

Serie
**Tratamiento
de los Trastornos
del Sueño**



Denis Nuñez Rodríguez, «Blanco sobre Blanco», óleo sobre tela.

**Somnolencia Excesiva Asociada con Trastorno del Sueño
por Turnos de Trabajo: Eficacia del Armodafinilo**

Pacific Sleep Medicine Services, Palm Springs, EE.UU. Pág. 3

**Ventajas del Armodafinilo
en Comparación con el Modafinilo**

Frazer, EE.UU. Pág. 5

El Armodafinilo es Eficaz a Largo Plazo

Stanford University, Stanford; Vince and Associates Clinical Research, Overland Park;
University of Southern Mississippi, Hattiesburg; EE.UU. y otros centros participantes Pág. 7

Seguridad del Armodafinilo en la Somnolencia Excesiva

Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, EE.UU. Pág. 9

**Tolerabilidad del Armodafinilo en la Somnolencia Excesiva
Asociada con Apnea Obstructiva del Sueño, Trastorno del Sueño
por Turnos de Trabajo o Narcolepsia**

Integrus Sleep Disorders Center, Oklahoma City; Northwest Clinical Research Center,
Bellevue y otros centros participantes; EE.UU. Pág. 12



Somnolencia Excesiva Asociada con Trastorno del Sueño por Turnos de Trabajo: Eficacia del Armodafinilo



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

The Effect of Armodafinil on Patient-Reported Functioning and Quality of Life in Patients with Excessive Sleepiness Associated with Shift Work Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

de Erman MK, Yang R, Seiden DJ

integrantes de Pacific Sleep Medicine Services, Palm Springs, y otros centros participantes; EE.UU.

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por Primary Care Companion for CNS Disorders 14(4):1-9,2012

En la somnolencia excesiva asociada con el trastorno del sueño por turnos de trabajo, el tratamiento con armodafinilo mejora considerablemente las mediciones de desempeño general y calidad de vida referidas por el paciente.

Introducción y objetivo

Se estima que aproximadamente el 20% de los adultos estadounidenses trabaja en turnos nocturnos. Como consecuencia del horario de trabajo y, en general, de los cambios en los turnos laborales, estos individuos tienen riesgo elevado de presentar trastorno del sueño por turnos de trabajo (TSTT; turnos nocturnos o turnos rotativos). El TSTT es un trastorno secundario a las alteraciones del ciclo circadiano normal del sueño y la vigilia, caracterizado por somnolencia excesiva (SE) durante las horas laborales e insomnio en las horas de descanso. La prevalencia exacta del TSTT se desconoce, pero se considera que hasta el 45% de los individuos que trabaja en turnos nocturnos presentan SE, en presencia o no de diagnóstico preciso de TSTT.

Estos trabajadores refieren deterioro considerable del desempeño diario y de la calidad de vida, sobre todo en los ámbitos psicológico, social, familiar y laboral. En diversos estudios se observó que los síntomas del TSTT se asocian con índices mayores de depresión y ansiedad; además, el TSTT puede exacerbar los trastornos preexistentes del estado de ánimo. Los compromisos sociales y familiares están fuertemente afectados en los pacientes con TSTT. Asimismo, en ellos, los niveles de insatisfacción con el trabajo son más altos y el riesgo de accidentes durante el trabajo o la vuelta al hogar aumenta considerablemente.

Se dispone de diversas estrategias terapéuticas para el TSTT; sin embargo, los únicos dos fármacos aprobados para el tratamiento de la SE en los pacientes con TSTT son el modafinilo (isómeros-R y S) y el armodafinilo (isómero-R), con efecto más prolongado, como consecuencia de la vida media de aproximadamente 15 horas, en comparación con 3 horas para el modafinilo-S. En un estudio multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego, de 12 semanas, se demostró que, respecto del placebo, el armodafinilo mejoró significativamente el estado de alerta, la condición clínica general, la atención y la memoria en los pacientes con TSTT. En otra investigación de 6 semanas, de igual diseño, el armodafinilo superó en eficacia al placebo en las mediciones clínicas valoradas por el profesional y el estado

de alerta, en las últimas horas del turno de trabajo nocturno, es decir, entre las 4:00 y las 8:00 h; el desempeño diario general también mejoró sustancialmente en respuesta al tratamiento con armodafinilo.

En el presente estudio se analizaron específicamente los efectos del armodafinilo sobre las variables de calidad de vida y de desempeño general, referidas por el paciente.

Pacientes y métodos

Se incluyeron hombres y mujeres de 18 a 65 años, con SE secundaria a TSTT, según los criterios de la segunda edición de la *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual* y la cuarta edición, texto revisado, del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR). Los pacientes debían haber trabajado de manera regular 5 turnos nocturnos, de 6 a 12 horas, entre las 22:00 y las 8:00 h por mes, y 3 de estos turnos debían haber tenido lugar en forma consecutiva. Fue requisito que los pacientes refirieran SE en las últimas horas de trabajo, es decir, por lo menos 4 puntos en la *Clinical Global Impressions of Severity of Illness* (CGI-S) y 6 puntos o más en la *Karolinska Sleepiness Scale* (KSS) entre las 22:00 y las 8:00 h. Los participantes también debían presentar un puntaje inferior a 70 en la *Global Assessment of Functioning* (GAF). La presencia de apnea obstructiva del sueño fue uno de los criterios de exclusión.

La investigación, de 6 semanas, tuvo un diseño multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo. Se llevó a cabo en 45 centros del sueño de los EE.UU., entre febrero y octubre de 2010. Los participantes de cada centro fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con 150 mg diarios de armodafinilo o placebo, 30 a 60 minutos antes del inicio del turno de trabajo, pero no pasadas las 23 h, durante 6 semanas. La adhesión a la terapia se conoció por medio de planillas completadas por los pacientes. El armodafinilo se indicó inicialmente en dosis de 50 mg por día, por vía oral, solo las noches de trabajo; la dosis máxima de 150 mg se alcanzó en

el transcurso de 4 días de trabajo. Las variables de eficacia se determinaron en las semanas 3 y 6.

Para conocer el desempeño general, los pacientes completaron la versión modificada de la *Sheehan Disability Scale (SDS-M)*, apta para los pacientes con TSTT. La SDS-M es una escala visual analógica que permite conocer las consecuencias del trabajo nocturno sobre las actividades laborales, sociales y recreativas, y sobre las responsabilidades familiares y del hogar. El paciente expresó los efectos del trabajo en horas nocturnas en cada dominio en escalas de 10 puntos (0: sin compromiso; 10: compromiso máximo). La calidad de vida percibida por el paciente se conoció mediante el cuestionario de 10 preguntas *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ-10)*, que reflejan las consecuencias de la somnolencia sobre las actividades cotidianas y la calidad de vida, en términos del desempeño físico, mental y social.

Cada pregunta se responde con escalas de 4 puntos; los puntajes más bajos reflejan mayor compromiso. La puntuación total del FOSQ-10 se basa en puntajes de 5 subescalas, de nivel de actividad, productividad general, alerta, desempeño social e intimidad. El criterio principal de valoración fue la escala *Clinical Global Impressions of Change (CGI-C)*, en tanto que la GAF fue el criterio secundario de valoración. El análisis completo se efectuó en todos los pacientes que recibieron, al menos, una dosis de la medicación y para quienes se dispuso, como mínimo, de una valoración de la escala CGI-C. Las modificaciones en la SDS-M y el FOSQ-10, respecto de los valores basales, se evaluaron con análisis de varianza. Para la visita final se consideraron los datos de los pacientes que completaron el protocolo y de aquellos con datos faltantes, abordados con el método de arrastre de la última observación. Se determinaron los efectos adversos y la tolerabilidad.

Resultados

En total, 383 pacientes fueron asignados a armodafinilo ($n = 193$) o placebo ($n = 190$); el 82% y 88% de los pacientes, respectivamente, completaron el protocolo. Los índices de interrupción del tratamiento por efectos adversos fueron más altos en el grupo de armodafinilo ($n = 9$), en comparación con el grupo placebo ($n = 1$). La mayoría de los participantes trabajaba turnos nocturnos completos (8 horas, como mínimo). Los pacientes presentaban enfermedad de gravedad moderada, a juzgar por los puntajes de la escala CGI-S, la GAF y la KSS al inicio del estudio.

