

Características polisomnográficas de enfermos narcolépticos comparadas con las de otro tipo de hipersomnia

Rafael J. Salín-Pascual*¹
Daniel Granados Fuentes²
Lourdes Galicia Polo*

Abstract

Narcoleptic patients (n = 6), were compared to idiopathic hypersomniac (n = 4) and hypersomniac patients with a delayed sleep phase syndrome (n = 2). All the patients completed four multiple sleep latency tests (MSLT), at 10:00, 12:00, 14:00 and 16:00; and two all night polysomnographic registers (habituation and basal night). Both groups, narcoleptics and hypersomniac non-narcoleptics, had a sleep latency lesser than ten minutes in two naps. However, only narcoleptics had at least two sleep onset REM periods on daytime tests. At basal nights narcoleptics had an increased number of awakenings, and increased waketime after sleep onset. Also they had more specific REM sleep disruptions, such as sleep onset REM periods, and REM sleep fragmentation than hypersomniac non-narcoleptic patients. These data suggest that narcolepsy is not exclusively a REM sleep related disorder, but involves an inability to sustain a specific neural state for periods as compared to those found in normal subjects or other disorders of excessive somnolence patients.

Resumen

Se estudiaron 6 pacientes narcolépticos, los cuales fueron comparados con 4 pacientes con hipersomnia idiopática y 2 pacientes con hipersomnia debido al síndrome de sueños en fase retrasada. Todos los pacientes completaron cuatro pruebas de latencias múltiples al sueño (PLMS) a las 10:00, 12:00, 14:00 y 16:00 hrs.; y dos noches de registro polisomnográfico (noches de habituación y basal). Ambos grupos de pacientes, los narcolépticos y los hipersomnes no narcolépticos, mostraron una latencia al sueño menor de 10 minutos, por lo menos en dos ocasiones. Pero solamente los narcolépticos tuvieron al menos dos ingresos a sueño en fase de SMOR en las siestas. En las noches de registro basal, los narcolépticos mostraron un mayor número de despertares, y un aumento en el tiempo de despertares después del inicio del sueño. Los pacientes narcolépticos tuvieron más alteraciones en el SMOR, tales como inicio del sueño en fase de SMOR y fragmentación del SMOR, en comparación con los pacientes hipersomnes no narcolépticos. Estos datos sugieren que la narcolepsia no es únicamente un trastorno por alteración del SMOR, ya que estos pacientes presentan una incapacidad para permanecer en un estado neural específico, en comparación con los sujetos normales y aun con pacientes con otras formas de trastornos por somnolencia excesiva diurna.

* Departamento de Psicobiología. División de Investigaciones Clínicas. Instituto Mexicano de Psiquiatría. México, D.F.

¹ Sección de Graduados. Escuela Superior de Medicina. Instituto Politécnico Nacional. México, D.F.

² Becario del Programa Tutorial de Formación de Investigaciones Clínicas - CONACYT (PROTIC-CONACYT)

Introducción

La narcolepsia es un síndrome caracterizado por somnolencia excesiva diurna y manifestaciones anormales del sueño de movimientos oculares rápidos (SMOR). En estos últimos se encuentran: inicio del sueño en fase MOR, alucinaciones hipnagógicas (actividad onírica muy vívida); parálisis de sueño y cataplexia (6).

La enfermedad fue descrita por primera vez en 1880 por Gelineau, en un fabricante de vinos. Posteriormente este mismo investigador analizó 14 casos que se publicaron en la monografía "*De la narcolepsie*", en 1881 (9).

