

# Efecto a largo plazo del oxibato de sodio en la somnolencia diurna y en la estructura del sueño en pacientes con narcolepsia de tipo 1

Rosa Peraita-Adrados, José M. Bellón, Laura Lillo-Triguero, Pilar López-Esteban, Pablo Medrano-Martínez

**Introducción.** El oxibato de sodio (SXB) se utilizó en 1979 en 16 enfermos con narcolepsia-cataplejía (NT1) que mejoraron tras 20 meses de tratamiento.

**Objetivos.** Evaluar el efecto del SXB en la somnolencia diurna y en la estructura del sueño mediante videopolisomnografía en una muestra de 23 enfermos de NT1 (13 hombres y 10 mujeres) tratados durante tres años. Investigamos adicionalmente la presencia de comorbilidad.

**Pacientes y métodos.** Diagnosticamos a los enfermos de acuerdo con la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño, tercera edición. Realizamos un estudio longitudinal, observacional y de videopolisomnografía, comparando los parámetros de sueño y los índices de apnea-hipopnea y de movimientos periódicos de las piernas de los enfermos, tratados con una dosis nocturna inicial de 4,5 g de SXB al cabo de seis meses (C-1), un año (C-2) y tres años (C-3) de tratamiento ininterrumpido.

**Resultados.** Todos los enfermos eran HLA-DQB1\*06:02 positivos, excepto un caso familiar. Trece enfermos (56%) interrumpieron el tratamiento debido a las dos tomas nocturnas, así como a la presencia de efectos secundarios, comorbilidad y embarazo. Encontramos diferencias significativas en C-2 en la estructura del sueño con aumento del estadio N2 ( $p < 0,03$ ) y del índice de movimientos periódicos de las piernas ( $p < 0,01$ ). En el control C-3 encontramos diferencias significativas en la estructura del sueño con aumento del estadio N1 ( $p = 0,03$ ), y de los índices de movimientos periódicos de las piernas y de apnea-hipopnea.

**Conclusiones.** El SXB se administró en dos dosis nocturnas, lo que, unido a la fragmentación del sueño y a la aparición de comorbilidades, condujo a la interrupción del tratamiento a largo plazo.

**Palabras clave.** Efectos adversos. Fragmentación del sueño. Narcolepsia con cataplejía. Oxibato de sodio. Sueño nocturno perturbado. Videopolisomnografía.

## Introducción

El gamma-hidroxi-butírico con excipiente de hidróxido de sodio –oxibato de sodio (SXB)– es un metabolito endógeno del ácido gamma-aminobutírico, depresor del sistema nervioso central, que se administró por primera vez en 1979 en 16 enfermos con narcolepsia y cataplejía –narcolepsia de tipo 1 (NT1)– que mejoraron sin desarrollar tolerancia a lo largo de 20 meses [1]. La disponibilidad del SXB como tratamiento en enfermos diagnosticados de NT1 ha ensanchado significativamente las opciones terapéuticas y, además, ha mejorado la calidad de vida de muchos pacientes [2].

El sueño nocturno perturbado es significativo en el 65% de los enfermos de NT1 y se caracteriza por una fragmentación del sueño debida a los cambios de fases, con gran impacto en su calidad del sueño,

y, como consecuencia, una somnolencia diurna excesiva [3].

El objetivo de este estudio fue evaluar mediante videopolisomnografía el efecto del SXB focalizado en la somnolencia diurna excesiva y en la estructura-arquitectura del sueño en la serie de 23 enfermos adultos diagnosticados de NT1 y tratados ininterrumpidamente durante tres años. El objetivo adicional fue estudiar la presencia de comorbilidades del sueño, como las apneas obstructivas, los movimientos periódicos de las piernas y el trastorno del comportamiento del sueño REM.

