



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



EDITORIAL

El olor en el diagnóstico de la narcolepsia

The smell in the diagnosis of narcolepsy

La narcolepsia es un trastorno primario de sueño que se caracteriza por excesiva somnolencia diurna, ataques de sueño, cataplejía y parálisis de sueño con alucinaciones hipnagógicas y/o hipnagómpicas. El comienzo precoz del sueño REM y las variables de continuidad del sueño también están alterados en estos pacientes. El sueño de los pacientes con narcolepsia es muy distinto del de aquellos que no padecen este trastorno. La fase REM aparece poco después de que el sujeto se haya dormido.

Los narcolépticos muestran considerablemente menos sueño profundo (N3) y más perturbaciones del periodo de sueño nocturno en la forma tanto de despertares, como de más sueño ligero (N1), lo cual produce la sensación en la persona de que ha permanecido despierta parte de la noche y no es raro que acudan al médico con la queja de insomnio¹.

En el año 1995, como contagiadas por la obra del autor de «El perfume», P. Süskind, 2 de mis colaboradoras E. Domínguez y E. Díaz me preguntaron si los narcolépticos tenían un olor diferente. Habían observado que los pacientes que acudían a la unidad para descartar que padecieran una narcolepsia olían de un modo característico. Yo tenía esa misma percepción, pero no había visto descrito este signo de la enfermedad en ninguna publicación médica. Sin embargo, observábamos que el olor de esos pacientes era perfectamente diferenciable y comenzamos a investigar siguiendo ese hallazgo.

En la búsqueda que hicimos no conseguimos encontrar bibliografía sobre el tema, ni siquiera en las descripciones de los descubridores de dicha enfermedad: Gelineau² y Wesphal³ en el siglo XVIII. En aquella época los médicos se guiaban en gran medida por sus sentidos y no hubiera sido extraño que en su publicación sobre la enfermedad hubieran referido esta característica de la narcolepsia.

«Si uno encuentra algo en sus pacientes que cree importante y que no está descrito, tiene la obligación moral de estudiarlo y publicarlo». No recuerdo cuál de mis maestros fue el primero que me transmitió esa idea, pero es una máxima que yo también he procurado enseñar a mis discípulos. Con esa intención se ha publicado en este mismo

número, y on-line de forma bilingüe, el trabajo «El olor de la narcolepsia. Resultados preliminares»⁴.

Es muy importante haber tenido la posibilidad de publicar esta primicia en una revista de prestigio, indexada en las importantes bases de datos del mundo, y de amplia difusión no solo en España. Nuestra intención es que esta investigación no se quede en ámbitos reducidos, sino que trascienda a una amplia mayoría de la comunidad científica y, en este caso, al colectivo de médicos de atención primaria. Son precisamente estos profesionales los primeros en detectar esta patología y nos parece fundamental que sean conocedores, de primera mano, de las líneas de investigación abiertas para mejorar en el diagnóstico de este trastorno. Pretendemos contribuir a la investigación de una patología compleja cuyo diagnóstico y fisiopatología sigue teniendo matices que dificultan su diagnóstico diferencial y, por tanto, su tratamiento.

Somos muchos los profesionales dedicados a investigar los trastornos del sueño y específicamente la hipersomnia y la narcolepsia. Por este motivo son especialmente importantes los avances sobre el tema y artículos, como el de Mahmoudi et al.⁵, en el que se destacan las dificultades en el diagnóstico diferencial de dicha enfermedad; y el artículo de Trotti et al.⁶, sobre las dificultades de valoración en el Multiple Sleep Latency Test (MSLT).

Me parece muy importante, dentro de la investigación de la narcolepsia, el trabajo de Luis de Lecea y de su equipo⁷, actualmente en Stanford, sobre las conductas de los mamíferos, específicamente las relacionadas con los sistemas de recompensa, el aprendizaje y la memoria. A ellos se debe el descubrimiento, a finales de los noventa, del sistema de la hipocretina.

Sin un intento de hacer un análisis pormenorizado de la enfermedad en estas líneas que, sin embargo, sí aparece en nuestra publicación de este mismo número, sí queremos señalar algunas curiosidades del estudio que hemos llevado a cabo.

