

**EFFECTO DEL MODAFINILO EN LA HIPERSOMNIA DIURNA
EN PACIENTES CON SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA**

Poca V**, Fernández-Huerta JM*, Fernández-Solá J*, Garcia-Fructuoso FJ**

*Unidad de Fatiga Crónica. Hospital Clínic. Barcelona

**Unidad de Fatiga Crónica Clínica CIMA. Barcelona.

Todos los autores han participado de forma similar en el trabajo.

Remitir correspondencia a:

Dra. Violant Poca

Servicio de Reumatología. Clínica CIMA.

Manuel Girona, 33. 08034. Barcelona

Telf: 93. 5522700

E-mail: violant.poca@cimaclinic.com

ABSTRACT:

Fundamento y objetivo: En el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) existe con frecuencia somnolencia diurna. El modafinilo es un estimulante del sistema nervioso central que mejora el sueño diurno en la narcolepsia y otras alteraciones centrales del ritmo sueño-vigilia como sucede en el SFC.

Pacientes y método: Estudio observacional del efecto del modafinilo en 31 pacientes afectados de SFC con hipersomnia diurna. El grado de somnolencia se cuantificó mediante la Stanford Sleepiness Scale (SSS) en tres franjas horarias (9 AM, 15 PM y 21 PM). Se valoró la mejoría del paciente mediante una escala de valoración analógica (EVA) y también los efectos secundarios del tratamiento

Resultados: El tratamiento con modafinilo mejoró una media del 25% la puntuación global de somnolencia diurna medida en la escala SSS en pacientes con SFC. Esta mejoría se mantuvo en cada una de las tres franjas horarias diurnas estudiadas, siendo el punto de máxima mejoría la franja horaria más afectada (15 h PM). En la valoración de mejoría subjetiva de la somnolencia con la escala EVA, también se objetivó una mejoría del 29% de la puntuación tras tratamiento con modafinilo. En un 67% de casos se observó algún efecto secundario relacionado con la medicación. Cinco pacientes (14%) abandonaron el estudio. En el resto, esos efectos secundarios fueron leves (ansiedad, irritabilidad, crisis de angustia y palpitaciones) y no obligaron a modificar o suspender el tratamiento. En estos pacientes, no se modificó la calidad del sueño nocturno, sino sólo sobre la somnolencia diurna.

Conclusiones: Modafinilo es efectivo en el tratamiento de la somnolencia diurna en pacientes con SFC. Sin embargo, debe seleccionarse a los pacientes candidatos a realizar este tratamiento y debe controlarse la frecuente aparición de efectos secundarios.

Palabras clave: Síndrome de Fatiga Crónica, Somnolencia diurna, Modafinilo.

INTRODUCCION.

El Síndrome de Fatiga Crónica es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de fatigabilidad tanto física como neurocognitiva a pequeños esfuerzos que persiste a lo largo del tiempo y se vuelve insuperable e invalidante para el paciente (1,2). Su etiología es desconocida, y se diagnostica por la aplicación de criterios clínicos consensuados, siendo actualmente vigentes los del Center of Disease Control (Atlanta, USA, Fukuda et al, 1994) (3). Actualmente no se dispone de ningún tratamiento etiológico, sólo sintomático y de baja efectividad, siendo la terapia conductual cognitiva y el ejercicio físico progresivo adaptado las estrategias que mejor consiguen estabilizar la sintomatología de los pacientes (4,5).

Una de las características de esta enfermedad es la presencia de frecuente co-morbilidad (1) . Estos otros síntomas asociados a la fatiga frecuentemente incrementan la sintomatología que presentan estos pacientes y empeoran su calidad de vida. Entre ellos, uno de los más frecuentes es el trastorno del ritmo y de la calidad del sueño. En el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) existe con frecuencia alteración del ritmo del sueño, que afecta tanto a la calidad del sueño nocturno, como a la presencia de somnolencia diurna (6). La incidencia de esta hipersomnia se ha valorado en aproximadamente un 12% de pacientes. Este fenómeno de somnolencia diurna contribuye a aumentar la fatiga e inactividad de estos pacientes. Respecto al insomnio nocturno, se han sugerido diferentes medidas sintomáticas, cuya efectividad es moderada (4). Sin embargo, no se han propuesto medidas claras de abordaje de la somnolencia diurna asociada a SFC, por lo que sería de interés disponer de estrategias que permitiesen mejorar esta importante co-morbilidad.