Desempeño general

Los pacientes tratados con armodafinilo presentaron mejoras significativamente más importantes del puntaje general de la SDS-M en la visita final, respecto de los valores iniciales, en comparación con el grupo placebo (-6.8 y -4.5 puntos, respectivamente; $p = 0.0027$). En la visita final, los puntajes generales promedio en la escala fueron de 10.8 (± 7.05) en el grupo de tratamiento activo y 14.3 (± 7.08) en el grupo control, de modo que el desempeño fue más favorable en los pacientes que recibieron armodafinilo, en comparación con los sujetos asignados a placebo; la superioridad del armodafinilo, respecto del placebo, se comprobó en las semanas 3 ($p = 0.0014$) y 6 ($p = 0.0031$). En comparación con el placebo, el armodafinilo fue superior en cada momento de valoración, en términos de los puntajes de los dominios de trabajo, vida social y vida familiar de la SDS-M ($p \leq 0.0373$ para todas las comparaciones).

Calidad de vida

Los cambios, respecto de los valores basales, en el FOSQ-10 total fueron más pronunciados en el grupo de armodafinilo, respecto del grupo placebo; sin embargo, la diferencia fue estadísticamente significativa en la semana 6 (+3.6 respecto de

+2.7, respectivamente; $p = 0.0351$), pero no en la visita final ([con la totalidad de los datos] +3.4 respecto de +2.7, en el mismo orden; $p = 0.0775$). Para los puntajes de las subescalas del FOSQ-10, los cambios en el puntaje de vigilancia, en comparación con los valores basales, fueron sustancialmente más importantes en el grupo de armodafinilo, respecto del grupo placebo, en la tercera semana (+0.7 y +0.5, respectivamente; $p = 0.0323$), en la sexta semana (+0.8 y +0.6, en el mismo orden; $p = 0.0153$) y en la visita final (+0.8 y +0.6, en ese orden; $p = 0.0337$). Los pacientes asignados a armodafinilo presentaron mejoras más importantes en el nivel de actividad (+0.8 en comparación con +0.6 en el grupo placebo; $p = 0.0273$) y en la productividad general (+0.8 y +0.6, en ese orden; $p = 0.0382$), solo en la semana 6. Las modificaciones en los puntajes social y de intimidad no difirieron entre los grupos, en ningún momento de valoración.

Discusión

Diversos estudios previos indicaron que el armodafinilo mejora significativamente el estado de alerta, y la condición y el desempeño general, valorados por el profesional, en los pacientes con TSTT. En el presente trabajo se analizaron estos criterios de valoración según la percepción de los pacientes. Respecto del placebo, el tratamiento con armodafinilo se asoció con mejoras sustanciales del desempeño general en cada momento de valoración; asimismo, los pacientes que recibieron armodafinilo durante 6 semanas refirieron mejoras importantes en la calidad de vida.

Los pacientes que trabajan en turno nocturno tienen mayor riesgo de presentar trastornos psicológicos y funcionales; las deficiencias funcionales referidas por los pacientes con TSTT interfieren considerablemente en la vida cotidiana. Las mejoras comprobadas en la GAF y la SDS-M en el presente estudio confirmaron que el tratamiento con armodafinilo se asoció con mejoras sustancialmente más importantes del desempeño general, en comparación con el placebo, en los sujetos con TSTT. Los puntajes basales de 4 o más altos en las subescalas de la SDS-M sugieren que los pacientes presentaban, al menos, compromiso funcional moderado en el trabajo, la vida familiar y la vida social. Al final del estudio, los pacientes asignados a placebo persistieron con compromiso funcional moderado (4 a 6 puntos en la SDS-M) en cada uno de los tres dominios. Por el contrario, en los pacientes asignados a armodafinilo, al final del tratamiento, el compromiso funcional en el trabajo solo fue leve; aunque los otros dos dominios se mantuvieron afectados de manera moderada, las mejoras en estos aspectos fueron considerablemente más pronunciadas que las registradas en los integrantes del grupo placebo.

A diferencia de los cuestionarios genéricos para la valoración de la calidad de vida, el FOSQ analiza específicamente las consecuencias de la SE sobre 5 aspectos diferentes de la vida del paciente. Se comprobaron mejoras significativas en este cuestionario en los individuos que completaron las 6 semanas de terapia con armodafinilo, respecto de los pacientes asignados a placebo. Cabe destacar que el estudio se diseñó para detectar diferencias asociadas con el tratamiento en el CGI-C, el criterio principal de valoración, y la GAF, el criterio secundario de valoración, pero no en la SDS-M y el FOSQ-10, un instrumento que no ha sido validado para ser aplicado en el TSTT.

El armodafinilo no se utiliza para el tratamiento de todos los síntomas asociados con el TSTT, sino para reducir la SE durante las noches de trabajo. Sin embargo, el TSTT es un trastorno complejo y las alteraciones en el ritmo circadiano del sueño pueden comprometer las actividades diarias y las horas de descanso. Por lo tanto, y a pesar del tratamiento eficaz con armodafinilo, los síntomas del TSTT pueden afectar considerablemente la vida social y familiar. En este escenario, el uso de armodafinilo debería formar parte de

una estrategia terapéutica integrada (higiene y educación del sueño, siestas programadas, dieta y actividad física) destinada a mejorar la sintomatología general del paciente.

Conclusión

Los resultados del presente trabajo indicaron que el armodafinilo mejoró significativamente el desempeño general percibido por

el paciente, en comparación con el placebo, en el TSTT. Los individuos tratados con armodafinilo durante 6 semanas también presentaron mejoras en la calidad de vida.

Por lo tanto, la información del estudio, en coincidencia con los hallazgos de investigaciones previas, sugirió que el armodafinilo mejora considerablemente la SE y los síntomas más graves del TSTT.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicalud.com

Ventajas del Armodafinilo en Comparación con el Modafinilo



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Armodafinil and Modafinil in Patients with Excessive Sleepiness Associated with Shift Work Disorder: A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model for Predicting and Comparing their Concentration-Effect Relationships

de Darwish M, Bond M, Ezzet F
integrantes de Frazer, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 15 páginas, fue editado por **Journal of Clinical Pharmacology 52(9): 1328-1342, Sep 2012**

El armodafinilo parece incrementar la vigilia en mayor medida que el modafinilo en pacientes con trastorno del sueño por turnos de trabajo que presentan somnolencia excesiva.

Introducción y objetivos

El isómero-*R* del modafinilo es el armodafinilo, un promotor de la vigilia, no anfetamínico, que resulta útil en pacientes con somnolencia excesiva (SE) asociada con diferentes cuadros, como el trastorno del sueño por turnos de trabajo (TSTT). Mientras que la vida media del isómero-*S* es de 4 a 5 horas, la del isómero-*R* o armodafinilo es de 15 horas. Esta diferencia se asocia con una ventaja del uso de armodafinilo en comparación con la administración del compuesto racémico. Concretamente, la administración de armodafinilo en una toma diaria brinda una concentración plasmática superior al final del día y se asocia con un nivel menor de fluctuación y cambios de la concentración plasmática en comparación con el modafinilo.

El uso de armodafinilo está indicado en pacientes con TSTT, cuyas jornadas laborales nocturnas afectan la vigilia, el estado de salud, el funcionamiento laboral y el bienestar social. La comparación del tratamiento con armodafinilo o modafinilo en pacientes con TSTT mediante la aplicación del *20-minute Multiple Sleep Latency Test* (MSLT) permite evaluar en forma objetiva la probabilidad de conciliar el sueño, ya que registra la latencia del sueño en forma estandarizada. Con el fin de contar con una descripción cuantitativa del perfil de eficacia del armodafinilo en comparación con el modafinilo

en pacientes con TSTT, los autores crearon un modelo farmacocinético/farmacodinámico, que permitió describir el efecto de ambas drogas sobre la latencia del sueño, evaluada mediante el MSLT, en función del tiempo. Estos modelos permiten la obtención de información para la realización de estudios preclínicos y clínicos y predecir el comportamiento de las drogas en diferentes contextos. El modelo farmacocinético/farmacodinámico se utilizó para comparar en forma cuantitativa la eficacia del armodafinilo y el modafinilo durante un turno de 8 horas de trabajo en pacientes con SE asociada con el TSTT.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el perfil farmacocinético del armodafinilo y el modafinilo y crear un modelo que permita describir la respuesta farmacodinámica a ambas drogas en función del tiempo y predecir la concentración plasmática. Por último, se compararon las respuestas ante la administración de dosis similares de ambas drogas durante una jornada laboral de 8 horas.

