-DQB1

- **Hipocretina (orexina):** la falta de hipocretina, un neurotransmisor que regula la vigilia y el sueño es una característica distintiva de la narcolepsia. Se cree que la narcolepsia con cataplejía se debe a una destrucción selectiva de las células productoras de hipocretina en el hipotálamo. La causa de esta destrucción no está completamente entendida, pero se cree que podría estar relacionada con un proceso autoinmune.

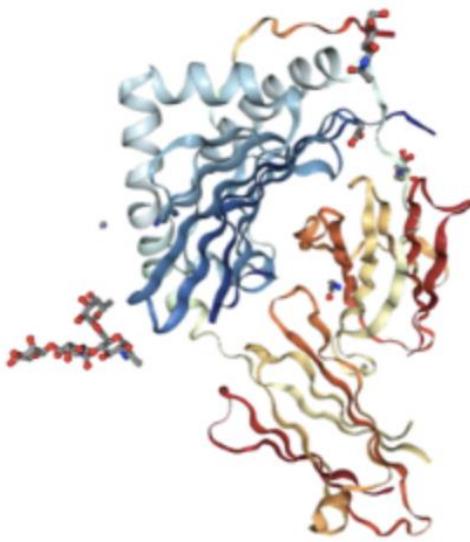


Imagen 4. Estructura cristalina de HLA-DQ0602 en enlace con un péptido de hipocretina.

- **Componente autoinmune:** se cree que el sistema inmunológico puede atacar de forma anómala a las células productoras de hipocretina, lo que conduce a su destrucción. Esto explicaría la falta de hipocretina en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con narcolepsia.
- **Factores ambientales:** se ha observado que ciertos factores ambientales pueden desencadenar los síntomas de la narcolepsia en personas genéticamente susceptibles muy posiblemente a través de una respuesta autoinmune que afecta las células productoras de hipocretina.
 - Infecciones virales: como la gripe H1N1, pueden desencadenar una respuesta autoinmune que afecta al sistema nervioso central y al sistema hipocretinérgico.
 - Estrés físico o emocional: puede desencadenar o agravar los síntomas de la narcolepsia en algunas personas.
 - Cambios hormonales: como los que ocurren durante la pubertad, el embarazo o la menopausia, pueden influir en la expresión de la narcolepsia en personas genéticamente susceptibles.

- Exposición a toxinas o sustancias químicas: puede tener un impacto en el sistema nervioso central y potencialmente afectar la regulación del sueño y la vigilia en personas con predisposición genética a la narcolepsia.
- Lesiones cerebrales: traumatismos craneoencefálicos o lesiones cerebrales pueden desencadenar o agravar los síntomas de la narcolepsia en personas genéticamente susceptibles.

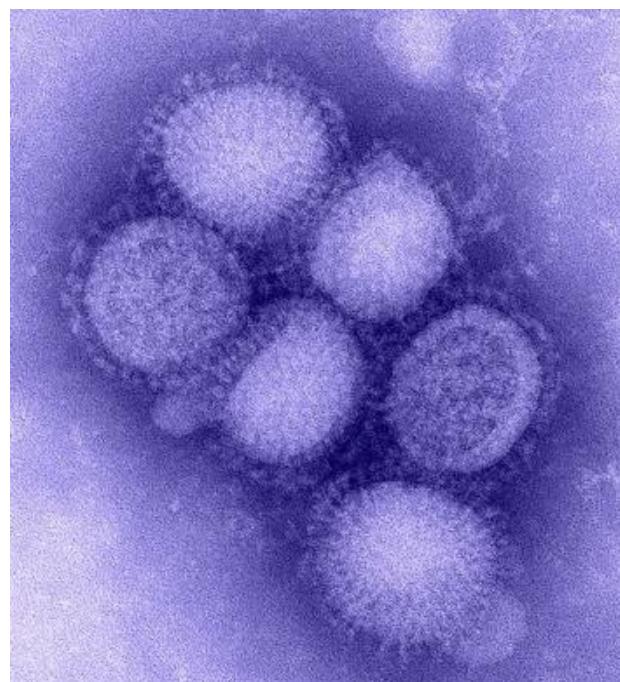


Imagen 5. Virus de influenza H1N1 tomada en el Laboratorio de Influenza CDC

Photo Credit: C. S. Goldsmith and A. Balish.

5. FISIOPATOLOGÍA

5.1. El “Sistema Hipocretinérgico”, también conocido como “sistema orexina”, desempeña un papel crucial en la fisiopatología de la narcolepsia. Las neuronas hipocretinérgicas se encuentran en el hipotálamo lateral y producen dos péptidos llamados hipocretina-1 (hcrt-1) e hipocretina-2 (hcrt-2), también conocidos como orexina A y orexina B, respectivamente.

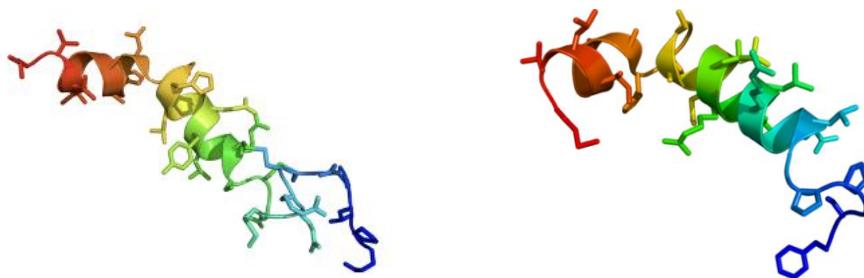


Imagen 6. Estructura de la fase soluble de la orexina A (izquierda) y B (derecha) por RMN basada en PDB*

(*) PDB= Protein Data Bank (Banco de Datos de Proteínas): es una base de datos de la estructura tridimensional de las proteínas y ácidos nucleicos. Estos datos, generalmente obtenidos mediante cristalografía de rayos X o resonancia magnética nuclear, están bajo el dominio público y pueden ser usados libremente. El PDB está supervisado por una organización llamada Worldwide Protein Data Bank (wwPDB).

La fisiopatología de la narcolepsia implica una disfunción en el sistema hipocretinérgico, que se caracteriza por una disminución o ausencia de hipocretina en el líquido cefalorraquídeo y una pérdida de las células productoras de hipocretina en el hipotálamo.

La falta de hipocretina tiene varias consecuencias importantes en el funcionamiento del sistema nervioso central, que contribuyen a los síntomas característicos de la narcolepsia:

- Regulación de la vigilia y el sueño: Las orexinas están involucradas en la promoción y el mantenimiento del estado de vigilia y la regulación del ciclo sueño-vigilia.

Actúan sobre los receptores de orexina en varias regiones cerebrales, incluyendo el hipotálamo, el tronco cerebral y la corteza cerebral, para aumentar el estado de alerta y promover la vigilia. La falta de hipocretina puede conducir a una disminución en la capacidad de mantenerse despierto y alerta durante el día, lo que resulta en excesiva somnolencia diurna en los pacientes con narcolepsia.

- Regulación del tono muscular: la falta de hipocretina puede conducir a una disfunción en los circuitos neuronales que controlan el tono muscular durante la vigilia, lo que resulta en la cataplejía, que es la pérdida súbita y temporal del tono muscular voluntario, generalmente desencadenada por emociones fuertes.
- Regulación del sueño REM: el sueño REM (rapid eye movements), que es el estado del sueño en el cual ocurren los sueños vívidos. La falta de hipocretina puede causar una disrupción en los mecanismos que regulan la transición adecuada entre el sueño REM y el sueño no REM, lo que puede resultar en fenómenos como la parálisis del sueño y las alucinaciones hipnagógicas o hipnopómicas.
- Regulación del apetito y la alimentación: estos péptidos promueven la ingesta de alimentos y estimulan la actividad de las neuronas productoras de melanocortina, que están involucradas en la regulación del apetito y la saciedad. La disfunción del sistema orexina puede contribuir a trastornos relacionados con la alimentación, como la obesidad y la anorexia.
- Regulación del sistema cardiovascular: las orexinas también tienen efectos sobre el sistema cardiovascular, aumentan la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

- Regulación del estrés y la respuesta emocional: se ha observado que niveles elevados de orexina se asocian con una mayor respuesta al estrés y la activación del sistema de respuesta al estrés.

Referencias bibliográficas sobre la implicación del sistema hipocretinérgico en la narcolepsia (1-10).

5.2. Implicación del Sistema HLA

El carácter genético de la narcolepsia se intuyó desde la primera observación de Westphal en 1877 ya que la madre de su paciente padecía los mismos problemas que el hijo.

El sistema HLA (antígeno leucocitario humano) desempeña un papel importante en la narcolepsia, ya que se ha observado una asociación genética entre ciertos alelos HLA y un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. En particular, se ha identificado una fuerte asociación entre la narcolepsia con cataplejía y el alelo HLA-DQB1*06:02.

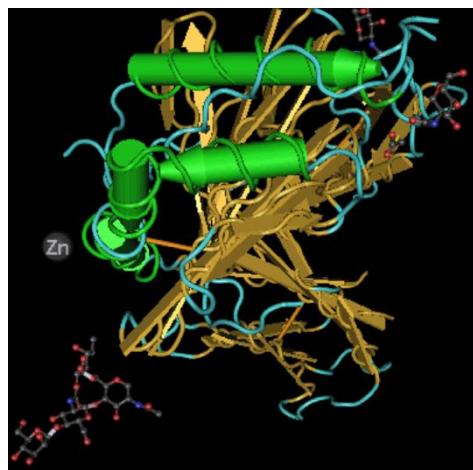


Imagen 7. Estructura cristalina de HLA-DQ 0602

Molécula codificada por DQA1*0102/DQB1*0602 en unión con el péptido hipocretina (orexina).

El alelo HLA-DQB1*06:02 es más común en individuos con narcolepsia en comparación con la población general. Se estima que hasta el 90-98% de los pacientes con narcolepsia con cataplejía llevan este alelo, lo que lo convierte en un marcador genético importante, si bien aunque se considera un factor de riesgo genético, no es suficiente para desarrollar narcolepsia por sí solo. Se cree que la interacción entre factores genéticos y ambientales desempeña un papel en el desarrollo de la enfermedad.

El mecanismo exacto de cómo el alelo HLA-DQB1*06:02 está implicado en la narcolepsia no está completamente comprendido. Se ha propuesto que la presencia de este alelo puede aumentar la susceptibilidad a la enfermedad al influir en la respuesta inmunológica y la destrucción de las células productoras de hipocretina en el hipotálamo.

Es importante destacar que, aunque la asociación entre el alelo HLA-DQB1*06:02 y la narcolepsia es alta, no todas las personas con este alelo desarrollarán la enfermedad. La homocigosis para el alelo DQB1*0602 aumentaría la susceptibilidad para padecer la enfermedad pero no su gravedad. Del mismo modo, algunas personas sin este alelo también pueden desarrollar narcolepsia. Esto indica que hay otros factores genéticos y ambientales involucrados en la compleja etiología de la narcolepsia.

También se conoce un vínculo significativo entre este y alelos específicos de la hormona concentradora de melanina (MHC). Se observa una asociación especialmente fuerte con HLA-DR2, es decir, con el alelo 2 del locus HLA-DR. Los individuos con el marcador DRB1*1501 (alelo más específico del antígeno DR2) tienen una probabilidad de desarrollar la enfermedad muy superior a la de los que carecen del mismo: es cien veces mayor en las personas con DR2 respecto de aquellas sin DR2 (riesgo relativo aproximado).

Asimismo se han reportado hallazgos consistentes con un patrón de herencia dominante (con penetrancia incompleta) de un hipotético gen de susceptibilidad para la enfermedad. Se han señalado, en particular, tres loci del mapa genético asociados con la narcolepsia:

- En 21q22.3, NLC1A
- En 17q21, HCRT
- En 4p13-q21, NRCLP2

Referencias bibliográficas sobre la implicación del sistema HLA en la narcolepsia (11-20).

5.3. Narcolepsia familiar

La narcolepsia familiar se refiere a los casos en los que la enfermedad se presenta en varias personas de una misma familia, lo que sugiere una predisposición genética hereditaria. Los estudios genéticos han revelado ciertos hallazgos en relación con la narcolepsia familiar:

- Alelo HLA-DQB106:02: *Al igual que en la narcolepsia esporádica, se ha observado una asociación fuerte entre el alelo HLA-DQB106:02 y la narcolepsia familiar, presente en una proporción significativamente mayor en individuos afectados por la enfermedad en comparación con la población general.*
- Otros genes del sistema HLA: incluyen HLA-DQA1, HLA-DRB1 y HLA-DQA2, entre otros. Variaciones genéticas en estos genes pueden aumentar el riesgo de desarrollar narcolepsia en familias afectadas.
- Polimorfismos en otros genes: que pueden contribuir a la predisposición genética de la narcolepsia familiar. Algunos de estos genes incluyen T-cell receptor alpha (TCRA), TRA@, P2RY11, entre otros.
- Mutaciones en el gen del receptor de orexina (HCRTR2): se ha encontrado que están asociadas con casos raros de narcolepsia familiar. Estas mutaciones pueden alterar la función del receptor de orexina y afectar la regulación del sueño y la vigilia.

Es importante tener en cuenta que estos hallazgos genéticos en la narcolepsia familiar se basan en estudios y análisis genéticos realizados en poblaciones específicas. La complejidad de la enfermedad y la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales aún requieren una mayor investigación para comprender completamente la contribución genética en la narcolepsia familiar.

Referencias bibliográficas sobre narcolepsia familiar (21-30).

6. CLÍNICA

La “pentada” sintomática de la narcolepsia se refiere a un conjunto característico de cinco síntomas principales que se observan en pacientes con narcolepsia; sin embargo, no todos los pacientes con narcolepsia presentan todos los síntomas y la gravedad y la manifestación de estos pueden variar entre los individuos afectados.

1. Excesiva somnolencia diurna (ESD): es el síntoma más prominente de la narcolepsia presente en el 100% de los casos. Los pacientes experimentan una sensación abrumadora o ataques de sueño durante el día, incluso después de haber dormido lo suficiente durante la noche previa. Esta somnolencia puede ser tan intensa o incapacitante que interfiere con las actividades diarias y puede provocar episodios de sueño no deseado en situaciones inapropiadas.

Estas son algunas características distintivas de la hipersomnolencia diurna en la narcolepsia que ayudan a diferenciarla de otros trastornos del sueño y a establecer un diagnóstico adecuado:

- Intensidad extrema: puede resultar abrumadora y los ataques de sueño dificultar el funcionamiento diario normal. Los pacientes experimentan una sensación irresistible de sueño, lo que puede provocar que se queden dormidos en situaciones inapropiadas, como en el trabajo, en la escuela o incluso durante una conversación.
- Inicio temprano en la vida: generalmente comienza en la adolescencia o en la juventud temprana, aunque también puede manifestarse en edades más avanzadas. El inicio temprano de los síntomas es una característica distintiva de la narcolepsia en comparación con otros trastornos del sueño.

- Duración prolongada: los accesos de sueño pueden durar desde unos minutos hasta varias horas. A diferencia de una simple sensación de cansancio, la somnolencia en la narcolepsia no se alivia completamente con el sueño nocturno adecuado y los pacientes pueden experimentar episodios repetidos de somnolencia a lo largo del día, si bien las siestas programadas son especialmente reparadoras en estos casos.
- Involuntariedad: la somnolencia diurna es involuntaria e incontrolable y puede dificultar el cumplimiento de las responsabilidades diarias y la participación en actividades normales.
- Dificultad para mantenerse despierto: durante actividades monótonas o sedentarias, como leer, ver televisión o estar sentados en una reunión pudiendo puede interferir con el rendimiento académico, laboral y social, y puede afectar negativamente la calidad de vida de los pacientes.

