



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
NOOTRÓPICOS Y ADAPTÓGENOS. MÁS ALLÁ
DE LOS LÍMITES FISIOLÓGICOS EN BUSCA
DE LA PERFECCIÓN HUMANA**

Autor: Cristóbal Devesa García

Fecha: Julio 2020

Tutor: Miguel Ángel González Fuster

RESUMEN

Los adaptógenos son sustancias naturales presentes en plantas medicinales utilizadas principalmente en oriente en la medicina tradicional ayurvédica y de China. El conocimiento y la sabiduría sobre las mismas se ha transmitido de generación en generación para continuar con su aplicación como remedio a múltiples enfermedades. Requieren de muchos más estudios que los realizados hasta la fecha para corroborar sus propiedades, algunas ya descritas y demostradas por la literatura científica. La principal cualidad que tienen, es que según indica su propio nombre, adapta al organismo a las distintas condiciones internas y externas causadas por diferentes clases de estímulos (químicos, físicos, ambientales) para lograr un estado superior del individuo tanto psíquica como físicamente.

Los nootrópicos son una serie de compuestos cuya función consiste en mejorar el rendimiento intelectual de las personas mediante la potenciación cognitiva que alcanza a través de varias estrategias de actuación a nivel cerebral. Son definidos por características exclusivas e independientes de otros medicamentos como por ejemplo su atoxicidad y carencia de efectos secundarios indeseados. Son consumidos por individuos sanos en su empeño de elevar sus capacidades y funciones mentales, pero también por personas con trastornos y desórdenes neurológicos y en pacientes geriátricos con patologías derivadas de la vejez donde son más eficaces.

Representan una posibilidad de desarrollo de nuevos fármacos en el ámbito de la psiquiatría al poseer propiedades curativas beneficiosas experimentalmente demostradas.

Resulta necesario continuar con la investigación y el desarrollo de todas estas sustancias similares en pos del progreso humano en la sociedad desde un punto de vista evolutivo debido al potencial rango de actuación sobre las personas a las que podría ayudar y en las que influiría que serían de todas las edades; desde infantes con dislexia Y TDAH hasta ancianos con Alzheimer y demencias, pasando por adolescentes y jóvenes con problemas de ansiedad y depresión y adultos con leves pérdidas de memoria asociadas al estrés.

No obstante, cabría conectar el presente actual y las cuestiones éticas que plantea su uso así como el derecho o acceso a su consumo en todos los estratos sociales.

Palabras clave: Efecto, enfermedad, estudio, mejora, nootrópico, tratamiento.

ABSTRACT

Adaptogens are natural substances present in medicinal plants used mainly in the East in traditional ayurvedic and chinese medicine. The knowledge and wisdom about them has been transmitted from generation to generation to continue its application as a remedy for multiple diseases. It requires many more studies than those carried out to date to corroborate their properties, some already described and demonstrated by the scientific literature. The main quality they have is that according to its own name, it adapts the organism to the different internal and external conditions caused by different kinds of

stimulus (chemical, physical, environmental) to achieve a superior state of the individual, both psychically and physically.

Nootropics are a series of compounds whose function is to improve people's intellectual performance through cognitive enhancement that is achieved through several action strategies at the brain level. They are defined by exclusive and independent characteristics of other drugs such as their non-toxicity and lack of unwanted side effects. They are consumed by healthy individuals in their efforts to increase their mental capacities and functions, but also by people with neurological disorders and in geriatric patients with pathologies derived from old age where they are most effective.

They represent a possibility of development of new drugs in the field of psychiatry by possessing experimentally verified beneficial healing properties.

It is necessary to continue with the research and development of all these similar substances in pursuit of human progress in society from an evolutionary point of view due to the potential range of action on the people whom it could help and who would influence who would be of all ages; from children with dyslexia and ADHD to the elderly with Alzheimer's and dementias, through teenagers and young people with anxiety and depression problems and adults with mild memory losses associated with stress.

However, it is possible to connect the current present and the ethical questions that its use raises as well as the right or access to its consumption in all social categories.

Key words: Disease, effect, enhancement, nootropic, study, treatment.

OBJETIVOS

-Actualizar y recopilar la información relativa a los avances producidos en la práctica clínica en el campo de la neurociencia.

-Contraponer conocimientos teóricos de compuestos químicos de síntesis aplicados que han sido ampliamente estudiados junto con la medicina oriental natural siendo esta última más pragmática y desconocida.

-Plantear realmente el empleo de fármacos en condiciones saludables y no sólo para curar enfermedades.

-Debatir la relevancia que tienen en la actualidad sus usos aprovechando el potencial sobre las cualidades humanas en nuestro constante afán de mejorar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Toda la información utilizada para la elaboración del trabajo ha sido consultada en internet a través de libros y revistas científicas digitales disponibles en las páginas web oficiales de las sociedades españolas de neurociencia y psiquiatría, conocidas por sus siglas SENC y SEP respectivamente. También en la “American Psychological Association”, denominada por sus iniciales como APA.

Otro método de selección y cribado ha sido la revisión bibliográfica de publicaciones y artículos científicos hecha en buscadores específicos y database de PubMed, ScienceDirect y Wiley Online Library mediante la inserción de términos imprescindibles como “nootropic” o “adaptogen” acompañados en cada caso de otras palabras similares y relacionadas en función del desarrollo del propio trabajo.

INTRODUCCIÓN

¿A qué me refiero con más allá de los límites fisiológicos en busca de la perfección humana?

Concepto que aplico no solamente al deseo constante y persistente del ser humano a lo largo de la historia de mejorar sus capacidades tanto intelectuales como físicas hasta alcanzar su cenit. También aludo desde un punto de vista estrictamente sanitario, a la ausencia completa de enfermedad gracias al tratamiento terapéutico de las mismas realizado con las sustancias que veremos a continuación.

Adaptógenos

Hacen referencia a un grupo de sustancias de origen natural provenientes de algunas plantas medicinales que han sido utilizadas con el propósito de conseguir un efecto modulador dual según las necesidades, ya que regulan el comportamiento fisiológico de cada ser humano de manera individual en la dirección que sea necesaria para lograr alcanzar el equilibrio.

Los adaptógenos aportan nutrientes que ayudan al cuerpo a adaptarse según las distintas condiciones, normalmente adversas o de estrés, que afectan al correcto funcionamiento del organismo y al mantenimiento interno del mismo conocido como homeostasis. Parecen “inteligentes” ya que logran tanto aumentar como reducir lo que sea necesario corporalmente como para lograr un mejor nivel de adaptación y un equilibrio físico, intelectual y emocional para en definitiva promover la salud de la persona.

Por un lado, proporcionan resistencia no específica al estrés regulando metabólicamente a nivel celular para evitar el daño derivado de estímulos internos y factores ambientales. También mejorando las defensas del sistema inmunológico.

Por otro lado, ayudan al cuerpo a alcanzar un rendimiento óptimo mental y físico. A nivel cognitivo, cabe destacar una mejor concentración, mejor coordinación de reflejos y mejores

tiempos de reacción. Físicamente hablando, se consiguen movimientos más rápidos, mayor resistencia y un aumento de la fuerza.

