



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA**

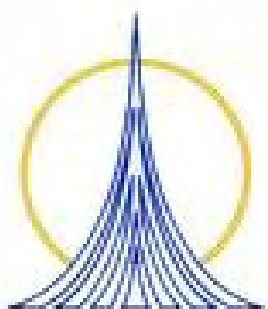
**CARRERA DE PSICOLOGÍA**

**IMPACTO DEL TRASPLANTE DE NEURONAS HIPOCRETINÉRGICAS  
SOBRE LA CATAPLEXIA EN MODELOS EXPERIMENTALES DE  
NARCOLEPSIA.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA  
PRESENTA:  
SILVIA LORENA MONDRAGÓN ZARATE**

**TUTOR: MTRO. HUMBERTO ROSELL BECERRIL  
DR. ALEJANDRO VALDÉS CRUZ  
PSIC. VÍCTOR M. MAGDALENO MADRIGAL  
DR. MIGUEL ÁNGEL VILLA RODRÍGUEZ  
MTRO. EDUARDO ALEJANDRO ESCOTTO CÓRDOVA**



**MÉXICO, D.F., 2008**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi familia y a Krzys mi nueva familia.

Con todo mi amor.

## Agradecimientos

A mi familia por su apoyo y su amor.

A Krzys por motivarme, apoyarme y compartir conmigo su vida.

A Harry por sus locuras y su apoyo total.

A Sandy por acompañarme en los momentos más importantes de mi vida.

Al maestro Humberto por su amistad, su ejemplo y su apoyo con la tesis.

A los profesores Víctor y Alejandro por compartir conmigo su conocimiento y por su paciencia en la elaboración de la tesis.

Al Dr. Villa y al Mtro. Escotto por apoyarme a pesar de la premura.

Al Dr. Druker por apoyarme con el servicio social y los datos de la tesis.

Al Instituto de Fisiología Celular y a toda la gente del departamento de neurociencias por abrirme las puertas para aprender.

A Edik y Don Lino por su amistad en la soledad del laboratorio.

Al secretario técnico Profesor Eduardo Contreras por facilitar los tramites y por su comprensión.

A todos ustedes Gracias.

## ÍNDICE

<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Introducción</b>	<b>2</b>
<b>I. Generalidades del sueño en la rata</b>	<b>4</b>
<b>II. Desórdenes del sueño</b>	<b>7</b>
<b>1. Marco Teórico</b>	<b>9</b>
<b>1.1 Narcolepsia</b>	<b>9</b>
<b>1.1.2 Síntomas de la narcolepsia</b>	<b>10</b>
<b>1.1.3 Ataque de sueño</b>	<b>10</b>
<b>1.1.4 Parálisis del sueño</b>	<b>10</b>
<b>1.1.5 Exageración de las imágenes hipnagógicas</b>	<b>11</b>
<b>1.1.6 Sueño inestable</b>	<b>11</b>
<b>1.2 Cataplexia</b>	<b>12</b>
<b>1.3 Hipocretinas en la narcolepsia</b>	<b>14</b>

<b>1.3.1 Hipocretinas en el ciclo sueño-vigilia</b>	<b>16</b>
<b>1.4 Incidencia de la narcolepsia</b>	<b>17</b>
<b>1.5 Tratamiento</b>	<b>17</b>
<b>1.6 Lesiones</b>	<b>18</b>
<b>1.7 Trasplante</b>	<b>19</b>
<b>1.7.1 Trasplante de neuronas</b>	<b>20</b>
<b>2. Método</b>	<b>23</b>
<b>2.1 Planteamiento del problema</b>	<b>23</b>
<b>2.2 Pregunta de investigación</b>	<b>23</b>
<b>2.3 Objetivo general</b>	<b>24</b>
<b>2.3.1 Objetivos específicos</b>	<b>24</b>
<b>2.4 Procedimiento</b>	<b>26</b>
<b>2.5 Análisis de resultados</b>	<b>29</b>

<b>3. Resultados</b>	<b>30</b>
<b>4. Discusión</b>	<b>34</b>
<b>5. Conclusiones</b>	<b>36</b>
<b>6. Referencias</b>	<b>37</b>

## Resumen

La técnica de trasplante es permisible para la posible compensación de trastornos del encéfalo que impliquen deficiencias de sustancias generadas en regiones específicas del cerebro como es la narcolepsia; la cual, es un síndrome neurodegenerativo que tiene como síntoma más distintivo la cataplexia. La cataplexia se define como la pérdida repentina del tono muscular. Estudios post-mortem en personas que padecieron narcolepsia, demuestran una pérdida de neuronas hipocretinérgicas (NHCRT) localizadas en el hipotálamo lateral (HL). En modelos de ratas, inyecciones bilaterales en HL de la toxina Saporina (SAP) inducen muerte exclusivamente de HCRT y desarrollan un cuadro conductual semejante a la narcolepsia y a la cataplexia observada en humanos. En este trabajo se evaluó el impacto del trasplante de NHCRT sobre la cataplexia en ratas lesionadas con SAP. El objetivo general fue describir y cuantificar las frecuencias de cataplexia, provocadas por el trasplante de neuronas hipocretinérgicas en modelos experimentales de narcolepsia. Para este fin, se realizó un experimento con NHCRT del HL que fue obtenido de ratas neonatas (3-5 días de edad). Las ratas huésped (machos jóvenes de 240 a 260 gramos) fueron divididos en grupo control (n = 4) y grupo experimental (n = 4), estuvieron en observación y registro durante 2 horas por día y 3 días por semana durante tres semanas después de la lesión y 2 horas por día y 3 días por semana durante 5 semanas después del trasplante. Se observó y cuantificó el número de cataplexias por sesión. Se correlacionaron el número de cataplexias después de la lesión con SAP y después del trasplante. Los resultados fueron analizados con una prueba de correlación de Spearman y una *t* de Wilcoxon para comparar medias. Se encontró que el trasplante estuvo afectando positivamente sobre la cataplexia, es decir, la ocurrencia de cataplexias disminuyó y ambas variables (la ocurrencia de cataplexias y el trasplante) se relacionaron positivamente con una  $R^2 = 0,9268$  para la lesión y una  $R^2 = 0,9925$  para el trasplante. Se encontraron diferencias significativas entre el número final de cataplexias después de la lesión y del trasplante con  $p \leq 0.05$  en la prueba *t* de Wilcoxon. En el experimento no se observaron efectos adversos al trasplante. Los datos demuestran que el trasplante puede ser una estrategia permisible en el tratamiento de la cataplexia. Esta técnica no revierte completamente la cateplexia, solo disminuye la frecuencia con que se presenta, sin embargo, en el uso clínico puede colaborar en mejorar la calidad de vida de personas con narcolepsia.

*Palabras clave:* Trasplante, Narcolepsia, Cataplexia, Neuronas hipocretinérgicas (NHCRT).



## **Introducción**

El ser humano pasa un tercio de su vida durmiendo, el sueño es una necesidad primaria y la privación de éste puede causar fuertes repercusiones de salud y calidad de vida. Los desórdenes del sueño representan un gran campo de estudio en la medida en que se dan con mucha frecuencia, cualquier persona puede padecerlos y algunos aún no tienen tratamiento efectivo como en el caso de la narcolepsia.

La narcolepsia es un síndrome neurodegenerativo y crónico, se caracteriza por ataques de sueño, alucinaciones hipnagógicas, fragmentación del sueño y cataplexia. Las personas con narcolepsia no pueden realizar actividades cotidianas, están en constante peligro de accidentes o en el peor de los casos de muerte. Se realizó un estudio sobre las consecuencias psicosociales de personas con narcolepsia, se encontró que la mayor frecuencia de accidentes ocasionados por psicopatologías están más asociados cuando la persona sufre narcolepsia con cataplexia. Brogton (1981, revisado en Mendelson, 1989). Incluso estando en cuidado constante y en lugares seguros, estas personas sufren de depresión, ansiedad, trastornos de aprendizaje y memoria, trastornos de personalidad y una vida emocional muy inestable (Schenck y cols., 2007), es decir, su calidad de vida es muy pobre.

Entre los diversos síntomas que caracterizan a la narcolepsia uno de los más importantes es la cataplexia, la cual, se define como la pérdida súbita del tono muscular que causa la caída de la persona, se considera que este síntoma es exclusivo de la narcolepsia, cuando se presentan casos de este síndrome sin cataplexia, se pone a discusión si se puede diagnosticar síndrome narcoléptico.

La cataplexia, puede ocurrir con el simple recuerdo de un evento placentero. Las personas con cataplexia tienen muchas dificultades para expresarse afectivamente. Desde un punto de vista conductual, es comprensible que la experiencia negativa de tener un ataque de cataplexia después de expresar una emoción sea causa de evitar situaciones emocionales. Este síntoma es causa de miedo, ansiedad, perturbación para las personas y problemas interpersonales (Stores y cols. 2006).

Un estudio comparativo, demuestra que las personas con narcolepsia en comparación con un grupo control, presentan una deficiencia en el control ejecutivo (Naumann y cols. 2006). Otros estudios (Broughton, 1981; Smith, 1992; citado en Mendelson, 1989), señalan que el 40-50% de personas con narcolepsia sufren serios problemas de memoria, concentración y aprendizaje.

A nivel social, las actividades como ir a la escuela, salir de paseo y tener un trabajo, es prácticamente imposible para las personas que tienen ataques de cataplexia lo que promueve diversos trastornos como los de personalidad. La cataplexia afecta la vida familiar y social, es decir, la calidad de vida de quien la padece.

Las problemáticas antes mencionadas demuestran que son necesarias nuevas investigaciones que susciten alternativas de tratamiento y que colaboren a la comprensión de este síndrome.

La etiología, los mecanismos y el tratamiento de la narcolepsia, en general, y la cataplexia, en particular, son todavía desconocidos, sin embargo, las investigaciones que se han realizado para entender éste síndrome, en su mayoría con animales, han proporcionado conocimientos que se pueden orientar a elaborar tratamientos efectivos.

Estudios post-mortem demuestran que las personas que padecieron narcolepsia presentan una pérdida masiva (90%) de NHCRT las cuales, se localizan en HL y están activas durante el día induciendo la vigilia.

Posteriormente, se realizaron experimentos con ratas donde se comprobó que la toxina SAP, destruye únicamente a las NHCRT provocando un cuadro conductual de narcolepsia en ratas similar al que se presenta en humanos. Esta evidencia despliega muchas posibilidades de investigación.

Trabajos recientes sobre algunos trastornos neurodegenerativos como el parkinson o la esclerosis múltiple proponen el uso de trasplantes de tejido encefálico, el cual, consiste en la inserción de una pequeña parte de tejido proveniente de embriones o fetos animales que se depositan dentro de una cavidad del encéfalo. Los resultados de varios trabajos evidencian la recuperación funcional que se produce tras el trasplante.

En este trabajo se estudió el impacto del trasplante de las NHCRT sobre los ataques de cataplexia en un modelo experimental de narcolepsia. Primero, se señalan aspectos generales de la narcolepsia con sus respectivos síntomas, después se hace énfasis en las características de la cataplexia en humanos y en el modelo experimental, para cerrar la parte bibliográfica se revisa en qué consiste la técnica de lesión y trasplante.