2. Cataplejía: La cataplejía es un síntoma característico o específico de la narcolepsia tipo 1, presente hasta en el 70% de los casos y se define como la pérdida súbita y temporal del tono muscular voluntario, generalmente desencadenada por emociones fuertes; puede incluir emociones positivas como la risa o la sorpresa y emociones negativas como la tristeza, el enfado o el llanto. Puede manifestarse como debilidad muscular, flojedad en los músculos faciales, aflojamiento de las extremidades o incluso colapso total del cuerpo. Este síntoma puede no estar presente al comienzo de la enfermedad pero seguramente se instalará en la evolución de esta, dato importante a tener en cuenta en el diagnóstico.

El “estatus catapléjico” en la narcolepsia se refiere a la presencia continua o recurrente de episodios de cataplejía durante un período prolongado de tiempo y puede manifestarse de diferentes maneras en diferentes individuos.

Algunas características comunes del estatus catapléjico en la narcolepsia son las siguientes:

- Duración prolongada: a diferencia de los episodios de cataplejía individuales, que pueden durar segundos o minutos, el estatus catapléjico implica la presencia continua o recurrente de episodios de cataplejía durante un período de tiempo más prolongado, a veces durante horas, días o incluso semanas.

- Mayor frecuencia de los desencadenantes: desencadenantes emocionales que normalmente pueden desencadenar episodios de cataplejía son más frecuentes y pueden desencadenar una mayor cantidad de episodios.
- Mayor impacto en la calidad de vida: pueden interferir con las actividades diarias, lo que puede generar una disminución en la calidad de vida en general.
- Mayor necesidad de medicación y manejo de la cataplejía: es posible que los individuos requieran un aumento en la medicación para controlar los síntomas de la cataplejía, es importante implementar estrategias de manejo y adaptación, como evitar situaciones emocionalmente desencadenantes, practicar técnicas de relajación y buscar apoyo emocional.

Es importante destacar que el estatus cataplégico es una condición grave y potencialmente debilitante que requiere atención médica adecuada.

3. Parálisis del sueño: La parálisis del sueño es una experiencia percibida generalmente como angustiante en la que la persona es incapaz de moverse o hablar durante unos segundos o minutos, generalmente al inicio o al final del sueño y que se experimenta en el 20-50% de los casos. Aunque la persona está completamente consciente, la parálisis del sueño hace que se sienta atrapada y puede ir acompañada de alucinaciones visuales, auditivas o táctiles. El episodio generalmente puede ser abortado con la estimulación del paciente por terceros.

“La parálisis del sueño aislada” es un fenómeno en el que una persona experimenta una parálisis temporal del cuerpo al despertar o al quedarse dormido, sin estar asociada a otros síntomas de la narcolepsia u otros trastornos del sueño. Se considera un fenómeno relativamente común, que puede ocurrir en personas sin antecedentes de trastornos del sueño y se cree que está relacionada con la interrupción transitoria del ciclo de sueño REM y la transición entre los estados de sueño y vigilia. Puede ser desencadenada por factores como el estrés, la privación del sueño, los cambios en los patrones de sueño o la posición del cuerpo al dormir.

Algunas características de la parálisis del sueño aislada incluyen:

- Incapacidad para moverse: Durante la parálisis del sueño, la persona se encuentra consciente pero es incapaz de mover voluntariamente los músculos del cuerpo. Puede sentir una sensación de rigidez o pesadez en el cuerpo.
- Sensación de opresión en el pecho: que puede generar ansiedad o miedo y dificultar la respiración normal.
- Alucinaciones: algunas personas pueden experimentar alucinaciones visuales, auditivas o táctiles durante la parálisis del sueño.
- Duración breve: la parálisis del sueño aislada suele durar unos segundos o minutos, aunque puede sentirse como un tiempo más largo debido a la sensación de impotencia y la experiencia desagradable que puede generar.
- Recurrencia: algunas personas pueden experimentar episodios recurrentes de parálisis del sueño aislada, mientras que otras pueden tener solo un episodio aislado en su vida.

Si bien la parálisis del sueño aislada puede ser aterradora o desconcertante, generalmente no requiere tratamiento médico específico.

4. Alucinaciones hipnagógicas/hipnopómicas: las alucinaciones hipnagógicas ocurren durante la transición del estado de vigilia al sueño, mientras que las alucinaciones hipnopómicas ocurren durante la transición del sueño al estado de vigilia y pueden suceder en el 30-60% de los casos, variable según autores. Estas alucinaciones pueden ser vívidas y realistas, y pueden implicar ver, escuchar o sentir cosas que no están presentes en realidad.

Estas alucinaciones en la narcolepsia presentan ciertas características específicas:

- Naturaleza perceptual: lo que significa que involucran percepciones sensoriales, como ver, escuchar o sentir cosas que no están realmente presentes en el entorno; pueden ser visuales, auditivas o táctiles.
- Vívidas y realistas: lo que puede dificultar la distinción entre la alucinación y la realidad.
- Conciencia de la naturaleza irreal: muchas personas con narcolepsia son conscientes de que las experiencias son alucinaciones y no representan la realidad, sin embargo, esto puede variar entre individuos y en algunos casos las alucinaciones pueden generar confusión o temor.
- Temáticas diversas: pueden experimentar alucinaciones angustiantes o aterradoras, más neutrales o incluso placenteras.
- Relación con el estado de sueño: las alucinaciones hipnagógicas ocurren al comienzo del sueño, cuando la persona está en proceso de quedarse dormida, mientras que las alucinaciones hipnopómicas ocurren al final del sueño, cuando la persona está en proceso de despertar. Estas alucinaciones pueden estar asociadas con otros síntomas de la narcolepsia, como la parálisis del sueño.

Es importante destacar que las alucinaciones hipnagógicas e hipnopómicas en la narcolepsia son diferentes de las alucinaciones asociadas con trastornos psicóticos.

5. Fragmentación del sueño: hasta en el 70-80% de los casos, lo que significa que su sueño está interrumpido y se caracteriza por múltiples despertares durante la noche. Esto puede llevar a una calidad deficiente del sueño y contribuir aún más a la somnolencia diurna excesiva.

La fragmentación del sueño en la narcolepsia se manifiesta de diferentes maneras:

- Despertares frecuentes: pueden ser breves y no necesariamente conscientes, pero interrumpen la continuidad del sueño.
- Sueño ligero: la polisomnografía en personas con narcolepsia a menudo muestra aumento de sueño superficial y descenso del sueño profundo en comparación con personas sin trastornos del sueño, debido a la fragmentación del sueño por despertares frecuentes.
- Microdespertares: además de los despertares completos pueden experimentar microdespertares, que son interrupciones breves del sueño que no siempre alcanzan el nivel de la conciencia plena.
- Alteraciones generales en el hipnograma: el hipnograma es un gráfico que muestra los diferentes estadios del sueño a lo largo de la noche. En la polisomnografía de un paciente con narcolepsia, el hipnograma puede mostrar un tiempo de inicio al sueño acortado, posibles acortamientos de la latencia del sueño Rem, mayor presencia de estadios de sueño REM y una transición rápida hacia el sueño REM al inicio del sueño o después de los despertares.

6. Conducta automática: síntoma auxiliar a veces presente en la Narcolepsia que consiste en continuar realizando una actividad a pesar de la somnolencia, con lo que el paciente puede quedarse dormido comiendo o incluso mientras camina.

Estas irregularidades contribuyen a la disrupción de los patrones normales del sueño y pueden contribuir a la somnolencia diurna excesiva y otros síntomas asociados con la narcolepsia. La polisomnografía y otros estudios de sueño son herramientas importantes para el diagnóstico y la evaluación de la narcolepsia, pero el diagnóstico completo debe basarse en una evaluación clínica integral.

7. CLÍNICA EN LA NARCOLEPSIA INFANTIL

7.1. La somnolencia diurna excesiva (ESD): es la clínica más frecuente de presentación, se caracteriza por una sensación abrumadora de sueño durante el día, incluso después de haber dormido adecuadamente durante la noche.

La somnolencia diurna excesiva en niños con narcolepsia puede presentar algunas características distintivas en comparación con los adultos con narcolepsia:

- Mayor dificultad para mantenerse despiertos: pueden experimentar episodios de somnolencia intensa y luchar por mantenerse despiertos en situaciones que requieren atención, como la escuela o las actividades extracurriculares.
- Mayor impacto en el rendimiento académico: pueden tener dificultades para concentrarse, prestar atención y retener información debido a la somnolencia persistente, lo que puede resultar en un rendimiento académico inferior.
- Mayor propensión a los microsueños: pueden experimentar microsueños durante las clases, las actividades sociales o incluso en momentos inapropiados, como durante una conversación o mientras realizan una tarea.
- Mayor susceptibilidad a las siestas: suelen tener una mayor necesidad de tomar siestas durante el día debido a la somnolencia excesiva. Estas siestas pueden proporcionar un alivio temporal de la somnolencia y mejorar el estado de alerta, aunque la somnolencia puede reaparecer después de un corto período de tiempo.
- Impacto en las interacciones sociales: con lo que pueden evitar participar en actividades sociales debido a la fatiga y la somnolencia, lo que puede generar sentimientos de aislamiento o dificultades para mantener amistades.

7.2. Cataplejía: la pérdida súbita y temporal del tono muscular voluntario, también puede estar presente en la narcolepsia infantil. Los niños pueden experimentar debilidad muscular repentina o colapsos breves en respuesta a emociones fuertes, como la risa, el llanto o el enfado.

La cataplejía en niños con narcolepsia puede presentar algunas características distintivas en comparación con los adultos con narcolepsia:

- Desarrollo temprano: la cataplejía puede manifestarse en la infancia o adolescencia temprana en niños con narcolepsia, incluso antes de que se presente la somnolencia diurna excesiva. En contraste, la cataplejía en adultos generalmente ocurre después de la aparición de la somnolencia diurna excesiva.
- Desencadenantes emocionales: en los niños los desencadenantes emocionales pueden ser más frecuentes y pueden incluir actividades cotidianas, como juegos o interacciones sociales, lo que puede generar dificultades en su participación en actividades normales.
- Manifestaciones sutiles y mayor variabilidad de los síntomas: la cataplejía en niños en lugar de colapsos completos o pérdida total del tono muscular, los niños pueden presentar debilidad muscular más leve o episodios breves de falta de fuerza en los músculos faciales o extremidades, protruyendo la lengua...etc.



Imagen 8. Niña con narcolepsia-cataplejía. Protrusión de la lengua característica de los episodios de cataplejía en niños y facies catapléjica (imágenes de registro de vídeo).

Fuente: <https://www.analesdepediatria.org/es-narcolepsia-con-sin-cataplejia-una-articulo-S1695403309004676>

7.3. Parálisis del sueño: La parálisis del sueño, una sensación de estar temporalmente incapaz de moverse o hablar al despertar o al quedarse dormido, también puede ocurrir en la narcolepsia infantil. Los niños pueden sentirse atrapados y asustados durante estos episodios.

La parálisis del sueño en niños con narcolepsia puede presentar algunas características distintivas en comparación con los adultos con narcolepsia:

- Mayor prevalencia: pueden ocurrir con mayor frecuencia en la infancia y la adolescencia, aunque también pueden presentarse en adultos.
- Mayor asociación con alucinaciones: En los niños la parálisis del sueño a menudo se acompaña de alucinaciones vívidas y pueden aumentar la sensación de miedo o ansiedad durante los episodios de parálisis del sueño.
- Respuestas emocionales diferentes: pudiendo experimentar mayor miedo o angustia durante la parálisis, lo que puede resultar en una mayor confusión, dificultad para manejar y comprender la experiencia.
- Mayor presencia de movimientos oculares rápidos (REM): esto puede ser identificado a través de la polisomnografía, que registra la actividad cerebral y ocular durante el sueño.

7.4. Alucinaciones hipnagógicas/hipnopómicas: las alucinaciones vívidas que ocurren durante la transición del sueño al estado de vigilia (hipnopómicas) o del estado de vigilia al sueño (hipnagógicas) también son características de la narcolepsia infantil y pueden ser visuales, auditivas o táctiles.

Las alucinaciones en niños con narcolepsia pueden presentar algunas características distintivas en comparación con los adultos con narcolepsia:

- Naturaleza fantástica: las alucinaciones en niños con narcolepsia tienden a tener una naturaleza más fantástica o imaginativa en comparación con los adultos. Pueden ver personajes de cuentos de hadas, criaturas míticas u otros elementos fantásticos en lugar de alucinaciones más realistas o cotidianas.

- Asociación con el estado de sueño: a menudo están más estrechamente relacionadas con el estado de sueño, especialmente con la transición entre la vigilia y el sueño. Generalmente son más comunes en los niños que en los adultos con narcolepsia.
- Vívidas y sensoriales: involucrando múltiples sentidos como la vista, el oído y el tacto. Pueden ver imágenes coloridas y detalladas, escuchar sonidos nítidos o incluso sentir sensaciones táctiles en su entorno alucinatorio.
- Mayor susceptibilidad a alucinaciones agradables: con más frecuencia experimentan alucinaciones placenteras, como encuentros con amigos imaginarios o experiencias sensoriales positivas.
- Mayor asociación con otros síntomas de narcolepsia: como la somnolencia diurna excesiva, la cataplejía o la parálisis del sueño. Estos síntomas pueden ocurrir en conjunto y contribuir a la experiencia global de las alucinaciones.

Algunos niños pueden experimentar solo somnolencia diurna excesiva sin otros síntomas notables. Además, los síntomas de la narcolepsia infantil pueden afectar el rendimiento académico, las relaciones sociales y la calidad de vida general del niño.

8. DIAGNÓSTICO

Según la tercera edición de la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3), los criterios diagnósticos generales para la narcolepsia son los siguientes:

- Presencia de somnolencia diurna excesiva (SDE): somnolencia excesiva y recurrente durante el día, con una duración de al menos 3 meses, que no se explica por una falta de sueño adecuado la noche previa.
- Presencia de cataplejía: pérdida súbita y reversible del tono muscular voluntario, que se desencadena por emociones fuertes.
- Presencia de al menos uno de los siguientes criterios:
 - a) Polisomnografía (PSG) anormal: el estudio de PSG nocturno debe mostrar una latencia del sueño REM más corta de lo normal (menos de 15 minutos) o la presencia de múltiples episodios de sueño REM durante la prueba.
 - b) Test de latencia múltiple del sueño (TLMS) anormal: el TLMS es un estudio diurno que evalúa la somnolencia y la tendencia a dormir.

Las normas para la realización del TLMS se recomendaron en 1992 por la Asociación Americana de Trastornos del Sueño y por la Academia Americana de Medicina del Sueño. La prueba consiste en dar la posibilidad al paciente de que duerma en varias oportunidades durante el día (siestas) y determinar la latencia media del sueño. Las siestas se suelen realizar 5 de 20 minutos cada una y separadas por intervalos de 2 horas.

Un TLMS anormal se define por una latencia media del sueño menor o igual a 8 minutos y 2 o más períodos de sueño Rem (SOREMP) en al menos dos de las cinco siestas realizadas durante el día en el TLMS.

La presencia de un SOREMP en los primeros 15 min tras el inicio de sueño en la PSG precedente puede reemplazar uno de los SOREMP en el TLMS.

