



USO DE MODAFINILO COMO PATENCIADOR COGNITIVO EN PERSONAS SANAS

Trabajo de Fin de Grado

Autora: Sanju Tavío García

Facultad de Farmacia, Universidad de La Laguna

Tutores: Luis García Hernández-Abad y Ibrahim González Marrero

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
ABREVIATURAS.....	4
1. INTRODUCCIÓN	6
1.1 Definición de nootrópico	6
1.2. Clasificación de los nootrópicos	6
1.3. Modafinilo usado como nootrópico.....	7
2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS.....	12
3. METODOLOGÍA.....	13
4. RESULTADOS.....	14
5. DISCUSIÓN	18
6. CONCLUSIONES	19
7. BIBLIOGRAFÍA	20
ANEXO I	24

RESUMEN

Los nootrópicos son compuestos que mejoran las capacidades cognitivas y de aprendizaje en los seres humanos. Se clasifican según el neurotransmisor, los mecanismos de transducción y los efectos en el flujo sanguíneo cerebral. El modafinilo (MOD) es uno de los nootrópicos más estudiados y controvertidos. Actúa como un inhibidor débil de la recaptación de dopamina y puede aumentar las concentraciones de serotonina y norepinefrina en el cerebro. Tiene un efecto estimulante sin causar efectos eufóricos asociados con las drogas estimulantes tradicionales. Los efectos adversos pueden incluir cefaleas, disminución del apetito, nerviosismo, insomnio y visión borrosa. El uso de modafinilo y otros nootrópicos por parte de estudiantes universitarios ya sea por motivos de experimentación, de aumento de la atención, de la concentración o de rendimiento académico, está en aumento. En España, el modafinilo está aprobado para el tratamiento de la narcolepsia y solo se puede obtener con receta médica. Existen preocupaciones éticas y médicas relacionadas con el uso no indicado de medicamentos recetados para mejorar el rendimiento cognitivo en el ámbito académico. Se ha realizado una revisión bibliográfica de ensayos clínicos para discernir si existe evidencia científica sobre los supuestos efectos beneficiosos del MOD en diferentes funciones cerebrales con la concentración, rendimiento, velocidad procesamiento de información. Los resultados mostraron efectos positivos del MOD sobre las capacidades cognitivas y el aprendizaje.

Se necesita más investigación para comprender cómo estas actitudes influyen en el uso de nootrópicos y las actitudes hacia el rendimiento académico.

Palabras clave: *Modafinilo, nootrópico, potenciador cognitivo, personas sanas.*

ABSTRACT

Nootropics are compounds that enhance cognitive and learning abilities in humans. They are classified according to neurotransmitter, transduction mechanisms and effects on cerebral blood flow. Modafinil (MOD) is one of the most studied and controversial nootropics. It acts as a weak dopamine reuptake inhibitor and can increase serotonin and norepinephrine concentrations in the brain. It has a stimulant effect without causing euphoric effects associated with traditional stimulant drugs. Adverse effects may include headaches, decreased appetite, nervousness, insomnia and blurred vision. The use of MOD and other nootropics by university students, whether for experimentation, increased attention, concentration or academic performance, is on the rise. In Spain, MOD is approved for the treatment of narcolepsy and is only available by prescription. There are ethical and medical concerns related to the off-label use of prescription drugs to improve cognitive performance in the academic setting. A literature review of clinical trials has been conducted to discern whether there is scientific evidence on the purported beneficial effects of MOD on different brain functions with concentration, performance, information processing speed. Although the results showed positive effects of MOD on cognitive abilities and learning.

More research is needed to understand how these attitudes influence nootropic uses and attitudes towards academic performance.

Key words: *Modafinil, nootropic, cognitive enhancer, healthy people.*

ABREVIATURAS

MPH: Metilfenidato

MOD: Modafinilo

CAF: Cafeína

EA: Enfermedad de Alzheimer

RCT: Ensayo Controlado Aleatorizado

fMRI: Resonancia Magnética Funcional

SNC: Sistema Nervioso Central

FDA: Food and Drug Administration

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

R3H: Receptores de Histamina 3

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición de nootrópico

Los nootrópicos se definen como un grupo variado de compuestos que tienen la facultad de mejorar las capacidades cognitivas y de aprendizaje en los seres humanos, este concepto fue dado por primera vez por Cornelius E. Giurgea en 1972 (Giurgea, 1972). Conocidos también con el nombre de *Cognitive enhancers*, actualmente, también se pueden definir sustancias que desarrollan o mejoran el control cognitivo, mejorando los sistemas de procesamiento de información tanto internos como externos (Frank et al., 2002). Estas sustancias son de uso común en pacientes que presentan sus funciones cognitivas alteradas para producir una mejora en las capacidades cognitivas, son usadas en personas sanas gracias a su capacidad para incrementar la memoria y la inteligencia (Schifano et al., 2022).

1.2. Clasificación de los nootrópicos

Según Malík, y Tlustoš, los nootrópicos se pueden clasificar de la siguiente manera (Malík, y Tlustoš, 2022), recogida en la tabla 1:

	Año	Nº moléculas	Clasificación
Froestl et al., 2012	2012	1705	Neurotransmisores Mecanismo de traducción Flujo sanguíneo cerebral
Napoletano et al., 2020	2020	142	Plantas/ hierbas Medicamentos recetados Psicoestimulante

Tabla 1. Clasificación de nootrópico. (Fuente: elaboración propia).

