

## **Eficacia del modafinilo como potenciador cognitivo en sujetos sanos** Effectiveness of modafinil like cognitive enhancer in healthy subjects

**Olivares Juan<sup>1</sup>, González-Hernández Jorge<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Interno de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

<sup>2</sup>Neurólogo; Hospital de Urgencia Asistencia Pública, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

### **HISTORIA**

A fines de los años 1970 la compañía farmacéutica francesa Lafon desarrolló una serie de compuestos bencidril-sulfinilo, entre ellos el adrafinilo, buscando un tratamiento experimental para la narcolepsia. El modafinilo es el principal metabolito del adrafinilo y ha sido aprobado en Francia desde 1994 bajo el nombre de Modiodal. En USA fue aprobado en diciembre de 1998 por la FDA, siendo distribuido como Provigil por la empresa Cephalon Inc. que obtuvo los derechos de Lafon (FDA 2006).

### **MECANISMO DE ACCIÓN**

El mecanismo de acción exacto del modafinilo no está del todo claro. La evidencia sobre sus efectos neurológicos se basa principalmente en modelos experimentales animales (Kumar 2008):

- **Vía noradrenérgica:**

Se ha demostrado un aumento de la acción de noradrenalina en la corteza prefrontal y en la vía inhibitoria del área ventrolateral preóptica (promotora del sueño), lo que explicaría en mayor parte su efecto potenciador de vigilia. No se ha encontrado que el modafinilo estimule directamente receptores adrenérgicos.

- **Vía GABA-érgica, glutamatérgica y serotoninérgica:**

Modafinilo elevaría los niveles de glutamato y serotonina mientras que disminuiría los de GABA en ciertas áreas del cerebro. Esto parecería tener un efecto “área-específico”, potenciando la vía ascendente de vigilia y disminuyendo la acción inhibitoria de los circuitos de sueño.

- **Vía orexinérgica:**

Modafinilo interactúa con neuronas orexinérgicas del cerebro (neurotransmisor potenciador de vigilia). Este efecto contribuiría al beneficio de la droga en pacientes con narcolepsia (deficientes en orexina).

- **Vía histaminérgica:**

La administración de modafinilo por vía intraperitoneal en ratas aumenta la actividad locomotora dependiente de histamina.

- **Vía dopaminérgica:**

Estudios iniciales mostraron que el modafinilo tendría baja afinidad por receptores de dopamina. Por otra parte la administración de drogas antidopaminérgicas no disminuye la hiperactividad que el modafinilo provoca en animales de experimentación. Sin embargo, ensayos más recientes demuestran elevación de los niveles de dopamina en corteza prefrontal y ganglios basales de animales tratados con modafinilo. Uno de los últimos trabajos en humanos (Volkow 2009) realizado en 10 pacientes masculinos sanos de distintas edades (23-46 años), mostró a través de tomografía con emisión de protones (PET) que el modafinilo en dosis clínicamente relevantes (200 y 400 mg vía oral) eleva significativamente los niveles extracelulares de dopamina bloqueando su transportador en putamen, caudado y núcleo accumbens. Estos hallazgos han provocado dudas respecto del potencial adictivo de la droga.

## **USOS PROBADOS**

Las siguientes patologías tienen aprobada la indicación de modafinilo por la FDA (Kumar 2008):

- **Narcolepsia:**

Estos pacientes se benefician con dosis de 200 a 400 mg para el manejo del sueño excesivo, pero no mejora la cataplexia.

- **Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS):**

En pacientes con sueño residual a pesar del uso óptimo del CPAP, modafinilo sería efectivo en dosis de 200 a 400 mg, pero no reduciría el riesgo cardiovascular asociado a la enfermedad, por lo que es importante no suspender el CPAP.

- **Trastorno del sueño en trabajos por turnos (del inglés “shift-work of sleep disorder”); SWSD):**

Su beneficio está menos estudiado, pero se recomienda utilizar 200 a 300 mg al día 1 hora previa al comienzo del trabajo nocturno.

