



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

¿Que “Smart Drugs” teñen evidencia científica en sanos?: unha revisión sistemática de ensaios clínicos aleatorizados con placebo

¿Qué “Smart Drugs” tienen evidencia científica en sanos?: una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados con placebo

What *Smart Drugs* Have Scientific Evidence in Healthy People?: A Systematic Review of Placebo-Controlled Randomized Clinical Trials

Autores: Alexander Lugilde Guerbek

Titora: Ana María Bermejo Barrera

Departamento: Ciencias Forenses, Anatomía Patolóxica, Xinecoloxía e Obstetricia e Pediatría

Xuño de 2021

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a aobtención do Grao en Medicina

ÍNDICE

Resumen	3
Introducción	3
Métodos	5
Resultados	10
Informe individual de cada sustancia	18
Amisulprida	18
Ampakina CX717	19
Anfetaminas (Lisdexanfetamina y D-anfetamina)	19
Arginina Vasopresina (AVP)	19
ASI (arginina, silicio, inositol) (Nitrosigine®)	20
Cabergolina	20
Cafeína y L-Teanina	20
CDP-Colina (Citicolina)	21
Cortisol, Hidrocortisona y Fludrocortisona	21
D-cicloserina	21
Donepezilo	22
Espironolactona y Mifepristona	22
Fisostigmina	22
Fluoxetina	23
Glucosa	23
L-Tirosina	23
Levetiracetam	23
Losartán	24
LumiVidaTM (bebida-suplemento rica en triptófano)	24
Luteína, Zeaxantina y Meso-Zeaxantina	24
Metilfenidato	25
Modafinilo	25
Nicotina	26
Omega 3	26
Oxitocina	27
Propranolol	27
Resveratrol	27
Roflumilast	28
Tolcapona	28
Vareniclina	28
Discusión	29
Conclusiones	32
Limitaciones	32
Financiación	33
Bibliografía	33

¿Qué “Smart Drugs” tienen evidencia científica en sanos?: una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados con placebo

Lugilde A. Bermejo AM, Haselgruber SM

Resumen

Consumidores y vendedores podrían estar utilizando ensayos clínicos para justificar el uso de determinadas sustancias como potenciadores cognitivos, también llamadas Smart Drugs (SD). Hemos llevado a cabo una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (ECAs) con resultados positivos sobre la cognición tras el uso de un fármaco, para evaluar si realmente hay evidencia de calidad que justifique el uso de las SD y si podrían ser aplicables en la patología cognitiva. Métodos: Las bases de datos New Pubmed, Old Pubmed, Web of Science, PsycINFO, la Earth, Atmospheric & Aquatic Science Collection articles y la ERIC fueron consultadas para incluir estudios del 01/01/2010 al 8/3/2020. Se seleccionaron ECAs con adultos sanos y función cognitiva intacta que mostraron mejora en alguna prueba cognitiva. Se evaluó el riesgo de sesgos de cada estudio con la “Risk of Bias Tool 2.0.” (RoB2) de Cochrane. Resultados: 82 ECAs fueron finalmente incluidos y se identificaron 30 sustancias que aparentemente mejoran la cognición. Un 19.5% de estudios informaron de efectos adversos. El riesgo de sesgos y el sesgo de selección de resultados en general fue alto. Conclusiones: Solo 30 sustancias parece ser que tienen evidencia de mejorar el rendimiento cognitivo en tareas específicas. La mayoría de los estudios no tienen en cuenta los efectos adversos y tienen un alto riesgo de sesgos. Es de interés controlar estas sustancias en futuros estudios de prevalencia de uso, así como buscar posibles aplicaciones terapéuticas en deficiencias cognitivas específicas. Limitaciones: No se publicó un protocolo de la revisión sistemática. La gran mayoría de los autores de los estudios no respondieron a los intentos por contactarlos, por lo que es posible que falte información sobre algunos estudios.

Key words: Smart Drugs, Cognición, Sesgos, Evidencia, Ensayo Aleatorizado Controlado

Introducción

El dopaje es una actividad que a menudo se relaciona con el mundo del deporte y de las apuestas, donde una pequeña ventaja puede ser la diferencia entre el fracaso y el éxito. No todos los deportistas conocen el valor de tomar decisiones informadas sobre su nutrición, por lo que consumen suplementos nutricionales con fines concretos que carecen de evidencia sólida. Sin embargo, a menos que el atleta tenga un déficit nutricional, la suplementación puede no mejorar el rendimiento, llegando incluso a mermarlo y a afectar a la salud. A pesar de esto, se estima que

entre el 40 y el 100% de los deportistas toman suplementos.¹ De forma similar, sabemos que se usan sustancias para mejorar la cognición y el rendimiento académico o profesional, especialmente en personas sanas, y sin contar con una evidencia sólida a favor de su uso como tal. Estos potenciadores cognitivos son las Smart Drugs (SD), también (erróneamente) llamadas nootrópicos.^{2,3} El Metilfenidato, el Modafinilo y el Piracetam son 3 de los fármacos más populares empleados para mejorar la cognición.⁴

El término “Smart Drugs” es de uso coloquial, mientras que en el ámbito académico se prefiere la palabra “Nootrópico”. Este último vocablo fue acuñado por C.Giurgea, atribuyéndole al “perfil nootrópico” una mejora del aprendizaje y la ausencia de efectos farmacológicos (adversos) típicos de las drogas neuro psicotrópicas. El nootrópico “clásico” es el Piracetam.^{5,6}

El significado de “Smart Drug” ha ido cambiando con el tiempo. Inicialmente eran conocidas también como “legal highs” debido su facilidad para adquirirlas con fines recreativos por no estar aún reguladas por la ley (p.ej. benzilpiperazina, Mefedrona y Spice).^{7,8} Parece ser que grupos de personas autodenominados “psiconautas” informaban en foros de sus efectos sobre la cognición. Ahora en cambio parece ser que las SD se venden mayoritariamente como potenciadores cognitivos. A diferencia de los nootrópicos, muchas de las sustancias vendidas como SD tienen efectos adversos conocidos (como el Modafinilo y el Metilfenidato), por lo que no se puede afirmar que tengan un perfil nootrópico. Proponemos actualizar la literatura y traer el término “Smart Drug” al ámbito científico, diferenciándolo de los nootrópicos. Por otro lado, hay sustancias vendidas como SD que en realidad ejercen su acción en la cognición fundamentalmente a través de principios activos ya conocidos, como es el caso de la guaraná, que contiene cafeína.⁹ Las SD son sustancias cuyos principios activos y dosis deben estar claramente definidos. A diferencia de los potenciadores cognitivos farmacológicos (como puede ser la Memantina en el Alzheimer o el Metilfenidato en el TDAH), las SD no se usan para una patología concreta (potencialmente cualquier fármaco puede ser usado como SD).

Extractos herbales son vendidos como SD y nootrópicos, sin ser en realidad ni lo uno ni lo otro, ya que no detallan con suficiente rigurosidad sus principios activos y posología. Para futuros estudios sobre la cognición con estas sustancias, proponemos referirnos a ellas como “Smart Plants, Phytoenhancers o Suplementos herbales” para diferenciarlos de las SD e investigarlas por separado.

Hay varios estudios de prevalencia de consumo de estas sustancias que muestran a los estudiantes y a los trabajadores de turnos (nocturnos) como consumidores principales de SD; aunque los fármacos empleados varían mucho de una serie a otra.¹⁰⁻¹⁷ Se ha establecido que se usan tanto estimulantes como depresores del SNC para este fin.¹⁸ Hasta un 8,9% de cirujanos y hasta un 20% de académicos han usado SD para mejorar la cognición.^{19,20} Las SD han llegado incluso al ámbito de los e-sports (competiciones que cuentan tradicionalmente con un público joven), donde han sido recientemente prohibidas.²¹ No obstante, algunas personas defienden y promueven abiertamente el uso de SD en los esports.²² Esto abre la preocupante posibilidad de que el uso de SD se extienda a un segmento más joven de la población.

No sabemos cuales son todas las sustancias empleadas como SD (lo que se debe en parte a la naturaleza ilícita de su uso), pero sí sabemos que se obtienen mayoritariamente a través de la red.¹³ Hemos observado que cada vez más sustancias se denominan y se venden como SD, especialmente análogos químicos de fármacos previamente conocidos y prohibidos (Etilfenidato, derivado del Metilfenidato), que son considerados Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPS) y a menudo se venden como “Research Chemicals”.²³ De esta forma, los proveedores podrían intentar saltarse las regulaciones legales. Algunas tiendas presentan estudios publicados para justificar el uso de sus productos como potenciadores cognitivos, lo que puede ser un nuevo problema, pues estos requieren de una cuidadosa interpretación y contraste con otros estudios para poder llegar a una conclusión sobre su efectividad real. Las SD podrían ser un peligro para la salud pública, ya que sus efectos a largo plazo no son conocidos, y la motivación para su consumo podrían no corresponderse con su efecto real.

Una sólida revisión sistemática reciente estudió mecanismos farmacológicos innovadores de mejora cognitiva en personas sanas.²⁴ Nosotros decidimos actualizar la evidencia, pero centrándonos en los fármacos: ¿qué sustancias son las que realmente tienen evidencia de mejorar la cognición?, ¿podríamos llegar a emplear estas sustancias en la práctica clínica para déficits cognitivos concretos?

OBJETIVOS: Identificar ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECAs) de sustancias farmacológicas administradas a gente sana y publicados en los últimos 10 años, para posteriormente seleccionarlos en base a unos criterios de inclusión y exclusión estrictos y finalmente evaluarlos uno a uno con la herramienta de evaluación de sesgos de la Cochrane (versión 2.0).^{25,26} Según los resultados obtenidos, ver si hay revisiones sistemáticas o metaanálisis que apoyen su uso para mejorar la cognición en patologías o en sanos.

Métodos

El Manifiesto y las guías PRISMA²⁷ fueron usadas para elaborar la revisión sistemática e informar de los resultados. Dado que esto es un proyecto de investigación que surgió de un trabajo de fin de grado, el protocolo para la revisión sistemática no fue registrado en PROSPERO según las propias instrucciones de esta base de datos.

Los métodos de cribado fueron implementados en base a una pregunta PICOS (ver Tabla 1). Hemos buscado incluir ECAs; el enmascaramiento no se tuvo en cuenta durante la fase de cribado. Las participantes debían tener 18 años de edad o más y ser descritos como “sanos” o ser presentados como libres de cualquier patología relevante que afectase a la cognición y al estudio. No hemos incluido menores de 18 años o personas con patologías, ya que sus capacidades cognitivas podrían ser distintas que las de adultos sanos. Se excluyeron investigaciones en las que los participantes tenían un estado mental alterado (privados de sueño, en ayunas, con deterioro cognitivo o bajo la influencia de otras sustancias, excepto nicotina y cafeína), ya que podría haber afectado a los resultados.^{28,29} Se decidió a posteriori permitir un ayuno máximo de 9h. Se incluyeron también participantes de brazos control (de estudios con patologías) con personas sanas a los que se les administró placebo y la intervención.

Solo incluimos sustancias que informaban sobre todas las moléculas activas presentes, su dosis y forma de administración, de forma que se pudiesen reproducir las condiciones del estudio (como probablemente hacen los consumidores de Smart Drugs). Los extractos herbales no fueron incluidos a menos que cumplieran estrictamente los criterios anteriormente descritos. Las bebidas energéticas fueron excluidas.

La mejora cognitiva se definió como la mejora en cualquier tarea o prueba atribuible a la cognición. La memoria, el aprendizaje, los tiempos de reacción, la atención (medible, no subjetiva), la precisión, la coordinación y el rendimiento son algunos, pero no todos, de los ámbitos cognitivos considerados a priori. Los resultados en pruebas de imagen (EEG, RMN) fueron excluidos debido a la complejidad a la hora de integrar los resultados de los estudios con neuroimagen y de las tareas cognitivas, además de su posible disociación.³⁰

Tabla 1: Resumen del proceso PICOS con criterios de elegibilidad

Parámetro	Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Pacientes	<p>Edad de 18 años o más</p> <p>Sanos</p> <p>Ausencia de antecedentes médicos de enfermedad física o psiquiátrica relevantes para el estudio.</p> <p>Cognición y estado mental intactos.</p>	<p>Menores de 18 años, o estudios que contienen o se sospeche razonablemente que pudieran contener individuos menores de 18 años en la muestra analizada.</p> <p>Individuos con cualquier antecedente pasado o presente de enfermedad, física o psiquiátrica que pudiera afectar al estudio.</p> <p>Estudios donde la salud no ha sido convenientemente evaluada de forma que haya evidencia razonable de que hayan podido participar personas con psicopatología relevante (p.ej. Se evaluó el estado físico de la persona, pero no su salud psiquiátrica, los autores no proporcionan explicaciones y esto pudo haber afectado al estudio)</p> <p>Individuos con estado mental alterado (privados de sueño, en estado de ayuno mayor de 4h, con fobias relevantes, bajo la influencia de otras sustancias, evidencia de deterioro cognitivo objetivo o subjetivo)</p> <p>Individuos bajo el efecto de la abstinencia de alguna sustancia, excluyendo nicotina y cafeína.</p> <p>Específicamente deterioro cognitivo inducido a propósito por escopolamina, hipoxia u otros.</p> <p>Pacientes de gerontología, u otro servicio del hospital.</p>

Intervención	Sustancias con dosis, posología y principios activos definidos, incluyendo la combinación de principios activos.	<p>Sustancias o combinaciones que no especificaron correctamente la dosis, posología o principio activo empleado (p.ej. de 4 componentes relevantes, solo se especifica la dosis de uno).</p> <p>Específicamente extractos que no detallan la dosis exacta de sus componentes y su principio activo (p.ej. 4g de Bacopa monnieri con al menos un 30% de bacósidos).</p> <p>Bebidas energéticas y bebidas aromatizadas.</p> <p>Otras intervenciones no relacionadas con las Smart Drugs (p.ej. entrenamiento cognitivo, sugestión, placebo-placebo, estimulación transcraneal).</p>
Comparador	Placebo	No haber usado placebo
Resultados	Mejora objetiva en cualquier tarea o prueba cuyo resultado pueda ser atribuido a la cognición; incluyendo, pero no limitándose a: Memoria, atención, creatividad, aprendizaje, función ejecutiva, lectura, creatividad, percepción)	<p>Estudios que no realizaron ninguna tarea o prueba para medir cualquier parámetro relacionado con la cognición.</p> <p>Estudios que informan de mejora en pruebas, pero en los que su resultado no puede ser atribuido a la cognición o es claramente subjetivo (p.ej. mejora subjetiva de la empatía o del ánimo).</p> <p>Estudios que no encontraron mejoría estadísticamente significativa, con una $p > 0.05$.</p> <p>Estudios que informan de una mejoría estadísticamente significativa en un grupo, pero no cuando este es comparado con el placebo.</p> <p>Estudios que informan de un cambio cualitativo pero no cuantitativo (total) en la cognición (p.ej. Mayor número palabras con significado emocional recordadas, pero n° total de palabras recordadas inalterado)</p>
Diseño del estudio	Ensayos controlados aleatorizados Idiomas: Inglés, español, ruso, portugués.	<p>Estudios animales</p> <p>Casos individuales</p> <p>Protocolos</p> <p>Revisiones</p> <p>Revisiones sistemáticas y metaanálisis</p> <p>No hubo aleatorización</p> <p>No hubo grupo control</p> <p>Estudios en un idioma no incluido en los criterios de inclusión.</p>

Las bases de datos consultadas fueron New Pubmed (2010-2020) con 1016 artículos el 08/03/2020, Old Pubmed (2010-2020) con 309 artículos el 08/03/2020, Web of Science (2010-2020) con 69 artículos el 08/03/2020, PsycINFO (2010-2020) con 96 artículos el 08/03/2020, Earth, Atmospheric & Aquatic Science Collection (ProQuest) con 48 artículos el 03/04/2020, y ERIC (Proquest) con 1 artículo el 03/04/2020. También consultamos otras fuentes no académicas en busca de publicaciones.