- Froestl et al. propusieron una clasificación de 1705 moléculas como agentes nootrópicos, con un alto porcentaje de inhibidores de la agregación de β -amiloide y moléculas en ensayos clínicos interrumpidos. Los compuestos nootrópicos se pueden clasificar según el neurotransmisor (es decir, moduladores colinérgicos, aminas biogénicas y neuropéptidos), mecanismos de transducción (como serían psicoestimulantes, aminoácidos excitadores) y efectos en el flujo sanguíneo cerebral. Algunos de los compuestos más mencionados incluyen metilfenidato,

MOD, piracetam y sales/mezclas de anfetamina. También se mencionan corticosteroides, sedantes, bloqueadores beta, vitamina E, estrógenos, entre otros (Froestl et al., 2012).

- De manera más reciente Napoletano et al. clasificaron 142 moléculas identificadas por los e-psychonauts (sujetos que experimentan intencionalmente estados alterados de conciencia inducidos por drogas) como nootrópicos, agrupándolos en categorías como productos de plantas/hierbas, medicamentos recetados, incluyendo el modafinilo (MOD), psicoestimulantes (incluidos derivados de MOD no autorizados como medicamentos recetados) (Napoletano et al., 2020).

1.3. Modafinilo usado como nootrópico

Las sustancias que aumentan el metabolismo cerebral entre las sustancias más estudiadas es el MOD (figura 1), que también es la que más controversia levanta. MOD es un compuesto estimulante del SNC no anfetamínico cuyas propiedades promueven la vigilia, indicado para el tratamiento de la narcolepsia, trastornos del sueño y apneas obstructivas del sueño (Greenblatt and Adams, 2023) aprobado por la FDA y la AEMPS.

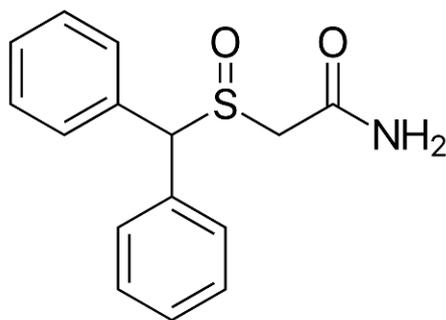


Figura 1. Estructura molecular del MOD (Fuente: Wikipedia).

1.3.1. Mecanismo de acción

Este medicamento actúa como un inhibidor débil de la recaptación de dopamina, lo que es su propiedad más relevante en términos clínicos. Aunque no afecta mucho a los transportadores de serotonina o norepinefrina, se ha observado que su uso aumenta las concentraciones de estas sustancias en la corteza prefrontal y el hipotálamo, posiblemente debido al incremento de dopamina extracelular que produce. El

medicamento se presenta en forma de una mezcla de los enantiómeros S y R, y se cree que el enantiómero R es responsable de sus propiedades psicotrópicas. Se comercializa por separado como armodafinilo (Wisor., 2013).

Se ha sugerido que este medicamento puede aumentar la señalización de los neurotransmisores orexina e histamina en el hipotálamo, y estudios en animales han indicado que también puede tener un efecto glutamatérgico. Una ventaja importante de este medicamento es su baja propensión para causar efectos eufóricos, a diferencia de los psicoestimulantes tradicionales como la cocaína y la anfetamina. Esto se debe a diferencias en su interacción con el transportador de dopamina a nivel molecular. Varios estudios en personas sanas han demostrado que este medicamento reduce los efectos eufóricos de la cocaína en entornos de laboratorio (Wisor., 2013).

1.3.2. Farmacocinética

En relación a su farmacocinética, es importante destacar que el MOD se absorbe mediante administración oral y su concentración plasmática máxima se logra entre 2 y 4 horas después de su ingesta. Una vez en el organismo, experimenta un proceso de metabolismo hepático a través de múltiples vías. En sujetos sanos, se ha observado que la vida media de eliminación de una dosis única de MOD es de aproximadamente 15 horas. En términos de la dosificación recomendada, se sugiere utilizar una dosis de 200 mg de MOD en una toma diaria. Esta cantidad ha mostrado ser efectiva en diversos estudios y se considera adecuada para el tratamiento de las condiciones clínicas en las que se indica su uso (Robertson and Hellriegel., 2003) Datos recogidos en la tabla 2.

Parámetros	Modafinilo
Vía	Oral
Biodisponibilidad (%)	90
Unión a proteínas plasmáticas (%)	61
Concentración plasmática máxima (h)	2 – 4
Metabolismo	Hepático
t _{1/2} (h)	15

Tabla 2. Características farmacocinéticas del MOD. t_{1/2}: vida media. (Fuente: elaboración propia).

