



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
BIOHACKING CEREBRAL:
MITOS Y REALIDADES DE LOS NOÓTROPOS

Autor: Belén Sánchez Pascual

Fecha: Junio 2019

Tutor: Luis García García

RESUMEN

Los noótropos son un amplio y variado grupo de fármacos y suplementos nutricionales capaces de incrementar el rendimiento cerebral y las funciones cognitivas tanto en individuos con trastornos neurológicos, como en sanos. El concepto de noótropro nace en la década de los sesenta, aunque ya desde la antigüedad se habían empleado sustancias, como el café o la nicotina, que perseguían el mismo fin: la potenciación cognitiva, concepto hoy reformulado como *Biohacking* cerebral.

De acuerdo con C. Giurgea, quien acuña por primera vez el término de noótropro, “*el hombre no va a esperar pasivamente hasta que la evolución le otorgue un mejor cerebro*”. Efectivamente, la disponibilidad de compuestos que permiten mejorar la atención, memoria y el aprendizaje en individuos sanos llama la atención de la población, siendo su uso cada vez más popular especialmente entre estudiantes universitarios.

En este trabajo se llevará a cabo un análisis de las distintas alternativas farmacológicas disponibles en la actualidad para lograr la potenciación cognitiva, prestando especial atención a su mecanismo de acción, eficacia y seguridad, y delimitando el concepto de nootrópico.

Aunque actualmente los noótropos sólo ofrecen mejoras modestas del rendimiento cognitivo, la posibilidad de que se desarrollen compuestos más eficaces en un futuro hace necesario que se consideren las implicaciones éticas del empleo de este tipo de fármacos por individuos sanos.

1. INTRODUCCIÓN

Del griego, *noos* (mente) y *tropos* (movimiento), el término **noótropro** fue acuñado por primera vez en 1972 por C.Giurgea, quien los definió como *un grupo de drogas psicotrópicas que interfieren de forma característica con la actividad integradora telencefálica superior mediante una acción directa y selectiva* (1).

Dicho de otro modo, los noótropos, también conocidos como “*smart drugs*”, “*study drugs*” o “potenciadores cognitivos”, son un grupo de compuestos que incrementan las funciones cognitivas y son consumidos tanto por individuos sanos como con trastornos neurológicos, con el propósito de incrementar la memoria y mejorar el proceso de aprendizaje (2, 3).

Debido a su utilidad en la mejora del rendimiento y la agilidad mental, tienen un papel relevante en la prevención y el tratamiento del deterioro cognitivo. Muchos de estos compuestos son empleados en el tratamiento del Alzheimer, la demencia o el déficit de atención e hiperactividad entre otras patologías (4), siendo esta su principal indicación. Del mismo modo, también se emplean para prevenir el deterioro cognitivo propio de la edad.

Si bien su uso en dichas situaciones es especialmente interesante en una sociedad tan envejecida como la actual, y ha sido evaluada en numerosos estudios (5, 6), este trabajo se centrará en su empleo por individuos sanos, para evaluar su pretendido efecto como potenciadores cognitivos.

Las principales **características** de los nootrópicos son (1, 7):

- Favorecen el aprendizaje y protegen frente a agentes que lo impiden como la hipoxia, o el electroshock.
- Facilitan la transferencia interhemisférica de la información y presentan selectividad telencefálica.
- Incrementan la resistencia del cerebro frente a agresiones físicas o químicas.
- Incrementan el tono del control córtico-subcortical.
- Carecen de efectos secundarios graves así como de los efectos clásicos de otras drogas psicotrópicas (sedación, estimulación motora, adicción etc).

Respecto a su **mecanismo de acción**, no está completamente dilucidado. De hecho, sería erróneo hablar de un único mecanismo, pues difiere según el fármaco. Para potenciar el proceso de aprendizaje y la memoria, los nootrópicos pueden recurrir a distintas alternativas (3, 7, 8) :

- Aumento en la disponibilidad de determinados neuroquímicos a nivel cerebral. En esta categoría se encuentran nootrópicos que alteran la disponibilidad de neurotransmisores y hormonas, entre otros compuestos (8).
- Modulación del flujo iónico, aspecto muy relacionado con el anterior (7).
- Estimulación de la neurogénesis, mejorando así la comunicación cerebral y permitiendo que el cerebro procese la información de forma más rápida.
- Efecto neuroprotector y antioxidante. Protegen a las neuronas de la apoptosis y o la degeneración, y, en consecuencia, preservan su función frente a lesiones cerebrales y enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o la esquizofrenia.
- Aumento de las reservas de oxígeno y glucosa cerebrales.
- Mejora del flujo sanguíneo a nivel del sistema nervioso central (SNC).
- Aumento del metabolismo cerebral (energético, lipídico y proteico) (7).

Antes de profundizar más en el estudio de los noótropos, debe mencionarse que son un **grupo muy variado** de sustancias, en el que se incluyen compuestos naturales y sintéticos (7).

Entre los **compuestos naturales** cabe destacar algunos como el *Gingko Biloba*, la raíz de *Ashawanda*, *Bacopa monnieri*... sin embargo, si bien el relativo efecto de estos compuestos sobre las funciones cognitivas se ha evaluado en distintos estudios (9, 10), esta revisión no tendrá como principal objetivo repasar la literatura existente sobre los nootrópicos naturales.

Con respecto a los **compuestos sintéticos**, en los que se centrará este trabajo, el descubrimiento del primer nootrópico sintético, por el Dr Giurgea, partió de una hipótesis errónea.

Giurgea y su grupo pensaban que desarrollando derivados cíclicos del ácido gammaaminobutírico (GABA) encontrarían nuevos compuestos hipnóticos sedantes dado que esperaban un efecto inhibitor que redujera la actividad cerebral e indujera al sueño. Entre 1963 y 1964, basándose en esta idea, consiguieron sintetizar el **piracetam** (11).

Se trataba de un derivado cíclico bisustituido del GABA, de nula toxicidad, que parecía aportar tranquilidad a los animales de experimentación, pero no tenía efecto sobre el sueño (11). Los primeros experimentos en humanos demostraron que parecía mejorar funciones cognitivas como la memoria o la concentración a través de la modulación de neurotransmisores centrales como la acetilcolina (Ach) y el glutamato (Glu) (1, 11).

A partir del descubrimiento de esta molécula, nace la familia de los **racetams**, que se amplió, incluyendo compuestos como el oxiracetam, aniracetam, pramiracetam, fenilpiracetam etc. Los racetams son, sin duda, una de las familias de nootrópicos más importantes; aunque existen otros compuestos que también se consideran *smart drugs* y no se incluyen en dicho grupo.

Años después, el laboratorio Lafon descubrió un agente conocido como **adrafinilo**. Se trata de una sustancia eugérica (promotor del estado de alerta) que permite incrementar la concentración y disminuye la somnolencia. Este fármaco fue sustituido por el **modafinilo**, que es en la actualidad uno de los potenciadores cognitivos más consumidos y, de modo similar al del Adrafinilo, estimula el estado de alerta, reduce el cansancio y aumenta la concentración (12, 13). Así pues los compuestos *eugéricos* serían potenciadores cognitivos de interés.

En los últimos años han surgido nuevas familias de nootrópicos como los **péptidos nootrópicos**, donde se encuentra el Noopet (3). También en las últimas décadas, ha aumentado la relevancia de las **ampakinas** como compuestos que actúan incrementando las funciones

cerebrales ejerciendo su acción a nivel del receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA) (14, 15).

Por otro lado, cabe destacar el **metilfenidato** (12, 16) y algunas anfetaminas (14, 17) como compuestos de sumo interés entre los potenciadores cognitivos. Ya que, aunque estrictamente no son nootrópicos de acuerdo a la clasificación aportada por C. Giurgea (a la cual se hará referencia en la discusión) (1), comparten con ellos el mismo efecto potenciador cognitivo. Por tanto, para el objeto de esta revisión, el *Biohacking* cerebral, son de suma relevancia.

Este trabajo únicamente hará referencia a los potenciadores cognitivos y nootrópicos más referenciados en la literatura científica, ante la incapacidad de abarcar todos. También resulta relevante señalar que, a pesar que los nootrópicos sintéticos son compuestos de reciente desarrollo, su objetivo no es innovador. Desde la antigüedad se han empleado distintas sustancias con el propósito de mejorar las capacidades cognitivas, como la **cafeína** o la **nicotina** (14, 18), así como una gran variedad de plantas de acción nootrópica.

Precisamente a partir de la acción de estas sustancias, que “dopan” al cerebro, potenciando su rendimiento, surge el concepto de “**Biohacking cerebral**”.

También conocido como doping cognitivo farmacéutico (PCD) (19), neurología cosmética (20) o potenciación cognitiva (21), consiste en el empleo de sustancias psicoactivas por individuos sanos con el objetivo de potenciar las funciones cognitivas (memoria, creatividad, aprendizaje...) más allá de los niveles habitualmente considerados normales (14, 19-21)

2. OBJETIVOS

- En este trabajo se realizará una revisión bibliográfica de la literatura existente sobre los nootrópicos y, en general, los potenciadores cognitivos, más relevantes en la actualidad.
- Se pondrá especial atención a sus mecanismos de acción y efectos demostrados, para concluir hasta qué punto ejercen una mejora significativa sobre la capacidad intelectual del individuo. Es decir, se diferenciará entre el mito y la realidad de su efecto sobre las funciones cognitivas.
- Del mismo modo, se revisará la prevalencia de empleo, cuál es el perfil típico del consumidor de nootrópicos, así como el perfil de seguridad que presentan.
- Finalmente se considerarán las perspectivas futuras de estos fármacos, así como las complicaciones éticas, presentes y futuras, que plantea su empleo.

