



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
AUTOINMUNES: NARCOLPESIA**

Autor: Salma Ouriach Makrini.

Tutor: Covadonga Álvarez Álvarez.

Convocatoria: Junio 2018.

Resumen:

La narcolepsia (NCL) es una enfermedad neurológica crónica desencadenada por la pérdida selectiva de neuronas productoras de hipocretina, también denominada orexina. Estos péptidos se encuentran implicados en numerosas funciones como la regulación del sueño, la temperatura corporal, el control de la ingesta y el metabolismo.

A día de hoy, no se ha establecido con claridad la causa de esta pérdida neuronal; sin embargo, la hipótesis de un mecanismo autoinmune dirigido hacia estas neuronas recobra fuerza a medida que avanza la investigación.

Desafortunadamente, aún no se ha encontrado un fármaco eficaz para detener o revertir este declive neuronal. Por ello, los tratamientos actualmente disponibles solo permiten paliar los síntomas principales de la enfermedad como son la somnolencia diurna y los ataques de cataplejía, manifestaciones que afectan negativamente la calidad de vida de las personas que sufren esta patología.

Palabras clave: narcolepsia, hipocretina, hipersomnia, antidepresivos, metilfenidato, modafinilo, pitolisant, oxibato sódico.

Abstract:

Narcolepsy (NCL) is a chronic neurological disorder unleashed by the selective loss of hypocretin-producing neurons, also named orexin.

These peptides are involved in many functions like dream regulation, corporal temperature, food intake and metabolism control.

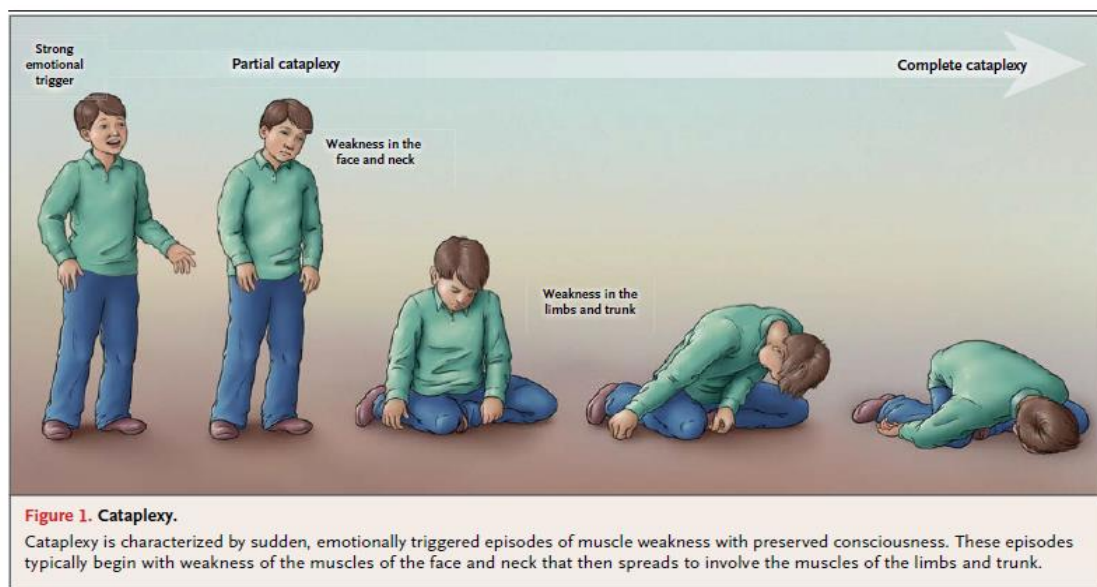
Nowadays, there has not been clearly established the reason of this neuronal loss; however, the hypothesis of an autoimmune mechanism takes strength as the investigation advances.

Unfortunately, has not been found yet an effective medicament to stop or reverse this neuronal decline. Therefore, the actual available treatments only allow relieving the disease's principal symptoms like daytime sleepiness and cataplexy attacks, which are manifestations that negatively affect the quality of life of people who suffer this pathology.

Introducción y antecedentes:

La Narcolepsia (NCL), hipersomnia descrita por primera vez por Jean-Baptiste-Édouard Gélinau en 1880¹ se define como un trastorno neurológico crónico caracterizado por una excesiva somnolencia diurna que incluye episodios de sueño irresistible, y recurrente a diario o casi a diario. Presente en la totalidad de los pacientes, los ataques repentinos de sueño suelen durar aproximadamente 15 minutos² y pueden aparecer en situaciones cotidianas como al hablar, caminar o conducir; generando un acentuado deterioro físico, psicológico y social en los individuos afectados.

El segundo síntoma más común y específico es la cataplejía (Figura 1)³. Consiste en episodios de pérdida repentina del tono muscular, bilateral, que revierten espontáneamente⁴. Al contrario de lo que sucede en los ataques de sueño, los ataques de cataplejía, a menudo aparecen desencadenados por emociones fuertes como el miedo, la risa o el llanto. Mantienen a la persona consciente y aunque ésta presente dificultades en la comunicación o visión, si durante el ataque sus párpados permanecen abiertos o se abren, suele recordar los acontecimientos ocurridos durante su ataque.



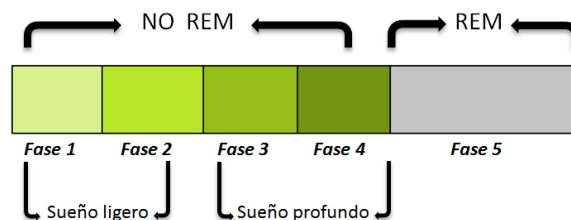
Entre un 60-90%⁵ de los pacientes narcolépticos pueden presentar cataplejía. Si bien su inicio puede ser darse simultáneamente con la excesiva somnolencia diurna, suele aparecer entre los 5-6 años. Su duración varía de unos pocos segundos hasta unos minutos y su frecuencia va desde un episodio al mes hasta más de diez episodios al día de distinta intensidad⁶.

Otros síntomas que pueden manifestarse con esta enfermedad son la parálisis del sueño, las alteraciones del sueño nocturno, y las alucinaciones hipnagógicas. La parálisis del sueño se manifiesta en un 25-60%⁵ de los casos; consiste en un episodio corto de atonía muscular generalizada, sin afección respiratoria y ocular, con una duración máxima de 10 minutos en la transición de la vigilia al sueño o al despertarse. La persona es incapaz de moverse, aunque mantiene la conciencia, por lo que le genera una gran ansiedad. Las alteraciones del sueño suceden en un 75%⁵ de los casos; se manifiestan como varios despertares, habitualmente con sueños terroríficos, y dificultad para iniciar y mantener el sueño nocturno. Las alucinaciones hipnagógicas consisten en episodios de alucinaciones visuales, auditivas o táctiles durante la parálisis del sueño o cuando la persona afectada está quedándose dormida o despertando; se presentan en un 30-65%⁵ de los casos.

Sólo un 10-15%¹ de los pacientes presentan todos los síntomas, siendo más recurrente la combinación de somnolencia excesiva y cataplejía, que afecta al 0,02-0,04% de la población general en la mayoría de los países, con un ligero predominio en el sexo masculino⁷. A nivel mundial, la incidencia de la NCL es del 0.05%⁸.