La somnolencia excesiva diurna es usualmente el primer síntoma que se se presenta de la tetrada clásica (12). Aunque también existen pacientes que presentan inicialmente cataplexia. La somnolencia durante el día puede manifestarse como un ataque de sueño, repentino e imperioso, o como somnolencia continua. En el primero de los casos, existe una mejoría después de una siesta de breve duración (entre 15 y 20 minutos). Es común que si el enfermo se abstiene de la siesta, sobrevenga la somnolencia excesiva continua, que se ha llamado también "borrachera por sueño" (6). Los ataques de sueño se presentan en las situaciones más diversas: comiendo, andando en bicicleta, después de las comidas o aún durante el coito (6). La cataplexia puede consistir en una hipotonía muscular súbita, localizada a una serie discreta de músculos o puede involucrar una respuesta masiva, que haga caer a la persona. Generalmente este síntoma es disparado por situaciones de importancia emocional, como risa, susto, sobresalto, etc. La parálisis de sueño y las alucinaciones hipnagógicas se han propuesto como síntomas agregados. La parálisis de sueño se presenta al inicio o al final del sueño, y se caracteriza por una incapacidad de movimientos en la transición del sueño a la vigilia o viceversa, a pesar de que la persona se sienta ya despierta. Las alucinaciones hipnagógicas son manifestaciones muy intensas de la actividad onírica relacionada con el SMOR, que se presentan al inicio o al finalizar el período de sueño (6).

Existen otras manifestaciones asociadas del tipo de los automatismos, las alteraciones localizadas de memoria (amnesia lacunar) y la labilidad afectiva, que puede convertirse en depresión reactiva (6).

Se estima que la narcolepsia se presenta en 4 de cada 10 000 personas sin predominio de sexo, y que aparece a partir de la 2a. década de la vida. Los familiares de enfermos con narcolepsia tienen 60 veces más riesgo de padecer la enfermedad que la población en general (22). Investigaciones preliminares en relación a la genética de la narcolepsia, han dado como resultado una imagen de un patrón de herencia dominante con una penetrancia baja (3). Bruhova y Roth (3) y Kessler y cols (14) están a favor de un modelo de herencia multifactorial. En los modelos animales como los perros Doberman y Labrador, se ha propuesto un modelo de transmisión genética ligada a un solo gene, y de tipo autosómico recesiva (8). Sin embargo, en perros más pequeños como el French Poodle, se ha propuesto un modelo similar al ser humano (15).

Recientemente varios autores reportaron la presencia de ciertos haplotipos de los antígenos de histocompatibilidad de la clase II (HLA-DR2) en enfermos narcolépticos japoneses, ingleses y franceses (16, 2, 15). También se sabe, por estudios en los modelos animales, que existe un problema con el funcionamiento de por lo menos tres sistemas de neurotransmisión: acetilcolina, norepinefrina y dopamina. En el caso del primer neurotransmisor se ha observado que los perros narcolépticos poseen un exceso de receptores muscarínicos del tipo M2 en comparación con perros no narcolépticos de la misma raza, lo cual parece relacionarse con una disminución en los mecanismos de liberación de la acetilcolina (15): por otro lado, en estudios del líquido cefalorraquídeo de la cisterna magna se encontró una disminución de los catabolitos de la norepinefrina (el ácido homovanílico - HVA) y de la dopamina (ácido vanilil mandélico-VMA). Sin embargo, en algunos estudios con homogenados de encéfalo de perros narcolépticos se ha encontrado un aumento en el contenido de neurotransmisores y algunos productos de su catabolismo, en el interior de las neuronas en diferentes regiones (7). Lo anterior lleva a suponer, nuevamente, que existe un problema en la liberación de neurotransmisores, concretamente de norepinefrina, dopamina y acetilcolina, que puede estar en la base de la fisiopatología de la narcolepsia.

En forma simultánea, se han descrito una serie de alteraciones en el sueño nocturno de los narcolépticos, las cuales se anotan en la tabla 1. Estas pueden resumirse como alteraciones en la continuidad del sueño y alteraciones en el SMOR (20). Además, se ha propuesto que el inicio del sueño en fase de MOR es un dato patognomónico de narcolepsia (23). Se considera un inicio de sueño en fase MOR, cuando la latencia para la aparición de esta fase es menor a 5 min., cuantificados desde el inicio del sueño. Esto se evalúa mediante la prueba de latencias múltiples al sueño (PLMS), en donde se permite dormir al sujeto siestas de 20 a 30 minutos cada 90 min por 4 ocasiones. Si se presentan dos inicios de sueño en fase MOR se confirma el diagnóstico de narcolepsia.