3. METODOLOGÍA

Para el desarrollo de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de publicaciones científicas relacionadas con los noótropos, la potenciación cognitiva y sus efectos en individuos sanos.

Para conseguir dicho material se ha hecho uso de distintos servidores como *Pubmed*, y *Google Scholar*. La estrategia de búsqueda empleada consistió en la combinación de los términos: “*nootropics*”, “*smart drugs*”, “*neuroenhancement in healthy adults*”, entre otras. De manera general se estableció como criterio de búsqueda un margen temporal de entre 2010 y 2019, si bien, también se han incluido artículos de mayor antigüedad por la especial relevancia o interés que genera su contenido.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Mecanismo de formación de la memoria

Es de suma relevancia comprender el proceso de aprendizaje y formación de memoria para analizar cómo actúan sobre él los potenciadores cognitivos y hasta qué punto pueden mejorarlo. Dado que la memoria es la expresión del proceso de aprendizaje, ambos se estudian conjuntamente. Sin embargo, la dificultad radica en que el mecanismo responsable de estos fenómenos no está completamente dilucidado.

El aprendizaje y la memoria se deben a cambios en la plasticidad sináptica, vinculados con la eficacia de transmisión del estímulo nervioso (22). Dichos cambios inducen modificaciones a nivel neuronal y molecular en el sistema nervioso central (SNC), que se pueden consolidar creando recuerdos a largo plazo (23).

En relación con la plasticidad sináptica, y en consecuencia con la memoria y el aprendizaje, existen dos neurotransmisores fundamentales: Glutamato (Glu) y Acetilcolina (Ach).

El **Glutamato**, principal neurotransmisor excitatorio, está ligado a dichos procesos mediante su unión al receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR) y al receptor de AMPA (AMPA) (25).

La unión del Glu al AMPAR interviene en la generación de modificaciones postranscripcionales que median la plasticidad sináptica. Su unión al receptor permite la entrada de sodio, y de este modo se alcanza el grado de despolarización necesario para la activación del NMDAR (Fig. 1).

El NMDAR cuenta con tres subunidades, entre ellas, destaca NR2B. La sobreexpresión de esta en ratones se ha vinculado con una mejor actuación en el *Morris Water Maze* (25, 26), lo que señala la importancia de este receptor en la potenciación cognitiva. Esto se debe a que la unión del Glu a NR2B provoca la potenciación a largo plazo (LTP) del receptor. LTP es una forma de plasticidad sináptica vinculada con el aprendizaje y la memoria.

La activación de RNMDA provoca un aumento de los niveles de calcio en la neurona, activándose quinasas como la proteína quinasa C (PKC) y Calcio calmodulina quinasa II (CAMK II), estas fosforilan AMPAR, aumentando su activación. Además, también se genera óxido nítrico, que difunde a la neurona presináptica generando una mayor liberación de Glu. Esto produce LTP, pero breve, no suficiente para la consolidación de memoria. Es lo que se conoce como LTP temprano (23). Por otro lado, el aumento sostenido de los niveles de calcio activa la Adenilato Ciclasa (AC), produciéndose Adenosín monofosfato cíclico (AMPc), que permite una activación de la proteína quinasa A (PKA). La traslocación de esta y otras quinasas al núcleo permite fosforilar factores de transcripción (CREB), implicados en la modulación de genes fundamentales para

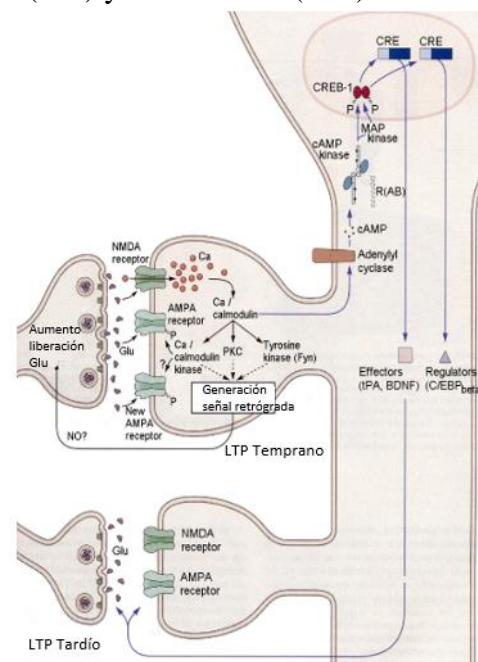


Figura 1: LTP - Potenciación a largo plazo del receptor de NMDA (24).

En la imagen se muestran 3 etapas:

1) *Inducción:* La despolarización generada por la activación de AMPAR permite activar NMDAR

2) *Expresión:* La entrada de calcio permite la activación de quinasas que fosforilan al AMPAR.

3) *Consolidación:* modificación genética que estabiliza los cambios en la plasticidad sináptica.

la formación de memoria (23). Así, se afecta a la síntesis de proteínas produciendo modificaciones postranscripcionales necesarias para la generación de memoria a largo plazo (22).

Un aumento de la transcripción dependiente de CREB aumenta LTP y mejora la memoria (25), pues CREB regula la transcripción de proteínas necesarias para estabilizar los cambios en la plasticidad sináptica que se generan durante el proceso de aprendizaje.

En cuanto a la **Acetil colina**, su acción es mediada por la regulación de los NMDAR. La estimulación de los receptores muscarínicos por Ach aumenta la respuesta de NMDAR en el hipocampo y mejora el proceso de LTP. De esta forma, un aumento en la activación del sistema colinérgico facilita los procesos de memoria y aprendizaje (23).

4.2. ¿Son todos los potenciadores cognitivos nootrópicos?

Antes de analizar los nootrópicos más empleados en la actualidad, es importante delimitar los fármacos que son considerados como tales, y los motivos por los que se incluyen en este grupo, dada la controversia mencionada en la introducción, no quedando claro si algunos derivados anfetamínicos como el metilfenidato, se incluyen estrictamente dentro del grupo de los nootrópicos. De hecho, mientras que algunos autores sí los consideran como tal (3, 8, 27), otros no los incluyen como nootrópicos (1, 11, 18), siendo más estrictos en la delimitación de los fármacos que forman parte de dicha clase.

El debate surge a partir la clasificación de Delay-Deniker (1), en base a la cual C. Giurgea *et al.* incluyeron en 1982 los nootrópicos dentro de los fármacos psicotrópicos, como una clase particular dentro de los psicoanalépticos (11). Estos últimos incluyen a todos los fármacos que aumentan de alguna manera la eficacia mental (Fig.2).

Siguiendo este criterio, los derivados anfetamínicos son considerados psicoestimulantes, no nootrópicos.

La distinción de los nootrópicos como un grupo exclusivo y diferenciado dentro de los psicoanalépticos, se basa fundamentalmente en su **diana** y **mecanismo de acción**. Los psicoestimulantes actúan sobre el comportamiento, los antidepresivos sobre el humor, y los nootrópicos centrarían su efecto exclusivamente sobre las **funciones noéticas** (11). C. Giurgea *et al.* demostraron que los nootrópicos no tienen efecto sobre el área límbica ni reticular, presentando **especificidad telencefálica**, a diferencia de otros psicoanalépticos (11). A esto debe sumarse que una de las características principales de los nootrópicos es la **ausencia de efectos adversos significativos** (1, 7), premisa que incumplen los derivados anfetamínicos.

Sin embargo, a pesar de que teniendo en cuenta estos argumentos determinados derivados anfetamínicos no serían nootrópicos, varios autores los nombran como tal (3, 8, 27), o no los diferencian de forma explícita como una clase separada de los primeros.

Podría concluirse que debido a que la acción final de ciertos psicoestimulantes es la misma a la perseguida por los nootrópicos - la mejora de las funciones cognitivas - su mención en este trabajo es muy relevante. Lo que se pretende es revisar los fármacos que conducen al ya

Psicodélicos	Psicoanalépticos	Psicodislépticos
HIPNÓTICOS (NARCÓTICOS) - Barbitúricos - No barbitúricos NEUROLÉPTICOS (TRANQUILIZANTES MAYORES) - Fenotiazinas - Rauwolfia - Butirofenonas ANXIOLÍTICOS (TRANQUILIZANTES MENORES) - Relajantes musculares	PSICOESTIMULANTES (Activa el comportamiento) - Anfetaminas - Cafeína ANTIDEPRESIVOS (Activa el humor) - IMAO - Tricíclicos - Litio NOÓTROPOS - Racetams - ?	PSICOMIMÉTICOS (Alucinógenos) - Opioides - LSD - Mescalina - Cannabinoídes

Figura 2: Posición de los nootrópicos dentro de los psicotrópicos de acuerdo a la clasificación de C. Giurgea et al. (11).

mencionado *Biohacking* cerebral. De hecho, psicoestimulantes y nootrópicos comparten un mismo código ATC (Fig.3), por la razón que se acaba de mencionar.