Su mecanismo de acción específico se desconoce al no estar claramente definido por su acción farmacológica multidiana y por falta de evidencia clínica suficiente que establezca dichos efectos.

Según la Agencia Europea del Medicamento, a partir de ahora y en adelante organización conocida como EMA, el adaptógeno reúne una serie de características particulares en su funcionamiento que lo define como tal y son que no puede causar efectos secundarios de ningún tipo (toxicidad, adicción, tolerancia...) y es regulador y no específico por la dualidad de su efecto por sus múltiples propiedades farmacológicas antiinfecciosas, antiinflamatorias, antioxidantes, inmunomoduladoras, hepatoprotectoras y neuroprotectoras.

Nootrónicos

Concepto muy etéreo que hace referencia a fármacos que potencian ciertas funciones y capacidades mentales humanas. Al congregar un vasto y heterogéneo sector de medicamentos, se corresponden con determinados empleados en desórdenes neuropsíquicos como alternativa terapéutica aplicada.

Las características clásicas que definen a un nootrópico son:

- Incrementa la resistencia del cerebro frente a la agresión bioquímica.
- Sin influencia en el patrón normal del EEG con incremento del tono en el control córtico-subcortical.
- Facilitan la transferencia de información interhemisférica con especial predilección a nivel telencefálico ⁱ.
- Favorecen el aprendizaje y protege las células nerviosas contra agentes como hipoxia por nitrógeno y electroshock que lo impiden.
- Carencia casi por completo de mínimos efectos secundarios (sedantes, estimulantes, adicción, dependencia, etc) típicos de unos medicamentos y buena tolerancia y aceptación entre la población anciana, atípico de otros ^{ii iii}.

A diferencia de otros fármacos que actúan sobre el SNC, los nootrópicos no inducen eventos directos reticulares ni límbicos. Son concebidos como drogas inteligentes capaces de potenciar el conocimiento estimulando la memoria y el aprendizaje debido a sus efectos teóricos ^{iv}.

Al igual que ocurre con los adaptógenos, el mecanismo de acción exacto a nivel molecular y celular de los nootrópicos se desconoce (2). La premisa parte de que funcionan alterando de manera significativa la disponibilidad de suministros neuroquímicos en el cerebro tales como neurotransmisores y aminoácidos provocando su aumento. Lo que se deduce por tanto, es que no podemos hablar exclusivamente de un único mecanismo, pues difiere la diana de acción según el compuesto.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Clasificación nootrópicos

-Sistema colinérgico

Piracetam (Ciclofalina®): Se presenta como el primer nootrópico definido que facilita el aprendizaje y la memoria (3) contribuyendo a la comprensión de la activación cognitiva y la mejora de la vigilancia que ocurre en diferentes edades^v. Desde la perspectiva geropsiquiátrica, el envejecimiento implica una inhibición y retroceso del SNC que reduce su eficiencia. Las carencias sensoriales también inducen diferentes déficit^{vi}.

Se ha estudiado la eficacia del piracetam realizando varios ensayos sobre su empleo en casos de deterioro mental relacionado con la demencia senil o Alzheimer, enfermedad debida según la hipótesis colinérgica a una menor actividad causada por muerte y degeneración celular, lo que podría explicar su mecanismo de acción^{vii}. Los resultados no fueron del todo concluyentes, evidenciando la falta de más estudios para seguir evaluando su efecto.

En cuanto a su mecanismo acción sobre la acetilcolina, ensayos hechos con ratones envejecidos, sugieren que la toma de piracetam puede aumentar la densidad del número de receptores colinérgicos muscarínicos en el cerebro hasta igualar la cantidad de ellos que hay en ratones jóvenes, por lo que podríamos atribuirle una acción regenerativa^{viii ix}.

Desde otra perspectiva más infantil, referido a niños que sufren dislexia, el estudio en relación a su habilidad lectora comparando un grupo que tomó piracetam con otro que no, probó de manera clara efectos positivos, evidentes y significativos acerca de una mejora que se prolongó desde pocas semanas después del comienzo hasta la finalización del experimento^{x xi}. Estudios de EEG establecen la idea de que el piracetam puede activar selectivamente el hemisferio izquierdo, responsable de todas estas áreas del conocimiento.

En múltiples ocasiones se ha afirmado que puede mejorar la cognición de personas con problemas, pero no incrementar la de los individuos sanos. De hecho, no existen numerosos estudios que confirmen su acción en sujetos sanos, ya que incluso los propios consumidores lo reconocen como tal, porque sus efectos son débiles, siendo común que se inicien en el consumo de este nootrópico antes de probar con otros más potentes. Sin embargo, cabe destacar un estudio^{xii} con adultos sin problemas físicos ni enfermedades y un coeficiente intelectual medio-alto, en el que se administró piracetam sometiéndoles a varias tareas perceptuales y motoras. La mayoría de los que tomaron piracetam rindieron mejor que los que tomaron el placebo. También se comprobó que no produce adicción (3) ni toxicidad.

Otros compuestos de la familia derivados del piracetam, conseguidos mediante modificaciones en la estructura química realizadas con el objetivo de potenciar su acción a dosis menores (**pramiracetam, fenilpiracetam**) y al igual que él mismo presentan efectos positivos sobre la memoria y el aprendizaje en pacientes de Alzheimer, dislexia, demencia, etc pudiendo revertir la hipoxia cerebral, la amnesia inducida por ciertas drogas como la

escopolamina y los efectos del electroshock al facilitar el suministro de oxígeno y glucosa a las células del cerebro^{xiii} aunque también con otras indicaciones y propiedades:

Oxiracetam: Demostrada actividad anticonvulsivante en ratones pero aún no se ha probado en pacientes epilépticos humanos.

Coluracetam: Puede tener efectos beneficiosos para la isquemia retinopática y el daño del nervio óptico.

-Sistema GABAérgico

Nefiracetam: De la misma clase que los anteriormente mencionados, difiere en la estrategia de actuación ya que afecta a los sistemas neuronales colinérgico y GABAérgico a la vez.

Ejerce sus efectos protegiendo las neuronas para tratar la enfermedad de Alzheimer y demencia asociadas a problemas cerebrovasculares. En ratas con falta de memoria por la presencia de placas de proteínas neuronales beta-amiloides, característica intrínseca del Alzheimer, mejoró el aprendizaje^{xiv}. Según EMA y FDA, el mayor problema es que causa teratogénesis (perjudicial para el feto en mujeres embarazadas) y es tóxico para la vejiga y la función testicular, por lo que todavía no está autorizado su uso en la población.

-Sistema glutamatérgico

Aniracetam: Es más potente que el piracetam a igual dosis y genera sus efectos positivos sobre la memoria a dosis menores que aquellas que podrían generar efectos adversos.

Un ensayo hecho con humanos concluye que el aniracetam atenúa las alteraciones cerebrales y la disminución del rendimiento cognitivo inducidas por hipoxia. Aumenta la eficiencia en la utilización de glucosa y oxígeno cerebral y de esta forma, se incrementa la energía disponible y mejora el enfoque y la motivación^{xv}.