El modafinilo, 2-(difenilmetilsulfinil)acetamida, es una sustancia que actúa como estimulante del sistema nervioso central promoviendo la vigilia sin intensificar la actividad motora (7,8). Su mecanismo de acción es poco conocido, pero difiere del resto de psicoestimulantes (anfetamina, metilfenidato), pues no actúa como agente dopaminérgico y su acción se limita a nivel subcortical hipotalámico, incrementando la proporción de las ondas α y reduciendo las ondas δ y ν , aumentando así el nivel de vigilia (8). Ha demostrado que mejora el perfil de sueño diurno, con resultados constatados en la narcolepsia (8,9), y otras

causas de alteración central del ritmo de sueño-vigilia como sucede en el SFC (1-3). Asimismo, se ha propuesto que puede incluso mejorar otras causas de fatiga anormal como la que se presenta en la enfermedad de Parkinson (10), esclerosis múltiple (11,12) y en la miastenia gravis (13). Por otra parte, presenta un perfil neuroquímico con bajo potencial de abuso, tolerancia y sin riesgo de adicción (14), aunque estos efectos secundarios podrían ser previsiblemente mayores en los pacientes afectados de SFC. El presente estudio evalúa el efecto del modafinilo en la somnolencia diurna de los pacientes afectados de SFC, así como los posibles efectos secundarios que pueda producir en su administración.

PACIENTES Y MÉTODO:

En un colectivo de pacientes con SFC se ha realizado un estudio clínico de tipo naturalístico-observacional en dos fases, una previa y otra post tratamiento con modafinilo. Inicialmente valoró la situación basal de somnolencia diurna de los pacientes según la escala de valoración de Stanford (Stanford Sleepiness Scale-SSS) (15,16). En una segunda fase se ha valorado el potencial efecto beneficioso que el tratamiento con modafinilo tiene sobre la somnolencia diurna en base a las diferencias en la escala SSS, la potencial presencia de efectos secundarios y la impresión subjetiva de mejoría del parámetro somnolencia diurna mediante la aplicación de una escala analógica (EVA) autoadministrada por el paciente

Pacientes.

Durante un período de 3 meses (Septiembre-Diciembre 2004), se evaluó de forma consecutiva a todos los pacientes que consultaron tanto en la Unidad de Fatiga Crónica del Hospital Clínic como en la de la Clínica CIMA de Barcelona por presentar fatiga invalidante de más de 6 meses de evolución. Se incluyeron en el estudio a los pacientes que fueron diagnosticados de Síndrome de Fatiga Crónica según los criterios de Fukuda et al, (CDC 1994) (3), que presentaban el síntoma hipersomnia diurna y que desearon participar en el mismo. Se excluyeron a los pacientes que no deseaban participar en el estudio, a los que presentaban algún criterio de exclusión para el diagnóstico de SFC, a los que seguían tratamiento antidepressivo por la posible influencia o modificación respecto al efecto del modafinilo y a los afectados de enfermedades concurrentes que contraindicaban el tratamiento con modafinilo como situaciones de angustia no controlada o crisis de pánico, embarazo, insuficiencia hepática o renal graves.

Método.

A todos ellos se les realizó el protocolo de estudio habitual de SFC, con recogida de datos epidemiológicos, clínicos y analíticos que permiten un correcto diagnóstico diferencial y definición de caso de enfermedad (1-3). Sólo se incluyó a los pacientes que reunían los criterios de caso de SFC según los criterios de Fukuda et al, cumplían la normativa del Center of .Disease .Control, Atlanta, U.S.A (3) y que voluntariamente aceptaron participar en el estudio. A todos los pacientes se les explicó la naturaleza del estudio, así como posibles efectos secundarios previsibles con el tratamiento y se les solicitó su consentimiento informado para participar en el mismo.

A cada paciente se le realizó un cálculo del grado de alteración del sueño diurno (aplicable a las 16 horas diurnas) durante siete días consecutivos en situación basal, sin tratamiento. La valoración del grado de somnolencia se realizó en base a la respuesta a la Stanford Sleepiness Scale (SSS) (15,16). Esta escala puntúa de 1 a 8 los diferentes estados de somnolencia, siendo 1 cuando el paciente estaba completamente despierto, activo y vital y 8 cuando estaba durmiendo. La escala se recogió en tres momentos diferentes del día (al levantarse a las 9 h AM, después de comer a mediodía, a las 15 h PM y por la noche después de cenar a las 21 h PM).