## **EFFECTOS EN SUJETOS SANOS**

En los estudios que se refieren a efectos de modafinilo en sujetos sanos, lo más investigado es la cognición. Se suele clasificar a la población en pacientes “no privados de sueño” y otros con distintas condiciones como la privación de sueño y la inversión del ciclo sueño vigilia. Nos centraremos en los primeros ya que representan de mejor manera a un individuo que utiliza el medicamento sin indicación.

Varios estudios clínicos, randomizados, doble ciego, han investigado el efecto de modafinilo (en dosis de 100 mg, 200 mg o 4mg/kg) sobre la cognición en voluntarios no privados de sueño, sanos, jóvenes y ancianos, con resultados controvertidos; algunos han encontrado mejoría en la cognición y otros no. Los resultados dispares se deberían a limitaciones en los estudios tales como diferencias en los tiempos de aplicación, tipos de tests utilizados y tamaños muestrales pequeños (Kumar 2008).

En abril del 2005 se publicó un trabajo que incluye a 60 estudiantes voluntarios de edades entre 19 y 22 años (31 mujeres). Fueron randomizados a placebo, 100 mg o 200 mg de modafinilo. Una batería de tests cognitivos era aplicada a todos luego de 2 horas. No hubo efecto de modafinilo en tiempo de reacción y atención, memoria de trabajo espacial y memoria verbal episódica (recordar una historia), salvo en algunos puntos específicos de cada test con escaso beneficio. Tampoco hubo diferencia significativa entre los grupos al evaluar memoria a largo plazo, función ejecutiva, fluidez de categorías, habilidad visoespacial y constructiva. Los autores sugieren entonces que los beneficios del modafinilo no son claramente dosis-dependiente y serían insuficientes para considerarlo un potenciador cognitivo (Randall 2005).

También ha sido estudiado el efecto en el sueño de pacientes sanos. Un trabajo que incluyó 10 voluntarios jóvenes (36 años promedio) que durmieron en un laboratorio durante 12 noches seguidas, mostró que al administrar 100 o 200 mg de modafinilo 30 minutos antes de dormir (22:30 hrs) no se alteró la iniciación, arquitectura ni percepción de calidad del sueño demostrado con polisomnografía y escalas de autoevaluación. Tampoco se afectó el rendimiento matutino en tests psicométricos (Saletu 1989).

## **FRECUENCIA DE USO**

Según el Consejo Nacional para el Control de Estupefacientes (CONACE, Chile) en nuestro país no existen estudios sobre el consumo de modafinilo en la población (CONACE 2008).

En abril del 2008 la revista Nature publicó los resultados de una encuesta vía internet que fue respondida por 1400 personas de 60 países. El 20% de los encuestados declaró haber utilizado alguna vez un psicofármaco para potenciar su concentración o memoria, ya sea diaria (53), semanal (56), mensual (56) o anualmente (62). De ellos, un 44% optaba por el modafinilo (62% metilfenidato; 15% algún betabloqueador) (Maher 2008).

## **SEGURIDAD**

- **Efectos adversos:**

En un ensayo farmacocinético se randomizó 32 sujetos sanos a 4 grupos de dosis (200, 400, 600 u 800 mg) y placebo por 7 días. Un 85% de los pacientes con modafinilo reportaron por lo menos un efecto adverso (v/s 25% placebo), siendo la cefalea (34%), insomnio (21%) y palpitations (21%) los más frecuentes. En el grupo de 800 mg, 2 de 6 pacientes presentaron efectos adversos graves (alteraciones en el electrocardiograma y aumento significativo de la frecuencia cardiaca y presión arterial), por lo que se discontinuó este grupo al tercer día de tratamiento (Wong 1999).

Otro estudio evaluó los efectos adversos del modafinilo comparado con placebo en un total de 1261 pacientes con sueño excesivo secundario a SWSD, SAOS o narcolepsia. Las dosis fueron de 200, 300 o 400 mg al día (n=477, 90 y 367, respectivamente) con un seguimiento promedio de 56 días. El 90% de los efectos adversos ocurrieron durante las primeras 4 semanas de tratamiento. Fueron significativos comparados con placebo, en orden de frecuencia: cefalea (34%), náuseas (11%), nerviosismo (7%), ansiedad (5%), insomnio (5%), anorexia (4%), boca seca (4%) e hipertensión (3%). No hubo diferencia significativa en otros parámetros como frecuencia cardíaca, alteraciones al electrocardiograma o efectos en el sueño deseado (Roth 2007).