No parece actuar sobre sistemas neurotransmisores de catecolaminas o serotonina, no obstante, sí que ejerce efectos colinérgicos aumentando los niveles de Ach. Presenta una ligera actividad anticonvulsivante y ha demostrado tener potencial efecto como ansiolítico^{xvi}. En general, la actividad ansiolítica puede estar mediada por distintos receptores de dopamina D2, receptores de serotonina 5-HT2A (concretamente ambos no estarían implicados con aniracetam) y colinérgicos de tipo nicotínicos.

Modula de manera alostérica la actividad de los receptores glutamatérgicos dependientes de AMPA^{xvii}, que han sido activados tras la previa liberación endógena del glutamato por parte del organismo. Promueven la plasticidad de las neuronas^{xviii}.

Se encarga de realizar una transmisión sináptica rápida y protege contra la toxicidad generada por el glutamato, neurotransmisor excitatorio relacionado con la memoria y el aprendizaje, que actúa como un agente neurotóxico en Alzheimer al provocar un aumento de su concentración en el cerebro.

Se ha probado extensamente en animales, pacientes con Alzheimer, y otros sujetos con deterioro en su salud. Según un estudio^{xix}, el aniracetam interviene en la comunicación entre hemisferios cerebrales en ratas, facilitando la transferencia de funciones cognitivas,

llegándose a demostrar sus efectos beneficiosos a nivel cognitivo sobre animales a los que se había tratado con electroshock o que presentaban síntomas de senilidad.

El aniracetam puede tener estas mismas propiedades en humanos. En sus estudios, se han encontrado que cuando se toma aniracetam, los lados izquierdo y derecho del cerebro comienzan a comunicarse de manera más eficiente debido a un funcionamiento sincronizado. Cuando se produce una buena comunicación entre las funciones cognitivas, mejoramos en gran medida nuestras capacidades de concentración, lógica y emoción entre otras muchas más^{xx xxi}.

Prueba de ello es que los pacientes geriátricos que formaban parte del experimento, se sentían más activos y con más ganas de participar en actividades sociales.

Esta sustancia, se emplea por sus efectos neuroestimulantes centrales y nootrópicos de interés para la potenciación cognitiva en individuos sanos. Estaría indicado para trastornos de la atención y la memoria de origen degenerativo o por insuficiencia cerebrovascular sólo en algunos países entre los que se excluye a España.

Otros RACETAM:

- ❖ **Sunifiram y Unifiram:** Estos otros compuestos presentan mayor intensidad que el piracetam^{xxii} y actúan sobre el sistema glutamatérgico de igual modo que el aniracetam, ya que son potenciadores de la cognición a través de la activación del sistema de neurotransmisión mediado por AMPA^{xxiii} (moduladores alostéricos positivos) y sobre el sistema colinérgico también. Aunque han sido numerosos los estudios^{xxiv} realizados acerca de sus acciones donde vienen detallados todos los efectos que causan, solamente han podido ser demostrados en animales^{xxv xxvi}.
- ❖ **Rolipram:** Se diferencia de los demás por tener un mecanismo neuroprotector^{xxvii} en el que inhibe la fosfodiesterasa 4 encargada de degradar AMPc. Es por ello por lo que sus aplicaciones teóricas difieren de las anteriores aunque están relacionadas^{xxviii}. En la actualidad no se comercializa legalmente por sus efectos secundarios que inducen el vómito^{xxix}.

-Vasodilatadores periféricos y agentes vasoactivos

Vinpocetina (Intelectol®): Fármaco vinculado con el alcaloide natural vincamina, ya que deriva del mismo. De manera directa genera vasodilatación, aumenta el flujo sanguíneo dirigido al cerebro e incrementa la llegada de oxígeno, glucosa y por consiguiente energía al mismo.

La vinpocetina inhibe la fosfodiesterasa 1. Los inhibidores de la PDE terapéuticamente son participes de diversas afecciones médicas como enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunes, Alzheimer. Dado que las PDE se expresan ampliamente en el cerebro, se considera que los inhibidores de PDE modulan las condiciones

neurodegenerativas a través de la regulación de AMPc y GMPc en el cerebro^{xxx}. Se investigó el aprendizaje y la memoria de los animales, los resultados demostraron que la vinpocetina mejoró los déficit de memoria y aprendizaje causados por proteína beta-amiloide en ratas debido a sus diferentes propiedades, indicativo de que su administración puede mejorar la disfunción cognitiva^{xxxii}.

Entre el efecto antioxidante que poseen los inhibidores de PDE solos o en combinación con la actividad física y teniendo en cuenta la respuesta sistémica midiendo parámetros de estrés oxidativo. Disminuyó la liberación de oxidantes y mejoró la actividad de las enzimas antioxidantes, evitando así dicho estrés oxidativo sistémico^{xxxii}.

Cinarizina: La cinnarizina es un medicamento que se usa principalmente por su actividad antihistamínica, pero también tiene efectos anticolinérgicos y de bloqueo de los canales de calcio. Dicha actividad de bloqueo causa vasodilatación cerebral, con capacidad potencial de mejora de la función cognitiva. Su administración en combinación con piracetam mejoró el flujo sanguíneo cerebral, aumentó la cantidad de oxígeno que llegaba al cerebro y el metabolismo de las células nerviosas para tratar la aterosclerosis cerebral^{xxxiii}.

Aunque entre sus actuales aplicaciones principales, no están las nootrópicas, quizá por sus elevados efectos secundarios que no se ajustan a los parámetros y a la definición dada al comienzo del trabajo.

-Neuroprotección y neuroregulación

- **Sulbutiamina (Surmenalit®):** Interviene en metabolismo de glúcidos, proteínas y lípidos, síntesis y disponibilidad de Ach y en la transmisión de impulsos nerviosos^{xxxiv}. Hay indicios de efectos positivos para la memoria, la inhibición social derivada del comportamiento y la astenia crónica.
- **Pirisudanol (Mentis®):** Es un activador del metabolismo cerebral que ejerce una acción estimulante selectiva sobre el SNC ya que protege frente a la falta de oxígeno y facilita la actividad cortical cerebral estimulando la formación de Ach. Como mejora la atención e incrementa la memoria, está indicado para los trastornos de atención y de memoria respectivamente y para tratar deterioros cognitivos leves^{xxxv}.
- **Piritinol:** Análogo de la vitamina B6, estimula el SNC de tal forma que favorece el metabolismo de las neuronas facilitando el paso de la glucosa a través de la barrera hematoencefálica y mejorando el aporte de oxígeno al cerebro. También regula la liberación de Ach sináptica y tiene actividad antioxidante^{xxxvi}. Parece mejorar la fatiga y el rendimiento intelectual en voluntarios sanos^{xxxvii} y se emplea para el tratamiento de traumatismos craneoencefálicos y trastornos cerebrovasculares, pudiendo ser aplicable en trastornos de atención con hiperactividad.