Posteriormente se exponen el planteamiento del problema, hipótesis, objetivos, variables y procedimiento, finalizando con la presentación y explicación de los resultados, así como la conclusión y discusión de los mismos.

## **I. Generalidades del ciclo vigilia-sueño en la rata**

El ciclo sueño-vigilia es un ritmo biológico que consiste en la alternancia de la vigilia y el sueño con sus diferentes fases, es un ciclo de 24 horas (Martínez, 2000). El sueño es un estado de reposo el cual presenta diferentes niveles de control, desde los genes y los mecanismos intracelulares hasta las redes neuronales centrales incluyendo aquellas que controlan el movimiento, despertares, funciones anatómicas, conducta y cognición.

El estudio científico del sueño comenzó en el siglo XIX, pero se consolidó en el siglo XX. Pierón fue uno de los primeros científicos en estudiar el sueño desde un punto de vista psicofisiológico, él abrió numerosas posibilidades en esta área de la psicología (Ardila, 1978).

A partir de observaciones sencillas se comenzó a investigar científicamente el proceso de dormir en humanos. La investigación del sueño cobró un gran impulso cuando algunos investigadores encontraron que los potenciales cerebrales registrados con electrodos en el cuero cabelludo humano proporcionan una manera de definir y describir los niveles de activación y los estados del sueño (Rosenzweig y Leiman, 2001).

En 1953, Aserinsky y Kleitman (1953), describieron por primera vez la ocurrencia de episodios de actividad electroencefálica (EEG) rápida y de bajo voltaje durante el sueño, que se acompañan de movimientos oculares rápidos (MORs). En 1957 Dement y Kleitman encuentran que estos periodos se presentan aproximadamente cada 90 minutos con una duración aproximada de 20 minutos.

Posteriormente se encontró que el sueño MOR también ocurre en el gato y la rata; el sueño en humanos se ha clasificado y descrito en gran medida por los estudios con animales que han proporcionado muchos aportes a su investigación.

Según Ardila (1978), en otras especies se ha estudiado el patrón natural del sueño y, en esta forma, se ha podido establecer lo que se pudiera denominar la *filogénesis del sueño*. En los mamíferos existe un patrón del dormir similar al del humano.

Una amplia variedad de animales tiene un ciclo de descanso-actividad, sin embargo, la organización del sueño depende mucho de la especie en cuestión, generalmente los animales depredadores pasan más tiempo durmiendo y los que son presas pasan mayor parte en vigilia para la seguridad de su propia supervivencia (Purves y cols., 2006).

La mayor parte de los estudios del sueño han sido realizados con animales confinados en el entorno inhabitual del laboratorio, algunos críticos han sugerido que las limitaciones de la situación tienden a minimizar las características distintivas del sueño en especies particulares. Sin embargo, estudios hechos con primates en laboratorio y de campo para comparar distintos patrones, han sido incapaces de demostrar diferencia significativa (Rosenzweig y Leiman, 2001).

Al descubrir el sueño MOR en el humano y en diversas especies se realizó una clasificación del sueño como sueño MOR y sueño noMOR, sin embargo, de forma más específica, al noMOR también se le llama Sueño de Ondas Lentas (SOL) y tiene etapas y características particulares (Rosenzweig, 2001, Rechtschaffen y Kales, 1968), para el caso de la rata las etapas se han subdividido solamente en Vigilia, SOL y MOR (Orem y cols., 2002, citado en Martínez, 2000) las cuales serán descritas brevemente a continuación.

### Vigilia

En general, los animales, muestran características conductuales durante la vigilia como son respuestas rápidas a estímulos del medio, cabeza erguida, ojos abiertos y ritmo respiratorio rápido. Presentan un umbral bajo a responder a cualquier estímulo sensorial. La fase de vigilia en los mamíferos se divide en activa y pasiva. En la fase activa los animales presentan conductas respectivas a su especie y en la pasiva los animales permanecen quietos, con los ojos abiertos y alertas a los estímulos significativos del medio, presentan un umbral bajo a cualquier estímulo sensorial (Jouvet, 1967).

La vigilia en la rata se caracteriza por una actividad de frecuencia variable en un rango de 11.5 a 30 Hz con un voltaje que varía de 30 a 50 $\mu$ v. Las ondas son pequeñas y muestran un ritmo regular de unas siete oscilaciones por segundo. La musculatura voluntaria esta en tensión por lo que el EMG suele mostrar picos veloces (Borbély, 1993).

### Sueño de Ondas Lentas (SOL)

En términos conductuales, la transición de la vigilia al SOL se encuentra constituida por una supresión notoria en la presentación de movimientos motores abiertos y en la respuesta a los estímulos del medio (Corsi, 1983).

Respecto a las características electroencefalográficas, el paso de la vigilia al SOL esta constituido por una disminución en la ocurrencia de la actividad rápida y de bajo voltaje (9 a 12 Hz), como gamma y beta. El signo más notorio es el bloqueo del ritmo alfa (Díaz, 2007).

En la rata, el SOL se presenta con patrones conductuales claramente definidos, la rata está echada, la pupila se contrae y la presencia de movimientos oculares rápidos es muy rara. La respiración se torna profunda y lenta, mientras que la presión arterial y el umbral para reaccionar a los estímulos se encuentran en relación con el estado de vigilia (Orem y cols. 2002, citado en Martínez, 2000).

El elemento característico del sueño del SOL en ratas es la presencia de husos de sueño y el ritmo delta con frecuencias de 1 a 4 Hz. Los husos se entremezclan con oscilaciones electrográficas lentas (1 Hz) de alto voltaje (100 a 250 $\mu$ v) que predominan en la corteza frontal, núcleo reticular talámico, hipocampo y formación reticular pontina y mesencefálica conforme avanza el sueño (Jouvet, 1967). En el registro del EMG, la actividad muscular disminuye en comparación con la observada en la vigilia y esta disminución se acentúa conforme avanza el tiempo en el cual el animal permanece en esta fase.

### Sueño MOR

Generalmente el sueño MOR siempre está precedido por el SOL, la transición directa entre la vigilia y el MOR se da únicamente en casos de Narcolepsia.

La rata es un animal activo de noche y duerme sobre todo durante el día. Registros de sueño muestran que la rata duerme aproximadamente 12 horas de 24, diez de las cuales corresponden al SOL y dos a MOR. El sueño de la rata es polifásico interrumpido por algunos periodos en los que está despierta los cuales son de corta duración (Hess y cols., 1953).

En este estado de sueño aparecen movimientos oculares rápidos de los ojos, la respiración se vuelve irregular y con periodos cortos de apnea (Díaz, 2007). Al igual que en el hombre, en la rata se presenta primero el sueño no-MOR y luego el MOR, sin embargo, éste es mucho más corto que en el humano pues sólo dura 10 minutos aproximadamente.

En la rata se presentan características como una posición llamada de “ovillo”. Los cambios eléctricos que se presentan durante el MOR son similares a los que aparecen en la vigilia, sobre todo cuando el MOR es más profundo (Hess y cols., 1953). Las oscilaciones electrográficas son de baja amplitud. Unos segundos antes de finalizar el SOL aparecen de manera fásica, espigas de gran amplitud conocidas como PGO. Cuando el MOR está completamente desarrollado, las espigas PGO aparecen como potenciales individuales o agrupados como potenciales de pequeña amplitud, la desincronización es evidente y el tono muscular se vence totalmente.

## **II. Desórdenes del sueño**

No todas las investigaciones están dirigidas a describir la naturaleza del sueño, varios trabajos están específicamente involucrados en los desórdenes del sueño y otros tantos a tratar de encontrar un tratamiento para dichos desórdenes. Algunas investigaciones referentes a los desórdenes del sueño están dirigidas a encontrar la causa de estos desórdenes en estímulos ambientales, influencias sociales y estados biológicos.

Corsi (1983), advierte que las alteraciones del sueño constituyen un problema ampliamente extendido, sobre todo durante las últimas décadas de la vida, a pesar de su magnitud este problema ha permanecido durante mucho tiempo sin solución y hasta hace pocos años ha empezado a recibir la atención que merece. Con lo anterior Ardila (1978), menciona que un análisis de la conducta humana debe incluir un estudio muy completo del comportamiento de dormir, dada su importancia en la vida del hombre.

Las alteraciones del sueño pueden clasificarse de manera general en:

*Desórdenes primarios del sueño.* Los desórdenes que se encuentran dentro de esta clasificación son aquellos síndromes en los que el síntoma principal es la alteración del sueño. Pueden ser dos tipos:

1. Hipersomnias o exceso de sueño.
2. Insomnio o disminución del sueño

*Parasomnias.* Consiste en la aparición, durante el sueño, de conductas que se consideran inadecuadas; por ejemplo, el sonambulismo, la enuresis, etc.

*Desórdenes secundarios del sueño.* En este caso, la alteración del sueño constituye un síntoma secundario de otra entidad nosológica como sería el caso de los disturbios del sueño en enfermedades psiquiátricas, neurológicas o endócrinas.

*Desórdenes que sufren una modificación durante el sueño.* Se trata de los síndromes cuyos síntomas sufren una alteración durante el sueño como sería el caso de las afecciones cardíacas, úlceras, la epilepsia, etc.

Las patologías del sueño se han estudiado durante muchos años con animales dado que existen características similares a las del humano en la actividad de sueño. Estas investigaciones siguen proporcionando conocimiento sobre el sueño diversas patologías derivadas de éste y sus posibles tratamientos. Tal es el caso de estudios de sueño en gatos, ratones, perros, ratas, etc.

## 1. Marco Teórico

### 1.1 Narcolepsia

El primero en describir este trastorno según Ramos (1996), fue Westphal en 1877, pero fué Galineu, en 1880, quien lo hizo más detalladamente describiéndola como: “una necesidad imperativa de dormir, con un inicio abrupto y una corta duración, recurrente a intervalos más o menos cortos”. Galineu le dio su nombre y la consideró como una manifestación neurótica.

Con las recientes investigaciones se sabe que no es una manifestación neurótica ni psiquiátrica, de hecho, en investigaciones con varias personas narcolépticas se ha encontrado que las complicaciones psicológicas son a causa de la narcolepsia y no viceversa (Raich, 1992).

En 1975, se llevo a cabo el primer Simposio Internacional de Narcolepsia donde establecieron la siguiente definición:

*“La narcolepsia se refiere a un síndrome de origen desconocido, caracterizado por unas tendencias del sueño anormales que incluyen somnolencia diurna excesiva y que a menudo se acompañan de alteraciones del sueño nocturno y de manifestaciones patológicas del sueño paradójico. Las manifestaciones patológicas del sueño paradójico incluyen el inicio del sueño nocturno en sueño paradójico, la disociación de los procesos inhibitorios del sueño paradójico como la cataplejía y la parálisis del sueño. La somnolencia diurna excesiva, la cataplejía y, menos frecuentemente las alucinaciones hipnagógicas y las parálisis del sueño, constituyen los síntomas primordiales de esta enfermedad”, (García, 2007).*

Actualmente se considera que la narcolepsia es un síndrome crónico y neurodegenerativo por la masiva pérdida de neuronas hipocretinérgicas (Balncó-Centurión y cols., 2006; Arias-Carrión y cols., 2007), se caracteriza por excesiva somnolencia diurna, ataques de sueño, cataplexia y transiciones abruptas de la vigila al sueño MOR.