TLM nº:.....	Hora/minutos	Procedimiento
5 min antes de la prueba		Tumbarse. Hacer calibraciones. Comprobar señales. Indicaciones generales
T0 (inicio del registro) H min	Apagar la luz. Iniciar el estudio
T1 H min	Primera época de sueño
R1 H min	Primera época en REM
TF: T1+15 min dormido H min	Fin de la siesta
TF: T0+20 min H min	Fin de la siesta si sobrepasa los 20 min desde que se inició el estudio

El paciente se debe levantar y mantenerse en vigilia hasta la próxima siesta.

Imagen 9. Resumen del protocolo habitual para realizar el TLMS.

8.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE NARCOLEPSIA TIPO 1

Los criterios diagnósticos de la narcolepsia tipo 1, también conocida como narcolepsia con cataplejía, según la tercera edición de la *Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3)* son los siguientes:

- Presencia de somnolencia diurna excesiva (SDE): somnolencia excesiva y recurrente durante el día, que no se explica por una falta de sueño adecuado la noche previa y tiene una duración de al menos 3 meses.
- Presencia de cataplejía: pérdida súbita y reversible del tono muscular voluntario, que se desencadena por emociones fuertes pudiendo variar desde debilidad muscular leve hasta una pérdida completa del tono muscular y llevar a la incapacidad de mantenerse en pie.
- Presencia de al menos uno de los siguientes criterios:

- a) Polisomnografía (PSG) anormal: el estudio de PSG debe mostrar una latencia del sueño REM más corta de lo normal (menos de 15 minutos) o la presencia de múltiples episodios de sueño REM durante la prueba.
- b) Test de latencia múltiple del sueño (TLMS) anormal: se define por una latencia media del sueño menor o igual a 8 minutos y 2 o más períodos de sueño Rem (SOREMP) en al menos dos de las cinco siestas realizadas durante el día en el TLMS.
La presencia de un SOREMP en los primeros 15 min tras el inicio de sueño en la PSG precedente puede reemplazar uno de los SOREMP en el TLMS.
- c) Presencia de marcadores genéticos de narcolepsia tipo 1: se puede realizar una prueba genética para detectar la presencia del antígeno del sistema de histocompatibilidad humano (HLA) DQB1*06:02, que se asocia con mayor frecuencia a la narcolepsia tipo 1.
- d) La Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM) propone el parámetro de la medición de hipocretinas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) para diferenciar los 2 tipos de narcolepsia reconocidos por la Clasificación Internacional de Trastornos de Sueño vigente, en la Narcolepsia tipo 1 los niveles de Hipocretina-1 en Líquido cefalorraquídeo (LCR) son inferiores a 110pg/ml o un tercio de la media de los valores en controles sanos, datos presentes en el 90% de los pacientes con cataplejía y en el 10% de los pacientes con narcolepsia sin cataplejía, siendo actualmente uno de los criterios diagnósticos de la narcolepsia tipo 1.

Exclusión de otras causas: Se deben descartar otras afecciones o trastornos del sueño que puedan causar los síntomas.

Es importante destacar que estos son los criterios diagnósticos específicos para la narcolepsia tipo 1, que incluye la cataplejía como síntoma clave.

8.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE NARCOLEPSIA TIPO 2

Los criterios diagnósticos de la narcolepsia tipo 2, también conocida como narcolepsia sin cataplejía, según la tercera edición de la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3) son los siguientes:

- Presencia de somnolencia diurna excesiva (SDE): somnolencia excesiva y recurrente durante el día, que no se explica por una falta de sueño adecuado la noche previa y tiene una duración de al menos 3 meses.
- Presencia de al menos uno de los siguientes criterios:
 - a) Polisomnografía (PSG) anormal: el estudio de PSG debe mostrar una latencia del sueño REM más corta de lo normal (menos de 15 minutos) o la presencia de múltiples episodios de sueño REM durante la prueba.
 - b) Test de latencia múltiple del sueño (TLMS) anormal: se define por una latencia media del sueño menor o igual a 8 minutos y 2 o más períodos de sueño Rem (SOREMP) en al menos dos de las cinco siestas realizadas durante el día en el TLMS.
La presencia de un SOREMP en los primeros 15 min tras el inicio de sueño en la PSG precedente puede reemplazar uno de los SOREMP en el TLMS.
 - c) Presencia de marcadores genéticos de narcolepsia tipo 2: se puede realizar una prueba genética para detectar la presencia del antígeno del sistema de histocompatibilidad humano (HLA) DQB106:02, que en la narcolepsia tipo 2, el HLA DQB106:02 está presente en menor proporción o no está presente.
 - d) La Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM) propone el parámetro de la medición de hipocretinas en LCR para diferenciar los 2 tipos de narcolepsia reconocidos por la Clasificación Internacional de Trastornos de Sueño vigente, en la Narcolepsia tipo 2 los niveles de Hipocretina-1 en Líquido cefalorraquídeo (LCR) no han sido determinadas o son superiores a 110pg/ml o un tercio de la media de los valores en controles sanos.

Exclusión de otras causas: Se deben descartar otras afecciones o trastornos del sueño que puedan causar los síntomas.

Es importante destacar que estos son los criterios diagnósticos específicos para la narcolepsia tipo 2, que se caracteriza por la ausencia de cataplejía.

A continuación se resumen los criterios diagnósticos de la Narcolepsia tipo 1 y tipo 2 (Tabla 1)

NARCOLEPSIA TIPO 1 (+ Cataplejía) A+B	NARCOLEPSIA TIPO 2 A+B+C+D+E
A: Somnolencia diurna excesiva de al menos 3 meses de evolución, o necesidad de siestas.	A: Somnolencia diurna excesiva de al menos 3 meses de evolución.
B: Uno de los siguientes criterios: - Cataplejía + TLMS positivo - Niveles de Hipocretina-1 indetectables en LCR < 110 pg/ml)	B: Ausencia de Cataplejía C: TLMS positivo D: No mediciones de los niveles de Hipocretina-1 o niveles normales en LCR E: Hipersomnolencia sin otra etiología demostrable

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Narcolepsia.

9. ESCALAS DE VALORACIÓN DIAGNÓSTICA

Existen varias escalas de evaluación clínica utilizadas en el diagnóstico y evaluación de la narcolepsia. Estas escalas son herramientas estandarizadas diseñadas para medir la severidad de los síntomas y evaluar el impacto de la narcolepsia en la vida diaria de los pacientes.

- ESCALA DE SOMNOLENCIA DE EPWORTH (ESS)

La Escala de Somnolencia de Epworth (Tabla 2) es una herramienta de evaluación utilizada para medir la somnolencia diurna percibida por el paciente.

Fue desarrollada por el Dr. Murray W. Johns en 1991 y se utiliza ampliamente en la evaluación de los trastornos del sueño, incluyendo la narcolepsia.

La escala consta de ocho situaciones comunes en las que una persona puede experimentar somnolencia diurna. Para cada situación, se le pide a la persona que califique su probabilidad de quedarse dormida usando una escala de 0 a 3, donde:

0 = No hay posibilidad de quedarse dormido

1 = Pequeña posibilidad de quedarse dormido

2 = Moderada posibilidad de quedarse dormido

3 = Alta posibilidad de quedarse dormido

Las ocho situaciones en las que se evalúa la somnolencia son:

- Sentado y leyendo.
- Viendo televisión.
- Sentado inactivo en un lugar público (por ejemplo, en el cine o una reunión).
- Como pasajero en un automóvil durante una hora sin parar.
- Acostado para descansar en la tarde cuando las circunstancias lo permiten.
- Sentado y charlando con alguien.
- Sentado tranquilamente después de un almuerzo sin alcohol.
- En un automóvil detenido por un corto período de tiempo en el tráfico.

La puntuación total de la escala puede variar de 0 a 24, y cuanto mayor sea la puntuación, mayor será la somnolencia diurna percibida. Una puntuación > 10 en la escala puede ser indicativa de la presencia de somnolencia excesiva y justificar una mayor evaluación para determinar la causa subyacente.

Señale la respuesta que más se parece a su situación actual

	Nunca se adormilaría	Pocas posibilidades de que se adormilase	Es posible que se adormilase	Grandes posibilidades de que se adormilase
Sentado leyendo	0	1	2	3
Viendo la televisión	0	1	2	3
Sentado inactivo, en un lugar público (teatro, cine, reunión)	0	1	2	3
Como pasajero en un coche durante 1 hora seguida	0	1	2	3
Descansando echado por la tarde cuando las circunstancias lo permiten	0	1	2	3
Sentado charlando con alguien	0	1	2	3
Sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol	0	1	2	3
En un coche, al pararse unos minutos en el tráfico	0	1	2	3

Tabla 2. Valoración de la hipersomnolencia diurna según la Escala de Epworth

Fuente: https://www.neumosur.net/files/ebooks/EB04-25_somnolencia.pdf

A continuación se muestra cómo se interpreta su puntuación:

0 a 10 = rango normal de somnolencia en adultos sanos

11 a 14 = somnolencia leve

15 a 17 = somnolencia moderada

18 a 24 = somnolencia severa

Esto ayudará a clasificar de la gravedad de hipersomnolencia diurna según criterio médico (Tabla 2).

ESD	Situaciones
	No somnolencia
Leve	Episodios ocasionales que ocurren en situaciones pasivas: viendo la televisión, de pasajero en un coche, leyendo. Tienen escasa repercusión sobre la actividad diaria del paciente
Moderada	Episodios frecuentes en circunstancias que requieren cierto grado de atención: cine, conciertos, teatro, reuniones. Tienen cierto impacto en su actividad diaria
Grave	Episodios frecuentes en situaciones activas: trabajando, conduciendo, hablando, comiendo. Tienen impacto significativo en las actividades habituales

Tabla 3. Clasificación de la gravedad de hipersomnolencia diurna según criterio médico.

Fuente: https://www.neumosur.net/files/ebooks/EB04-25_somnolencia.pdf

- **LA ESCALA DE SOMNOLENCIA DE EPWORTH PARA NIÑOS (ESS-CHAD)**

Es una adaptación de la Escala de Somnolencia de Epworth diseñada específicamente para evaluar la somnolencia diurna en niños. Esta escala se utiliza como una herramienta de evaluación para medir la probabilidad de que los niños se queden dormidos en diversas situaciones cotidianas.

Es importante destacar que la ESS-CHAD es una herramienta de evaluación que debe utilizarse junto con una evaluación clínica integral y otras pruebas diagnósticas para determinar el diagnóstico adecuado y el plan de tratamiento apropiado para el niño.

- ESCALA DE NARCOLEPSIA DE ULLANLINNA

Es un cuestionario de cuatro apartados sobre los dos síntomas principales: accesos de sueño y ataques de cataplejía. El punto de corte es 14, la sensibilidad es del 100% y la especificidad del 96,8%.

1. Cuando se ríe, se enfada, se asusta o en cualquier situación de excitación, ¿le sucede bruscamente alguno de los siguientes síntomas?

	Nunca	1-5 veces en toda mi vida	Mensualmente	Semanalmente	Diarialmente
Se le doblan las rodillas					
Se le abre la boca					
Se le cae la cabeza					
Se cae al suelo					

2. Por la noche, ¿cuánto tarda en dormirse?

	Más de 40 min	31-40 min	21-30 min	10-20 min	Menos de 10 min

3. ¿Duerme siesta?

No necesito	Me gustaría, pero no puedo	Dos veces/semana o menos	3 a 5 veces/semana	Diarialmente o casi

4. Durante el día, ¿se duerme sin querer?

	Mensualmente	Semanalmente	Diarialmente	Varias veces al día
Leyendo				
Viajando				
De pie				
Comiendo				

Tabla 4. Escala de Ullanlinna.

Fuente: https://www.neumosur.net/files/ebooks/EB04-25_somnolencia.pdf

- **ESCALA DE GRAVEDAD DE LA CATAPLEJÍA (CATAPLEXY SEVERITY SCALE, CAS):**

Es una herramienta de evaluación utilizada para medir la gravedad de los episodios de cataplejía en pacientes con narcolepsia.

La CAS consta de cinco ítems que describen diferentes situaciones en las que un paciente podría experimentar episodios de cataplejía.

Para cada ítem, el paciente o el cuidador (dependiendo de la edad y capacidad del paciente) califican la frecuencia y la gravedad de los episodios en una escala de 0 a 3, donde:

0 = Ausente

1 = Leve (rara vez ocurre y afecta solo una parte del cuerpo)

2 = Moderada (ocurre ocasionalmente y afecta varias partes del cuerpo)

3 = Severa (ocurre frecuentemente y afecta todo el cuerpo)

Los cinco ítems evalúan la gravedad de los episodios de cataplejía en diferentes situaciones, como durante el juego, la risa, la alegría, el enojo o al escuchar chistes.

La puntuación total de la escala puede variar de 0 a 15, y una puntuación más alta indica una mayor gravedad de los episodios de cataplejía.

Es importante destacar que la CAS es una herramienta de evaluación subjetiva y debe utilizarse junto con una evaluación clínica completa, incluyendo la historia clínica y otras pruebas diagnósticas, para determinar el diagnóstico y el manejo adecuado de la narcolepsia.

- **ESCALA DE IMPACTO DE LA NARCOLEPSIA EN LA CALIDAD DE VIDA: (NARCOLEPSY QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE, N-9):**

Es una herramienta de evaluación utilizada para cuantificar y comprender mejor cómo afecta la narcolepsia a varios aspectos de la vida del paciente.

La N-9 consta de nueve ítems que cubren diferentes áreas de la calidad de vida, incluyendo el bienestar físico, emocional y social del paciente, la fatiga diurna, la capacidad para llevar a cabo actividades diarias, la concentración, la satisfacción con el sueño y las relaciones sociales.

Para cada ítem, el paciente califica su nivel de acuerdo o desacuerdo con una serie de afirmaciones en una escala de cinco puntos, donde:

1 = Totalmente de acuerdo

2 = De acuerdo

3 = Indeciso

4 = En desacuerdo

5 = Totalmente en desacuerdo

La puntuación total de la N-9 puede variar de 9 a 45, y una puntuación más alta indica un mayor impacto negativo de la narcolepsia en la calidad de vida del paciente.

La escala puede ayudar a los profesionales de la salud a evaluar la gravedad del impacto de la narcolepsia y a identificar áreas específicas en las que se necesita intervención y apoyo para determinar el enfoque de tratamiento más adecuado

- **ESCALA DE EVALUACIÓN DE LOS SÍNTOMAS DE NARCOLEPSIA
(NARCOLEPSY SYMPTOM SEVERITY SCALE, NSS):**

Es una herramienta de evaluación clínica utilizada para medir la presencia y gravedad de los síntomas específicos de la narcolepsia.

Esta escala se enfoca en los síntomas característicos de la narcolepsia, que incluyen la somnolencia diurna excesiva, la cataplejía, las alucinaciones hipnagógicas e hipnopómicas, la parálisis del sueño y los trastornos del sueño nocturno.

La NSS consta de varios ítems que evalúan cada uno de los síntomas mencionados anteriormente. Para cada ítem, el paciente o el cuidador (dependiendo de la edad y capacidad del paciente) califican la presencia y gravedad del síntoma en una escala de 0 a 3, donde:

0 = Ausente

1 = Leve

2 = Moderado

3 = Severo

Una puntuación más alta indica una mayor gravedad de los síntomas de la narcolepsia y esto puede ayudar a los profesionales de la salud a determinar mejor el enfoque de tratamiento.