El índice de somnolencia se calculó mediante valoración de la mediana de puntuación de los valores obtenidos en la escala de somnolencia en los tres momentos de cada día durante los siete días consecutivos referidos. Por lo tanto, se disponía de un total de 21 medidas diferentes de la escala de somnolencia en cada paciente en cada una de las dos fases de estudio.

A todos los pacientes se les mantuvo durante el período de estudio su tratamiento sintomático habitual para el SFC, incluyendo los fármacos hipnóticos que tomaban habitualmente. Asimismo, se mantuvo el mismo grado de ejercicio físico que realizaban habitualmente, tipo de dieta y tratamientos de soporte fisioterápico o psicológico.

Asimismo, se valoró el grado de afectación clínica de gravedad progresiva del SFC en la escala clínica de repercusión funcional, graduada de (I a IV)- Tabla I (17)-, y también la presencia y tipo de comorbilidad asociada al SFC (fibromialgia, síndrome seco, distimia,

colon irritable, dismenorrea, tiroiditis), para su posible correlación con el grado de somnolencia de los pacientes como en la respuesta al tratamiento.

El tratamiento con modafinilo se realizó mediante la prescripción de la única presentación comercializada en España (Modiodal ®, Noventure-Italfarmaco, Madrid). Se inició en todos los pacientes de forma homogénea con una dosis de 25 mg por la mañana al levantarse, que se aumentó al cabo de 7 días a 25 mg mañana y mediodía y a 50 mg mañana y mediodía si el paciente lo toleraba. El tratamiento se mantuvo durante un período de tres meses. Se valoró la tolerancia del paciente al tratamiento, con especial incidencia de efectos secundarios como las palpitaciones o la precipitación de angustia. Si estos efectos eran intensos o persistentes se interrumpía el tratamiento.

Al finalizar el estudio, se realizó una nueva valoración durante siete días del grado de somnolencia diurna con la misma escala SSS durante un periodo de 7 días consecutivos en las tres mismas franjas horarias. Además, se solicitó la impresión subjetiva de mejoría del paciente respecto al síntoma somnolencia diurna en una escala de valoración analógica (EVA) autoadministrada, con puntuaciones del 0 a 10, siendo la puntuación 0 ausencia de mejoría y 10 resolución absoluta del síntoma.

Se recogieron y valoraron posibles efectos secundarios e intolerancia, así como los datos y motivos de abandono del tratamiento. Finalmente, se valoró al finalizar el estudio el grado de afectación de los pacientes en la escala clínica de 4 grados.

Estudio estadístico.

Los datos obtenidos se incluyeron en una base de datos y se analizaron con un paquete estadístico SPSS. Se analizó la homogeneidad de los valores y la variabilidad de las puntuaciones obtenidas en los diferentes valores mediante análisis múltiple de la varianza (ANOVA). Se asumió un nivel de riesgo del 5% y un nivel de confianza del 95,0%.

Se analizaron las puntuaciones obtenidas en la escala SSS antes y después de la administración del tratamiento con modafinilo. Asimismo, se valoró la variabilidad de las puntuaciones de la escala SSS en las tres diferentes franjas horarias estudiadas (8,15,21 h) comparando antes y después del tratamiento. Finalmente se analizó también la variabilidad existente entre las medias de los grupos con presencia o ausencia de co-morbilidad mediante contraste múltiple de rangos.

RESULTADOS:

Se evaluaron en el estudio un total de 46 pacientes que consultaron de forma consecutiva por fatiga invalidante de más de 6 meses de evolución y que fueron finalmente diagnosticados de Síndrome de Fatiga Crónica definido según los criterios de caso del CDC (Fukuda 1994) (3). De ellos 6 fueron excluidos por no querer participar en el estudio, y 4 por presentar incompatibilidad potencial con el tratamiento con modafinilo. A lo largo del mismo, 5 pacientes (31%) presentaron intolerancia al tratamiento, con crisis de angustia que impedía la continuidad del tratamiento y fueron excluidos. Por ello, se evaluaron finalmente un total de 31 pacientes. Dieciséis de ellos fueron atendidos en la Unidad de Fatiga Crónica del Hospital Clínic y los otros 15 en la de la Clínica CIMA.