Estudios recientes en perros Doberman Pinscher y Labrador Retriever que manifiestan un cuadro de narcolepsia similar al de humanos, evidencian una mutación en el gen receptor de hipocretina 2, sin embargo, en la mayoría de casos con humanos no se presenta mutación, en lugar de esto se presenta una pérdida de un 90% de neuronas hipocretinérgicas localizadas en el hipotálamo lateral (Bohmer y cols., 2004).

En este sentido se han realizado modelos experimentales de narcolepsia basados en estas dos evidencias, es decir, con ratones *knockout* manipulados genéticamente con la mutación en el gen receptor de hipocretina 2 y otro basado en la pérdida de neuronas hipocretinérgicas, esto es, en modelos de ratas lesionadas en HL con la toxina SAP la cual destruye únicamente a las neuronas hipocretinérgicas y se logra un cuadro de narcolepsia. Estas investigaciones proporcionan conocimiento del rol de las neuronas hipocretinérgicas en la narcolepsia, lo cual es una gran aportación al estudio de este síndrome.

### **1.1.2 Síntomas de la narcolepsia**

Los síntomas que se han encontrado en humanos con narcolepsia varían según las características de la persona, sin embargo, se pueden destacar cinco síntomas distintivos que forman el cuadro de la narcolepsia y que no varían más que en intensidad o frecuencia.

### **1.1.3 Ataque de sueño**

El ataque de sueño es uno de los principales síntomas de este trastorno y se caracteriza por un deseo inevitable de dormir que en algunos casos es tan repentino que puede ocasionar la caída de la persona. En ocasiones y con gran esfuerzo los sujetos pueden evitar el ataque durante algún tiempo; pero durante esos periodos puede tener lapsos breves y frecuentes de inconciencia, incluso en medio de una conversación o de cualquier otra actividad, (Ramos, 1996).

#### **1.1.4 Parálisis del sueño**

La parálisis del sueño es otro elemento propio de la narcolepsia, es semejante a la cataplexia pero ésta ocurre durante la transición del sueño a la vigilia (“parálisis hipnopómpica”), es decir, el sujeto despierta pero no puede moverse (Passoaut y cols., 1967 citado en Corsi, 1983). Consiste además, en una parálisis generalizada que afecta a todos los músculos del cuerpo (excepto los respiratorios y oculares), también sobreviene durante la transición de la vigilia al sueño (“parálisis hipnagógica”). El fin del episodio de parálisis puede ser espontáneo o provocado por un ruido u otro estímulo externo. Durante dichos episodios suelen darse simultáneamente las alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas, lo que aumenta la ansiedad de la persona.

#### **1.1.5 Exageración de las imágenes hipnagógicas<sup>1</sup>**

La exageración de las imágenes hipnagógicas, es una característica más de este trastorno, se presenta normalmente en la transición de la vigilia al sueño. En los narcolépticos van acompañadas de una conciencia clara. Pueden ser de cualquier modalidad sensorial (visual o auditiva, somatosensorial, etc.) frecuentemente son aterradoras (Arias-Carrión y cols., 2004).

#### **1.1.6 Sueño inestable**

El sueño de los narcolépticos es muy inestable y con frecuentes interrupciones, por lo que otra característica de la narcolepsia son las alteraciones del sueño nocturno. Los estudios poligráficos muestran que se incrementa la fase 1 y disminuyen la fase 3 y 4. El sueño MOR suele estar muy fragmentado, a veces los periodos de MOR no duran más de 20 minutos. Estas personas se despiertan varias veces en la noche. La cantidad de ciclos se presentan separados por largos periodos de vigilia que pueden ser verdaderos episodios insomnes con duración hasta de hora y media (Ramos, 1996).

---

<sup>1</sup> Las imágenes hipnagógicas o alucinaciones hipnagógicas se presentan regularmente cuando se empieza a dormir y son predominantemente auditivas, en este periodo también se presentan imágenes visuales, sin embargo, son más fugaces y menos estructuradas que las que se presentan en el MOR; pueden estar asociadas con la abrupta sensación de caída o que esta les ponga el fin. Además de las alucinaciones hipnagógicas, al despertar se presentan experiencias parecidas a los sueños que suelen ser extensiones de formas oníricas incorporadas a la vigilia, por tanto, al ocurrir este fenómeno se puede ver que se forman imágenes visuales (estas visiones se tienen al despertar, se denominan alucinaciones hipnopómpicas) o incapacidad para moverse pese a los esfuerzos para hacerlo, o ambos. En la narcolepsia las imágenes hipnagógicas suelen ser aterradoras. (Martínez, 2000).

Estos periodos de vigilia interpolados pueden sumar hasta 6 horas, reduciendo el sueño solamente a 4.30 horas (Mendelson, 1989). Es decir, la latencia del sueño es muy corta.

## **1.2 Cataplexia**

Otra manifestación distintiva de la narcolepsia es la cataplexia, éste síntoma se ha tomado como el más importante de este síndrome, la cataplexia ocurre casi exclusivamente en la narcolepsia, cuando se presenta este tipo de ataque con excesiva somnolencia diurna se diagnostica narcolepsia (Lammers (2000).

La cataplexia consiste en la pérdida total del tono muscular lo que provoca la caída del sujeto y la pérdida del habla, frecuentemente es causa de graves accidentes (Buela-Casal y cols. 1990). La característica principal de la cataplexia es que no hay pérdida de la conciencia y la persona puede recordar todo lo que ocurrió durante el ataque. La duración es entre unos segundos y 30 min. Puede ocurrir varias veces al día (Stores, 2006). Generalmente el ataque se presenta en la presencia de una emoción fuerte e incluso la evocación de una situación placentera, durante el ataque la persona experimenta mucha desesperación y ansiedad.

En animales con narcolepsia también se presenta este síntoma, Según Viniegra (1999), para que se diagnostique síndrome narcoléptico en animales, es necesario que se exhiba la cataplexia, ya que esta manifestación es la única que puede ser diagnosticada objetivamente.

En casos de equinos con narcolepsia, la cataplexia es desencadenada en cualquier momento, el animal puede estar comiendo, corriendo o siendo montado y el ataque aparece abruptamente. La descripción que se hace de la pérdida del tono muscular en humanos es similar en el equino, sin embargo, en equinos ocasionalmente se presenta sólo en algunos grupos musculares, comúnmente cara y cuello (Viniegra, 1999).

Otros casos de narcolepsia con cataplexia no inducida en animales es el de perros Doverman y Labrador, en estos animales la cataplexia se presenta con la misma severidad que en el humano.

Los episodios de cataplexia se refieren a la pérdida súbita del tono muscular inducida por emociones en su mayoría positivas, sin embargo, aun se tienen varios cuestionamientos respecto a los mecanismos fisiológicos que la subyacen.

La cataplexia ha sido explicada como una inapropiada intrusión fisiológica de la atonía del sueño MOR durante la vigilia (Broughton y cols., 1986). Esta afirmación ha sido basada en estudios electrofisiológicos y observaciones clínicas que demuestran areflexia y atenuación del reflejo-H durante la atonía muscular en ambos sueño MOR y cataplexia (Verma y cols., 2007). La atonía muscular durante el sueño MOR resulta de una excitación de neuronas medulares atonía-generadoras las cuales en turno inhiben las motoneuronas-alfa espinales.

En el caso del gato la atonía muscular durante el sueño MOR, está controlada por regiones del Locus Coeruleus (LC) y el Tegmento Pontino (TP). Estas regiones incluyen la porción medial del locus coeruleus-alfa y la parte dorso lateral del Núcleo Reticular Pontis Oral (NRPO) y el Núcleo Reticular Pontis Caudal (NRPC). Las células de esta región ejercen un efecto tónico excitador en las neuronas del núcleo reticularis magnocellularis del bulbo raquídeo, el cual inhibe las motoneuronas espinales durante el sueño MOR (Sakai, 1985; 1986).

Investigaciones farmacológicas (Nishino, 2003) y neurofisiológicas (Overeem y cols, 2004) sugieren que la atonía durante la cataplexia y el sueño MOR podrían estar generados por distintos mecanismos pero incorporados por un común desencadenador, la vía ponto-medular-espinal. Sin embargo, la anatomía funcional del cerebro que subyace al reclutamiento de las neuronas motor-atónicas en el tallo cerebral por emociones persistentes es desconocida (Schwartz y cols., 2008).

Varias observaciones apoyan la posibilidad de un compromiso de la amígdala en la cataplexia. Primero, porque estudios en perros narcolépticos demuestran cambios en la amígdala durante la cataplexia (Gulyani y cols., 2002). Segundo, la amígdala tiene una actividad fuerte durante el sueño MOR en personas sin narcolepsia. Tercero, los estudios de neuroimagen, neurofisiológicos y clínicos demuestran que la amígdala está muy comprometida en procesar la información emocional tanto en animales como en humanos.

En adición, el descubrimiento de neuronas hipocretinérgicas en la narcolepsia sugiere que el hipotálamo y el cerebro suprapontino podrían contribuir a los ataques de cataplexia en narcolepsia (Schwartz y cols., 2008).

En un estudio con personas con narcolepsia se demuestra que la amígdala presenta una respuesta exagerada a emociones positivas, incluso si no se presenta un ataque de cataplexia. Durante el estudio también observaron que la resonancia magnética funcional (fMRI) revela que las personas con narcolepsia presentan un incremento en la respuesta cerebral a estimulación humoral en varias regiones asociadas con procesos emocionales. Observaron también un incremento en la actividad atencional y en regiones sensoriales. Sus resultados del fMRI sugieren que el hipotálamo puede modular la actividad de la amígdala durante la estimulación de emociones positivas, posiblemente la vía directa de proyección viene desde las neuronas hipotalámicas NHCRT al complejo amigdalino. Entonces la activación del hipotálamo se reduce y se exagera la respuesta de la amígdala ante el humor (Schwartz y cols. 2008).

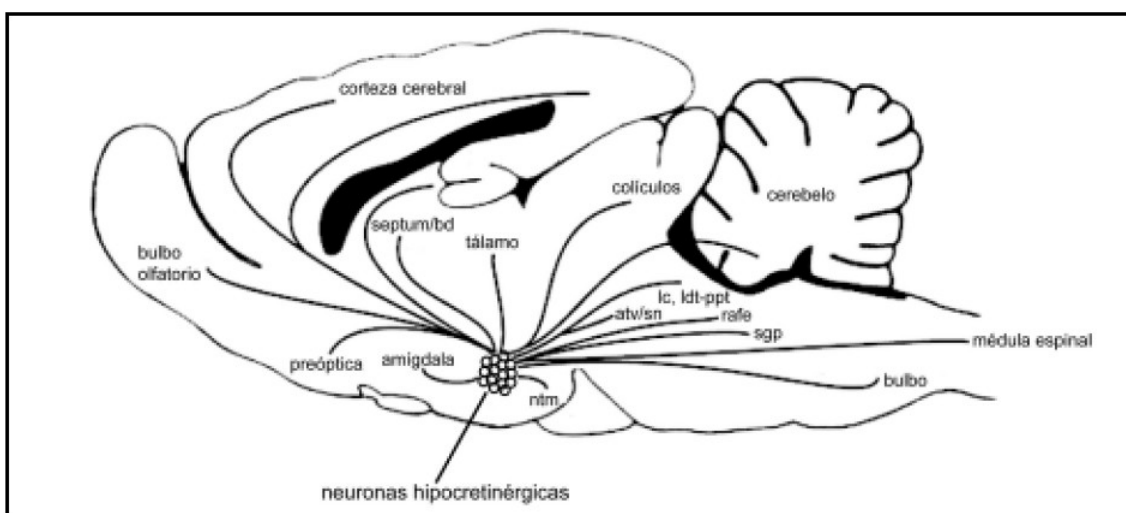
A pesar de estas hipótesis la discusión sobre los mecanismos que subyacen la cataplexia es vigente. Sin embargo, una de las evidencias más clara que se tienen es la participación del hipotálamo dada la masiva pérdida de neuronas HRCT que se presenta en humanos con narcolepsia, la participación de estas neuronas será descrita de manera breve a continuación.