Existen otros tipos de alteraciones, además de la narcolepsia, que tienen como dato clínico principal la hipersomnia. Estos han sido agrupados como "Trastornos por somnolencia excesiva diurna" (TSED), y se enumeran en la tabla 2. Se propone que existen dife-

TABLA 1
Características del sueño nocturno de los pacientes narcolépticos

1. Acortamiento de la latencia de sueño
2. Aumento de la fase I
3. Menor porcentaje de fases III y IV
4. Aumento en el número de movimientos durante la noche
5. Inicio del sueño en fase SMOR (aproximadamente en la mitad de la noche)
6. Fragmentación del sueño MOR (sobrè todo al final de la noche)
7. Alteraciones en la periodicidad SMOR-SNoMOR
8. Mantenimiento del tiempo y porcentaje de sueño MOR
9. Fases de sueño disociadas (movimientos oculares conjugados en fases NMOR)
10. Fenómenos oníricos intensos, vívidos y angustiantes

Tomado de Salín-Pascual y cols., (13)

TABLA 2
Trastornos de somnolencia excesiva diurna (TSED)

1. <i>Psicofisiológicas</i>
a. Reactivos y situacionales
b. Persistentes
2. <i>TSED asociados a alteraciones psiquiátricas</i>
a. Alteración afectiva
b. Otras psicosis funcionales
3. <i>TSED asociados con el uso de drogas y alcohol</i>
a. Tolerancia y supresión de estimulantes del SNC
b. Uso sostenido de depresores del SNC
4. <i>TSED asociados con alteraciones respiratorias agravadas por el sueño</i>
a. Síndrome de TSED por apnea del sueño
b. Síndrome de TSED por hipoventilación alveolar
5. <i>TSED asociados a mioclonos (nocturno) relacionado al sueño y síndrome de piernas inquietas</i>
6. <i>Narcolepsia</i>
7. <i>Hipersomnolencia idiopática del SNC</i>
8. <i>TSED asociados con condiciones médicas, tóxicas y medio ambientales</i>
9. <i>TSED asociados con otras condiciones</i>
a. Síndrome TSED intermitente
- Síndrome de Kleine-Levin
- Síndrome asociado al ciclo menstrual
b. Sueño insuficiente
c. Embriaguez de sueño
d. No especificada
10. <i>No son trastornos TSED</i>
a. Personas que duermen mucho tiempo
b. Con quejas de TSED sin datos objetivos
c. No especificados

rencias polisomnográficas entre el grupo de pacientes hipersomnes no narcolépticos y los narcolépticos, y que éstas residen básicamente en los parámetros que evalúan el SMOR y la continuidad del sueño (1). Por lo anterior se efectuó el presente estudio en el cual se compararon dos grupos de pacientes con TSED: narcolépticos y no-narcolépticos.

El objetivo principal fue el determinar si existen diferencias significativas en los parámetros de sueño entre los grupos, tales que nos permitan identificar si el comportamiento polisomnográfico de los pacientes narcolépticos es diferente o no al del resto de los pacientes hipersomnes. La evaluación se hizo tanto en

los parámetros del sueño diurno, evaluado por las PLMS, como en las características del sueño nocturno.

Método

Se estudiaron 6 enfermos narcolépticos (3 mujeres y 3 hombres) (NCLP) entre 35 y 60 años ($\bar{x} \pm DE = 46.16 \pm 9.4$ años). El segundo grupo estuvo formado por 6 enfermos con un TSED (4 mujeres y 2 hombres), cuyas edades oscilaron entre 30 y 52 años ($\bar{x} \pm DE = 46.1 \pm 8.5$ años). En la tabla 3 se muestran los diagnósticos de estos últimos (HS). Los criterios de

inclusión al estudio fueron clínicos y los registros de sueño fueron las variables motivo del estudio.

Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente y se les pidió su consentimiento firmado para los estudios polisomnográficos. Estos consistieron en dos tipos de pruebas. En primer lugar se les practicó la prueba de latencias múltiples a sueño en los siguientes horarios: 10:00, 12:00, 14:00 y 16:00 hrs. Se les permitió dormir durante 30 min., después de los cuales se les mantuvo despiertos durante 90 min., hasta la siguiente siesta. Los registros de sueño nocturno se hicieron en las siguientes condiciones: una noche de habituación a las condiciones del laboratorio de sueño y una noche de registro basal, en la cual se obtuvo el registro polisomnográfico durante 8 hrs., de las 22:00 a las 06:00 hrs., en todas las situaciones de los dos grupos. Tanto en las pruebas de latencias múltiples al sueño (PLMS), como en los registros polisomnográficos nocturnos, se obtuvieron las siguientes señales biológicas: 2 canales de electroencefalografía (EEG) en las derivaciones C3-A2 y C3-O2; dos canales para el registro de movimientos oculares rápidos, con electrodos colocados 1 cm por arriba del canto externo del ojo derecho y otro cm por debajo del canto externo del ojo izquierdo, ambos derivados a una sola mastoides (A3), finalmente se utilizaron dos electrodos colocados en la región de la barbilla, 2 cm por debajo de la comisura de los labios, para el registro del electromiograma (EMG). Los registros fueron calificados por un

TABLA 3
Datos demográficos y diagnósticos de 6 pacientes con trastorno por somnolencia excesiva diurna no-narcolépticos

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico*
AV	50 a	Masc.	Hipersomnia idiopática
MVF	30 a	Fem.	Hipersomnia idiopática
RO	52 a	Fem.	Hipersomnia idiopática
MJ	43 a	Fem.	Hipersomnia idiopática
AD	50 a	Fem.	Síndrome de sueño en fase retrasada
MM	52 a	Masc.	Síndrome de sueño en fase retrasada

* Ver referencia 1

TABLA 4
Prueba de latencias múltiples a sueño. PLMS

Narcolépticos (n = 6)				Hipersomnes (n = 6)			
Paciente	Horario	LS	LSMOR	Paciente	Horario	LS	LSMOR
ERM	1000	1	-	AV	1000	-	-
	1200	3	5		1200	8.5	-
	1400	3	1		1400	17	-
	1600	1	8		1600	19	-
FTR	1000	8.5	3	MVF	1000	1	5
	1200	13	3		1200	1	-
	1400	5.5	7		1400	1	23
	1600	8	5		1600	1	20
EG	1000	3	1.5	RO	1000	12	-
	1200	4	1		1200	5	-
	1400	1	5		1400	19	-
	1600	2	1		1600	8	-
CAS	1000	2	-	MJ	1000	5	-
	1200	2	2		1200	2	-
	1400	1	2		1400	5	-
	1600	4	4		1600	5	-
MA	1000	2	5	AD	1000	2	6
	1200	3	5		1200	1	-
	1400	2	-		1400	2	-
	1600	4	2		1600	2	-
GJ	1000	1	2	MM	1000	2	-
	1200	1	2		1200	5	-
	1400	2	5		1400	5	-
	1600	1	10		1600	5	-

LS = Latencia a sueño en minutos; LSMOR = latencia a SMOR en minutos.

investigador que ignoraba los diagnósticos de los grupos estudiados, mediante criterios estandarizados (19). Se consideró que una PLMS era positiva para la hipersomnia cuando en más de dos siestas presentaba un ingreso a sueño a los 10 min. Una PLMS fue positiva para la narcolepsia cuando los pacientes presentaban un ingreso al sueño en la fase de MOR (antes de 5 min.).

Los datos obtenidos fueron analizados mediante medidas de tendencia central y dispersión. Además se efectuaron pruebas "t" de Student para muestras independientes con el fin de contrastar las medias entre hipersomnes no narcolépticos y narcolépticos.