Reacciones cutáneas adversas a medicamento de distinta gravedad han sido descritas en relación al uso de modafinilo, como la necrosis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson. También casos de angioedema, anafilxis y reacciones de hipersensibilidad multiorgánica con un caso fatal reportado (Shire Canada Inc. 2007).

- **Potencial de abuso y adicción:**

No existen casos reportados de adicción a modafinilo ni efectos descritos con su discontinuación abrupta. Hay estudios placebo-controlados que lo comparan con metilfenidato y dexamfetamina mostrando resultados similares en varios tests objetivos y subjetivos de adicción a dosis mayores a 400 mg del medicamento (Kumar 2008). Además, el efecto dopaminérgico evidenciado por PET (Volkow 2009) plantea la posibilidad de un mayor potencial adictivo dada su acción similar a la cocaína sobre los núcleos de recompensa (accumbens).

## CONCLUSIONES

- El efecto noradrenérgico del modafinilo se considera su principal mecanismo potenciador de la vigilia. Sin embargo, estudios recientes sugieren que también podría haber un efecto dopaminérgico.
- Se requieren seguimientos de más largo plazo para evaluar el real riesgo de adicción. Pareciera que la dosis de uso frecuente en sujetos sanos (100 a 200 mg) tiene un bajo potencial adictivo en comparación con dosis más altas (800 mg).
- Con los datos actualmente disponibles, no es posible recomendar el uso de modafinilo como potenciador cognitivo en pacientes sanos, dada la insuficiente evidencia científica de su eficacia y la posibilidad de generar efectos adversos, a veces severos.
- En Chile no contamos con cifras que señalen la frecuencia de consumo informal de modafinilo. Dado que en otros países es frecuente, sería adecuado contar con estudios de población para evaluar la necesidad de medidas fiscalizadoras sanitarias.

## REFERENCIAS

- CONACE. Boletín Biblioteca Virtual. CONACE 2009 (web: <http://www.bibliodrogas.cl/bibliodrogas/boletines/BOLETIN%20ENERO%202009.pdf>)
- FDA. Over-the Counter Sale of Modafinil. FDA 2006 (web: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/06/dec06/122606/122606.htm>).
- Kumar R. Approved and Investigational Uses of Modafinil. An Evidence Based Review. *Drugs* 2008; 68 (13): 1803-1839.
- Maher B. Poll Results: Look who's Doping. *Nature* 2008; 452: 674-675.
- Randall DC, Viswanath A, Bharania P, et al. Does modafinil enhance cognitive performance in young volunteers who are not sleep-deprived? *J Clin Psychopharmacol.* 2005; 25: 175-9.
- Roth T, Schwartz J, Hirshkowitz M, Erman M, Dayno J, Arora S. Evaluation of the Safety of Modafinil for Treatment of Excessive Sleepiness. *JCSM* 2007; 3(6): 595-602.
- Saletu B, Frey R, Krupka M, et al. Differential effects of a new adrenergic agonist: modafinil and D-amphetamine on sleep and early morning behaviour in young healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res* 1989; 9(3): 183-95.
- Shire Canada Inc. Health Canada Endorses Safety Information on Modafinil (Alertec). *Doctor's Guide.* 2007. (web: <http://www.pslgroup.com/dg/219836.htm>).
- Volkow N; Fowler J; Logan J; et al. Effects of Modafinil on Dopamine and Dopamine Transporters in the Male Human Brain: Clinical Implications. *JAMA.* 2009; 301(11): 1148-1154.
- Wong YN, Simcoe D, Hartman LN, Laughton WB, King SP, McCormick GC, Grebow PE. A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose evaluation of the pharmacokinetics and tolerability of modafinil tablets in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1999 Jan; 39(1): 30-40.