### **1.3 Hipocretinas en la narcolepsia.**

En la historia de las neurociencias se ha realizado una gran cantidad de estudios para tratar de determinar las estructuras neuronales y sistemas neuroquímicos involucrados en la regulación del sueño. Los estudios recientes han proporcionado evidencia acerca de la regulación del estado conductual, el cual es modulado por una serie de interacciones que involucran múltiples sistemas neuroquímicamente distintos localizados en el cerebro (Salin-Pascual y cols., 2001).

Se conocen varias moléculas de naturaleza péptidica con propiedades hipnogénicas, las cuales se han denominado “factores inductores de sueño” (García-García, Druker-Colin, 1999). En este apartado se revisará únicamente la función de los neuropéptidos llamados hipocretinas, los cuales, están involucrados entre otros fenómenos, con la narcolepsia.

En 1998, dos grupos de investigación independientes identificaron las hipocretinas. La hipocretina 1 y 2, de 33 y 28 aminoácidos respectivamente, son sintetizadas en un pequeño grupo (10.000 a 20.000 neuronas) bilateral y simétrico de neuronas polimorfas localizadas exclusivamente en la región dorsal, posterior y lateral del hipotálamo (De Lecea y cols., 1998). Estas neuronas forman un sistema de proyección difusa que utiliza a las hipocretinas como neuromoduladores y proyecta a diversas regiones del sistema nervioso central (SNC) (Peyron y cols., 1998). Ver figura 1.



**Figura 1.** Proyecciones de las neuronas hipocretinérgicas. En el esquema se muestra en un encéfalo de rata las principales proyecciones de las neuronas hipocretinérgicas. Área tegmental ventral (atv); núcleo de la banda diagonal (bd); locus coeruleus (lc); núcleo tegmental latero-dorsal y núcleo tegmental pedúnculo-pontino (ldt-ppt); núcleo tuberomamilar del hipotálamo (ntm); sustancia gris pericueductual (sgp); sustancia negra (sn). Estos núcleos han sido involucrados en el control del ciclo sueño-vigilia. Tomado de Peyron y cols. 1998.

Por su localización en el hipotálamo lateral y su homología con la hormona secretina, se denominó a los péptidos hipocretinas 1 y 2 (De Lecea y cols., 1998). También son denominadas orexinas A y B (del griego *orexis* = apetito). La Hcrt-1 es idéntica entre ratas, ratones y humanos, mientras la Hcrt-2 humana difiere sólo en dos aminoácidos con respecto a la de roedores (Willie y cols., 2001).

Los descubrimientos en modelos animales motivaron a estudiar las hipocretinas en la narcolepsia humana. El primer estudio fue realizado en el 2000 por Nishino y cols., en personas, observando que los niveles de Hcrt-1 en líquido cefalorraquídeo (LCR) resultaron fácilmente medibles en muestras control, mientras 90% de los personas con narcolepsia-cataplexia carecía de Hcrt-1 en el LCR (la Hcrt-2 por su mayor labilidad no se ha logrado medir consistentemente en el LCR) (Wurtman, 2006).

Estudios de hibridación *in situ* e inmunohistoquímica en muestras post-mórtem del hipotálamo de personas con narcolepsia-cataplexia evidenciaron marcada disminución (90%) o ausencia de neuronas hipocretinérgicas. En cambio, sólo se encontró una mutación en el gen de la hipocretina en un raro caso narcolepsia-cataplexia de gran severidad, originada a los 6 meses de edad (Peyron y cols., 1998).

### **1.3.1 Hipocretinas en el ciclo sueño-vigilia**

Se considera que la cataplexia, la parálisis del sueño y las alucinaciones hipnagógicas son resultado de una intrusión de sueño MOR, o de algunas de sus manifestaciones, directamente en la vigilia (fisiológicamente el sueño MOR aparece luego de una prolongada etapa de sueño lento). Por ejemplo, se supone que la cataplexia se produce por activación durante la vigilia de los sistemas neurales causantes de la atonía característica del sueño MOR. Por otra parte, una disminución en la actividad de los sistemas neurales que generan y mantienen la vigilia estaría involucrada en la hipersomnia (Siegel, 1999).

Para comprender la patogenia de la narcolepsia es necesario entender el rol de las hipocretinas cuando intervienen normalmente en el control del sueño y la vigilia. Múltiples evidencias, entre ellas la importante inervación hipocretinérgica de áreas relacionadas con la generación y el mantenimiento de la vigilia (como el locus coeruleus, el núcleo tuberomamilar del hipotálamo, la región colinérgica mesopontina, etc.) llevaron a pensar en que este sistema facilitaba la generación y el mantenimiento de la vigilia (Hungs y cols., 2001). Sin embargo, utilizando la inmunorreactividad a la proteína Fos como índice de actividad neuronal se ha demostrado que las neuronas hipocretinérgicas se activan sólo si existe actividad motora (Siegel, 1999).

Estas neuronas no están activas en vigilia tranquila o en vigilia activada por estímulos sensoriales en ausencia de actividad motora, tampoco durante el sueño lento, un estado en que la actividad motora está disminuida (Hungs y cols., 2001). Por lo tanto, el sistema hipocretinérgico no estaría directamente involucrado en la generación y el mantenimiento de la vigilia, sino que su función primaria sería facilitar la actividad motora o el aumento de vigilancia que acompaña a la actividad motora, o ambos.

El síndrome de piernas inquietas es la única evidencia en que se ha detectado niveles altos de Hcrt-1 en el LCR es (Allen y cols., 2002), destacándose entonces una posible relación entre el sistema hipocretinérgico y funciones motoras. Sin embargo, aunque se ha avanzado en el conocimiento de la fisiología del sistema hipocretinérgico, todavía no se ha aclarado cómo un déficit de este sistema determina el síndrome narcoléptico (Hungs y cols., 2001). Por último, el sistema hipocretinérgico estaría involucrado en otras funciones, como la regulación de la ingesta, el control autonómico, el control de la entrada sensorial, etc.

#### **1.4 Incidencia de la narcolepsia**

La narcolepsia aparece con la misma frecuencia en hombres y mujeres. La edad promedio a la que aparece es a los 19.4 años, es decir, entre los 15 y 25 años de edad. Es una alteración poco frecuente, en algunos estudios se ha encontrado un índice de 0.02% a 0.07% (Bruhova y Roth, 1972, citado en Corsi, et al., 1983; Blanco-Centurion y cols., 2004, 2006; Arias-Carrion y cols., 2007; Gerashchenko, 2001; Wurtman, 2006, Allard y cols., 2007).

#### **1.5 Tratamiento**

Una vez instalada la narcolepsia nunca desaparece, aunque se pueden presentar mejoras o empeoramientos sin razón aparente.

Desde que se describió este síndrome se han usado diversos tratamientos farmacológicos como, antidepresivos, metisergida, remolina, mazidol, codeína, entre otros, pero estos intentos no han tenido relevancia clínica (Bucla-Casal y cols. 1990).

Actualmente esta enfermedad no tiene tratamiento, sin embargo, existen algunas investigaciones que evidencian el papel del hipotálamo en la posible causa del trastorno y por lo tanto marcan el eje para un posible tratamiento adecuado.

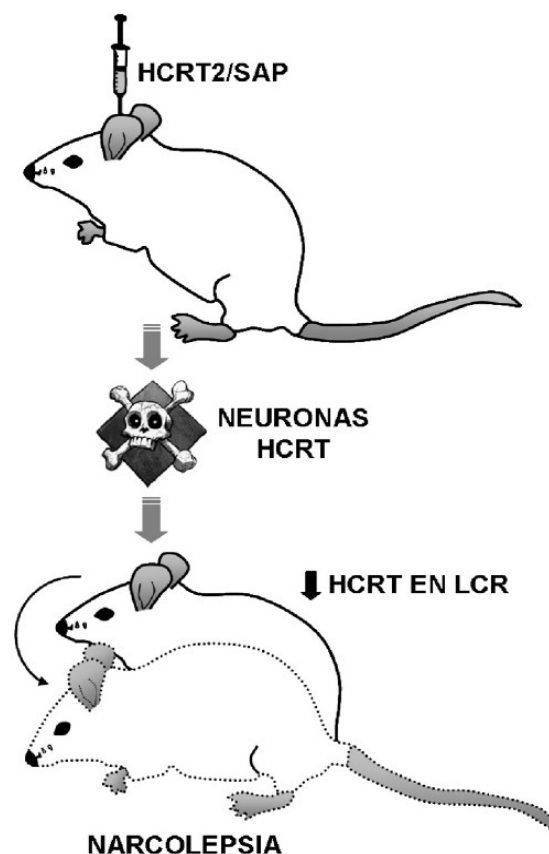
Para este fin, existen diversas técnicas que se utilizan para la investigación en el sistema nervioso, Carpenter (1998), hace referencia a tres técnicas esenciales que se usan para tratar de correlacionar la actividad de neuronas particulares con funciones particulares estas son el registro, la estimulación y las lesiones, ésta ultima será explicada de manera general a continuación .



## 1.6 Lesiones

La técnica de lesiones tiene utilidad para demostrar vías anatómicas mediante la degeneración, también pueden usarse para tratar de relacionar funciones particulares con regiones específicas del encéfalo. Si la destrucción de zona específica del cerebro produce la pérdida de alguna función Y, entonces puede parecer razonable concluir que Y se localiza en X. Las lesiones químicas, el bloqueo de vías particulares mediante la aplicación local de agentes farmacológicos apropiados, tienen la ventaja de ser más específicas y más irreversibles (Carpenter, 1998).

En investigaciones de Gerahchenko y col. (2001), se ha demostrado en modelos experimentales que si se lesiona el HL con la toxina SAP, ésta provoca una disminución en gran cantidad las células NHCRT, la cualidad de este químico es que únicamente elimina a estas células por lo que se obtiene la presencia de síntomas narcolépticos similares a los que observan en humanos (Ver figura 2).



**Figura 2.** Este esquema representa el diseño experimental de la lesión de HL con SAP. La inyección de SAP induce la muerte de HCRT, como consecuencia conductual las ratas presentan narcolepsia y cataplexia que es el síntoma más visible de este síndrome en animales. Tomado de Arias- Carrión y cols., 2007.