Resultados

En la tabla 4 se muestran las latencias al sueño y al SMOR, de cada uno de los sujetos estudiados de ambos grupos. En el caso de los pacientes narcolépticos todos llenaron el criterio de latencia al sueño de 10 minutos en por lo menos 2 ocasiones; todos presentaron asimismo un inicio del sueño en fase de MOR (< 5 min de latencia a SMOR) por lo menos en dos de las siestas. En el caso de los pacientes hipersomnes, todos tuvieron dos siestas con latencias al sueño de menos de 10 min., y ninguno presentó el criterio de ingreso al sueño en fase de MOR por lo menos en dos ocasiones. En la muestra estudiada se observó una sensibilidad del 100% para los narcolépticos, mientras que la especificidad fue también del 100% debido a que ningún hipersomne ingresó a SMOR antes de 5 min. En la figura 1 se muestran tres hipnogramas tipos: el primero de un voluntario sano, el segundo de un paciente con hipersomnia y el tercero de un paciente con narcolepsia.

Estas gráficas ejemplifican los datos del sueño nocturno que se presentan a continuación. Al comparar el grupo de pacientes narcolépticos con el de hipersomnes, en cuanto a sus registros nocturnos (ver tabla 5) se obtuvieron diferencias significativas en las siguientes variables: latencia al sueño (NCLP - 5.08 + 2.8 min vs. HS 14.1 + 9.6 min. $p < 0.05$); número de despertares (NCLP 17.1 ± 6.3 vs HS 8 ± 6.7 $p < 0.03$). No existieron diferencias significativas en la arquitectura de los diferentes estadios del sueño. Con respecto a las variables del SMOR, se observó un acortamiento muy significativo para la latencia al primer episodio de SMOR (NCLP 2.6 ± 1.1 vs HS 82.8 ± 29.3 $p < 0.0001$); también evidenciaron diferencias en la duración promedio del SMOR (NCLP 13.9 ± 4.2 min. vs HS 23.7 ± 5.4 min $p < 0.005$) y en el número de episodios de SMOR (NCLP 6.6 ± 1.9 vs HS 4.6 ± 0.8 $p < 0.04$).

Discusión

En el presente trabajo se observó que la PLMS es un instrumento sumamente sensible y específico para el diagnóstico de la narcolepsia, como se ha demostrado previamente (5). En nuestro estudio esta prueba identificó al 100% de los narcolépticos y excluyó al 100%