CÓDIGOS ATC

- N06B - PSICOESTIMULANTES, AGENTES UTILIZADOS PARA LA ADHD Y NOOTRÓPICOS
- N06BA - AGENTES SIMPATICOMIMÉTICOS DE ACCIÓN CENTRAL
- N06BA04 - METILFENIDATO

De este modo, una denominación más correcta sería hablar de *Smart Drugs* o de **Potenciadores Cognitivos** como un grupo superior que incluya a todos los fármacos que mejoren las funciones cognitivas y/ o, el rendimiento intelectual (7), reservando el término “nootrópico” para aquellos que potencien la memoria y el aprendizaje limitándose a actuar exclusivamente sobre las funciones noéticas (11).

Figura 3: Códigos ATC del Metilfenidato Sandoz 18 mg comprimidos de liberación prolongada EFG (28).

4.3. Nootrópicos y otros potenciadores cognitivos

A) Metilfenidato (MPH)

El *metilfenidato* (MPH) es un fármaco estimulante del sistema nervioso central (29), cuyo efecto como potenciador cognitivo hace significativa su mención. Se trata de un derivado cíclico de las anfetaminas, con las que comparte ciertas similitudes, pero se observan diferencias estructurales y en su mecanismo de acción (Fig.4). Fue sintetizado por primera vez en 1944 y la FDA aprobó su comercialización en 1955 (14, 29) para el tratamiento del trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y de la narcolepsia. En la actualidad, se continúa empleando, en distintas formas comerciales, para el tratamiento del TDAH bajo prescripción médica (14, 21, 27), pero también se emplea de forma ilícita por individuos sanos para mejorar sus capacidades cognitivas (16).

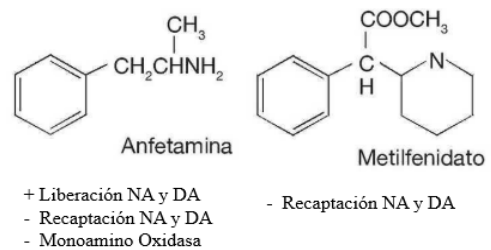


Figura 4: Diferencias entre MPH y Anfetamina. Elaboración propia

Mecanismo de acción: El MPH actúa inhibiendo la recaptación de Dopamina (DA) y Noradrenalina (NOR) por la neurona presináptica mediante el bloqueo de sus correspondientes transportadores monoaminérgicos (21), aumentando así los niveles de ambos a nivel sináptico (27) (Fig. 5).

La DA actúa a nivel del núcleo *accumbens* limitando la información que debe ser procesada. En el TDAH existe un déficit de DA, lo que supone una falta de limitación de la información no relevante, llegando un exceso de información que dificulta el análisis y aumenta la distracción. El MPH permite inhibir el procesamiento de información irrelevante en el córtex prefrontal y los ganglios basales (3).

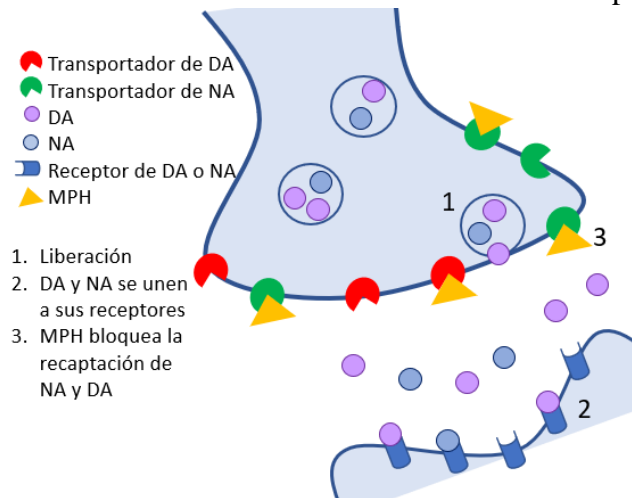


Figura 5: Mecanismo de acción MPH. Elaboración propia.

Además, el aumento de catecolaminas (NOR y DA) incrementa el nivel de alerta del SNC, aumentando los mecanismos excitatorios a nivel cerebral.

Efectos: Dada la acción del MPH (3), se comprende su empleo en el TDAH, pero, también se explica la potenciación cognitiva en individuos sanos, compartiendo el mismo mecanismo de acción: disminuir las distracciones y aumentar la concentración. Si bien, resulta evidente que el efecto positivo del MPH en individuos sanos es menor que en pacientes de TDAH, pues los primeros parten de mayores niveles basales de DA y, por tanto, mayor concentración de forma basal, con un margen de mejora menor. A continuación, se procederá a evaluar su efecto sobre individuos sanos y hasta qué punto es eficaz la mejora cognitiva consecuyente a su acción.

En una revisión sobre el uso de MPH, A.M.W Linssen *et al.* recopilan estudios que demuestran su capacidad para mejorar ciertos aspectos de la función cognitiva en individuos sanos (16).

Se observó un efecto positivo sobre la **memoria de trabajo**, la cual conlleva el almacén temporal y manipulación de información y que se puede medir dando una secuencia numérica al paciente que ha de repetirla en el mismo orden y al revés. El 65% de los ensayos concluían que este dominio cognitivo es el más potenciado la acción del MPH (16).

El segundo dominio más afectado por el MPH (16), la **rapidez en el procesado de acciones**, es revisado por múltiples autores, quienes indican una mejora en el rendimiento al realizar nuevas tareas y una reducción del tiempo de planteamiento en tareas más complejas (21, 27, 30), especialmente las que requieren de un alto nivel de esfuerzo cognitivo (3). Sin embargo, otros autores señalan que hay poca evidencia de un efecto positivo en el procesamiento de la memoria a largo plazo (31). De esta manera concluyen que podría producir una mejora en el procesado de la memoria a corto plazo, pero no a largo plazo.

El MPH también presenta efecto sobre la **atención y la vigilancia**. Hay estudios que establecen que se ven incrementadas en sujetos sanos, logrando tiempos de respuesta más cortos (21). Existe también un experimento donde se administró MPH a ratas y que concluye que dosis altas aumentan la actividad locomotora y disminuyen la atención. Dosis menores tienen el efecto contrario y dosis aún menores aumentan la atención sin afectar la actividad locomotora (29). A pesar de ello, de acuerdo con la revisión de A.M.W Linssen *et al.*, su efecto a este nivel no sería tan llamativo como en otras áreas, al ser mencionado en menos artículos (16).

Varios autores señalan la **vinculación entre el efecto del MPH y los niveles basales del individuo**, lo cual supone una importante variación interindividual. Hay estudios que demuestran que los sujetos con peores niveles basales fueron los que experimentaron un beneficio más significativo tras la administración del MPH (3, 30, 31). Además, el efecto es mayor ante la falta de sueño, con un nivel basal menor con respecto al descanso apropiado (21). Para comprender este fenómeno, debe tenerse en cuenta que la curva de actuación de la DA presenta forma de U invertida (16), donde niveles intermedios conducen al rendimiento cognitivo óptimo, que decrece a niveles mayores o menores de DA. Dado que MPH bloquea la recaptación de DA, su efecto sigue ese mismo patrón de forma de U invertida, variando la respuesta según la dosis y, también, según los niveles previos del individuo tratado. Así, los individuos con menores niveles basales de DA experimentarían un mayor beneficio (3).

Por otro lado, en relación con el MPH resulta relevante mencionar la **mezcla esteroisómera de dextroanfetamina y levoanfetamina** (3), comercializada bajo el nombre de Adderall. Se trata igualmente de un compuesto psicoestimulante (14) empleado en el tratamiento del TDAH y narcolepsia (17, 18).

Su mención junto con el MPH resulta relevante dado que actúa de forma similar a este, aunque no idéntica. Como el MPH, inhibe la recaptación de NOR y DA por la neurona presináptica. Sin embargo, a diferencia del primero, también estimula la liberación de NOR y DA e inhibe la acción de la monoamino oxidasa (encargada de su metabolismo) (14). Debido a que comparte en gran parte el mecanismo de acción del MPH, el efecto de este compuesto es muy similar al del anterior y constituye uno de los preparados más empleados, de forma ilícita, por individuos sanos, con fines de potenciación cognitiva (17).

Como conclusión, la efectividad de estos compuestos como potenciadores cognitivos no se puede sobreestimar (16). Existen pocas evidencias de que sus efectos sobre la memoria, atención, etc. se traduzcan en una mejora significativa del procesamiento cognitivo (31). Los efectos positivos que reportan sus usuarios son sobre todo a corto plazo, con una mejora en la concentración y el procesamiento de la información de manera puntual, no sostenida en el tiempo (31). Además, muchas veces su acción está más relacionada con el efecto placebo.

Finalmente, los estudios consultados reflejan efectos positivos en grupos relativamente homogéneos, ambientes controlados y con análisis muy sensibles. En circunstancias reales, mucho más diversas y complejas, se hace difícil verificar el efecto del MPH (16).

B) Modafinilo:

El *modafinilo* es un fármaco promotor del estado de vigilia a partir del incremento en la atención y la disminución de la fatiga. Fue aprobado en los noventa (32, 33) por la FDA para el tratamiento de la narcolepsia, la apnea del sueño y otros desórdenes del mismo (3, 14, 31). Ha sustituido a los estimulantes convencionales, como MPH, en el tratamiento de la narcolepsia (33). Estos permitían mejorar la alerta y la atención, pero tenían efectos adversos significativos y riesgo de adicción, mientras que, el modafinilo presenta pocos efectos adversos (33).

Al igual que con los estimulantes, cada vez es mayor el número de individuos sanos que consumen el modafinilo de forma ilícita como potenciador cognitivo (30, 32). Esto se asocia al hecho de que disminuye la fatiga y permite estar más horas despierto, por lo que, es empleado por estudiantes en periodo de exámenes, médicos en guardias nocturnas o pilotos, entre otros profesionales, para disminuir su cansancio (17, 32).