1.3.3. Efectos adversos

En relación con los efectos adversos del MOD, es importante mencionar que se han reportado diversos síntomas que pueden manifestarse con cierta frecuencia. Entre ellos se encuentran las cefaleas, disminución del apetito, nerviosismo, insomnio, depresión, visión borrosa, taquicardia, vasodilatación y xerostomía. Es necesario destacar que el abuso de este medicamento puede conducir a la aparición de efectos eufóricos y psicóticos similares a los observados en el SNC. Por lo tanto, se recomienda tener precaución al utilizar el medicamento en pacientes con antecedentes de abuso de drogas. Es importante seguir las pautas de prescripción y evitar un uso inapropiado o excesivo. En cuanto a la interrupción del tratamiento, se ha observado en un estudio clínico que la mayoría de los pacientes no experimentan síntomas de abstinencia al suspender el MOD. Sin embargo, en pacientes con narcolepsia, es posible que se presente un retorno de la somnolencia. Es esencial seguir las indicaciones del médico y realizar un seguimiento adecuado para evaluar cualquier cambio en la sintomatología al finalizar el tratamiento.

La toxicidad por sobredosis de MOD es poco común, pero en casos excepcionales puede ocurrir. Cuando se presenta una sobredosis, pueden manifestarse síntomas como hipertensión, taquicardia, agitación y en situaciones más graves, incluso psicosis. Es importante tener en cuenta que aproximadamente el 20% de los casos de sobredosis requieren tratamiento médico. El manejo de una sobredosis de MOD se centra principalmente en la terapia de apoyo. Esto implica brindar atención médica para controlar y estabilizar los síntomas. En algunos casos, puede ser necesario utilizar medicamentos adicionales, como benzodiazepinas u otros fármacos específicos, para abordar los síntomas particulares presentes en cada paciente. Ante una situación de sobredosis, es esencial buscar atención médica de emergencia de inmediato. Los profesionales médicos evaluarán la situación y proporcionarán el tratamiento adecuado según sea necesario. Asimismo, es fundamental seguir siempre las indicaciones y las dosis recomendadas por un médico al utilizar el MOD, con el fin de minimizar los riesgos asociados y garantizar un uso seguro y efectivo del medicamento (Spiller et al., 2009).

1.3.4. Legislación

En España, el uso del MOD está legalmente autorizado únicamente para el tratamiento de la narcolepsia, tanto con cataplejía como sin ella. Sin embargo, en otros países europeos se utiliza para abordar distintos trastornos relacionados con el sueño, como la hipersomnia idiopática, la somnolencia asociada al síndrome de apnea obstructiva del sueño y los trastornos del sueño causados por trabajar en turnos rotativos (EMA, 2010). Por lo tanto, este medicamento solo puede ser dispensado en las farmacias si se presenta una receta médica válida (AEMPS, 2010)

1.3.5. Uso de MOD por adultos en ámbitos académicos

Dado el potencial de los nootrópicos para incrementar la vigilia, la concentración y las capacidades cognitivas, el uso de estos compuestos por un amplio conjunto de la sociedad entre los que destacan los estudiantes universitarios, es cada vez más común. Este hecho junto con los resultados contradictorios en cuanto a su efectividad, unido a los posibles problemas de seguridad por un uso prolongado puede plantear problemas a nivel social (Malik. et al., 2022).

En una universidad de Nueva Zelanda, se investigó la prevalencia y las motivaciones para el uso de potenciadores cognitivos (CE), incluyendo el MOD. Se distribuyó un cuestionario a estudiantes de diferentes facultades y se recopilaron datos sobre la prevalencia del uso de CE, las razones para su uso y las actitudes hacia su uso. Se encontró que la prevalencia del uso de CE fue baja, con un 6,6% de los participantes informando su uso. Las razones comunes citadas para su uso incluyen la experimentación, aumentar el estado de alerta, ayudar a concentrarse y mejorar el rendimiento académico. Se observaron diferentes actitudes hacia la aceptabilidad del uso de CE entre los estudiantes. Estos resultados resaltan la necesidad de una mayor investigación para comprender cómo estas actitudes influyen en el uso de potenciadores cognitivos y en las actitudes hacia el rendimiento académico (Ram et al., 2016)

Este estudio investigó las creencias y concepciones de estudiantes universitarios sobre el uso de potenciadores cognitivos farmacológicos, como el MOD. Se encontró que los participantes percibían a los usuarios de estos potenciadores como estudiantes con dificultades o de alto rendimiento académico. Los beneficios percibidos incluían mejor enfoque, atención, memorización y calificaciones, pero no se asociaban con una mayor

inteligencia a largo plazo. Hubo opiniones divergentes sobre el impacto del diagnóstico de TDAH en el uso de estos potenciadores y cómo se determinaba su necesidad. Se mencionaron efectos secundarios y preocupaciones sobre el uso indebido. Además, se observaron patrones de influencia de los compañeros en las concepciones de los participantes. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar múltiples factores en las intervenciones dirigidas a estudiantes universitarios en relación con el uso de potenciadores cognitivos (London-Nadeau et al., 2019).

En un estudio publicado recientemente sobre el uso de estimulantes por parte de estudiantes universitarios como ayuda para el estudio se observó un aumento en el uso de sustancias como el metilfenidato, la mezcla de dextroanfetamina/anfetamina y el MOD entre estudiantes para mejorar su estado de alerta, concentración o memoria. Se ha encontrado que la prevalencia de uso de estos compuestos es del 6,2%, 5,9% y 2% respectivamente en el Reino Unido e Irlanda. Además, se estima que el 17% de los estudiantes universitarios en los Estados Unidos abusan de estas drogas (Sharif et al., 2021).