Su edad media era de $40,1 \pm 11,2$ años. Nueve (29%) eran varones y 22 (71%) eran mujeres. El grado medio de fatiga de estos pacientes valorado en la escala de repercusión funcional sobre 4 grados potenciales de afectación fue de $2,3 \pm 0,6$, lo que representa una afectación media-grave de la enfermedad. Un 76% de pacientes presentaba algún tipo de co-morbilidad asociada al SFC. En la Tabla 2 se relaciona los principales tipos de co-morbilidad y su frecuencia relativa de presentación.

A lo largo del tratamiento, cinco pacientes (14% de los inicialmente seleccionados) tuvieron que abandonar el tratamiento por presentación de crisis de angustia. De los 31 pacientes que completaron el estudio, se observaron efectos secundarios del tratamiento con modafinilo en 20 pacientes (65%), siendo los más frecuentes ansiedad, palpitaciones, sudoración, parestesias distales, sequedad ocular e insomnio nocturno. En 16 casos (52%) estos efectos fueron leves. En 4 pacientes (13%) no se pudo conseguir llegar a la dosis completa prevista de tratamiento (100 mg), de ellos en 3 casos no se consiguió superar la dosis inicial de 25 mg/ día y en un caso la de 50 mg/día de modafinilo, pero sin necesidad de abandonar el estudio

En la Tabla 3 se refieren los valores de puntuación de la variable somnolencia diurna antes y después del tratamiento en la Stanford Sleepiness Scale en cada una de las tres franjas horarias estudiadas. Las medias de puntuaciones obtenidas en las evaluaciones a cada una de las tres horas (9 AM, 15 PM y 21 PM) fueron significativamente diferentes unas de otras. Comparando los valores de la SSS medios obtenidos antes y después de la aplicación del tratamiento con modafinilo, se objetivó una mejoría significativa en el control del síntoma hipersomnia en las tres franjas horarias valoradas ($p < 0.01$ en todas ellas). Los valores medios combinados de las tres franjas variaron entre 5.06 ± 0.11 puntos antes del tratamiento y 3.78 ± 0.11 puntos después del tratamiento ($p < 0.001$), lo que supone una disminución relativa del 25 % de la puntuación global en la escala SSS. La franja horaria en que existía un mayor grado de somnolencia era la de las 15 horas P.M., seguida de las 9 horas A.M. y la de las 21 hora PM, tanto antes como después del tratamiento. También fue en la franja horaria de las 15 horas P.M. donde se objetivó una mayor respuesta al tratamiento con modafinilo (29% de disminución en la puntuación de la escala SSS), con similar mejoría en las dos otras franjas (23%).

En la valoración global del estado de hipersomnia diurna tras tratamiento con modafinilo realizada por el paciente mediante la aplicación en la escala de valoración analógica autoadministrada (EVA), se objetivó también una mejoría significativa, con una puntuación media de mejora en esta escala de $2,90 \pm 1,07$ puntos (rango 1-5 puntos, $p < 0.001$).

Respecto a las modificaciones del sueño nocturno, en 14 casos se produjo una mejora leve, y en dos casos (6%) se incrementó el insomnio nocturno durante el tratamiento con modafinilo. Ocho pacientes siguieron el tratamiento previo con hipnóticos (benzodiazepinas 3, amitriptilina 2, y un caso de citalopram, zolpidem y zeleplon respectivamente). Las características de este subgrupo no fueron diferentes a las que no tomaban fármacos hipnóticos en ninguna de las variables analizadas.

Veinticuatro de los 31 pacientes incluidos (77%) presentaron algún tipo de co-morbilidad asociada al SFC, siendo la fibromialgia (65%), colon irritable (52%), síndrome seco (35%), la dismenorrea-endometriosis (32%) y tiroiditis (23%) las más frecuentes. La presencia de alguno de los tipos de co-morbilidad citados no influyó en el grado de somnolencia basal de los pacientes ni modificó la respuesta al tratamiento con modafinilo.

Al finalizar el estudio, la afectación respecto a la fatiga crónica valorada en la escala clínica sobre 4 grados de afectación progresiva (Tabla 1), no se había modificado de forma significativa ($2,3 \pm 0,6$ versus $2,5 \pm 0,5$, $p = n.s.$).