## Pacientes y métodos

Se incluyó en el estudio una muestra de 23 enfermos caucásicos, consecutivos, diagnosticados de NT1

Unidad de Sueño y Epilepsia. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón (R. Peraita-Adrados). Instituto de Investigación Gregorio Marañón. Universidad Complutense de Madrid (UCM) (R. Peraita-Adrados, J.M. Bellón). Neurología-Unidad de Sueño. Hospital Ruber International (L. Lillo-Triguero). Unidad de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Niño Jesús (P. López-Esteban). Departamento de Psicología. Facultad de Medicina. Universidad San Pablo-CEU. Madrid, España (P. Medrano-Martínez).

### Correspondencia:

Dra. Rosa Peraita-Adrados. Unidad de Sueño y Epilepsia. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital General Universitario e Instituto de Investigación Gregorio Marañón. Calle Dr. Esquerdo, 46. E-28007 Madrid.

### E-mail:

rosa-peraita@telefonica.net

### ORCID:

orcid.org/0000-0002-4172-4000 (R.P.A.)

### Agradecimientos:

Nuestro agradecimiento a todos los enfermos que participaron en el estudio. Agradecemos también a M.<sup>a</sup> José Domínguez y M.<sup>a</sup> Antonia García, enfermeras de la Unidad de Sueño y Epilepsia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, su valiosa colaboración, que ha hecho posible este trabajo.

### Aceptado tras revisión externa:

02.12.22.

### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Cómo citar este artículo:

Peraita-Adrados R, Bellón JM, Lillo-Triguero L, López-Esteban P, Medrano-Martínez P. Efecto a

largo plazo del oxibato de sodio en la somnolencia diurna y en la estructura del sueño en pacientes con narcolepsia de tipo 1. Rev Neurol 2023; 76: 35-40. doi: 10.33588/rn.7602.2022315.

English version available at [www.neurologia.com](http://www.neurologia.com)

© 2023 Revista de Neurología

(13 hombres y 10 mujeres), de edad media de  $42,2 \pm 13,7$  años, desde la consulta de la Unidad de Sueño, del Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Universidad Complutense de Madrid). Diagnosticamos a los enfermos de acuerdo con los criterios de la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño, tercera edición [4].

El estudio se completó con una historia clínica y una exploración general que incluían datos antropométricos. Todos los enfermos presentaban somnolencia diurna excesiva y ataques de cataplejía, sueño nocturno perturbado y otros síntomas accesorios (parálisis de sueño y/o alucinaciones hipnagógicas) recogidos en la historia, y completados con las agendas de sueño y cuestionarios. La escala de somnolencia de Epworth se utilizó para valorar la somnolencia diurna excesiva. El tipaje HLA-DQB1\*06:02 fue positivo en todos los enfermos, excepto en un caso familiar [5].

En este estudio longitudinal, la dosis inicial de SXB en solución oral, dispensada por la farmacia hospitalaria, fue de 4,5 g administrada en dos dosis nocturnas iguales, con un intervalo de 2,5-3 horas, seguido de un aumento de la dosis –en intervalos de tres semanas– hasta la dosis final (rango, 4,5-9 g), con la recomendación de abstención de hipnóticos y alcohol debido a la posibilidad de una depresión respiratoria.

A los enfermos se les evaluaba rutinariamente en la consulta cada seis meses, y se realizaba un registro de videopolisomnografía después de iniciado el tratamiento con SXB (C-1); se repetía un año más tarde (C-2); y finalmente a los tres años de tratamiento ininterrumpido (C-3). La somnolencia diurna excesiva, la adhesión al tratamiento y los efectos adversos se evaluaron en las visitas de control. Los parámetros videopolisomnográficos analizados fueron: índice de eficiencia del sueño; latencia del sueño; latencia de la primera fase REM; tiempo de vigilia después del comienzo del sueño; fases N1, N2, N3 y REM; número total de despertares/hora de sueño (desde cualquier fase a vigilia); e índices de apnea-hipopnea y de movimientos periódicos de las piernas.