Se examinó el uso de potenciadores cognitivos en estudiantes de medicina y médicos recién calificados en Portugal. Se encontró que el MOD fue una de las sustancias de prescripción más utilizadas, principalmente para mejorar la atención y la memoria. El uso de medicamentos recetados para la mejora cognitiva fue más frecuente en los solicitantes de exámenes de licencia médica en comparación con los estudiantes universitarios. Estos hallazgos resaltan la importancia de abordar las preocupaciones éticas y médicas relacionadas con el uso no indicado de medicamentos recetados para mejorar el rendimiento cognitivo en el ámbito académico y la necesidad de educar a los futuros profesionales de la salud sobre estos temas (Miranda et al., 2022).

2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

En el ámbito académico, existe un creciente interés por parte de numerosos estudiantes de todo el mundo en explorar el uso de nootrópicos con el fin de mejorar su rendimiento cognitivo y académico. No obstante, es importante señalar que la actitud de estos estudiantes hacia estas sustancias y los posibles beneficios asociados a ellas se basa principalmente en información anecdótica y posiblemente sesgada obtenida de los medios de comunicación, internet y recomendaciones de amigos.

Sin embargo, se podría reducir el uso indiscriminado de estos nootrópicos si se logra generar un mayor nivel de conciencia entre los estudiantes. Es fundamental que se les brinde una educación adecuada y se les haga entender los riesgos potenciales para su seguridad y bienestar. Es importante destacar que el uso de nootrópicos conlleva ciertos riesgos, incluyendo la posibilidad de desarrollar tolerancia, dependencia y experimentar síntomas de abstinencia en caso de interrupción abrupta del consumo. Además, se han reportado casos de trastornos cardiovasculares y neurológicos asociados al uso de estas sustancias, con un riesgo potencialmente grave de muerte por sobredosis.

En este sentido, es fundamental promover un enfoque más responsable y consciente hacia el uso de nootrópicos, especialmente entre aquellos individuos que puedan ser más vulnerables a sus efectos. Se deben brindar recursos educativos y herramientas para que los estudiantes puedan tomar decisiones informadas y evaluar adecuadamente los riesgos y beneficios asociados a estas sustancias. La seguridad y el bienestar de los estudiantes deben ser prioritarios, y es necesario fomentar una cultura de estudio saludable y equilibrada que promueva el desarrollo cognitivo y académico de manera sostenible y segura.

El objetivo principal de esta investigación es llevar a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica disponible sobre el uso de potenciadores cognitivos como el MOD en personas sanas. Como objetivo específico valoraremos si existe evidencia científica de los efectos del MOD como potenciador cognitivo.

3. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión de la literatura científica disponible sobre el uso de potenciadores cognitivos como el MOD en personas sanas. La recopilación de datos se ha llevado a cabo con una búsqueda exhaustiva en la base de datos Pubmed, con un rastreo manual de los estudios de interés. La estrategia de búsqueda se formuló a partir de los descriptores de ciencias de la salud (DeCS) y (MeSH) Tabla 3.

DeCS	MeSH
Modafinilo	Modafinil
Potenciador cognitivo	Cognitive enhancer
Saludable	Healthy

Tabla 3: Descriptores DeCS y MeSH usados en la búsqueda bibliográfica. (Fuente: elaboración propia).

Como criterios de inclusión se seleccionaron ensayos clínicos publicados en inglés y español en los últimos 10 años. Seleccionados en base a su título y que se podía acceder al texto completo y de libre acceso. Que los participantes del estudio fueran mayores de 18 años. Además, como criterio de inclusión también se utilizó la escala CASPe, eligiendo todos aquellos artículos con una puntuación igual o superior a 7 (ANEXO I).

Como criterios de exclusión se obviaron artículos que estuvieran publicados en otro idioma que no fueran los indicados anteriormente, fecha de publicación anterior al año 2013, además se leyó el resumen de cada artículo seleccionado y aquellos que no se ajustaban al tema de investigación también fueron excluidos.

El algoritmo de búsqueda quedó de la siguiente manera: *(Modafinil) AND (Cognitive enhancer) AND (Healthy)*.

La búsqueda se refinó añadiendo filtros para los criterios de exclusión o inclusión.

4. RESULTADOS

El resultado de la búsqueda en Pubmed arrojó 48 resultados, de los cuáles se seleccionaron 8 artículos de acuerdo con los criterios de inclusión, de exclusión y tras una lectura crítica del artículo (CASPe). Los artículos seleccionados se resumen a continuación (tabla 4).

En el ensayo de Repantis et al. en 2021 se investigaron los efectos de tres estimulantes, el metilfenidato (MPH), el MOD y la cafeína (CAF), en la mejora cognitiva. El objetivo principal del estudio fue evaluar los efectos de estos estimulantes en diversas habilidades cognitivas, como la memoria de trabajo, la atención y el rendimiento cognitivo general. Los participantes del estudio fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos: MPH, MOD, o placebo. Se realizaron pruebas cognitivas antes y después de la administración de los estimulantes para medir los cambios en el rendimiento cognitivo. Los resultados revelaron que tanto el MPH como el MOD mostraron efectos positivos significativos en la mejora de la memoria de trabajo y la atención en comparación con el grupo de placebo. Estos hallazgos sugieren que tanto el metilfenidato como el MOD pueden ser eficaces para mejorar la función cognitiva en áreas específicas (Repantis et al., 2021).