Pacientes y métodos

El perfil de la concentración plasmática en función del tiempo del armodafinilo y el modafinilo se analizó mediante un modelo farmacocinético poblacional creado a partir de la información obtenida en 5 ensayos efectuados en individuos sanos y en un

estudio farmacocinético aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo sobre el uso de ambas drogas en pacientes con SE asociada con el TSTT. Se contó con la información correspondiente a la concentración plasmática de las drogas en 284 participantes. Finalmente, se incluyó un sexto estudio que informó la relación entre la concentración plasmática y el tiempo ante la administración de armodafinilo en dosis de 150 mg, 200 mg y 250 mg y de modafinilo, en dosis de 200 mg. No obstante, en este caso no se contó con información específica sobre los isómeros-*R* y *S* del modafinilo, con lo cual la información se analizó en forma conjunta.

La información farmacodinámica se obtuvo de los resultados de 2 estudios clínicos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, de 3 meses de duración, realizados en pacientes con TSTT tratados con armodafinilo y modafinilo, respectivamente. En el estudio sobre el uso de armodafinilo se incluyeron 245 pacientes con SE asociada con TSTT, tratados con la droga en dosis de 150 mg/día o placebo, administrada a las 22:00 h, 30 a 60 minutos antes de cada cambio de turno nocturno. El MSLT se aplicó en 5 sesiones de 20 minutos, cada 2 horas, desde las 0:00 h hasta las 8:00 h, tanto al inicio como a las 4, 8 y 12 semanas de estudio.

En el estudio sobre la eficacia del modafinilo se incluyeron 204 pacientes con SE asociada con TSTT tratados con 200 mg/día de la droga o placebo, administrados aproximadamente a las 22:00 h, 30 a 60 minutos antes de cada cambio de turno de trabajo nocturno. El MSLT se aplicó en 4 sesiones de 20 minutos, cada 2 horas, desde las 2:00 hasta las 8:00 h, al inicio del estudio y luego de 4, 8 y 12 semanas de seguimiento. Los 449 participantes de ambos estudios fueron sometidos aproximadamente a 7000 observaciones mediante el MSLT. El modafinilo tiene un perfil bifásico de eliminación, caracterizado por una etapa rápida inicial y una fase terminal más lenta, en tanto que el armodafinilo tiene un perfil monofásico. El perfil farmacocinético de ambas drogas se evaluó con un modelo bicompartimental y unicompartimental, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas se estimaron mediante un modelado no lineal de efectos mixtos. El análisis farmacocinético se realizó con el programa S-PLUS 8.0.

Resultados

El perfil farmacocinético del armodafinilo y el modafinilo se describió en forma adecuada mediante un modelo unicompartimental y bicompartimental, respectivamente. El índice de eliminación terminal fue similar entre ambas drogas. No obstante, el volumen de distribución del armodafinilo fue un 20% superior en comparación con el del modafinilo. La evaluación efectuada indicó una coincidencia apropiada entre la concentración plasmática de las drogas, valorada mediante el modelo y la concentración informada en los estudios de los cuales se obtuvo la información farmacocinética. La administración de 200 mg de modafinilo se asoció con una concentración plasmática superior frente al tratamiento con armodafinilo únicamente luego de una a 4 horas de la toma. La exposición fue mayor ante la administración de armodafinilo al comparar el tratamiento con la misma dosis de las drogas. La evaluación de la concentración plasmática de las drogas en estado estacionario indicó un nivel mayor de variabilidad con el uso de armodafinilo en comparación con el tratamiento con modafinilo. Esto parece deberse a que el peso corporal de los pacientes tratados con armodafinilo fue más variable en comparación con aquel de los participantes que recibieron modafinilo. En los estudios realizados en pacientes con TSTT, tanto la administración de modafinilo como de armodafinilo generó mejorías sintomáticas notorias durante la vigilia en comparación con el placebo. En todos los pacientes

aumentó la dificultad para permanecer despiertos durante las primeras horas de la mañana, aunque se observó cierta mejoría en las últimas evaluaciones efectuadas, en coincidencia con el momento normal del despertar.

El modelo farmacocinético/farmacodinámico elaborado resultó adecuado. Los resultados de su aplicación indicaron que el peso corporal influyó sobre los resultados obtenidos. Tanto el armodafinilo como el modafinilo fueron eficaces a igual concentración. Los tiempos medios resultantes de la aplicación del MSLT en las semanas 4, 8 y 12 de tratamiento con armodafinilo o modafinilo se hallaron dentro del intervalo de predicción del 90% en la mayoría de los casos. La respuesta al placebo fue sistemáticamente superior en los estudios sobre armodafinilo en comparación con aquellos sobre modafinilo, lo que indica la importancia de aplicar un modelo de efectos fijos.

La aplicación del modelo farmacocinético/farmacodinámico correspondiente a los resultados del MSLT, ante el uso de armodafinilo en dosis de 150 mg y 200 mg, de modafinilo en dosis de 200 mg y placebo en pacientes con TSTT indicó una mejoría. El uso de armodafinilo se asoció con una respuesta superior frente al modafinilo ante la administración de dosis similares de 200 mg. La diferencia entre ambas drogas fue máxima a las 4 a 5 horas de la toma y se mantuvo durante 10 horas.

Discusión

En el presente estudio se aplicó un modelo farmacocinético/farmacodinámico con el fin de evaluar la asociación entre la concentración plasmática y la eficacia del modafinilo y el armodafinilo para promover la vigilia en pacientes con SE asociada con el TSTT. El modelo farmacocinético se creó con la información obtenida de 5 estudios sobre el empleo de alguna de las drogas en individuos sanos y en un ensayo realizado en pacientes con TSTT. En cambio, el modelo farmacocinético/farmacodinámico se creó de acuerdo con las concentraciones plasmáticas y la información farmacodinámica obtenida en 2 estudios controlados, realizados en pacientes con SE asociada con TSTT.

En los pacientes tratados con armodafinilo o modafinilo se observó un perfil de disminución del resultado del MSLT, en coincidencia con la concentración plasmática de las drogas, que fue máxima a las 2 a 4 horas de la toma. El modelo creado fue fiable, ya que predijo la eficacia de igual modo que los estudios clínicos empleados para construir el modelo en cuestión. Entonces, los autores indican que el efecto clínico de las drogas se asoció con la concentración plasmática alcanzada. Además, la eficacia clínica parece aumentar ante el mantenimiento de una concentración plasmática adecuada de las drogas durante un tiempo suficiente.

De acuerdo con los resultados obtenidos luego de 4 horas de la administración de las drogas, la concentración plasmática del armodafinilo en dosis de 150 mg fue superior en comparación con la del modafinilo al ser empleado en dosis de 200 mg. La superioridad fue sistemática durante la jornada laboral de 8 horas. Este resultado coincidió con lo informado en estudios farmacocinéticos efectuados en individuos sanos que compararon el perfil de concentración plasmática de las drogas. El nivel plasmático sistemáticamente superior del armodafinilo se asoció con un efecto farmacodinámico más acentuado, que se mantuvo durante un período más prolongado en comparación con lo observado ante el tratamiento con modafinilo.

Al momento de crear el modelo farmacocinético/farmacodinámico, se observó que la fuente principal de varianza fue la aplicación del MSLT. De acuerdo con la distribución exponencial, si el tiempo medio obtenido ante la aplicación del MSLT fue de 5 minutos, la varianza esperada será 25; esto limitaría la vali-

dez de los resultados del MSLT. Por este motivo, se utilizó el valor correspondiente a la media de los resultados del MSLT, con el fin de evaluar si el modelo era adecuado. Los autores destacaron que el diseño de los estudios empleados para elaborar el modelo fue favorable, debido a que contrarrestó la variabilidad del resultado del MSLT. Concretamente, ambos trabajos fueron controlados con placebo e incluyeron una evaluación inicial previa al inicio del tratamiento, con lo cual fue posible apreciar los cambios generados por el tratamiento en un mismo individuo. Además, la reiteración de las evaluaciones aumentó la información disponible en forma considerable. Debido a que no se observó un efecto placebo, los pacientes incluidos en el grupo control presentaron una respuesta similar al inicio y al final del estudio.

El efecto del estudio sobre el uso de modafinilo fue significativo en el análisis efectuado, ya que la respuesta a la droga resultó inferior. No obstante, los autores estimaron la concentración eficaz según las diferencias de respuesta observadas en un mismo individuo en diferentes oportunidades de evaluación. Por este motivo, el efecto del estudio no afectó significativamente los resultados en términos de eficacia; esta última fue constante a medida que transcurrieron las 8 horas de observación. Las características de los pacientes no tuvieron un efecto significativo sobre los resultados, excepto al considerar el peso corporal.