- **Citicolina:** Es un medicamento psicoestimulante, neuroprotector y nootrópico. Actúa sobre la membrana neuronal mejorando el funcionamiento cerebral. Se utiliza como neuroprotector en el tratamiento de los trastornos neurológicos y cognitivos asociados tanto a accidentes cerebrovasculares como a traumatismos craneales. Esto es debido a que mejora el nivel de atención y de conciencia, así como actúa favorablemente sobre la amnesia. Además ha demostrado que consigue una mejoría en la evolución de la hipoxia e isquemia cerebral incluso desde el inicio de sus principales síntomas que incluyen dificultad de concentración, déficit de la memoria y alteraciones del sueño^{xxxviii}.

Otros considerados nootrópicos

¿Son los estimulantes del SNC otros posibles nootrópicos?

Por definición los estimulantes son sustancias que mejoran la agilidad mental, atención, concentración y resistencia psíquica. También aumentan la vigilancia y la resistencia física. Son altamente adictivos y tienen diversos efectos secundarios, descripción que no encaja con las supuestas y teóricas características de los nootrópicos al uso.

-Sistemas catecolaminérgicos

Sistemas adrenérgico y dopaminérgico: Ambos circuitos cerebrales están íntimamente relacionados y conectados de tal manera que algunos fármacos que afectan al sistema catecolaminérgico del cerebro, cuyos efectos psicoestimulantes regulan los niveles de neurotransmisores, presentan acción “nootrópica”.

Las actividades dopaminérgica y adrenérgica se ven alteradas por un aumento de la síntesis o un bloqueo en la recaptación de las mismas.

■ **Anfetaminas (Elvanse®)**

- a) Efectos fisiológicos: Sudoración, aceleración del ritmo cardiaco con palpitaciones, insomnio, menor tiempo de reacción, mayor tolerancia al dolor y aumenta la energía disponible.

- b) Efectos secundarios: Tolerancia, adicción porque funciona y te gusta, genera dependencia, trastornos disociativos (percibirse a uno mismo no tan divertido como lo es habitualmente), acelera el metabolismo y deshidrata los músculos (mayor vulnerabilidad a sufrir lesiones).
- c) Otros efectos: Sensación de felicidad/euforia, te ayuda a prestar más atención, revitaliza mente (hiperestimulada), bienestar, placer, gusto, mayor resistencia, ejecución de tareas perfectas con ortodoxia y siendo más metódico, modo alerta encendido, más disciplina, más memoria.

Los principales usos terapéuticos que se han ido desarrollando desde su descubrimiento son para tratar el sobrepeso, cansancio, desórdenes menstruales en origen, estados de ánimo (lánguido, apatía) y la dislexia. Resalta el empleo extendido a nivel mundial contra el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) que es una condición por la que la gente que la sufre tiene más dificultad para prestar atención a las cosas. Esto es debido a que existe un déficit de dopamina que no limita la información irrelevante que llega, habiendo un exceso que dificulta su análisis. Se distraen continuamente aunque no está claro el límite de la afección. No obstante, aparte de las distintas capacidades que las anfetaminas benefician sobre el control cognitivo, además abarca control de atención porque su acción consiste en focalizar, no te dispersas, ayuda a concentrarte y reorganiza aquello que te rodea evitando las distracciones.

■ **Metilfenidato (Concerta®)**

Los usos iniciales de este medicamento psicoestimulante fueron aliviar la fatiga crónica y la apatía y conseguir la calma como estado mental. Los efectos secundarios más frecuentes difieren y son cefaleas, cansancio, dolor de estómago, hepatotoxicidad, riesgo cardiovascular, episodios psicóticos, adicción a largo plazo, dependencia, tolerancia, ataques por agotamiento, insomnio y es capaz de empeorar la depresión.

Su acción es muy similar a las anfetaminas ya que permite inhibir el procesamiento de información irrelevante, presentando efecto como potenciador cognitivo y para el tratamiento del TDAH. También incrementa los mecanismos excitatorios a nivel cerebral y el nivel de alerta del SNC.

Son descritas por la literatura científica dos tipos de dosis eficaces diferentes; la dosis instantánea y la retardada/extendida. Cuando se administra una dosis errónea el efecto que causa es el contrario, logra focalizarte en las distracciones y no te concentras. Sin embargo, con la dosis ideal alcanzas un estado zen de rendimiento superior.

A elevadas dosis se observan diferencias en la actitud de niños y adultos. De tal forma que a los niños les desagrada por una sensación de nerviosismo incontrolable y perpetuo mientras que los adultos se sienten activados, ambiciosos y experimentan una falsa omnipotencia para realizar todo aquello que se propongan.

En individuos que no padecen TDAH, su aplicación persigue el mismo objetivo (disminuir las distracciones y aumentar la concentración). A bajas dosis tienen un demostrado efecto potenciador del rendimiento de la función cognitiva en la población humana en general. Dichas concentraciones terapéuticas de anfetaminas y metilfenidato incrementan el rendimiento de la memoria de trabajo, la memoria episódica, y el control inhibitorio en población adulta sana. También mejora la asignación de relevancia y el rendimiento en tareas tediosas que requieren un alto grado de esfuerzo.

En relación a la mejora cognitiva farmacológica derivada del uso de varios nootrópicos con el propósito de mejorar el rendimiento ya sea intelectual o físico, un estudio^{xxxix} mostró que el rendimiento es menor en los sujetos que recibieron un fármaco como las anfetaminas respecto a los otros individuos con un rendimiento óptimo logrado sin apenas psicoactivación tras la administración de pirisudanol. Además en las mismas condiciones, la respuesta motora varió de igual modo.

Sin embargo, las frecuencias cardíacas y respiratorias son más altas y muestran cambios mayores inducidos por los psicoestimulantes administrados. Estos resultados muestran que el rendimiento de una persona no depende completamente de la activación de su organismo.

¿Otros psicótopos también tienen esa acción potenciadora del rendimiento?

-Sistema serotoninérgico

Los nootrópicos también se asocian a otras drogas psicotrópicas como son los psicodislépticos.

1. LSD

Sustancia psicodélica de origen semisintético cuya acción sobre el SNC es empleada en algunos países como droga legal bajo prescripción médica en psicoterapia. Los ensayos están dirigidos a curar la esquizofrenia porque el LSD, denominado en el ámbito experimental "AWD 52-39", actúa sobre los mismos receptores de serotonina que funcionan anómalamente en los pacientes que sufren dicha enfermedad mental. Los efectos del LSD están mediados por un mecanismo que implica la neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica. Asimismo, la psicosis inducida por elevadas dosis de LSD es un modelo útil para probar la eficacia terapéutica de posibles fármacos antipsicóticos con mecanismo dual serotoninérgico y dopaminérgico. Por lo que si se descubren fármacos capaces de bloquear los efectos del LSD en estos receptores, es muy probable que también resulten eficaces para combatir los síntomas de la esquizofrenia^{xl}.