HIPNOGRAMAS DE REGISTROS NOCTURNOS EN (A) SUJETO NORMAL, (B) HIPERSOMNE, (C) NARCOLÉPTICO

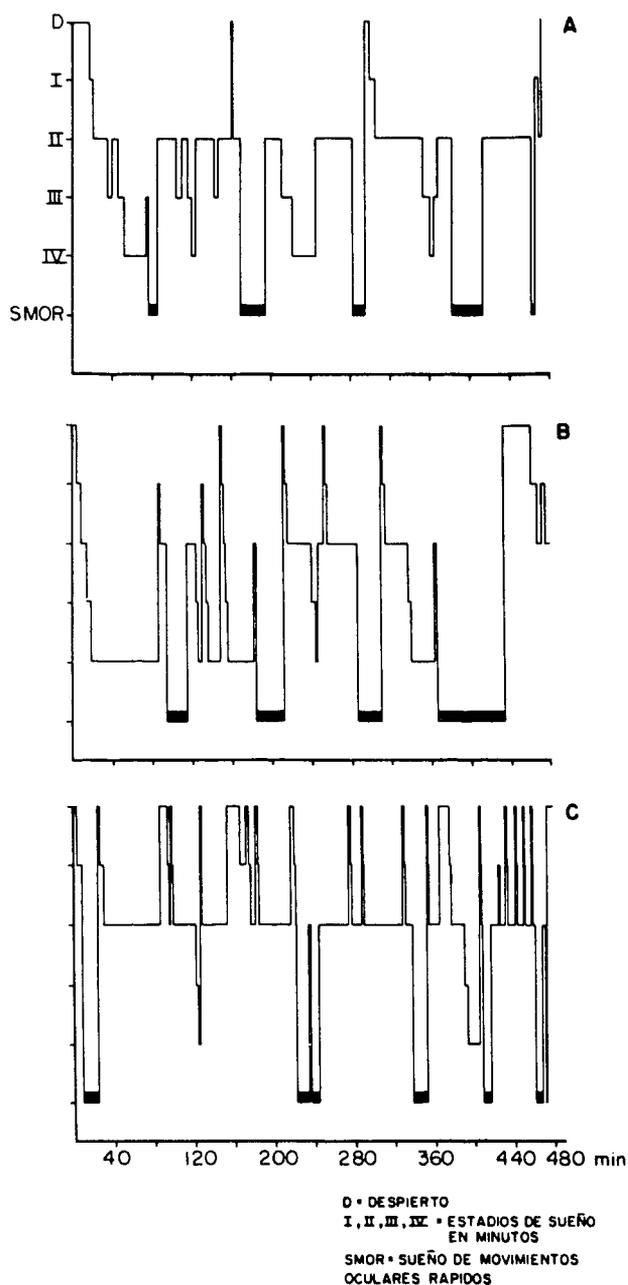


Figura 1. Se presentan 3 hipnogramas típicos. (A) voluntario sano; (B) paciente hipersomne (hipersomnia idiopática); (C) narcoléptico. Observe el acortamiento de la latencia al 1er. SMOR; la fragmentación de los episodios SMOR y el aumento del número de despertarse en el hipnograma C.

de los hipersomnes. Algunas otras situaciones que cursan con acortamiento de la latencia al primer SMOR son la depresión mayor, la esquizofrenia, la anorexia nervosa y la recuperación del síndrome de supresión etílica (4); otras situaciones no patológicas en donde se encuentra acortada la latencia a esta fase

TABLA 5
Variables polisomnográficas en enfermos narcolépticos e hipersomnes
no-narcolépticos ($\bar{x} \pm DE$)

<i>Variables de continuidad</i>	<i>Narcolépticos</i>	<i>Hipersomnes</i>	<i>Signif.*</i>
TST (min.)	431.08 \pm 18.2	419.3 \pm 36.3	n. s
LS (min.)	5.08 \pm 2.8	24.1 \pm 9.6	p < 0.05
# D	17.1 \pm 6.3	8.0 \pm 6.7	p < 0.03
TD (min.)	66.5 \pm 25.9	45 \pm 19.2	n. s.
Eficiencia (%)	86.5 \pm 5.3	89.5 \pm 5.1	n. s.
<i>Arquitectura de sueño</i>			
% E-1	10.8 \pm 7.2	5.1 \pm 3.3	n. s.
% E-2	52.08 \pm 10.8	49.2 \pm 13.2	n. s.
% E-3	4.7 \pm 4.2	7.7 \pm 3.5	n. s.
% E-4	10.1 \pm 4.9	11.3 \pm 9.0	n. s.
% E-SMOR	21.1 \pm 6.8	26.3 \pm 5.2	n. s.
<i>Variables de SMOR</i>			
LSMOR (min.)	2.6 \pm 1.1	82.8 \pm 29.3	p < 0.0001
Prom. SMOR (min.)	13.9 \pm 4.2	23.7 \pm 5.4	p < 0.005
Número de SMOR	6.6 \pm 1.9	4.6 \pm 0.8	p < 0.04

TST = tiempo de sueño total; LS = latencia a sueño; #D = número de despertares; TD = tiempo de despertares; % E = porcentaje de estadios; LSMOR = latencia a SMOR. *prueba "t" de student para muestras independientes.

del sueño, son la privación instrumental de SMOR, el iniciar el sueño fuera del horario habitual (entre las 02:00 y las 12:00 hrs.), que es el tiempo en el cual existe mayor propensión para la aparición de esta fase del sueño (4). Sin embargo, en ninguna de las condiciones antes mencionadas se observa un inicio de sueño en fase de MOR de menos de cinco minutos. Por otro lado, la latencia al sueño estuvo igualmente acortada en los dos grupos. Esto apoya también la idea de que la prueba sea útil para el diagnóstico de la hipersomnia.