La lectura de los registros fue manual, de acuerdo con el *Manual for the scoring of sleep and associated events*, versión 2.6. de la American Academy of Sleep Medicine [6]. Se realizó un análisis visual cuantitativo para valorar la fase REM sin atonía. La actividad de fondo variaba de 0,5 a 2  $\mu$ V en los registros. El porcentaje de la actividad tónica, fásica o de cualquier otra actividad se codificaba manualmente y se analizaba en épocas de 30 segundos en

los músculos submentonianos y en ambos músculos tibiales anteriores [7]. La misma especialista (R.P.A.) revisó y codificó todos los videopolisomnogramas.

El Comité Ético y Científico del hospital aprobó el estudio, que se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Los enfermos firmaron un consentimiento informado.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan mediante media y desviación típica o mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas se expresan en frecuencias. Cada parámetro de los controles se comparó con los demás utilizando el test de Wilcoxon. Las diferencias se consideraron significativas si  $p < 0,05$ . El análisis se llevó a cabo utilizando el SPSS Statistics para Windows, versión 23.0.

## Resultados

### Características demográficas

La muestra de enfermos de NT1 consistía en 13 hombres y 10 mujeres con una edad media en el primer control (C-1) de  $42,2 \pm 13,7$  años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el índice de masa corporal entre el primer control y los sucesivos.

### Sintomatología clínica

En todos los enfermos se observó una reducción de la cataplejía y de las alucinaciones hipnagógicas a lo largo del estudio. No se encontraron cambios significativos en la somnolencia diurna excesiva evaluada mediante la escala de somnolencia de Epworth durante los tres años de tratamiento, tanto si el SXB se administraba en monoterapia o en combinación con una única dosis de 200 mg de modafinilo por la mañana.

### Efectos adversos

Trece enfermos (56, 5%) dejaron el tratamiento con SXB. Las razones para el abandono fueron embaraço ( $n = 1$ ) y adhesión insuficiente (casi todos los enfermos se quejaron de las dos dosis nocturnas). Los efectos adversos leves consistieron en mareo, enuresis, sensación desagradable de frío tras la primera dosis (referida por tres enfermas) y pérdida de peso no intencional durante los primeros meses

de tratamiento en mujeres de peso normal ( $n = 9$ ). Los efectos adversos graves ( $n = 3$ ) consistieron en una psicosis no especificada que ocurrió en el inicio del tratamiento con SXB en una enferma tratada con 200 mg de modafinilo, un enfermo que fue diagnosticado de hipertensión y otro de depresión. En los tres pacientes se resolvió el efecto adverso con la supresión del SXB.

La fragmentación del sueño en el último tercio de la noche –observada en el videopolisomnograma– era bastante desagradable y todos los enfermos se quejaron desde el primer control. Este hallazgo fue consistente en todos los enfermos e independiente del intervalo de tiempo después de la segunda dosis administrada.

### Parámetros videopolisomnográficos

Los parámetros videopolisomnográficos analizados se han resumido en la tabla I. Observamos, tras la administración de la primera dosis de SXB, un aumento de la fase N3 en el primer ciclo de sueño y un adormecimiento directo en fase de sueño REM (*REM-onset*) en el 90% de los enfermos. Cuando comparamos la duración de las diferentes fases de sueño entre los controles C-1 y C-2, se observa un aumento de duración de la fase N2 ( $z = -2,17$ ;  $p = 0,03$ ). En el control C-3, encontramos un aumento significativo de la duración de la fase N1 ( $z = -2,09$ ;  $p = 0,03$ ). En el último control (C-3), la duración de las fases N1 y N2 era significativamente más larga que en el primer control (C-1) ( $z = -2,36$ ;  $p = 0,01$ ).

La tabla I resume el análisis paramétrico de la polisomnografía en cada control y la figura representa la media de la duración de las diferentes fases de sueño, en relación con el tiempo total de sueño, en los controles sucesivos.