Basado en el proceso PICOS (Ver Tabla 2), se elaboró un algoritmo de búsqueda booleano para Pubmed: (Adult OR healthy) AND (Smart Drugs OR Nootropic OR cognitive enhancer OR cognition enhancer) AND placebo AND (neuroenhancement OR cognition OR cognitive OR performance OR memory OR attention OR vigilance OR wakefulness OR executive function OR learning OR academic OR Grades) AND (Trial OR randomized OR controlled). No se usaron términos MeSH para no restringir la búsqueda a términos indexados. Este algoritmo fue adaptado también a las otras bases de datos. Se revisaron todas las publicaciones desde el 01/01/2010 al 08/03/2020 y 03/04/2020 en el caso de la Earth, Atmospheric & Aquatic Science Collection y la ERIC.

Tabla 2: Proceso PICOS orientado a la búsqueda

P	I	C	O	S
Adult (Adulto)	Smart Drugs	Placebo	Neuroenhancement (Neuropotenciación)	Trial (Estudio experimental)
Healthy (Sano)	Nootropic		Cognitive (Cognitiva)	Randomized (aleatorizado)
	Cognitive enhancer (potenciador cognitivo)		Cognition (Cognición)	Controlled (controlado)
	Cognition enhancer (potenciador de la cognición)		Performance (Rendimiento)	
			Memory (Memoria)	
			Attention (Atención)	
			Vigilance (Vigilancia)	
			Wakefulness (Vigilia)	
			Executive function (Función ejecutiva)	
			Learning (Aprendizaje)	
			Academic (Académico)	
			Grades (Notas)	

Búsqueda en PUBMED: (Adult OR healthy) AND (Smart Drugs OR Nootropic OR cognitive enhancer OR cognition enhancer) AND placebo AND (neuroenhancement OR cognition OR cognitive OR performance OR memory OR attention OR vigilance OR wakefulness OR executive function OR learning OR academic OR Grades) AND (Trial OR randomized OR controlled)

Lugilde A. y Haselgruber S.M. realizaron el cribado en base a los criterios de inclusión/exclusión y el Título + Abstract + (Materiales y) Métodos de cada estudio, debido a que una porción significativa de los estudios no informan de la aleatorización o de la salud de los participantes en el título o en el abstract, pero sí en la metodología. Realizar el cribado solamente por Título + Abstract habría resultado en una pérdida significativa de estudios relevantes. Posteriormente se procedió a una lectura completa de los artículos con el fin de detectar posibles errores en el proceso de cribado o problemas metodológicos de los estudios que resultaron en su exclusión. Finalmente se resolvieron las discrepancias entre los dos autores.

Para extraer los datos de los estudios se empleó una herramienta elaborada en Excel que recogía el (1) año de publicación, (2) nombre del estudio, (3) país, (4) número de participantes aleatorizados, (5) sexo, (6) número de pérdidas, (7) edad, (8) criterios y herramientas empleadas en la evaluación de la salud, (9) criterios y herramientas empleadas en la evaluación del estado mental, (10) procedimiento y/o duración del estudio, (11) Smart Drug empleada, (12) dosis y vía de administración de la sustancia, (13) placebo empleado, (14) método de aleatorización, (15) pruebas cognitivas realizadas, (16) resultados del estudio, (17) efectos adversos informados, (18) diseño del estudio, (19) enmascaramiento, (20) limitaciones y (21) confirmación de contacto con los autores.

Si no hubo suficiente información en el artículo, se intentó contactar con los autores a partir de los emails proporcionados en la propia publicación.

Hemos utilizado la versión 2.0 de la Risk of Bias Tool de Cochrane (RoB2), del 22 de Agosto de 2019 para evaluar el riesgo de sesgos de estudios paralelos (individualmente aleatorizados), mientras que para los estudios de diseño cruzado y diseño paralelo aleatorizados en grupo hemos empleado la versión beta de la RoB2 del 20 de octubre de 2016 proporcionada por la Universidad de Bristol.^{25,26} Lugilde A. y Bermejo A.M. revisaron y resolvieron las discrepancias en la evaluación del riesgo de sesgos.

La herramienta RoB2 proporciona tres niveles de riesgo de sesgos: Bajo, Medio/Ciertas reservas y Alto. Riesgo de sesgos bajo indica una baja probabilidad de que los resultados se vean significativamente influenciados por imprecisiones metodológicas, conflictos de interés, falta de transparencia o aleatorización incorrecta, entre otros. Un alto riesgo de sesgos debería de interpretarse como una alta probabilidad de que los resultados se vean afectados, en cualquier dirección, por los mismos factores citados para el riesgo bajo, o debido a una falta importante de información. El riesgo de sesgos medio debería de interpretarse como un punto medio entre los dos previamente expuestos.

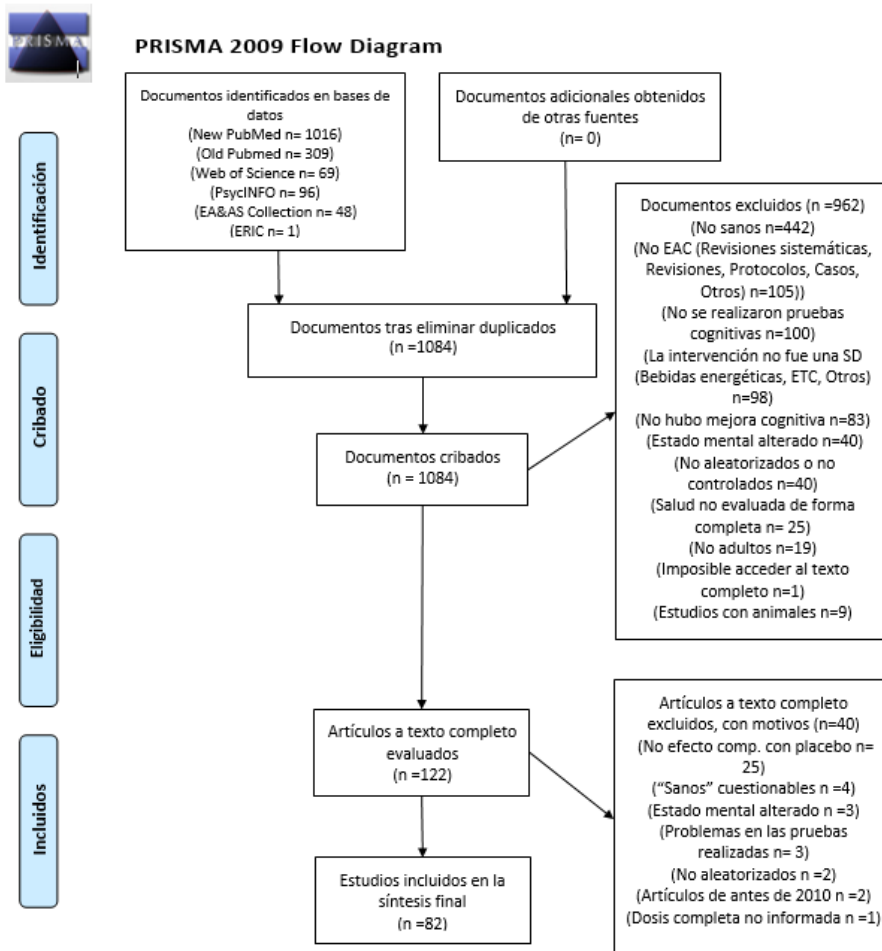
El dominio “Selección del resultado informado” de la RoB2 se usó para presentar una visión conjunta del riesgo de sesgos entre estudios (para tener una imagen cualitativa de todos los

estudios puestos juntos). Cuando era necesario, los conflictos de interés se tuvieron en cuenta en el apartado “General” de la herramienta.

Las principales medidas de interés fueron el nombre de la sustancia identificada, el número de personas aleatorizadas en cada estudio, la vía de administración, los dominios cognitivos en los que se encontró mejora, el número de estudios que informaron de efectos adversos y el riesgo de sesgos de los estudios tras su evaluación. Los datos extraídos con la herramienta fueron analizados primero globalmente (teniendo en cuenta todos los estudios a la vez) y finalmente todos los estudios fueron agrupados por sustancias y sus resultados presentados individualmente para cada grupo en forma de revisión narrativa.

Resultados

Un total de 82 estudios fueron finalmente incluidos. Las bases de datos consultadas proporcionaron 1539 citas, que fueron acotadas a 1084 tras ajustar por duplicados. 961 estudios fueron descartados por no cumplir uno o más criterios, y 1 artículo no fue incluido debido a que fue imposible acceder al texto completo. Los 122 artículos restantes fueron evaluados exhaustivamente, y otros 40 fueron descartados por los motivos descritos en la Figura 1. No encontramos estudios no publicados relevantes.



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Figura 1: Proceso de selección de estudios

El resumen de los resultados y de la extracción de datos está disponible en forma de tabla en los Materiales Complementarios 1, e incluye las principales medidas de interés del estudio, con la excepción de los efectos adversos, que están incluidos en la evaluación individual de cada sustancia.

Se publicaron una media de 7.45 estudios de calidad por año, siendo la Moda el año 2013, y la Mediana el año 2014. Todos los artículos incluidos son ECAs publicados en inglés. 37 estudios utilizaron un diseño paralelo y 45 un diseño cruzado. 78 estudios incluidos son de doble ciego. 3 estudios fueron de enmascaramiento simple y solo uno no fue enmascarado.

Es imposible hacer una comparación directa del procedimiento empleado en cada ECA dada la heterogeneidad clínica y metodológica.

56 de 82 estudios (68%) no informaron adecuadamente en el artículo o protocolo publicados sobre cómo generaron la secuencia de aleatorización. 73 estudios (89%) informaron de limitaciones de su metodología.

Solo en una publicación no se necesitó contactar a los autores. De las 81 restantes, en 9 artículos los medios de contacto proporcionados ya no funcionan. 49 autores (un 61.7%) no respondieron a los intentos de ponerse en contacto con ellos por email. 23 autores sí contestaron, pero de estos solo 15 resolvieron las dudas planteadas.

Reino Unido participó en 25 estudios, los E.E.U.U. en 23, Alemania en 18, los Países Bajos en 10, Canadá y Australia en 8. El resto de países participaron en 4 estudios o menos. Los estudios incluidos involucraron aproximadamente a 4111 participantes (En cada estudio: Media \pm DE= 50.134 \pm 44.661, excluyendo brazos experimentales con participantes que presentaban alguna patología). Los principales criterios de inclusión fueron tener 18 años o más, ser descrito como “sano” y tener un estado mental inalterado (a excepción de la influencia del tabaco y la cafeína).

Hemos optado por resumir de forma general las herramientas empleadas para definir la salud y dividir las en adecuadas e inadecuadas (Ver Tabla 3 en Materiales Complementarios 2), ya que la heterogeneidad clínica y la extensión de las medidas hace poco viable una comparación individual.

El estado mental inalterado de los participantes fue controlado de diversas formas y cumplía los criterios de inclusión e inclusión descritos en la metodología. El criterio de ayunas fue cambiado a posteriori a un máximo de 9h. Las diferentes medidas tomadas dificultan la comparación entre estudios, con lo que solamente se incluyen de forma general las herramientas empleadas para controlar el estado mental (Ver Tabla 4 en Materiales Complementarios 1).

No pudimos comparar el procedimiento, la cronología y las pruebas utilizadas debido a los diferentes métodos empleados, pero sí podemos decir que los efectos de la administración aguda de las sustancias fueron los más frecuentemente estudiados. Las pruebas en las que se encontró mejora, la dosis y la vía de administración se detallan en los Materiales Complementarios 1.