A día de hoy, no se pueden definir con certeza las causas de la NCL. Se conoce que existe una alteración importante en la regulación y estabilidad del ciclo sueño-vigilia. Los principales síntomas clínicos de esta enfermedad se pueden explicar como interrupciones, durante la fase vigilia, de fragmentos de sueño REM⁹ (Movimiento Ocular Rápido). El sueño se compone de dos etapas denominadas fase de sueño NO REM, y fase de sueño REM. El sueño NO REM se caracteriza por los movimientos amplios como el de moverse o dar vueltas en la cama y se compone de cuatro fases que se alternan de forma cíclica mientras el individuo permanezca dormido. La primera fase se considera la transición entre la vigilia-sueño, se caracteriza por la desaparición del ritmo alfa y aplanamiento del registro con ondas theta (4-7 HZ) y ondas vértex; la segunda fase se caracteriza por un sueño ligero, disminuyendo tanto el ritmo cardíaco como el respiratorio, la aparición de actividad beta (mayor de 13 HZ), husos de sueño y complejos K; la fase tres es de transición hacia el sueño profundo y es donde aparecen ondas lentas thetas con mayor frecuencia: la cuarta fase o sueño delta (menor de 4 HZ) es una fase de sueño lento que determina la calidad del sueño. Además, es la fase donde más cuesta despertar a la persona. Cada 90-100 minutos, aproximadamente, da comienzo un nuevo ciclo de sueño en el que los últimos 20 o 30 minutos se corresponden con la fase REM. Esta última fase

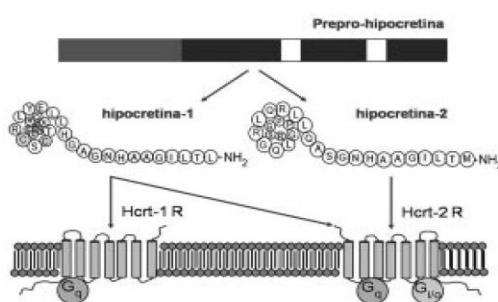
se caracteriza por una parálisis en la musculatura voluntaria, presencia de movimientos oculares rápidos y aparición de sueños vívidos².



El inicio del sueño REM se relaciona con un descenso al mínimo de la actividad noradrenérgica del locus coeruleus y serotoninérgica del rafe dorsal. Sin embargo, en el tronco cerebral se produce un aumento en la actividad de neuronas colinérgicas².

En la NCL, el síntoma principal se asocia a una hipoactividad dopaminérgica no nigroestriada. La cataplejía sería resultado de un tono monoaminérgico disminuido junto con una hipersensibilidad colinérgica en el tronco que, debido a conexiones entre el sistema límbico y el tronco, daría lugar el ataque de cataplejía en respuesta a una emoción.

Se ha demostrado la relación de la NCL con la pérdida selectiva de neuronas productoras de hipocretina hipotalámica^{4,5,10}, HCRT1 y HCRT2, en el hipotálamo lateral. Ambos péptidos son sintetizados a partir de un único precursor, la prehipocretina, cuyo gen se encuentra codificado por el cromosoma 17¹⁰. Las hipótesis planteadas proponen un mecanismo autoinmune dirigido hacia estas neuronas¹¹.



Preprohipocretina de 130 aminoácidos. La HCRT1 está constituida por 33 aa, con dos puentes disulfuro. La HCRT2 está compuesta por 28 aa. El extremo C terminal de ambas moléculas está aminado (NH₂), confiriéndole la actividad biológica. Ambos péptidos se unen a dos receptores (HCRT-R1 y HCRT-R2) acoplados a proteína G

La hipocretina (HCRT), o también llamado orexina es un péptido encargado de regular el ciclo sueño vigilia^{2,12,13}. Favorece la vigilia mediante una excitación aminérgica y colinérgica en el locus coeruleus que presenta receptores para la HCRT1¹⁴. Como resultado se consigue suspender el sueño REM¹⁵. Se ha visto que en muchos casos de NCL con cataplejía, se detecta una baja o incluso nula concentración de HCRT1 en el líquido cefalorraquídeo¹⁶.

Asimismo, se ha encontrado una fuerte asociación entre NCL y determinados haplotipos del sistema HLA tipo II (Antígeno Leucocitario Humano), los alelos DRB1*1501 y DQB1*0602¹. El complejo HLA desempeña un papel fundamental en el sistema inmune puesto que ayuda a distinguir las proteínas propias del organismo de las proteínas producidas por agentes externos como bacterias o virus. El gen que codifica para HLA-DQB1 posee una amplia gama de variaciones normales que permiten al sistema inmune de cada persona reaccionar frente a una extensa gama de agentes extraños. Sin embargo, una variante del gen HLA-DQB1, concretamente el haplotipo HLA DQB1*0602^{17, 18} se asocia específicamente con NCL. Pese a que los homocigotos de este HLA poseen mayor riesgo de desarrollar NCL, no es requisito indispensable para padecer la enfermedad¹⁹.

Además, más del 90%¹ de pacientes narcolépticos tipo 1 con bajos niveles de HCRT en LCR presentan HLA DQA1*0102-DQB1*0602, no obstante, un 12-38% de la población normal también lo presenta. Por lo tanto, no es condición suficiente para desarrollar la enfermedad y tampoco criterio diagnóstico.

El haplotipo HLA-DRB1*1501, también denominado HLA-DR2, ha sido relacionado con otras patologías autoinmunes como la esclerosis múltiple o el lupus eritematoso sistémico^{20,21}.

También se ha encontrado relación con un subtipo específico de receptor de células T (TCR α) que dirige el daño hacia las neuronas productoras de HCRT. Variantes específicas en el segmento de la región J del locus alfa del TCR confieren un mayor riesgo de desarrollar NCL¹⁹. Esto ocurre durante la recombinación somática del ADN de los segmentos V, D y J para dar lugar al antígeno TCR que juega un papel fundamental en el reconocimiento de los antígenos asociados a las moléculas de HLA en la superficie de las células presentadoras de antígenos.

Estos hallazgos permiten asociar^{22,23} la disminución de HCRT a una destrucción autoinmune asociada al HLA de neuronas hipotalámicas y no a una mutación referente a la HCRT.

Apoyando la mediación del sistema inmunitario en el origen de la NCL, en China se observó un repunte de casos diagnosticados de NCL después de la pandemia de gripe provocada por el virus influenza A (H1N1) en el año 2009²⁴. Esto es debido a que las

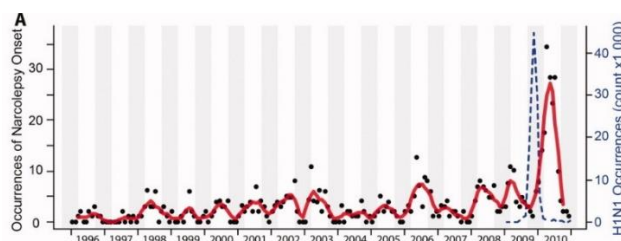
respuestas inmunológicas creadas frente a la infección pueden dar como resultado la pérdida de neuronas hipocretinérgicas y la consecuente aparición de NCL.

Se realizó un estudio retrospectivo observando que el inicio de NCL ocurre con más frecuencia a finales de primavera e inicios del verano. Además, se descartó la vacunación como desencadenante puesto que menos del 6% de los pacientes estudiados habían sido vacunados contra la gripe H1N1. Contradiendo estudios realizados en Finlandia, Suecia²⁵ e Irlanda²⁶ que relacionaban a la vacuna frente al virus de la influenza, Pandemrix H1N1 AS03, con un aumento significativo del riesgo²⁷ de sufrir NCL. Cabe destacar que estos estudios relacionaban concretamente la vacuna Pandemrix que contiene como coadyuvantes escualeno y alfa-tocoferol. Por su potente efecto adyuvante, el alfa-tocoferol da lugar a una respuesta mejorada por aparte de los anticuerpos, así como células T CD4 polifuncionales⁸.