La práctica de estas lesiones ha colaborado bastante con el avance del estudio de la narcolepsia, en modelos de ratas con narcolepsia se ha podido investigar de diversas formas su posible tratamiento.

## **1.7 Trasplante**

El trasplante es un tratamiento médico complejo. Permite que órganos, tejidos o células de una persona puedan reemplazar órganos, tejidos o células enfermos de otra persona. En algunos casos esta acción sirve para salvarle la vida, en otros para mejorar la calidad de vida o ambas cosas (Danovitch, 1996).

La posibilidad de trasplantar una parte del cuerpo de un individuo a otro, a fin de librarle de la enfermedad específica de un órgano, se ha considerado desde hace muchos siglos, por ejemplo, hace 10.000 años, los médicos-brujos eran capaces de trepanar y horadar el cráneo para aliviar al enfermo. Otra evidencia son los trasplantes de dientes, de los que se han encontrado restos arqueológicos en Egipto, Grecia y en las culturas precolombinas; aunque no parece tuvieron mucho éxito (Cuervas-Mons, 1994).

En el año 700 a. de C. un documento hindú, el Susruta Sanhita, indicaba la forma de construir las partes del cuerpo perdidas (orejas, nariz, etc.) mediante tiras de piel de la misma persona. En el siglo XVIII el inglés John Hunter reemprende las antiguas técnicas de reimplantación de dientes empleando para ello dientes de la propia persona o de donantes. En 1770, Missa consigue trasplantar el tendón del músculo extensor del dedo medio al índice, devolviéndole así su movimiento (Morris, 1994).

El siglo XIX marcará una etapa decisiva en la historia de la medicina en general, y sentará las bases del desarrollo científico del trasplante. Dos pilares fundamentales permitirán el avance de las grandes intervenciones. Por un lado el descubrimiento de la anestesia por parte de H. Wells y Morton. Por el otro, el descubrimiento por parte de Lister del método antiséptico (Cuervas-Mons, 1994).

No fue hasta principios del siglo XX cuando el trasplante dejará de ser una anécdota para convertirse en una realidad científica. Desde entonces el trasplante se ha usado para tratar diversas enfermedades y los resultados demuestran que esta técnica se ha

convertido en una alternativa muy eficaz. Actualmente es posible trasplantar diversos órganos y se considera útil incluso en trastornos del encéfalo.

### **1.7.1 Trasplante de neuronas**

Desde que existe una reiterada eficacia con el trasplante como tratamiento y con el descubrimiento de las células madre, se han realizado numerosas investigaciones en torno a utilizar esta técnica en trastornos del encéfalo.

Una célula madre o célula indiferenciada es una célula que tiene capacidad de autorrenovarse mediante divisiones mitóticas o bien de continuar la vía de diferenciación para la que está programada y, por lo tanto, producir uno o más tejidos maduros, funcionales y plenamente diferenciados en función de su grado de multipotencialidad (Nombela, 2007).

Investigadores de la Universidad de la Escuela de Medicina de Pensilvania han demostrado que las células nerviosas humanas pueden ser incorporadas en una red con lo que se podrían utilizar algún día en trasplantes para la reparación de daños al sistema nervioso.

El trabajo experimental de los años ochenta muestra claramente que los trasplantes encefálicos son factibles y que el tejido añadido llega a formar parte de los circuitos del encéfalo receptor (Cuevas-Mons, 1994). Estos estudios no sólo demuestran que las nuevas células llegan a ser parte del “cableado” del encéfalo huésped; los trasplantes de encéfalo en varios estudios de animales pueden también corregir funciones deterioradas producidas por lesiones encefálicas.

La investigación demuestra que el tejido del encéfalo es mucho más fácil de trasplantar que otros tejidos corporales, ya que el tejido nervioso es menos probable que sea rechazado por la acción del sistema inmunológico. El sistema nervioso de mamíferos adultos tiene una capacidad regenerativa limitada en respuesta a las lesiones, y las neuronas dañadas responden de forma diferente dependiendo de su localización (Ramón-Cueto, 2000).

Tras una agresión al sistema nervioso, bien sea traumática, isquémica, tumoral, etc, o tras una enfermedad degenerativa, se produce un daño en las neuronas que puede ser reversible o irreversible, dependiendo de si va acompañado de muerte celular. En este último caso, para reparar el sistema nervioso dañado sería necesario reemplazar las neuronas desaparecidas por otras, y que éstas restablecieran los circuitos dañados (Hovakimyan ,2006, citado en Nombela, 2007).

Las neuronas lesionadas responden de distinta forma dependiendo de si tienen que regenerar su axón en el sistema nervioso periférico (SNP) o en el central (SNC). Esta diferente capacidad regenerativa de los SNP y SNC de mamíferos adultos fue descrita por primera vez, hace aproximadamente un siglo, por D. Santiago Ramón y Cajal.

La prevalencia de las lesiones del sistema nervioso y las consecuencias devastadoras para las personas que las sufren, han solicitado la búsqueda de una estrategia experimental que permita a los axones lesionados crecer dentro del SNC. De esta forma, los resultados obtenidos en animales de laboratorio podrían ayudar a encontrar una terapia en personas (Ramón-Cueto, 2001).

Cuevas-Mons, (1994), señalala, que los trasplantes de células constituyen una estrategia terapéutica prometedora para reparar diversas patologías del sistema nervioso. Muchos son los tipos celulares que se han empleado hasta la fecha con este fin en diversos modelos experimentales de lesión. En general, y en la mayoría de los estudios, la elección del tipo celular objeto de trasplante ha dependido del tipo de lesión a tratar y de la capacidad reparadora intrínseca que las células de elección presentaban (McKerrachi, 2001 citado en Nombela, 2007).

En el caso de las patologías degenerativas, el objeto de los trasplantes celulares es doble. Por una parte, reemplazar a las células que han degenerado por otras que puedan suplir su función, y por otra, promover la supervivencia y rescatar aquellas células que aún no han degenerado.

Por ejemplo, se han usado con éxito trasplantes de precursores de oligodendrocitos para promover la mielinización de axones desnudos en modelos experimentales de esclerosis múltiple.

En modelos experimentales de la enfermedad de Parkinson se han trasplantado neuroblastos dopaminérgicos, y otras células productoras de dopamina (células del cuerpo carotídeo, modificadas genéticamente, etc.) en el estriado de los animales consiguiendo una mejoría funcional de los mismos. También se están utilizando trasplantes de células madre pluripotenciales para reparar patologías degenerativas, traumáticas e isquémicas del sistema nervioso (Ferrari y cols., 2006).

En el caso de la terapia celular sustitutiva (con neuronas o precursores neuronales), y para que el sistema vuelva a ser funcional a largo plazo, es necesario, además, que las células trasplantadas se conecten con las estructuras adecuadas y se reparen los circuitos dañados. Para ello, estas neuronas deben crecer su axón, regenerarlo y restablecer contacto sináptico con sus dianas, por lo que sería conveniente combinar esta terapia con alguna otra promotora de la regeneración axonal. En modelos de enfermedades degenerativas, también se usan trasplantes de células que liberan factores tróficos y promotores de la supervivencia, entre otras estrategias, para evitar que células que aún no han degenerado mueran (Hovakiyan y cols., 2006).

La mayoría de los estudios de trasplantes encefálicos han implicado la inserción de una pequeña parte del tejido dentro de una cavidad del encéfalo, como el ventrículo o la superficie del cerebro. El tejido dominante proviene del encéfalo de embriones o fetos animales. Algunas técnicas de trasplantes más recientes han implicado la inyección de células nerviosas embrionarias disociadas, en las regiones encefálicas más profundas. Esta técnica de inyección implica una suspensión de células flotando en una solución después de la interrupción de sus conexiones por medios mecánicos o químicos (Björklund y Stenevi, 1984).

En un número notable de experimentos se ha visto la recuperación funcional que se produce tras los trasplantes encefálicos (Labbe, Firl, Mufson y Stein, 1983; citado en Rosenzweig, 2001; Arias-Carrión O, y cols, 2007; Gerashchenko, y cols. 2001, Allard, S. y cols, 2007, Ferrari y cols., 2006; y Mukhida y cols., 2008).

## **2. Método**

### **2.1 Planteamiento del problema**

La narcolepsia es un síndrome crónico y neurodegenerativo que se caracteriza por ataques de sueño, cataplexia, fragmentación del sueño y excesiva somnolencia diurna. Uno de los síntomas es la cataplexia que consiste en la pérdida total del tono muscular que provoca la caída del sujeto y la pérdida del habla.

Se han tratado de encontrar tratamientos para la cataplexia, por ejemplo, utilizando Oxibato de sodio, antidepresivos, e inhibidores selectivos de serotonina y noradrenalina (Dauvilliers y cols., 2007). Sin embargo, éstos arrojan evidencias que no son clínicamente significativas. Por ello, son necesarios nuevos avances terapéuticos que colaboren en la calidad de vida de las personas.

Se ha comprobado que existe una notable disminución de neuronas hipocretinérgicas en las personas que han padecido el síndrome narcoléptico. Por lo que se han desarrollado modelos experimentales de ratas, practicando lesiones con la toxina SAP (Arias y cols., 2007; Allard y cols., 2007; Gerashchenko y cols, 2001). Esta toxina destruye exclusivamente a las neuronas hipocretinérgicas, logrando así un cuadro de narcolepsia en ratas similar a la que se observa en humanos.

Por otro lado, el trasplante es una técnica permisible para la compensación de trastornos que impliquen deficiencias de sustancias químicas específicas, que se presentan en regiones bien determinadas del encéfalo (Rosenzweig, 2001), como ocurre en la narcolepsia. Sin embargo, es aún desconocido el impacto del trasplante de neuronas hipocretinérgicas sobre la narcolepsia, en general y la cataplexia, en particular. Por lo tanto, el presente trabajo se estudió el impacto del trasplante de neuronas hipocretinérgicas sobre la cataplexia en modelos experimentales de narcolepsia.

### **2.2 Pregunta de investigación**

¿El trasplante de neuronas hipocretinérgicas en hipotálamo lateral de ratas lesionadas con Saporina provoca cambios en los patrones de ocurrencia de la cataplexia?

## 2.3 Objetivo general

Describir y analizar los cambios conductuales de cataplexia, provocados por el trasplante de neuronas hipocretinérgicas en modelos experimentales con narcolepsia.

### 2.3.1 Objetivos específicos

- Describir las manifestaciones de cataplexia inducidas por la lesión con SAP
- Identificar las ocurrencias de cataplexia producidos por el trasplante de neuronas hipocretinérgicas y cuantificarlos.
- Analizar la repercusión del trasplante de neuronas hipocretinérgicas sobre el patrón de ocurrencia de la cataplexia.

### Variables

Primera fase (lesión con SAP)

*Variable independiente:* la aplicación de 1  $\mu$ l de SAP en HL bilateral en ratas experimentales.

*Variable dependiente:* ocurrencia de ataques de cataplexia.

*Relación funcional de variables:* con la aplicación bilateral de 1  $\mu$ l de SAP hay una disminución de células hipocretinérgicas en el hipotálamo, además de la presencia de ataques de cataplexia en ratas experimentales.