Tras determinar la dirección a la que nos conducía nuestra primera sospecha, recurrimos a la Guardia Civil para solicitar su colaboración en el desarrollo de la investigación.

Es de todos conocido que los perros que entrena la Guardia Civil, y específicamente su División Cinológica, están entrenados para tareas similares a la que el estudio requería.

Es curioso que estos animales que tanto nos han ayudado en la obtención de los resultados preliminares que publicamos compartan con nosotros, los humanos, la posibilidad de padecer esta enfermedad y nos hayan servido durante muchos años para el estudio y desarrollo del tratamiento de la narcolepsia.

Desde el año 1972, y gracias a los videos grabados sobre cataplejía, se encuentra la conexión entre la narcolepsia humana y la canina⁸, al descubrir que un perro que había sido etiquetado con una epilepsia intratable padecía en realidad una cataplejía asociada a narcolepsia. Posteriormente, y gracias a los cruces que se hicieron entre los dóberman y los caniches del grupo de perros de estudio de Standford, se consiguió el aislamiento en esta colonia del gen de la narcolepsia⁹.

La colaboración de la Guardia Civil y sus perros ha sido fundamental para el desarrollo de este trabajo. Su desinteresada contribución y su inmediato interés por el estudio nos han permitido obtener estos resultados preliminares. Curiosamente, y de nuevo, los perros han sido fundamentales en el estudio de esta patología. Su olfato puede llegar a ser un millón de veces mejor que el de los humanos.

A lo largo de la historia de la medicina el olfato¹⁰ se ha utilizado para diagnosticar un gran número de enfermedades. Es el sentido que permite a la mayoría de los organismos detectar la comida, o sus predadores y sus parejas, y perpetuar la especie.

Gracias a nuestros sentidos, y de forma muy importante al olfato, la mayoría de los seres vivos son capaces de crear una representación interna del mundo externo mediante mecanismos de reconocimiento de la información sensorial¹¹.

En miles de tareas se utilizan perros para la detección, reconocimiento y localización de olores (explosivos, personas desaparecidas, drogas, enfermedades, etc.) dada su extraordinaria habilidad discriminatoria por el olfato.

La capacidad olfativa de los perros está determinada por una gran variedad de factores ambientales, de conducta y genéticos. Bien entrenados, estos animales pueden detectar cualquier sustancia y, comparado con medios de detección instrumentales, el olfato de los perros es una herramienta versátil de detección que sigue siendo útil aun en presencia de interferencias con otros olores¹¹.

Se ha demostrado la ocurrencia familiar de la narcolepsia; y la incidencia de entre un 98 y un 100% de antígenos HLA-DR2 HLA-DQB*0602 que indicarían la presencia de un sustrato genético específico.

Se desconoce la etiología de la narcolepsia en humanos, aunque se da gran importancia al papel del sistema orexina/hipocretina, tanto en humanos como en animales. La prevalencia de la narcolepsia es de 1/2.000 y el diagnóstico se basa en los datos clínicos y los estudios polisomnográficos¹².

De acuerdo con los criterios diagnósticos del ICS-2 para la narcolepsia, son determinantes para el diagnóstico de la narcolepsia: la excesiva somnolencia durante más de 3 meses o la excesiva somnolencia asociada a una latencia media de sueño en el MSLT ≤ 8 min en los Sleep Onset in Rem que

deben ser ≥ 2 y con exclusión de cualquier otra enfermedad que pueda causar sus síntomas.

El MSLT se ha considerado la clave para diagnosticar la narcolepsia si bien su sensibilidad es solo del 78%¹³ en los narcolépticos y del 83%¹⁴ en aquellos que además presentan cataplejía, lo cual hace esta prueba menos útil en los casos que no la tienen.

Los inmunomarcadores, como el HLA-DQB*0602, a pesar de su alta sensibilidad tienen una baja especificidad. La hipocretina-1 tiene una alta sensibilidad y una alta especificidad en el diagnóstico de narcolepsia con cataplejía. Sin embargo, en los pacientes sin cataplejía tiene una alta especificidad pero baja sensibilidad, teniendo en la mayoría de los casos valores normales¹⁵.