El resultado más destacable del presente estudio se relacionó con la magnitud de la mejoría de la latencia del sueño ante la administración de armodafinilo en comparación con lo observado al emplear modafinilo en pacientes con TSTT y SE. Debido al perfil

farmacocinético de las drogas y al efecto del horario del despertar, el aumento del período de vigilia entre los pacientes que recibieron 200 mg de armodafinilo no fue constante. Además, mientras que el tratamiento con 200 mg de modafinilo se asoció con una respuesta levemente superior hasta las 2 h, el tratamiento con 150 mg de armodafinilo se asoció con una respuesta superior a partir de este horario. Los beneficios del armodafinilo ante la aplicación del MSLT se mantuvieron hasta 10 horas luego de la última dosis.

Conclusión

El modelo farmacocinético/farmacodinámico se elaboró de acuerdo con la predicción de la concentración plasmática de armodafinilo y modafinilo y la información obtenida ante la aplicación del MSLT. El empleo del modelo fue de utilidad para predecir la relación entre las concentraciones plasmáticas de ambas drogas y su efecto promotor de la vigilia. Además, permitió cuantificar y comparar la eficacia de las drogas al ser administradas en dosis similares. La administración de armodafinilo se asoció con un beneficio superior en comparación con el empleo de modafinilo. La superioridad se mantuvo hasta por 10 horas. En consecuencia, el armodafinilo parece incrementar la vigilia en mayor medida que el modafinilo en pacientes con TSTT que presentan SE. Esta ventaja se relacionaría con la vida media más prolongada del isómero-*R* del armodafinilo y su presencia durante un período mayor en el plasma en comparación con el isómero-*S*, incluido en el compuesto racémico modafinilo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

El Armodafinilo es Eficaz a Largo Plazo



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

The Long-Term Tolerability and Efficacy of Armodafinil in Patients with Excessive Sleepiness Associated with Treated Obstructive Sleep Apnea, Shift Work Disorder, or Narcolepsy: An Open-Label Extension Study

de Black JE, Hull SG, Harsh JR y colaboradores

integrantes de Stanford University, Stanford; Vince and Associates Clinical Research, Overland Park; University of Southern Mississippi, Hattiesburg; EE.UU. y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por Journal of Clinical Sleep Medicine 6(5):458-466, Oct 2010

El armodafinilo es una buena opción para el tratamiento de la somnolencia excesiva en los pacientes con apnea obstructiva del sueño, narcolepsia o trastorno del sueño por turnos de trabajo. El tratamiento a largo plazo es eficaz, seguro y bien tolerado.

Introducción y objetivo

La somnolencia excesiva (SE) es la incapacidad para mantener el estado de alerta y vigilia. Este trastorno, que afecta en gran medida el desempeño de las actividades cotidianas, es uno de

los síntomas más graves en los pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS) y trastorno del sueño por turnos de trabajo (TSTT); además, es la manifestación clínica principal en los pacientes con narcolepsia. La prevalencia de AOS con SE se acerca

al 4% en los hombres y al 2% en las mujeres de mediana edad de los EE.UU. El tratamiento estándar consiste en la aplicación de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP [*continuous positive airway pressure*]). Si bien en un estudio esta forma de terapia se asoció con mejoría de la SE, un porcentaje considerable de los pacientes con AOS tratado con CPAP persistió sintomático, según los resultados del *Multiple Sleep Latency Test* (MSLT).

La prevalencia de TSTT no se conoce con precisión, pero se estima que un 45% de los individuos que trabajan durante la noche o en turnos rotativos tienen SE o insomnio y, por ello, tienen mayor riesgo de presentar TSTT. La narcolepsia no es una enfermedad frecuente, con una prevalencia de 0.03% a 0.05%. Todos los pacientes con narcolepsia presentan SE, un síntoma incapacitante relacionado con riesgo importante de sufrir accidentes. La SE vinculada con la AOS, el TSTT y la narcolepsia tiene consecuencias muy desfavorables para los pacientes, ya que duplica el riesgo de accidentes ocupacionales, disminuye la productividad laboral e incrementa el riesgo de accidentes de tránsito. Los pacientes con SE tienen alteraciones en la atención, el funcionamiento diario y el bienestar psicológico, además de menor desempeño laboral. A pesar de estos efectos adversos, la SE asociada con la AOS, el TSTT y la narcolepsia suele ser subdiagnosticada y, por ende, no tratada correctamente.

La narcolepsia y el AOS son trastornos crónicos que pueden persistir durante años; el TSTT también puede ser crónico cuando el esquema laboral persiste. Por lo tanto, los fármacos utilizados para mejorar la SE en estos pacientes no solo deben ser eficaces, sino también seguros a largo plazo. El armodafinilo, el isómero del modafinilo de acción prolongada, induce el estado de vigilia. En 4 estudios de 12 semanas de duración, aleatorizados y a doble ciego, el tratamiento con armodafinilo mejoró considerablemente el estado de vigilia en los pacientes con AOS, TSTT o narcolepsia y SE respecto del placebo. En la presente investigación, a largo plazo y de diseño abierto, se analizaron la eficacia y la tolerabilidad del armodafinilo, administrado durante 12 meses o más, en pacientes con SE asociada con AOS, TSTT o narcolepsia que completaron un trabajo previo a doble ciego de 12 semanas.

Pacientes y métodos

El estudio, multicéntrico y de dosis flexible, fue una fase abierta de extensión de los 4 trabajos de 12 semanas de duración, a doble ciego, con armodafinilo. La investigación se llevó a cabo en los EE.UU., Canadá, Francia, Alemania, Rusia y Australia. El estudio tuvo una duración de 12 meses en todos los centros, a excepción de los localizados en los EE.UU. y Canadá, en los cuales los pacientes pudieron continuar el tratamiento por otros 12 meses.

Se evaluaron los pacientes que completaron un trabajo a doble ciego, controlado con placebo, con armodafinilo para el tratamiento de la SE asociada con AOS (tratada con CPAP), TSTT o narcolepsia. En los estudios originales a doble ciego se incluyeron pacientes de 18 a 65 años, con diagnóstico de estos tres trastornos según la *International Classification of Sleep Disorders*. Los pacientes con AOS debieron utilizar CPAP durante el período de rastreo de 2 semanas del estudio original a doble ciego (4 horas o más por noche durante 70% o más de las noches). Los pacientes con TSTT trabajaban en turno nocturno 5 noches o más por mes; los turnos nocturnos eran de 6 horas o más, pero de 12 horas o menos entre las 22:00 y las 8:00 h. Los participantes debían presentar SE, es decir, 10 puntos o más en la *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) en los pacientes con AOS

tratada y MSLT de 6 minutos o menos en aquellos con TSTT o narcolepsia. La dosis del armodafinilo se ajustó según la eficacia y la tolerancia de cada participante. Los pacientes con AOS tratada o con narcolepsia comenzaron el tratamiento con 100 mg por día, con incremento posterior hasta la dosis máxima de 250 mg por día; el fármaco debía ingerirse al levantarse. Los pacientes con TSTT solo utilizaron armodafinilo las noches de trabajo; la dosis inicial fue de 50 mg por día y la dosis máxima, de 250 mg por día. El fármaco debía ingerirse 30 a 60 minutos antes del turno de trabajo, pero antes de las 23:00 h.

Se tuvieron en cuenta los efectos adversos clínicos, bioquímicos y en el electrocardiograma (ECG). Los cambios en la condición general se valoraron con la *Clinical Global Impression of Change* (CGI-C). En los pacientes con AOS o narcolepsia también se utilizaron la ESS (≥ 10 puntos: SE) y el *Brief Fatigue Inventory*, apto para conocer el nivel de fatiga y las consecuencias del síntoma sobre el desempeño en las actividades cotidianas. Los análisis de eficacia y tolerabilidad se realizaron en los pacientes que recibieron una dosis o más de armodafinilo.

Resultados

Se incluyeron 743 pacientes: 474 con AOS tratada con CPAP, 113 con TSTT y 156 con narcolepsia. Los pacientes con AOS tendieron a ser mayores y a tener mayor índice de masa corporal que aquellos con TSTT o narcolepsia; además, por lo general eran hombres. Un total de 731 pacientes recibió una dosis o más de armodafinilo e integró la muestra para el análisis de seguridad, en tanto que el análisis de eficacia se realizó en 715 pacientes; 420 sujetos completaron al menos 12 meses de tratamiento. Durante el año del estudio, 323 pacientes interrumpieron el protocolo, en el 13% de los casos por efectos adversos.