10. HALLAZGOS NEUROFISIOLÓGICOS

10.1. POLISOMNOGRAFÍA NOCTURNA (PSG)

La polisomnografía es una prueba diagnóstica que se realiza para evaluar diferentes parámetros durante el sueño de una persona. Durante la polisomnografía, el paciente pasa la noche en un laboratorio del sueño especializado o en un centro médico que cuente con equipos de monitoreo adecuados. Se colocan sensores en varias áreas del cuerpo del paciente para registrar distintas variables.

Algunos de los parámetros que se registran durante la polisomnografía incluyen:

- Electroencefalograma (EEG): mide la actividad eléctrica del cerebro y permite identificar las diferentes etapas del sueño, como el sueño No Rem y el sueño REM.
- Electromiograma (EMG): registra la actividad eléctrica de los músculos y ayuda a detectar la atonía muscular propia del sueño REM y la cataplejía en casos de narcolepsia. Se suele registrar el músculo masetero, mentoniano, extensor o flexores de los dedos y tibial anterior.
- Electrooculograma (EOG): mide los movimientos oculares y ayuda a determinar cuándo ocurren los movimientos rápidos de los ojos durante el sueño REM.
- Flujo de aire nasal/oral: se utilizan sensores para detectar el flujo de la respiración y evaluar posibles trastornos respiratorios del sueño, como la apnea del sueño.
- Termistor: es un dispositivo que se utiliza para medir diferencias de temperatura. Existen dos tipos principales de termistores:

- Termistor de coeficiente de temperatura positivo (PTC): la resistencia eléctrica aumenta a medida que aumenta la temperatura.
 - Termistor de coeficiente de temperatura negativo (NTC): la resistencia eléctrica disminuye a medida que aumenta la temperatura.
-
- Movimientos respiratorios del tórax y abdomen: se registran con bandas elásticas (diferencia de resistencia) o sensores para evaluar la expansión y contracción del tórax y el abdomen durante la respiración.
 - Oximetría de pulso: mide la saturación de oxígeno en la sangre para detectar posibles desaturaciones que podrían indicar trastornos respiratorios del sueño.
 - Capnografía: mide el nivel de dióxido de carbono (CO₂) en el aire exhalado, lo que proporciona una evaluación más completa de la función respiratoria durante el sueño
 - Electrocardiograma (ECG): Se registra la actividad eléctrica del corazón para evaluar posibles arritmias o alteraciones cardiovasculares durante el sueño.

El hipnograma es una representación gráfica del sueño a lo largo del tiempo y se construye a partir de los datos recopilados durante la polisomnografía, donde los especialistas en sueño analizan y clasifican los diferentes segmentos de sueño según los patrones y características observadas en las señales registradas.

Es una herramienta que permite visualizar la distribución y la arquitectura del sueño a lo largo de la noche, lo que puede ser útil en el diagnóstico de trastornos del sueño, como la narcolepsia, la apnea del sueño y el insomnio, entre otros. También puede proporcionar información sobre la calidad y la eficiencia del sueño de una persona.

En el hipnograma, el tiempo se muestra en el eje horizontal (habitualmente en minutos u horas), mientras que las diferentes etapas del sueño se representan en el eje vertical.

Las etapas típicas del sueño que se muestran en un hipnograma son:

- Vigilia: Representa el estado de estar despierto y alerta.
- Sueño NREM (No Rapid Eye Movement): Comprende las etapas N1, N2, y N3.
 - Etapa N1: Sueño ligero o transicional.
 - Etapa N2: Sueño ligero consolidado.
 - Etapa N3: Sueño profundo o de ondas lentas.
- Sueño REM (Rapid Eye Movement): Etapa del sueño asociada con movimientos oculares rápidos y sueños vívidos.

En la V-PSC de un paciente con narcolepsia, se pueden observar varios hallazgos neurofisiológicos característicos. Algunos de los hallazgos comunes en la polisomnografía nocturna de pacientes con narcolepsia incluyen:

- Latencia del sueño REM reducida: la latencia del sueño REM está notablemente disminuida. Esto significa que entran en el sueño REM mucho más rápido de lo esperado después de quedarse dormidos, a menudo en menos de 15 minutos.
- Múltiples episodios de sueño REM: además de una latencia reducida del sueño REM, los pacientes con narcolepsia pueden presentar múltiples episodios de sueño REM a lo largo de la noche. En condiciones normales, el mayor porcentaje de sueño REM se produce principalmente en la segunda mitad de la noche, pero en la narcolepsia, estos episodios pueden ocurrir de manera más fragmentada y distribuida.
- Fragmentación del sueño: esto se caracteriza por una mayor frecuencia de despertares breves durante la noche, interrupciones del sueño profundo y un patrón de sueño menos consolidado.
- Periodos de despertar y microdespertares: los pacientes con narcolepsia pueden experimentar periodos de despertar durante la noche, incluso sin recordarlos conscientemente. Estos periodos de despertar pueden ser breves y no afectar significativamente la calidad del sueño, pero pueden contribuir a la somnolencia diurna excesiva.
- Alteraciones en los ritmos circadianos: la narcolepsia puede afectar los ritmos circadianos naturales, que regulan los patrones de sueño y vigilia, se pueden observar desajustes en los ritmos circadianos, como una menor estabilidad en la arquitectura del sueño y una mayor variabilidad en los patrones de sueño.

Estos hallazgos neurofisiológicos en la polisomnografía nocturna, combinados con la evaluación clínica y la historia del paciente, pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de narcolepsia y proporcionar información importante sobre el trastorno y su impacto en el sueño y la vigilia.

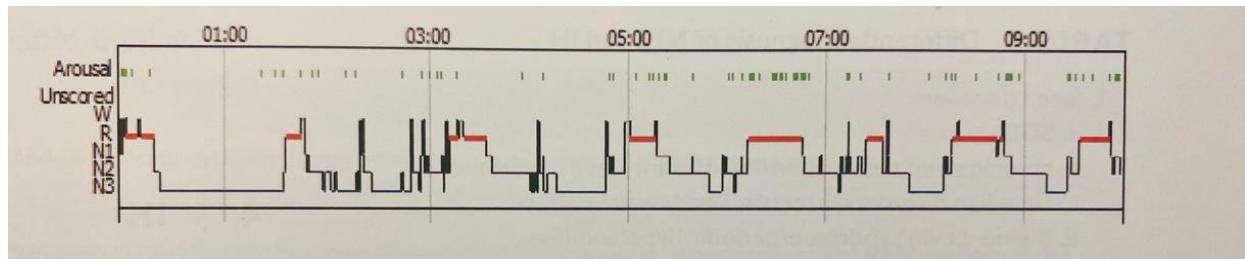


Imagen 10. Hipnograma de paciente de 24 años con Narcolepsia.

Fuente: Sleep Medicine Textbook, 2nd edition. Claudio Bassetti, Walter McNicholas, Tiina Paunio, Philippe Peigneux. European Sleep Research Society (ESRS), Regensburg, Germany. 2021. ISBN: 9781119789017.

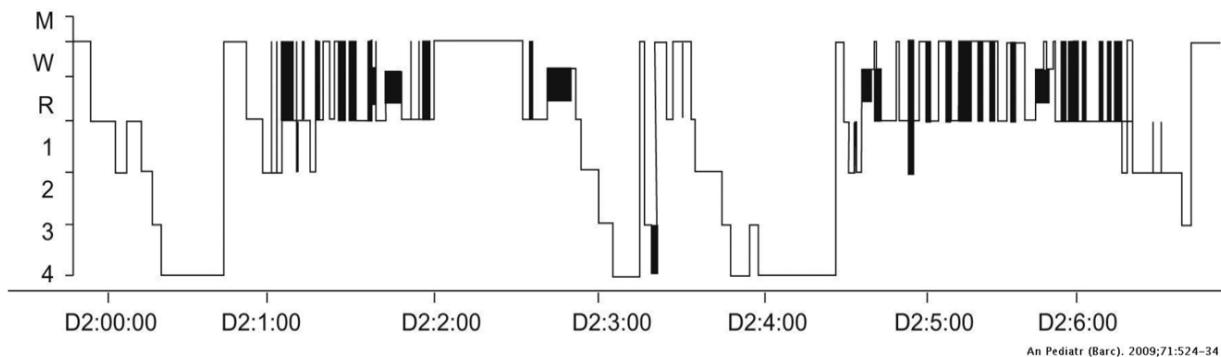


Imagen 11. Polisomnografía de paciente pediátrica narcoléptica.

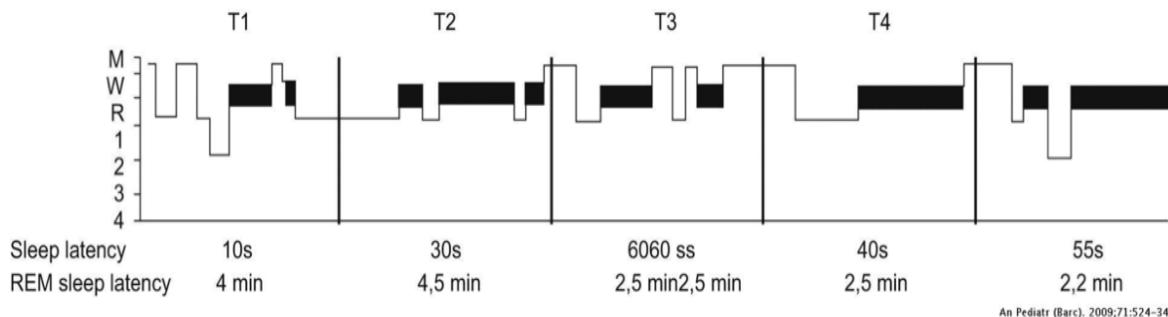
Fuente: <https://www.analesdepediatria.org/en-narcolepsia-con-sin-cataplejia-una-articulo-S1695403309004676>. DOI: 10.1016/j.anpedi.2009.07.028

10.2. TEST DE LATENCIAS MÚLTIPLES DE SUEÑO (TLMS)

El TLMS es una prueba diurna que evalúa la somnolencia y la tendencia a dormir durante períodos cortos de tiempo (habitualmente en siestas de 20 minutos cada 2 horas). Se suele realizar tras una Polisomnografía la noche previa.

Algunos de los hallazgos comunes en el TLMS de pacientes con narcolepsia incluyen:

- Latencias del sueño REM reducidas: En pacientes con narcolepsia, las latencias del sueño REM suelen estar significativamente acortadas. Esto significa que entran en el sueño REM rápidamente después de quedarse dormidos durante las siestas programadas en el TLMS.
- Latencias del sueño no REM también reducidas: Además de la reducción de las latencias del sueño REM, los pacientes con narcolepsia pueden mostrar latencias acortadas del sueño no REM (etapas N1, N2 y N3), con una latencia media de sueño inferior a 8 minutos. Esto indica una tendencia general a quedarse dormidos rápidamente y entrar en el sueño profundo en un corto período de tiempo.
- Presencia de sueño REM en las siestas: Durante las siestas programadas en el TLMS, los pacientes con narcolepsia pueden mostrar la presencia de sueño REM, por lo que es altamente sugestivo de narcolepsia la presencia de dos o más periodos de inicio de sueño Rem (SOREMP).
- Fragmentación del sueño: Al igual que en la polisomnografía nocturna, los pacientes con narcolepsia pueden mostrar una mayor fragmentación del sueño en el TLMS, esto se manifiesta en forma de microdespertares o breves periodos de vigilia durante las siestas programadas.



An Pediatr (Barc). 2009;71:524-34

Imagen 12. Test de latencias múltiples del sueño de paciente pediátrica narcoleptica.

Fuente: <https://www.analesdepediatria.org/en-narcolepsia-con-sin-cataplejia-una-articulo-S1695403309004676>. DOI: 10.1016/j.anpedi.2009.07.028

Aunque la presencia de dos o más episodios de sueño Rem (SOREMP) en el Test de Latencias múltiples de sueño (TLMS) es muy específica de Narcolepsia, también puede observarse en otras patologías, otros trastornos del sueño y condiciones médicas:

- Trastorno del sueño relacionado con la narcolepsia: algunas personas pueden presentar síntomas similares a la narcolepsia pero no cumplir con todos los criterios diagnósticos establecidos para la narcolepsia; se conocen como trastorno del sueño relacionado con la narcolepsia y pueden mostrar SOREMP en el TLMS.
- Trastorno de conducta del sueño REM (TCREM): el TCREM es un trastorno del sueño caracterizado por la pérdida de la atonía muscular normal durante el sueño REM. En algunos casos de TCREM, los pacientes pueden mostrar SOREMP en el TLMS debido a la presencia anormal de sueño REM durante las siestas diurnas.

- Enfermedad de Parkinson: algunas personas con enfermedad de Parkinson pueden mostrar SOREMP en el TLMS. Sin embargo, estos episodios de sueño REM durante el TLMS no suelen estar acompañados de otros síntomas característicos de la narcolepsia, como la somnolencia diurna excesiva o la cataplejía.
- Esclerosis múltiple: En algunos casos de esclerosis múltiple, especialmente cuando afecta las áreas del tronco del encéfalo que regulan el sueño y la vigilia, puede haber SOREMP en el TLMS. Estos episodios de sueño REM durante las siestas diurnas pueden ser indicativos de una disfunción del sueño asociada a la esclerosis múltiple.

El contexto clínico, los síntomas adicionales y los resultados de otras pruebas de diagnóstico son fundamentales para realizar un diagnóstico preciso y diferenciar entre estas condiciones.

10.3. TEST DE MANTENIMIENTO DE LA VIGILIA

Es una prueba parecida al TLMS en cuanto a metodología aunque el objetivo es medir la capacidad del sujeto para mantenerse despierto en situaciones en las que el paciente tenga baja estimulación. La Academia Americana de Medicina del Sueño la considera como una prueba apropiada para valorar a sujetos que requieren un alto nivel de seguridad en su actividad.

La prueba mide en 4 intentos de 20 minutos (separados por un intervalo de 2 horas) la capacidad del paciente de mantenerse despierto en circunstancias soporíferas (habitación oscura, sin ruidos). Al paciente se le recomienda que permanezca despierto, aunque sin hacer un esfuerzo extraordinario para conseguirlo. La prueba finaliza en el momento en que el sujeto se duerme o tras 20 minutos del inicio si no lo logra. El test se considera patológico si la latencia media de sueño es inferior a 8 minutos.

10.4. TEST DE OSLER (Oxford Sleep Resistance Test)

Registra la capacidad de un sujeto para mantenerse despierto aunque sin registrar las variables neurológicas, por lo tanto, es una prueba más sencilla y barata.

La prueba mide en 4 intentos de 40 minutos (separados por un intervalo de 2 horas) la capacidad del paciente de mantenerse despierto

El paciente se acomoda en una habitación tranquila y se le pide que presione un interruptor cada vez que vea un destello de luz que aparece con una periodicidad de 3 segundos. Se asume que el sujeto está durmiendo si este no aprieta el interruptor en 21 segundos (7 destellos). Si esto ocurre finaliza el estudio o tras 40 minutos del comienzo.

11. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y COMORBILIDAD

11.1. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la narcolepsia implica descartar otras condiciones o trastornos que pueden presentar síntomas similares a los de la narcolepsia.

Algunos de los diagnósticos diferenciales más comunes incluyen:

- Apnea del sueño: es un trastorno en el cual la respiración se interrumpe durante el sueño, lo que puede resultar en clínica de somnolencia diurna excesiva. Sin embargo, a diferencia de la narcolepsia, la apnea del sueño se caracteriza por episodios repetitivos de obstrucción de las vías respiratorias superiores con/sin desaturación de oxígeno en sangre y ronquidos fuertes durante el sueño.
- Trastorno de sueño del ritmo circadiano: implican un desajuste entre el ritmo biológico interno y el entorno externo. Pueden presentar síntomas de somnolencia diurna excesiva, pero la relación con los patrones de sueño-vigilia y el ritmo circadiano es diferente a la narcolepsia.