Chan Kwong et al. en 2020 utilizó un modelo de desafío de enfermedad de Alzheimer para investigar los efectos de la privación de sueño y la intervención farmacológica en la memoria de trabajo. Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que los participantes sanos fueron sometidos a privación de sueño durante 24 horas. Se evaluó la memoria de trabajo antes y después de la privación de sueño, y se administró una intervención farmacológica, MOD o placebo, para evaluar su efecto en la memoria de trabajo. Los resultados mostraron un impacto negativo significativo en la memoria de trabajo de los participantes sanos después de la privación de sueño, pero la administración de MOD contrarrestó estos efectos perjudiciales y mejoró la memoria de trabajo. Este estudio proporciona evidencia de que el MOD puede tener un efecto positivo en la memoria de trabajo en situaciones de privación de sueño, lo que sugiere su potencial utilidad en el tratamiento de trastornos cognitivos como la enfermedad de Alzheimer (Chan Kwong et al., 2020).

En otro estudio, de Beakman et al. de 2019 se realizó un estudio cruzado en voluntarios sanos donde se administró una dosis única de cada fármaco y se evaluaron los efectos. Con esto se proporciona una información sobre los efectos del antagonista del R3H, CEP-26401 en el SNC y los compara con los efectos del MOD y donepezilo. Sin embargo, es importante destacar que se necesitan investigaciones adicionales para comprender mejor los mecanismos y los efectos a largo plazo de estos fármacos en el sistema nervioso central (Beakman et al., 2019).

En el artículo de Cera et al. en 2014, se llevó a cabo un estudio farmacológico en el que los participantes recibieron MOD o placebo, y se realizaron escaneos de la funcional intrínseca de la ínsula posterior derecha (fMRI) antes y después de la administración del fármaco. Con esto se demostró que el MOD modifica la conectividad de fMRI, lo que proporciona información sobre los efectos neuro farmacológicos de esta sustancia en el cerebro en estado de reposo (Cera et al., 2014).

Mohamed et al. en 2014 investigaron los efectos del MOD en el tiempo de respuesta en el Test de Completamiento de Frases de Hayling. Los resultados revelaron que el MOD aumentó la latencia de respuesta en el Test de Completar Oraciones de Hayling en comparación con el placebo. Esto indica que el MOD puede afectar la velocidad de procesamiento y la generación de respuestas verbales en este contexto específico (Mohamed et al., 2014).

El estudio de Pringles et al. en 2013 tuvo como objetivo desarrollar una medida implícita del rendimiento cognitivo como un marcador temprano de mejora cognitiva. Los resultados mostraron que la medida implícita del rendimiento cognitivo fue sensible a los cambios inducidos por un potenciador cognitivo, lo que sugiere su potencial como un marcador temprano de mejora cognitiva (Pringles et al., 2013).

Esposito et al. 2013 investigaron los efectos inmediatos del MOD en las redes de reposo cerebral en individuos jóvenes y sanos, utilizando resonancia magnética funcional (fMRI), los investigadores examinaron las redes de reposo cerebral en los participantes antes y después de la administración de MOD. Los resultados revelaron que el MOD tuvo efectos agudos en las redes de reposo cerebral en sujetos jóvenes y sanos. Específicamente, se encontró que el MOD modulaba la conectividad dentro y entre varias

regiones cerebrales involucradas en la atención, la función ejecutiva y la activación. Estos hallazgos sugieren que el MOD tiene un impacto en la organización funcional del cerebro incluso en individuos sanos (Esposito et al., 2013).

Müller et al. 2013 realizaron un ensayo MOD sobre los efectos de la cognición no verbal, dando un mejor rendimiento en pruebas específicas relacionadas con esta función. Además, los participantes informaron un mayor disfrute de las tareas cognitivas mientras estaban bajo los efectos del MOD. En cuanto al pensamiento creativo, se observaron efectos mixtos, lo que indica que el MOD puede tener influencias variables en esta capacidad dependiendo del contexto y los individuos (Müller et al 2013).