El número promedio de días de exposición al armodafinilo fue de 372.3 ± 241.5 (mediana: 369 días; 1 a 766 días). La dosis utilizada con mayor frecuencia fue de 250 mg por día (en el 67% de los 731 pacientes, seguida de 150 mg (14%), 200 mg (10%), 100 mg (8%) y 50 mg (< 1%). Al inicio se detectó hipertensión arterial sistólica (≥ 140 mm Hg) en el 22%, 11% y 10% de los pacientes con AOS, TSTT y narcolepsia, respectivamente. Se hallaron cifras de presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg en el 11%, 8% y 8% de los pacientes, en el mismo orden.

Los efectos adversos más frecuentes fueron las cefaleas (25%), la rinofaringitis (17%), el insomnio (14%) y las infecciones del tracto respiratorio superior (10%); la mayoría, de intensidad leve a moderada. El 15% de los pacientes interrumpió el protocolo por efectos adversos (18% de los pacientes con AOS, 11% con TSTT y 10% con narcolepsia). Los efectos adversos que motivaron la interrupción en al menos un paciente en cada grupo fueron las cefaleas (2%) y la ansiedad (1%).

La frecuencia de efectos adversos graves fue del 8%: el 10% de los pacientes con AOS, 4% de los participantes con TSTT y 5% de los sujetos con narcolepsia. Los efectos adversos graves referidos por más de un paciente fueron el dolor precordial (6 pacientes con AOS), el infarto agudo de miocardio (4 sujetos con AOS), la nefrolitiasis (4 participantes con AOS), la enfermedad coronaria (un sujeto con AOS y uno con narcolepsia), la hemorragia hemorroidal (un paciente con AOS y uno con narcolepsia), la celulitis (2 sujetos con AOS), el cáncer de próstata (2 casos con AOS) y la hipertensión arterial (un paciente con AOS y uno con narcolepsia). El 90% de los efectos adversos graves no se consideró relacionado o improbablemente relacionado con el tratamiento.

Se registraron efectos cardíacos y vasculares en el 10% y 9% de los pacientes con AOS, en el 5% y 6% de los sujetos con TSTT

y en el 7% y 9% de los participantes con narcolepsia, respectivamente. Quince sujetos interrumpieron el protocolo por efectos adversos cardíacos y 5, por efectos vasculares. Las palpitaciones fueron el efecto adverso cardíaco más frecuente (3%), en tanto que la hipertensión arterial fue la manifestación secundaria vascular más común (6%). Los valores promedio de presión arterial sistólica y diastólica y la frecuencia cardíaca aumentaron en la visita final; se detectaron cambios relevantes de la presión arterial (aumento del 10% o más) en todos los grupos diagnósticos.

En la visita final se registraron mejoras del puntaje de la escala CGI-C en la mayoría de los pacientes de los tres grupos (75% a 92%); en los sujetos con TSTT fueron más pronunciadas. Se observaron mejoras sustanciales (importantes o muy importantes) en el 65% de los pacientes con AOS, el 88% de los sujetos con TSTT y el 62% de los participantes con narcolepsia. El armodafinilo mejoró el estado de vigilia, a juzgar por los cambios en el puntaje de la ESS (reducción en la visita final de 6.4 y 4.3 puntos en los pacientes con AOS y narcolepsia, respectivamente). El 54.8% de los pacientes con AOS y el 31.3% de aquellos con narcolepsia tuvieron un puntaje < 10 en la ESS en la visita final. El nivel de fatiga se redujo considerablemente con el tratamiento en todos los pacientes.

Discusión

Los pacientes con SE secundaria a AOS, TSTT y narcolepsia requieren un tratamiento prolongado; la presente investigación refirió, por primera vez, la eficacia y la tolerabilidad del armoda-

finilo utilizado hasta por 2 años. La mayoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada; la incidencia fue similar en los tres grupos diagnósticos. La terapia se interrumpió por efectos adversos en el 13% (8% a 15%) de los pacientes en conjunto, en comparación con el 4% a 9% de los sujetos en los estudios a doble ciego de 12 semanas. Los cambios clínicamente relevantes en la presión arterial fueron más comunes en los pacientes con AOS respecto de los otros dos grupos, tal vez por el perfil de riesgo cardiovascular más desfavorable en estos casos.

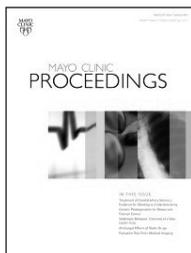
La eficacia del armodafinilo se mantuvo en el contexto del tratamiento prolongado. Todos los pacientes refirieron niveles elevados de SE y fatiga al inicio, que mejoraron al mes y persistieron de esta forma durante todo el estudio. El uso intermitente de armodafinilo, en los pacientes con TSTT, no se asoció con la reducción de la eficacia. Aunque los pacientes con narcolepsia presentaron SE y fatiga más graves al comienzo del estudio, el armodafinilo alivió ambos síntomas.

Conclusión

El uso prolongado de armodafinilo se acompañó de mejoras subjetivas del estado de vigilia y de la fatiga en los pacientes con SE asociada con AOS, TSTT o narcolepsia. El uso continuo (en los pacientes con AOS o narcolepsia) o intermitente (en aquellos con TSTT) hasta por 2 años fue bien tolerado. El control regular de la presión arterial es apropiado en los pacientes que reciben armodafinilo y, especialmente, en aquellos con AOS.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicalud.com

Seguridad del Armodafinilo en la Somnolencia Excesiva Asociada con el Trastorno del Sueño por Turnos de Trabajo



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Armodafinil for Treatment of Excessive Sleepiness Associated with Shift Work Disorder: A Randomized Controlled Study

de Czeisler C, Walsh JK, Wesnes KA, Roth T

integrantes de Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston; St Luke's Hospital, Chesterfield; Henry Ford Hospital, Detroit, y otros centros participantes; EE.UU.

El artículo original, compuesto por 15 páginas, fue editado por Mayo Clinic Proceedings 84(11):958-972, Nov 2009

En la somnolencia excesiva asociada con el trastorno del sueño por turnos de trabajo permanente, moderado o grave, el armodafinilo mejora el estado de alerta y aumenta el tiempo promedio de latencia del sueño; también mejora la condición clínica, la memoria a largo plazo y la capacidad de atención.

Introducción y objetivo

Se estima que aproximadamente el 15% y 20% de los trabajadores de los EE.UU. trabaja en horario nocturno, lo que trae aparejadas alteraciones del ciclo circadiano del sueño y la

vigilia, controlado por el marcapasos hipotalámico. Según el *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*, la somnolencia excesiva (SE) durante las horas de trabajo y el insomnio en las horas de descanso son los

síntomas característicos del trastorno de sueño por turnos de trabajo (TSTT).

Los pacientes con síntomas más graves se quedan dormidos durante el trabajo o al volver a su hogar. En un estudio efectuado en 2570 adultos, el 44.8% de los sujetos con trabajo nocturno y el 35.8% de los participantes que trabajaba en turnos rotativos refirieron SE, es decir, 10 puntos o más en la *Epworth Sleepiness Scale*. En el mismo orden, el 18.5% y 15.7% de los pacientes refirieron insomnio grave durante las horas de descanso.

El TSTT se asocia con compromiso del bienestar general, el desempeño laboral y las actividades sociales; asimismo, los pacientes están expuestos a mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, úlceras, depresión, accidentes relacionados con la somnolencia y ausentismo laboral, en comparación con las personas que trabajan de noche, pero que no presentan el trastorno. La SE también parece afectar el rendimiento cognitivo y psicomotor.

En un estudio controlado y aleatorizado en pacientes con TSTT, el tratamiento con modafinilo en dosis de 200 mg mejoró el estado de vigilia y la capacidad de atención. Sin embargo, y a pesar de que el fármaco tiene una vida media de 15 horas, el efecto no persiste durante la totalidad del turno de trabajo. El modafinilo es una mezcla racémica con cantidades iguales de dos enantiómeros con vida media diferente; el isómero-*R* (armodafinilo) se elimina más lentamente (vida media cercana a las 15 horas) que el isómero-*S*, con una vida media de 3 a 4 horas. Los estudios en sujetos sanos mostraron que la utilización de 200 mg de armodafinilo es más eficaz para mantener el estado de vigilia y el desempeño cognitivo en el tercio final del turno de trabajo nocturno, en comparación con el uso de 200 mg de modafinilo.