### Comorbilidades asociadas

Dos enfermos mantuvieron un trastorno del comportamiento del sueño REM con una dosis de SXB de 4,5 g, y en otro enfermo vimos aparecer el trastorno *de novo* con la misma dosis. El índice de apnea-hipopnea aumentó significativamente en todos los enfermos sin variaciones en el índice de masa corporal. El índice de apnea-hipopnea fue significativamente mayor en el control C-3 ( $z = -2,66$ ;  $p = 0$ ) (Tabla II).

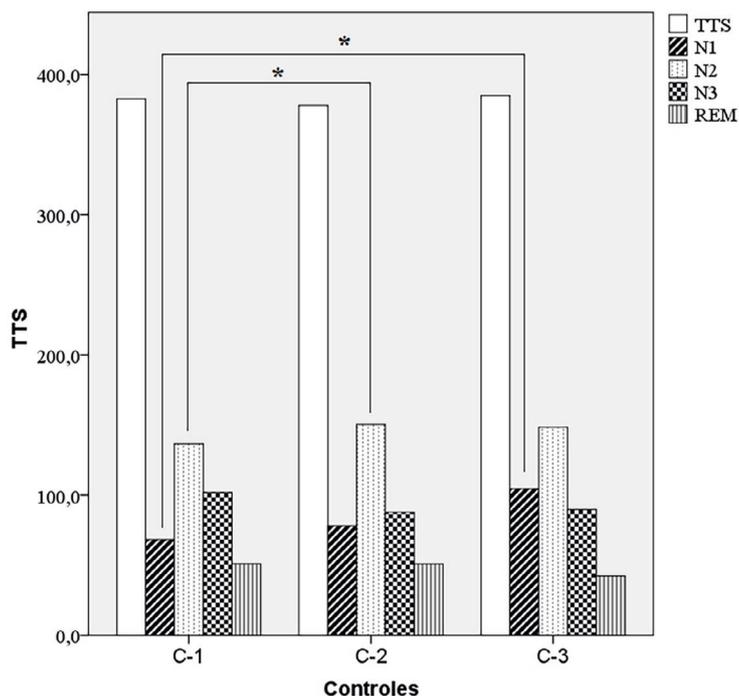
El SXB se asoció significativamente con un aumento en el índice de movimientos periódicos de las piernas y fue significativamente mayor en los controles C-2 ( $z = -2,52$ ;  $p = 0,01$ ) y C-3 ( $z = -2,02$ ;  $p = 0,04$ ) comparados con el control C-1.

**Tabla I.** Datos antropométricos, clínicos y parámetros polisomnográficos a lo largo del seguimiento.

	C-1 $n = 23$ Media (DE)	C-2 $n = 16$ Media (DE)	C-3 $n = 10$ Media (DE)	Valor de $p$ de C-1 frente a C-2	Valor de $p$ de C-1 frente C-3
Edad (años)	42,2 (13,75)	42,38 (13,95)	44,2 (16,01)	NS	NS
Sexo (m/f)	13/10	8/8	5/5	–	–
IMC kg/m <sup>2</sup>	28,61 (5,19)	27,21 (5,9)	26,4 (6,01)	NS	NS
Dosis de SXB	4,5 (1,15)	5,25 (1,62)	5,47 (0,86)	NS	NS
Epworth	17,67 (7,5)	18 (7)	20,5 (4,9)	NS	NS
Índice de eficiencia del sueño (%)	78,57 (13,17)	78,99 (8,64)	78,92 (8,68)	NS	NS
Latencia del sueño (min)	8,02 (5,68)	8,65 (7,95)	6,5 (3,35)	NS	NS
Latencia del sueño REM (min)	33,17 (48,01)	33,31 (48,01)	35,06 (50,34)	NS	NS
TTS (min)	382,63 (55,16)	377,96 (52,25)	384,9 (46,52)	NS	NS
WASO (min)	90,75 (59,81)	95,37 (41,52)	102,25 (40,4)	NS	NS
Despertares/hora (n.º/h)	17,68 (12,11)	15,93 (10,74)	12,3 (4,39)	NS	NS
Fase N1 (min)	68,26 (28,39)	78,12 (54,97)	104,5 (80,49)	NS	0,03 <sup>a</sup>
Fase N1 (%)	17,61 (7,09)	17,39 (10,24)	21,37 (16,48)		
Fase N2 (min)	136,674 (52,01)	150,37 (48,41)	148,45 (52,72)	0,03 <sup>a</sup>	NS
Fase N2 (%)	33,84 (9,5)	35,01 (10,89)	30,32 (10,5)		
Fase N3 (min)	102,02 (54,64)	87,78 (48,1)	89,65 (55,59)	NS	NS
Fase N3 (%)	26,39 (13,74)	21,11 (12,61)	18,48 (11,7)		
Fase REM (min)	50,95 (16,65)	50,87 (20,04)	42,35 (19,77)	NS	NS
Fase REM (%)	13,09 (4,58)	11,68 (4,09)	8,66 (3,93)		
IAH (mediana, RIC)	2,65 (0-9,6)	2,8 (0-6,6)	4,05 (3,1-19)	NS	0 <sup>a</sup>
IPLM (mediana, RIC)	0 (0-7,3)	17,65 (3,6-27,22)	19,35 (15,2-31,4)	0,01 <sup>a</sup>	0,04 <sup>a</sup>