Mecanismo de acción: El modafinilo comparte ciertas similitudes en su mecanismo de acción con el MPH y otros compuestos de tipo anfetamínico. Como estos, se une a los transportadores de DA y NOR y los inhibe, bloqueando la recaptación de las mismas y aumentando sus niveles corticales (13, 14, 31). Pero, a diferencia de las anfetaminas, no genera adicción ni un incremento de la actividad psicomotora (13, 31).

Adicionalmente, presenta especificidad por ciertas regiones corticales a nivel del hipotálamo posterior y lateral implicadas en el control de los ritmos circadianos (14):

- Por un lado, activa el núcleo tuberomamilar, donde se encuentran las neuronas histaminérgicas, aumentando los niveles de histamina, lo que se asocia a la vigilia (13).
- Por otro lado, activa la región perifornical del hipotálamo, que cuenta con neuronas orexigénicas, las cuales producen orexina, relacionada de nuevo con la vigilia (13).

El incremento de estos dos compuestos favorece el estado de vigilia. Pero, además, el modafinilo, de forma indirecta, provoca un aumento en la actividad de otros neurotransmisores con un papel excitador, serotonina y glutamato, que también colaboran en su acción para combatir la fatiga. Finalmente, también reduce la acción del GABA, depresor del SNC (14).

Efectos: El modafinilo genera varios efectos que justifican su empleo como potenciador cognitivo. Entre ellos se encuentran el incremento las funciones ejecutivas, la atención, el

aprendizaje y la memoria (31). Para probar estos efectos se han utilizado diversos test cognitivos; los que se mencionan a continuación pertenecen a la batería de test CANTAB (33, 34). Los resultados se caracterizan por su gran variabilidad, existiendo múltiples discrepancias (13, 27, 31).

Respecto a las *funciones ejecutivas*, se consideran la memoria de trabajo, el control inhibitorio, la flexibilidad cognitiva y la planificación y toma de decisiones (13).

En un estudio de Turner *et al.* (33), se administró a voluntarios sanos una dosis de placebo, 100 mg o 200 mg de modafinilo, observándose los siguientes resultados:

- Los individuos que consumieron modafinilo presentaban una mejora significativa en el *Digit Span test*, en el que debían repetir una secuencia numérica dada (Fig.6). Esto implicaba una mejora en la memoria de trabajo verbal. Aunque, en otros test también empleados para medir la memoria de trabajo, no se presentaban mejoras asociadas al modafinilo.
- Se observó una mejora en el control inhibitorio, empleando *Stop signal Task*. El modafinilo conducía a un menor SSRT (tiempo de reacción a la señal de Stop), y, por tanto, una mayor capacidad para controlar la respuesta (Fig. 7).
- Finalmente, por medio de un ensayo de apuestas se observó una mejora en la capacidad de decisión de los individuos que recibieron modafinilo.

A pesar de que no se encontraron beneficios sobre la flexibilidad cognitiva (13), y que los efectos sobre la memoria de trabajo eran limitados, en general, se considera que el modafinilo produce una mejora de las funciones ejecutivas, y, especialmente del control inhibitorio (17).

Con respecto a la *atención* existen también grandes discrepancias en los resultados (13).

Randall *et al.* (34) expusieron que mejora la atención en individuos sanos basándose en resultados positivos en el test de procesamiento rápido de información visual (RVIP) en que los tratados con modafinilo tenían menos errores y mayor precisión. Aunque, Turner et al no encontraron mejoras significativas realizando el mismo experimento (33).

También se observó una mejora en la realización del *Stroop test*, que consistía en nombrar el color de imágenes que se presentaban a los sujetos de forma sucesiva (Fig. 8) (34).

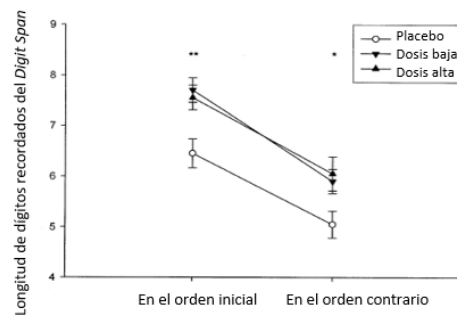


Figura 6: Rendimiento en el Digit Span test. Se muestra el resultado medio y el error estándar en distintas condiciones. La gráfica muestra la mejora significativa en la longitud de la secuencia de dígitos que recordaban los individuos bajo el efecto del modafinilo * $P > 0,05$, ** $P \leq 0,01$ (33)

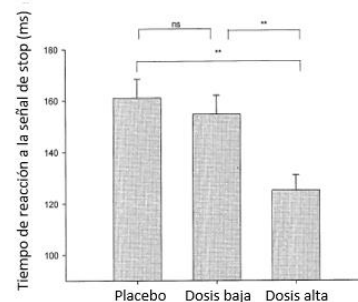


Figura 7: SSRT obtenido en el Stop Signal Task en función del tratamiento. La gráfica muestra una diferencia significativa en el SSRT, en los individuos con altas y bajas dosis de modafinilo respecto al placebo ** $P \leq 0,01$ (33)

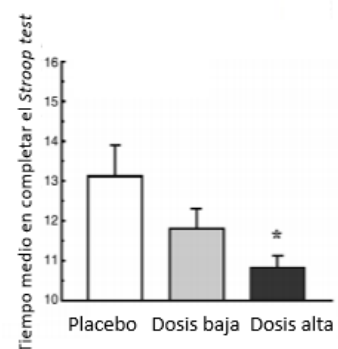


Figura 8: Tiempo empleado en completar el Stroop test. Bajo el efecto de la dosis más alta de modafinilo se observa una reducción significativa del tiempo empleado para finalizar el problema (* $P \leq 0,05$) (34).

La conclusión apoyada por la mayoría de los autores es que el modafinilo mejora la atención en individuos sanos, pero en la práctica sólo de forma significativa, o perceptible, si están privados de sueño (21, 35). En estos individuos sí hay varios estudios que demuestran su efecto sobre la atención, como un estudio en que se administró a sujetos sanos privados de sueño una dosis de placebo, cafeína o dosis crecientes de modafinilo. La dosis más alta de modafinilo disminuía la fatiga y mejoraba la atención sin efectos adversos. Sin embargo, la cafeína conseguía el mismo resultado, el modafinilo no aporta ninguna ventaja adicional (21, 32).

Finalmente, con respecto a su acción sobre el **aprendizaje y la memoria**, el efecto vuelve a ser contradictorio, con estudios que reflejan una mejora de la memoria a corto plazo (34) y otros en que no se observan mejoras significativas aplicando el mismo test (33). Debe considerarse que la mayoría de los estudios en humanos se hacen en individuos con problemas de sueño o psiquiátricos, habiendo pocos centrados en cómo afecta al aprendizaje (14).

Como conclusión, el modafinilo no produce una potenciación global de la cognición (14), sino que, actúa favoreciendo el estado de vigilia, tanto en enfermos como en sanos. Por ello, se presenta como un compuesto de interés para *recuperar* las funciones deterioradas por el sueño, aumentando el rendimiento hasta un nivel próximo al de una persona con un correcto descanso. De esta manera permite incrementar el tiempo de estudio o trabajo. Si bien, en individuos completamente despiertos no tiene un efecto especialmente significativo (21, 32).

C) Ampakinas:

Las **ampakinas** son moduladores alostéricos del AMPAR, del cual reciben su nombre. Basan su acción en los mecanismos de formación de memoria y están siendo desarrolladas para el tratamiento del deterioro cognitivo propio de la edad e incluso para pacientes de Alzheimer en fases tempranas (36). Sin embargo, por su efecto sobre la adquisición y consolidación de recuerdos también son de interés para la potenciación cognitiva en individuos sanos.

Mecanismo de acción: Las ampakinas actúan a nivel del AMPAR (Fig.9), cuya implicación en la generación de memoria ya fue mencionada (36). Al ser moduladores alostéricos del AMPAR no tienen efectos antagonistas ni agonistas sobre el mismo, sino que modifican dos aspectos fundamentales de la biofísica del receptor: desactivación y desensibilización, dos procesos que terminan con la corriente sináptica. Las ampakinas los ralentizan, prolongando la corriente sináptica excitatoria (15, 36), lo cual facilita LTP. En animales se ha probado que mejoran la memoria y el aprendizaje (14, 15, 36).

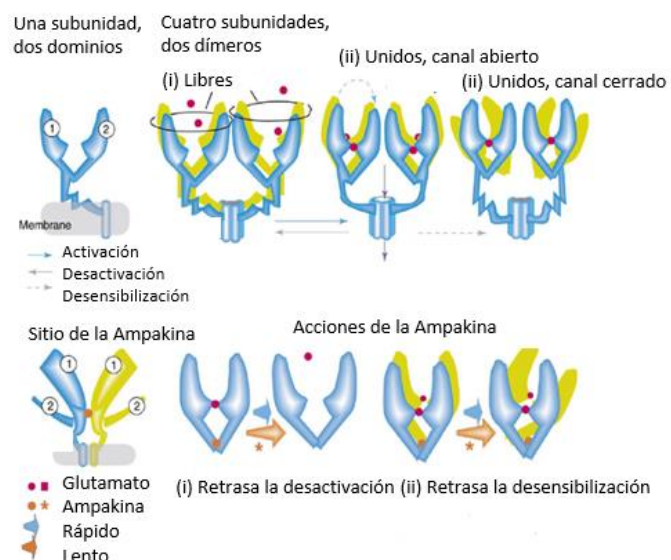


Figura 9: AMPAR y acción de las ampakinas sobre el mismo
 Se observa la estructura tetramérica de AMPAR y el bolsillo de unión de la ampakina. La unión de esta permite enlentecer la desactivación (liberación del glutamato y cierre del canal) y la desensibilización del receptor (desestabilización de la estructura dimérica que impide la apertura del canal) (15).

