El oxibato o gamma hidroxibutirato (GHB) es un agente depresor funcional del sistema nervioso central con actividad anticatapléjica en pacientes con narcolepsia. El oxibato modifica la arquitectura del sueño, promoviendo un incremento, dependiente de la dosis, de las fases 3 y 4 del sueño de onda lenta (delta o SWS). Aumenta la latencia del sueño y reduce la frecuencia de inicio de periodos de sueño REM. Se trata de un metabolito fisiológico del ácido gamma aminobutírico (GABA) cuyo mecanismo de acción no se conoce con exactitud. Produce una potenciación GHBérgica que induce una hiperactividad dopaminérgica, una intensa sedación con anestesia y cambios en el electroencefalograma que son compatibles con sueño normal o puntos epilépticos.

USO CLÍNICO

Tratamiento de la narcolepsia con cataplejía en población pediátrica de >6 años (**E**: *off-label*).

Los datos sobre seguridad y eficacia en la población pediátrica son escasos (ausencia de ensayos clínicos y guías de consenso).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

La falta de directrices internacionales y de especialidades registradas para esta indicación en niños hace difícil establecer una dosis y pauta óptima en este grupo de población.

Diferentes estudios recogen una dosis media diaria de 5±2 g (dosis máxima de 7 g/día en niños de ≤12 años y de 9 g/día en adolescentes), después de iniciar con 1 g/día en 2 tomas iguales de 0,5 g/dosis y aumentar en 1 g/día (0,5 g/dosis) en intervalos mensuales.

Dosificación por peso:

- **<20 kg:** 60-90 mg/kg/noche (dosis total) divididos en 2 dosis; la primera dosis administrada a la hora de acostarse, una vez que el paciente esté en la cama; la segunda dosis, 2,5-4 horas más tarde; ajustar cada 1-2 semanas hasta que sea eficaz o hasta que el desarrollo de efectos secundarios sea intolerable. Dosis diaria máxima informada: 180 mg/kg/noche.
- **20 a <30 kg**: dosis inicial ≤1 g a la hora de acostarse, una vez que el paciente esté en la cama, y 2,5-4 horas más tarde, administrar la segunda dosis de ≤1 g. Después de 1 semana, ajustar según la eficacia y la tolerabilidad a intervalos semanales; aumentar cada dosis en ≤0,5 g/dosis (≤1 g/noche) por semana; dosis única máxima: 3 g/dosis; dosis máxima diaria: 6 g/noche.
- **30 a <45 kg**: dosis inicial ≤1,5 g a la hora de acostarse, después de que el paciente esté en la cama; 2,5-4 horas más tarde, administrar la segunda dosis de ≤1,5 g. Después de 1 semana, ajustar según la eficacia y la tolerabilidad a intervalos semanales; aumentar la dosis en ≤0,5 g/dosis (≤1 g/noche) por semana; dosis única máxima: 3,75 g/dosis; dosis máxima diaria: 7,5 g/noche.
- **≥45 kg**: dosis inicial ≤2,25 g al acostarse, después de que el paciente esté en la cama, y 2,5-4 horas más tarde, administrar la segunda dosis de ≤2,25 g. Después de 1 semana, ajustar según la eficacia y la tolerabilidad a intervalos semanales; aumentar la dosis en incrementos de ≤0,75 g/dosis (1,5 g/noche) por semana; dosis única máxima: 4,5 g/dosis; dosis máxima diaria: 9

g/noche.

Administración:

Debe tomarse con el estómago vacío (los alimentos reducen significativamente su biodisponibilidad). La primera dosis se debe tomar 2-3 h después de la cena, al ir a acostarse, y la segunda dosis, 2,5-4 horas después. Se pueden preparar ambas dosis antes de acostarse en los vasos dosificadores correspondientes (la dosis se debe diluir en agua y, si no se consume, desecharse a las 24 h). Si se interrumpe el tratamiento durante más de 14 días, el ajuste deberá comenzarse con la dosis más baja.

Insuficiencia hepática: sin datos específicos en niños. Se debe reducir la dosis inicial a la mitad y monitorizar estrechamente la respuesta a incrementos de dosis.

Insuficiencia renal: sin datos específicos en niños. Se deben tomar medidas dietéticas para reducir la ingesta de sodio. No es preciso modificar la dosis (cada gramo de oxibato sódico aporta 0,17 gramos de sodio).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Depresión grave.
- Déficit de succinato-semialdehído-deshidrogenasa.
- Tratamiento concomitante con otros agentes depresores del sistema nervioso central (opioides, barbitúricos, benzodiacepinas, anestésicos, etc.) por el riesgo de pérdida de consciencia y depresión respiratoria.
- Consumo de alcohol.