Las intervenciones recibidas fueron (1)Placebo, (2)Amisulprida, (3)Ampakina CX717, (4)Anfetaminas (Lis- y D-anfetamina), (5)Arginina Vasopresina, (6)ASI (Arginina, Inositol y Silicio; NitrosigineTM), (7)Cabergolina, (8)Cafeína + L-Teanina, (9)CDP-colina (citicolina), (10)Cortisol (Cortisol, Hidrocortisona y Fludrocortisona), (11)D-cicloserina, (12)Donepezilo, (13)Espironolactona y Mifepristona, (14)Fisostigmina, (15)Fluoxetina, (16)Glucosa, (17)L-Tirosina, (18)Levetiracetam, (19)Losartán, (20)LumiVidaTM (bebida rica en triptófano), (21)Luteína, Zeaxantina y Meso-Zeaxantina, (22)Metilfenidato, (23)Modafinilo, (24)Nicotina, (25)Omega 3, (26)Oxitocina, (27)Propranolol, (28)Resveratrol, (29)Roflumilast, (30)Tolcapona y (31)Vareniclina.

21 estudios no informaron en detalle sobre qué tipo de placebo emplearon. No publicamos esta información por falta de espacio y relevancia, pero en caso de ser necesaria, se proporcionará si se contacta con los autores.

El desenlace primario evaluado en todos los estudios fue la mejora cognitiva positiva con una sustancia concreta, entendida como la mejora en una tarea o prueba relacionada con la cognición en comparación con el brazo de placebo, en condiciones basales (Ver Materiales Complementarios 1). El desenlace secundario buscado fueron los efectos adversos, que sucedieron en 16 estudios (19.5%), pero que no fueron evaluados por todos los estudios y se describen en la evaluación individual de cada sustancia.

De un total de 82 estudios incluidos, 15 fueron de bajo riesgo de sesgos (un 18.2%), 25 de riesgo medio y 42 de riesgo alto. Se analizaron 45 estudios cruzados, de los cuales 10 (un 22%) son de bajo riesgo de sesgos. De los 37 estudios paralelos, 5 (un 13.5%) son de bajo riesgo de sesgos. La evaluación completa está disponible en detalle en los Materiales complementarios 3 y 4.

Las figuras 2 y 3 muestran el resumen del análisis del efecto ITT de estudios paralelos (n=36)

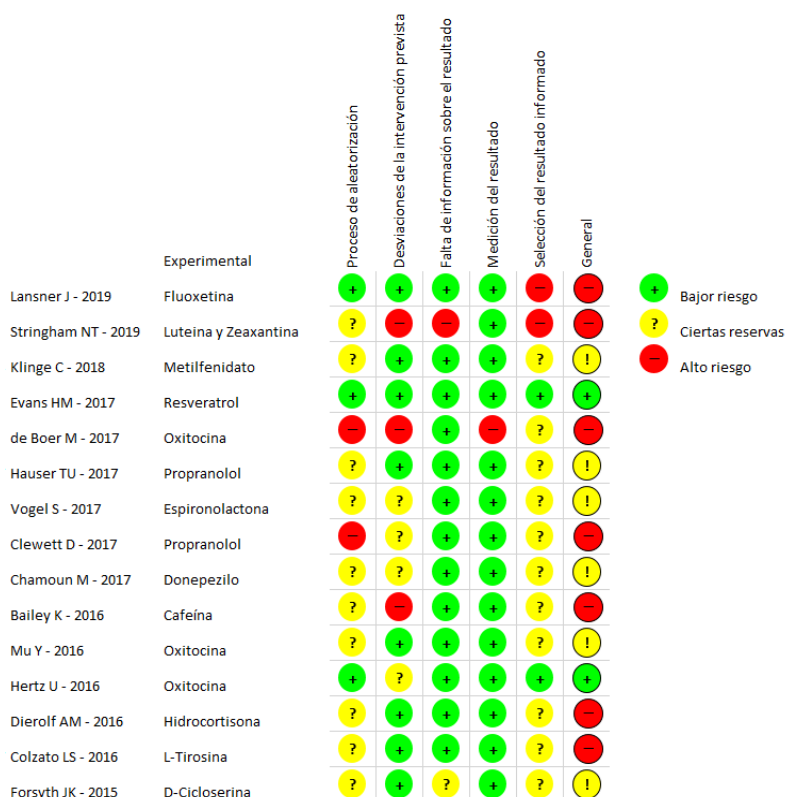


Figura 2: Análisis del riesgo de sesgos para el efecto ITT de estudios paralelos (Parte 1)

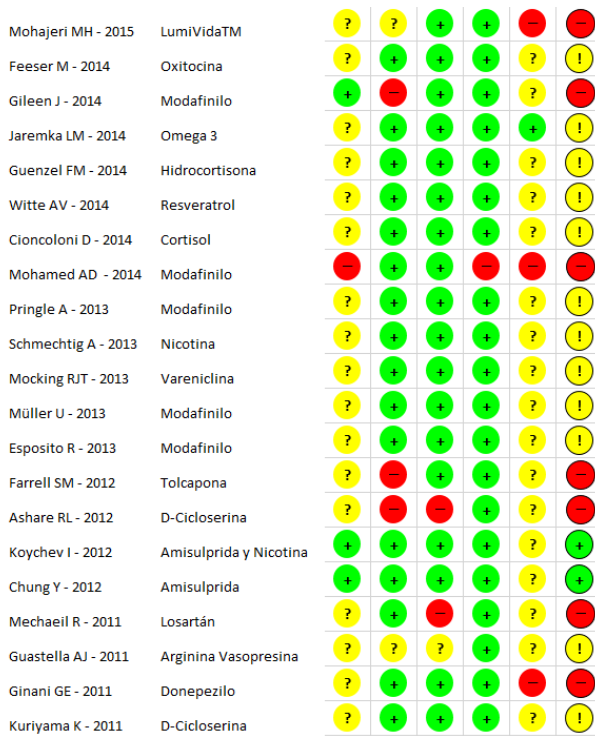


Figura 3: Análisis del riesgo de sesgos para el efecto ITT de estudios paralelos (Parte 2)

La figura 4 muestra el resumen del análisis del efecto “por protocolo” de estudios paralelos (n=1)

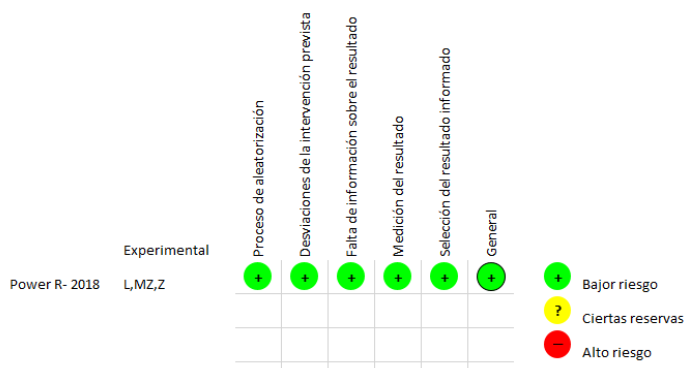


Figura 4: Análisis del riesgo de sesgos para el efecto “por protocolo” de estudios paralelos

Las figuras 5, 6 y 7 muestran el resumen del análisis del efecto ITT de estudios cruzados (n=45)

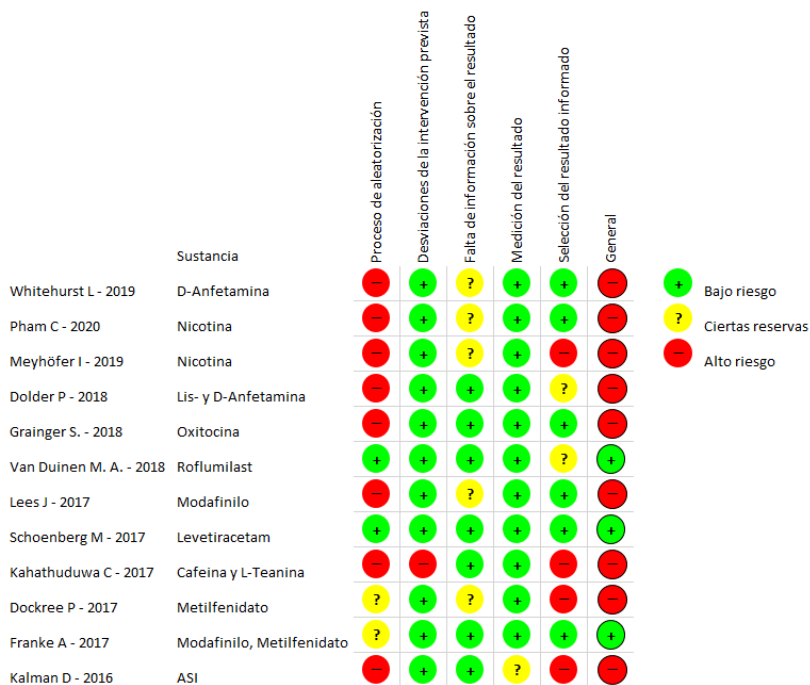


Figura 5: Análisis del riesgo de sesgos para el efecto ITT de estudios cruzados (Parte 1)

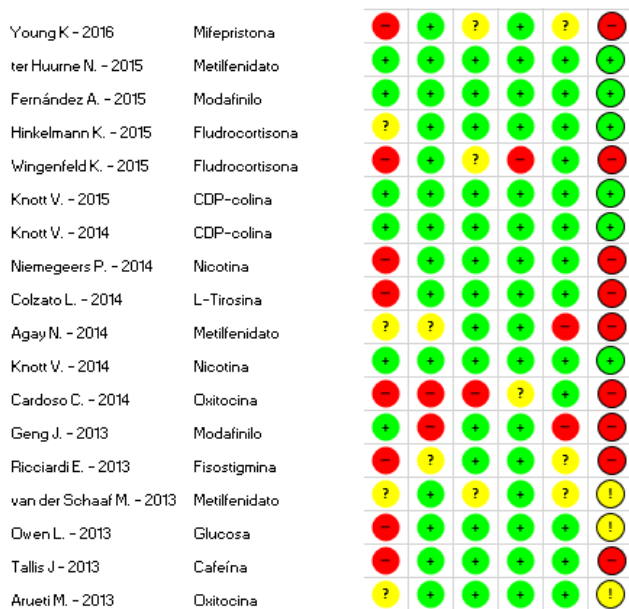


Figura 6: Análisis del riesgo de sesgos para el efecto ITT de estudios cruzados (Parte 2)

Nandam L. - 2013	Cabergolina	+	+	?	+	-	-
Petrovsky N. - 2013	Nicotina	-	?	+	+	+	-
Chou H. - 2013	D-Anfetamina	+	+	+	+	+	+
Giessing C. - 2013	Nicotina	-	+	+	+	+	-
Schlosser N. - 2013	Hidrocortisona	?	+	+	+	+	!
D'Souza D.C. - 2012	Nicotina	-	+	+	+	-	-
Allman A. - 2012	Metilfenidato	-	+	+	+	+	-
Ramasubbu R. - 2012	Metilfenidato	?	+	+	+	+	!
Knott V. - 2012	Nicotina	?	+	+	+	+	+
Hester R. - 2012	Metilfenidato	-	+	+	+	+	-
Owen L. - 2012	Glucosa	-	+	+	+	-	-
Boyle J. - 2012	Ampakina CX717	-	+	+	+	?	-
Knott V. - 2011	Nicotina	?	+	+	+	+	!
Finke K. - 2010	Metilfenidato, Modafinilo	-	+	+	+	-	-

Figura 7: Análisis del riesgo de sesgos para el efecto ITT de estudios cruzados (Parte 3)

Dado que nuestro estudio aplica un sesgo positivo a favor de resultados que mejoran la cognición, y que las 30 sustancias incluidas no son todas directamente comparables entre sí (los tests empleados y los efectos difieren), hemos optado por evaluar el riesgo de sesgos entre estudios de forma cualitativa mediante el dominio de Selección de Resultados de la RoB2.

El riesgo de sesgos en la selección de resultados informados en los artículos fue de medio o alto riesgo en el 91.7% de los estudios paralelos analizados por su efecto ITT, en el 0% de los analizados “por protocolo” y en el 35.6% de los estudios de diseño cruzado analizados por su efecto ITT. (Ver figuras 8, 9, 10, 11 y 12)

	Proceso de aleatorización	Desviaciones de la intervención prevista	Falta de información sobre el resultado	Medición del resultado	Selección del resultado informado	Sesgo general
Asignación a la intervención (efecto de "intención de tratar")						
Número total de estudios = 36						
Bajo riesgo	16,7	66,7	86,1	94,4	8,3	11,1
Ciertas reservas	75	16,7	5,6	0	77,8	50
Alto riesgo	8,3	16,7	8,3	5,6	13,9	38,9
Adherentes a la intervención (el efecto "por protocolo")						
Número total de estudios = 1						
Bajo riesgo	100	100	100	100	100	
Ciertas reservas	0	0	0	0	0	
Alto riesgo	0	0	0	0	0	

Figura 8: Riesgo de sesgos de estudios paralelos (versión cuantitativa)

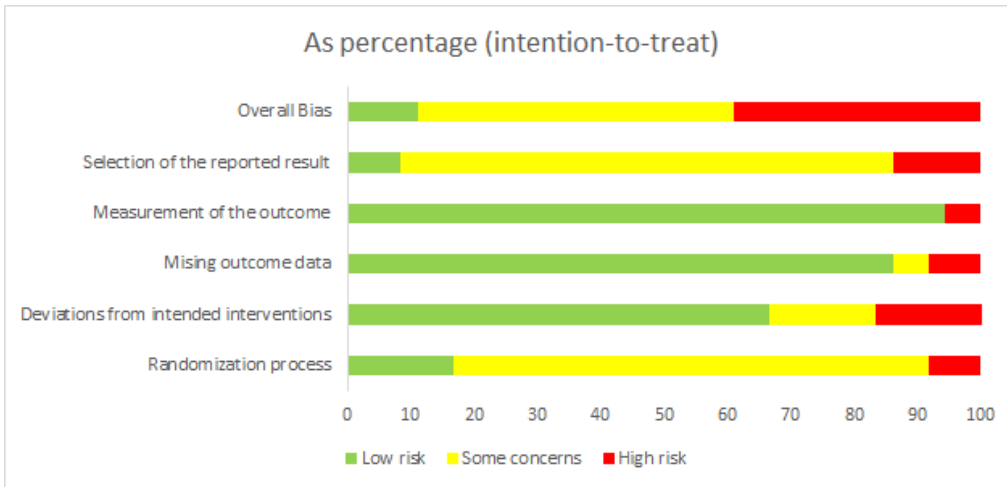


Figura 9: Riesgo de sesgos de estudios paralelos (efecto ITT, versión visual)