La narcolepsia y las hipersomnias son entidades muy parecidas. En ambas el síntoma cardinal es la somnolencia excesiva, que no es atribuible a factores médicos, tóxicos o psiquiátricos. Algunas similitudes entre estas dos entidades son la edad de inicio de los síntomas y la ausencia de remisiones espontáneas de la sintomatología; además de una cierta tendencia a presentar un patrón hereditario (22). Algunas diferencias clínicas consisten en la presencia de la cataplexia, las alucinaciones hipnagógicas y la parálisis de sueño, en el caso de la narcolepsia (20). Nosotros encontramos que existen además diferencias polisomnográficas en dos tipos de variables: en las de continuidad y en las del SMOR. Estas han sido reportadas previamente por diferentes autores. Entre los más recientes destacan los trabajos de Zorick y cols., (23) y Montplaisir y Godbout (18). En estos reportes se han descrito los problemas de continuidad del sueño como un aumento del número y tiempo de despertares. En el presente trabajo se observó un aumento significativo de esto; sin embargo no observamos ninguna diferencia en cuanto a la arquitectura del sueño. Otros investigadores han reportado aumento de los estadios I y II así como un decremento del sueño delta (18,23).

En cuanto a las variables del SMOR encontramos que tanto el acortamiento de la latencia al SMOR,

como la duración promedio del SMOR y el número de episodios, permiten separar ambos grupos de hipersomnias. Los cambios en el área de las variables del SMOR, dan la imagen de un estadio fragmentado y alterado en cuanto a su ritmicidad. El ritmo de propensión del SMOR (17), predice que esta fase del sueño se presenta con más probabilidad en la 2a. parte de la noche y que su duración promedio será mayor en este lapso en relación a la primera parte. En el caso de los enfermos narcolépticos esto no parece ser cierto. Las alteraciones polisomnográficas del enfermo narcoléptico que permiten diferenciarlo de un paciente hipersomne no narcoléptico, han sido reportadas también en modelos caninos de narcolepsia (13); estos animales presentan, en registros polisomnográficos de 24 hrs., una marcada fragmentación de su sueño, con despertares frecuentes y cambios de estadios, así como interrupción en la periodicidad de los ciclos sueño NOMOR-sueño MOR. En esta misma raza de perros narcolépticos (Doberman Pinchers) se ha descrito un aumento en el número de receptores M2 muscarínicos (15). La acetilcolina ha sido involucrada en los mecanismos neurobioquímicos del inicio y el mantenimiento del SMOR, en el modelo de "interacción recíproca" de Hobson y cols., (10). En un trabajo de nuestro laboratorio (21), se probó la capacidad de un colinomimético indirecto (fisostigmina), para inducir el SMOR en voluntarios que habían sido privados de ésta fase, comparándolos contra otro grupo de voluntarios privados del SMOR pero sin fisostigmina. En nuestros resultados no hay cambios en el porcentaje de SMOR de recuperación en ambos grupos, sin embargo la diferencia se hizo evidente en la forma como los sujetos se recuperaron a la privación de esta fase. El grupo que recibió el colinomimético aumentó la frecuencia de aparición de episodios de SMOR y disminuyó la duración promedio de los mismos, mientras que el

grupo control se recuperó con un aumento de la duración promedio del SMOR. Lo anterior podría estar relacionado con un cambio en el número y/o en la sensibilidad de los receptores muscarínicos como resultado de la privación del SMOR y que el colinomimético se encargó de evidenciar. Una situación similar pudiera estar explicando la fragmentación y aumento de frecuencia del SMOR en los narcolépticos.

Podemos concluir por los presentes resultados que las alteraciones polisomnográficas, tanto de los PLMS

como de los registros nocturnos, permiten separar a la narcolepsia del resto de las hipersomnias y que estos recursos del laboratorio de sueño son confiables en el diagnóstico de esta entidad. Finalmente, observamos que las alteraciones del enfermo con narcolepsia, no se circunscriben únicamente al SMOR, ya que parece existir una incapacidad para mantenerse en un estado neural específico, dato evidenciado por las alteraciones en la continuidad del sueño.