Segunda fase (trasplante de NHCRT en LH)

*Variable independiente:* la aplicación bilateral de 4  $\mu$ l de neuronas hipocretinérgicas de ratas neonatas en suspensión en las ratas

*Variable dependiente:* ocurrencia de ataques de cataplexia.

*Relación funcional de variables:* con el trasplante bilateral de 4  $\mu$ l de tejido trasplantado en ratas disminuye la ocurrencia de los ataques de cataplexia.

## **Diseño**

En este experimento se realizó un estudio experimental y comparativo con un diseño pretest-postets con grupo control.



## **Material**

Estereotáxico para ratas.

Instrumental para cirugía: bisturí, salina, ganchos, taladro, microjeringa Hamilton, aguja para sutura, hilo para suturar, cera de hueso y tintura de violeta.

Un cuaderno y lápiz para el registro.

## **Sustancias**

Toxina saporina 50  $\mu$ l.

Adenovirus (AD) según la cantidad de ratas que se trasplanten.

Solución salina.

Anestésico Cóctel (Xylazina 10mg/kg y Ketamina 80 mg/kg).

## **Animales**

Se utilizaron 8 ratas wistar neonatas de 2 a 5 días y 8 ratas adultas macho con un peso de 240 a 260 gramos. Fueron divididas en dos grupos: control (n = 4) y experimental (n = 4). Los animales se mantuvieron bajo condiciones controladas de luz (12h luz y 12h encendido de luz 7am) y con libre acceso a comida y agua.

Todos los animales fueron tratados con medidas necesarias para minimizar el dolor o sufrimiento de acuerdo a las regulaciones especificadas por la SAGARPA (NOM-062-ZOO-2000) y aprobado por el comité de ética del IFC-UNAM

## 2.4 Procedimiento

Los animales fueron anestesiados con cóctel de Ketamina (80 mg/kg) y Xylazina (10mg/kg) vía i.p. y fueron colocados en el estereotáxico.

### Cirugía de lesión

Para la cirugía de lesión, una vez anestesiada y colocada la rata en el estereotáxico, se realizó una incisión para descubrir el cráneo, se mantuvo la incisión en constante limpieza con solución salina.

### *Grupo Experimental*

El grupo experimental fue lesionado en HL (referencia a Bregma anterior: - 3.3 a -3.8 mm, lateral: 1.3-1.6 y ventral: 8.2-9.0) con la toxina SAP (1 µl bilateral) la cual se conservó en hielo antes de ser inyectada. La toxina se aplicó 1 l/min. con la microjeringa Hamilton y se dejó que la toxina se segregara en el hipotálamo durante tres minutos antes de extraer la aguja. Al final de la cirugía se colocó cera de hueso, se suturó y se aplicó tintura de violeta. Se retiraron del estereotáxico y se situaron en cajas individuales.

### *Grupo Control*

El grupo control fue inyectado en HL (referencia a Bregma anterior: - 3.3 a -3.8 mm, lateral: 1.3-1.6 y ventral: 8.2-9.0) con solución salina (1 µl bilateral). La salina se aplicó 1 µl /min. con la microjeringa Hamilton, se permitió segregarse la salina durante tres minutos dentro del hipotálamo antes de extraer la aguja. Al final de la cirugía se colocó cera de hueso, se suturó y se aplicó tintura de violeta. Se retiraron del estereotáxico y se colocaron en cajas individuales.

### *Observación y registro*

A partir del primer día después de la lesión los grupos estuvieron en observación y registro de episodios de cataplexia en un periodo de 2 horas por día durante tres semanas haciendo un total de 9 sesiones, para lo cual se utilizó papel y lápiz.

### Preparación de tejido neonatal

Se utilizó una suspensión de NHCRT del HL que fue obtenida de ratas neonatas (3-5 días de edad) las cuales fueron sacrificadas por decapitación. El tejido fue obtenido y colocado en un portaobjetos con adhenovirus, se fragmentó en trozos pequeños con una navaja de afeitar y se depositó en un pellet el cual fue colocado en la centrifuga durante 1 minuto.

### Cirugía de Trasplante

Después de 22 días de la lesión, los dos grupos fueron trasplantados. Para realizar el trasplante una vez anestesiada y colocada la rata en el estereotáxico, se cortaron las suturas de la cirugía anterior y realizó una incisión para descubrir el cráneo, se mantuvo la incisión en constante limpieza con salina.

### *Grupo control y experimental*

Los grupos fueron trasplantados con tejido neonatal 4µl bilateral en HL (referencia a Bregma anterior: - 3.3 a -3.8 mm, lateral: 1.3-1.6 y ventral: 8.2-9.0). La suspensión de tejido con adhenovirus fue inyectado (1µl/min.) con la microjeringa Hamilton, se dejó segregarse tres minutos dentro del hipotálamo antes de extraer la aguja. Al final de la cirugía se colocó cera de hueso, se suturó y se aplicó tintura de violeta. Se retiraron del estereotáxico y se colocaron en cajas individuales.

### *Observación y registro*

A partir del primer día después del trasplante los grupos estuvieron en observación y registro de episodios de cataplexia en un periodo de 2 horas por día durante cinco semanas haciendo un total de 15 sesiones, para lo cual se utilizó papel y lápiz.

## **2.5 Análisis de resultados**

A partir de los patrones observados en ambos grupos se realizó un registro según la ocurrencia de los ataques de cataplexia después de la lesión y después del trasplante. Se analizó y evaluó el registro del grupo experimental por una prueba no paramétrica de rangos para dos grupos relacionados  $t$  de Wilcoxon para comparar el número de episodios de cataplexia en las ratas lesionada antes y después del trasplante; y una prueba de correlación de Spermán para analizar el efecto progresivo de la lesión con SAP y el trasplante subsiguiente.

## 1. Resultados

A continuación se exponen los hallazgos encontrados en el presente trabajo, primero se describen los cambios conductuales de cataplexia provocados tras la lesión y el trasplante. Se explica brevemente como influyó el trasplante sobre el patrón de ocurrencia de la cataplexia y finalmente, se exponen los resultados de las pruebas realizadas.

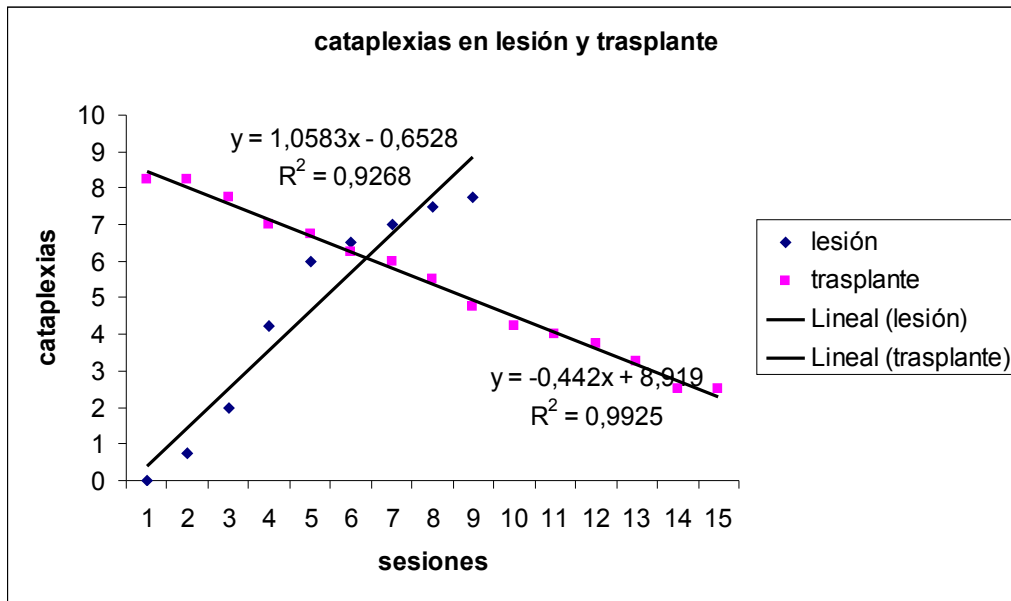
### Cambios conductuales en la cataplexia

Las ratas presentaron un promedio de 8 cataplexias después de la lesión con SAP, en la última sesión que fueron observadas. Se observó que perdieron el tono muscular repentinamente cayendo inmobilizadas, estos episodios duraban entre 10 segundos a 10 minutos aproximadamente. Posteriormente del ataque, las ratas continuaban con su actividad. Después del trasplante, las manifestaciones de cataplexia y la duración se presentaban igual que las inducidas tras la lesión, sin embargo, los episodios de cataplexia disminuyeron notablemente. Durante la última sesión de observación presentaron un promedio de 3 cataplexias.

Durante el experimento se observó que las ratas después de la lesión con SAP presentaban una alteración en la conducta alimenticia, es decir, no consumían alimento ni agua. Con el trasplante, progresivamente mostraron mejoría en la conducta alimenticia.

### Resultado de las pruebas

Se encontraron diferencias significativas entre el número de cataplexias ocurridas después de la lesión y después del trasplante, en la prueba de correlación de Spearman con una  $R^2 = 0,9268$  para la lesión y una  $R^2 = 0,9925$  para el trasplante (Ver fig.3).



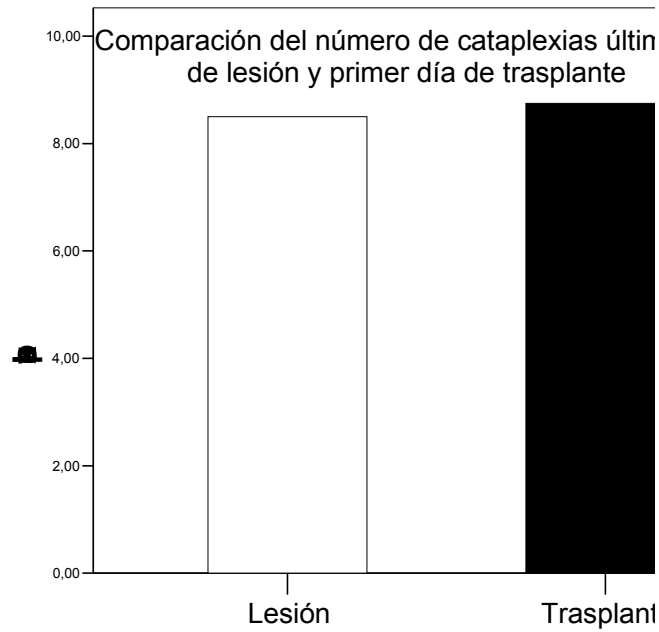
**Fig. 3** Muestra el número de sesiones de observación y el número de cataplexias. La progresión del número de cataplexias después de la lesión (rombos) y después del trasplante (cuadros). Se puede observar que después la lesión en número de cataplexias aumento aproximadamente a 8 cataplexias por sesión. El trasplante provoca una disminución hasta llegar aproximadamente a 3 cataplexias.

Las pruebas realizadas demuestran que el trasplante estuvo afectando positivamente, ambas variables se relacionaron positivamente.