Adicionalmente, en Francia²⁸, se estudiaron 85 casos de narcolepsia-cataplejía, descartando 23 por criterios de selección y comparados con 135 controles no expuestos a vacuna. Se llegó a la conclusión de que la vacunación estaba fuertemente vinculada a un aumento de riesgo de sufrir NCL tipo 1. Además, en aquellos pacientes vacunados con ASO3, el riesgo era ligeramente superior.

Retomando el estudio asiático, en el siguiente gráfico²⁴ se representa la incidencia de aparición de NCL durante 15 años en un total de 629 pacientes diagnosticados en el Hospital Popular de la Universidad de Beijing, China. Los datos se recopilaron mensualmente y como se puede observar, el pico de infecciones por gripe H1N1, representado con una línea discontinua azul, tuvo lugar a finales del año 2009. Aproximadamente 6 meses después, hubo un gran aumento en los casos diagnosticados de NCL.

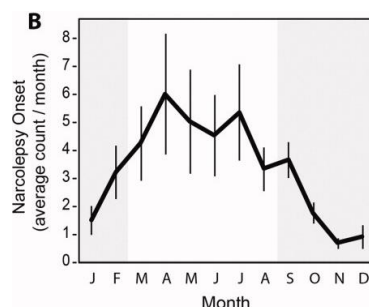
Gráfico 1:



Asimismo, se observó que el debut de NCL tiene lugar con más frecuencia en los meses de abril a julio (Gráfico 2)²⁴. Este retraso entre la infección, otoño-invierno, y el debut

de la patología, está justificado puesto que es necesaria la destrucción de alrededor de un 80% de neuronas hipocretinérgicas para manifestar los síntomas.

Gráfico 2:



Cabe destacar que un estudio del año 2014 plantea que el alelo HLA-DQB1 * 06: 02 propicia una respuesta inmunitaria más potente contra la hemaglutinina H1N1²⁹.

Incluso, se han asociado infecciones estreptocócicas en vías respiratorias superiores con la aparición de NCL. *Streptococcus pyogenes*³⁰ pueden estimular la producción de IL-17 por las células T. Por otra parte, se ha confirmado que la señalización del receptor de IL-17 facilita la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y por ello las neuronas hipocretinérgicas estarían expuestas al ataque por parte del sistema inmunitario.

A pesar de que la existencia de un paciente narcoléptico en la familia podría aumentar el riesgo en los familiares de primer grado en un 20-40%³¹, se asocia con una baja transmisión hereditaria³. En general, el inicio de los síntomas se sitúa entre los 15 y 25 años¹. El pico de incidencia se encuentra entre los 35-45 años.

El inicio esporádico y sutil, así como la variabilidad en los síntomas que suelen aparecer de forma gradual, convierten a la NCL en una patología de complicado reconocimiento, retrasando su diagnóstico una media de 10-15 años^{1, 5}.

La historia clínica, los antecedentes personales y familiares, junto con la historia de sueño del paciente en los primeros años de vida, así como determinadas pruebas, se convierten en la base del diagnóstico clínico. Los profesionales sanitarios cuentan con el ICSD-3, (Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño, Tercera Edición)³² que incluye una serie de criterios para el diagnóstico y la clasificación en NCL tipo 1 y NCL tipo 2.

A continuación, se detallan los criterios diagnósticos según la Clasificación Internacional de los Trastornos (ICSD-3)³³:

- NCL tipo 1 (G47.411)

Los criterios A y B deben cumplirse:

- A. El paciente tiene periodos diarios de necesidad irrefrenable de sueño o caídas diurnas en el sueño que ocurren durante al menos tres meses.
- B. La presencia de uno o ambos de los siguientes criterios:
 1. Cataplejía y una latencia media del sueño de ≤ 8 minutos y dos o más períodos REM de inicio del sueño (SOREMP) en un MSLT (test o prueba de latencia múltiple de sueño) realizado de acuerdo con técnicas estándar. Un SOREMP (dentro de los 15 minutos de inicio del sueño) en el polisomnograma nocturno precedente puede reemplazar a uno de los SOREMP en el MSLT.
 2. La concentración de HCRT-1 de CSF, medida por inmunorreactividad, es ≤ 110 pg / ml o $< 1/3$ de los valores medios obtenidos en sujetos normales con el mismo ensayo estandarizado.

Notas:

- En niños pequeños, la NCL a veces puede presentarse como un sueño nocturno excesivamente largo o como la reanudación de la siesta diurna interrumpida previamente.
- Si la NCL tipo I tiene una gran sospecha clínica, pero los criterios MSLT de B1 no se cumplen, una posible estrategia es repetir el MSLT.

- NCL tipo 2 (G47.419)

Los criterios A-E deben cumplirse

- A. El paciente tiene periodos diarios de necesidad irrefrenable de sueño o caídas diurnas en el sueño que ocurren durante al menos tres meses.
- B. Una latencia media del sueño de ≤ 8 minutos y dos o más períodos REM de inicio del sueño (SOREMP) se encuentran en un MSLT realizado de acuerdo con las técnicas estándar. Un SOREMP (dentro de los 15 minutos de inicio del sueño) en el polisomnograma nocturno precedente puede reemplazar a uno de los SOREMP en el MSLT.
- C. Cataplejía ausente.
- D. O la concentración de HCRT-1 en LCR no se ha medido o la concentración de HCRT-1 en LCR medida por inmunorreactividad es > 110 pg / ml o $> 1/3$ de los valores medios obtenidos en sujetos normales con el mismo ensayo estandarizado.

E. La hipersomnolencia y / o los hallazgos del MSLT no se explican mejor por otras causas como la insuficiencia del sueño, la apnea obstructiva del sueño, el trastorno tardío de la fase del sueño o el efecto de medicamentos o sustancias o su retirada.

Notas

- Si la cataplejía se desarrolla más tarde, entonces el trastorno debe reclasificarse como NCL tipo 1.
- Si la concentración de CSF Hcrt-1 se analiza en una etapa posterior y se encuentra que es ≤ 110 pg / ml o $< 1/3$ de los valores medios obtenidos en sujetos normales con el mismo ensayo, entonces el trastorno debe reclasificarse como NCL tipo 1.

Las pruebas esenciales que deben realizarse para el diagnóstico^{1, 5, 32} de NCL son:

- **Polisomnograma:** Consiste en un estudio que se realiza mientras el paciente duerme durante la noche para poder detectar posibles anomalías en el ciclo del sueño. Esta prueba registra la frecuencia cardíaca, respiratoria, la actividad eléctrica cerebral y nerviosa muscular. Todo ello permite evidenciar si el sueño REM ocurre en periodos anómalos durante el ciclo de sueño y con ello descartar otras posibles dolencias, por ello esta prueba suele realizarse en primer lugar. Cabe destacar que las personas con NCL no suelen mostrar alteraciones significativas más allá de una latencia de sueño acortada, menor de 10 minutos, y una latencia REM inferior a 20 minutos, en la mitad de los pacientes⁵.
- **MSLT:** Permite obtener el tiempo de latencia de entrada en sueño y de fase REM. Consiste en la colocación de electrodos de encefalograma a primera hora de la mañana. Se colocan los del electrooculograma y los del electromiograma en mentón y en pierna y se indica al paciente que debe dormir siestas de 20 minutos cada dos horas. Dicho test puede realizarse en la habitación de un hospital o en un área especial de la Unidad de Sueño. Se obtienen registros que posteriormente el médico revisa midiendo el tiempo que demora el paciente en dormir y si entra en fase REM. Una latencia igual o inferior a 8 minutos y dos o más entradas en fase REM en los 5 primeros minutos tras iniciarse el sueño, son indicativas de NCL⁵.