Por otro lado, al ser moduladores, solo actúan sobre los receptores previamente activados por la liberación endógena de Glu, lo que implica que solo actúan sobre las redes neuronales comprometidas con la actividad presente en el cerebro. Esta característica, sumada a la ausencia de dianas fuera del SNC permite que generen sus efectos positivos sobre la memoria a dosis menores que aquellas que podrían generar efectos adversos (36).

Efectos: Las ampakinas producen un incremento selectivo de la actividad cortical asociado con la resolución de problemas complejos en ratas y monos (15).

En un estudio de Lynch y Gall se entrenó a ratas para realizar un problema de no coincidencia con la muestra (Fig. 10). Tras ser entrenadas las ratas presentaban un buen desempeño en la prueba, pero sin mejoras adicionales (15). Sin embargo, la inyección diaria de una ampakina previamente al comienzo de la prueba, produjo una mejora progresiva en las puntuaciones. Las mejoras persistían días después de que hubiera cesado la administración, lo cual indica que los animales habían aprendido bajo la influencia de la ampakina y esto se mantenía aún sin su administración.

Otro trabajo mostró que la ampakina CX717 causaba mejoras significativas en la actuación de monos a la hora de realizar una tarea compleja (Fig. 11) (37).

Esta ampakina incrementa la actividad en el córtex frontal y temporal. Lo que supone que no causa cambios globales y actúa aumentando redes locales implicadas en la solución de problemas complejos.

Lo más llamativo es que en imágenes cerebrales de los monos se muestra la activación de ciertas áreas corticales que no participan normalmente en la solución de este tipo de problemas.

La ampakina permite al córtex modificar las redes implicadas en la cognición, en definitiva, se crean nuevas capacidades, dado que los monos podían movilizar recursos corticales que normalmente no tienen disponibles (15, 31, 37).

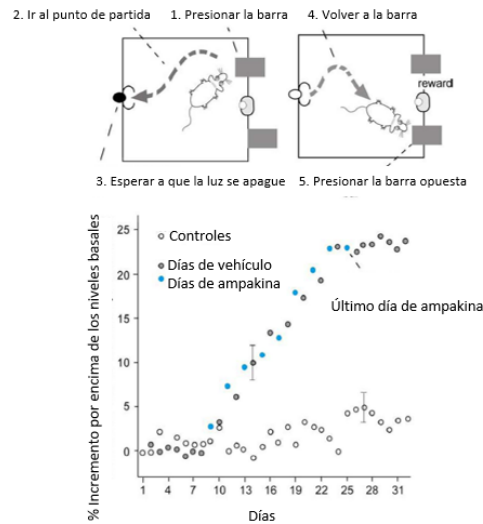


Figura 10: Rendimiento cognitivo de ratas en un problema de no coincidencia con la muestra

Las ratas debían presionar una barra, ir hasta el punto de partida y esperar a la señal para volver hasta las barras y presionar la contraria. La gráfica recoge los cambios en el rendimiento durante tres semanas consecutivas, comparando el resultado del control con el de la ampakina CX516 (31).

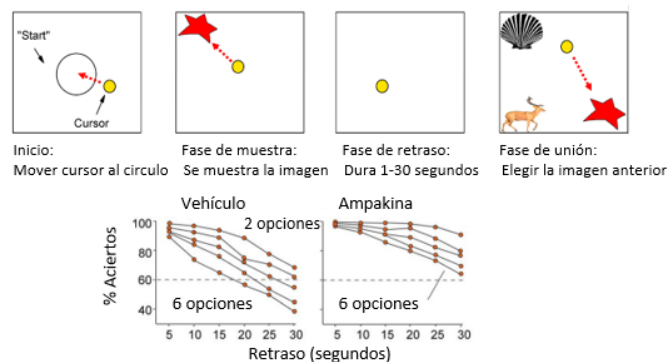


Figura 11: En la primera imagen se presenta la prueba a la que eran sometidos los monos.

La segunda imagen refleja el porcentaje de acierto (en función del tiempo de espera y el número de imágenes presentadas en la fase final) del grupo que recibió la ampakina CX717 con respecto al grupo control (37).

En definitiva, estudios en animales demuestran que las ampakinas aceleran el proceso de aprendizaje y reducen los problemas cognitivos relacionados con la edad. En humanos se han encontrado efectos positivos en ancianos y en enfermos (15), pero aún no se han traducido en un fármaco con una mejora cognitiva clara en individuos sanos que operan en el mundo real y no bajo condiciones controladas (31).

D) Racetams:

Los *racetams* (Fig.12) son una familia de compuestos neuroprotectores y con capacidad de potenciación cognitiva (14), que comparten un núcleo común de 2-oxopirrolidona (7, 14, 38). Fueron desarrollados a partir del piracetam (38, 39), cuyo descubrimiento abrió la puerta a una nueva clase de fármacos, los nootrópicos. De acuerdo con su descubridor, el piracetam aumenta la memoria y el aprendizaje porque facilita el flujo de información entre los hemisferios cerebrales. Además proporciona resistencia a lesiones cerebrales y no tiene efectos secundarios significativos (39). En consecuencia, el piracetam y sus derivados aumentan la ideación y la creatividad.

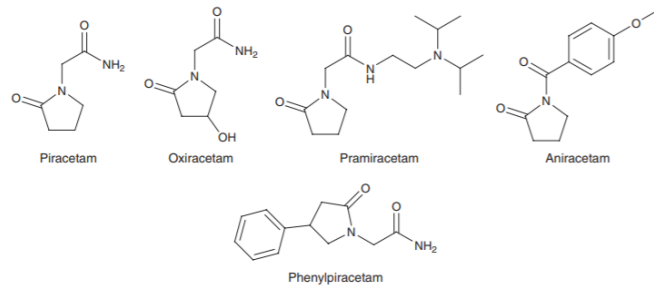


Figura 12: Estructuras químicas de los racetams con acción de potenciación cognitiva (38).

Mecanismo de acción: no está completamente dilucidado (3, 38), aunque sí se conocen ciertos aspectos del mismo. Lo que sí parece claro es que presentan selectividad telencefálica por su ausencia de actividad a nivel límbico y reticular, diferenciándose de otros potenciadores cognitivos (11). Podría decirse que actúan a tres niveles:

- Varios autores señalan que actúan **potenciando el metabolismo energético**, aumentando el consumo de glucosa y oxígeno por el cerebro, la permeabilidad de las células a los intermediarios del ciclo de Krebs y aumentando la síntesis del citocromo b5 (11, 38, 39). También activan la adenilato quinasa, ($ATP + AMP \leftarrow \rightarrow 2 ADP$), clave para el mantenimiento de la homeostasis energética (7, 11). Finalmente, mejoran el riego sanguíneo cerebral porque disminuyen la agregación plaquetaria y aumentan la deformabilidad de las células sanguíneas rojas (38).
- Por otro lado, en la acción de los racetams también **tienen un papel muy importante los esteroides**. La administración de piracetam en ratas adrenalectomizadas (39, 40) no tenía ningún efecto, a diferencia de su administración en ratas normales, en las que sí se veían efectos positivos. Pero, si a esas ratas normales se les administraba aminoglutemida (inhibidor de la síntesis adrenal de esteroides) previamente a la administración del piracetam, los efectos positivos cesaban (39, 40). Esto demostraba el importante papel de los esteroides en la acción de estos nootrópicos. Entre otros mecanismos, puede que la activación de los receptores de esteroides en el cerebro sea un requisito previo para la acción de los racetams. Hay autores que apoyan que los esteroides median la acción de estos fármacos sobre la memoria, porque afectan a la síntesis de proteínas que están implicadas en la formación de memoria (40).

- En relación con su **acción sobre los neurotransmisores a nivel del SNC**, ejercen un efecto sobre Ach y Glu (3). Sin embargo, en principio, no presenta afinidad por los receptores de DA, GABA, alfa 1, alfa 2, beta 1 y beta 2 adrenérgico (39, 40).
 - **Glutamato:** los racetams activan el AMPAR, lo que favorece la permeabilidad sináptica y mejora la memoria (38). A pesar de que presentan cierta actividad ampakina, no se limitan a actuar únicamente a este nivel. Solo producen un efecto débil en la activación del AMPAR (14).
 - **Acetilcolina:** Experimentos llevados a cabo en ratas demuestran que el tratamiento crónico con piracetam provoca un aumento en el número de receptores muscarínicos y en la afinidad por sus ligandos (38). Puede concluirse que los racetams activan aumentan la frecuencia de activación de los receptores muscarínicos, lo que favorece la potenciación de la memoria (14).