El HLA y la hipocretina en el líquido cefalorraquídeo no son suficientemente útiles para el diagnóstico en los pacientes sin cataplejía¹⁶. Además, son costosos en el caso de la detección de orexina en el líquido cefalorraquídeo y es una técnica no exenta de riesgo.

Se abre la posibilidad de que por medio del olor, y su estrecha unión con el sistema HLA^{17,18}, se pueda determinar y aislar alguna sustancia, detectada en el olor característico, asociado con la narcolepsia y con otras patologías ligadas a dicho sistema.

Este estudio preliminar debe ser completado con una serie más amplia, que confirme nuestro hallazgo preliminar.

La utilización de perros a nivel clínico no es factible y por esa, y otras razones obvias, hemos iniciado el análisis químico mediante el estudio de los compuestos orgánicos volátiles cromatográficamente y el desarrollo de «una nariz electrónica» (patente en curso con la Sociedad RAMEN) para su empleo cómodo y rápido en la clínica¹⁰.

Agradecimientos

Queremos agradecer su trabajo y colaboración a toda la Guardia Civil, no solo al Servicio Cinológico del que ya hemos hablado; y también al Servicio de Bioquímica, perteneciente a Criminalística, por su labor en el análisis cromatográfico de los compuestos orgánicos volátiles.

Bibliografía

- Guilleminault C, Cao MT. Narcolepsy: Diagnosis and management. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editores. Principles and practice of sleep medicine. 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2011. p. 957-68.
- Gelineau JB. De la narcolepsie. Gaz des Hop (Paris). 1880;53:626-8.
- Westphal C. Eigenthümlich mit einschlafen vermundene anfall. Arch Psychiatr-Nervenks. 1877.
- Dominguez-Ortega L, et al. Narcolepsia y olor: resultados preliminares. Semergen. 2013 <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2013.06.001>
- Mahmoudi M, Won C, Mohsenin V. Narcolepsy-characteristics of those in the borderland-We need a better diagnostics tool. Sleep Disor Treat Care. 2013;2:1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4172/2325-9639.1000106>
- Trotti LM, Staab BA, Rye DB. Test-retest reliability of the multiple latency test in narcolepsy without cataplexy and idiopathic hypersomnia. J Clin Sleep Med. 2013;9:789-95.
- De Lecea L, Sutcliffe JG. The hypocretins/orexins: novel hypothalamic neuropeptides involved in different physiological systems. Cell Mol Life Sci. 1999;56:473-80.

8. Dement WC. The history of narcolepsy and other sleep disorders. *J Hist Neurosci*. 1993;2:121–2.
9. Lin L, Faraco R, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor to gene. *Cell*. 1999;98:365–76.
10. Alphonse D, Baietto M. Advances in electronic nose technologies developed for new medical applications. *Sensors*. 2011;11:1105–76, doi:10.3390/s110101105.
11. Kandel E, Schwartz JH, Jesel TM. Principles of neural science. 4th ed. New York: Mc Graw Hill; 2000.
12. Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology*. 2002;58:1826–33.
13. Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep*. 1997;20:620–9.
14. Moscovitch A, Partinen M, Gilleminaut C. The positive diagnosis of narcolepsy and narcolepsy's borderland. *Neurology*. 1993;43:55–60.
15. Mignot E. Genetic and familiar aspects of narcolepsy. *Neurology*. 1998;50:S16–22.
16. Nishino S. Clinical and neurobiological aspect of narcolepsy. *Sleep Med*. 2007;8:373–99.
17. Roberts T, Roiser JP. In the nose of beholder: are olfactory influences on human mate choice driven by variation in immune system genes or sex hormone levels?. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010;235:1277–81.
18. Axel R. Scents and sensibility: A molecular logic of olfactory perception. (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*. 2005;44:6110–27.

L. Domínguez Ortega

*Unidad de Medicina de Familia y Unidad de Sueño Clínica
Ruber de Madrid, Instituto para la Investigación de los
Trastornos del Sueño (IITS), Madrid, España*
Correos electrónicos: luis.dominguez@clinicaludor.com,
luis.dominguez@ruber.es