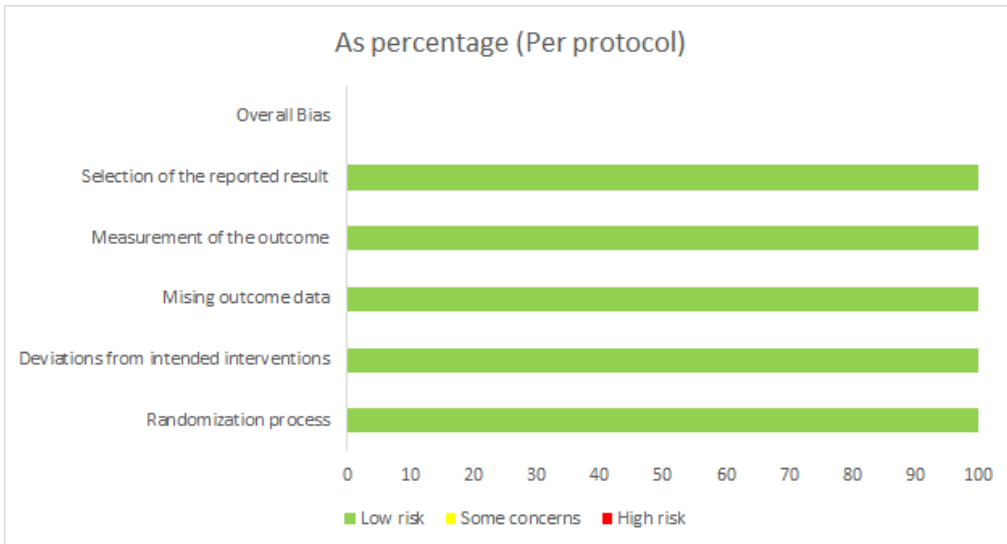


Figura 10: Riesgo de sesgos de estudios paralelos (efecto “por protocolo”, versión visual)

	Proceso de aleatorización	Desviaciones de la intervención prevista	Falta de información sobre el resultado	Medición del resultado	Selección del resultado informado	Sesgo general
Asignación a la intervención (efecto de "intención de tratar")						
Número total de estudios = 45						
Bajo riesgo	20	86,7	75,6	93,3	64,4	24,4
Ciertas reservas	22,2	6,7	22,2	4,4	13,3	13,3
Alto riesgo	57,8	6,7	2,2	2,2	22,2	62,2
Adherentes a la intervención (el efecto "por protocolo")						
Número total de estudios = 0						
Bajo riesgo						
Ciertas reservas						
Alto riesgo						

Figura 11: Riesgo de sesgos de estudios cruzados (versión cuantitativa)

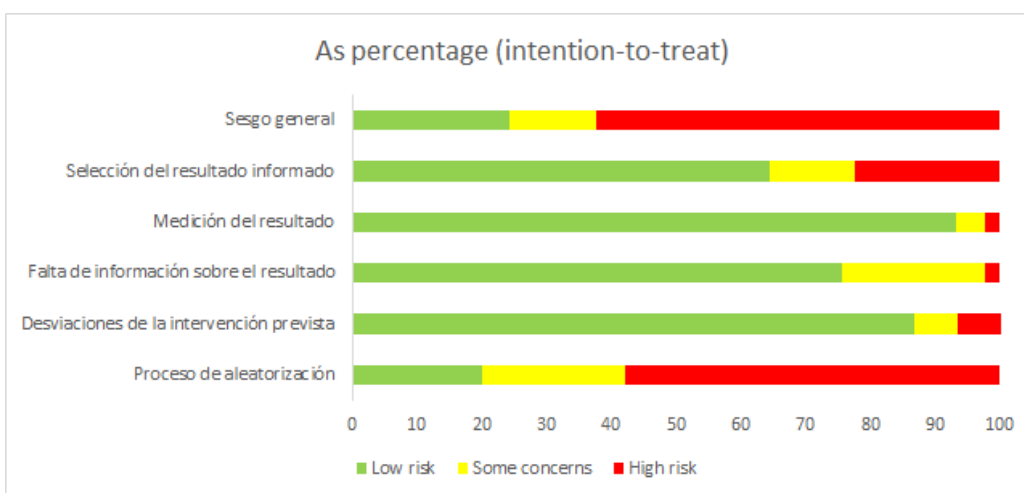


Figura 12: Riesgo de sesgos de estudios cruzados (efecto ITT, versión visual)

Informe individual de cada sustancia

Dado que obtuvimos un total de 30 compuestos con una significativa heterogeneidad clínica y metodológica, no creemos que haya sido posible ni conveniente un metaanálisis, por lo que hemos decidido realizar una revisión narrativa cualitativa de cada sustancia. Ya que hemos introducido un sesgo positivo desde el principio, y la mitad de las sustancias solo tienen un estudio publicado con resultados positivos, también optamos por no incluir un forest plot para cada una de ellas.

Amisulprida

2 estudios de riesgo "Bajo" de sesgos, diseño paralelo y de doble ciego fueron incluidos. Los participantes ingirieron cápsulas de 400mg. Se observó una mejora de la fluidez verbal (Chung et al 2012), relacionándose este efecto en un estudio con un elevado nivel de esquizotipia inicial (Koychev et al 2012). En los dos estudios hubo efectos secundarios apreciables: náuseas, dolor de cabeza, cansancio/sedación, síntomas gripales, mareos, sensación de desmayo, taquicardia,

irritación cutánea por parche de nicotina, eritema nodoso, enlentecimiento cognitivo, disminución de la salivación y acatisia, disconfort abdominal, elevada sensibilidad, hipertermia y visión borrosa. Es importante aclarar que en ambos estudios se investigó la Amisulprida, pero también otros fármacos de forma conjunta, por lo que, a falta de más aclaración por parte de los autores, no todos los efectos adversos aquí referidos corresponden a la sustancia descrita. Como información secundaria, debemos informar de que no podemos descartar que los efectos informados por Koychev et al. (2012) sean en realidad debidos a la nicotina, ya que parece ser que hay una confusión lingüística en los resultados publicados (“former” y “latter”, en inglés) y se produce una contradicción entre los resultados informados y los resultados comentados. A pesar de esto, todos los demás comentarios del manuscrito apuntan a que los efectos pertenecen a la Amisulprida.

No se han encontrado revisiones sistemáticas o metaanálisis que estudien la administración de esta sustancia en sanos y sus efectos en la cognición.

Ampakina CX717

Incluimos un estudio cruzado y de doble ciego cuyo riesgo de sesgos resultó ser “Alto”. Los análisis exploratorios mostraron una mejora en una tarea atencional con la dosis de 1000mg tras un sueño reparador después de una privación del sueño previa de 27h (Boyle et al 2012) . El compuesto CX717 se administró oralmente a dosis de 100, 300 y 1000mg antes de comenzar el experimento. Los efectos adversos informados fueron: dolor de espalda, molestias de cabeza, dolor de cabeza, parestesia, depresión, ánimo depresivo, bloqueo AV de 1er grado y náuseas.

No hemos encontrado estudios de orden superior que evalúen la evidencia de la influencia sobre la cognición en personas sanas o enfermas de la Ampakina CX717.

Anfetaminas (Lisdexanfetamina y D-anfetamina)

Observamos que 3 estudios mostraron resultados positivos sobre la cognición en personas sanas tras el consumo de D-anfetamina o Lisdexanfetamina. La evaluación con la herramienta RoB2 mostró a un estudio como de “Bajo riesgo” y a otros dos como de “Alto riesgo” de sesgos. Todos los estudios eran de diseño cruzado y de doble ciego. 10-40.3 mg de D-anfetamina fueron administrados p.o., y en el caso de la Lisdexanfetamina, 100 mg p.o.; ambas sustancias en una única dosis. La D-anfetamina reveló una mejora principalmente en la atención sostenida (Whitehurst et al 2019; Dolder et al 2018), y un estudio solo mostró una relación inversa entre el rendimiento inicial y la mejora (o detrimento) cognitiva post-administración, no ligada a ningún dominio cognitivo en concreto, pero sí ligada a determinados rasgos de la personalidad (Chou et al 2013) La Lisdexanfetamina mostró una mejora en la atención sostenida y en la velocidad de procesamiento (Dolder et al 2018). No se reportaron eventos adversos concretos, pero sí se correlacionó la toma de anfetamina con cambios subjetivos.

No se han encontrado revisiones sistemáticas/metaanálisis que estudien el efecto por separado de la Lisdexanfetamina o la D-anfetamina sobre la cognición en sanos; pero sí se ha encontrado que el grupo de las anfetaminas tiene un efecto pequeño sobre la memoria y el control inhibitorio,

además de la velocidad de procesamiento, sin mostrar mejora ni detrimento en el tiempo de planificación, precisión de planificación, toma de decisiones ventajosas o perseverancia cognitiva. Estos efectos pueden estar moderados por el rendimiento cognitivo inicial de los participantes y por genes relacionados con la dopamina como COMT y DRD2.^{31,32}

Arginina Vasopresina (AVP)

Hemos incluido un estudio de riesgo “Medio” de sesgos, diseño paralelo y doble ciego en el que se administraron 20UI intranasales de AVP a participantes varones. Los autores refieren que se observó una mejora de la velocidad de detección de palabras sexuales en relación con las demás categorías de palabras (Guastella et al 2011). Se informa de que no hubo efectos adversos.

No hemos encontrado estudios de orden superior que investiguen la evidencia sobre la influencia de la AVP exógena sobre la cognición.

ASI (arginina, silicio, inositol) (Nitrosigine®)

Se seleccionó un estudio de diseño cruzado y doble ciego, de riesgo de sesgos “Alto”, en el cual los participantes recibieron 1500mg orales de ASI (con 300ml de agua). Los autores refieren una disminución en el tiempo de ejecución del Trail Making Test-B, lo que se corresponde a una mejora en la búsqueda visual, velocidad de procesamiento, flexibilidad mental y función ejecutiva en situaciones de demanda funcional (Kalman et al 2016). No se produjo ningún efecto adverso significativo.

No se hallaron revisiones sistemáticas o metaanálisis que valoren la influencia de la ASI sobre la cognición en sanos o enfermos.

Cabergolina

Un estudio de diseño cruzado y de doble ciego, con riesgo “Alto” de sesgos mostró una mejora del control inhibitorio y de la conciencia de los errores cometidos (metacognición) (Nandam et al 2013). Se administró una dosis oral de 1.25mg de Cabergolina, que no mostró efectos adversos significativos.

No se han encontrado revisiones sistemáticas o metaanálisis que estudien el impacto de esta sustancia sobre la cognición de las personas, sanas o no.

Cafeína y L-Teanina

Hemos decidido analizar ambas sustancias juntas debido a que el único estudio con L-Teanina seleccionado fue realizado junto con cafeína.

Se obtuvieron 3 estudios con cafeína en sanos, y 1 de ellos estudiaba a la L-teanina al mismo tiempo. Se vió que el riesgo de sesgos de los 3 estudios era “Alto”. Un estudio de diseño cruzado era de ciego simple, mientras que los otros dos, uno de diseño cruzado y el otro paralelo, eran de

doble ciego. La dosis de cafeína fue administrada p.o. en polvo de 160mg en un caso, y de 3 a 4 mg/kg en los otros dos estudios. La L-teanina fue administrada p.o. en polvo de 200 mg disuelto en 200 mg de agua. Se vió que la cafeína mejoró la atención (Bailey et al 2016) y la coordinación visomotora anticipativa (Tallis et al 2013). La L-Teanina, sola y en combinación con cafeína, mejoró el tiempo de reacción de reconocimiento visual (Kahathuduwa et al 2017). Los estudios no informan de efectos adversos.

La información recogida en la literatura sugiere que la cafeína podría mejorar el rendimiento y la atención en individuos privados de sueño y en trabajadores de turnos nocturnos, además de mejorar el tiempo de reacción complejo y la resolución de problemas en personal militar.³³⁻³⁵

La L-Teanina combinada con cafeína parece mejorar la capacidad de realizar cambios atencionales en las primeras 2 h postingesta en individuos sanos, pero parece ser que este efecto se debe mayoritariamente a la cafeína.³⁶

CDP-Colina (Citicolina)

Los 2 estudios identificados son de “Bajo” riesgo de sesgos, de diseño cruzado y de doble ciego. En ambos se administró la CDP-colina en cápsulas orales de 500 mg o 1000mg. Se observó en un estudio una mejora de la velocidad psicomotora, la memoria de trabajo, la función ejecutiva, el aprendizaje verbal y el recuerdo verbal retardado (todas las mejoras se observaron en individuos de rendimiento inicial bajo, y dos dominios solo mostraron beneficio con una de las dosis) (Knott et al 2015). En el otro estudio se observó una mejora de la función ejecutiva, pero solo con dosis de 500mg de citicolina, y en individuos con baja supresión del potencial P50 en el EEG (Knott et al 2014). No hubo efectos adversos en ninguno de los dos estudios.

No se encontraron revisiones sistemáticas o metaanálisis que evalúen la evidencia sobre el impacto de la citicolina sobre la cognición en personas sanas.

Cortisol, Hidrocortisona y Fludrocortisona

Se decidió analizar estas tres sustancias juntas debido a que la metodología de sus estudios se basa en modificar las concentraciones de cortisol sanguíneo con sustancias exógenas.