Dentro de estos se encuentra el Trastorno del sueño por trabajo a turnos: ocurre en personas cuyos horarios de trabajo cambian constantemente, lo que puede afectar su ritmo circadiano y resultar con clínica de somnolencia diurna excesiva. A diferencia de la narcolepsia está relacionada con el horario de trabajo y se alivia con períodos regulares de sueño.

- Insomnio crónico: es la dificultad persistente para conciliar el sueño, mantenerlo o despertar temprano o precoz. Aunque el insomnio puede causar fatiga y somnolencia diurna, no presenta los otros síntomas distintivos de la narcolepsia, como la cataplejía, las alucinaciones hipnagógicas o la parálisis del sueño.

- En niños es importante la distinción con el Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): manifestarse con síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad y la somnolencia diurna excesiva puede ser un síntoma secundario. Sin embargo, los síntomas característicos de la narcolepsia, como la cataplejía, la parálisis del sueño y las alucinaciones, no están presentes en el TDAH.

11.2. COMORBILIDAD

La narcolepsia puede estar asociada con varias condiciones o trastornos comórbidos. Estas comorbilidades pueden ser el resultado de la influencia de la narcolepsia en el funcionamiento del sueño y la vigilia, así como de factores genéticos y neurobiológicos compartidos, algunas de las más comunes asociadas con la narcolepsia incluyen:

- Trastornos del estado de ánimo: la narcolepsia se ha asociado con un mayor riesgo de trastornos del estado de ánimo, como la depresión y la ansiedad.
- Otros trastornos del sueño: como la apnea del sueño, el síndrome de piernas inquietas y el trastorno de conducta del sueño REM. Estas condiciones pueden afectar aún más la calidad del sueño y empeorar los síntomas de la narcolepsia.
- Trastornos cognitivos y del rendimiento académico: pueden experimentar dificultades para concentrarse, problemas de memoria y disminución del rendimiento en tareas que requieren atención sostenida.
- Trastornos metabólicos y de peso: algunos estudios han sugerido una asociación entre la narcolepsia y trastornos metabólicos, como la obesidad y la resistencia a la insulina. Los cambios en la regulación del apetito y el metabolismo, así como posibles factores genéticos, podrían contribuir a esta comorbilidad.
- Trastornos neurológicos: como la migraña y la enfermedad de Parkinson. Aunque la relación exacta entre estos trastornos y la narcolepsia no está completamente comprendida, se ha observado una mayor frecuencia de estas comorbilidades en personas con narcolepsia.

Es fundamental que las personas con narcolepsia reciban una evaluación y un seguimiento adecuados por parte de un médico especialista en trastornos del sueño para abordar tanto la narcolepsia como cualquier condición comórbida que puedan tener.

12. TRATAMIENTO

No existe hoy en día un tratamiento curativo para la Narcolepsia, por lo que el abordaje terapéutico es sintomático; algunas de las recomendaciones generales para el tratamiento de la narcolepsia, según las pautas de la AASM incluyen una combinación de fármacos y otras medidas no farmacológicas para abordar los síntomas específicos de cada paciente.

- Establecer una rutina de sueño regular: mantener un horario de sueño consistente y asegurarse de dormir una cantidad adecuada de horas cada noche según el cronotipo del paciente puede ayudar a mejorar los síntomas de la narcolepsia.

Los cronotipos son una característica individual en cuanto a sus patrones de sueño y vigilia a lo largo del día. Hay tres principales cronotipos:

- Matutinos (llamados coloquialmente “alondras”): son aquellas que se sienten más activas y alertas durante la mañana y tienden a acostarse temprano por la noche. Encuentran que sus niveles de energía son más altos en las primeras horas del día.
- Vespertinos (llamados coloquialmente “búhos”): son aquellas que se sienten más activas y alertas durante la tarde y la noche. Tienden a acostarse tarde y prefieren levantarse más tarde en la mañana.
- Intermedios: Algunas personas tienen un cronotipo intermedio, lo que significa que sus preferencias de sueño y vigilia están más equilibradas a lo largo del día.

Es importante destacar que los cronotipos son una característica individual y natural y pueden estar influenciados tanto por factores genéticos como ambientales. Algunas personas pueden ser más flexibles en sus horarios de sueño y adaptarse a diferentes situaciones, mientras que otras pueden tener cronotipos más rígidos y experimentar dificultades para cambiar sus patrones de sueño.

- **Estimulantes:** Los estimulantes como el modafinilo o el armodafinilo son medicamentos que pueden ayudar a reducir la somnolencia diurna excesiva y mejorar la vigilancia.
- **Antidepresivos:** Algunos antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), pueden ser útiles para controlar los síntomas de la cataplejía y las alucinaciones hipnagógicas.
- **Oxibato de sodio:** este medicamento se ha demostrado efectivo en el tratamiento de la cataplejía y la somnolencia diurna excesiva en personas con narcolepsia si bien las dificultades en cuanto a las pautas de tratamiento y efectos secundarios diversos estudiados en los últimos años, aconsejan la utilización prudente de este fármaco.
- **Terapia Cognitivo Conductual (TCC):** puede ser útil para abordar los trastornos del sueño asociados con la narcolepsia, como la parálisis del sueño y las alucinaciones.

Es importante destacar que el tratamiento de la narcolepsia debe ser individualizado y adaptado a las necesidades específicas de cada paciente.

12.1. Tratamientos actuales para pacientes diagnosticados con narcolepsia en adultos

Los fármacos más comúnmente utilizados para el tratamiento de la narcolepsia en adultos incluyen estimulantes y medicamentos para mejorar el control del sueño y la cataplejía (Tabla 5).

Síntomas	Guías europeas	Guías americanas
Excesiva somnolencia diurna	Primera línea <ul style="list-style-type: none"> - Modafinilo (nivel A) 100-400 mg/d - Oxibato sódico (nivel C) 4,5-9 g/d Segunda línea <ul style="list-style-type: none"> - Metilfenidato (nivel B) 10-60 mg/d 	Primera línea o standard <ul style="list-style-type: none"> - Modafinilo (nivel A) 100-400 mg/d - Oxibato sódico (nivel A) 4,5-9 g/d Segunda línea o Guideline <ul style="list-style-type: none"> - Metilfenidato 10-60 mg/d
Cataplejía	Primera línea <ul style="list-style-type: none"> - Oxibato sódico (nivel A) 4,5-9 g/d Segunda línea <ul style="list-style-type: none"> - Tricíclicos (Clomipramina 10-75 mg/d) 	Primera línea <ul style="list-style-type: none"> - Oxibato sódico (nivel A) 4,5-9 g/d Segunda línea o Guideline <ul style="list-style-type: none"> - Otros antidepresivos (Venlafaxina-Reboxetina)
Fragmentación del sueño	Primera línea <ul style="list-style-type: none"> - Oxibato sódico (nivel A) 4,5-9 g/d - Benzodiazepinas o hipnóticos (nivel C) 	Primera línea <ul style="list-style-type: none"> - Oxibato sódico (nivel A) 4,5-9 g/d

Tabla 5. Directrices de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) y la Asociación Americana de Medicina de Sueño (AASM) para el tratamiento de la narcolepsia.

Fuente:https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272010000300007

- **MODAFINILo** (Nombres comerciales: Modiodal, Alertex, Stavigile, Vigicer, Provigil). Es un estimulante que ayuda a mejorar la vigilia y la somnolencia diurna excesiva. La dosis inicial recomendada es de 200 mg una vez al día por la mañana, pero puede aumentarse a 400 mg al día si es necesario.

Las principales contraindicaciones del Modafinilo incluyen:

- Hipersensibilidad al modafinilo o a alguno de los componentes de la formulación.
- Historial de problemas cardíacos o hipertensión no controlada: el modafinilo puede aumentar la presión arterial y afectar el ritmo cardíaco, por lo que no se recomienda en personas con antecedentes de problemas cardíacos o hipertensión no controlada.
- Antecedentes de trastornos psiquiátricos graves, como trastornos psicóticos o trastornos bipolares.
- Antecedentes de abuso de sustancias o adicción.
- Insuficiencia hepática grave: el modafinilo es metabolizado principalmente en el hígado, por lo que no se debe utilizar en personas con daño hepático significativo.
- Embarazo y lactancia. No se ha establecido la seguridad del modafinilo durante el embarazo y la lactancia, por lo que se debe evitar su uso en estas situaciones.

Algunos de los efectos secundarios más comunes del modafinilo incluyen:

- Dolor de cabeza: es uno de los efectos secundarios más comunes y suele ser leve a moderado.
- Náuseas y malestar estomacal.
- Insomnio: algunas personas pueden experimentar dificultades para conciliar el sueño si toman el medicamento demasiado tarde en el día.

- Mareos.
- Sequedad de boca: es un efecto secundario ocasional del modafinilo.
- Ansiedad o nerviosismo.

- **ARMODAFINILo** (Nombres comerciales: Nuvigil).

Es similar al modafinilo y también se utiliza para mejorar la vigilia y la somnolencia diurna. La dosis recomendada es de 150 mg una vez al día por la mañana.

- **METILFENIDATO** (Nombres comerciales: Ritalín, Concerta).

Medicamento estimulante utilizado para tratar la somnolencia diurna en la narcolepsia. La dosis recomendada varía de 10 a 60 mg al día, dividida en dos o tres dosis.

Las principales contraindicaciones del metilfenidato incluyen:

- Hipersensibilidad al metilfenidato o a alguno de los componentes de la formulación.
- Antecedentes de problemas cardíacos o hipertensión no controlada.
- Glaucoma de ángulo estrecho: el metilfenidato puede aumentar la presión intraocular y empeorar el glaucoma de ángulo estrecho.
- Historial de abuso de sustancias o adicción.
- Ansiedad severa o agitación.
- Uso de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO): ya que juntos puede aumentar el riesgo de efectos secundarios graves.

Algunos de los efectos secundarios más comunes del metilfenidato incluyen:

- Pérdida del apetito: lo que puede llevar a la pérdida de peso.
- Insomnio: puede causar dificultades para conciliar el sueño si se toma demasiado tarde en el día.
- Nerviosismo o ansiedad.
- Cefalea: efecto secundario común, pero generalmente leve y desaparece con el tiempo.
- Malestar estomacal o náuseas en algunas personas.
- Mareos.
- Cambios en la presión arterial y ritmo cardíaco.
- Cambios en el estado de ánimo.

- **ANFETAMINAS**, como la DEXTROANFETAMINA y la METANFETAMINA (Nombres comerciales: Adderall, Dexedrina).

Estos medicamentos estimulantes pueden ser recetados en casos de narcolepsia resistente al tratamiento.

Las principales contraindicaciones de las anfetaminas incluyen:

- Hipersensibilidad a las anfetaminas o a alguno de los componentes de la formulación.
- Problemas cardiacos o hipertensión no controlada.
- Glaucoma de ángulo estrecho: las anfetaminas pueden aumentar la presión intraocular y empeorar el glaucoma de ángulo estrecho.
- Historial de abuso de sustancias o adicción.

- Uso de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): ya que juntos puede aumentar el riesgo de efectos secundarios graves.
- Trastornos psiquiátricos graves, como trastornos psicóticos o trastornos bipolares.

- **OXIBATO DE SODIO** (Nombres comercial: Xyrem).

También conocido como gamma-hidroxibutirato de sodio (GHB) es un medicamento que se utiliza para mejorar la calidad del sueño nocturno y reducir la cataplejía en la narcolepsia tipo 1. La dosis recomendada generalmente se inicia con 4.5 g divididos en dos dosis (2.25 g cada una) antes de acostarse y aproximadamente 2.5-4 horas después.

Las principales contraindicaciones del oxibato sódico incluyen:

- Hipersensibilidad al oxibato sódico o a alguno de los componentes de la formulación.
- Insuficiencia respiratoria significativa o enfermedades pulmonares graves.
- Insuficiencia hepática grave: ya que el oxibato sódico es metabolizado en el hígado, por lo que no se debe utilizar en personas con daño hepático significativo.
- Historial de abuso de sustancias o adicción.
- Uso de alcohol o medicamentos que pueden deprimir el sistema nervioso central ya que el oxibato sódico también puede provocarlos.
- Uso de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): ya que ambos pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios graves.

Algunos de los principales efectos secundarios del oxibato sódico pueden incluir:

- Mareos: el oxibato sódico puede causar mareos o vértigo, especialmente al cambiar de posición (por ejemplo, al levantarse rápidamente).
- Somnolencia: algunas personas pueden experimentar somnolencia o sedación durante el día.
- Náuseas y vómitos.
- Confusión o desorientación.
- Problemas de memoria o concentración: el oxibato sódico puede afectar la función cognitiva en algunas personas, lo que puede provocar dificultades para concentrarse o problemas de memoria.
- Depresión o cambios en el estado de ánimo.
- Efectos en el sistema nervioso central: por lo que debe ser tomado con precaución y bajo la supervisión de un médico.

- **PITOLISANT** (Nombre comercial: Wakix).

Fuente: FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wakix-epar-product-information_es.pdf

En un principio probado solo para el tratamiento de la narcolepsia en adultos con narcolepsia tipo 1 y tipo 2. En 2023 se hizo extensivo su uso en niños mayores de 6 años a dosis personalizadas.

Pitolisant es un potente antagonista/agonista inverso de los receptores H3 de la histamina activo por vía oral que, mediante el bloqueo de los autorreceptores de la histamina, aumenta la actividad de las neuronas histaminérgicas del cerebro, un gran sistema de activación cerebral con proyecciones que se extienden por todo el cerebro.

Wakix se debe administrar con la dosis efectiva más baja, en función de la respuesta y la tolerancia de cada paciente, con un ajuste ascendente de la dosis sin superar la dosis de 36 mg/día en adultos.

Ejemplo de posible pauta terapéutica:

- Semana 1: dosis inicial de 9 mg (dos comprimidos de 4,5 mg) al día.
- Semana 2: se puede aumentar la dosis a 18 mg (un comprimido de 18 mg) al día o disminuir a 4,5 mg (un comprimido de 4,5 mg) al día.
- Semana 3: se puede aumentar la dosis a 36 mg (dos comprimidos de 18 mg) al día.

Las principales contraindicaciones del Pitolisant incluyen:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del medicamento.
- Insuficiencia hepática grave: se metaboliza principalmente en el hígado, por lo que se debe evitar su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave: es eliminado principalmente por los riñones, por lo que su uso debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave. En pacientes con insuficiencia renal la dosis máxima diaria debe ser de 18 mg.
- Lactancia: ya que los metabolitos se excretan en la leche materna.

Principales advertencias y precauciones del Pitolisant:

- Trastornos psiquiátricos: hay que tener especial precaución con pacientes con cuadros de ansiedad o depresión graves, ya que el tratamiento con Pitolisant puede provocar irritabilidad, cambios en el estado de ánimo y aumento de las ideas de suicidio.
- Se debe evitar la combinación de Pitolisant con sustratos de CYP3A4 y con un estrecho margen terapéutico. La administración conjunta de Pitolisant con rifampicina en dosis múltiples reduce significativamente

la razón media de Cmáx y AUC de Pitolisant en aproximadamente 39% y 50%, respectivamente.

- Uso concomitante con inhibidores potentes de la enzima CYP2D6: el Pitolisant se metaboliza a través de la enzima CYP2D6, el uso concomitante con inhibidores potentes de esta enzima puede aumentar los niveles de Pitolisant.