En cuanto al diagnóstico biológico, la determinación de HCRT-1 en LCR solo sería útil en la NCL tipo 1 puesto que más del 90% de pacientes presentan niveles indetectables. Sin embargo, en la NCL sin cataplejía no sería conveniente puesto que estos pacientes

presentan niveles normales de HCRT-1 en LCR. Dada su complejidad y su restricción, esta prueba no se emplea habitualmente para el diagnóstico.

Un aspecto importante a considerar es la diferencia entre ambos tipos de NCL:

- NCL con cataplejía: Se produce una pérdida selectiva de las neuronas encargadas de la síntesis de HCRT manteniendo las neuronas colindantes productoras de melatonina. Se descarta la mutación en los genes que codifican la síntesis HCRT o sus receptores⁹. Estas neuronas producen una proteína llamada Tribble-2³⁴ que podría ser directamente atacada por el sistema inmune.
- NCL sin cataplejía: no produce una disminución anómala de HCRT en LCR. La única hipótesis planteada relaciona la causa con una pérdida más extensa y menos selectiva de neuronas productoras de HCRT.

Objetivo:

El objetivo de este trabajo es el estudio de los factores autoinmunes asociados a la NCL, así como, los tratamientos más adecuados acorde a los principios activos disponibles en la actualidad. Este trabajo está basado en una revisión e investigación bibliográfica.

Material y métodos:

Para su desarrollo se ha llevado a cabo una exhaustiva búsqueda bibliográfica de artículos científicos en las principales bases de datos disponibles (Pubmed, Scielo...). A su vez, se consultaron artículos a través de la herramienta Google académico y otros recursos bibliográficos disponibles^{1,3,5,6,7,8,13,17,22,23,33}. También se accedió a las fichas técnicas de los medicamentos a través de las diferentes bases de datos; CIMA de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Resultados y discusión:

A día de hoy, la NCL se presenta como una patología crónica que no posee cura. Por ello, el abordaje terapéutico se dirige hacia los síntomas más característicos como la somnolencia excesiva y la cataplejía. Teniendo en cuenta diversos factores tales como son la edad del paciente, estilo de vida, enfermedades concomitantes y repercusión de los

síntomas sobre la calidad de vida. En la siguiente tabla⁵ se resumen los medicamentos empleados para tratar los principales síntomas:

Últimas directrices de la Asociación Americana de Medicina de Sueño y la Federación Europea de Sociedades Neurológicas para el tratamiento de la narcolepsia.

Síntomas	Guías europeas	Guías americanas
Excesiva somnolencia diurna	Primera línea - Modafinilo (nivel A) 100-400 mg/d - Oxibato sódico (nivel C) 4,5-9 g/d Segunda línea - Metilfenidato (nivel B) 10-60 mg/d	Primera línea o standard - Modafinilo (nivel A) 100-400 mg/d - Oxibato sódico (nivel A) 4,5-9 g/d Segunda línea o Guideline - Metilfenidato 10-60 mg/d
Cataplejía	Primera línea - Oxibato sódico (nivel A) 4,5-9 g/d Segunda línea - Tricíclicos (Clomipramina 10-75 mg/d)	Primera línea - Oxibato sódico (nivel A) 4,5-9 g/d Segunda línea o Guideline - Otros antidepresivos (Venlafaxina-Reboxetina)
Fragmentación del sueño	Primera línea - Oxibato sódico (nivel A) 4,5-9 g/d - Benzodiazepinas o hipnóticos (nivel C)	Primera línea - Oxibato sódico (nivel A) 4,5-9 g/d

Tratamiento de la excesiva somnolencia diurna (ESD):

Para tratar el síntoma fundamental de la NCL se emplean los estimulantes del SNC. Las anfetaminas, el metilfenidato, el mazindol y la pemolina fueron los fármacos de elección hasta la aparición del modafinilo, que actualmente se postula como el tratamiento de primera línea. El metilfenidato se sitúa como el fármaco más eficaz para normalizar la somnolencia diurna, seguido de las dextroanfetaminas, la protriptilina y en cuarto lugar al modafinilo. Dado que el menor potencial de abuso corresponde al modafinilo y la eficacia terapéutica al metilfenidato, son los fármacos que se van a exponer en este trabajo.

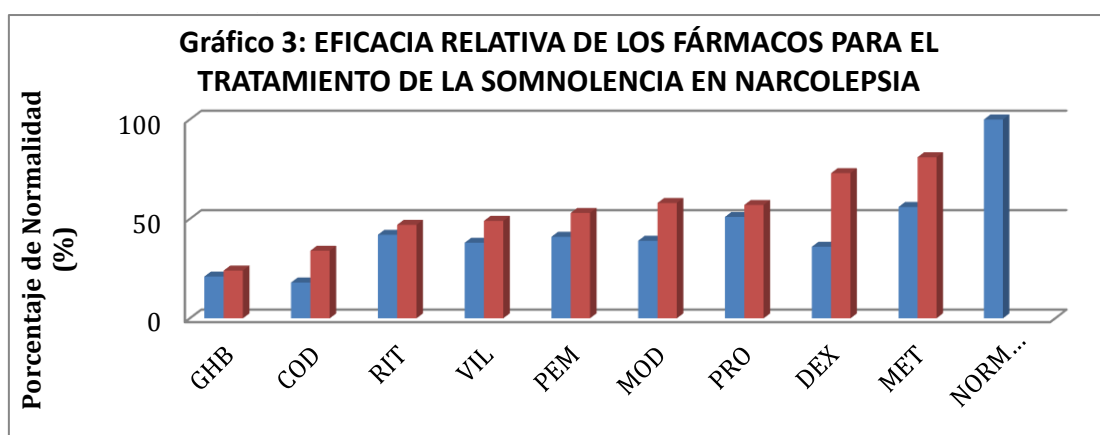


Gráfico 3³⁵: En color azul se representan los valores basales. En rojo se representan los valores con tratamiento o el valor de normalidad. No ha sido realizado un estudio

comparativo ciego entre los fármacos.: COD, codeína; DEX, dextroanfetamina; GHB, gamma-hydroxybutirato; MET, metilfenidato; MOD, modafinilo; PEM, pemolina; PRO protriptilina; RIT, ritanserina; VIL, viloxazina.

Metilfenidato (MET): derivado N-metílico de la anfetamina. Simpaticomimético de acción central, bloquea la recaptación de noradrenalina y dopamina en la neurona presináptica aumentando la liberación de ambas al espacio extraneuronal. La dosis diaria efectiva es de 10-60 mg al día^{1,36} por vía oral. La concentración plasmática máxima (Cmax) se alcanza 1-2 horas posteriores a la administración²⁶.

La biodisponibilidad de MET es de tan solo un 30%, por lo que sufre un intenso efecto de primer paso. Se metaboliza rápidamente en el ácido 2-fenil-2-piperidilacético que es eliminado por vía renal. Sin embargo, la acción terapéutica corresponde al MET³⁶.

El potencial de abuso es bajo, aunque puede desarrollar tolerancia³⁷. Por lo que se recomienda una pauta intermitente con pequeños periodos de descanso. Los efectos adversos más habituales son ansiedad, arritmias, temblor, cefalea, insomnio y aumento de la presión arterial.