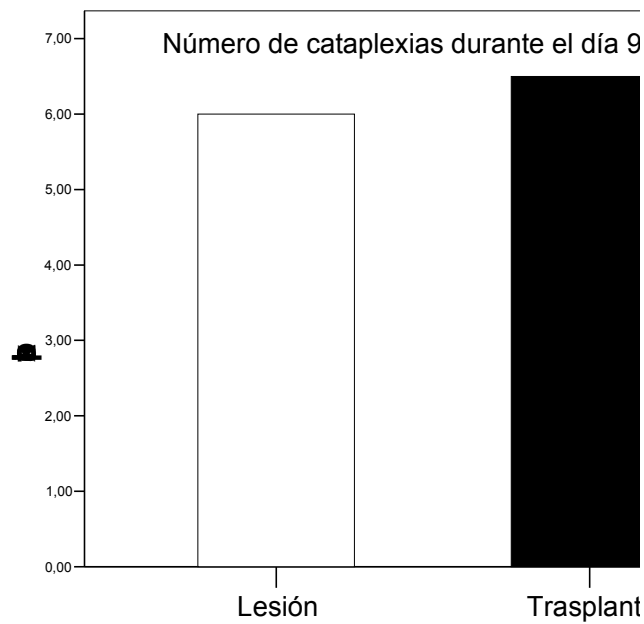
La comparación del número de cataplexias el último día de lesión y el primer día de trasplante no mostró diferencias significativas (prueba *t* de Wilcoxon  $p \leq 3.17$ ) (ver figura 4), la comparación del número de cataplexias durante el día nueve después de la lesión y después del trasplante tampoco presenta diferencia significativa (prueba *t* de Wilcoxon  $p \leq 4.14$ ) (ver figura 5).

Sin embargo, la comparación del número de cataplexias durante el último día después de la lesión y el último día después del trasplante presenta una diferencia fuertemente significativa (prueba *t* de Wilcoxon  $p \leq 0.05$ ) (ver figura 6).

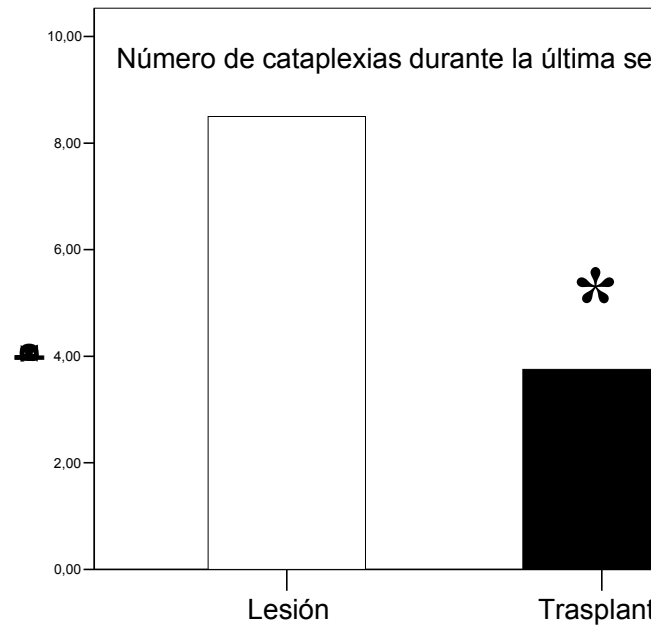
Lo cual demuestra que el número de cataplexias disminuyó progresiva y significativamente después del trasplante.



**Fig.4** Comparación del número de cataplexias, último día de la lesión, (día 15) y primer día después del trasplante (día 1). La diferencia no es significativa (prueba *t* de Wilcoxon  $p \leq 3.17$ )



**Fig.5** Comparación del número de cataplexias después de la lesión y después del trasplante durante el día nueve. La diferencia tampoco es significativa (prueba *t* de Wilcoxon  $p \leq 4.14$ )



**Fig. 6** Comparación del número de cataplexias durante el último día de observación (día 17 después de la lesión y día 29 después del trasplante). Nótese la disminución de cataplexias después del trasplante durante el último día en comparación con el número de cataplexias durante la última sesión después de la lesión (*t* de Wilcoxon  $p \leq 0.05$ ).



#### **4. Discusión**

La cataplexia es el síntoma más importante de la narcolepsia, los mecanismos que la subyacen aun son desconocidos, sin embargo, su expresión conductual es un fuerte impedimento para realizar cualquier actividad, quienes padecen dichos ataques sufren de frecuentes accidentes y diversos trastornos asociados.

En torno a este síntoma se han realizado diversos estudios que tratan de entender los mecanismos subyacentes de éste y buscan tratamientos que favorezcan la calidad de vida de personas con narcolepsia. En el presente trabajo se evaluó el impacto que tiene el trasplante de neuronas HCRT sobre la ocurrencia de ataques de cataplexia en un modelo experimental de narcolepsia.

Los resultados obtenidos demuestran que tras el trasplante de HCRT en HL se provocan cambios en el patrón de ocurrencia de cataplexias, esto es, el número de cataplexias disminuye, lo cual apoya a esta técnica en su aplicación a futuro como alternativa al tratamiento a la cataplexia.

El modelo utilizado presentó el cuadro de narcolepsia tras una lesión con la toxina SAP en HL que destruye únicamente a las HCRT. Sin embargo, las ratas que se utilizaron, tenían previamente su sistema hipocretinérgico intacto, lo cual deja a discusión la aplicación de trasplante con modelos genéticamente predispuestos o modificados, como el caso de ratones knockouts, perros doberman o equinos.

Por otro lado, aunque los resultados obtenidos son prometedores, esta estrategia está lejos de intentarse con humanos, de por medio existen cuestiones éticas en torno al trasplante y por supuesto elementos que hay que incluir en el estudio de la narcolepsia y la cataplexia como la posible predisposición genética y la descripción clara de los mecanismos que subyacen a la cataplexia.

Los tratamientos farmacológicos que se han utilizado hasta el momento con humanos para contrarrestar la cataplexia, por lo general, tienen efectos adversos como el oxibato de sodio, el cual es el único aprobado en Europa y Estados Unidos y los antidepresivos Tricíclicos que son inhibidores selectivos de noradrenalina y serotonina. En el caso del Tricíclicos incluyen clomipramina, despramina, impramina y propitritilina.

Los efectos secundarios a estos tratamientos suelen ser: efectos anticolinérgicos, hipotensión, anorexia, diarrea, decremento de libido y tiroides. La disfunción sexual suele aparecer después del tratamiento con inhibidor de serotonina. Otro tratamiento es la Norepinefrina es efectiva contra los ataques de cataplexia, sin embargo, tiene efectos adversos como boca seca, dolor de cabeza, náusea, hiperhidrosis y constipación.

En este experimento la técnica de trasplante aparentemente no presentó efectos adversos, por el contrario, después de la lesión se alteró la conducta alimenticia de las ratas, posteriormente, tras el trasplante, las ratas recuperaron el apetito. Sin embargo, algunas investigaciones demuestran que el trasplante de HCRT en ratas no lesionadas provoca alteraciones en la actividad y el sueño (Thannical y cols., 2000).

La terapia cognitivo conductual también se ha usado como tratamiento en casos de cataplexia, la propuesta de este tratamiento es que las personas que sufren de dichos ataques se entrenen, de manera que puedan controlar los ataques antes de que sucedan, sin embargo, no ha tenido resultados significativos (Daniela y cols., 2001).

La cataplexia no es totalmente eliminada con el trasplante, sin embargo, se reduce considerablemente el número de episodios, lo cual, puede colaborar en la calidad de vida de quienes padecen narcolepsia. Por otro lado, este tratamiento combinado con la terapia descrita anteriormente, podría ser un buen recurso terapéutico para disminuir más los eventos de cataplexia y quizás otros síntomas de la narcolepsia.

El trasplante de neuronas es una técnica que numerosos estudios están tomando en cuenta como alternativa de tratamiento a trastornos neurodegenerativos, la investigación en torno a éste tiene tal auge que es considerada una estrategia prometedora para su abordaje clínico en el futuro. El presente trabajo es un primer paso para conocer como se comporta esta técnica en la narcolepsia.

## 5. Conclusiones

La lesión con SAP induce cataplexia, la cual se manifiesta con la pérdida repentina del tono muscular, ocasionando la caída de la rata y la inmovilidad, como se ha mencionado en algunos estudios.

El trasplante de neuronas hipocretinérgicas afecta positivamente la progresión y ocurrencia de ataques de cataplexia en modelos experimentales de narcolepsia de ratas lesionadas con SAP, es decir progresivamente se recupera la funcionalidad de las NHCRT y el número de cataplexias disminuye.

La muerte de las NHCRT después de la lesión, también provoca alteraciones en la conducta alimenticia. Después del trasplante no sólo disminuye el número de cataplexias, además, mejora la conducta alimenticia, en el sentido en que la rata se alimenta nuevamente con normalidad.

El trasplante de neuronas embrionarias es una técnica que, como se ha comprobado en otros estudios, permite la recuperación de neuronas que se pierden tras un trastorno neurodegenerativo como la narcolepsia. Esto además demuestra, una vez más, que las células embrionarias son permisibles en la aplicación clínica por su cualidad pluripotencial.

El uso de modelos experimentales en la investigación psicofisiológica permite realizar diversas investigaciones en torno a trastornos encefálicos, por un lado, son fáciles de manipular, poseen un sistema inmune similar al del humano y aportan conocimiento a la interpretación de diversos fenómenos que por cuestiones éticas no se pueden estudiar directamente en humanos, para el caso de la narcolepsia y la cataplexia específicamente, utilizar un modelo experimental da apertura a diversos abordajes experimentales de tratamiento y estudio.

Finalmente, el trasplante no erradica completamente la cataplexia, sin embargo, reduce los eventos de ésta, este hallazgo llevado al uso clínico promete mejorar la calidad de vida de quienes la padecen.

## Referencias

Allard, J., Tizabi, Y., Shaffery, J. & Manaye, K. (2007). Effects of rapid eye movement sleep deprivation on hypocretin neurons in the hypothalamus of a rat model of depression. *National Institutes of health*. 41(5), 329-337.

Allen, R., Mignot, E., Ripley, B., Nishino, S. & Earley, C. (2002). Increased CSF hypocretin-1 (orexin-A) in restless legs syndrome. *Neurology*. 59: 639-41.

Aserinsky, E. & Kleitman, N. (1953). Regulatory occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*, 188: 273-274.

Ardila, R. (1978). *Psicología Fisiológica*. México: Trillas

Arias-Carrión, O., Murillo-Rodríguez, E., Xu, M. (2004). Transplantation of hypocretin Neurons into the Pontine Reticular Formation: Preliminary Results. *National Institutes of Health*. 15, 27 (8), 1465-1470.

Arias-Carrión, O., Millán, D., Palomero, M. Mondragón, S. Drucker-Colin, R. y Murillo-Rodríguez, E. (2007). *Transplante de neuronas hipocretinérgicas en un modelo experimental de narcolepsia*. México: Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Fisiología Celular, Departamento de Neurociencias.

Blanco-Centurion, C., Shiromani, A., Winston, E. & Shiromani, P. (2006). Effects of hypocretin-1 in 192-IgG-saporin-lesioned rats. *European Journal of neuroscience*, 24:2084-2088.