Efectos: Los racetams revierten la amnesia inducida por escopolamina, hipoxia y los efectos del electroshock, con una respuesta en forma de U invertida que recuerda a la producida por otros potenciadores cognitivos (39). Se han observado efectos positivos sobre la memoria y el aprendizaje en pacientes de Alzheimer, dislexia, demencia, etc. (14). Sin embargo, aunque algunos ensayos en animales sugieren actividad potenciadora de la memoria, no hay apenas estudios que avalen sus efectos sobre individuos sanos, a pesar de que en el momento de su descubrimiento se presentaron como sustancias que revolucionarían la farmacología cerebral y permitirían al hombre adelantar millones de años de evolución (14, 26).

- **Piracetam:** Según su descubridor, “*despierta tu mente*” (1) al estimular el SNC. Existen ciertos estudios que apoyan sus efectos positivos sobre la memoria, uno de ellos demostró que permitía compensar la pérdida de memoria a corto plazo relativa a la edad en monos (11). En otro estudio, en voluntarios sanos, se observó una mejora en el aprendizaje verbal de los individuos con piracetam frente a los que recibieron placebo (1). Sin embargo, no hay muchos más estudios que confirmen su acción en sujetos sanos. Incluso los propios usuarios reconocen que sus efectos son débiles, siendo común que se inicien en el consumo de nootrópicos con este antes de otros más fuertes (3). Lo que si se ha demostrado es que no produce adicción ni toxicidad (7).
- **Pramiracetam:** Presenta un efecto positivo sobre la memoria en ratas y ratones y sobre el deterioro del aprendizaje en pacientes seniles o con Alzheimer (7). Los estudios realizados hasta la fecha muestran que es más efectivo que el piracetam en la mejora de la memoria en pacientes que han sufrido traumatismos craneoencefálicos (38).
- **Oxiracetam:** mejora el flujo sanguíneo cerebral siendo útil en la demencia (7).
- **Aniracetam:** presenta una prometedora acción como potenciador cognitivo y del metabolismo cerebral (7). Se han visto mejoras cognitivas en ancianos (38). Sin embargo, en sujetos sanos sus efectos son más bien anecdóticos (41).
- **Fenilpiracetam:** En teoría 60 veces más potente que el piracetam. Aumenta la claridad y la concentración (3). Es beneficioso en personas con déficits cognitivos y/o depresión después de lesiones cerebrales y en el tratamiento del síndrome de astenia y fatiga crónica, mejorando la capacidad de resolución de problemas (38).
- **Noopet:** no es un racetam como tal, sino un péptido derivado, del piracetam con efectos positivos sobre la memoria, la cognición, concentración, etc. (3).

En definitiva, a pesar de que se han visto efectos positivos en la memoria de ratas y ratones (40), e incluso en humanos (1), a día de hoy apenas existen estudios que avalen el efecto

positivo de los racetams sobre la memoria de individuos sanos, e incluso sus propios consumidores los consideran menos efectivos que otros potenciadores cognitivos.

E) Otros nootrópicos:

A pesar de que este trabajo no se centra en presentar los nootrópicos naturales, a continuación, se mencionarán algunos derivados naturales y semisintéticos para revisar muy someramente este tipo de compuestos, cuyo efecto en individuos sanos es mucho menos significativo que el de los fármacos anteriormente presentados, motivo por el cual no se desarrollan más.

Citicolina: Identificada en 1955 (42), se trata de un precursor natural de la biosíntesis fosfatidil colina, que cuenta con un importante papel en la formación de la membrana neuronal (43, 44). La citicolina incrementa el metabolismo de la glucosa, lo que le permite generar la energía suficiente para: reparar y mantener las membranas neuronales (por la síntesis de fosfatidilcolina), sintetizar químicos cerebrales (aumenta la liberación de NOR), y favorecer la propagación de las corrientes sinápticas (42).

Respecto a su efecto, se ha demostrado sobre *individuos con trastornos cognitivos*. Ha sido empleada en individuos que han sufrido un ictus, mejorando la orientación, la atención y las funciones ejecutivas. También ha sido empleada en el tratamiento de la demencia, debido a su efecto neuroprotector y de reparación de la membrana neuronal (44). En el caso de *individuos sanos*, hay menos evidencias de su efecto. Un estudio en voluntarios sanos permitió ver un aumento de fosfocreatina y fosfolípidos a nivel del PFC, esto se relaciona con la atención y la memoria. Adicionalmente, presenta muy baja toxicidad en humanos y animales (43).

En definitiva, podría reducir los problemas cognitivos asociados a la edad por el aumento de las reservas energéticas y metabolitos necesarios para sintetizar y mantener las membranas en áreas corticales implicadas en la formación de memoria. Si bien, en sanos, sus efectos sobre la memoria de trabajo y la atención no son especialmente significativos (43).

Acetil L-Carnitina: Se trata de un compuesto presente en alimentos ricos en proteínas como: cordero, pollo o pescado, de los cuales se obtiene. La acetil L-carnitina es capaz de transportarse hasta el cerebro y una vez allí convertirse en Acetil coenzima A (Acetil-CoA). A continuación, se une con un compuesto ya presente en el cerebro, la colina, para dar lugar a acetilcolina, cuyo papel en las funciones cognitivas ya ha sido mencionado. Además, incrementa la producción de energía en el cerebro (45).

En un estudio se observó que el consumo diario de acetil L-carnitina en ancianos mejoraba su memoria y funciones cognitivas. Hay autores que indican su capacidad para ralentizar el deterioro de la función mental en ancianos, mientras que otros estudian su efecto positivo sobre la memoria en pacientes de Alzheimer o en la neuropatía diabética (45).

Sin embargo, en individuos sanos apenas hay estudios que avalen un efecto significativo sobre las funciones cognitivas, por ello solo se menciona brevemente.

Vinpocetina: La vinpocetina es un derivado semisintético de la vincamina (45). Produce vasodilatación, por acción a nivel del músculo liso e incrementa el flujo sanguíneo al cerebro, aumentando la llegada de oxígeno al mismo; tiene propiedades antioxidantes. Aumenta también la producción de energía. Se emplea para el tratamiento de enfermedades cerebrovasculares por su acción neuroprotectora, su uso en demencia es bastante referenciado, sin embargo, de nuevo, apenas existen estudios sobre su efecto en individuos sanos (46).

4.4. Perfil de seguridad y efectos adversos:

La seguridad es un aspecto fundamental a tener en cuenta a la hora de autorizar cualquier tratamiento médico, valorando siempre el beneficio frente al riesgo. Sin embargo, la tolerancia al riesgo potencial que implica un fármaco es menor cuando su empleo es puramente electivo y totalmente prescindible, como es el caso de los potenciadores cognitivos (30).

En este sentido, un fármaco que restaure la función cognitiva normal en individuos con demencia severa, aun teniendo efectos adversos considerables, puede ser lo suficientemente seguro para ser prescrito. Pero sería inaceptable su autorización para el empleo en individuos sanos que busquen únicamente incrementar su capacidad intelectual normal (17).

Debe tenerse en cuenta además que el *Biohacking* cerebral implica actuar sobre el órgano más complejo y desconocido del organismo, aumentando los riesgos no anticipados (17, 30).

A la hora de hablar de los efectos adversos asociados al uso de potenciadores cognitivos es importante mencionar que la mayoría son raros, minoritarios y transitorios (2). Sin embargo, el riesgo varía mucho según el fármaco empleado. Existen importantes diferencias en el perfil de seguridad de los nootrópicos con respecto a otros potenciadores cognitivos (2, 3).

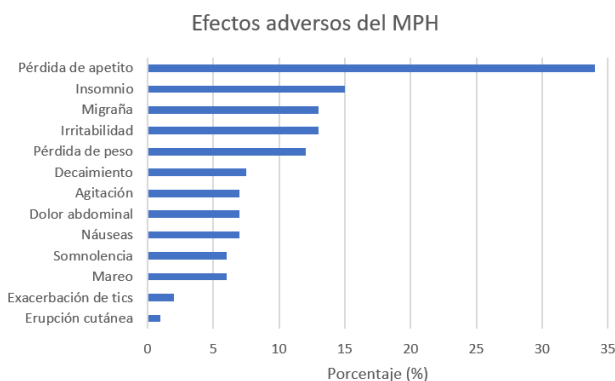


Figura 13: Efectos adversos a corto plazo del MPH (29).

El modafinilo se ha relacionado con una reacción en la piel bastante severa y con alteraciones cardiacas (2). En cuanto al MPH a corto plazo produce los efectos reflejados en la Figura 13, que también serían aplicables para las sales anfetamínicas (18, 29). A dosis elevadas y un uso a largo plazo ambos pueden producir psicosis (16) y arritmias, y efectos más graves como el infarto agudo de miocardio o la hepatotoxicidad, aunque estos son poco probables. Además, su uso implica un riesgo de adicción.

Para mayor preocupación, este tipo de fármacos se obtienen de forma ilegal, o a partir de internet, lo cual es especialmente peligroso dado que no existe ningún tipo de control (2).

En el caso de los nootrópicos, la ausencia de efectos adversos propios de otros psicótropos así como el hecho de que no generan adicción, son dos características que los definen y los hacen especialmente seguros (7). Sin embargo, la principal preocupación es que no se conocen los efectos secundarios a largo plazo que puede conllevar su consumo (2, 3, 27).

Como conclusión, debe considerarse que los beneficios actuales asociados al uso de potenciadores cognitivos son poco llamativos, y la posibilidad de efectos adversos, incluso aunque no se conozcan a corto plazo, hace que el riesgo supere al beneficio (20, 27).

4.5. Prevalencia, perfil del consumidor y regulación:

Prevalencia: El consumo de nootrópicos, y de potenciadores cognitivos en general, es bastante significativo en ciertos grupos poblacionales, aunque existen diferencias en el consumo según el fármaco.