Dada su potencia simpaticomimética es empleado como tratamiento de segunda línea para la ESD. También es efectivo para tratar las cataplejías, las parálisis de sueño o alucinaciones hipnagógicas.

La dosis diaria es dividida en dos o tres tomas debido a que MET posee una vida media de eliminación de 2 horas³⁸ y ejerce su acción durante 3-4 horas³⁹. Para facilitar el tratamiento, así como evitar las fluctuaciones que sufre la alerta de estos pacientes; en algunos casos es recomendable el empleo de formas de liberación modificada tales como:

- **Equasym®:** diffucaps (Figura 2) cápsulas de liberación prolongada que contienen dos tipos de pellets que permiten una liberación inmediata del 30% de la dosis y una liberación modificada del 70% restante⁴⁰ durante 8 horas. Posee una equivalencia de 1:1 con el MET de liberación inmediata.

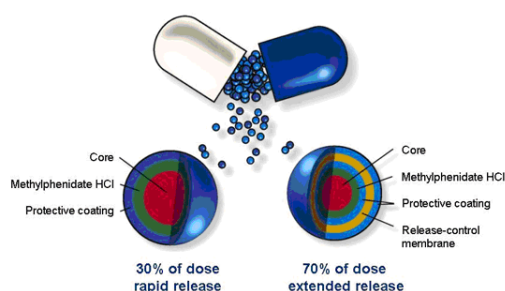


Figura 2

Presenta dos fases de liberación; por lo tanto, se alcanzan picos de concentración a las 1-2 horas y 4-5 horas después de la administración. La Cmax se alcanza en este último intervalo.

Solo se han encontrado estudios de comparación de las diferentes formas de MET en TDAH (Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad), demostrando la no inferioridad de Equasym®, una vez al día, respecto al MET de liberación inmediata dos veces al día⁴¹.

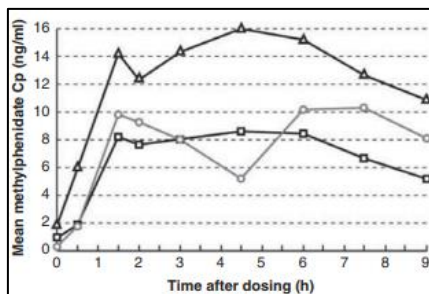
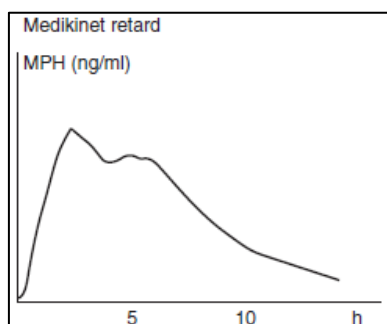


Gráfico 4⁴¹: Concentración plasmática de MET en 43 niños tras la administración oral de dos dosis de MET de absorción inmediata 10 mg cada 4 horas (○, n=21). Una dosis de Equasym 20 mg (□, n=12). Dos dosis de Equasym 20 mg (△, n=10)

- **Medikinet®**: cápsulas que contienen dos tipos de pellets que permiten la liberación inmediata de un 50% de la dosis. El 50% restante es liberado de forma prolongada⁴⁵. Simula la administración de dos veces al día de MET de liberación inmediata. Presenta dos fases de liberación. Se alcanzan picos de concentración plasmática a las 2 horas y 5-6 horas tras la administración. La Cmax se alcanza a las 2-4 horas.

Gráfico 5⁴¹: Concentración plasmática de MET tras la administración de Medikinet®



En un ensayo cruzado, aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo que incorporaba a 79 niños de 8 a 14 años con TDAH una dosis al día de Medikinet® demostró la equivalencia, respecto a la misma dosis de MET de liberación inmediata dos veces al día⁴¹.

- **Concerta®:** Liberación prolongada por sistema osmótico OROS®. Es una cápsula recubierta con el 22% de la dosis, que se libera durante las primeras 4 horas, y un núcleo con el 78% de la dosis restante, que se libera de forma prolongada durante las siguientes 8 horas. Ejerce su efecto durante 12 horas³⁸. La equivalencia entre Concerta® y MET de liberación inmediata no es 1:1.

A continuación, se detallan las dosis equiparables según ficha técnica:

Dosis diaria de MET de liberación inmediata	Dosis recomendada de Concerta comprimidos de liberación prolongada
5 mg de MET 3 veces/día.	18 mg 1 vez/ día.
10 mg de MET 3 veces/día.	36 mg 1 vez/ día.
15 mg de MET 3 veces/día.	54 mg 1 vez/ día.

Produce un pico de concentración plasmática 1-2 horas después de su administración; seguido de un aumento gradual en los niveles plasmáticos hasta alcanzar la Cmax tras 6-8 horas⁴².

Concerta® incluye el sistema OROS Push Pull⁴³ (Figura 3)⁴⁴. En el interior se encuentran el principio activo y un agente osmótico. Ambas sustancias se hallan separadas, en dos cámaras diferentes, por una membrana flexible. El sistema está rodeado por una membrana semipermeable provista de un orificio. La membrana permite el paso de agua hacia el interior disolviendo el agente osmótico, que se hincha y empuja la cámara superior que contiene el principio activo, permitiendo su salida de forma gradual.

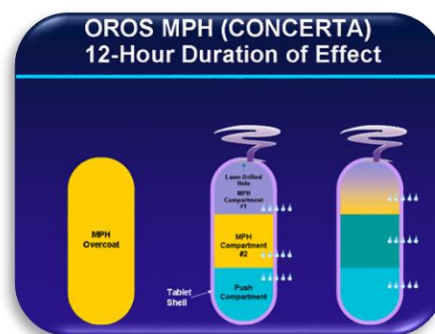


Figura 3

En comparación con Equasym®, dosis cercanas de Concerta® producen mayores concentraciones plasmáticas entre las 8 y 12 horas posteriores a la administración, mientras que en el primer caso se producen en las 6 horas posteriores a su ingesta⁴⁶.

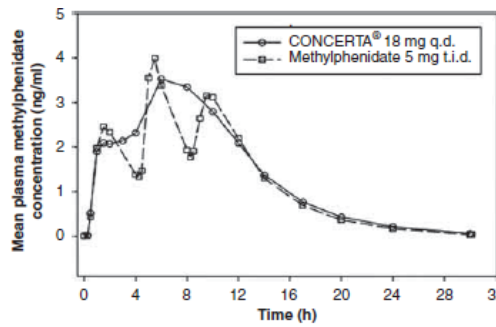


Gráfico 6 41: Concentraciones plasmáticas de MET en 36 adultos sanos tras la administración de tres dosis de 5 mg de MET de liberación inmediata cada 4 horas o Concerta® 18 mg una vez al día.

Modafinilo (MOD):

Es un fármaco estimulante no anfetamínico empleado como primera línea para tratar la ESD. Su mecanismo de acción no se conoce por completo; no obstante, se ha observado que se une al transportador de dopamina (DAT) y noradrenalina (NET) inhibiendo la recaptación de ambos neurotransmisores⁴⁷.

Además, en modelos animales, ha demostrado que estimula el hipotálamo lateral para favorecer la liberación de HCRT⁴⁸.

La eficacia clínica de MOD, sobre la ESD, ha sido evidenciada en numerosos ensayos clínicos^{48, 49, 50}; sin embargo, no ejerce acción sobre el resto de síntomas con los que cursa esta patología⁵¹.