REFERENCIAS

1. BAKER T L, GUILLEMINAULT C, NINO-MURCIA G, DEMENT W C: Comparative polysomnographic study of narcolepsy and idiopathic central nervous system hypersomnia. *Sleep*, 9:232-242, 1986.
2. BILLIARD M, SEIGNALET J: Extraordinary association between HLA-DR2 and narcolepsy. *Lancet*, 1:226-227, 1985.
3. BRUHOVA S, ROTH B: Heredofamiliar aspects of narcolepsy and hypersomnia. *Arch Suisse Neurol Neurochir Psychiatr*, 11:45-54, 1972.
4. CAMPBELL S, GILLIN C: Sleep measures in depression: How sensitive? How specific?. *Psychiatric Annals*, 17: 10-18, 1987.
5. CARSKADON M A (ed): Current perspectives on daytime sleepiness. *Sleep*, 5 (Suppl 2):555-600, 1982.
6. DEMENT W C, GUILLEMINAULT C: Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders. *Sleep*, 2:5-121, 1979.
7. FAULL K F, ZELLER-DEAMICIS L C, RADDE L y cols: Biogenic amine concentrations in the brain of normal and narcoleptic canines. Current status. *Sleep*, 9:107-110, 1986.
8. FOUTZ A, MITLER M, CAVALLI-SFORZA L, DEMENT W C: Genetic factors in canine narcolepsy. *Sleep*, 1:413-422, 1979.
9. GELINEAU J: De la narcolepsie. *Gazette de l'Hôpital*, 53:626-628, 1880.
10. HOBSON J A, LYNDIC R, BAGDOGAN H A: Evolving concepts of sleep cycle generation: From brain centers to neuronal population. *Behavioral Brain Sciences*, 9:371-420, 1986.
11. JUIJI T, SATAKE M, HONDA Y, DOI Y: HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy. All the patients were DR2 positive. *Tissue Antigens*, 5:316-319, 1984.
12. KALES A, CADIEUX R J, SOLDATOS C R, y cols: Narcolepsy-Cataplexy: I. Clinical and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol*, 39:164-168, 1982.
13. KAITIN K I, KILDUFF T S, DEMENT W C: Sleep fragmentation in canine narcolepsy. *Sleep*, 9:116-119, 1986.
14. KESSLER S, GUILLEMINAULT C, DEMENT W C: A family study of 50 REM narcoleptics. *Acta Neurol Scand*, 50:503-512, 1971.
15. KILDUFF T S, BOWERSOX S S, KAITIN K I y cols: Muscarinic cholinergic receptors and the canine model of narcolepsy. *Sleep*, 9:102-106, 1986.
16. LANGDON N, WELSH K I, DAM M V y cols: Genetic markers in narcolepsy. *Lancet*, 11:1178-1180, 1984.
17. MARION L, RECHTSCHAFFEN A, WOLPERTE E A: Sleep cycle during napping. *Arch Gen Psychiatry*, 11: 503-510, 1964.
18. MONTPLAISIR J, GODBOUT R: Nocturnal sleep of narcoleptic patients. Revisited. *Sleep*, 9:159-161, 1986.
19. RECHTSCHAFFEN A, KALES R: *A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects*. U.S., Dept. of Health Education and Welfare. Publication 204. Washington. National Institute of Health, 1968.
20. SALIN-PASCUAL R J, DE LA FUENTE J R: Avances en el manejo psicofarmacológico del paciente narcoléptico. *Acta Psiquiat Psicol Amer Lat*, 31:62-68, 1985.
21. SALIN-PASCUAL R J, NIETO-CARAVEO A, ROLDAN-ROLDAN G, HUERTO-DELGADILLO L, GRANADOS-FUENTES D: Effects of physostigmine infusion on healthy volunteers deprived of rapid eye movement sleep. *Sleep* (en prensa).
22. ZARCONE V: Narcolepsy. *N Engl J Med*, 288:1156-1158, 1973.
23. ZORICK F, ROEHRS T, WITTING R y cols: Sleep-Wake abnormalities in narcolepsy. *Sleep*, 9:189-193, 1986.