DE: desviación estándar; IAH: índice de apnea-hipopnea; IMC: índice de masa corporal; IPLM: índice de movimientos periódicos de las piernas; NS: no significativo; PSG: polisomnografía; RIC: rango intercuartílico; SXB: oxibato de sodio; TTS: tiempo total de sueño; WASO: tiempo de vigilia tras el inicio del sueño. <sup>a</sup> Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

**Figura.** Histograma de la distribución del tiempo total de sueño (TTS) y de las fases del sueño (en minutos) a lo largo del seguimiento. \* Diferencias significativas  $p < 0,05$ .



**Tabla II.** Valor medio del IMC a lo largo del seguimiento. No se encuentran cambios significativos en el IMC a lo largo del estudio.  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2 =$  obesidad.

	IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	IAH (media)
C-1	6/23 (26%) (rango 30-39)	5,61
C-2	4/16 (25%) (rango 30-38,9)	4,29
C-3	2/10 (20%) (rango 30-36,8)	Dos enfermos (IAH > 30)

IAH: índice de apnea-hipopnea; IMC: índice de masa corporal.

Ninguno de los enfermos que interrumpió el tratamiento con SXB presentó un ‘rebote’ de la catalepsia.

### Discusión

Hasta donde sabemos, no se ha publicado con anterioridad ningún estudio tan prolongado para evaluar el efecto del tratamiento con SXB sobre la estructura-arquitectura de sueño y la comorbilidad

asociada mediante registros videopolisomnográficos seriados. En un estudio retrospectivo de 90 enfermos diagnosticados de NT1, el 55,6% sufrió un efecto adverso, que desapareció al suprimir el SXB, y los enfermos de mayor edad fueron los más vulnerables [8]. En nuestro estudio, los mismos especialistas realizaban las consultas de los enfermos, lo que aumenta la adhesión al tratamiento. El porcentaje de efectos adversos fue del 56,5%, las dosis que se administraron fueron inferiores y los enfermos eran más jóvenes que en el estudio de Drakatos et al [8]. La queja más frecuente consistió en las dos dosis nocturnas.