Cefaleas, náuseas, sequedad oral, anorexia o diarrea, son los efectos secundarios más comunes que puede producir dicho fármaco. Como contraindicación, cabe destacar la interacción con los anticonceptivos^{49, 51}.

Dado que ejerce su acción sobre áreas cerebrales más específicas, posee menos efectos secundarios, presenta bajo potencial de abuso⁵² y no ha demostrado generar tolerancia a largo plazo⁵³, se recomienda su uso como primera opción para tratar la ESD.

La dosis habitual es de 200 mg al día por vía oral, pudiendo ser administrada de una sola vez por la mañana o fraccionada en dos tomas. La dosis máxima permitida es de 400 mg al día⁴⁷.

La semivida de eliminación, tras numerosas administraciones, se sitúa en 15 horas^{47, 54}. Por ello, se clasifica como estimulante de acción prolongada¹. Entre un 40-50% de la dosis es metabolizada en el hígado dando lugar a MOD ácido, inactivo farmacológicamente. La Cmax se alcanza a las 2-4 horas⁴⁹.

MOD puede ser empleado en combinación con oxibato sódico o con MET en aquellos pacientes en los que la monoterapia resulte ineficaz^{1,36}.

Tabla resumen⁵⁵ de las pautas habituales empleadas para tratar la ESD:

Tratamiento de la hipersomnia en la narcolepsia.		
	Dosis diaria	Frecuencia
Modafinilo	100-400 mg	1-2 (veces/día)*
Oxibato sódico	4,5-9 g	2 veces/noche
Metilfenidato	10-60 mg	1-2 (veces/día)*
Dexanfetamina	10-60 mg	2-4 (veces/día)*

*No se aconseja tomar la última dosis a última hora de la tarde porque puede alterar el sueño nocturno

Pitolisant:

Actualmente no se encuentra autorizado en España y tan solo puede ser empleado como **uso compasivo** para tratar la NCL. Comercializado en Francia, bajo el nombre Wakix®, se presenta en comprimidos que se administran por vía oral.

Se trata de un potente agonista inverso/antagonista de receptores H3 de histamina que aumenta el estado de vigilia⁵⁶.

La histamina ejerce su función en el SNC mediante los receptores H1, H2, H3 y H4 acoplados a proteína G⁵⁷.

H3 actúa como autorreceptor inhibiendo la activación celular y la síntesis de histamina como neurotransmisor⁵⁸ y como heterorreceptor presináptico inhibiendo la liberación de acetilcolina, noradrenalina, dopamina y serotonina.

Pitolisant actúa como agonista inverso (antagonista) del autorreceptor H3 activando la liberación de histamina. Es más potente que los antagonistas debido a que disminuye la actividad del receptor por debajo de su tasa basal⁵⁹. Además, ha demostrado alta selectividad hacia este receptor. Al incrementar la concentración de histamina en la hendidura sináptica, se activan los receptores postsinápticos H1 que promueven la vigilia⁶⁰.

Por otra parte, las neuronas productoras de HCRT activan las neuronas histaminérgicas⁶¹, que en pacientes narcolépticos, parecen estar intactas. Las neuronas histaminérgicas del núcleo tuberomamilar expresan HCRT-R2 que presentan afinidades similares para HCRT1 y HCRT2⁶². Por ello, el déficit de HCRT que origina la enfermedad podría llegar a ser compensado por este fármaco, ejerciendo un efecto positivo sobre ESD y los ataques de cataplejía.

La dosis recomendada depende de la respuesta del paciente. Varía desde 4.5 hasta 36 mg diarios. La máxima concentración plasmática se alcanza 1-3 horas tras la administración. Posee una vida media plasmática de 10-12 horas. Por ende, Pitolisant debe ser administrado por las mañanas⁶³.

La seguridad y eficacia de pitolisant ha sido comparada con MOD y placebo. En un estudio ⁶⁴ multicéntrico, doble ciego que incluía 95 pacientes, se les suministraron 400 mg de MOD y 40 mg de Pitolisant, aleatoriamente, durante un periodo de 8 semanas. Los resultados fueron favorables hacia Pitolisant demostrando superioridad frente a placebo en la reducción de la ESD e igualdad en comparación con MOD, con la ventaja de que reportó mejor tolerancia y menores efectos adversos.

Los efectos secundarios más frecuentes son mareo, insomnio, cefalea, náuseas, vómitos ansiedad, irritabilidad, cansancio, vértigo y dispepsia.

Tratamiento de la cataplejía:

Síntoma presenta únicamente en la NCL tipo 2, no cuenta con pruebas clínicas para su identificación o evaluación. Su detección se basa principalmente en el relato del paciente. Hasta la aparición del oxibato sódico, los antidepresivos fueron el único tratamiento disponible para evitar las cataplejías. Su mecanismo de acción consiste en bloquear la receptación de noradrenalina y/o serotonina por lo que contribuyen a inhibir el sueño REM³. Sin embargo, el mecanismo por el que inhiben la cataplejía es desconocido; no obstante, se atribuye al aumento noradrenérgico y/o la disminución del sueño REM⁵⁹. Adicionalmente, ejercen un efecto beneficioso sobre las parálisis del sueño y las alucinaciones hipnagógicas.

Entre los antidepresivos tricíclicos destaca la clomipramina a dosis de 10-75 mg al día. Por su efecto anticolinérgico puede producir estreñimiento, sequedad bucal, taquicardia, hipotensión ortostática e impotencia como efectos secundarios ^{5,65}. Los inhibidores de la recaptación de serotonina como la fluoxetina, son menos potentes ^{48,55} y solo se emplean en casos concretos ¹.

Otros antidepresivos empleados con el mismo fin son venlafaxina (inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina) y reboxetina (inhibidor de la recaptación de noradrenalina).

Oxibato sódico:

Sal sódica del Gamma-hidroxibutirato comercializada desde el año 2015 bajo el nombre de Xyrem®⁶⁶. Ejerce un efecto depresor sobre el sistema nervioso central favoreciendo la disminución de la ESD, las cataplejías y el sueño nocturno fragmentado en pacientes narcolépticos.

Su mecanismo de acción exacto aún no está definido, aunque se conoce que actúa sobre los receptores GABA-B y GHB (Figura 4)⁴⁸. Se ha visto que promueve el sueño de onda lenta (delta) y consolida el sueño nocturno. Por ello, debe ser administrado antes de acostarse.

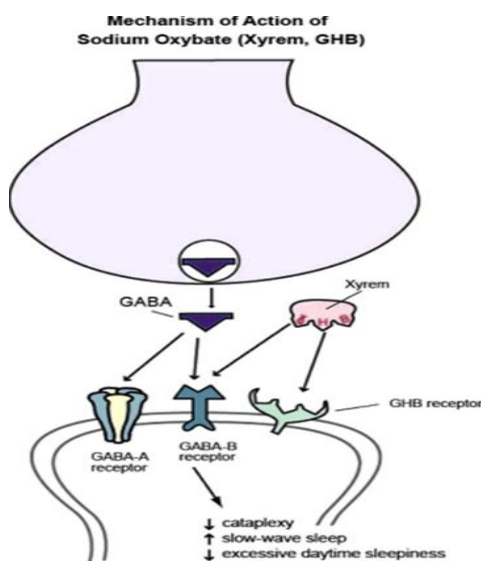


Figura 4

Inicialmente, se recomienda la administración por vía oral de dos dosis de 2,25 g, que equivalen a 4,5 ml, ya que solo está disponible como solución oral (4,5 g/día). Ambas dosis deben ser tomadas por la noche, la primera justo antes de dormir, con un intervalo de diferencia de 2,5-4 horas. La dosis máxima diaria es de 9 g.