DISCUSION

En este estudio se objetiva que el tratamiento con modafinilo administrado en dosis progresivas hasta 100 mg/ día durante un período de tres meses es capaz de mejorar significativamente la somnolencia diurna medida con la escala SSS (15,16) en pacientes con Síndrome de Fatiga Crónica (SFC). Esta mejoría, que supone una reducción media del 25% en la puntuación global en esta escala, y se mantuvo en cada una de las tres franjas horarias diurnas estudiadas (9 AM, 15 PM y 21 PM). El punto de máxima mejoría fue la franja horaria más afectada por este síntoma (15 h PM). En la valoración subjetiva del síntoma somnolencia diurna mediante escala EVA, modafinilo también consiguió una mejoría del 29% respecto a la situación previa al tratamiento. Estos resultados están en concordancia con los obtenidos con este tratamiento en otras causas de somnolencia de origen central (8-13).

Como era previsible, durante el tratamiento con modafinilo, se observaron frecuentes efectos secundarios. Ello llevó al abandono del tratamiento en 5 casos (14% de los pacientes inicialmente seleccionados), que se excluyeron del estudio. Un total de 20 pacientes, (69% de los que finalizaron el estudio) presentaron algún efecto relacionado con la medicación. En 16 pacientes (52%), estos efectos secundarios fueron ocasionales y leves, y no obligaron a modificar la dosis ni suspender el estudio. Los principales efectos secundarios observados fueron los episodios de ansiedad, irritabilidad, crisis de angustia y palpitaciones. En cuatro casos (13%) se tuvo que limitar la dosis de modafinilo administrada sin suspender el estudio. Un dato destacable es que el tratamiento con modafinilo no modificó la calidad del sueño nocturno en estos pacientes, sino sólo sobre la somnolencia diurna. Sólo dos pacientes (6%) refirieron interferencia leve con el sueño nocturno durante el tratamiento con modafinilo.

Sin embargo, es destacable que el tratamiento con modafinilo no influyó sobre la escala clínica de fatiga de esos pacientes, por lo que no sería un tratamiento adecuado a los pacientes con SFC sin somnolencia diurna.

La frecuente presencia de co-morbilidad que se observó en el presente estudio (76% de casos), es un hecho frecuente en esta enfermedad, sobre todo en los pacientes que llevan un tiempo prolongado de evolución de la misma (1,18). Sin embargo, la coexistencia de estas otras enfermedades asociadas al SFC como la fibromialgia, síndrome seco, dismenorrea o colon irritable no se relacionó con la presencia basal de somnolencia y no modificó la respuesta al modafinilo sobre la somnolencia diurna.. Ello nos hace suponer que probablemente cada uno de estas situaciones pueda tener un mecanismo diferente de acción patogénica, no relacionados con el de la somnolencia diurna.

El síndrome de Fatiga Crónica es una enfermedad de difícil manejo terapéutico al no existir ningún tratamiento etiológico y los sintomáticos son de baja eficacia (4). De hecho, en la historia natural, la fatiga tiende a persistir de forma crónica e invalidante (17). Por ello, es importante valorar todos los aspectos de co-morbilidad asociados que puedan influenciar en la calidad de vida de esos pacientes (1-3). La somnolencia diurna es uno de los factores que más contribuye a empeorar la calidad de vida en los pacientes con SFC (6), por lo que se deben buscar estrategias de tratamiento sintomático de la misma (1).

En este estudio corroboramos que el tratamiento con modafinilo es útil en la mejoría de la somnolencia diurna en pacientes con SFC sin modificar el sueño nocturno ni el grado de fatiga de los mismos. Sin embargo, los efectos secundarios objetivados con este tratamiento, aunque la mayoría son leves, llegan hasta el 69% de casos. Para evitarlos, es importante seleccionar correctamente a los pacientes y valorar sus posibles contraindicaciones. Asimismo, es necesario realizar un control evolutivo durante el curso del tratamiento para la detección precoz de los efectos secundarios, hecho que pueden obligar a la retirada del tratamiento o a reducir la dosis administrada.

Tabla 1. Escala de valoración clínica de afectación funcional en el Síndrome de Fatiga Crónica (17).

-
- Grado I:** El enfermo presenta fatiga ocasional u oscilante, sin limitación significativa (< 50%) en actividad laboral y actividades de vida diaria (AVD).

 - Grado II:** Presencia de fatiga persistente, oscilante pero sin mejoría, con marcada repercusión (> 50%) en actividad laboral y también en AVD

 - **Grado III:** Fatiga marcada que no permite ni ocasionalmente hacer ninguna actividad laboral y que le limita en más de un 80% la autonomía en las AVD

 - **Grado IV:** Fatiga extrema que precisa de la ayuda de otras personas para las actividades personales básicas y que imposibilita la autonomía en las AVD
-

Tabla 2.- Co-morbilidad presente en los 31 pacientes con Síndrome de Fatiga Crónica y somnolencia diurna.