Los estudios retrospectivos clásicos muestran que, tras la primera administración de SXB en enfermos con NT1, se observa un efecto inmediato consistente en un aumento del sueño de ondas lentas de gran voltaje (fase N3) [9]. Este efecto lo comprobamos después de la administración de la primera dosis en todos los videopolisomnogramas y en todos los controles sucesivos; aumento porcentual de la fase N3 del primer ciclo de sueño y un REM-onset en el 90% de los enfermos, sin diferencias significativas de la latencia de sueño y del tiempo total de sueño. En otro estudio, el efecto del SXB sobre la arquitectura del sueño se examinó en 25 enfermos de NT1 en los que se utilizaron el test de mantenimiento de la vigilia y la escala de somnolencia de Epworth para valorar el efecto sobre la somnolencia diurna excesiva [10]. A los enfermos se les mantuvo en su dosis habitual de estimulantes y se les administraron 4,5 g de SXB durante cuatro semanas con incremento progresivo de la dosis. La dosis de SXB al acostarse reduce la latencia del sueño y aumenta la duración del sueño REM en las cuatro horas siguientes. Al cabo de cuatro semanas, este efecto sobre el sueño REM desaparece y el aumento de la dosis reduce la duración del sueño REM, aumentando la del sueño lento profundo (N3). El tiempo total de sueño no aumenta, al igual que observamos en nuestro estudio, y el número de despertares nocturnos disminuye significativamente, lo que nosotros no hemos observado en el estudio a largo plazo.

En el ensayo clínico aleatorizado placebo-control con SXB de Roth et al [11], se estudiaron los parámetros del polisomnograma de 159 enfermos de NT1, incluyendo los cambios de fase de N1 a la vigilia. El tratamiento duró ocho semanas con placebo o SXB con dosis de 4,5, 6 o 9 g. La calidad del sueño mejora desde el inicio y es significativa a la octava semana de tratamiento con dosis de SXB de 4,5 y 9 g. La conclusión del estudio fue que el SXB mejoraba la continuidad y la calidad del sueño –

ambas características del sueño nocturno perturbado, pero la duración del tratamiento fue únicamente de dos meses.

En nuestra muestra, el número de despertares por hora de sueño (desde cualquier fase de sueño) disminuía progresiva, aunque no significativamente, a lo largo del tiempo, debido, probablemente, a que la dosis administrada fue inferior que en los estudios mencionados para evitar posibles efectos adversos. La fragmentación del sueño, como consecuencia de los cambios de fase, aparecía, generalmente, en el último tercio de la noche en todos los enfermos.

Seeck-Hirschner et al [12] publicaron dos casos de enfermos con NT1 y síndrome de apnea obstructiva del sueño tratados con SXB en los que observaron un aumento de las anomalías respiratorias ligadas al sueño. En nuestra muestra, ningún paciente presentaba síndrome de apnea obstructiva del sueño en los controles C-1 y C-2, incluso teniendo en cuenta que seis de los 23 enfermos en C-1 y cuatro de los 16 enfermos en C-2 eran obesos (índice de masa corporal = 30 kg/m<sup>2</sup>). Dos enfermos varones de 10 (20%) desarrollaron síndrome de apnea obstructiva del sueño (>30) como observamos en el último control, C-3. A estos pacientes se les trató con presión positiva continua de las vías respiratorias y se mantuvo el tratamiento con SXB. No se observaron cambios significativos del índice de masa corporal a lo largo del estudio. Alguno de estos cambios entre C-1 y el último C-3 pueden deberse a la progresión de la enfermedad y, en parte, a la reducción del número de enfermos del estudio (23 en C-1 frente a 10 en C-3).

Bédard et al fueron los primeros en publicar que el SXB en enfermos con NT1 se asociaba a un aumento de los movimientos periódicos de las piernas con un efecto opuesto a la consolidación del sueño nocturno que se suponía que debía tener el fármaco. Los autores discuten estos resultados en relación con el papel que desempeña la dopamina en la fisiopatología de la narcolepsia y los movimientos periódicos de las piernas [13]. En nuestra muestra, observamos un aumento significativo de los movimientos periódicos de las piernas en los controles C-2 y C-3, lo que pudiera deberse, en parte, al envejecimiento de los enfermos y a la progresión de la enfermedad a lo largo de los tres años de estudio, y no solamente al tratamiento con SXB. En general, los pacientes no presentaron síndrome de piernas inquietas.