Seleccionamos 6 estudios, de los cuales uno era de riesgo “Bajo”, tres de riesgo “Medio” y dos de riesgo “Alto” de sesgos. Excepto un estudio que no tenía enmascaramiento, todos eran estudios de doble ciego. La mitad eran de diseño cruzado, y la otra mitad, de diseño paralelo. La Hidrocortisona se administró de forma intravenosa (4mg) u oral (10 a 20mg); la Fludrocortisona se administró de forma oral (0.4mg); el Cortisol se administró de forma intravenosa (bolo de 20mg). Se observó una mejora en la flexibilidad cognitiva (en hombres con cortisol basal elevado) (Dierolf et al 2016), la memoria de respuesta a estímulos (Guenzel et al 2014), la memoria visuoespacial y de trabajo (Hinkelman et al 2015; Wingenfeld et al 2015), la memoria episódica (si el cortisol es administrado justo antes del recuerdo) (Cioncoloni et al 2014) y el control inhibitorio (Schlosser et al 2013). No se informó de efectos adversos detalladamente en ninguno de los estudios.

Un metaanálisis sobre el impacto del cortisol sobre la memoria en sanos reveló que este dominio puede verse mejorado en función del momento de administración de la sustancia.³⁷

D-cicloserina

El proceso de selección dio como resultado 2 estudios con D-cicloserina, ambos de riesgo “Medio” de sesgos y de diseño paralelo, siendo solo uno de doble ciego. Para los experimentos se usaron 100mg orales de D-cicloserina. Se observó una mejora en la rapidez del aprendizaje (Forsyth et al 2015) y en la memoria de trabajo (tras un periodo de vigilia prolongada) (Kuriyama et al 2011). Solo un estudio refirió apropiadamente que no se observaron efectos adversos.

No se encontraron revisiones sistemáticas o metaanálisis que estudien en profundidad el uso de esta sustancia en sanos para modular la cognición.

Donepezilo

3 estudios fueron finalmente incluidos. Uno era de riesgo “Medio” y los otros dos de riesgo “Alto” de sesgos. Todos eran de diseño paralelo con doble enmascaramiento. Se administraron de 5 a 7.5mg de Donepezil. Los estudios encontraron que hubo una mejora del entrenamiento perceptivo-cognitivo (Chamoun et al 2017), de la memoria de trabajo en fumadores (Ashare et al 2012) y, en la dosis de 7.5mg, de la atención sostenida, los tiempos de reacción, la función ejecutiva y el rendimiento en una tarea dual (Ginani et al 2011). Solo un estudio informó en detalle de los efectos adversos (sueños anormales, mareos y tos/dolor de garganta).

Buscando en la literatura, solo pudimos localizar una revisión sistemática que estudia los efectos del Donepezilo y de los inhibidores de la acetilcolinesterasa sobre la cognición en sanos, y sus resultados de esta no son concluyentes.³⁸

Espironolactona y Mifepristona

La decisión de analizar estos dos compuestos juntos se debió a que el estudio con Mifepristona seleccionado también experimentó con la Espironolactona.

Nuestro proceso de selección ha revelado un estudio con Espironolactona y otro con Mifepristona que dieron resultados positivos. Uno de diseño paralelo es de riesgo “Medio”, y el otro, de diseño cruzado, tiene riesgo “Alto” de sesgos. Ambos son de doble enmascaramiento. Las dosis empleadas fueron de 400mg p.o. de Espironolactona, y 600mg p.o. de Mifepristona. La espironolactona aumentó la velocidad en una tarea de memoria espacial (independientemente del estrés y de la precisión en la tarea) (Vogel et al 2017). La Mifepristona mejoró la especificidad de la memoria autobiográfica (Young et al 2016). Ambos estudios informaron correctamente de que no se produjeron efectos adversos durante la realización de los mismos.

No se han encontrado revisiones sistemáticas sobre la cognición y el uso de Espironolactona o Mifepristona en voluntarios sanos.

Fisostigmina

Hemos dado con un estudio de “Alto” riesgo de sesgos, de diseño cruzado y doble ciego que reveló una mejora en la atención selectiva (Ricciardi et al 2013). Se empleó una infusión intravenosa de Fisostigmina a 1mg/h junto con Glucopirrolato a 0.02mg/h (para bloquear el efecto periférico sin cruzar la barrera hematoencefálica). No parece que se hayan estudiado los efectos adversos en profundidad.

No se encontró evidencia de orden superior que estudiase el papel cognitivo de esta sustancia en sanos.

Fluoxetina

Solo un estudio con Fluoxetina fue incluido. Es de “Alto” riesgo de sesgos, diseño paralelo y doble ciego. Se usaron cápsulas de 20mg (1 al día durante 3 días, y luego 2 al día hasta 21-23 días). Se encontró una mejora del umbral de percepción visual (Lansner et al 2019). Los efectos adversos informados son: náuseas, insomnio, somnolencia, nerviosismo, problemas de concentración y disfunción sexual.

No encontramos estudios de orden superior (metaanálisis y revisiones sistemáticas) que hayan estudiado la evidencia sobre el efecto sobre la cognición de la administración de esta sustancia en sanos.

Glucosa

Fueron seleccionados dos estudios con glucosa, siendo uno de riesgo “Alto” y otro de riesgo “Medio”. Ambos son de diseño cruzado con doble ciego. Se usaron dosis de glucosa orales de 25g o 60g. La glucosa mejoró la memoria de trabajo, la memoria declarativa verbal (correlacionados con niveles más elevados de glucosa en sangre en ayunas, y con la dosis de 25g) y la atención (Owen et al 2013; Owen et al 2012). No se informó de efectos adversos.

La glucosa mejora el rendimiento en tareas verbales inmediatas y la memoria, no estando sus beneficios limitados a personas sanas.³⁹⁻⁴¹

L-Tirosina

Identificamos 2 estudios con L-Tirosina, ambos de “Alto” riesgo de sesgos y de doble ciego; uno era de diseño cruzado, y el otro, de diseño paralelo. En ambos casos se administraron p.o. 2 g de L-tirosina disueltos en 400ml de zumo de naranja. Esta sustancia parece mejorar el control inhibitorio y la memoria de trabajo (en homocigotos T/T para el polimorfismo C957T en DRD2) (Colzato et al 2014; Colzato et al 2016). No se estudiaron en profundidad los efectos adversos.

La literatura sugiere que el uso de la tirosina en sanos podría ser beneficioso en situaciones de elevada demanda cognitiva, o en operaciones militares.^{33,42}

Levetiracetam

Hemos incluido un estudio que resultó ser de “Bajo” riesgo de sesgos, de diseño cruzado y de doble ciego. Se administró Levetiracetam p.o. a 250mg b.i.d. Durante 2 semanas, luego 500mg b.i.d. Por 2 semanas y finalmente ajustado a 250mg b.i.d. Por 1 semana. El Levetiracetam parece mejorar la atención y la memoria visual (Schoenberg et al 2017). Los efectos adversos informados son: cambio de peso o de apetito, mareos/inestabilidad, cambios emocionales, fatiga, síntomas digestivos, problemas cutáneos, problemas con el sueño y hormigueo/entumecimiento.

No se han encontrado revisiones sistemáticas o metaanálisis que apoyen el uso del Levetiracetam en sanos para mejorar la cognición.

Losartán

Un estudio paralelo y de doble ciego, de “Alto” riesgo de sesgos, con dosis orales de 50-100mg de Losartán mostró una mejora de la memoria prospectiva en jóvenes normotensos con la dosis de 50mg (Mechaeil et al 2011). Los autores reportan que el fármaco fue bien tolerado.

No hemos encontrado revisiones sistemáticas o metaanálisis que investiguen cómo afecta esta sustancia a la cognición en personas sanas o con patologías.

LumiVidaTM (bebida-suplemento rica en triptófano)

Este suplemento nutritivo fue incluido porque su composición exhaustivamente detallada está disponible online, con lo que la consideramos una potencial Smart Drug.

Nuestra búsqueda dio como resultado un estudio de “Alto” riesgo de sesgos, diseño paralelo y doble ciego, en el que se administró oralmente 0.5g/día de LumiVidaTM (lisozima de clara de huevo hidrolizada) durante 19 días. El estudio halló una mejora de los tiempos de reacción y atención sostenida en mujeres de edad media, sin efectos adversos aparentes (Mohajeri et al 2015).

No hemos encontrado revisiones sistemáticas o metaanálisis que analicen la evidencia sobre el uso de LumiVidaTM o similares como potenciadores cognitivos en personas sanas.

Luteína, Zeaxantina y Meso-Zeaxantina

En nuestra revisión, un estudio ha revelado resultados positivos sobre la cognición en personas sanas tras el consumo de Luteína (L) y Zeaxantina (Z), y otro estudio tras el consumo de L, Z y Meso-Zeaxantina (MZ). Un estudio es de “Bajo” y el otro “Alto” riesgo de sesgos. Ambos son de diseño paralelo y doble ciego. La administración de las sustancias fue por vía oral (1 cápsula al día durante 6-12 meses), con una dosis de 6.5 a 13.5 mg por sustancia (excepto MZ, que fue de 2 mg). El estudio más reciente informa de una mejora en la memoria compuesta, memoria verbal, atención sostenida, velocidad psicomotora y velocidad de procesamiento (Stringham et al 2019),

mientras que el otro estudio, refiere una mejora en la memoria episódica tras 12 meses de suplementación, estando esto relacionado de forma directa con el aumento de volumen del Pigmento Macular (PM) en el ojo (Power et al 2018). En ambos estudios no se informa de efectos adversos.

Una revisión sistemática reciente concluye que 10mg al día de Luteína por 12 meses puede derivar en una mejora de la función cognitiva en adultos sanos.⁴³ Se ha informado de que la luteína tiene un buen perfil de seguridad hasta los 20mg/día.⁴⁴ No se han encontrado revisiones que apoyen el uso de la zeaxantina y la mesozeaxantina individualmente como potenciadores cognitivos.

Metilfenidato

10 estudios mostraron mejora cognitiva en personas sanas tras el consumo de Metilfenidato. 2 estudios eran de “Bajo”, 3 “Medio” y 5 de “Alto” riesgo de sesgos. Todos eran de doble ciego, siendo 9 de diseño cruzado y 1 de paralelo. La dosis oral administrada varió entre 10 y 40mg (a veces en mg/kg). El metilfenidato mejoró la tasa de aprendizaje implícito y la función ejecutiva en varones (Klinge et al 2018), el aprendizaje de recompensa o castigo (en personas con elevada memoria de trabajo inicial) (van der Schaaf et al 2013), la atención sostenida (Dockree et al 2017; Agay et al 2014) y la memoria de trabajo en función del rendimiento inicial de las personas (Agay et al 2014; Ramasubbu et al 2012), el rendimiento en el ajedrez (solo en las partidas ganadas) y la velocidad de procesamiento (Franke et al 2017; Finke et al 2010), la identificación del género de rostros (masculino vs femenino) (ter Huurne et al 2015), el rendimiento oculomotor en el tiempo, independientemente del rendimiento inicial (Allman et al 2012) y la metacognición (la detección de errores en el propio rendimiento cognitivo) (Hester et al 2012). Solo dos estudios midieron los eventos adversos, y solo uno de estos entró en detalles sobre los mismos (dolor de cabeza, dificultades para conciliar el sueño, agitación).

En adultos sanos, una revisión sistemática sobre el uso del Metilfenidato mostró mejora exclusivamente de la memoria, mientras que otros dominios cognitivos no se vieron mejorados, o su mejora no estaba clara.⁴⁵

Modafinilo

10 estudios con Modafinilo fueron finalmente incluidos. El análisis con la RoB2 reveló que 2 eran de “Bajo”, 3 de “Medio” y 5 de “Alto” riesgo de sesgos. Todos eran de doble ciego; la mitad eran de diseño cruzado, y la otra mitad de diseño paralelo. El Modafinilo se administró en cápsulas de 100-400mg. Se encontró una mejora de la cognición social, la función ejecutiva, la atención y la memoria de reconocimiento verbal (Lees et al 2017), el procesamiento visual (en función del rendimiento inicial) (Finke et al 2010), el rendimiento en el ajedrez (solo en las partidas ganadas) (Franke et al 2017), la atención selectiva (Fernández et al 2015), el aprendizaje (Gilleen et al 2014; Pringle et al 2013), la creatividad (en personas con baja creatividad) (Mohamed 2014), la detección de patrones probabilísticos (Geng et al 2013), la memoria de trabajo (en personas con bajo rendimiento inicial) (Finke et al 2010), la memoria de trabajo espacial junto con la planificación, la toma de decisiones y la memoria de reconocimiento de

patrones visuales (Müller et al 2013), la capacidad de razonamiento (en personas con rendimiento bajo inicial) (Esposito et al 2013). 4 estudios informaron de que sus participantes refirieron efectos adversos (dolor de cabeza, dificultad para conciliar el sueño, boca seca, manchas, secreción nasal, dolor de estómago y pérdida de apetito/náuseas).

La literatura sobre el Modafinilo y la cognición en adultos no privados del sueño reveló que a dosis de 100-200mg esta sustancia tiene efectos pequeños pero constantes sobre todos los dominios cognitivos, independientemente de la dosis, y tanto en población psiquiátrica como no psiquiátrica⁴⁶. Otros estudios apoyan esta teoría en personas explícitamente sanas, en los que mejora la atención, la función ejecutiva y el aprendizaje, además de la memoria de trabajo.^{45,47,48} Una revisión sistemática propone al Modafinilo como una alternativa para combatir la privación del sueño y mejorar la efectividad en equipos de cirujanos militares.⁴⁹

Nicotina

11 estudios de nuestra revisión, han revelado resultados positivos en la cognición de personas sanos que tomaron nicotina. De estos 2 tienen “Bajo”, 3 “Medio” y 6 “Alto” riesgo de sesgos. 9 de los estudios son de diseño cruzado, y 2 de diseño paralelo. Solo un estudio fue de simple-ciego, los demás eran de doble ciego. La nicotina fue administrada en forma de chicle de 2 a 6 mg, spray oromucosal de 1 mg, parche de 7 a 14 mg o inyección intravenosa de 42.7µg/kg. Unos estudios reportan una mejora de la atención (Pham et al 2020; Meyhöfer et al 2019; Knott et al 2011), y disminución de los tiempos de reacción (Knott et al 2011; D’Souza et al 2012; Knott et al 2012). Algunos proponen que esta mejora se correlaciona de forma inversa con el rendimiento inicial (Niemegeers et al 2014; Giessing et al 2013) o de forma directa con personas que tienen una baja amplitud de la onda P300 de los potenciales evocados (Knott et al 2014) o un rasgo alucinatorio alto (Knott et al 2012). Un estudio mostró una mejora de la memoria de trabajo en individuos con esquizotipia elevada (Koychev et al 2012). Dos estudios informan de mejora en una tarea de control de movimientos antisacádicos (Petrovsky et al 2013), independientemente de la esquizotipia de los participantes (Schmechtig et al 2013). En general, estos resultados mencionados parecen ser independientes del hábito tabáquico previo. Los estudios que analizamos no informaron de eventos adversos significativos relacionados con el uso de la nicotina a excepción de nerviosismo, dolor de cabeza y reacciones locales a la administración del parche, aunque se produjeron 4 pérdidas en un estudio que empleó parches de 7 mg. A modo de aclaración, no podemos excluir que los efectos informados por Koychev et al (2012) para la nicotina son en verdad debidos a la Amisulprida. Por los motivos descritos en el apartado “Amisulprida”, hay lugar a confusión en la forma en que se presentaron los resultados en determinada sección de la publicación.