PRECAUCIONES

- Oxibato induce depresión respiratoria, por lo que hay que tener precaución si existe patología pulmonar, apneas del sueño o IMC ≥40 kg/m^2.
- Al tratarse de un depresor del SNC, se aconseja a los pacientes que no conduzcan ni realicen cualquier actividad que pueda ser peligrosa o que requiera estar en alerta mental durante al menos 6 horas tras la ingesta.
- No se considera seguro en pacientes con porfiria.
- Durante el tratamiento debe vigilarse la presencia de acontecimientos neuropsiquiátricos.
- Tiene potencial de abuso y dependencia.

EFECTOS SECUNDARIOS

No existen datos específicos procedentes de ensayos clínicos en niños. En la bibliografía publicada (series de casos pediátricos) se recogen como reacciones adversas muy frecuentes (>10%): pérdida de peso, dolor de cabeza, náuseas, despertares nocturnos, irritabilidad y parasomnias (enuresis nocturna, sonambulismo, hablar en sueños).

En adultos, se describen las muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (>1/100, <1/10) o de relevancia clínica; para el resto, consultar ficha técnica.

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, disminución del apetito.
- Trastornos psiquiátricos: depresión, cataplejía, ansiedad, sueños anormales, estado de confusión, desorientación, pesadillas, sonambulismo, trastornos del sueño, nerviosismo. Con frecuencia no conocida: ideación suicida.
- Trastornos del sistema nervioso: mareo, cefalea, parálisis del sueño, somnolencia, temblor, trastornos del equilibrio, alteración de atención, hipoestesia, parestesia, sedación, disgeusia. Con frecuencia no conocida: convulsión.
- Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.
- Trastornos oculares: visión borrosa.
- Trastornos cardiacos: palpitaciones.
- Trastornos vasculares: hipertensión.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, ronquidos, congestión nasal.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas (la frecuencia de náuseas es mayor en mujeres que en hombres), vómitos, diarrea, dolor abdominal superior.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: hiperhidrosis, erupción. Con frecuencia no conocida: urticaria.
- Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos: artralgia, espasmos musculares, dolor de espalda.
- Trastornos renales y urinarios: enuresis nocturna, incontinencia urinaria.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, fatiga, sensación de embriaguez, edema periférico.
- Infecciones e infestaciones: nasofaringitis, sinusitis.
- Exploraciones complementarias: aumento de la presión sanguínea, pérdida de peso.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Antidepresivos tricíclicos: incremento de la frecuencia de reacciones adversas.
- Fármacos inductores (levodopa o etosuximida) o inhibidores (fenitoína) de la enzima que metaboliza el oxibato, la gamma-hidroxibutirato-deshidrogenasa: pueden modificar sus concentraciones plasmáticas.
- Hipnóticos (alcohol, barbitúricos, benzodiazepinas, antihistamínicos H1): potencian el riesgo de sedación.

DATOS FARMACÉUTICOS

Medicamento de uso hospitalario.

Excipientes: agua purificada, ácido málico para ajustar el pH, hidróxido de sodio para ajustar el pH.

Conservación: una vez abierto el frasco, el periodo de validez es de 40 días.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

[consultado el 30/12/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html
- Aran A, Einen M, Lin L, *et al*. Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children. Sleep. 2010;33(11):1457-1464.
- Black J, Houghton WC. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. Sleep. 2006;29(7):939-947.
- Lecendreux M, Poli F, Oudiette D, *et al*. Tolerance and efficacy of sodium oxybate in childhood narcolepsy with cataplexy: a retrospective study. Sleep. 2012; 35(5):709-711.
- Mansukhani MP, Kotagal S. Sodium oxybate in the treatment of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study. Sleep Med. 2012;13(6):606-610.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet®]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012 [consultado el 16/04/2013]. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch
- Mignot E. An update on the pharmacotherapy of excessive daytime sleepiness and cataplexy. Leep Med Rev, 2004;8(5):333-338.
- Murali H, Kotagal S. Off-label treatment of severe childhood narcolepsy-cataplexy with sodium oxybate. Sleep. 2006;29(8):1025-1029.
- UpToDate (pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 30/12/2020]. Disponible en: www.uptodate.com
- Vendrame M, Havaligi N, Matadeen-Ali C, *et al*. Narcolepsy in children: a single- center clinical experience. Pediatr Neurol. 2008;38(5):314-320.

Fecha de actualización: diciembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).