La administración conjunta de Pitolisant con paroxetina aumenta significativamente la razón media de Cmáx y AUC0-72h de Pitolisant en aproximadamente 47% y 105%, respectivamente.

Algunos de los efectos secundarios más comunes del Pitolisant incluyen:

- Irritabilidad, cambios en el estado de ánimo y aumento de las ideas de suicidio.
- Vértigos, mareos y temblores.
- Cefalea efecto secundario común, pero generalmente leve y temporal.
- Náuseas, vómitos y dispepsia.
- Dolor abdominal.
- Sequedad de boca: es un efecto secundario ocasional.
- Cambios en el apetito: disminución o aumento de este y retención de líquidos.
- Irritabilidad o cambios en el estado de ánimo.
- Problemas para dormir: además del insomnio si el fármaco se toma tarde durante el día, algunas personas pueden experimentar dificultades para mantener el sueño durante la noche.

La combinación de Pitolisant con modafinilo o con oxibato de sodio, que son tratamientos habituales de la narcolepsia, se evaluó en voluntarios sanos, a dosis terapéuticas. No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes en las combinaciones con modafinilo o con oxibato de sodio.

- **ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ADT):**

No son generalmente los medicamentos más usados en el tratamiento de la narcolepsia, pero en algunos casos, pueden ser utilizados para controlar ciertos síntomas asociados, como la cataplejía.

Algunos ejemplos de fármacos antidepresivos tricíclicos que pueden usarse ocasionalmente en el tratamiento de la cataplejía en pacientes con narcolepsia son:

- Clomipramina (Nombre comercial: Anafranil): Es uno de los ADT más utilizados para el tratamiento de la cataplejía en algunos pacientes con narcolepsia.
- Imipramina (Nombre comercial: Tofranil): Otro ADT que se ha utilizado en el tratamiento de la cataplejía en algunos pacientes con narcolepsia.

Principales contraindicaciones de la Clomipramina:

- Hipersensibilidad a la clomipramina o a otros antidepresivos tricíclicos.
- Glaucoma de ángulo estrecho no tratado.
- Retención urinaria aguda o problemas urinarios significativos.
- Uso de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o haber tomado IMAO en las últimas dos semanas.
- Historial de infarto de miocardio reciente o problemas cardíacos graves.
- Trastornos convulsivos no controlados.
- Uso concomitante de medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT en el electrocardiograma.

Principales contraindicaciones de la Imipramina:

- Hipersensibilidad a la imipramina o a otros antidepresivos tricíclicos.
- Glaucoma de ángulo estrecho no tratado.
- Retención urinaria aguda o problemas urinarios significativos.
- Uso de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o haber tomado IMAO en las últimas dos semanas.
- Historial de infarto de miocardio reciente o problemas cardíacos graves.
- Trastornos convulsivos no controlados.
- Uso concomitante de medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT en el electrocardiograma.

12.2. Tratamientos actuales para pacientes diagnosticados con narcolepsia en niños

En la siguiente tabla se resumen los fármacos más frecuentemente utilizados en el manejo y tratamiento de la Narcolepsia infantil (Tabla 6).

TRATAMIENTO SOMNOLENCIA	TRATAMIENTO CATAPLEJIA
Siestas reparadoras	Oxibato Sódico
Modafinilo (100-400 mg/d)	Venlafaxina (75-150 mg/d)
Metilfenidato (>10 mg/d)	Fluoxetina (10-40 mg/d)
Anfetaminas	Clomipramina (25-75 mg/d)
Atomoxetina (10-25 mg/d)	Imipramina (25-75 mg/d)
Oxibato Sódico (2-9 g/d)	Atomoxetina
Pitolisant (hasta 40 mg/d)	Pitolisant (hasta 40 mg/d)

Tabla 6. Tratamientos farmacológicos utilizados en la Narcolepsia infantil y comercializados en España.

- MODAFINILo: se puede utilizar en niños para reducir la somnolencia diurna excesiva. La dosis recomendada varía según la edad y el peso del niño, generalmente en el rango de 100-400 mg al día.
- METILFENIDATO: puede ser recetado a niños para tratar la somnolencia diurna. La dosis recomendada depende de la edad y el peso del niño, generalmente en el rango de 10-60 mg al día, dividida en dos o tres dosis.
- OXIBATO DE SODIO: en algunos casos, puede ser utilizado en niños para tratar la narcolepsia. La dosis recomendada varía según la edad y el peso del niño, y se debe ajustar en consulta con el médico especialista.
- PITOLISANT (ej. Wakix): está indicado para el tratamiento de la narcolepsia con o sin cataplejía en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años (*).
 - Wakix 4,5 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido contiene hidrocloruro de Pitolisant que equivale a 4,45 mg de Pitolisant.
 - Wakix 18 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido contiene hidrocloruro de Pitolisant que equivale a 17,8 mg de Pitolisant.

Wakix debe administrarse con la dosis óptima, en función de la respuesta y la tolerancia de cada paciente, con un ajuste ascendente sin superar la dosis de 36 mg/día (18 mg/día en niños con un peso inferior a 40 kg).

En cualquier momento se puede disminuir (hasta 4,5 mg al día) o aumentar (hasta 36 mg al día en niños con un peso de 40 kg o más y hasta 18 mg al día en niños con un peso inferior a 40 kg) la dosis en función de la valoración del médico y la respuesta del paciente.

Las principales contraindicaciones de Pitolisant:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.
- Insuficiencia hepática grave
- Lactancia

13. ASPECTOS ÉTICOS

El manejo diagnóstico y terapéutico de un paciente con narcolepsia implica considerar varios aspectos éticos para garantizar la atención respetuosa y adecuada.

Algunos de los aspectos éticos importantes a tener en cuenta son los siguientes:

- Consentimiento informado: es fundamental obtener el consentimiento informado del paciente antes de realizar cualquier prueba diagnóstica o tratamiento. Esto implica proporcionar información clara y comprensible sobre el trastorno, los procedimientos médicos y las opciones de tratamiento, así como los posibles riesgos y beneficios. El paciente debe tener la capacidad de comprender la información y tomar decisiones informadas.
- Confidencialidad y privacidad: se debe proteger la confidencialidad y la privacidad del paciente en todo momento. La información médica debe manejarse de manera confidencial y solo debe compartirse con el consentimiento del paciente o según lo requiera la legislación vigente.
- Acceso equitativo a la atención: todos los pacientes con narcolepsia tienen derecho a recibir una atención equitativa y de calidad, sin importar su raza, género, orientación sexual, religión u origen étnico. Los médicos y proveedores de atención médica deben asegurarse de que los recursos y tratamientos estén disponibles y accesibles para todos los pacientes que lo necesiten.
- Honestidad y comunicación efectiva: los médicos deben ser honestos y transparentes al comunicar el diagnóstico y opciones de tratamiento. Es importante brindar información clara y comprensible, responder a las preguntas y preocupaciones del paciente, y mantener una comunicación abierta y respetuosa en todo momento.

- Individualización del tratamiento: cada paciente con narcolepsia es único y puede tener necesidades y preferencias individuales. El tratamiento debe ser individualizado y adaptado a las circunstancias y características específicas del paciente.
- Monitoreo y seguimiento: es importante realizar un seguimiento regular para valorar de forma adecuada la respuesta al tratamiento. Esto implica evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas, ajustar la medicación según sea necesario y brindar el apoyo adecuado para abordar cualquier preocupación o efectos secundarios.

14. ENLACES DE INTERÉS Y BÚSQUEDAS EN INTERNET

14.1. Guías Nacionales (España)

1. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Narcolepsy in Adults and Children - Sociedad Española de Neurología (SEN) y la Sociedad Española de Sueño (SES) (2012).
2. Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la infancia y adolescencia en Atención Primaria. Asociación Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). 2011-2012 (pendiente de actualización).

https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_489_Tra...

14.2. Asociaciones Españolas

1. Asociación Nacional de Narcolepsia e Hipersomnias Centrales:

<https://www.narcolepsia.org>

2. Asociación Española de Narcolepsia (ASENARCO) - <https://asenarco.org/>

<https://asenarco.es/el-sueno/trastornos-del-sueno/narcolepsia/>

3. Sociedad Española de Sueño (SES)

<https://www.ses.org.es/>

14.3. Guías Internacionales

1. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol.* 2006;13 (10):1035-1048. PMID: 16987156.
2. European Federation of Neurological Societies (EFNS) Guidelines on Management of Narcolepsy (2006) The EFNS guidelines offer comprehensive recommendations on the diagnosis and management of narcolepsy. It covers pharmacological and non-pharmacological treatments, as well as diagnostic criteria and patient education.
3. Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, et al. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep.* 2007;30(12):1705-1711.
4. The European Narcolepsy Network (EU-NN) database. *Sleep Res.* 2016 Jun;25(3):356-64. doi: 10.1111/jsr.12374. Epub 2016 Jan 26.
5. Ruoff CM, Rye DB. The ICSD-3 and DSM-5 guidelines for diagnosing narcolepsy: clinical relevance and practicality. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(4):38.
6. American Academy of Sleep Medicine (AASM) Clinical Practice Guideline: Treatment of Narcolepsy and Other Hypersomnias of Central Origin (2020) This guideline from the AASM provides recommendations for the treatment of narcolepsy and other central hypersomnias. It covers various treatment options, including medications, behavioral interventions, and non-pharmacological approaches.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Clinical Knowledge Summary: Narcolepsy (2020) The NICE Clinical Knowledge Summary provides a concise overview of the diagnosis and management of narcolepsy based on the latest evidence and guidelines.
8. European Medicines Agency (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Narcolepsy (2018) This guideline provides recommendations for the clinical investigation and development of new medications for the treatment of narcolepsy.
9. Japanese Society of Sleep Research (JSSR) Guidelines for the Treatment of Narcolepsy (2017) The JSSR guidelines focus on the treatment of narcolepsy in the Japanese population and provide specific recommendations for the use of medications approved in Japan.

10. Canadian Sleep Society (CSS) Position Statement on the Treatment of Narcolepsy (2012) The CSS position statement provides guidance on the management of narcolepsy, including pharmacological and non-pharmacological approaches.
11. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, et al. Eur J Neurol. 2021 Sep;28(9):2815-2830. doi: 10.1111/ene.14888. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34173695.

14.4. Asociaciones Internacionales

1. Narcolepsy Network (Estados Unidos)
<https://narcolepsynetwork.org/>
2. European Narcolepsy Network:
https://sid-inico.usal.es/centros_servicios/european-narcolepsy-network/
<https://ses.org.es/blog-post/the-european-narcolepsy-network-eu-nn-database/>
3. World Narcolepsy Network
<https://www.worldnarcolepsyday.org/world-narcolepsy-network/>
4. Narcolepsy Australia
<https://www.narcolepsyaustralia.org.au/>
5. Narcolepsy UK
<https://www.narcolepsy.org.uk/>
6. National Sleep Foundation (NSF):
<https://www.sleepfoundation.org/>
7. World Sleep Society:
<https://worldsleepsociety.org/>

14.5. Libros de referencia publicados por sociedades médicas

1. "The International Classification of Sleep Disorders" por American Academy of Sleep Medicine (AASM).
2. "Principles and Practice of Sleep Medicine" por Meir H. Kryger, Thomas Roth y William C. Dement. Publicado por la American Academy of Sleep Medicine.
3. "Handbook of Clinical Neurology: Sleep Disorders" por Sudhansu Chokroverty y Luigi Ferini-Strambi. Este volumen de la serie "Handbook of Clinical Neurology".
4. "Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem" por Institute of Medicine, Harvey R. Colten y Bruce M. Altevogt. Publicado por la National Academies Press.
5. "Narcolepsy: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment" por Sebastiaan Overeem y Birgit Högl. Esta obra, publicada por la European Sleep Research Society.
6. "Narcolepsy: A Clinical Guide" por Meeta Goswami y Richard K. Bogan. Este libro, publicado por la American Academy of Sleep Medicine.
7. "Sleep and Sleep Disorders: A Neuropsychopharmacological Approach" por Jaime M. Monti y S.R. Pandi-Perumal. Publicado por Springer.
8. "Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects" por Sudhansu Chokroverty.
9. "The Oxford Handbook of Sleep and Sleep Disorders" por Charles M. Morin y Colin A. Espie.
10. "Sleep Medicine: Essentials and Review" por Teofilo Lee-Chiong. Publicado por Oxford University Press.
11. Sleep Medicine Textbook, 2nd edition. Claudio Bassetti, Walter McNicholas, Tiina Paunio, Philippe Peigneux. European Sleep Research Society (ESRS), Regensburg, Germany. 2021. ISBN: 9781119789017

14.6. Investigadores destacados en el campo de la narcolepsia:

1. Emmanuel Mignot, MD, PhD Lugar de trabajo: Stanford University, Estados Unidos
2. Seiji Nishino, MD, PhD Lugar de trabajo: Stanford University, Estados Unidos
3. Yves Dauvilliers, MD, PhD Lugar de trabajo: Centre national de référence narcolepsie et hypersomnies, Francia
4. Giuseppe Plazzi, MD, PhD Lugar de trabajo: University of Bologna, Italia
5. M. Ignacio López Herrero, MD, PhD Lugar de trabajo: Hospital Universitario Ramón y Cajal, España
6. Thomas E. Scammell, MD Lugar de trabajo: Harvard Medical School, Estados Unidos
7. Meeta Goswami, MD Lugar de trabajo: Stanford University, Estados Unidos
8. Isabelle Arnulf, MD, PhD Lugar de trabajo: Hôpital Pitié-Salpêtrière, Francia
9. Birgit Högl, MD Lugar de trabajo: Medical University of Innsbruck, Austria
10. Clete A. Kushida, MD, PhD Lugar de trabajo: Stanford University, Estados Unidos
11. Fang Han, MD, PhD Lugar de trabajo: Mayo Clinic, Estados Unidos
12. Karel Sonka, MD, PhD Lugar de trabajo: Charles University, República Checa
13. Yutaka Honda, MD, PhD Lugar de trabajo: National Center of Neurology and Psychiatry, Japón
14. Poul Jennum, MD, PhD Lugar de trabajo: Danish Center for Sleep Medicine, Dinamarca
15. Markku Partinen, MD, PhD Lugar de trabajo: Vitalmed Research Center, Finlandia

14.7. Revistas científicas

1. **Sleep:** Sleep es la revista oficial de la Sociedad de Investigación del Sueño (SRS) y es una de las principales revistas dedicadas al sueño y los trastornos del sueño, incluida la narcolepsia.

Página web: <https://academic.oup.com/sleep>

2. **Sleep Medicine Reviews:** esta revista revisa y publica revisiones sistemáticas y exhaustivas sobre los últimos avances en la investigación del sueño y los trastornos del sueño, incluida la narcolepsia.

Página web: <https://www.journals.elsevier.com/sleep-medicine-reviews>

3. **Journal of Sleep Research:** esta revista se centra en la investigación sobre el sueño y la vigilia, y abarca diversos aspectos de los trastornos del sueño, incluida la narcolepsia.

Página web: <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/13652869>

4. **Sleep Medicine:** Sleep Medicine es una revista multidisciplinaria que cubre una amplia gama de temas relacionados con el sueño y los trastornos del sueño, incluida la narcolepsia.

Página web: <https://www.journals.elsevier.com/sleep-medicine>

5. **Journal of Clinical Sleep Medicine:** esta revista está enfocada en publicar trabajos clínicos relacionados con el sueño, incluyendo diagnóstico, tratamiento y manejo de trastornos del sueño, como la narcolepsia.