Una búsqueda de revisiones sistemáticas y metaanálisis en la literatura específicas para la nicotina revela que la nicotina parece ejercer efectos positivos sobre las habilidades motoras, la atención y la memoria de forma independiente de la abstinencia de la nicotina en personas sanas.⁵⁰ Sin embargo, otro estudio más reciente revela que la nicotina no parece que esté asociada a efectos cognitivos consistentes entre estudios, y que los resultados infraestiman la influencia del patrocinio de la industria tabaquera.⁵¹ Se ha propuesto que los efectos procognitivos de la nicotina pueden deberse a dos de sus metabolitos, la nornicotina y especialmente la cotinina.⁵² Es

importante recalcar que hay evidencia de que el consumo crónico del tabaco deriva en decrementos cognitivos, incluyendo de la atención.⁵³

Omega 3

Se incluyó un estudio de riesgo de sesgos “Medio”, diseño paralelo y doble ciego, en el que se dieron 1.25g o 2.496g de Omega 3 por día a personas sanas, durante 4 meses. Las personas con vida más solitaria (según la escala UCLA Loneliness Versión 3) tuvieron mejores resultados en pruebas de memoria inmediata y retardada (Jaremka et al 2014). No parece que se hayan tenido en cuenta potenciales eventos adversos.

La mejor y más reciente evidencia apunta a que el Omega 3 no es útil para mejorar la cognición en personas sanas y personal militar.⁵⁴⁻⁵⁷

Oxitocina

Hemos identificado 7 estudios que apoyan la teoría de que la oxitocina mejora la función cognitiva en personas sanas. Analizados con la RoB2, 3 eran de “Alto”, 3 de “Medio” y solo 1 tenía un “Bajo” riesgo de sesgos. Todos eran estudios de doble ciego, y 3 eran de diseño cruzado, mientras que 4 eran de diseño paralelo. La oxitocina se administró en todos los casos de forma intranasal, y la dosis varió de 24 a 48 UI. Se encontró que la oxitocina mejoró la Teoría de la Mente (atribución de estados mentales) (Grainger et al 2018), ayudó a generar soluciones inequívocas/unívocas en una tarea comunicativa (de Boer et al 2017), mejoró la coordinación interpersonal (Mu et al 2016) (correlacionándose en un estudio este efecto con personalidades competitivas; Arueti et al 2013), la eficiencia en la toma de decisiones conjunta (Hertz et al 2016), el reconocimiento facial emocional para las caras asustadas (correlacionado con el bajo estrés en la vida temprana de los individuos) (Feesser et al 2014), e incrementó la especificidad de los recuerdos autobiográficos (Cardoso et al 2014). Solo uno de los estudios midió propiamente los efectos adversos, que no se presentaron ni en personas mayores ni en jóvenes.

Una revisión sistemática reveló que la memoria emocional a largo plazo puede verse mejorada por la oxitocina en personas sanas.⁵⁸ El reconocimiento emocional bajo oxitocina en personas sanas tiene evidencia contradictoria, ya que hay revisiones que afirman que se ve mejorado,^{59,60} pero una revisión más reciente no encontró mejora.⁶¹ Un estudio sólido reveló que hay preocupación creciente en la investigación con oxitocina intranasal y la cognición en personas sanas, debido la farmacodinámica de la oxitocina, al bajo poder estadístico y a la baja reproducibilidad de los estudios,⁶² con lo que los hallazgos han de interpretarse con cautela.

Propranolol

Hemos incluido 2 estudios sobre el propranolol. Con la RoB2 hemos visto que uno era de riesgo “Alto” y el otro de riesgo “Medio” de sesgos. Ambos estudios son de diseño paralelo y de doble ciego, y usaron 40 mg orales de Propranolol. Se observó que mejoró la memoria (en situaciones en las que la emoción la disminuye) (Clewett et al 2017) y la metacognición (las expectativas de

los participantes sobre sus capacidades se ajustaron mejor a la realidad) (Hauser et al 2017). Uno de los estudios informó adecuadamente de la ausencia de efectos secundarios significativos.

No encontramos ninguna revisión sistemática que avale o desacredite el uso de Propranolol, en sanos o enfermos, para mejorar la cognición o el rendimiento.

Resveratrol

Nuestra búsqueda reveló 2 estudios que muestran resultados positivos en la cognición tras la administración de Resveratrol en personas sanas, específicamente en población mayor de 45 años. Un estudio era de riesgo “Bajo” de sesgos, y el otro de riesgo “Medio”. Ambos son estudios paralelos de doble ciego. Un estudio empleó 200 mg/día p.o. durante 24 semanas, y el otro 150 mg/día p.o. durante 14 semanas. Los hallazgos indican una mejora de la memoria verbal y el rendimiento cognitivo general en mujeres posmenopáusicas (Evans et al 2017) y en hombres y mujeres mayores (Witte et al 2014). No se describieron efectos adversos.

La evidencia del uso del resveratrol en poblaciones sanas para mejorar la cognición es contradictoria y no permite establecer conclusiones claras.⁶³⁻⁶⁵

Roflumilast

El estudio seleccionado con Roflumilast es de “Bajo” riesgo de sesgos, de diseño cruzado y de doble ciego. Se emplearon dosis orales de 100, 300 y 1000 microgramos 1h antes de realizar las pruebas, en las que se observó una mejora de la memoria verbal con 100 microgramos (Van Duinen et al 2018). No se encontraron efectos adversos con la dosis de 100 microgramos.

Los autores no encontramos revisiones sistemáticas o metaanálisis que estudien el uso de esta sustancia o IPDE-4 en sanos para modular la cognición.

Tolcapona

Nuestra selección incluyó finalmente 2 estudios con Tolcapona; ambos de “Alto” riesgo de sesgos. Uno es de diseño cruzado, y el otro de diseño paralelo, y tienen doble enmascaramiento. Los participantes ingirieron 200 mg de Tolcapona. La sustancia mejoró la memoria de trabajo en personas con genotipo Val(158)Val (Val-COMT) [disminuyendola en personas con genotipo Met(158)Met (Met-COMT)] (Farrell et al 2012) y mejoró el aprendizaje visual (en personas con rendimiento inicial bajo), la fluidez verbal y el control inhibitorio/atención (también en personas con rendimiento inicial bajo), siendo los resultados de este último estudio independientes del genotipo rs4680 (Bhakta et al 2017) Un estudio informó de la elevación de la PAS a los 210 minutos, mientras que otro refirió que la Tolcapona hizo que las personas Met-COMT fueran menos aversas a tomar decisiones arriesgadas.

Solo hemos localizado una revisión sistemática que estudia los efectos cognitivos de la Tolcapona en sanos, en la que se propone que mejora la memoria episódica verbal y la función ejecutiva a 200mg.⁶⁶

Vareniclina

Un estudio con riesgo de sesgos “Medio”, diseño paralelo y doble ciego con Vareniclina mostró mejoras en la memoria declarativa y de trabajo (Mocking et al 2013). Se administraron 0.5 mg/día por 3 días, y luego 1 mg/día por 7 días. Dos personas abandonaron el estudio debido a náuseas y síntomas gripales.

No hemos encontrado evidencia de orden superior que estudie el impacto de la Vareniclina sobre la cognición de personas sanas.

Discusión

Hemos identificado 30 sustancias que en los últimos 10 años cuentan estudios donde se evidencia una mejora cognitiva en tareas específicas con su uso. Fármacos, NPS y “Research Chemicals” fuera de esta lista que fueron desarrollados en este período y son vendidos como SD no tienen evidencia científica de calidad que justifique su consumo y venta como potenciadores cognitivos en gente sana.

Aunque solo un 19.5% de los estudios informó de efectos adversos, la gran mayoría no los tuvo en cuenta o no informó de ellos correctamente, por lo que no se pueden sacar conclusiones sólidas para cada sustancia a este respecto. Es imperativo que futuros ECAs con SD incluyan una evaluación adecuada de los efectos adversos e informen sobre estos. Si se demuestra que una sustancia no tiene efectos adversos a dosis terapéuticas, se podría incluir en el grupo de los nootrópicos (tal y como los describió el Dr. Giurgea), pero mientras esto no suceda debería considerarse provisionalmente una SD.

Los tres países que más investigan en el ámbito de las SDs (aunque no necesariamente con esta denominación) son Reino Unido, E.E.U.U. y Alemania. Aunque no se conoce la prevalencia de uso exacta de SD a nivel global, en Europa un 5% de jóvenes encuestados refieren haber usado NPS, siendo más frecuente en Irlanda, Polonia, Letonia y Reino Unido.⁶⁷ Es posible que parte de estas sustancias hayan sido usadas como SD. Regulaciones más estrictas sobre las SD en Asia podrían estar detrás de la falta de estudios de países de este continente, y sería interesante investigar esto en profundidad para destacar posibles diferencias en el genotipo y el efecto de las SD en estas poblaciones.

La metodología empleada es heterogénea tanto para la población a estudio (aún siendo todos “sanos”) como para las pruebas realizadas (aunque el diseño de los estudios es siempre paralelo o cruzado) con lo que no hemos podido hacer un metaanálisis. Es de interés para nuevas investigaciones en este campo el intentar homogeneizar la forma en la que se miden los desenlaces y publicar todas las pruebas que se realizan, ya que no hacerlo supondría un sesgo de selección de los resultados.

El número de participantes es muy variable, y solo 7 estudios tienen un n mayor de 100. No es incorrecto sacar conclusiones de estudios con “n” pequeño, pero su metodología debería ser muy buena. Dado que un 81.8% de los estudios incluidos tienen un riesgo de sesgos alto o medio, los resultados positivos han de interpretarse con cautela. Es posible que el riesgo de sesgos por selección de resultados se haya sobreestimado ligeramente debido a la falta de información, ya que más de la mitad de los autores no respondieron a los intentos por contactar con ellos para preguntarles cuestiones relevantes para la RoB2, y en las publicaciones a menudo falta la información necesaria para evaluar correctamente este riesgo de sesgos. Demasiados estudios no dejan suficientemente claro el número de participantes aleatorizados en cada brazo experimental y las pérdidas a posteriori. No es infrecuente que los datos de ciertos participantes aleatorizados no sean analizados debido a problemas técnicos con los instrumentos de medición. Es por ello que a menudo no es posible determinar si el análisis se hizo “por protocolo” o por ITT, con lo que el análisis del riesgo de sesgos con la RoB2 de la Cochrane se complicó notablemente, y se optó por analizar el riesgo de sesgos del efecto ITT en caso de duda (excepto en un estudio, que aportó información suficiente) y ajustar la evaluación en base al potencial análisis empleado.. Es crucial que futuros estudios se adhieran a protocolos de publicación como el CONSORT, traten adecuadamente las pérdidas, y especifiquen claramente el tipo de análisis usado para facilitar futuras revisiones sistemáticas.^{68,69}

En determinados estudios se optó por investigar sólo con hombres, buscando evitar la influencia del ciclo menstrual de las mujeres sobre la cognición.⁷⁰ No todos los estudios que investigan con mujeres controlan el ciclo menstrual o lo tienen en cuenta en los análisis. Es importante que futuros estudios cognitivos reproduzcan en mujeres los resultados obtenidos en hombres.

Generalmente todos los estudios informan de al menos una medida de edad. Nosotros recomendamos describir tanto la media (con desviación estándar) como el rango de edad de los participantes, y especificar si hubo diferencias significativas en este aspecto entre cada brazo de la intervención. Los participantes en general tenían una edad menor de 50 años. No logramos averiguar la edad de los participantes de un estudio con nicotina, así que asumimos que se realizó con adultos (Knott et. al. 2012).

El estado de “sanos” fue determinado de formas muy diferentes, y a menudo deficitarias, con lo que es posible que personas con patología no detectada o no informada hayan participado en los estudios. Ser “saludable” es un diagnóstico de exclusión, y siempre se pueden excluir patologías adicionales. Del mismo modo, el estado mental inalterado y la preservación de las funciones cognitivas de los participantes no fueron controlados de forma uniforme. Hemos cambiado a posteriori el criterio de ayunas, ya que consideramos que un ayuno máximo de 9h es similar al ayuno nocturno que experimentamos a diario, y en principio no tendría porqué afectar notablemente a los resultados si es realizado de forma fisiológica y tenido en cuenta. Futuras investigaciones deberían controlar de forma objetiva, en la medida de lo posible, toda circunstancia que pueda afectar al estudio. Condiciones psiquiátricas, neurológicas o somáticas (como la diabetes) son susceptibles de afectar a la cognición de los participantes. Sería de interés desarrollar un protocolo estandarizado de investigación de la función cognitiva que garantice la salud y la función cognitiva de los participantes a incluir.

Se investigó más frecuentemente el efecto de la administración aguda de las sustancias. La administración crónica de las Smart Drugs, los posibles efectos secundarios a largo plazo y la influencia del genotipo son aspectos de especial interés para futuros estudios.