Autores	Tipo de artículos	Nº y tipos de pacientes	Diseño del estudio	Dosis usadas	Conclusiones del estudio
<i>Repantis et al., 2021</i>	ensayo de control aleatorizado	48 hombres voluntarios	doble ciego	20 mg MPH 200 mg CAF 200 mg MOD	El MOD influye positivamente en el rendimiento de la memoria declarativa y la atención.
<i>Chan Kwong et al., 2020</i>	ensayo controlado aleatorizado	n= 36 voluntarios sanos	cruzado, doble ciego, controlado con placebo	20 mg MOD 5 mg/d donepezilo 10 mg/d memantina	El MOD puede tener un efecto positivo en la memoria de trabajo en situaciones de privación de sueño.
<i>Beakman et al., 2019</i>	ensayo clínico	n= 80 sujetos sanos	doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado y cruzado parcial	5,25,125 µg 200 mg de MOD 10 mg donepezilo	El MOD demostró que produce una mejora en la memoria en el trabajo y que el donepezilo fue un potenciador para ello.
<i>Cera et al., 2014</i>	ensayo clínico	n=26	doble ciego	100 mg MOD	El MOD se consideró un potenciador cognitivo mediante fMRI.
<i>Mohamed et al., 2014</i>	ensayos aleatorizados controlados	n= 74 voluntarios sanos	grupos paralelos, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo	200 mg MOD	El MOD puede afectar la velocidad de procesamiento y la generación de respuestas verbales en este contexto específico.
<i>Pringles et al., 2013</i>	ensayo aleatorizado controlado	n= 34 voluntarios sanos	doble ciego	100 mg MOD	El MOD mejoró las tasas de aprendizaje en términos de precisión y tiempo de reacción, lo que sugiere un aumento en el aprendizaje de reglas implícitas
<i>Esposito et al., 2013</i>	ensayo aleatorizado controlado	n= 26 sujetos jóvenes y sanos	doble ciego, controlado con placebo	100 mg MOD	El MOD tiene propiedades de mejora cognitiva y proporciona datos de conectividad funcional para respaldar estos efectos.
<i>Müller et al., 2013</i>	ensayo aleatorizado controlado	n= 32 con MOD y n=32 placebo en pacientes sin privación de sueño	diseño paralelo, doble ciego, controlado con placebo	200 mg MOD	El MOD mejoró de forma fiable el disfrute de la tarea y el rendimiento en varias pruebas cognitivas de planificación y memoria de trabajo.

Tabla 4: Resumen de los artículos obtenidos en los resultados de la búsqueda en donde se explica el tipo de ensayo, número de individuos del estudio, diseño del estudio, dosis y conclusiones. (Fuente: elaboración propia)

5. DISCUSIÓN

En los últimos años se ha extendido el uso de compuestos que actúan mejorando las capacidades cognitivas y de aprendizaje en personas sanas. Entre estas sustancias el MOD, un compuesto estimulante del SNC e indicado para el tratamiento de trastorno de sueño y narcolepsia, es una de las más usadas como potenciador cognitivo.

La mayoría de las investigaciones analizadas en este trabajo, donde se estudian los efectos del MOD y su capacidad como compuesto capaz de mejorar las capacidades cognitivas y de aprendizaje en persona sanas, determinaron que existían efectos positivos asociados a su uso (Müller et al., 2013, Esposito et al., 2013, Pringles et al., 2013, Cera et al., 2014, Beakman et al., 2019, Chan Kwong et al., 2020, Repantis et al., 2021), sin embargo, el estudio realizado por Mohamed et al en 2014, puso de manifiesto que El MOD puede afectar la velocidad de procesamiento y la generación de respuestas verbales (Mohamed et al., 2014).

Dados los distintos tipos de test y pruebas realizadas para determinar los efectos del MOD en las capacidades cognitivas en las diferentes investigaciones, resulta complicado comparar los resultados. Se necesita más investigación y aunar criterios de investigación para determinar cómo influye en el uso de MOD en las mejoras de las capacidades cognitivas y de aprendizaje.

6. CONCLUSIONES

1. Los resultados mostraron efectos positivos del MOD sobre las capacidades cognitivas y el aprendizaje en personas sanas.
2. El MOD presenta una serie de efectos adversos que conllevan riesgos para la salud, por lo que es necesario tenerlo en cuenta a la hora del uso de este compuesto como potenciador cognitivo.
3. Se necesita más investigación para determinar cómo influye en el uso de MOD como potenciador cognitivo en el rendimiento académico.

7. BIBLIOGRAFÍA

Beakman AC, Zuiker R, van Gerven JMA, Gross N, Yang R, Fetell M, Gershon A, Gilgun-Sherki Y, Hellriegel E, Spiegelstein O. Central nervous system effects of the histamine-3 receptor antagonist CEP-26401, in comparison with modafinil and donepezil, after a single dose in a cross-over study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2019

Cera N, Tartaro A, Sensi SL. Modafinil alters intrinsic functional connectivity of the right posterior insula: a pharmacological resting state fMRI study. *PLoS One*. 2014

Chan Kwong A, Cassé-Perrot C, Costes-Salon MC, Jouve E, Lanteaume L, Audebert C, Rouby F, Lefebvre MN, Ranjeva JP, Beck A, Deplanque D, Ponchel A, Vervueren C, Truillet R, Babilon C, Auffret A, Richardson JC, Payoux P, Bartrés-Faz D, Blin O, Bordet R, Micallef J; Pharmacog Consortium. An Alzheimer Disease Challenge Model: 24-Hour Sleep Deprivation in Healthy Volunteers, Impact on Working Memory, and Reversal Effect of Pharmacological Intervention: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2020

CIMAVet :: FICHA TECNICA MODAFINILO MYLAN 100 mg COMPRIMIDOS EFG [Internet]. [citado 19 de junio de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72187/FichaTecnica_72187.html

Esposito R, Cilli F, Pieramico V, Ferretti A, Macchia A, Tommasi M, Saggino A, Ciavardelli D, Manna A, Navarra R, Cieri F, Stuppia L, Tartaro A, Sensi SL. Acute effects of modafinil on brain resting state networks in young healthy subjects. *PLoS One*. 2013

Fрати P, Kyriakou C, Del RA, Marinelli E, Vergallo GM, Zaami S, Busardò FP. Drogas inteligentes y andrógenos sintéticos para la mejora cognitiva y física: puertas giratorias de la neurología cosmética. *Curr Neurofarmaco*. 2015;13:5.