2. Psilocibina

Compuesto alucinógeno cuyo derivado metabólico (psilocina) es responsable del efecto psicoactivo de algunos hongos. La psilocibina se convierte en psilocina y actúa como un agonista parcial de varios receptores de serotonina (5-HT_{1A}) en el cerebro donde imita los efectos de la serotonina. Estos receptores serotoninérgicos interactúan con las neuronas que están involucradas en la percepción del dolor y la ansiedad. A diferencia del LSD, la psilocibina y la psilocina no poseen afinidad por receptores dopaminérgicos.

Los efectos neurometabólicos de la psilocibina alucinógena, indujeron hipometabolismo cortical e hipermetabolismo cerebeloso. Los aumentos relacionados con la activación cognitiva^{xli} constituyen una clase distinta de sustancia psicoactiva, que toma una posición intermedia entre los estimulantes y los alucinógenos. Aunque en pacientes esquizofrénicos se sugiere una hiperactividad frontal en reposo pero con disminución de la capacidad para activar regiones prefrontales de demanda cognitiva.

3. Microdosis psicodélicas

Consiste en el consumo de microdosis de hongos alucinógenos que contienen psilocibina u otros principios psicoactivos o el propio consumo de LSD, sin llegar a causar efectos psicodélicos para favorecer la aparición de ciertas capacidades como la creatividad, la empatía o la concentración. Los resultados preliminares arrojan que la microdosificación de psilocibina demostró mejorar el rendimiento creativo mediante un pensamiento que permite la generación de ideas novedosas^{xlii}. Se insta a seguir realizando más estudios con un diseño más riguroso por la falta de evidencia científica suficiente que respalde las afirmaciones de los beneficios y la seguridad de las microdosis psicodélicas.

La clínica describe y teoriza sobre la posible aparición de un estado psicótico reversible producto de la cronificación en sus usos. También se ha sugerido que el consumo continuado de dichas microdosis psicodélicas puede generar adicción psicológica a las mismas.

Además, se han mostrado prometedores a la hora de mitigar el dolor crónico por cefaleas en racimos, causadas por afectación del nervio trigémino (dolor neuropático). En el estudio de pacientes con este tipo de cefalea, fue un éxito la prevención de ataques agudos con intervalos de tiempo más largos sin sufrirlos mediante el uso de psilocibina o LSD que abortó los ataques con una extensión más prolongada del periodo de remisión^{xliii}.

Clasificación adaptógenos

- **Huperzina A** : Es un alcaloide aislado de la planta *Huperzia serrata*. Tradicionalmente utilizado en China por la medicina oriental para el tratamiento de la inflamación, la fiebre y los trastornos sanguíneos. Sus efectos se relacionan con propiedades neuroprotectoras, reduciendo la muerte celular de neuronas inducida por glutamato^{xliv}.

En la actualidad, se vende como nootrópico en Estados Unidos para incrementar la memoria, principalmente en mayores que sufren pérdidas asociadas a la edad avanzada^{xlv}. Aunque también es adquirido por un público joven y estudiantil que quiere aprovecharse de las ventajas que conlleva su empleo como son la potenciación de la memoria y la mejora en el rendimiento del aprendizaje^{xlvi}.

- ***Celastrus paniculatus***: Contiene alcaloides en sus semillas con propiedades antioxidantes^{xlvii}, actividad agonista colinérgica cerebral^{xlviii} y neuroprotectoras contra glutamato como en el caso de huperzina A anteriormente mencionado^{xlix}. Posee efecto para agudizar la memoria y uso como tónico para el rendimiento mental del cerebro.
- ***Schisandra chinensis***: De entre sus metabolitos bioactivos, destacan diversos lignanos que tienen actividades biológicas de hepatoprotección^l. Tiene potencial para el tratamiento de numerosas enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer^{li}, debido a que protegen eficazmente del daño celular neuronal y mejoran significativamente el rendimiento cognitivo con efectos de mejora neuroprotectora y cognitiva^{lii}. Podría mejorar el estado emocional similar a la depresión y los déficit cognitivos asociados en ratones, al regular positivamente los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el hipocampo^{liii}. Por sus efectos adaptogénicos, cabe resaltar el papel de la estimulación del sistema nervioso central porque en la combinación con fármacos citostáticos durante la quimioterapia en la lucha contra el cáncer, se observó efectos beneficiosos sobre las funciones cognitivas levemente alteradas^{liv}^{lv}.

Respecto a una posible inmunomodulación, se vio incrementada la inmunidad suprimida en pacientes con cáncer de ovario que están sujetas a quimioterapia por el recuento en el número medio de células linfocíticas T de las pacientes^{lvi}.

- ***Withania somnifera***: Posiblemente la planta más adaptogénica de todas debido a sus múltiples e incontables acciones biológicas sobre nuestro organismo^{lvii}, propuesta para la aplicación en bastantes enfermedades humanas^{lviii}.

Se sugiere un potencial efecto terapéutico adyuvante en cáncer^{lix}, pudiendo revertir la mielosupresión inducida por la quimioterapia. La raíz tiene efectos calmante y ansiolítico sin sedación y se asocia con una actividad protectora del estrés y de mejora de la atención.

Se estudia como tratamiento efectivo y seguro de la fatiga inducida por dicho estrés y ansiedad, la función cognitiva deteriorada y los trastornos del sueño relacionados con la conducta y la edad^{lx}^{lxi} en adultos "sanos" aquejados de las dolencias que les impide conseguir un estado de bienestar general. La posible explicación observada

en ratas consiste en la influencia que tiene esta planta sobre la expresión de proteínas y genes implicados en los ritmos circadianos que sufren cambios naturales debido al envejecimiento^{lxii}.

También posee un efecto nootrópico en ratones amnésicos^{lxiii}, así como capaz de luchar contra el deterioro cognitivo, manteniendo la plasticidad sináptica del hipocampo, siendo provocado por una dieta hipercalórica responsable de causar obesidad^{lxiv}.

- **Rhodiola rosea:** Íntimamente relacionada con Schisandra chinensis en el ámbito de la oncología y de las inmunopatologías^{lxv} por compartir propiedades similares (56). Su eficacia ha sido ampliamente estudiada y discutida durante años^{lxvi}, pero finalmente parece que es aceptada como posible tratamiento para mejorar el estado de ánimo y combatir la depresión^{lxvii} pues su efecto se le atribuye a actuar sobre dopamina y serotonina aunque no se conoce con certeza. También se utiliza para mejorar la resistencia y disminuir la fatiga, como condiciones físicas y el rendimiento atlético frente a situaciones climatológicas adversas como la falta de oxígeno.

CONCLUSIONES

Son varias las conclusiones extraídas tras la realización del presente trabajo que se exponen a continuación:

1ª) Los nootrópicos son potenciadores cognitivos que ejercen una acción selectiva sobre las funciones cerebrales relacionadas con la capacidad intelectual, el pensamiento, toma de decisiones, activación corporal, etc. 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.