Las pruebas cognitivas empleadas difieren mucho entre sustancias e incluso entre estudios sobre la misma molécula, haciendo más difícil reproducir todos los resultados obtenidos con diferentes escalas, y limitando la evaluación del efecto real de estas SD. No consideramos como mejora cognitiva a un cambio cualitativo pero no cuantitativo (cambio en categorías de la cognición, pero no mejora total de esta) o si se pretendía empeorar la cognición a propósito para investigar cómo reaccionaba a la intervención. Estos estudios fueron excluidos porque las SD prometen mejorar la cognición en personas que la tienen conservada. Hay investigaciones que muestran un resultado positivo solo cuando se divide y se analiza a los participantes según su rendimiento inicial alto o bajo en una tarea; estos hallazgos deben interpretarse con cautela, ya que pueden deberse a un efecto de regresión a la media.

Es crucial que futuros estudios informen claramente en artículos o protocolos del proceso de generación de la secuencia de aleatorización y del proceso de ocultación de la secuencia, ya que es un elemento clave para evaluar correctamente el riesgo de sesgos con la herramienta de la Cochrane. Un estudio (Cardoso et. al. 2014) refiere que fue contrabalanceado entre visitas al lugar de estudio y entre los participantes. Pese a tener criterios de inclusión dudosa (por la aleatorización), y no haber podido contactar con los autores, se ha incluido con el fin de no perder información, ya que es un estudio que refiere una mejora de la especificidad de los recuerdos autobiográficos con la oxitocina.

Las sustancias que cuentan con más estudios incluidos son la Nicotina, la Oxitocina, el Metilfenidato y el Modafinilo, siendo estos dos últimos los que cuentan con evidencia de orden superior (revisiones sistemáticas o metaanálisis) más concluyente que confirma sus efectos sobre la cognición en sanos. Es notable la ausencia del Piracetam (un nootrópico clásico) y muchas NPS entre los fármacos incluidos, con lo que hay hueco para futuros ECAs de calidad con estas sustancias.

La Nicotina merece especial atención, ya que hay estudios de prevalencia que informan del uso del tabaco como SD, pero no de la nicotina aislada.^{71,72} La popularización en los últimos años del “vaping” y de los cigarrillos electrónicos (que a menudo incluyen nicotina), está ligado a adolescentes varones, jóvenes, blancos y de nivel educativo medio-alto.⁷³ Dada la limitada pero significativa evidencia de que la nicotina actúa como potenciador cognitivo y que puede derivar en adicción,⁷⁴ hay razón para prever un potencial abuso (incluso con el único fin mejorar la atención) de esta sustancia en segmentos jóvenes de la población o en determinadas profesiones. No sería desacertado pensar que podría llegar a ser una SD de edad pediátrica, con lo que es de interés controlar su consumo entre los adolescentes.

Todas las sustancias incluidas son susceptibles de ser controladas en la práctica clínica debido a su potencial uso como SD y de ser incluidas en futuros estudios de prevalencia para confirmar su uso real como tal. El estudio de estos compuestos en aguas residuales puede ayudar a estimar el uso real de esas sustancias en áreas concretas y a no depender de encuestas.⁷⁵

Debemos considerar también el potencial terapéutico de nuestros resultados. Deficiencias en dominios cognitivos específicos presentes en determinadas patologías pueden llegar a ser mejoradas o incluso normalizadas si se determina que hay un balance beneficio-riesgo positivo con estas sustancias. El deterioro cognitivo asociado a la edad, la esquizofrenia, la depresión, la esclerosis múltiple, las demencias, la irradiación craneal y el daño cerebral adquirido cuentan con estudios que emplean potenciadores cognitivos para este fin.⁷⁶⁻⁸⁷ Es de interés seguir investigando los beneficios cognitivos de fármacos que ya están en uso para otras indicaciones, como es el caso del Roflumilast, el Losartán, el Propranolol y la Amisulprida, y considerar incorporar nuevas moléculas a la práctica clínica (como la Luteína/Zeaxantina y la CDP-colina) para tratar de forma integral a los pacientes. En personas sanas, sustancias como la Nicotina, la Cafeína y la L-teanina (entre otros) podrían ser útiles en situaciones de privación de sueño y demanda atencional.

No debemos pasar por alto la consideración ética de las SD. Su consumo no regulado, aún sin derivar en abuso y adicción, puede provocar efectos nocivos a largo plazo. Ya que el impacto de su consumo crónico y los efectos adversos a largo plazo no han sido completamente investigados, cada ingesta es un potencial riesgo para la salud que el consumidor debe tener en cuenta; por lo que en la práctica clínica no creemos que se debiera recomendar su consumo en sanos. Por otra parte, se nos plantea el mismo debate ético que con el dopaje en el deporte profesional: ¿es correcto mejorar el rendimiento con fármacos para destacar sobre otros compañeros, si estos no cuentan con la misma ventaja? ¿dónde está el límite?. Somos conscientes de que nuestro estudio es un arma de doble filo, y puede ser usada como “guía” por algunos lectores para elegir qué sustancia consumir. Nos gustaría recalcar que todos los resultados mostrados en este estudio, pese a seguir unos criterios de calidad, son preliminares y requieren confirmación individual para cada sustancia con posteriores revisiones sistemáticas actualizadas, por lo que no se pueden tomar decisiones en base a ellos. En contraposición, las SD tienen un potencial inmenso en la Medicina. Cada vez tendremos un número mayor de personas de edad avanzada y con déficits cognitivos aislados;⁸⁸⁻⁹⁰ la administración de uno de estos fármacos podría representar la diferencia entre la necesidad de valerse de cuidadores y la independencia para la vida diaria, con lo que podría derivar en una disminución de costes directos e indirectos para los pacientes y el sistema sanitario. No deberíamos permitir que nuestras reservas sobre la potenciación cognitiva frenen la investigación de potenciales tratamientos coadyuvantes que podrían ayudar a quién realmente lo necesita.

Conclusiones

PRIMERA: Solo 30 sustancias parecen contar con evidencia de mejora del rendimiento cognitivo en sanos para tareas específicas.

SEGUNDA: La gran mayoría de los estudios no tienen en cuenta los efectos adversos, y el riesgo de sesgos en general es alto.

TERCERA: Es de interés controlar estas sustancias en futuros estudios de prevalencia de uso, así como buscar posibles aplicaciones terapéuticas en deficiencias cognitivas específicas.

Limitaciones

Nuestro propio trabajo tiene una serie de limitaciones. Primero, no publicamos un protocolo antes de realizar la revisión sistemática. Sin embargo, esto fue así debido a que esta investigación comenzó siendo un trabajo de fin de grado, con lo que, según las recomendaciones de la web PROSPERO, decidimos no publicar el protocolo a priori. La segunda limitación es que cambiamos a posteriori el criterio de ayunas debido a que algunos estudios realizaban un ayuno nocturno de hasta 9h, equivalente al fisiológico diario; este cambio nos permitió conservar información. La tercera limitación es que en 58 publicaciones (72%) no pudimos ponernos en contacto con los autores, y esto condicionó la evaluación del riesgo de sesgos negativamente. La cuarta limitación es que hemos incluido solo resultados positivos, y con ello un importante sesgo. Es necesario evaluar el efecto real de estas sustancias con estudios más completos que incluyan efectos negativos sobre la cognición, o incluso la ausencia de efecto, para determinar su efectividad real. Una quinta limitación es que no creemos que hayamos incluido ningún estudio con NPS o análogos de SD, y esto podría ser porque estos estudios no se publican. La sexta limitación es que no hemos incluido estudios con bebidas energéticas; esto es así porque consideramos que su efecto se debe a la cafeína, y que merecen una revisión aparte más adaptada a la heterogeneidad en la composición de estas bebidas. Como séptima limitación, no hemos definido a priori de forma estricta el concepto de “mejora cognitiva” con el fin de limitar la pérdida de información y detectar publicaciones que investiguen formas no convencionales de la cognición, como la metacognición u otros. Por último, no hemos incluido resultados de neuroimagen, ya que consideramos que merecen un estudio aparte y sus resultados pueden no correlacionarse con los resultados de las tareas.

Financiación

Fue concedida una Beca de Colaboración 2020-2021 del Ministerio de Educación y Formación Profesional de España para financiar esta investigación. Los autores declaran no tener conflictos de interés en la investigación.

Bibliografía

1. Garthe I, Maughan RJ. Athletes and supplements: Prevalence and perspectives. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2018;28(2):126-138. Accessed Jan 31, 2020. doi: 10.1123/ijsnem.2017-0429.
2. Nicholson PJ, Wilson N. Smart drugs: Implications for general practice. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners.* 2017;67(656):100-101. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28232331>. doi: 10.3399/bjgp17X689437.
3. Frati P, Kyriakou C, Del Rio A, et al. Smart drugs and synthetic androgens for cognitive and physical enhancement: Revolving doors of cosmetic neurology. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(1):5-11. Accessed Jan 31, 2020. doi: 10.2174/1570159X13666141210221750.
4. Wilms W, Woźniak-Karczewska M, Corvini PF-, Chrzanowski Ł. Nootropic drugs:

- Methylphenidate, modafinil and piracetam - population use trends, occurrence in the environment, ecotoxicity and removal methods - A review. *Chemosphere*. 2019;233:771-785. Accessed Jan 31, 2020. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.06.016.
5. Giurgea C, Salama M. Nootropic drugs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology*. 1977;1(3):235-247. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0364772277900467>. Accessed Mar 31, 2020. doi: 10.1016/0364-7722(77)90046-7.
 6. Giurgea CE. The nootropic concept and its prospective implications. *Drug Development Research*. 1982;2(5):441-446. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ddr.430020505>. Accessed Feb 3, 2020. doi: 10.1002/ddr.430020505.
 7. Burillo-Putze G, Climent B, Echarte JL, et al. Drogas emergentes (I): Las «smart drugs». *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2011;34(2):263-274. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272011000200012&lng=en&tln g=en. doi: 10.4321/S1137-66272011000200012.
 8. Appendino G, Minassi A, Tagliatalata-Scafati O. Recreational drug discovery: Natural products as lead structures for the synthesis of smart drugs. *Nat Prod Rep*. 2014;31(7):880-904. Accessed Jan 31, 2020. doi: 10.1039/c4np00010b.
 9. Schimpl FC, da Silva JF, Gonçalves, José Francisco de Carvalho, Mazzafera P. Guarana: Revisiting a highly caffeinated plant from the amazon. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013;150(1):14-31. Accessed Oct 10, 2020. doi: 10.1016/j.jep.2013.08.023.
 10. Barbara Prudhomme White PhD, OTR/L, PhD KAB, MHSA KG. Stimulant medication use, misuse, and abuse in an undergraduate and graduate student sample. *Journal of American College Health*. 2006;54(5):261-268. <https://doi.org/10.3200/JACH.54.5.261-268>. Accessed Feb 3, 2020. doi: 10.3200/JACH.54.5.261-268.
 11. Teter CJ, McCabe SE, Boyd CJ, Guthrie SK. Illicit methylphenidate use in an undergraduate student sample: Prevalence and risk factors. *Pharmacotherapy*. 2003;23(5):609-617. Accessed Feb 3, 2020. doi: 10.1592/phco.23.5.609.34187.
 12. Teter CJ, McCabe SE, LaGrange K, Cranford JA, Boyd CJ. Illicit use of specific prescription stimulants among college students: Prevalence, motives, and routes of administration. *Pharmacotherapy*. 2006;26(10):1501-1510. Accessed Sep 18, 2020. doi: 10.1592/phco.26.10.1501.
 13. Singh I, Bard I, Jackson J. Robust resilience and substantial interest: A survey of pharmacological cognitive enhancement among university students in the UK and Ireland. *PloS one*. 2014;9(10):e105969. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25356917>. doi: 10.1371/journal.pone.0105969.
 14. Ram SS, Hussainy S, Henning M, Jensen M, Russell B. Prevalence of cognitive enhancer use among New Zealand tertiary students. *Drug Alcohol Rev*. 2016;35(3):345-351. Accessed Sep 18, 2020. doi: 10.1111/dar.12294.
 15. The use of prescription drugs, recreational drugs, and “Soft enhancers” for cognitive enhancement among Swiss secondary school students. *PLOS ONE*. 2015;10(10):e0141289. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0141289>. Accessed Sep 18, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0141289.
 16. Lengvenyte A, Strumila R, Grikinienė J. Use of cognitive enhancers among medical students in Lithuania: *Nordic Studies on Alcohol and Drugs*. 2017. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1515/nsad-2016-0014>. Accessed February 3, 2020. doi: 10.1515/nsad-2016-0014.

17. de Oliveira Cata Preta, Bianca, Miranda VIA, Bertoldi AD. Psychostimulant use for neuroenhancement (smart drugs) among college students in brazil. *Subst Use Misuse*. 2019;1-9. Accessed Jan 31, 2020. doi: 10.1080/10826084.2019.1691597.
18. Myrseth H, Pallesen S, Torsheim T, Erevik EK. Prevalence and correlates of stimulant and depressant pharmacological cognitive enhancement among norwegian students: *Nordic Studies on Alcohol and Drugs*. 2018. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1455072518778493>. Accessed March 30, 2020. doi: 10.1177/1455072518778493.
19. Franke AG, Bagusat C, Dietz P, et al. Use of illicit and prescription drugs for cognitive or mood enhancement among surgeons. *BMC Med*. 2013;11:102. Accessed Jan 31, 2020. doi: 10.1186/1741-7015-11-102.
20. Maher B. Poll results: Look who's doping. *Nature*. 2008;452(7188):674-675. Accessed Aug 22, 2020. doi: 10.1038/452674a.
21. ESL leads anti-PED initiative for esports with the support of NADA. <https://www.eslgaming.com/news/esl-leads-anti-ped-initiative-esports-support-nada-2170>. Accessed Sep 20, 2020.
22. Heintz L. Do nootropics give esports gamers an edge? . 2016. https://www.vice.com/en_us/article/vv7yv4/do-nootropics-give-esports-gamers-an-edge-1. Accessed Mar 31, 2020.
23. Peacock A, Leung J, Larney S, et al. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction (Abingdon, England)*. 2018;113(10):1905-1926. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29749059/>. Accessed Oct 9, 2020. doi: 10.1111/add.14234.
24. Fond G, Micoulaud-Franchi J, Brunel L, et al. Innovative mechanisms of action for pharmaceutical cognitive enhancement: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2015;229(1-2):12-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26187342>. doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.006.
25. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898. <http://www.bmj.com/content/366/bmj.14898.abstract>. doi: 10.1136/bmj.14898.
26. Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, Reeves B, Eldridge S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials in: Chandler J, McKenzie J, boutron I, welch V (editors). *Cochrane Methods. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(10 (Suppl 1)). <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD201601/full>. Accessed Sep 24, 2020. doi: 10.1002/14651858.CD201601.
27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLOS Medicine*. 2009;6(7):e1000097. <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>. Accessed Sep 20, 2020. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
28. Alhola P, Polo-Kantola P. Sleep deprivation: Impact on cognitive performance. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(5):553-567. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2656292/>. Accessed Oct 9, 2020.
29. Benau EM, Orloff NC, Janke EA, Serpell L, Timko CA. A systematic review of the effects of experimental fasting on cognition. *Appetite*. 2014;77:52-61. Accessed Oct 9, 2020. doi: 10.1016/j.appet.2014.02.014.