Página web: <https://jcsm.aasm.org/>

6. **Neurology:** revista líder en neurociencias que también publica investigaciones sobre trastornos del sueño, incluida la narcolepsia.

Página web: <https://www.neurology.org/>

14.8. Redes Sociales Académicas:

Las redes sociales académicas son plataformas en línea que permiten a los investigadores, académicos y científicos conectarse, compartir información, colaborar en proyectos y promover sus trabajos de investigación. Describimos algunas de las redes sociales académicas más populares:

1. ResearchGate: ofrece una plataforma para compartir y descubrir investigaciones científicas, publicar artículos, seguir a otros investigadores y recibir actualizaciones sobre temas de interés.
<https://www.researchgate.net/>
2. Academia.edu: permite a los académicos crear perfiles y compartir sus trabajos de investigación, como artículos, tesis y presentaciones.
<https://www.academia.edu/>
3. Mendeley: combina una biblioteca de referencia en línea con una red social académica. Permite a los usuarios organizar y compartir sus referencias bibliográficas y colaborar en grupos de investigación.
<https://www.mendeley.com/>
4. ORCID: es una iniciativa que proporciona a los investigadores un identificador único y persistente. Los perfiles ORCID permiten vincular todas las actividades de investigación de un académico y aseguran una identificación única para evitar ambigüedades en la autoría.
<https://orcid.org/>
5. Zotero: facilita la gestión de referencias bibliográficas, la organización de bibliotecas personales y el trabajo colaborativo en proyectos de investigación.
<https://www.zotero.org/>
6. SSRN (Social Science Research Network): plataforma para el intercambio de investigación en ciencias sociales y humanidades. Los usuarios pueden publicar artículos y recibir comentarios y revisiones de otros académicos.
<https://www.ssrn.com/>

7. Publons: Enfocada en revisión por pares, permite a los investigadores obtener reconocimiento por su trabajo como revisores de artículos y conferencias. <https://publons.com/>
8. LinkedIn: es ampliamente utilizado por académicos y científicos para establecer conexiones profesionales, compartir logros y colaborar en proyectos.
<https://www.linkedin.com/>
9. ResearcherID: esta plataforma parte de la base de datos Web of Science, proporciona identificadores únicos a los investigadores para facilitar el seguimiento de sus publicaciones y colaboraciones.
<https://publons.com/researcher/>
10. Loop: parte de la plataforma Scopus y permite a los investigadores conectarse con otros académicos, compartir trabajos de investigación y recibir actualizaciones sobre publicaciones relevantes.
<https://www.scopus.com/>

14.9. Fuentes de búsquedas bibliográficas:

Además de PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), donde se encontraron más de 293 referencias bibliográficas publicadas sobre Narcolepsia sólo en el último año, existen otras fuentes de búsqueda bibliográfica que son útiles para encontrar artículos y estudios relacionados con la narcolepsia:

1. Google Scholar: motor de búsqueda académico que permite encontrar artículos científicos, tesis, libros y documentos relacionados con la narcolepsia y otros temas de investigación. <https://scholar.google.com/>
2. Embase: base de datos biomédica que ofrece una amplia cobertura de literatura biomédica y farmacológica.
<https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>
3. Scopus: base de datos multidisciplinaria que cubre una amplia gama de campos académicos, incluida la medicina y la neurología. Permite buscar artículos científicos y citaciones, lo que facilita el seguimiento de la investigación relevante en el campo de la narcolepsia.
<https://www.scopus.com/>
4. Cochrane Library: biblioteca electrónica que contiene revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados relacionados con la medicina y la salud; fuente importante para acceder a revisiones actualizadas sobre tratamientos y enfoques de manejo de la narcolepsia.
<https://www.cochranelibrary.com/>
5. Web of Science: base de datos que cubre una amplia variedad de disciplinas académicas, incluidas las ciencias médicas; permite buscar artículos científicos y rastrear citas, lo que es útil para encontrar trabajos relevantes y las publicaciones más influyentes en el campo de la narcolepsia.
<https://www.webofscience.com/>

6. MedlinePlus: sitio web de la Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. que proporciona información para pacientes y profesionales de la salud; incluye enlaces a artículos médicos y recursos sobre la narcolepsia.

<https://medlineplus.gov/>

7. Bibliotecas universitarias y de instituciones médicas: ofrecen acceso a bases de datos bibliográficas especializadas, así como a revistas científicas y libros electrónicos sobre la narcolepsia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nishino, S. (2007). Clinical and neurobiological aspects of narcolepsy. *Sleep medicine*, 8 (4), 373-399.
2. Thannickal, T. C., Siegel, J. M., & Nienhuis, R. (2009). Pathophysiology of sleep disorders. En *Principles and Practice of Sleep Medicine* (5.a ed., pp. 761-777). Elsevier Saunders.
3. Scammell, T. E., & Saper, C. B. (2005). Orexin, drugs and motivated behaviors. *Nature Neuroscience*, 8 (9), 1286-1288.
4. Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W., Ripley, B., Overeem, S., Charnay, Y., ... & Mignot, E. (2000). A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature Medicine*, 6 (9), 991-997.
5. Thannickal, T. C., Moore, R. Y., Nienhuis, R., Ramanathan, L., Gulyani, S., Aldrich, M., ... & Siegel, J. M. (2000). Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*, 27 (3), 469-474.
6. Chemelli, R. M., Willie, J. T., Sinton, C. M., Elmquist, J. K., Scammell, T., Lee, C., ... & Yanagisawa, M. (1999). Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell*, 98 (4), 437-451.
7. Burgess, C. R., Scammell, T. E., & Narcolepsy Subcommittte of the International Classification of Sleep Disorders (2012). Narcolepsy: clinical features, co-morbidities & treatment. *Indian Journal of Medical Research*, 131, 338-349.
8. Mignot, E. (2012). Narcolepsy: pathophysiology and genetic predisposition. In *Sleep Disorders Medicine* (4th ed., pp. 757-764). Saunders.
9. Dahmen, N., et al. (2017). Clinical and polygraphic course of childhood narcolepsy with cataplexy. *European Journal of Pediatrics*, 176 (3), 379-386.

10. Sarkanen, T. O., Alakuijala, A., & Julkunen, I. (2018). Narcolepsy: a review. *CNS Drugs*, 32 (4), 369-385.
11. Mignot, E., Lin, L., Rogers, W., Honda, Y., & Qiu, X. (2001). Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *American Journal of Human Genetics*, 68 (3), 686-699.
12. Tafti, M., & Hor, H. (2014). DQB1 locus alone explains most of the risk and protection in narcolepsy with cataplexy in Europe. *Sleep*, 37 (1), 19-25.
13. Ollila, H. M., Ravel, J. M., Han, F., Faraco, J., Lin, L., Zheng, X., & Mignot, E. (2015). HLA-DPB1 and HLA class I confer risk of and protection from narcolepsy. *American Journal of Human Genetics*, 96 (1), 136-146.
14. Hallmayer, J., Faraco, J., Lin, L., Hesselson, S., Winkelmann, J., Kawashima, M., & Mignot, E. (2009). Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nature Genetics*, 41 (6), 708-711.
15. Han, F., Lin, L., Li, J., Dong, S. X., An, P., Zhao, L. & Mignot, E. (2012). HLA-DQ association and allele competition in Chinese narcolepsy. *Tissue Antigens*, 79 (3), 179-185.
16. Hor, H., Bartesaghi, L., Katalik, Z., Vicário, J. L., de Andrés, C., Pfister, C., ... & Tafti, M. (2010). A missense mutation in myelin oligodendrocyte glycoprotein as a cause of familial narcolepsy with cataplexy. *American Journal of Human Genetics*, 87 (3), 325-331.
17. Kawashima, M., Lin, L., Tanaka, S., Jennum, P., Knudsen, S., Nevsimalova, S., ... & Mignot, E. (2000). Anti-Tribbles homolog 2 (TRIB2) autoantibodies in narcolepsy are associated with recent onset of cataplexy. *Sleep*, 23 (6), 411-417.
18. Faraco, J., Lin, L., Kornum, B. R., Kenny, E. E., Trynka, G., Einen, M., ... & Mignot, E. (2013). ImmunoChip study implicates antigen presentation to T cells in narcolepsy. *PLoS Genetics*, 9 (2), e1003270.
19. Lecendreux, M., Kramps, B., Philip, P., & Tafti, M. (2003). HLA and genetic susceptibility to sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews*, 7 (5), 359-371.
20. Aran, A., Einen, M., Lin, L., Plazzi, G., Nishino, S., & Mignot, E. (2009). Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children. *Sleep*, 32 (7), 872-877.
21. Mignot, E., Hayduk, R., Black, J., Grumet, F. C., Guilleminault, C., & Dement, W. C. (1997). HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep*, 20 (11), 1012-1020.

22. Han, F., Lin, L., Warby, S. C., Faraco, J., Li, J., Dong, S. X., ... & Mignot, E. (2009). Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Annals of Neurology*, 67 (3), 296-303.
23. Lin, L., Faraco, J., Li, R., Kadotani, H., Rogers, W., Lin, X., ... & Mignot, E. (1999). The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell*, 98 (3), 365-376.
24. Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W., Ripley, B., Overeem, S., Charnay, Y., ... & Mignot, E. (2000). A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature Medicine*, 6 (9), 991-997.
25. Rye, D. B., Blilwise, D. L., & Parker, K. (1999). Polysomnographic and multiple sleep latency test measures in patients with narcolepsy. *Archives of Neurology*, 56 (2), 145-150.
26. Scammell, T. E., Willie, J. T., Guilleminault, C., & Siegel, J. M. (2009). A consensus definition of cataplexy in mouse models of narcolepsy. *Sleep*, 32 (9), 111-116.
27. Partinen, M., & Hublin, C. (2000). Epidemiology of narcolepsy. *Sleep Medicine Reviews*, 4 (4), 307-320.
28. Dauvilliers, Y., & Tafti, M. (2005). Molecular genetics of human narcolepsy. In *Narcolepsy* (pp. 231-249). Springer.
29. Bassetti, C., & Aldrich, M. (1996). Narcolepsy. *Neurologic Clinics*, 14 (3), 545-565.
30. Mignot, E., Lammers, G. J., Ripley, B., Okun, M., Nevsimalova, S., Overeem, S., ... & Nishino, S. (2002). The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Archives of Neurology*, 59 (10), 1553-1562.
31. Dauvilliers Y, Barateau L, Lopez R, et al. Effect of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(3):200-207.
32. Ruoff C, Cao M, Guilleminault C. Current research and treatment for narcolepsy. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16(3):297-305.
33. Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mignot E. Narcolepsy: from mice to men. *Sleep Med Rev*. 2017; 32:36-43.

34. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol.* 2006;13(10):1035-1048.
35. Thorpy MJ, Dauvilliers Y. Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. *Sleep Med.* 2015;16(1):9-18.
36. Pizza F, Antelmi E, Vandi S, et al. The distinguishing motor features of cataplexy: a study from video-recorded attacks. *Sleep.* 2018;41(8).
37. Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med.* 2000;6(9):991-997.
38. Ruoff C, Cao M, Guilleminault C. Sleep disorders in children and adolescents. *Neurotherapeutics.* 2012;9(4):791-800.
39. Fortuyn HA, Lappenschaar MA, Furer JW, et al. Anxiety and mood disorders in narcolepsy: a case-control study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32(1):49-56.
40. Ruoff CM, Rye DB. The ICSD-3 and DSM-5 guidelines for diagnosing narcolepsy: clinical relevance and practicality. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(4):38.
41. Economou NT, Ferini-Strambi L, Steiropoulos P. Sleep-Related Drug Therapy in Special Conditions: Children. *Sleep Med Clin.* 2022 Sep;17(3): 531-542. doi: 10.1016/j.jsmc.2022.06.015. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36150812.
42. Arnulf I, Thomas R, Roy A, Dauvilliers Y. Update on the treatment of idiopathic hypersomnia: Progress, challenges, and expert opinion. *Sleep Med Rev.* 2023 Jun; 69:101766. doi: 10.1016/j.smrv.2023.101766. Epub 2023 Feb 25. PMID: 36921459.
43. Black J, Reaven NL, Funk SE, et al. The Burden of Narcolepsy Disease (BOND) study: health-care utilization and cost findings. *Sleep Med.* 2014;15(5):522-529.
44. Ruoff CM, Rye DB. The ICSD-3 and DSM-5 guidelines for diagnosing narcolepsy: clinical relevance and practicality. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(4):38.
45. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet.* 2007;369(9560):499-511.
46. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

47. Billiard M, Sonka K. Idiopathic hypersomnia. *Sleep Med Rev.* 2016;29:23-33.
48. Plazzi G, Fabbri M, Franceschini C, et al. Narcolepsy phenotype in children and adolescents carrying the GSK4112A risk allele for narcolepsy. *Sleep.* 2018;41(8).
49. Anderson KN, Pilsworth S, Sharples LD, Smith IE, Shneerson JM. Idiopathic hypersomnia: a study of 77 cases. *Sleep.* 2007;30(10):1274-1281.
50. Trott LM, Staab BA, Rye DB. Test-retest reliability of the multiple sleep latency test in narcolepsy without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(8):789-795.
51. Scammell TE. Narcolepsy. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2654-2662.
52. Overeem S, van Nues SJ, van der Zande WL, et al. The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency. *Sleep Med.* 2011;12(1):12-18.
53. Zhang Z, Dauvilliers Y, Plazzi G et al. Idling for Decades: A European Study on Risk Factors Associated with the Delay Before a Narcolepsy Diagnosis. *Sci Sleep.* 2022 May 31; 14:1031-1047. doi: 10.2147/NSS.S359980. eCollection 2022. PMID: 35669411.
54. Barateau L, Pizza F, Plazzi G, Dauvilliers Y. Narcolepsy. *J Sleep Res.* 2022. Aug;31(4): e13631. doi: 10.1111/jsr.13631. Epub 2022 May 27. PMID: 35624073.
55. Slowik JM, Collen JF, Yow AG. Narcolepsy. 2022 Jun 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29083681.
56. Gudka S, Haynes E, Scotney J, Mukherjee S, Frenkel S, Sivam S, Swieca J, Chamula K, Cunningham D, Saini B. Narcolepsy: Comorbidities, complexities and future directions. *Sleep Med Rev.* 2022 Oct; 65:101669. doi: 10.1016/j.smrv.2022.101669. Epub 2022 Aug 11. PMID: 36037569.
57. Blattner M, Maski K. Narcolepsy and Idiopathic Hypersomnia. *Sleep Med Clin.* 2023 Jun;18(2):183-199. doi: 10.1016/j.jsmc.2023.01.003. Epub 2023 Mar 8. PMID: 37120161.
58. Buonocore SM, van der Most RG. Narcolepsy and H1N1 influenza immunology a decade later: What have we learned? *Front Immunol.* 2022 Oct 12; 13:902840. doi:10.3389/fimmu.2022.902840. PMID: 36311717; PMCID: PMC9601309.