El objetivo del presente trabajo fue analizar la eficacia y la seguridad del armodafinilo en pacientes con SE asociada con el TSTT crónico, moderado o grave.

Pacientes y métodos

El estudio, de 12 semanas, tuvo un diseño aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos; se llevó a cabo en 42 centros de los EE.UU. y Canadá, entre abril y diciembre de 2004.

En la visita de rastreo se completó la escala *Clinical Global Impressions of Severity of Illness* (CGI-S); luego de 3 noches consecutivas de trabajo o más, los pacientes fueron sometidos a la valoración basal y a polisomnografía; los que reunieron los criterios de inclusión recibieron armodafinilo o placebo en la visita siguiente. Los pacientes fueron controlados en las semanas 4, 8 y 12 en una noche simulada de trabajo, programada inmediatamente después de una secuencia de 3 noches de trabajo consecutivas o más.

Se incluyeron hombres y mujeres de 18 a 65 años, que trabajaban 5 noches o más por mes, con turnos de 12 horas o menos, pero de 6 horas o más, entre las 22:00 y las 8:00 h, y con 3 turnos en noches consecutivas o más. Los pacientes debían presentar signos y síntomas de TSTT moderado a grave, es decir, 4 puntos o más en la CGI-S para la somnolencia en las noches de trabajo, incluso durante el viaje desde el hogar y hacia éste.

Durante el rastreo, la presencia de TSTT se estableció según los criterios de la *International Classification of Sleep Disorders*; los pacientes debían referir SE crónica (3 meses o más) durante las noches de trabajo, confirmada por una latencia promedio de sueño de 6 minutos o menos en el *Multiple Sleep Latency Test* (MSLT), e insomnio, a juzgar por la eficiencia del sueño durante el día de 87.5% o menos, determinada en la polisomnografía de 8 horas. Los participantes fueron asignados al azar a placebo o al tratamiento con armodafinilo en dosis de 150 mg,

30 a 60 minutos antes del turno de trabajo nocturno, pero antes de las 23:00 h. La dosis inicial de armodafinilo fue de 50 mg; los pacientes solo debían utilizar el fármaco en las noches de trabajo o para el estudio en el laboratorio del sueño.

La propensión a dormirse se determinó con electrofisiología, con 5 sesiones de MSLT de 20 minutos cada una, a la medianoche y a las 2, 4, 6 y 8 h. Los investigadores completaron la *Clinical Global Impressions of Change* (CGI-C) con la finalidad de conocer los cambios en la gravedad de los síntomas respecto de los registros basales en siete categorías de cambio: desde mejoría muy importante hasta agravamiento muy importante. La somnolencia percibida por los pacientes se conoció con la *Karolinska Sleepiness Scale* (KSS), completada antes de cada sesión de MSLT. Los pacientes completaron planillas diarias con los síntomas, los errores y los accidentes, el consumo de cafeína durante el trabajo y el sueño en los días posteriores a las noches de trabajo. En el estudio de laboratorio se aplicó el sistema *Cognitive Drug Research* (CDR), apto para valorar la memoria y la atención, a las 0:30, 2:30, 2:30, 4:30, 6:30 y 8:30 h. A partir de la batería CDR se obtuvieron factores compuestos para cada función. Se tuvieron en cuenta los efectos adversos del tratamiento.

La hipótesis principal especificada de antemano, estudiada en 2 análisis principales de eficacia, fue que el armodafinilo aumentaría el tiempo de latencia del sueño y mejoraría la condición general en los pacientes con SE por TSTT. Para ello, se consideraron los cambios desde el inicio hasta la visita final (semana 12 o en el momento de interrupción del estudio) en el tiempo promedio general de latencia del sueño respecto del placebo, y el porcentaje de pacientes con mejoría, al menos mínima, en la CGI-C. Las comparaciones estadísticas se realizaron con análisis de varianza y pruebas de *chi* al cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel o de Wilcoxon, según el caso.

Resultados

El rastreo se realizó en 747 adultos: 254 reunieron los criterios de inclusión; 245 pacientes (96%) recibieron al menos una dosis de armodafinilo y fueron incluidos en el análisis de seguridad. Las características basales y la gravedad de la SE de los pacientes asignados al armodafinilo y al placebo fueron similares. El 56% de los pacientes (138 de 245) presentaba, a criterio del profesional, TSTT moderado, en tanto que el 44% (107 de 245) tenía TSTT grave. El 87% de los participantes tenía trabajo nocturno permanente.

El número promedio de noches con tratamiento fue de 42.4 para el armodafinilo y de 39.2 para el placebo. El 28% de los participantes ($n = 68$) interrumpió el protocolo de manera prematura; hubo 11 discontinuaciones (7 en el grupo de tratamiento activo y 4 en el grupo de placebo) obedecieron a efectos adversos; ningún paciente abandonó el estudio por falta de eficacia.

El análisis de eficacia se realizó en 216 pacientes (85%). La somnolencia basal fue intensa, con un tiempo promedio de latencia de sueño en el MSLT de 2.3 minutos en el grupo de armodafinilo y de 2.4 minutos en el grupo placebo. Los puntajes promedio de la KSS fueron de 7.4 y 7.3, respectivamente; el 87% de los pacientes tratados con armodafinilo y el 84% de los asignados a placebo tuvieron un puntaje basal en la KSS de 6 o más alto.

El armodafinilo mejoró el tiempo promedio de latencia de sueño (desde las 2:00 hasta las 8:00 h) de 3.1 a 5.3 minutos en la visita final, en comparación con un aumento de 0.4 a 2.8 minutos en los sujetos del grupo de control (diferencia en la modificación entre los grupos respecto de los valores basales, $p < 0.001$). El 79% de los pacientes que recibió armodafinilo presentó mejoras en la CGI-C en la visita final, en comparación

con el 59% de los del grupo asignado a placebo ($p = 0.001$). El aumento significativo en el tiempo promedio de latencia del sueño en el grupo de armodafinilo, respecto del grupo placebo, se comprobó en las valoraciones realizadas en las semanas 4, 8 y 12; las mejoras observadas en las sesiones individuales del MSLT en los 5 momentos de valoración en la visita final fueron más importantes en comparación con las registradas en el grupo placebo. El 57% de los pacientes tratados con armodafinilo refirió una mejoría importante o muy importante en la visita final, en comparación con el 36% de los sujetos asignados a placebo ($p = 0.002$). El porcentaje de pacientes con mejoría de la CGI-C, por lo menos mínima, fue mucho más alto en el grupo de armodafinilo que en el grupo placebo en la semana 4 (81% y 59%, respectivamente; $p < 0.001$), en la semana 8 (78% y 48%, en el mismo orden; $p < 0.001$) y en la semana 12 (78% y 56%, respectivamente; $p = 0.001$).

El nivel de somnolencia referido por los pacientes durante las noches de trabajo se redujo significativamente en los sujetos tratados con armodafinilo respecto de los asignados a placebo en todos los momentos de control.

El armodafinilo mejoró sustancialmente el puntaje promedio de la calidad del factor de memoria secundaria episódica respecto del placebo en cada control ($p < 0.001$ en las semanas 4 y 8; $p = 0.002$ en la semana 12; $p < 0.001$ en la visita final) y durante las primeras 4 pruebas en el estudio final de laboratorio ($p = 0.002$ a las 0:30 h; $p < 0.001$ a las 2:30 h; $p = 0.02$ a las 4:30 h; $p = 0.006$ a las 6:30 h). Para este factor, el armodafinilo mejoró sustancialmente la precisión de la memoria tardía de palabras respecto del placebo en cada control ($p = 0.02$ en la semana 4; $p = 0.006$ en la semana 8; $p = 0.02$ en la semana 12 y la semana final) y en las primeras 2 pruebas de la noche final ($p < 0.001$ a las 0:30 h; $p = 0.02$ a las 2:30 h).

Los tiempos basales promedio de la velocidad de la memoria fueron semejantes en los dos grupos. El armodafinilo se asoció con mejoras importantes respecto de los valores basales y el placebo en la semana 8 ($p = 0.02$) y en la semana 12 ($p = 0.01$); el cambio en la visita final no fue significativo ($p = 0.09$).