Froestl, W.; Muhs, A.; Pfeifer, A. Potenciadores cognitivos (nootrópicos). Parte 1: Fármacos que interactúan con los receptores. *J. Enfermedad de Alzheimer*. 2012 , 32 , 793–887.

Giurgea, Corneliu. "Pharmacology of integrative activity of the brain. Attempt at nootropic concept in psychopharmacology." *Actualites pharmacologiques* 25 (1972): 115-156.

Greenblatt K, Adams N. Modafinilo. [Actualizado el 6 de febrero de 2023]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2023 ene-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531476/?report=classic>

Joshi Pranav, C. "A review on natural memory enhancers (Nootropics)." Unique Journal of Engineering and advanced sciences 1.01 (2013): 8-18.

London-Nadeau K, Chan P, Wood S. Building Conceptions of Cognitive Enhancement: University Students' Views on the Effects of Pharmacological Cognitive Enhancers. *Subst Use Misuse*. 2019;54(6):908-920. doi: 10.1080/10826084.2018.1552297. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30658557.

Los medicamentos huérfanos y las oficinas de farmacia. Situación actual y papel de los farmacéuticos comunitarios [Internet]. [citado 19 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13114934>

Malík M, Tlustoš P. Nootropics as Cognitive Enhancers: Types, Dosage and Side Effects of Smart Drugs. *Nutrients*. enero de 2022;14(16):3367.

Miranda M, Barbosa M. Use of Cognitive Enhancers by Portuguese Medical Students: Do Academic Challenges Matter? *Acta Med Port*. 2022 Apr 1;35(4):257-263. doi: 10.20344/amp.14220. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33507860.

Mohamed AD, Lewis CR. Modafinil increases the latency of response in the Hayling Sentence Completion Test in healthy volunteers: a randomised controlled trial. *PLoS One*. 2014 Nov

Müller U, Rowe JB, Rittman T, Lewis C, Robbins TW, Sahakian BJ. Effects of modafinil on non-verbal cognition, task enjoyment and creative thinking in healthy volunteers. *Neuropharmacology*. 2013

Napoletano, F.; Schifano, F.; Corkery, JM; Guirguis, A.; Arillotta, D.; Zangani, C.; Vento, A. El mundo de los potenciadores cognitivos de los psiconautas. *Frente. Psiquiatría* 2020 , 11 , 546796.

Nota informativa de la AEMPS sobre la evaluación beneficio/riesgo de modafinilo [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado el 23 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2010/ni_2010-09_modafinilo/

Pringle A, Browning M, Parsons E, Cowen PJ, Harmer CJ. Early markers of cognitive enhancement: developing an implicit measure of cognitive performance. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013

Ram SS, Hussainy S, Henning M, Jensen M, Russell B. Prevalence of cognitive enhancer use among New Zealand tertiary students. *Drug Alcohol Rev*. 2016 May;35(3):345-51. doi: 10.1111/dar.12294. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26121209.

Repantis D, Bovy L, Ohla K, Kühn S, Dresler M. Cognitive enhancement effects of stimulants: a randomized controlled trial testing methylphenidate, modafinil, and caffeine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021

Robertson P Jr, Hellriegel ET. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(2):123-37. doi: 10.2165/00003088-200342020-00002. PMID: 12537513.

Schifano F, Catalani V, Sharif S, Napoletano F, Corkery JM, Arillotta D, Fergus S, Vento A, Guirguis A. Benefits and Harms of 'Smart Drugs' (Nootropics) in Healthy Individuals. *Drugs*. 2022 Apr;82(6):633-647. doi: 10.1007/s40265-022-01701-7. Epub 2022 Apr 2. Erratum in: *Drugs*. 2022 Apr 27;; PMID: 35366192.

Sharif S, Guirguis A, Fergus S, Schifano F. The Use and Impact of Cognitive Enhancers among University Students: A Systematic Review. *Brain Sci*. marzo de 2021;11(3):355.

Sharif S, Guirguis A, Fergus S, Schifano F. The Use and Impact of Cognitive Enhancers among University Students: A Systematic Review. *Brain Sci*. marzo de 2021;11(3):355.

Spiller HA, Borys D, Griffith JR, Klein-Schwartz W, Aleguas A, Sollee D, Anderson DA, Sawyer TS. Toxicidad por ingestión de modafinilo. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009 febrero.

Wisor J. Modafinil as a catecholaminergic agent: empirical evidence and unanswered questions. *Front Neurol.* 2013 Oct 7;4:139. doi: 10.3389/fneur.2013.00139. PMID: 24109471; PMCID:PMC3791559.