Son consumidos por personas que carecen de cualquier tipo de patología previa conocida con el fin de memorizar y afianzar conceptos de manera más rápida durante el proceso de aprendizaje. Además, se utilizan en individuos que sufren trastornos neurodegenerativos o neurológicos con el propósito de incrementar sus funciones cognitivas. Entre las patologías son empleados en el tratamiento de la demencia o Alzheimer, así como para prevenir el deterioro psíquico propio de la edad y también para el TDAH y la dislexia.

2ª) El piracetam es útil para aliviar los síntomas asociados a la demencia o Alzheimer en algunos pacientes, fundamentalmente mejorando la memoria y el comportamiento, pero en ningún caso se ha demostrado su influencia sobre la progresión de la enfermedad.

No genera ninguna actividad nueva, sino que potencia alguna ya presente, lo cual explica su baja toxicidad y la ausencia de efectos adversos importantes. Es por ello, que aunque se ha

observado en algunos ensayos en animales cierta actividad potenciadora de la memoria, no hay apenas estudios que avalen sus efectos en individuos sanos.

Debido a la dificultad que supone definir y cuantificar la inteligencia y la cognición de los individuos, al tratarse de conceptos abstractos y relativos, no se ha determinado que la eficacia de las sustancias nootrópicas sea significativa en la mayoría de los casos. No obstante, sulbutiamina, pirisudanol, piritinol y citicolina constituyen las sustancias que mejor se adecúan como nootrópicos ya que carecen de mínimos efectos secundarios y son seguros a largo plazo.

3ª) Existen pocas evidencias de que el uso de psicoestimulantes y sus efectos sobre la cognición en general, dejando a un lado trastornos y desórdenes, se traduzcan en una mejora significativa del procesamiento cognitivo. Los efectos positivos abarcan una mejora en la concentración y el procesamiento de la información de manera puntual, no sostenida en el tiempo al no interiorizar ni afianzarse las enseñanzas. Sin embargo, determinados estudios en voluntarios sanos parecen demostrar lo contrario, arrojando efectos positivos sobre la memoria al estimular el SNC. La capacidad para mejorar ciertos aspectos de la función cognitiva en individuos sanos consiste en la activación a nivel cerebral que podría llegar a producir una mejora de la memoria a corto plazo, pero no a largo plazo. Además, muchas veces su acción está más relacionada con el efecto placebo ya que potencia de manera "ficticia" (temporal mientras dura el efecto) una autoconfianza, motivación y determinación sobre lo que aprendes/haces.

Favorecen una activación mental óptima que facilita aumentar la atención y disminuir las distracciones y la fatiga de tal modo que se plasma en el rendimiento intelectual desde el punto de vista académico. Desde la perspectiva laboral y deportiva, persiguen mejorar la productividad y el rendimiento físico respectivamente.

Para la potenciación cognitiva en individuos sanos se emplean de manera ilegal habitualmente sin tener la prescripción médica requerida para mejorar sus capacidades cognitivas principalmente en el ámbito universitario a nivel mundial donde una parte de los estudiantes consumen junto a antidepresivos debido a su perfil psicoterapéutico, con todas las connotaciones éticas que conlleva dispuestas a ser debatidas en un futuro próximo.

4ª) Así pues, debido a las características intrínsecas y teóricas que definen un nootrópico como tal, los psicoestimulantes debido a sus efectos secundarios y al tipo de mejora que proporcionan no entrarían a formar parte de este grupo de medicamentos.

5ª) La investigación sobre los efectos de la psilocibina y el LSD en la cefalea en racimos está justificada ya que es uno de los peores y más intensos dolores descritos por la literatura científica debido a su carácter crónico y neuropático. Quizá sea debido a una posible acción agonista en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1D/1B} que al igual que los triptanes podría combatir la migraña.

Los efectos psicológicos de las drogas psicodélicas y alucinógenas abre un amplio abanico de posibles alternativas sujetas a estudio para tratar enfermedades mentales (trastornos de personalidad, TOC, depresiones mayores, ansiedad, trastorno bipolar). El humor de una persona está influenciado en mayor medida por los neurotransmisores dopamina y serotonina. Los psicodislépticos expuestos influyen en los niveles de estos neurotransmisores y se observa un efecto positivo del estado de ánimo y frente a la ansiedad.

Ante la falta de evidencia científica específica todavía, pero gracias a la implicación ya conocida que tiene en el mecanismo de acción de la neurotransmisión, es interesante seguir investigando esta vía. Aunque el estrés no te abandona nunca del todo, la meditación realizada a lo largo de los años de manera continua resulta idónea para ayudar a desarrollar y elevar nuestras facultades mentales.

Para hacer frente al ritmo actual de la sociedad y sobrellevar las crisis nerviosas o el "síndrome burnout", el consumo de microdosis psicodélicas está al orden del día en ambientes laborales ultracompetitivos y exigentes como el existente en Silicon Valley. No es de extrañar, puesto que a lo largo del tiempo, la humanidad ha empleado distintos compuestos como son la cafeína, teofilina, teobromina, cocaína y nicotina, todos ellos alcaloides naturales a fin de mejorar las capacidades cognitivas mediante la estimulación, así como una gran variedad de sustancias con actividad adaptogénica y nootrópica.

BIBLIOGRAFÍA

-
- ⁱ Buresová O, Bures J., "Piracetam-induced facilitation of interhemispheric transfer of visual information in rats". *Psychopharmacologia*. 1976; 46 (1):93-102.
- ⁱⁱ C. Giurgea, M. salama. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Volume 1, Issues 3–4, 1977, Pages 235-247.*
- ⁱⁱⁱ Giurgea, C. The nootropic approach to the pharmacology of the integrative activity of the brain. *Conditional Reflex* 8, 108–115 (1973).
- ^{iv} Giurgea, C.E.: The nootropic concept and its prospective implications. *Drug. Dev. Res.* 2:441–446, 1982.
- ^v Giurgea, C. E., Greindl, M.-G., & Preat, S. (1983). Nootropic drugs and aging. *Acta Psychiatrica Belgica*, 83(4), 349–358.
- ^{vi} C. Giurgea. *Neuro-Psychopharmacology Proceedings of the Tenth Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Québec, July 4-9, 1976 Volume 1, 1978, Pages 67-72.*
- ^{vii} Flicker L, Grimley Evans J., "Piracetam para la demencia o el deterioro cognitivo" (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4.*
- ^{viii} Pilch et alia, "Piracetam elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged but not of young mice". *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 94 (1):74-8.