El armodafinilo mejoró sustancialmente la capacidad promedio de atención respecto de los valores basales en cada control ($p = 0.005$ en la semana 4; $p = 0.006$ en la semana 8; $p = 0.005$ en la semana 12; $p = 0.001$ en la visita final) y durante las primeras 4 pruebas en la noche final respecto del placebo ($p = 0.002$ a las 0:30 h; $p = 0.006$ a las 2:30 h; $p = 0.004$ a las 4:30 h y $p = 0.03$ a las 6:30 h). Para este factor, el armodafinilo mejoró considerablemente el tiempo simple de reacción respecto del placebo en todas las visitas ($p = 0.02$ en la semana 4; $p = 0.04$ en la semana 8; $p = 0.045$ en la semana 12; $p = 0.01$ en la visita final) y durante la segunda y la tercera prueba de la noche final ($p = 0.02$ a las 2:30 h; $p = 0.03$ a las 4:30 h). La continuidad de la atención mejoró en la visita final en los pacientes tratados con armodafinilo respecto del grupo placebo ($p < 0.001$); la diferencia entre los grupos fue significativa en la semana 8 ($p = 0.03$) y en la semana 12 ($p = 0.002$).

Los efectos adversos referidos por el 5% o más de los pacientes tratados con armodafinilo y más frecuentes en comparación con los sujetos que recibieron placebo fueron las cefaleas (12% y 10%, respectivamente), las náuseas (7% y 3%, en el mismo orden), la rinofaringitis (6% y 3%, en igual orden) y la ansiedad (5% y 2%, respectivamente). La mayoría de los efectos adversos

fue de intensidad leve a moderada. Los efectos adversos graves fueron más comunes en el grupo de tratamiento activo ($n = 12$) que en el grupo placebo ($n = 3$); la diarrea y el dolor lumbar fueron los efectos adversos más frecuentes en los pacientes que recibieron armodafinilo. Un efecto adverso grave en un paciente tratado con armodafinilo (ideación suicida en un paciente con antecedente de depresión) se consideró posiblemente relacionado con la medicación, en tanto que un caso de meningitis viral en el grupo placebo no se consideró vinculado al tratamiento.

Los cambios en los parámetros de laboratorio, los signos vitales, los hallazgos en el examen físico y la utilización concomitante de fármacos fueron similares en ambos grupos, a excepción de incrementos leves en los niveles de gamma-glutamyltransferasa (cambio promedio de 5.6 U/l en el grupo de armodafinilo y 0.9 U/l en el grupo placebo; $p = 0.10$) y un descenso en los niveles promedio de ácido úrico (cambio de -4.38 mg/l en el grupo de armodafinilo y -2.28 mg/l en el grupo placebo; $p = 0.10$). Los cambios promedio en las variables bioquímicas no se consideraron clínicamente relevantes; los niveles promedio se mantuvieron en el espectro de la normalidad. Se registraron cambios levemente más importantes en el recuento de linfocitos y plaquetas en los pacientes que recibieron armodafinilo en comparación con los asignados a placebo. No se observaron cambios significativos en los signos vitales a las 3 y 11 horas de recibir la medicación, ni a las 06:15 h luego de la polisomnografía diurna de la última visita. El armodafinilo no afectó las variables diurnas del sueño (latencia, duración y distribución de estadios) en comparación con el placebo.

Discusión y conclusión

Los resultados del presente estudio indicaron que, en los pacientes con TSTT, el tratamiento con armodafinilo mejoró la propensión al sueño, las mediciones subjetivas de SE, la memoria y la atención. Además, se registraron mejoras significativamente más importantes de la condición general en comparación con el placebo. En la mayoría de los casos, el armodafinilo aumentó el tiempo de latencia del sueño a más de 5 minutos; se considera que el tiempo de latencia ≤ 5 minutos refleja somnolencia intensa. Las mejoras se observaron en el primer estudio de laboratorio y persistieron durante toda la investigación. Los hallazgos confirmaron la hipótesis evaluada por los autores, ya que el armodafinilo incrementó en forma considerable el tiempo de latencia del sueño y mejoró la condición clínica de los pacientes.

La administración de 150 mg de armodafinilo mejoró considerablemente el tiempo de latencia del sueño nocturno, valorado con el MSLT, en 3.1 minutos en promedio en la visita final; las mejoras se observaron en las 5 sesiones de pruebas, entre la medianoche y las 8:00 h. La utilidad del MSLT se ha confirmado, también, en los pacientes con apnea obstructiva del sueño o narcolepsia y SE.

La SE puede comprometer el desempeño psicomotor y las funciones cognitivas, especialmente la memoria y la atención. En el presente estudio se aplicó el sistema CDR y se comprobó mejoras sustanciales de ambas funciones.

El tratamiento con 150 mg diarios de armodafinilo mejoró significativamente las variables de propensión al sueño, la somnolencia subjetiva, la memoria y la atención durante las noches de trabajo, sin comprometer el sueño durante el día. El fármaco es bien tolerado. En conjunto, los hallazgos sugieren que debería considerarse una opción terapéutica eficaz y segura para el tratamiento de la SE en los pacientes con TSTT.

Tolerabilidad del Armodafinilo en la Somnolencia Excesiva Asociada con Apnea Obstructiva del Sueño, Trastorno del Sueño por Turnos de Trabajo o Narcolepsia



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Tolerability and Efficacy of Armodafinil in Naïve Patients with Excessive Sleepiness Associated with Obstructive Sleep Apnea, Shift Work Disorder, or Narcolepsy: A 12-Month, Open-Label, Flexible-Dose Study with an Extension Period

de Schwartz JR, Khan A, Tiller J y colaboradores

integrantes de Integris Sleep Disorders Center, Oklahoma City; Northwest Clinical Research Center, Bellevue y otros centros participantes; EE.UU.

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por *Journal of Clinical Sleep Medicine* 6(5):450-457, Oct 2010

En general, el tratamiento con armodafinilo durante 12 meses o más es bien tolerado y mejora el estado de vigilia en los pacientes con somnolencia excesiva asociada con apnea obstructiva del sueño, trastorno del sueño por turnos de trabajo o narcolepsia, así como la condición clínica general.

Introducción y objetivo

La prevalencia estimada de somnolencia excesiva (SE) es de 24% a 36%. El trastorno afecta de manera considerable el desempeño en las actividades cotidianas, ya que dificulta el funcionamiento social, cognitivo y físico e incrementa el riesgo de accidentes en el hogar, en el trabajo y en la conducción de vehículos; de ahí la importancia de su reconocimiento, la identificación de las causas y el tratamiento apropiado.

La SE se produce en diversas enfermedades clínicas, por ejemplo, la apnea obstructiva del sueño (AOS), un trastorno caracterizado por el colapso recurrente de las vías respiratorias superiores, la disminución de la saturación de oxígeno arterial y los despertares frecuentes. El trastorno del sueño por turnos de trabajo (TSTT; turno nocturno o turnos rotativos) y la narcolepsia, un trastorno primario del sistema nervioso central, caracterizado por alteraciones durante el sueño con movimientos oculares rápidos, son otras enfermedades relacionadas con la SE.

Un porcentaje considerable de los pacientes con AOS tratados con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP [continuous positive airway pressure]) persiste con SE. Si bien la prevalencia exacta del TSTT no se conoce, se estima que hasta el 45% de los individuos que trabajan durante la noche o en turnos rotativos lo presentan. Todos los pacientes con narcolepsia presentan SE.

El armodafinilo, el isómero-R del modafinilo, tiene una vida media más prolongada, cercana a las 15 horas, en comparación con las 4 horas aproximadas del isómero-S del modafinilo; además, el índice de depuración es 3 veces más lento. El armodafinilo está indicado para el tratamiento de

la SE en los pacientes con AOS, TSTT o narcolepsia. Diversos estudios demostraron que, en estos casos, el armodafinilo mejora considerablemente el estado de alerta respecto del placebo.

El objetivo del presente trabajo fue analizar la eficacia y la tolerabilidad del armodafinilo, administrado durante 12 meses o más, en pacientes con SE que no recibieron el fármaco con anterioridad.

Pacientes y métodos

En el estudio de 12 meses, de diseño abierto y con dosis flexibles, se incluyeron pacientes con SE asociada con AOS, TSTT o narcolepsia, asistidos en 41 centros de los EE.UU. y Rusia. Los participantes estadounidenses pudieron ingresar más tarde en una fase de extensión. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, de 18 a 65 años, con SE y diagnóstico de AOS, TSTT o narcolepsia, según los criterios de la *International Classification of Sleep Disorders*.