Hay dos casos de enfermos publicados en los cuales se obtuvo un control del trastorno del comportamiento del sueño REM con el tratamiento de SXB en

dosis bajas [14,15]. En un estudio observacional de un caso de un enfermo con NT1 y trastorno del comportamiento del sueño REM comórbido grave, la eficacia del SXB fue dependiente de la dosis [16]. En la familia española con 12 miembros diagnosticados de NT1, dos enfermos desarrollaron trastorno del comportamiento del sueño REM durante el tratamiento con SXB en dosis bajas (4,5 g) [5]. Incluso el trastorno del comportamiento del sueño REM no se modificó en un enfermo *de novo* independientemente de la dosis de SXB administrada. Ocasionalmente, hemos observado episodios aislados de sonambulismo al comienzo del tratamiento, así como también de enuresis, que hemos mencionado previamente como efectos adversos moderados.

Se observó clínicamente y mediante cuestionarios una reducción del número e intensidad de las cataplejías y de las alucinaciones hipnagógicas [17]. Ningún paciente que interrumpió el tratamiento con SXB presentó cataplejía 'de rebote' [18].

Este estudio tiene limitaciones evidentes. En primer lugar, hay que mencionar el pequeño número de enfermos que continuaron el tratamiento a lo largo de tres años, debido a la escasa adhesión, los efectos adversos, la comorbilidad y la ausencia de eficacia en el control de la somnolencia diurna y la persistencia del sueño nocturno perturbado.

Otra limitación consiste en que algunos cambios observados en el intervalo entre el diagnóstico de la enfermedad y los sucesivos controles con tratamiento de SXB podrían deberse al envejecimiento y a la progresión de la enfermedad.

## Conclusión

El SXB administrado en enfermos adultos diagnosticados de NT1 en dosis bajas e intermedias durante tres años muestra una pérdida de eficacia en el control de la excesiva somnolencia diurna. Además, aparece una fragmentación del sueño con un impacto negativo en la continuidad y la calidad del sueño nocturno. Todo lo anterior, unido a la presencia de comorbilidad a largo plazo, conduce a la supresión del fármaco.

Se necesitan estudios prospectivos, focalizados en el sueño nocturno perturbado de los enfermos de NT1 y en relación con la dosis de SXB administrada.

Una semivida media de eliminación del fármaco más lenta, con un mejor perfil farmacocinético, redundaría en una mayor aceptación del tratamiento con SXB en los enfermos con narcolepsia y cataplejía.