Los derivados anfetamínicos, son los potenciadores cognitivos más consumidos en la actualidad (8, 32), especialmente en campus universitarios, en los cuales, dependiendo de la encuesta, entre el 5 y el 35% del alumnado reconoce haberlos consumido alguna vez (14). Algunos de

los factores que favorecen su consumo son su fácil obtención-a partir de prescripciones fraudulentas-así como su bajo precio (32).

Después de estos, el modafinilo es el siguiente fármaco más empleado, presentando una prevalencia en su consumo que va a la alza, especialmente entre pilotos, para mantenerse despiertos más tiempo (47).

Finalmente, los racetams presentan una prevalencia en su consumo mucho menos notable (2) y otros noótropos como la citicolina o la vinpocetina, aún menor.

Perfil del consumidor: son empleados por individuos en ambientes altamente competitivos desde el punto de vista cognitivo, como, por ejemplo, estudiantes universitarios, quienes son sus principales consumidores (2). Pero también por profesionales que despeñan trabajos que requieren un estado de alerta continuo, como cirujanos o pilotos.

En la Figura 14 se recogen algunos de los motivos de consumo más frecuentes (19, 48).

Los foros y páginas web han colaborado en su popularización, indicando cómo obtenerlos, qué nootrópicos son mejores o cómo emplearlos.

Regulación: no existe una legislación clara con respecto a este tipo de fármacos, formando parte, en muchas ocasiones, de zonas grises que no se encuentran ni dentro ni fuera de la legalidad. Aun así, podría hablarse de tres categorías de potenciadores cognitivos con respecto a su accesibilidad (19, 21):

- **OTC o productos de venta libre en farmacias, herbolarios o incluso en internet:** se trata de bebidas energéticas, pastillas de cafeína, nicotina etc. En este grupo se encuentran la mayoría de los nootrópicos, tanto naturales, vinpocetina, acetil-L-carnitina, etc., como sintéticos, por ejemplo, el piracetam, se puede comprar en farmacia sin prescripción médica.
- **Fármacos aprobados para el tratamiento de ciertos desórdenes y empleados de forma ilícita para la potenciación cognitiva:** En este grupo se encuentran fármacos como el metilfenidato o el modafinilo, cuya venta está autorizada en España, con receta médica y con una indicación diferente a la perseguida en el *biohacking* cerebral. Se pueden obtener a partir de prescripciones falsificadas (19).
- **Sustancias ilegales:** existen sustancias, como la cocaína, cuya venta no está autorizada. Al ser ilegales no hay estudios sobre sus efectos en individuos sanos que avalen su eficacia, por el riesgo que supondría realizarlos, motivo por el cual no se desarrollan en esta revisión (49).

4.6.Consideraciones éticas y perspectivas futuras:

El empleo de fármacos que potencian las funciones cognitivas por encima de los niveles habituales atrae la atención de los bioéticos, quienes debaten sus implicaciones éticas, legales y sociales (47). A continuación, se recogen los aspectos más conflictivos derivados de su uso.

En primer lugar, existe **el riesgo de que el consumo de nootrópicos aumente debido a la coerción social**. Hay autores que señalan que, si se generaliza su consumo, parte de la

Motivo	%
Aumentar la concentración	42.9
Aumentar el rendimiento académico	37.7
Aumentar la motivación para estudiar	29.9
Finalizar una tarea a tiempo	28.6
Compensar la falta de sueño	18.2
Disminuir la fatiga	16.9
Curiosidad	14.3
Mejorar la memoria	13.0
Mejorar el estado de ánimo	10.4
Otros	10.4

Figura 14: Motivo de empleo de potenciadores cognitivos.

Los participantes podían seleccionar más de un motivo (2).

población se sentiría obligada, directa o indirectamente, a consumir potenciadores cognitivos para mantenerse al nivel de competitividad de aquellos que los consumen (27, 30, 49).

Por ejemplo, si se comprobara que su consumo por cirujanos tiene un impacto positivo sobre la mortalidad en cirugías, ¿estarían obligados a consumirlos para reducir la mortalidad?(3).

O en una clase, si la mayoría de los estudiantes consume nootrópicos forzaría al resto, de forma indirecta, a consumirlos para ser competitivos (20).

Sin embargo, otros autores consideran que teniendo en cuenta la eficacia de este tipo de compuestos en la actualidad, los individuos no se ven realmente forzados a consumirlos, pues sus beneficios no son mucho más significativos que los dormir el tiempo habitualmente recomendado, por ejemplo. No consumirlos no les impide ser igualmente competitivos (27).

En segundo lugar, **el uso de sustancias que “dopan” al cerebro, es comparable al dopaje en atletas de alto rendimiento.** Si este último caso se trata como un acto ilegal, también podría considerarse como tal la potenciación del rendimiento intelectual en individuos sanos.

Debería ser ilícito utilizar estos fármacos antes de un examen al igual que es ilegal el empleo de esteroides en competiciones deportivas (26). Ambos tipos de sustancias son equiparables, aumentando el rendimiento normal, ya sea físico o intelectual. En este sentido, es lógico que se prohibiera su empleo, por el riesgo de una ventaja injusta (47).

Sin embargo, hay quien defiende la legitimidad del uso de nootrópicos en el ámbito académico, basándose en que **los resultados académicos no dependen solo del trabajo personal, sino también de la genética del individuo y de su nivel socioeconómico** (20). Prohibir su consumo no igualaría un campo de juego que ya desde un principio no estaba igualado. El uso de internet, clases particulares, la propia genética del individuo, etc. son también factores que aportan ventajas a unos individuos sobre otros. Y, sin embargo, nadie se plantea, por ejemplo, prohibir las clases particulares, aunque no todos puedan permitírselas. En verdad, ¿en que se diferencian las ventajas aportadas por el nivel socioeconómico o por la genética al consumo de un fármaco que puede aumentar la concentración durante el estudio? (17, 20, 47).

Por otro lado, teniendo en cuenta que la mayoría de los fármacos que se han presentado actúan de acuerdo a una curva en forma de U invertida, beneficiando especialmente a aquellos con peores niveles basales, hay quien considera que servirían para ayudar a igualar las diferencias, haciéndolas menos significativas (27). Sin embargo, el acceso a estos fármacos está estrechamente relacionado con el poder económico, con lo que sólo cierto sector de la población puede adquirirlos, aumentando aún más la brecha entre clases socioeconómicas (27, 30, 49).

Si bien actualmente los nootrópicos, y el resto de potenciadores cognitivos, solo ofrecen mejoras muy modestas, en un futuro podrían desarrollarse sustancias más potentes y todas estas cuestiones, que ahora no generan especial preocupación, se tornarían en fundamentales (20, 26). Será muy importante el desarrollo de guías educativas sobre su consumo, así como el desarrollo de una legislación apropiada que garantice la seguridad de los usuarios (3).

5. CONCLUSIÓN

El término nootrópico es habitualmente equiparado al de potenciador cognitivo, sin embargo, si bien todos los nootrópicos son potenciadores cognitivos, no todos lo potenciadores cognitivos son nootrópicos.

Los nootrópicos se presentan como un grupo particular de potenciadores cognitivos que ejercen una acción selectiva sobre las funciones noéticas y presentan un buen perfil de seguridad. Actúan sobre los mecanismos implicados en la generación de los recuerdos y por ello influyen selectiva y positivamente sobre el aprendizaje y la memoria. Permitiendo una mejora progresiva y mantenida en la capacidad intelectual del individuo.

Esto los diferencia de los psicoestimulantes, que no actúan sobre la memoria, sino que favorecen un estado psicológico óptimo para llevar a cabo el proceso de aprendizaje. Permiten mejorar la atención, disminuir las distracciones o la fatiga y aumentar puntualmente el rendimiento cognitivo, pero no producen una mejora sostenida de la capacidad intelectual. Teniendo en cuenta que ambos grupos buscan mejorar el rendimiento intelectual, y que existe una cierta ambigüedad en la equivalencia del concepto de noótrofo y potenciador cognitivo, incluir ciertos psicoestimulantes especialmente relevantes en este trabajo se presentaba como imprescindible.

En relación con la eficacia, podemos concluir que aquellos potenciadores cognitivos que generan un estado propicio para aumentar el rendimiento cognitivo sí han demostrado mejorar las funciones cognitivas de manera puntual y, por tanto, el rendimiento intelectual. Si bien, su efecto no es especialmente significativo y no aporta una ventaja sustancial con respecto a llevar una vida saludable o descansar el número de horas recomendado por los expertos. Los efectos más llamativos se han presentado en individuos con peores niveles basales o mayor cansancio. En condiciones óptimas los efectos sobre el rendimiento intelectual son moderados y muchas veces están más relacionados con el efecto placebo que generan en sus consumidores.

Respecto a aquellos que actúan selectivamente sobre el proceso de formación de memoria, los que son estrictamente nootrópicos, presentan efectos aún menos significativos sobre el nivel intelectual en individuos sanos, si bien son de utilidad en trastornos o daños cognitivos. Esto es lógico teniendo en cuenta que la acción que persiguen es más compleja, pues pretenden generar mejoras a largo plazo, no incremento puntual del rendimiento intelectual.

En conclusión, ninguno de los fármacos evaluados genera una mejora considerable de la capacidad intelectual. Los efectos sobre el rendimiento intelectual son puntuales y moderados.