Blanco-Centurion, C., Gerashchenco, D., Salin-Pascual, R. & Shiromani, P. (2004). Effects of hypocretin-2-saporin and antidopamine- $\beta$ -hydroxylase-saporin neurotoxic

lesions of the dorsolateral pons on sleep and muscle tone. *Eur J Neurosci.* 19(10):2741-2752.

Blundell, J. (1981) *Psicología Fisiologica*. México: Continental.

Boehmer, L., Wu, M., John, J. & Siegel, J. (2004) Treatment with immunosuppressive and anti-inflammatory agents delays onset of canine genetic narcolepsy and reduces symptom severity. *Experimental Neurology.* 188: 292-299.

Borbély, A. (1993) *El secreto del sueño, nuevos caminos y conocimientos*. España s. XX.

Buela- Casal, G. y Navarro, J. (1990) *Avances en investigación del sueño y sus trastornos*. España. S XX.

Broughton, R., Valley, V., Aguirre, M., Roberts, J., Suwalski, W. & Dunham, W. (1986). Excessive daytime sleepiness and the pathophysiology of narcolepsy-cataplexy: laboratory perspective. *Sleep.* 9: 205–15.

Carpenter, R. (1998) *Neurofisiología*. (3ª Ed.) México: Manual Moderno.

Corsi (1983) *Psicofisiología del sueño*. México: Trillas.

Cuervas-Mons, V. y Del Castillo Olivares, JL. (1994). *Introducción al trasplante de órganos y tejidos*. Editorial del Libro Español. Madrid.

Daniels, E., King, M., Smith, I. & Shneerson, J. (2001). Health-related quality of life in narcolepsy. *Sleep Res.* 10:75-81.

Danovitch, G. (1996). *Handbook of kidney transplantation*. Little Brown and Company. Boston-New York-Toronto-Londres.

Dauvilliers, Y., Arnulf, I. & Mignot, E. (2007). Narcolepsy with cataplexy. *The Lancet*, 369.

Díaz, D. (2007) *Estudio del sueño pre y post operatorio en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractaria a tratamiento farmacológico*. Tesis para obtener título de especialidad en psiquiatría. Facultad de Medicina, UNAM.

De Lecea L., Kilduff, T., Peyron, C., Gao, X., Foye, P. Danielson, P. (1998). The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *PNAS*. 95, 322-327.

De Lecea, L. & Bourgin, P. (2008). Neuropeptide interactions and REM sleep: A role for Urotensin II? *PEP*, 67350.

Dement, W. & Kleitman, N. (1957) The relation of eye movement during sleep to dream activity. *J Exp Psychol*. 53: 339-346.

Dinesh P. & Nath, B. (2007). Neural mechanism of rapid eye movement sleep generation with reference to REM-OFF neurons in locus coeruleus. *Indian J Med*, 125:721-739.

Drucker-Colin, R., Morrison, A. y Parmeggiani, P.L.(Eds.). Brain mechanisms of paradoxical sleep. *New York, Raven Press*, 166, 307.

Ferrari, D., Sanchez-Pemate, R., Lee, H., Studer, L. & Isacson, O. (2006). Transplanted dopamine neurons derived from primate ES cells preferentially innervate DARPP-32 striatal progenitors within the graft. *European Journal of Neuroscience*, 24:1885-1896.

García-García, F., Drucker-Colín, R. (1999). Endogenous and exogenous factors in sleep-wake cycle regulation. *Prog Neurobiol*. 58, 297-314.

García, I. (2007). Estudios en patología del sueño. *An. Sist. Sanit. Navar.*, 30 (1).

Gerashchenko, D., Kohls, M., Greco, M., Waleh, N., Salin, R., Kilduff, T., Lappi, D. & Shiromani, P. (2001). Hypocretin-2-Saporin Lesions of the Lateral Hypothalamus Produce Narcoleptic-Like Sleep Behavior in the Rat. *The journal of neuroscience*. 21 (18).

Gulyani, S., Wu MF, Nienhuis, R., John, J. & Siegel, JM. (2002). Cataplexy-related neurons in the amygdala of the narcoleptic dog. *Neuroscience*. 112: 355–65.

Hess, R., Koella, W. & Akert K. (1953) Cortical and subcortical recordings in natural and artificially induced sleep in cats. *EEG clin Neurophysiol*. 5: 75-90.

Hishikawa, Y., Sumitsuji, N., Matsumoto, K. & Kaneko, Z. (1965) H-Reflex and Emg of the mental and hyoid muscles during sleep, with special reference to Narcolepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 18: 487–92.

Hovakiyan, M., Jean-Pierre, S., Schmitt, O., Gerber, B., Wree, A. & Andressen, C. (2006). Mesencephalic human neural progenitor cells transplanted into the neonatal hemiparkinsonian rat striatum differentiate into neurons and improve motor behaviour. *Journal of Anatomy*, 209:721-732.

Hungs, M., & Mignot, E. (2001) Hypocretin/orexin, sleep and narcolepsy. *Bioessays*. 23(5): 397-408.

Jouvet, M. (1967). Neurophysiology of status of sleep. *Physiol Rev*. 47:117-177.

Kaufmann, C., Wehrle, R., Wetter, T., Holsboer, F., Auer, D., Pollmächer, T. and Czeisler, M. (2006). Brain activation and hypothalamic functional connectivity during human non-rapid eye movement sleep: an EEG/fMRI study. *Brain*, 129:655-667.

Kishi, Y., Konishi, S., Koizumi, Y., Kudo, Y., Kurosawa, H. & Kathol, R. (2004) Schizophrenia and narcolepsy: A review with case report. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 58, 117-124.

Lammers, G., Overeem, S., Tijssen, M. & van Dijk, J. (2000). Effects of startle and laughter in cataplectic subjects: a neurophysiological study between attacks. *Clinical Neurophysiology*, 111:1276-1281.

Martínez, D., (2000) *Influencia de la estimulación de aferentes vagales sobre la distribución temporal de las fases del ciclo sueño-vigilia en el gato*. Tesis para obtener el título de licenciado en psicología. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.

Mazzeti, M., Campi, C., Mattarozzi, K., Plazzi, G., Tuozi, G., Vandi, S., Vignatelli, L. & Cipolli, C. (2006). Semantic priming effect during REM-sleep inertia in patients with narcolepsy. *Brain Research Bulletin*, 71:270-278.

Mendelson, W. (1989). *Human Sleep research and clinical care*. (2ª Ed.) USA: Plenum.

Morris, P. (1994). *Kidney Transplantation. Principles and practice*. W.B. Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto. (4ª Ed.).

Mukhida, K., Baghbaderani, B., Hong, M., Lewington, M., Phillips, T., McLeod, M., Sen, A., Behie, L. & Mendez, I. (2008) Survival, differentiation, and migration of bioreactor-expanded human neural precursor cells in a model of Parkinson disease in rats. *Neurosurg Focus*, 24:E7

Muñoz, A. (2007). *Efectos de la privación de sueño sobre la memoria de los residentes e internos del centro medico ABC*. Tesis para obtener el título de especialista en medicina. UNAM Fac. Medicina

Naumann, A. Bellebaum, C. & Daum, I. (2006). Cognitive deficits in narcolepsy. *Sleep Res.* 15:329-338.

Nishio, S. (2003). The hypocretine/orexin System in health and disease. *Neuroscience Perspective*, 54:87-95.

Orem, J., Lovering, A., Dunin-Barkowski W. & Vidruk E. (2002). Tonic activity in the respiratory system in wakefulness, NREM and REM. *Sleep*. 25: 488-496.



Nombela, C. (2007), *Células madre, encrucijadas biológicas para la Medicina*, Madrid: Edaf.

Overeem, S., Taal, W., Ocal Gezici, E., Lammers, GJ.& Van Dijk JG. (2004) Is motor inhibition during laughter due to emotional or respiratory influences? *Psychophysiology*. 41: 254–8.

Pereira, S. y Smith, A. (2005). Diagnostic methods for sleep disorders. *Revista Brasileña de psiquiatria*, 27:8-15.

Peyron, C., Tighe, DK., van den Pol, AN., de Lecea, L., Heller, HC. & Sutcliffe JG, et al. (1998) Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci*. 18: 9996-10015.

Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., Hall, W., (2006). *Neurociencia*. (3ª Ed) España: Medica Panamericana

Raich, R. y Calzada, M. (1992) *El sueño y sus trastornos*. México: Martínez Roca.

Ramón-Cueto, M. (2002). *Trasplantes Celulares para Reparar el Sistema Nervioso Central Lesionado: Glía Envoltante Olfatoria*. España. Sociedad Española de Neurociencia.

Ramos, J. (1996) *Sueño y procesos cognitivos*. España: Ramos.

Rosenzweig, M. & Leiman, A. (2001) *Psicología Fisiológica*. (2ª Ed.). México: Mc Graw-Hill.

Sakai, K. (1985) Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. En: McGinty

Sakai, K. (1986) Central mechanisms of paradoxical sleep. *Brain Res. Dev.*, 8: 413-424.

Salin- Pascual, R., Gerashchenko, D., Gerco, M., Blanco-Centurion, C. & Shiromani, P. (2001). Hypothalamic Regulation Sleep. *Neuropsychopharmacology*. 25, 21-27.

Sanchez-Ramos, J. (2002). Neural Cells Derived From Adult Bone Marrow and Umbilical Cord Blood. *Journal of Neuroscience Research*, 69:880-893.

Schenck, C., Arnulf, I. & Mahowald, M. (2007). Sleep and sex: What can go wrong? A review of the literature on sleep related disorder and abnormal sexual behaviours and experiences. *Sleep*. 30(6), 683-702.

Shimizu, A., Yamada, Y., Yamamoto, J., Fujiki, A & Kaneko, Z. (1966). Pathways of descending influence on H reflex during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 20: 337-47.

Siegel, J. (1999). Narcolepsy: a key role for hypocretins (orexins). *Cell*. 98: 409-12.

Stores, P., Montgomery, P. & Wiggs, L. (2006) The Psychosocial Problems of Child with narcolepsy and those with excessive daytime sleepiness of uncertain origin. *Official journal of the American Academy of peditrics*. (118) 4, 1116-1123.

Schwartz, S., Ponz, A., Poryazova, R., Werth, E., Boesiger, P., Khatami, R. & Bassetti, C. (2008). Abnormal activity in hypothalamus and amygdala during humour processing in human narcolepsy with cataplexy. *Brain*. 131: 514-522.

Thannickal, T., Moore R., Nienhus, R. (2000) Reducer number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*. 27, 469-474.

Verma, A., Vivek, A., Nayaran, P. & Verma, M. (2007). Sleep Disorders in cronic Traumatic Brain Injury. *Journal of clinical sleep medicine*. 3(4), 354-362.

Viniegra, E. (1999). *Narcolepsia en Equinos y gestación gemelar en Yeguas*. Tesis para Obtener el título de Medico veterinario zootecnista. UNAM Fac. de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

Willie, JT., Chemelli, RM., Sinton, CM. & Yanagisawa, M. (2001) To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annu Rev Neurosci.* 24: 429-58.

Wurtman, R. (2006). Narcolepsy and hypocretins. *Metabolism Clinical Experimental*, 55:36-39.