## Bibliografía

- Broughton R, Mamelak M. The treatment of narcolepsy-cataplexy with nocturnal gamma-hydroxybutyrate. *Can J Neurol Sci* 1979; 6: 1-6.
- Lammers GJ, Bassetti C, Billiard M, Black J, Broughton R, Dauvilliers Y, et al. Sodium oxybate is an effective and safe treatment for narcolepsy. *Sleep Med* 2010; 11: 105-6.
- Bassetti CL, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Eur J Neurol* 2021; 28: 2815-30.
- American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual* (3rd ed.). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- Hor H, Bartesaghi L, Kutalik Z, Vicario JL, De Andrés C, Pfister C, et al. A missense mutation in myelin oligodendrocyte glycoprotein as a cause of familial narcolepsy with cataplexy. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 474-9.
- Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, et al. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications: version 2.6*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2020.
- McCarter SJ, St Louis EK, Sandness DJ, Duwell EJ, Timm PC, Boeve BF, et al. Diagnostic REM sleep muscle activity thresholds in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder with and without obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2017; 33: 23-9.
- Drakatos P, Lykouras D, D'Ancona G, Higgins S, Gildeh N, Macavei R, et al. Safety and efficacy of long-term use of sodium oxybate for narcolepsy with cataplexy in routine clinical practice. *Sleep Med* 2017; 35: 80-4.
- Plazzi G, Pizza F, Vandi S, Aricò D, Bruni O, Dauvilliers Y, et al. Impact of acute administration of sodium oxybate on nocturnal sleep polysomnography and on multiple sleep latency test in narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med* 2014; 15: 1046-54.
- Mamelak M, Black J, Montplaisir J, Ristanovic R. A pilot study on the effects of sodium oxybate on sleep architecture and daytime alertness in narcolepsy. *Sleep* 2004; 27: 1327-34.
- Roth T, Dauvilliers Y, Guinta D, Alvarez-Horine S, Dynin E, Black J. Effect of sodium oxybate on disrupted nighttime sleep in patients with narcolepsy. *J Sleep Res* 2017; 26: 407-14.
- Seeck-Hirschner M, Baier PC, von Freier A, Aldenhoff J, Göder R. Increase in sleep-related breathing disturbances after treatment with sodium oxybate in patients with narcolepsy and mild obstructive sleep apnea syndrome: two case reports. *Sleep Med* 2009; 10: 154-5.
- Bédard MA, Montplaisir J, Godbout R, Lapierre O. Nocturnal gamma-hydroxybutyrate. Effect on periodic leg movements and sleep organization of narcoleptic patients. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 29-36.
- Shneerson JM. Successful treatment of REM sleep behavior disorder with sodium oxybate. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 158-9.
- Liebenthal J, Valerio J, Ruoff C, Mahowald M. A case of rapid eye movement sleep behavior disorder in parkinson disease treated with sodium oxybate. *JAMA Neurol* 2016; 73: 126-7.
- Mayer G. Efficacy of sodium oxybate on REM sleep behavior disorder in a patient with narcolepsy type 1. *Neurology* 2016; 87: 2594-5.
- Xyrem International Study Group. Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double blind placebo-controlled study in 228 patients. *Sleep Med* 2005; 6: 415-21.
- Martínez-Rodríguez JE, Iranzo A, Santamaría J, Genís D, Molins A, Silva Y, et al. Estado de mal catapléjico inducido por la retirada brusca de clomipramina [Status cataplecticus induced by abrupt withdrawal of clomipramine]. *Neurologia* 2002; 17: 113-6.

## Long-term follow-up on the effects of sodium oxybate on daytime sleepiness and sleep architecture in patients with narcolepsy type 1

**Introduction.** Sodium oxybate (SXB) was administered for the first time in 1979 in 16 patients with narcolepsy with cataplexy (NT1) that improved up to 20 months.

**Aims.** To evaluate the effect of SXB on daytime sleepiness and sleep architecture by video-polysomnography in a sample of 23 NT1 adult patients (13 men, 10 females) treated up to three years. Additional goal was to study the presence of sleep comorbidities.

**Patients and methods.** NT1 patients were diagnosed according to International Classification of Sleep Disorders, third edition. We conducted a longitudinal observational study and a video-polysomnography comparing the sleep parameters of patients treated with an initial nocturnal dose of 4.5 g of SXB after six months (FU-1), one year (FU-2) and three years (FU-3) of uninterrupted treatment. Video-polysomnography parameters were analyzed including apnea-hypopnea and periodic leg movements indexes.

**Results.** Patients were HLA-DQB1\*06:02 positive except a familial case. Thirteen patients (56%) discontinued SXB treatment over the three-year of the study. The two-nightly doses has been one of the reason for discontinuing treatment as well as insufficient compliance, mild or severe side effects, comorbidities and pregnancy. We found significant differences at FU-2 in sleep structure with an increased in stage N2 ( $p < 0.03$ ) and a higher periodic leg movements index ( $p < 0.01$ ). At FU-3 we found significant differences in sleep structure with an increase in stage N1 ( $p = 0.03$ ) and in comorbidities (periodic leg movements and apnea-hypopnea indexes). There was not significant change on daytime sleepiness during the study.

**Conclusions.** SXB was administered in low-medium doses. Two-nightly doses and sleep fragmentation linked to sleep comorbidities at long-term lead to drug withdrawal.

**Key words.** Narcolepsy with cataplexy. Nocturnal disturbed sleep. Sleep fragmentation. Side effects. Sodium oxybate. Video-polysomnography.