ANEXO I



PROGRAMA DE LECTURA CRÍTICA CASPe Leyendo críticamente la evidencia clínica

10 preguntas para ayudarte a entender un estudio cualitativo

Comentarios generales

- Esta herramienta ha sido creada para aquéllos que no estén familiarizados con la investigación cualitativa ni sus perspectivas teóricas. Presenta varias preguntas que tratan, en líneas generales, algunos de los principios o supuestos que caracterizan la investigación cualitativa. *No es una guía categórica* y se recomienda una lectura más exhaustiva.
- Se consideran tres aspectos generales para la valoración de la calidad de un estudio cualitativo:
 - Rigor: hace referencia a la congruencia de la metodología utilizada para responder la pregunta de investigación.
 - Credibilidad: hace referencia a la capacidad que tienen los resultados de representar el fenómeno de estudio desde la subjetividad de los participantes.
 - Relevancia: hace referencia a la utilidad de los hallazgos en la práctica (evidencia cualitativa).
- Las dos primeras preguntas se pueden responder rápidamente y son preguntas “de eliminación”. Sólo si la respuesta es “sí” en ambas preguntas, merece la pena continuar con las preguntas restantes.
- En *itálica* y debajo de las preguntas, encontrarás una serie de pistas para contestar las mismas. Estas indicaciones están pensadas para recordarte por qué la pregunta es importante. Anota la justificación de tu respuesta en el espacio indicado. ¡En los pequeños grupos no suele haber tiempo para responder todo con detalle!

El marco conceptual necesario para la interpretación y el uso de estos instrumentos puede encontrarse en la referencia de abajo o/y puede aprenderse en los talleres de CASPe:

Juan B Cabello por CASPe. Lectura crítica de la evidencia clínica. Barcelona: Elsevier; 2015. (ISBN 978-84-9022-447-2)

Esta plantilla debería citarse como:

Cano Arana, A., González Gil, T., Cabello López, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un estudio cualitativo. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2010. Cuaderno III. p.3-8.

A/ ¿Los resultados del estudio son válidos?

Preguntas "de eliminación"

1 ¿Se definieron de forma clara los objetivos de la investigación?	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<i>PISTA: Considera</i> <ul style="list-style-type: none">- ¿Queda implícita/explicita la pregunta de investigación?- ¿Se identifica con claridad el objetivo/s de investigación?- ¿Se justifica la relevancia de los mismos?			
2 ¿Es congruente la metodología cualitativa?	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<i>PISTA: Considera</i> <ul style="list-style-type: none">- Si la investigación pretende explorar las conductas o experiencias subjetivas de los participantes con respecto al fenómeno de estudio.- ¿Es apropiada la metodología cualitativa para dar respuesta a los objetivos de investigación planteados?			
3 ¿El método de investigación es adecuado para alcanzar los objetivos?	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<i>PISTA: Considera</i> <ul style="list-style-type: none">- Si el investigador hace explícito y justifica el método elegido (p.ej. fenomenología, teoría fundamentada, etnología, etc.).			

¿Merece la pena continuar?

<p>6 ¿Se ha reflexionado sobre la relación entre el investigador y el objeto de investigación (reflexividad)?</p> <p><i>PISTA: Considera</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Si el investigador ha examinado de forma crítica su propio rol en el proceso de investigación (el investigador como instrumento de investigación), incluyendo sesgos potenciales: <ul style="list-style-type: none"> - En la formulación de la pregunta de investigación. - En la recogida de datos, incluida la selección de participantes y la elección del ámbito de estudio. - Si el investigador refleja y justifica los cambios conceptuales (reformulación de la pregunta y objetivos de la investigación) y metodológicos (criterios de inclusión, estrategia de muestreo, técnicas de recogida de datos, etc.). 	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<p>7 ¿Se han tenido en cuenta los aspectos éticos?</p> <p><i>PISTA: Considera</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Si el investigador ha detallado aspectos relacionados con: <ul style="list-style-type: none"> - El consentimiento informado. - La confidencialidad de los datos. - El manejo de la vulnerabilidad emocional (efectos del estudio sobre los participantes durante y después del mismo como consecuencia de la toma de consciencia de su propia experiencia). - Si se ha solicitado aprobación de un comité ético. 	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO

B/ ¿Cuáles son los resultados?

<p>8 ¿Fue el análisis de datos suficientemente riguroso?</p> <p><i>PISTA: Considera</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Si hay una descripción detallada del tipo de análisis (de contenido, del discurso, etc.) y del proceso. - Si queda claro cómo las categorías o temas emergentes derivaron de los datos. - Si se presentan fragmentos originales de discurso significativos (verbatim) para ilustrar los resultados y se referencia su procedencia (p. ej. entrevistado 1, grupo de discusión 3, etc.) - Hasta qué punto se han tenido en cuenta en el proceso de análisis los datos contradictorios (casos negativos o casos extremos). - Si el investigador ha examinado de forma crítica su propio rol y su subjetividad de análisis. 	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<p>9 ¿Es clara la exposición de los resultados?</p> <p><i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Los resultados corresponden a la pregunta de investigación. - Los resultados se exponen de una forma detallada, comprensible. - Si se comparan o discuten los hallazgos de la investigación con los resultados de investigaciones previas. - Si el investigador justifica estrategias llevadas a cabo para asegurar la credibilidad de los resultados (p.ej. triangulación, validación por los participantes del estudio, etc.) - Si se reflexiona sobre las limitaciones del estudio. 	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO

C/¿Son los resultados aplicables en tu medio?

10 ¿Son aplicables los resultados de la investigación?	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<p><i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none">-El investigador explica la contribución que los resultados aportan al conocimiento existente y a la práctica clínica.- Se identifican líneas futuras de investigación.-El investigador reflexiona acerca de la transferibilidad de los resultados a otros contextos.			