TIPO DE CO-MORBILIDAD	Número de pacientes	Porcentaje del total
FIBROMIALGIA	20	65%
SINDROME SECO	11	35%
COLON IRRITABLE	16	52%
DISMENORREA/ENDOMETRIOSIS	10	32%
TIROIDITIS	7	23%
OTROS:	12	39%
Hipotensión ortostática	1	
Síndrome ansioso	4	
Distimia/Depresión	5	
Obesidad	1	
Sd Apneas Obstructivas del Sueño (SAOS)	1	

Tabla 3.- Variaciones del estado de somnolencia diurna según la escala SSS* en 31 pacientes afectados de Síndrome de Fatiga Crónica tratados con modafinilo.

FRANJA HORARIA	Puntuación SSS antes del tratamiento	Puntuación SSS después del tratamiento	Cambio (%)	Significación (p)
9 h A.M.	4,86 ± 1,68	3,73 ± 1,30	23%	P = 0.089
13 h A.M.	6,25 ± 1,31	4,45 ± 1,66	29%	P < 0,001
21 h P.M.	4,07 ± 1,08	3,15 ± 1,08	23%	P = 0.0038

Valores combinados de las 3 franjas	5,06 ± 0,11	3,78 ± 0,11	25%	P < 0.001
--	--------------------	--------------------	------------	---------------------

* **Stanford Sleepiness Scale (16,17)**

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Carruthers BM, Kumar-Jain A, De Meirleier KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner M et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical working case definition and treatment protocols. *J Chron Fatig Synd* 2003; 11: 7-115
- 2.- Alijotas J, Alegre J, Fernández-Solà J, Cots JM, Panisello J, Peri JM, Pujol R. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome de fatiga crónica en Catalunya. *Med Clin (Bar)* 2002; 118: 73-76.
- 3.- Fukuda K, Straus S E, Hickie I, Sharp CH, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121:953-959.
- 4.- Whiting P, Bagnall AM, Sowden AJ, Cornell JE, Mulrow CD, Ramirez G. Intervention for the treatment and management of chronic fatigue syndrome. *JAMA* 2001;19;286:1360-1368.
- 5.- Deale A, Husain K, Chalder T, Wessly S. Long-term outcome of cognitive behavior therapy versus relaxation therapy for chronic fatigue syndrome: a 5 - year follow - up study. *Am J Psychiatry* 2001;158:2038-2042.
- 6.- Buchwald D, Pascualy R, Bomabrdier C, Kith P. Sleep disorders in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994; 18 (Suppl I): S68-S72.
- 7.- Robertson P, Hellriegel ET. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 123-137.
- 8.- U.S. Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence of narcolepsy. *Ann Neurol* 1998; 43: 88-97.
- 9.- U.S. Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence. *Neurology* 2000; 54: 1166-1175.
- 10.- Happe S, Pirker W, Saunter C, Klash G, Zeitlhofer J. Successful treatment of excessive daytime sleepiness in Parkinson's diseases with modafinil. *J Neurol* 2001; 248: 632-634.
- 11.- Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Progil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two-centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psych* 2001; 72: 179-183.

- 12.- Tellez N, Montalán X. Modafinilo y fatiga en esclerosis múltiple. *Neurología*. 2004; 19: 434-437.
- 13.- Lechin F, van der Dijs B, Pardev-Maldonado B, John E, Jimenez V, Orozco B, Baez S, Lechin ME. Enhancement of noradrenergic neural transmission: an effective therapy of myasthenia gravis: a report of 52 consecutive patients. *J Med* 2000; 31: 333-361.
- 14.- Miltler MM, Hars J, Hirshkowitz M, Guilleminault C. Long-term efficacy and safety of modafinil for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy. *Sleep Medicine* 2000; 1: 231-243.
- 15.- Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: A new approach. *Psychophysiology* 1973; 10: 431-436.
- 16.- Yang CM, Liu FW, Spielman AJ. A standard proceeding enhances the correlation between subjective and objective measures of sleepiness. *Sleep* 2004; 15: 329-336.
- 17.- Fernandez-Solà J. Sobrevivir al Cansancio. Una aproximación al Síndrome de Fatiga Crónica. Ed Viena, Oxis. Barcelona 2004.