El perfil típico del consumidor de nootrópicos son individuos que se mueven en ambientes de alta competitividad intelectual y que desempeñan labores complejas como estudiantes, médicos, pilotos etc. La prevalencia en su consumo varía dependiendo del grupo al que nos refiramos, siendo especialmente elevada en el ámbito universitario.

La seguridad es un aspecto muy relevante a considerar en este tipo de fármacos, cuyo consumo no es necesario, lo que implica que el ratio beneficio riesgo debe ser muy positivo como para autorizar su comercialización. En el caso de los compuestos de tipo anfetamínico y derivados, no lo es, lo que hace que no esté autorizado su empleo para esta indicación. Mientras que los nootrópicos se presentan como fármacos exentos de efectos secundarios, lo que avala su comercialización, aunque debe valorarse que no hay datos sobre su efecto a largo plazo.

En la actualidad el efecto de los nootrópicos no es mayor que el que se puede obtener por otras vías (café, higiene del sueño, etc). Sin embargo, la posibilidad de que se desarrollen logrando un efecto más relevante, hará necesario realizar consideraciones éticas sobre su consumo.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Giurgea C, Salama M. Nootropic drugs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology*. 1977;1(3-4):235-247.
2. Nelson, M. & Lenton, S. Illicit use of prescription cognitive enhancing (CE) drugs among regular psychostimulant users. *Ecstasy and Related Drug Trends Bulletin*, July 2017.
3. Patel SJ, Patel KK, Patel MS, Md Rupak A, Patel YB, Sanyal AP, et al. Neuro stimulants cognitive enhancers as nootropics in multi task hectic schedule. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2016;3(5):570-590.

4. Sendrowski K, Sobaniec W, Stasiak-Barmuta A, Sobaniec P, Popko J. Study of the protective effects of nootropic agents against neuronal damage induced by amyloid-beta (fragment 25–35) in cultured hippocampal neurons. *Pharmacological Reports*. 2015;67(2):326-331.
5. Bonetti F, Brombo G, Zuliani G. Nootropics, Functional Foods, and Dietary Patterns for Prevention of Cognitive Decline. *Nutrition and Functional Foods for Healthy Aging*: Elsevier; 2017. p. 211-232.
6. Haynes N, Seifan A, Isaacson RS. Prevention of Dementia. *Dementia Care*: Springer; 2016. p. 9-32.
7. Malik R, Sangwan A, Saihgal R, Paul Jindal D, Piplani P. Towards better brain management: nootropics. *Current medicinal chemistry*. 2007;14(2):123-131.
8. Ienca M. The Neuroenhancement Continuum and the Minimal Rule. *Contemporary Debates in Bioethics: European Perspectives*: De Gruyter. 2018; p. 23-36.
9. Paul S, Rajawat B, Tiwari R. Plants with nootropic activity: A review. *WJPR*. 2015;4:591-607.
10. Aguiar S, Borowski T. Neuropharmacological review of the nootropic herb *Bacopa monnieri*. *Rejuvenation Res*. 2013;16(4):313-326.
11. Giurgea CE. The nootropic concept and its prospective implications. *Drug Development Research*. 1982;2(5):441-446.
12. Dubljević V, Ryan C. Cognitive enhancement with methylphenidate and modafinil: conceptual advances and societal implications. *Neurol Neurosci*. 2015;4:25-33.
13. Battleday RM, Brem A-K. Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: a systematic review. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(11):1865-81.
14. Fond G, Micoulaud-Franchi J, Macgregor A, Richieri R, Miot S, Lopez R, et al. Neuroenhancement in healthy adults, part I: pharmaceutical cognitive enhancement: a systematic review. *Journal of Clinical Research & Bioethics*. 2015;6(2):1-15.
15. Lynch G, Gall CM. Ampakines and the threefold path to cognitive enhancement. *Trends in neurosciences*. 2006;29(10):554-562.
16. Linssen A, Sambeth A, Vuurman E, Riedel W. Cognitive effects of methylphenidate in healthy volunteers: a review of single dose studies. *International journal of neuropsychopharmacology*. 2014;17(6):961-977.
17. Greely H, Sahakian B, Harris J, Kessler RC, Gazzaniga M, Campbell P, et al. Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy. *Nature*. 2008;456(7223):702-705.
18. Foley A. The ups and downs of cognitive enhancers. *Dartmouth Undergraduate Journal of Science*, Fall 2012. 2012;30-32.
19. Carton L, Cabé N, Ménard O, Deheul S, Caous A-S, Devos D, et al. Pharmaceutical cognitive doping in students: A chimeric way to get-a-head?. *Thérapie*. 2018;73(4):331-339.
20. Cakic V. Smart drugs for cognitive enhancement: ethical and pragmatic considerations in the era of cosmetic neurology. *Journal of medical ethics*. 2009;35(10):611-615.
21. Franke AG, Bagusat C, Rust S, Engel A, Lieb K. Substances used and prevalence rates of pharmacological cognitive enhancement among healthy subjects. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2014;264(1):83-90.
22. Lamprecht R, LeDoux J. Structural plasticity and memory. *Nature Reviews Neuroscience*. 2004;5(1):45.
23. Ménard C, Gaudreau P, Quirion R. Signaling pathways relevant to cognition-enhancing drug targets. *Cognitive Enhancement*: Springer; 2015. p. 59-98.
24. Kandel ER, Hudspeth AJ, Jessell TM, Schwartz JH, Siegelbaum S. Principles of neural science. 5th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2013.
25. Lee Y-S, Silva AJ. The molecular and cellular biology of enhanced cognition. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009;10(2):126-140.

26. Rose SP. 'Smart drugs': do they work? Are they ethical? Will they be legal? *Nature reviews neuroscience*. 2002;3(12):975-979.
27. Jeon, Jin Pyo, "Nootropics for Healthy Individuals". *The First-Year Papers (2010 - present)*. 2015.
28. CIMA. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=75518>
29. Paolo Busardò F, Kyriakou C, Cipolloni L, Zaami S, Frati P. From clinical application to cognitive enhancement: the example of methylphenidate. *Current neuropharmacology*. 2016;14(1):17-27.
30. Farah MJ, Illes J, Cook-Deegan R, Gardner H, Kandel E, King P, et al. Neurocognitive enhancement: what can we do and what should we do? *Nature reviews neuroscience*. 2004;5(5):421-425.
31. Lynch G, Palmer LC, Gall CM. The likelihood of cognitive enhancement. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2011;99(2):116-129.
32. Hall SS. The quest for a smart pill. *Scientific American*. 2003;289(3):54-65.
33. Turner DC, Robbins TW, Clark L, Aron AR, Dowson J, Sahakian BJ. Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. *Psychopharmacology*. 2003;165(3):260-269.
34. Randall DC, Viswanath A, Bharania P, Elsabagh SM, Hartley DE, Shneerson JM, et al. Does modafinil enhance cognitive performance in young volunteers who are not sleep-deprived? *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2005;25(2):175-179.
35. Farah MJ. The unknowns of cognitive enhancement. *Science*. 2015;350(6259):379-380.
36. Lynch G. Memory enhancement: the search for mechanism-based drugs. *nature neuroscience*. 2002;5(11s):1035-1038.
37. Porrino LJ, Daunais JB, Rogers GA, Hampson RE, Deadwyler SA. Facilitation of task performance and removal of the effects of sleep deprivation by an ampakine (CX717) in nonhuman primates. *PLoS biology*. 2005;3(9):1639-1652.
38. Malykh AG, Sadaie MR. Piracetam and piracetam-like drugs. *Drugs*. 2010;70(3):287-312.
39. Gouliakov AH, Senning A. Piracetam and other structurally related nootropics. *Brain research reviews*. 1994;19(2):180-222.
40. Mondadori C, Petschke F, Häusler A. The effects of nootropics on memory: new aspects for basic research. *Pharmacopsychiatry*. 1989;22(S 2):102-106.
41. Canterbury R, Lloyd E. Smart drugs: Implications of student use. *Journal of Primary Prevention*. 1994;14(3):197-207.
42. Doijad R, Pathan A, Pawar N, Baraskar S, Maske V, Gaikwad S. Therapeutic applications of citicoline and piracetam as fixed dose combination. *Journal of Pharma and Bio Science*. 2012;2(12):15-20.
43. Grieb P. Citicoline: a food that may improve memory. *Med Sci Rev*. 2015;2:67-72.
44. Colucci L, Bosco M, Ziello AR, Rea R, Amenta F, Fasanaro AM. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review. *Journal of experimental pharmacology*. 2012;4:163-170.
45. Tarfarosh SFA, Tromboo U, Bhat F. Search for a perfect Nootropic supplement combination—Can we increase human intelligence by nutritional supplements? *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2017;6(5):1020-1024.
46. Gulyás B, Halldin C, Sandell J, Karlsson P, Sóvágó J, Kárpáti E, et al. PET studies on the brain uptake and regional distribution of [¹¹C] vinpocetine in human subjects. *Acta neurologica scandinavica*. 2002;106(6):325-332.
47. Rose S. How smart are smart drugs? *The Lancet*. 2008;372(9634):198-199.
48. Fond G, Micoulaud-Franchi J-A, Brunel L, Macgregor A, Miot S, Lopez R, et al. Innovative mechanisms of action for pharmaceutical cognitive enhancement: a systematic review. *Psychiatry research*. 2015;229(1-2):12-20.
49. Hyman SE. Cognitive enhancement: promises and perils. *Neuron*. 2011;69(4):595-598