-
- ^{ix} Stoll et alia, "Age-related deficits of central muscarinic cholinergic receptor function in the mouse: partial restoration by chronic piracetam treatment". *Neurobiol Aging* 1992 Jan-Feb; 13 (1):39-44.
- ^x Wilsher CR et alia, "Piracetam and dyslexia: effects on reading tests". *J Clin Psychopharmacol.* 1987 Aug; 7 (4):230-7.
- ^{xi} C. R. Wilsher, "The nootropic concept and dyslexia". *Annals of Dyslexia*; 1986, Vol. 36, p. 118-137.
- ^{xii} Mindus et alia, "Piracetam-induced improvement of mental performance: a controlled study on normally aging individuals". *Acta Psychiatr Scand.* 1976 Aug; 54 (2):150-60.
- ^{xiii} Beutner FU. Positive Experiences With Piracetam. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 Feb14;116(7)
- ^{xiv} Simon Shorvon, "Pyrrolidone derivatives". *The Lancet.* London: Dec 1, 2001.Vol.358, Iss. 9296; pg. 1885, 8 pgs.
- ^{xv} Saletu et alia, "The hypoxia model in human psychopharmacology: neurophysiological and psychometric studies with aniracetam i.v." *Hum Neurobiol.* 1984; 3 (3):171-81.
- IUPHAR Database:
- ^{xvi} Nakamura K, Kurasawa M. Anxiolytic effects of aniracetam in three different mouse models of anxiety and the underlying mechanism. *Eur J Pharmacol.* 2001 May 18; 420 (1):33-43.
- ^{xvii} Ito I, Tanabe S, Kohda A, Sugiyama H. Allosteric potentiation of quisqualate receptors by a nootropic drug aniracetam. *J Physiol.* 1990 May; 424: 533-43.
- ^{xviii} Lynch G. Memory enhancement: the search for mechanism-based drugs. *Nat Neurosci.* 2002 Nov; 5 Suppl: 1035-8. Review.
- ^{xix} Okuyama S y Aihara H, "Action of nootropic drugs on transcallosal responses in rats". *Neuropharmacology* 1988 Jan; 27(1):67-72.
- ^{xx} Lynch G, Gall CM. Ampakines and the threefold path to cognitive enhancement. *Trends Neurosci.* 2006 Oct; 29 (10):554-62. Epub 2006 Aug 7.
- ^{xxi} Foltyn P et alia, "A test model for cerebrally-active drugs as demonstrated by the example of the new substance aniracetam". *Arzneimittelforschung* 1983; 33 (6):865-7.
- ^{xxii} Martini E, Norcini M, Ghelardini C, Manetti D, Dei S, Guandalini L, Melchiorre M, Pagella S, Scapecchi S, Teodori E, Romanelli MN. Design, synthesis and preliminary pharmacological evaluation of new analogues of DM232 (unifiram) and DM235 (sunifiram) as cognition modulators. *Bioorg Med Chem.* 2008 Dec 1; 16 (23):10034-42.
- ^{xxiii} Galeotti N, Ghelardini C, Pittaluga A, Pugliese AM, Bartolini A, Manetti D, Romanelli MN, Gualtieri F. AMPA-receptor activation is involved in the anti-amnesic effect of DM 232 (unifiram) and DM 235 (sunifiram). *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2003 Dec; 368 (6):538-45. Epub 2003 Nov 5.
- ^{xxiv} Romanelli MN, Galeotti N, Ghelardini C, Manetti D, Martini E, Gualtieri F. Pharmacological characterization of DM232 (unifiram) and DM235 (sunifiram), new potent cognition enhancers. *CNS Drug Rev.* 2006 Spring; 12 (1):39-52. Review.
- ^{xxv} Moriguchi S, Tanaka T, Tagashira H, Narahashi T, Fukunaga K. Novel nootropic drug sunifiram improves cognitive deficits via CaM kinase II and protein kinase C activation in olfactory bulbectomized mice. *Behav Brain Res.* 2013 Apr 1; 242:150-7.

^{xxvi} Martini E, Ghelardini C, Bertucci C, Dei S, Gualtieri F, Guandalini L, Manetti D, Scapecchi S, Teodori E, Romanelli MN. Enantioselective synthesis and preliminary pharmacological evaluation of the enantiomers of unifiram (DM232), a potent cognition-enhancing agent. *Med Chem.* 2005 Sep; 1 (5):473-80.

^{xxvii} Li, Qun; Peng, Yucong; Fan, Linfeng; [Et al] (Marzo de 2018). «Phosphodiesterase-4 inhibition confers a neuroprotective efficacy against early brain injury following experimental subarachnoid hemorrhage in rats by attenuating neuronal apoptosis through the SIRT1/Akt pathway». *Biomedicine & Pharmacotherapy* 99: 947-955.

^{xxviii} Namazi Sarvestani, Nazanin; Saberi Firouzi, Saeedeh; Falak, Reza; Karimi, Mohammad Yahya; Davoodzadeh Gholami, Mohammad; Rangbar, Akram; Hosseini, Asieh (Abril de 2018). «Phosphodiesterase 4 and 7 inhibitors produce protective effects against high glucose-induced neurotoxicity in PC12 cells via modulation of the oxidative stress, apoptosis and inflammation pathways» *Metabolic Brain Disease.*

^{xxix} Stolerman, Ian P. (2010). *Encyclopedia of Psychopharmacology.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. p. 113.

^{xxx} Nabavi SM, Talarek S, Listos J, Nabavi SF, Devi KP, Roberto de Oliveira M, Tewari D, Argüelles S, Mehrzadi S, Hosseinzadeh A, D'onofrio G, Orhan IE, Sureda A, Xu S, Momtaz S, Farzaei MH. Phosphodiesterase inhibitors say NO to Alzheimer's disease. *Food Chem Toxicol.* 2019 Dec; 134:110822.

^{xxxi} Shekarian M, Komaki A, Shahidi S, Sarihi A, Salehi I, Raoufi S. The protective and therapeutic effects of vinpocetine, a PDE1 inhibitor, on oxidative stress and learning and memory impairment induced by an intracerebroventricular (ICV) injection of amyloid beta (a β) peptide. *Behav Brain Res.* 2020 Apr 6.

^{xxxii} Ristic J, Folic M, Radonjic K, Rosic MI, Bolevich S, Alisultanovich OI, Draginic N, Andjic M, Jeremic J, Milosavljevic I, Zivkovic V, Jakovljevic V. Preconditioning with PDE1 Inhibitors and Moderate-Intensity Training Positively Affect Systemic Redox State of Rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Feb 10; 2020:6361703.

^{xxxiii} Sobczyk W. [Comparative evaluation of the therapeutic effectiveness of drugs of different mechanisms of action in cerebral atherosclerosis]. *Neurol Neurochir Pol.* 1982 Jul-Aug; 16(4):245-60.

^{xxxiv} <https://www.vademecum.es/principios-activos-sulbutiamina>

^{xxxv} <https://www.vademecum.es/principios-activos-pirisudanol>

^{xxxvi} <https://www.vademecum.es/principios-activos-piritinol>

^{xxxvii} Hindmarch I, Coleston DM, Kerr JS (1990). «Psychopharmacological effects of pyritinol in normal volunteers». *Neuropsychobiology*

^{xxxviii} CIMA : prospecto y ficha técnica del medicamento citicolina

^{xxxix} Bathien N, Willer JC, Hugelin A. [Effect of psychotropic drugs on physiological variations and psychometric scores during attention]. *Encephale.* 1976; 2(1):55-60.

^{xl} Danilo De Gregorio, Stefano Comai, Luca Posa, and Gabriella Gobbi. « LSD reveals schizophrenia treatment.» 25/2/2008.