Los pacientes con AOS debían haber recibido terapia estable con CPAP desde 4 semanas o más antes del estudio; el tratamiento, a juzgar por el profesional, debía ser eficaz. Durante un período de valoración de 2 semanas se confirmó el uso regular de CPAP (4 horas o más por noche, el 70% o más de las noches).

Los pacientes con TSTT debían referir SE o insomnio de 3 meses o más de duración; además, debía haber una asociación temporal entre los síntomas y el régimen laboral. En los pacientes con narcolepsia se permitió el uso de agentes anticonvulsivos que no agravaran la somnolencia. Todos los participantes debían tener 4 puntos o más en la *Clinical Global*

Impressions of Severity of Illness (CGI-S), completada por el profesional.

Los pacientes con AOS o narcolepsia recibieron inicialmente 100 mg diarios de armodafinilo, con aumento a 150 mg por día en el cuarto día; posteriormente, la dosis se ajustó hasta un máximo de 250 mg por día o se redujo a un mínimo de 100 mg diarios, según la tolerancia. En los pacientes con diagnóstico de TSTT, el armodafinilo se indicó solo en las noches de trabajo; la dosis inicial fue de 100 mg por día y las dosis máxima y mínima, de 250 mg y 100 mg diarios, respectivamente. Los pacientes debían tomar la medicación 30 a 60 minutos antes del comienzo del turno laboral nocturno, pero antes de las 23:00 h.

La tolerabilidad se determinó a partir de los efectos adversos, los estudios de laboratorio, los signos vitales, el electrocardiograma (ECG) y el examen físico. La *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I), valorada por el profesional, permitió conocer las mejoras en el estado clínico general en comparación con la CGI-S efectuada al inicio.

Los puntajes de la CGI-I determinan 7 categorías posibles de cambio: desde 1, mejoría muy importante, hasta 7, agravamiento muy importante. Los pacientes completaron la *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), que refleja la interferencia de la somnolencia en 8 situaciones de la vida cotidiana.

La mejoría en el estado de alerta se estableció en presencia de una reducción del puntaje en la escala total; la SE se define en los pacientes con un puntaje de 10 o más alto. La eficacia (puntajes de la CGI-I y la ESS total) se determinó en los meses 1, 3, 6, 9 y 12 y en la visita final con los datos de la última observación para los 12 meses o la fase de extensión. Las variables de eficacia fueron el porcentaje de pacientes con mejoría, al menos mínima, de la CGI-I, y, en los pacientes con AOS tratada y narcolepsia, el cambio en los puntajes de la ESS total respecto de los valores basales. El análisis de eficacia y seguridad se efectuó en los pacientes que recibieron, al menos, una dosis de armodafinilo.

Resultados

Se incorporaron en el estudio 328 pacientes: 170 con AOS, 108 con TSTT y 50 con narcolepsia. El 56% de ellos ($n = 183$) recibió tratamiento durante un año o más. Según los puntajes de la ESS, los pacientes con AOS o narcolepsia presentaban SE moderada o grave al comienzo del estudio. El porcentaje de pacientes graves, muy graves o extremadamente graves fue más alto en aquellos con narcolepsia (51%) en comparación con el grupo con AOS (33%) o TSTT (32%). El 43% de los participantes tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular; 69 de los 100 pacientes con hipertensión arterial tenían diagnóstico de AOS.

En el 46% de los pacientes, la dosis más frecuente de armodafinilo fue de 250 mg por día; el porcentaje fue más alto en los pacientes con narcolepsia (63%) en comparación con los sujetos con AOS (42%) y los pacientes con TSTT (44%); el 22%, 16% y 6% de los pacientes con AOS, TSTT y narcolepsia, respectivamente, recibieron 100 mg diarios de armodafinilo. La duración total promedio de exposición al fármaco fue de 309 días en los sujetos con AOS y de 312 días en aquellos con narcolepsia; en los pacientes con TSTT, la duración promedio de la participación en el estudio fue de 262 días.

Los efectos adversos referidos por el 5% o más de los pacientes fueron las cefaleas, el insomnio, las infecciones del

tracto respiratorio superior, las náuseas, los mareos, la ansiedad, la sinusitis, la rinofaringitis y la hipertensión arterial; la mayoría, de intensidad leve a moderada.

Se registraron 15 efectos adversos graves en 12 pacientes (AOS, $n = 7$; TSTT: $n = 5$); el investigador consideró 4 de ellos (embolia pulmonar, infarto agudo de miocardio, exacerbación de la depresión y dolor precordial inespecífico) posiblemente relacionados con el armodafinilo.

Cuatro pacientes presentaron efectos adversos graves (embolia pulmonar, infarto agudo de miocardio, depresión y esclerosis múltiple) que motivaron la interrupción del estudio. El tratamiento fue interrumpido por otros 3 pacientes como consecuencia de efectos adversos graves (dolor precordial no cardíaco, dolor precordial y exacerbación de la enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias). No se registraron defunciones.

Cuarenta y tres pacientes (13%; AOS, $n = 27$; TSTT, $n = 8$; narcolepsia, $n = 8$) abandonaron el estudio de 12 meses ($n = 41$) y la fase de extensión ($n = 2$) por efectos adversos; los más frecuentes fueron la cefalea y la ansiedad. Para la totalidad de la cohorte, la frecuencia cardíaca promedio fue algo más elevada en la visita final respecto de los valores basales; los cambios promedio en la presión arterial sistólica y diastólica fueron mínimos.

Dos pacientes con AOS presentaron alteraciones en el ECG (un caso de síndrome del QT prolongado y un sujeto con prolongación del QRS). Trece pacientes (11 con AOS y 2 con TSTT) presentaron intervalo QT corregido (QTc) > 450 ms en al menos un ECG; un paciente con AOS presentó QTc > 500 ms durante el tratamiento. Tres pacientes, todos con AOS, presentaron cambios en el QTc > 60 ms.

En la mayoría de los pacientes, la mejoría considerada por el profesional en la CGI-I fue, al menos, mínima. En la visita final, el 80% de los pacientes con AOS y el 84% de los sujetos con narcolepsia mostraron mejoría, por lo menos mínima, en la condición clínica general. Asimismo, el 98% de los pacientes con TSTT presentaron mejoría, por lo menos mínima, en la somnolencia durante las noches de trabajo, incluido el viaje hasta y desde el lugar de trabajo. En la visita final, el 68%, 72% y 80% de los pacientes con AOS, narcolepsia y TSTT, respectivamente, presentaron mejoría importante o muy importante.

El tratamiento con armodafinilo mejoró el estado de alerta en los pacientes con AOS o narcolepsia a partir del primer mes de tratamiento y durante todo el estudio, de acuerdo con las reducciones del puntaje de la ESS total. En los sujetos con AOS, la disminución fue de 7.3 puntos y en los pacientes con narcolepsia, de 4.7 puntos.

Discusión

A pesar de las diferentes causas que participan en la AOS, el TSTT y la narcolepsia, estos trastornos tienen como síntoma principal la SE. En este contexto, el armodafinilo mejoró, en todos ellos, esta manifestación clínica asociada con compromiso sustancial del desempeño en las actividades cotidianas y en la calidad de vida.

En la presente investigación, el perfil de tolerabilidad del armodafinilo fue cualitativamente similar al referido en los estudios clínicos a corto plazo; asimismo, los índices de interrupción del tratamiento como consecuencia de los efectos adversos (en general, del 13%) fueron similares o algo superiores a los de los trabajos de 12 semanas en los pacientes

con AOS y narcolepsia. Solo el 4% de los pacientes interrumpió la **terapia por falta de eficacia, un fenómeno que confirmó** la utilidad del armodafinilo para el tratamiento prolongado de la SE asociada con estos trastornos. Debido al uso de dosis flexibles, no fue posible analizar la posible relación entre la dosis y los efectos adversos. El diseño abierto de la investigación y la falta de utilización de mediciones objetivas de eficacia fueron otras limitaciones para tener en cuenta.

Conclusión

El tratamiento con armodafinilo fue bien tolerado. El fármaco mejoró el estado de alerta en los pacientes con AOS, TSTT o narcolepsia. También, mejoró la condición clínica general de los pacientes con AOS o narcolepsia. Los perfiles de tolerabilidad y eficacia fueron similares a los referidos en los estudios a corto plazo en pacientes con SE asociada con AOS, narcolepsia o TSTT.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com



**Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)**

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante. Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, septiembre de 2017. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.