Sedación, náuseas, sensación de mareo, incontinencia urinaria o sonambulismo son efectos secundarios, dosis-dependientes, que puede provocar este medicamento.

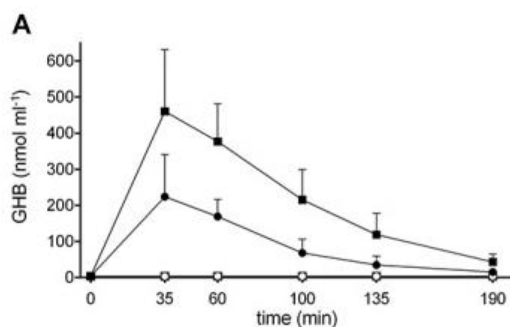
La máxima concentración plasmática se alcanza 0,5-2 horas tras la toma de cada dosis, originando dos picos de concentración plasmática de 78 y 142 $\mu\text{g/ml}$. Presenta una rápida absorción con una biodisponibilidad del 25%.

Su principal vía de eliminación es respiratoria, con una semivida de 40 y 60 minutos para la primera y segunda dosis respectivamente⁶⁶.

Es metabolizado por la GHB deshidrogenasa dando lugar a semialdehído succínico que se convierte en ácido succínico gracias a la succinato semialdehído deshidrogenasa. Posteriormente el ácido succínico entra en el ciclo Krebs donde es metabolizado a dióxido de carbono y agua.

El oxibato sódico comparte ruta metabólica con el etanol. La administración concomitante con alcohol da lugar a una mayor exposición al GHB pudiendo dar como resultado una severa intoxicación⁶⁷.

La gráfica⁶⁷ muestra las concentraciones plasmáticas (media y desviación típica) de GHB en 16 sujetos sanos tras la administración de 25 o 35 mg/kg.



Conclusiones:

A la vista de los resultados obtenidos, podemos indicar que la NCL:

- Es una patología crónica de origen autoinmune que afecta al SNC.
- El tratamiento que se emplea actualmente es meramente paliativo.
- Existe una estrecha relación con infecciones tanto víricas, como bacterianas.
- Existen dos tipos de NCL bien diferenciadas, tipo 1 y tipo 2.
- Oxibato sódico y Pitolisant son los tratamientos disponibles más novedosos que actúan sobre los principales síntomas desencadenados por esta patología.
- MET posee la principal ventaja por la existencia de TLP disponibles.

Bibliografía

1. Martínez-Rodríguez J, Iranzo Á, Santamaría J. Narcolepsia. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(19):749-754.
2. Velayos J. Medicina del sueño. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2009.
3. Scammell T. Narcolepsy. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(27):2654-2662.
4. Erro M. E., Zandio B.. Hypersomnia: diagnosis, classification and treatment. *Anales Sis San Navarra*. 2007; 30: 113-120.
5. R.M. Pabón, I. García de Gurtubay, G. Morales, J. Urriza, L. Imirizaldu, F. Ramos-Argüelles. Narcolepsy: update on etiology, clinical features and treatment. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2010; 33 (2): 191-201.
6. Overeem S, Mignot E, GertvanDijk J, Lammers G. Narcolepsy: Clinical Features, New Pathophysiologic Insights, and Future Perspectives. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2001;18(2):78-105.
7. First M. DSM-5, manual de diagnóstico diferencial. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2017.
8. Liblau R, Vassalli A, Seifinejad A, Tafti M. Hypocretin (orexin) biology and the pathophysiology of narcolepsy with cataplexy. *The Lancet Neurology*. 2015;14(3):318-328.
9. Saper C Fuller P Pedersen N Lu J Scammell T. Sleep state switching. *Neuron* 2010;68 (6):1023-42.
10. De Lecea L, Kilduff T, Peyron C, Gao X, Foye P, Danielson P et al. The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(1):322-327.
11. Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S, Maret S, Pradervand S, Dauvilliers Y et al. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(3):713-719.
12. España R, Baldo B, Kelley A, Berridge C. Wake-promoting and sleep-suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action. *Neuroscience*. 2001;106(4):699-715.
13. Salín-Pascual RJ . Hipocretinas y adenosina en la regulación del sueño. *Rev Neurol* 2004;39 (04):354-358.
14. Hagan J, Leslie R, Patel S, Evans M, Wattam T, Holmes S et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(19):10911-10916.
15. del Cid-Pellitero E, Garzón M. El sistema de neurotransmisión hipocretinérgico/orexinérgico en la regulación de los estados de vigilia y sueño. *Rev Neurol* 2007;45 (08):482-490.
16. Arias-Carrión Oscar. Sistema hipocretinérgico y narcolepsia. *Rev. méd. Chile*. 2009 ; 137(9): 1209-1216.
17. Tafti M, Lammers GJ, Dauvilliers Y, Overeem S, Mayer G, Nowak J, Pfister C, Dubois V, Eliaou JF, Eberhard HP, Liblau R, Wierzbicka A, Geisler P, Bassetti CL, Mathis J, Lecendreux M, Khatami R, Heinzer R, Haba-Rubio J, Feketeova E, Baumann CR, Kutalik Z, Tiercy JM. Narcolepsy-associated HLA class I alleles implicate cell-mediated cytotoxicity. *SLEEP* 2016;39(3):581–587.
18. Mignot E, Hayduk R, Black J, Grumet F, Guilleminault C. HLA DQB1*0602 is Associated With Cataplexy in 509 Narcoleptic Patients. *Sleep*. 1997;20(11):1012-1020.
19. Mahlios J, De la Herrán-Arita A, Mignot E. The autoimmune basis of narcolepsy. *Current Opinion in Neurobiology*. 2013;23(5):767-773.
20. Mitler M, Hajdukovic R, Erman M, Koziol J. Narcolepsy. *J Clin Neurophysiol*. 1990; 7(1):93-118.
21. Kramer RE, Dinner DS, Braun WE, Zachary AA, Teresi GA. HLA-DR2 and narcolepsy. *Arch Neurol*. 1987; 44(8):853-855.
22. George C, Singh S. Hypocretin (orexin) pathway to sleep. *Lancet*. 2000; 355:6.
23. Nishino S, Ripley B, Overeem S et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*. 2000; 355:39-40.
24. Han F, Lin L, Warby S, Faraco J, Li J, Dong S et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased

- following the 2009 H1N1 pandemic in china. *Annals of Neurology*. 2011;70(3):410-417.
25. Registerstudie bekräftar ökad risk för narkolepsi efter vaccination med Pandemrix hos barn och ungdomar och visar även en riskökning hos unga vuxna - Läkemedelsverket [Internet]. Lakemedelsverket.se. 2018 [Acceso 26 Feb 2018]. Disponible en: <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/Nyheter-2013/Registerstudie-bekraftar-okad-risk-for-narkolepsi-efter-vaccination-med-Pandemrix-hos-barn-och-ungdomar-och-visar-aven-en-riskokning-hos-unga-vuxna/>
 26. Samband mellan narkolepsi och Pandemrix på Irland - Läkemedelsverket [Internet]. Lakemedelsverket.se. 2018 [Acceso 26 Feb 2018]. Disponible en: <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2012/Samband-mellan-narkolepsi-och-Pandemrix-pa-Irland/>
 27. Pandemrixstudie: De flesta insjuknar inom två år efter vaccination men ofta lång fördröjning till diagnos - Läkemedelsverket [Internet]. Lakemedelsverket.se. 2018 [Acceso 26 Feb 2018]. Disponible en: <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2016/Pandemrixstudie-De-flesta-insjuknar-inom-tva-ar-efter-vaccination-men-ofta-lang-fordrojning-till-diagnos/>
 28. Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Monaca Charley C, Franco P, Drouot X et al. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain*. 2013;136(8):2486-2496.
 29. Lind A, Ramelius A, Olsson T, et al. A/H1N1 antibodies and TRIB2 autoantibodies in narcolepsy patients diagnosed in conjunction with the Pandemrix vaccination campaign in Sweden 2009–2010. *J Autoimmun* 2014; 50: 99–106.
 30. Thebault S, Waters P, Snape M, Cottrell D, Darin N, Hallböök T et al. Neuronal Antibodies in Children with or without Narcolepsy following H1N1-AS03 Vaccination. *PLOS ONE*. 2015;10(6):e0129555.
 31. Torterolo Pablo, Vanini Giancarlo. Importancia de las hipocretinas en la patogenia de la narcolepsia. *Rev. Méd. Urug*. 2003;19(1): 27-33.
 32. Ruoff C, Rye D. The ICSD-3 and DSM-5 guidelines for diagnosing narcolepsy: clinical relevance and practicality. *Current Medical Research and Opinion*. 2016;32(10):1611-1622.
 33. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders (3rd edn.), American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL (2014).
 34. Kawashima M; Lin L; Tanaka S; Jennum P; Knudsen S; Nevsimalova S; Plazzi G; Mignot E. Anti-Tribbles homolog 2 (TRIB2) autoantibodies in narcolepsy are associated with recent onset of cataplexy. *SLEEP* 2010;33(7):869-874.
 35. Mitler MM, Hajdukovic R: Eficacia relativa de los fármacos para el tratamiento de la somnolencia en narcolepsia. *Sleep* 1991; 14:218-220.
 36. Ficha técnica Rubifen®: [Internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2018 [Acceso 10 de marzo 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65153/FT_65153.html
 37. Billiard M, Dauvilliers Y, Dolenc -Gro š elj L, Lammers G, Mayer G et. al. Management of narcolepsy in adults. *European Journal of Neurology*. 2006 ;13 (10) : 1035-1048.
 38. Modi, N. B., Lindemulder, B. and Gupta, S. K. (2000), Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of an Oral Once-a-Day Osmotic Controlled-Release OROS® (methylphenidate HC1) Formulation. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 40: 379-388. doi:10.1177/00912700022009080.
 39. Childress A, Mehrotra S, Gobburu J, McLean A, DeSousa N, Incledon B. Single-Dose Pharmacokinetics of HLD200, a Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate Formulation, in Healthy Adults and in Adolescents and Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2018;28(1):10-18.

40. Ficha técnica Equasym®: [Internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2018 [Acceso 15 de marzo 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/76060/FT_76060.pdf
41. Maldonado R. Comparison of the pharmacokinetics and clinical efficacy of new extended-release formulations of methylphenidate. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2013;9(8):1001-1014.
42. Ficha técnica Concerta®: [Internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2011 [Acceso 15 de marzo 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/65170/FichaTecnica_65170.html
43. Vila Jato J. Tecnología farmacéutica. Volumen II: Formas farmacéuticas. Madrid: Síntesis; 2001.
44. Methylphenidate revealed [Internet]. The Pediatric Insider. 2018 [consultado 3 Abril 2018]. Disponible en: <https://pediatricinsider.wordpress.com/2014/02/04/methylphenidate-revealed/>
45. Ficha técnica Medikinet®: [Internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2018 [Acceso 15 de marzo 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/78454/FT_78454.html
46. Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A, Pelaz A, Gagliano A, Doepfner M. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. BMC Psychiatry. 2013;13(1).
47. Ficha técnica Modafinilo: [Internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2011 [Acceso 18 de marzo 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/75919/FT_75919.pdf
48. Gowda C, Lundt L. Mechanism of action of narcolepsy medications. CNS Spectrums. 2014;19(S1):25-34.
49. Billiard M. Narcolepsy: current treatment options and future approaches. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2008;4(3):557-566.
50. Philip P, Chauton C, Taillard J, Capelli A, Coste O, Léger D et al. Modafinil Improves Real Driving Performance in Patients with Hypersomnia: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Clinical Trial. SLEEP. 2014.
51. Thorpy M, Dauvilliers Y. Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. Sleep Medicine. 2015;16(1):9-18.
52. Murillo-Rodríguez E, Arias-Carrión O. Hipocretinas, péptidos relacionados con la narcolepsia. Gac Méd Méx. 2017;143(5):421-425.
53. Fry. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. Annals of Neurology. 1998;43(1):88-97.
54. Marín Agudelo H, Vinaccia S. Evaluación y tratamiento de la somnolencia diurna excesiva: una revisión. Psicología y Salud. 2004;14(2):245-255. Disponible en: <http://revistas.uv.mx/index.php/psycosalud/articloe/view/849/1568>.
55. J.E. Martínez-Rodríguez, J. Santamaría. Narcolepsia e hipersomnia idiopática Rev Med Univ Navarra. 2005;49 (1): 35-40
56. Ficha técnica Wakix: [Internet]. Ema.europa.eu. 2018 [Acceso 15 abril 2018]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160331133706/anx_133706_es.pdf
57. Khanfar M, Affini A, Lutsenko K, Nikolic K, Butini S, Stark H. Multiple Targeting Approaches on Histamine H3 Receptor Antagonists. Frontiers in Neuroscience. 2016;10.

58. Uguen M Perrin D Belliard S Ligneau X Beardsley P et. al. Preclinical evaluation of the abuse potential of Pitolisant, a histamine H₃ receptor inverse agonist/antagonist compared with Modafinil. British journal of clinical pharmacology. 2013;169 (3): 632-44.
59. Swick T. Treatment paradigms for cataplexy in narcolepsy: past, present, and future. Nature and Science of Sleep. 2015;7:159-169.
60. Franco-Pérez, J., Ballesteros-Zebadúa, P., Custodio, V., & Paz, C. Principales neurotransmisores involucrados en la regulación del ciclo sueño-vigilia. Rev Invest Clin. 2012;64(2); 182-192.
61. Díez-García A Garzón M. Regulation of the phases of the sleep-wakefulness cycle with histamine. Revista de neurología. 2017;64(6):267-277.
62. Sakurai T. Roles of Orexin/Hypocretin in Regulation of Sleep/Wakefulness and Energy Homeostasis. Sleep Medicine Reviews. 2005;9(4):231-241.
63. Calik M. Update on the treatment of narcolepsy: clinical efficacy of pitolisant. Nature and science of sleep. 2017; 9:127-133.
64. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers G, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, Lehert P, Ding C, Lecomte J, Schwartz J. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. Lancet Neurol 2013;12: 1068–75.
65. Ficha técnica Clomipramina: [Internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2011 [Acceso 20 de abril 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/57568/FT_57568.pdf
66. Ficha técnica Xyrem®: 3. [Internet]. Ema.europa.eu. 2018 [acceso 1 Mayo 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000593/WC500057103.pdf
67. Liechti M Quednow B Liakoni E Dornbierer D von Rotz R et. al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of γ -hydroxybutyrate in healthy subjects. British journal of clinical pharmacology. 2016;81(5): 980-988.