^{xli} Gouzoulis-Mayfrank E, Schreckenberger M, Sabri O, Arning C, Thelen B, Spitzer M, Kovar KA, Hermle L, Büll U, Sass H. Neurometabolic effects of psilocybin, 3,4 methylenedioxyethylamphetamine (MDE) and d-methamphetamine in healthy volunteers. A double-blind, placebo-controlled PET study with [18F] FDG. *Neuropsychopharmacology.* 1999 Jun; 20(6):565-81.

-
- ^{xlii} Prochazkova L, Lippelt DP, Colzato LS, Kuchar M, Sjoerds Z, Hommel B. Exploring the effect of microdosing psychedelics on creativity in an open-label natural setting. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018 Dec; 235(12):3401-3413.
- ^{xliii} Sewell RA, Halpern JH, Pope HG Jr. Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology*. 2006 Jun 27; 66(12):1920-2.
- ^{xliiv} Zangara A. The psychopharmacology of huperzine A: an alkaloid with cognitive enhancing and neuroprotective properties of interest in the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003 Jun; 75(3):675-86. Review.
- ^{xlv} Huperzine A. *Drugs R D*. 2004; 5(1):44-5. Review.
- ^{xlvi} Sun QQ, Xu SS, Pan JL, Guo HM, Cao WQ. Huperzine-A capsules enhance memory and learning performance in 34 pairs of matched adolescent students. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1999 Jul; 20(7):601-3.
- ^{xlvii} Kumar MH, Gupta YK. Antioxidant property of *Celastrus paniculatus* willd.: a possible mechanism in enhancing cognition. *Phytomedicine*. 2002 May; 9(4):302-11.
- ^{xlviii} Bhanumathy M, Harish MS, Shivaprasad HN, Sushma G. Nootropic activity of *Celastrus paniculatus* seed. *Pharm Biol*. 2010 Mar; 48(3):324-7.
- ^{xlix} Godkar PB, Gordon RK, Ravindran A, Doctor BP. *Celastrus paniculatus* seed water soluble extracts protect against glutamate toxicity in neuronal cultures from rat forebrain. *J Ethnopharmacol*. 2004 Aug; 93(2-3):213-9.
- ^l Pan SY, Han YF, Carlier PR, Pang YP, Mak DH, Lam BY, Ko KM. Schisandrin B protects against tacrine- and bis (7)-tacrine-induced hepatotoxicity and enhances cognitive function in mice. *Planta Med*. 2002 Mar; 68(3):217-20.
- ^{li} Yang B, Liu B, Liu Y, Han H, Kuang H. Cognitive enhancement of volatile oil from the stems of *Schisandra chinensis* Baill. in Alzheimer's disease rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018 Jun; 96 (6):550-555.
- ^{lii} Sowndhararajan K, Deepa P, Kim M, Park SJ, Kim S. An overview of neuroprotective and cognitive enhancement properties of lignans from *Schisandra chinensis*. *Biomed Pharmacother*. 2018 Jan; 97:958-968.
- ^{liii} Yan T, He B, Wan S, Xu M, Yang H, Xiao F, Bi K, Jia Y. Antidepressant-like effects and cognitive enhancement of *Schisandra chinensis* in chronic unpredictable mild stress mice and its related mechanism. *Sci Rep*. 2017 Jul 31; 7 (1):6903.
- ^{liiv} Seo EJ, Klauck SM, Efferth T, Panossian A. Adaptogens in chemobrain (Part I): Plant extracts attenuate cancer chemotherapy-induced cognitive impairment - Transcriptome-wide microarray profiles of neuroglia cells. *Phytomedicine*. 2019 Mar 1; 55:80-91.
- ^{liv} Seo EJ, Klauck SM, Efferth T, Panossian A. Adaptogens in chemobrain (Part III): Antitoxic effects of plant extracts towards cancer chemotherapy-induced toxicity - transcriptome-wide microarray analysis of neuroglia cells. *Phytomedicine*. 2019 Mar 15; 56:246-260.
- ^{lvi} Kormosh N, Laktionov K, Antoshechkina M. Effect of a combination of extract from several plants on cell-mediated and humoral immunity of patients with advanced ovarian cancer. *Phytother Res*. 2006 May; 20 (5):424-5.
- ^{lvii} Mandlik Ingawale DS, Namdeo AG. Pharmacological evaluation of Ashwagandha highlighting its healthcare claims, safety, and toxicity aspects. *J Diet Suppl*. 2020 Apr 3:1-44.
- ^{lviii} Tandon N, Yadav SS. Safety and clinical effectiveness of *Withania Somnifera* (Linn.) Dunal root in human ailments. *J Ethnopharmacol*. 2020 Jun 12; 255:112768.

-
- ^{lix} Saggam A, Tillu G, Dixit S, Chavan-Gautam P, Borse S, Joshi K, Patwardhan B. Withania somnifera (L.) Dunal: A potential therapeutic adjuvant in cancer. *J Ethnopharmacol.* 2020 Jun 12; 255:112759.
- ^{lx} Dimpfel W, Schombert L, Keplinger-Dimpfel IK, Panossian A. Effects of an Adaptogenic Extract on Electrical Activity of the Brain in Elderly Subjects with Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Armed Cross-Over Study. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020 Mar 14; 13(3).
- ^{lxi} Salve J, Pate S, Debnath K, Langade D. Adaptogenic and Anxiolytic Effects of Ashwagandha Root Extract in Healthy Adults: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Clinical Study. *Cureus.* 2019 Dec 25;11(12)
- ^{lxii} Kukkemane K, Jagota A. Therapeutic effects of hydro-alcoholic leaf extract of Withania somnifera on age-induced changes in daily rhythms of Sirt1, Nrf2 and Rev-erba in the SCN of male Wistar rats. *Biogerontology.* 2020 Apr 5.
- ^{lxiii} Dhuley JN. Nootropic-like effect of ashwagandha (Withania somnifera L.) in mice. *Phytother Res.* 2001 Sep; 15(6):524-8. Retraction in: *Williamson EM. Phytother Res.* 2008 Oct; 22 (10):1416.
- ^{lxiv} Manchanda S, Kaur G. Withania somnifera leaf alleviates cognitive dysfunction by enhancing hippocampal plasticity in high fat diet induced obesity model. *BMC Complement Altern Med.* 2017 Mar 3; 17 (1):136.
- ^{lxv} Lin X, Liu Y, Ma L, Ma X, Chen Z, Chen H, Si L, Ma X, Yu Z, Chen X. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by Rhodiola rosea, a natural adaptogen. *Biomed Pharmacother.* 2020 May; 125:109960.
- ^{lxvi} Panossian A, Wikman G, Sarris J. Rosenroot (Rhodiola rosea): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. *Phytomedicine.* 2010 Jun; 17 (7):481-93.
- ^{lxvii} Palmeri A, Mammana L, Tropea MR, Gulisano W, Puzzo D. Salidroside, a Bioactive Compound of Rhodiola Rosea, Ameliorates Memory and Emotional Behavior in Adult Mice. *J Alzheimers Dis.* 2016 Feb 26; 52 (1):65-75.