59. Lammers GJ. Drugs Used in Narcolepsy and Other Hypersomnias. *Sleep Med Clin.* 2022 Sep;17(3):399-405. doi: 10.1016/j.jsmc.2022.06.005. Epub 2022 Sep 1. PMID: 36150802.
60. Chavda V, Chaurasia B, Umana GE, Tomasi SO, Lu B, Montemurro N. Narcolepsy-A Neuropathological Obscure Sleep Disorder: A Narrative Review of Current Literature. *Brain Sci.* 2022 Oct 30;12(11):1473. doi: 10.3390/brainsci12111473. PMID: 36358399; PMCID: PMC9688775.
61. 8: Sum-Ping O, Mignot E. What Is Narcolepsy? *JAMA.* 2023 May 23;329(20):1802. doi: 10.1001/jama.2023.5149. PMID: 37145499.
62. Evans R, Kimura H, Alexander R, Davies CH, Faessel H, Hartman DS, Ishikawa T, Ratti E, Shimizu K, Suzuki M, Tanaka S, Yukitake H, Dauvilliers Y, Mignot E. Orexin 2 receptor-selective agonist danavorexton improves narcolepsy phenotype in a mouse model and in human patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022 Aug 30;119(35):e2207531119. doi: 10.1073/pnas.2207531119. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35994639; PMCID: PMC9436334.
63. Liblau RS, Latorre D, Kornum BR, Dauvilliers Y, Mignot EJ. The immunopathogenesis of narcolepsy type 1. *Nat Rev Immunol.* 2023 Jul 3. doi: 10.1038/s41577-023-00902-9. Epub ahead of print. PMID: 37400646.
64. 11: Klaus S, Carolan A, O'Rourke D, Kennedy B. What respiratory physicians should know about narcolepsy and other hypersomnias. *Breathe (Sheff).* 2022 Sep;18(3):220157. doi: 10.1183/20734735.0157-2022. Epub 2022 Nov 15. PMID: 36865656; PMCID: PMC9973529.
65. Latorre D, Sallusto F, Bassetti CLA, Kallweit U. Narcolepsy: a model interaction between immune system, nervous system, and sleep-wake regulation. *Semin Immunopathol.* 2022 Sep;44(5):611-623. doi: 10.1007/s00281-022-00933-9. Epub 2022 Apr 21. Erratum in: *Semin Immunopathol.* 2022 May 26;; PMID: 35445831; PMCID: PMC9519713.
66. Del Sette P, Veneruso M, Cordani R, Lecce S, Varallo G, Franceschini C, Venturino C, Pizza F, Plazzi G, Nobili L. Narcolepsy and emotions: Is there a place for a theory of mind approach? *Sleep Med.* 2023 Feb; 102:84-89. doi: 10.1016/j.sleep.2022.12.013. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36634602.
67. Melzi S, Prevot V, Peyron C. Precocious puberty in narcolepsy type 1: Orexin loss and/or neuroinflammation, which is to blame? *Sleep Med Rev.* 2022 Oct; 65:101683. doi: 10.1016/j.smrv.2022.101683. Epub 2022 Sep 10. PMID: 36096986.

68. Liu Z, Guan R, Pan L. TCM syndrome differentiation and treatment of narcolepsy based on neurobiological mechanism: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec; 91(49):e32025. doi: 10.1097/MD.00000000000032025. PMID: 36626491; PMCID: PMC9750696.
69. Dhafar HO, BaHammam AS. Body Weight and Metabolic Rate Changes in Narcolepsy: Current Knowledge and Future Directions. *Metabolites*. 2022 Nov 16;12(11):1120. doi: 10.3390/metabol1211120. PMID:36422261;PMCID: PMC9693066.
70. Wang Y, Sun Q, Tang Q, Zhang Y, Tang M, Wang D, Wang Z. Progress of autonomic disturbances in narcolepsy type 1. *Front Neurol*. 2023 Mar 6; 14:1107632. doi: 10.3389/fneur.2023.1107632. PMID: 36949858; PMCID: PMC10025459.
71. Davidson RD, Biddle K, Nassan M, Scammell TE, Zhou ES. The impact of narcolepsy on social relationships in young adults. *J Clin Sleep Med*. 2022 Dec 1;18(12):2751-2761. doi: 10.5664/jcsm.10212. PMID: 35946418; PMCID: PMC9713907.
72. Verghese C, Abdijadid S. Methylphenidate. 2023 Jan 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29494058.
73. Pérez-Carbonell L, Mignot E, Leschziner G, Dauvilliers Y. Understanding and approaching excessive daytime sleepiness. *Lancet*. 2022 Sep 24;400(10357):1033-1046. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01018-2. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36115367.
74. Yüceer H, Gezen Ak D, Benbir Şenel G, Dursun E, Yılmaz V, Karadeniz D, Tüzün E, Küçükali Cİ. Classical complement pathway factor alterations in narcolepsy. *Acta Neuropsychiatr*. 2022 Aug;34(4):212-219. doi: 10.1017/neu.2021.42. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35034679.
75. Medrano-Martínez P, Gómez-Sacristán Á, Peraita-Adrádos R. Is memory impaired in narcolepsy type 1? *J Sleep Res*. 2022 Oct;31(5):e13593. doi:10.1111/jsr.13593. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35388527.
76. Park HR, Song P, Lee SY; Epidemiology Committee of Korean Sleep Research. National Estimates of Narcolepsy in Korea. *J Clin Neurol*. 2023 Jan;19(1):83-89. doi: 10.3988/jcn.2023.19.1.83. PMID: 36606650; PMCID: PMC9833885.
77. Pizza F, Barateau L, Dauvilliers Y, Plazzi G. The orexin story, sleep and sleep disturbances. *J Sleep Res*. 2022 Aug;31(4):e13665. doi: 10.1111/jsr.13665. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35698789.

78. Greenblatt K, Adams N. Modafinil. 2023 Feb 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30285371.
79. Dye TJ, Simakajornboon N. Narcolepsy in Children: Sleep disorders in children, A rapidly evolving field seeking consensus. *Pediatr Pulmonol*. 2022 Aug;57(8):1952-1962. doi: 10.1002/ppul.25512. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34021733.
80. Wändell P, Fredrikson S, Carlsson AC, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Narcolepsy among first- and second-generation immigrants in Sweden: A study of the total population. *Acta Neurol Scand*. 2022 Aug;146(2):160-166. doi: 10.1111/ane.13633. Epub 2022 May 11. PMID: 35543223; PMCID: PMC9544457.
81. Asp A, Lund F, Benedict C, Wasling P. Impaired procedural memory in narcolepsy type 1. *Acta Neurol Scand*. 2022 Aug;146(2):186-193. doi: 10.1111/ane.13651. Epub 2022 Jun 2. PMID: 35652281; PMCID: PMC9544773.
82. Justinussen JL, Egebjerg C, Kornum BR. How hypocretin agonists may improve the quality of wake in narcolepsy. *Trends Mol Med*. 2023 Jan;29(1):61-69. doi: 10.1016/j.molmed.2022.10.008. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36400667.
83. Vanini G. Narcolepsy: Mending a broken neural circuit that controls arousal. *Curr Biol*. 2023 Apr 24;33(8):R316-R318. doi: 10.1016/j.cub.2023.02.053. PMID: 37098337.
84. Li A, Li H, Xie J, Xie J, Liao W, Song L, Zhang X. Higher basophil count decreases narcolepsy risk: a Mendelian randomization study. *Neurol Sci*. 2022 Sep;43(9):5575-5580. doi: 10.1007/s10072-022-06123-7. Epub 2022 May 12. PMID: 35554757.
85. Schmidt MH, Bassetti CLA. Gender differences in narcolepsy: What are recent findings telling us? *Sleep*. 2022 Dec 12;45(12):zsac126. doi:10.1093/sleep/zsac126. PMID: 35640640.
86. Sardar H, Goldstein-Piekarski AN, Giardino WJ. Amygdala neurocircuitry at the interface between emotional regulation and narcolepsy with cataplexy. *Front Neurosci*. 2023 Apr 21;17:1152594. doi: 10.3389/fnins.2023.1152594. PMID:37266541; PMCID: PMC10230954.
87. Kalb B, Jentsch J, Yürek S, Neumann K, Meixner L, Lau S, Niggemann B, Beyer K. Narcolepsy-Like Sleepiness: A Symptom of Immediate-Type Reactions in Food-Allergic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Apr;11(4):1147-1153. doi:10.1016/j.jaip.2022.11.038. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36535526.

88. Laus B, Caroleo AM, Colafati GS, Carai A, Moavero R, Ferilli MAN, Valeriani M, Mastronuzzi A, Cacchione A. Secondary Narcolepsy as Worsening Sign in a Pediatric Case of Optic Pathway Glioma. *Children (Basel)*. 2022 Sep 23;9(10):1455. doi: 10.3390/children9101455. PMID: 36291391; PMCID: PMC9600478.
89. Abenza-Abildua MJ, Suárez-Gisbert E, Lores-Gutiérrez V, Algarra-Lucas C, Gómez-Aceña Á, Navacerrada-Barrero FJ, González-Martín L, Pérez-Villena A, Pérez-López C. Anxiety and depression in patients with narcolepsy. *J Sleep Res*. 2023 Aug;32(4):e13812. doi: 10.1111/jsr.13812. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36564940.
90. Morris S, Plazzi G, de la Loge C, Marrel A, Profant J, Steininger TL, Lin J, Owens JA. Validation of the Pediatric Narcolepsy Screening Questionnaire (PNSQ): A cross-sectional, observational study. *Sleep Med*. 2022 Oct;98:127-138. doi: 10.1016/j.sleep.2022.05.017. Epub 2022 May 27. PMID: 35834983.
91. Abdel-Magid AF. Orexin Receptor Agonists as Possible Treatment for Narcolepsy and Idiopathic Hypersomnia. *ACS Med Chem Lett*. 2022 Aug 23;13(9):1411-1412. doi: 10.1021/acsmedchemlett.2c00358. PMID: 36105332; PMCID: PMC9465891.
92. Ben-Joseph RH, Saad R, Black J, Dabrowski EC, Taylor B, Gallucci S, Somers VK. Cardiovascular Burden of Narcolepsy Disease (CV-BOND): A Real-World Evidence Study. *Sleep*. 2023 Jun 12: zsad161. doi: 10.1093/sleep/zsad161. Epub ahead of print. PMID: 37305967.
93. Brunet de Courssou JB, Testard P, Sallansonnet-Froment M, Brechemier ML, Ricard D, Psimaras D, Ferrand M, Maillet T, Depierre P, Ohlmann C, Capron J, Arnulf I, Gales A. Narcolepsy secondary to anti-Ma2 encephalitis: two cases reports. *J Clin Sleep Med*. 2023 Apr 1;19(4):837-841. doi: 10.5664/jcsm.10448. PMID: 36708258; PMCID: PMC10071386.
94. Abenza Abildúa MJ, Suárez Gisbert E, Pérez Villena A, Lores Gutiérrez V, Pérez-López C. Labor impact on patients with narcolepsy. *Sleep Med*. 2023 Mar; 103:98-99. doi: 10.1016/j.sleep.2023.01.018. Epub 2023 Jan 28. PMID: 36774745.
95. Shen Z, Shuai Y, Mou S, Shen Y, Shen X, Yang S. Case report: Cases of narcolepsy misdiagnosed as other psychiatric disorders. *Front Psychiatry*. 2022 Nov 3; 13:942839. doi: 10.3389/fpsyg.2022.942839. PMID: 36405899; PMCID: PMC9669416.

96. Varughese RT, Kothare SV, Franceschi AM. 18F-FDG Brain PET Findings in Narcolepsy Type 2. *Clin Nucl Med.* 2022 Aug 1;47(8):e559-e561. doi: 10.1097/RLU.0000000000004264. Epub 2022 May 19. PMID: 35797634.
97. Feketeová E, Dragašek J, Klobučníková K, Ďurdík P, Černakovič S, Slavkovská M, Chylová M. Psychotic Episode and Schizophrenia in Slovakian Narcolepsy Database. *Brain Sci.* 2022 Dec 24;13(1):43. doi: 10.3390/brainsci13010043. PMID: 36672025; PMCID: PMC9856970.
98. Mungmunpuntipantip R, Wiwanitkit V. SARS-CoV-2 vaccine as a potential trigger for narcolepsy. *J Clin Sleep Med.* 2022 Oct 1;18(10):2519. doi:10.5664/jcsm.10176. PMID: 35866225; PMCID: PMC9516576.
99. Gool JK, Schinkelshoek MS, Fronczek R. What triggered narcolepsy: H1N1 vaccination, virus, or both? Important lessons learned from China. *Sleep.* 2023 Mar 9;46(3): zsad005. doi: 10.1093/sleep/zsad005. PMID: 36629301; PMCID: PMC9995775.

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Jean-Baptiste-Édouard Gélineau	13
Imagen 2. Karl Friedrich Otto Westphal	14
Imagen 3. HLA-DQB1	18
Imagen 4. Estructura cristalina de HLA-DQ0602	19
Imagen 5. Virus de influenza H1N1 tomada en el Laboratorio de Influenza CDC	20
Imagen 6. Estructura de la fase soluble de la orexina A (izquierda) y B (derecha)	21
Imagen 7. Estructura cristalina de HLA-DQ 0602	23
Imagen 8. Niña con narcolepsia-cataplejía	33
Imagen 9. Resumen del protocolo habitual para realizar el TLMS	37
Imagen 10. Hipnograma de paciente de 24 años con Narcolepsia	51
Imagen 11. Polisomnografía de paciente pediátrica narcoléptica	51
Imagen 12. Test de latencias múltiples del sueño de paciente pediátrica	53

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Narcolepsia	40
Tabla 2. Valoración de la hipersomnolencia diurna según la Escala de Epworth	42
Tabla 3. Clasificación de la gravedad de hipersomnolencia diurna	43
Tabla 4. Escala de Ullanlinna	44
Tabla 5. Directrices de la EFNS y AASM para el tratamiento de la narcolepsia	61
Tabla 6. Tratamientos farmacológicos utilizados en la Narcolepsia infantil	70

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS:

1. **AASM:** American Academy of Sleep Medicine
2. **ADT:** Antidepresivos tricíclicos
3. **ASENARCO:** Asociación Española de Narcolepsia
4. **CAS:** Cataplexy Severity Scale
5. **CSS:** Canadian Sleep Society
6. **CIE:** Clasificación Internacional de las Enfermedades
7. **EFNS:** European Federation of Neurological Societies
8. **EMA:** European Medicines Agency
9. **ESD:** Excesiva somnolencia diurna
10. **ESS:** Escala de Somnolencia de Epworth
11. **ESS-CHAD:** Escala de Somnolencia de Epworth para Niños
12. **ESRS:** European Sleep Research Society
13. **EU-NN:** The European Narcolepsy Network
14. **FESMES:** Federación Española de Sociedades de Medicina del Sueño
15. **GHB:** gamma-hidroxibutirato de sodio
16. **HLA:** antígeno leucocitario humano
17. **ICSD-3:** 3rd International Classification of Sleep Disorders
18. **JSSR:** Japanese Society of Sleep Research
19. **IMAO:** Inhibidores de la Monoaminoxidasa
20. **LCR:** Líquido Cefalorraquídeo
21. **MHC:** hormona concentradora de melanina
22. **NICE:** National Institute for Health and Care Excellence
23. **NSS:** Narcolepsy Symptom Severity Scale
24. **RMN:** Resonancia Magnética Craneal
25. **SOREMp:** sleep onset REM period
26. **OSLER:** Oxford Sleep Resistance test
27. **PDB:** Protein Data Bank

28. **PSG:** Polisomnografía
29. **SEN:** Sociedad Española de Neurología
30. **SES:** Sociedad Española de Sueño
31. **TCREM:** Trastorno de conducta del sueño REM
32. **TDAH:** Trastorno de déficit de atención y/o hiperactividad
33. **TLMS:** Test de Latencias Múltiples del Sueño
34. **V-EEG:** Video Electroencefalograma o Video Electroencefalografía
35. **V-PSG:** Video-Polisomnografía



**Editorial Científico-Técnica
Ocronos**