30. Sander TH, Zhou B. Linking neuroimaging signals to behavioral responses in single cases: Challenges and opportunities. *PsyCh Journal*. 2016;5(3):161-169. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pchj.143>. Accessed Oct 10, 2020. doi: 10.1002/pchj.143.
31. Ilieva IP, Hook CJ, Farah MJ. Prescription stimulants' effects on healthy inhibitory control, working memory, and episodic memory: A meta-analysis. *J Cogn Neurosci*. 2015;27(6):1069-1089. doi: 10.1162/jocn_a_00776 [doi].
32. Marraccini ME, Weyandt LL, Rossi JS, Gudmundsdottir BG. Neurocognitive enhancement or impairment? A systematic meta-analysis of prescription stimulant effects on processing speed, decision-making, planning, and cognitive perseveration. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2016;24(4):269-284. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4968888/>. Accessed Feb 11, 2020. doi: 10.1037/pha0000079.
33. Pomeroy DE, Tooley KL, Probert B, Wilson A, Kemps E. A systematic review of the effect of dietary supplements on cognitive performance in healthy young adults and military personnel. *Nutrients*. 2020;12(2):545. doi: 10.3390/nu12020545. doi: 10.3390/nu12020545 [doi].
34. Ker K, Edwards PJ, Felix LM, Blackhall K, Roberts I. Caffeine for the prevention of injuries and errors in shift workers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(5):CD008508. doi: 10.1002/14651858.CD008508 [doi].
35. Ko H, Hunter KE, Scott AM, Ayson M, Willson ML. A systematic review of performance-enhancing pharmacologicals and biotechnologies in the army. *J R Army Med Corps*. 2018;164(3):197-206. doi: 10.1136/jramc-2016-000752 [doi].
36. Camfield DA, Stough C, Farrimond J, Scholey AB. Acute effects of tea constituents L-theanine, caffeine, and epigallocatechin gallate on cognitive function and mood: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2014;72(8):507-522. doi: 10.1111/nure.12120 [doi].
37. Het S, Ramlow G, Wolf OT. A meta-analytic review of the effects of acute cortisol administration on human memory. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(8):771-784. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.03.005>. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.03.005.
38. Repantis D, Laisney O, Heuser I. Acetylcholinesterase inhibitors and memantine for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review. *Pharmacol Res*. 2010;61(6):473-481. doi: 10.1016/j.phrs.2010.02.009 [doi].
39. García CR, Piernas C, Martínez-Rodríguez A, Hernández-Morante JJ. Effect of glucose and sucrose on cognition in healthy humans: A systematic review and meta-analysis of interventional studies. *Nutr Rev*. 2020. doi: nuaa036 [pii].
40. Hoyland A, Lawton CL, Dye L. Acute effects of macronutrient manipulations on cognitive test performance in healthy young adults: A systematic research review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(1):72-85. doi: S0149-7634(07)00064-4 [pii].
41. Peters R, White D, Cleeland C, Scholey A. Fuel for thought? A systematic review of neuroimaging studies into glucose enhancement of cognitive performance. *Neuropsychol Rev*. 2020;30(2):234-250. doi: 10.1007/s11065-020-09431-x [doi].
42. Hase A, Jung SE, aan het Rot M. Behavioral and cognitive effects of tyrosine intake in healthy human adults. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015;133:1-6. doi: S0091-3057(15)00094-5 [pii].
43. Nouchi R, Suiko T, Kimura E, et al. Effects of lutein and astaxanthin intake on the improvement of cognitive functions among healthy adults: A systematic review of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2020;12(3):617. doi: 10.3390/nu12030617. doi: 10.3390/nu12030617

[doi].

44. Shao A, Hathcock JN. Risk assessment for the carotenoids lutein and lycopene. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2006;45(3):289-298. Accessed Aug 20, 2020. doi: 10.1016/j.yrtph.2006.05.007.

45. Repantis D, Schlattmann P, Laisney O, Heuser I. Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review. *Pharmacol Res*. 2010;62(3):187-206. doi: 10.1016/j.phrs.2010.04.002 [doi].

46. Kredlow MA, Keshishian A, Oppenheimer S, Otto MW. The efficacy of modafinil as a cognitive enhancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(5):455-461. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433334>. doi: 10.1097/JCP.0000000000001085.

47. Battleday RM, Brem AK. Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(11):1865-1881. doi: S0924-977X(15)00249-7 [pii].

48. Scoriels L, Jones PB, Sahakian BJ. Modafinil effects on cognition and emotion in schizophrenia and its neurochemical modulation in the brain. *Neuropharmacology*. 2013;64:168-184. doi: S0028-3908(12)00347-4 [pii].

49. Parker RS, Parker P. The impact of sleep deprivation in military surgical teams: A systematic review. *J R Army Med Corps*. 2017;163(3):158-163. doi: 10.1136/jramc-2016-000640 [doi].

50. Heishman SJ, Kleykamp BA, Singleton EG. Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;210(4):453-469. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3151730/>. Accessed Aug 19, 2020. doi: 10.1007/s00213-010-1848-1.

51. Pasetes SV, Ling PM, Apollonio DE. Cognitive performance effects of nicotine and industry affiliation: A systematic review. *Subst Abuse*. 2020;14:1178221820926545. doi:1178221820926545. doi: 10.1177_1178221820926545 [pii]; 10.1177/1178221820926545 [doi].

52. Majdi A, Kamari F, Sadigh-Eteghad S, Gjedde A. Molecular insights into memory-enhancing metabolites of nicotine in brain: A systematic review. *Front Neurosci*. 2018;12:1002. doi:1002. doi: 10.3389/fnins.2018.01002 [doi].

53. Conti AA, McLean L, Tolomeo S, Steele JD, Baldacchino A. Chronic tobacco smoking and neuropsychological impairments: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;96:143-154. doi:143-154. doi: S0149-7634(18)30605-5 [pii]; 10.1016/j.neubiorev.2018.11.017 [doi].

54. Brainard JS, Jimoh OF, Deane KHO, et al. Omega-3, omega-6, and polyunsaturated fat for cognition: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Am Med Dir Assoc*. 2020. doi: S1525-8610(20)30219-X [pii].

55. Cooper RE, Tye C, Kuntsi J, Vassos E, Asherson P. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and cognition: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2015;29(7):753-763. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26040902>. doi: 10.1177/0269881115587958.

56. Mazereeuw G, Lanctôt KL, Chau SA, Swardfager W, Herrmann N. Effects of ω -3 fatty acids on cognitive performance: A meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2012;33(7):1482.e17-1482.e29. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.014 [doi].

57. Teo L, Crawford C, Yehuda R, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids to optimize cognitive function for military mission-readiness: A systematic review and recommendations for the field. *Nutr Rev*. 2017;75(suppl_2):36-48. doi: 10.1093/nutrit/nux008 [doi].
58. Brambilla M, Manenti R, de Girolamo G, Adenzato M, Bocchio-Chiavetto L, Cotelli M. Effects of intranasal oxytocin on long-term memory in healthy humans: A systematic review. *Drug Dev Res*. 2016;77(8):479-488. doi: 10.1002/ddr.21343 [doi].
59. Shahrestani S, Kemp AH, Guastella AJ. The impact of a single administration of intranasal oxytocin on the recognition of basic emotions in humans: A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology (New York, N.Y.)*. 2013;38(10):1929-1936. <https://search.datacite.org/works/10.1038/npp.2013.86>. doi: 10.1038/npp.2013.86.
60. Leppanen J, Ng KW, Tchanturia K, Treasure J. Meta-analysis of the effects of intranasal oxytocin on interpretation and expression of emotions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2017;78:125-144. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.010>. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.04.010.
61. Hasselbalch KC, Lanng KR, Birkeland M, Sjögren M. Potential shortcomings in current studies on the effect of intranasal oxytocin in anorexia nervosa and healthy controls - A systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020. doi: 10.1007/s00213-020-05626-5 [doi].
62. Mierop A, Mikolajczak M, Stahl C, et al. How can intranasal oxytocin research be trusted? A systematic review of the interactive effects of intranasal oxytocin on psychosocial outcomes. *Perspect Psychol Sci*. 2020:1745691620921525. doi: 10.1177/1745691620921525 [doi].
63. Marx W, Kelly JT, Marshall S, et al. Effect of resveratrol supplementation on cognitive performance and mood in adults: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2018;76(6):432-443. doi: 10.1093/nutrit/nuy010 [doi].
64. Thaug Zaw JJ, Howe PRC, Wong RHX. Does phytoestrogen supplementation improve cognition in humans? A systematic review. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1403(1):150-163. doi: 10.1111/nyas.13459 [doi].
65. Farzaei MH, Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Effect of resveratrol on cognitive and memory performance and mood: A meta-analysis of 225 patients. *Pharmacol Res*. 2018;128:338-344. doi: S1043-6618(17)30812-5 [pii].
66. Fond G, Micoulaud-Franchi J, Brunel L, et al. Innovative mechanisms of action for pharmaceutical cognitive enhancement: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2015;229(1-2):12-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26187342>. doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.006.
67. European Commission. Youth attitudes on drugs. *Flash Eurobarometer 330*. 2011 (http://ec.europa.eu/public_opinion/flash/fl_330_en.pdf)
68. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Annals of Internal Medicine*. 2010;152(11):726-732. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00232>. Accessed Sep 11, 2020. doi: 10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00232.
69. Leon AC, Mallinckrodt CH, Chuang-Stein C, Archibald DG, Archer GE, Chartier K. Attrition in randomized controlled clinical trials: Methodological issues in psychopharmacology. *Biological Psychiatry*. 2006;59(11):1001-1005. [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(05\)01420-4/abstract](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(05)01420-4/abstract). Accessed Oct 9, 2020. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.10.020.

70. Sundström Poromaa I, Gingnell M. Menstrual cycle influence on cognitive function and emotion processing-from a reproductive perspective. *Frontiers in Neuroscience*. 2014;8:380. Accessed Oct 8, 2020. doi: 10.3389/fnins.2014.00380.
71. Singh I, Bard I, Jackson J. Robust resilience and substantial interest: A survey of pharmacological cognitive enhancement among university students in the UK and Ireland. *PloS one*. 2014;9(10):e105969. <https://search.datacite.org/works/10.1371/journal.pone.0105969>. doi: 10.1371/journal.pone.0105969.
72. Lucke J, Jensen C, Dunn M, et al. Non-medical prescription stimulant use to improve academic performance among Australian university students: Prevalence and correlates of use. *BMC Public Health*. 2018;18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6245847/>. Accessed Aug 22, 2020. doi: 10.1186/s12889-018-6212-0.
73. Hartwell G, Thomas S, Egan M, Gilmore A, Petticrew M. E-cigarettes and equity: A systematic review of differences in awareness and use between sociodemographic groups. *Tob Control*. 2017;26(e2):e85-e91. doi: tobaccocontrol-2016-053222 [pii]; 10.1136/tobaccocontrol-2016-053222 [doi].
74. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2295-2303. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2928221/>. Accessed Aug 19, 2020. doi: 10.1056/NEJMra0809890.
75. Wilms W, Woźniak-Karczewska M, Corvini PF-, Chrzanowski Ł. Nootropic drugs: Methylphenidate, modafinil and piracetam - population use trends, occurrence in the environment, ecotoxicity and removal methods - A review. *Chemosphere*. 2019;233:771-785. Accessed Jan 31, 2020. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.06.016.
76. Désaméricq G, Schurhoff F, Meary A, et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: A network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(2):127-134. doi: 10.1007/s00228-013-1600-y [doi].
77. Abad-Santos F, Novalbos-Reina J, Gallego-Sandín S, García AG. Treatment of mild cognitive impairment: Value of citicoline. *Rev Neurol*. 2002;35(7):675-682. doi: rn2002390 [pii].
78. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD000269. doi(2):CD000269. Doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub3 [doi].
79. Soria V, González-Rodríguez A, Huerta-Ramos E, et al. Targeting hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones and sex steroids for improving cognition in major mood disorders and schizophrenia: A systematic review and narrative synthesis. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;93:8-19. doi: S0306-4530(17)31652-9 [pii].
80. Ballesteros J, Güemes I, Ibarra N, Quemada JI. The effectiveness of donepezil for cognitive rehabilitation after traumatic brain injury: A systematic review. *J Head Trauma Rehabil*. 2008;23(3):171-180. doi: 10.1097/01.HTR.0000319935.99837.96 [doi].
81. Day J, Zienius K, Gehring K, et al. Interventions for preventing and ameliorating cognitive deficits in adults treated with cranial irradiation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(12):CD011335. doi: 10.1002/14651858.CD011335.pub2 [doi].
82. Tollefson GD, Holman SL. How long to onset of antidepressant action: A meta-analysis of patients treated with fluoxetine or placebo. *Int Clin Psychopharmacol*. 1994;9(4):245-250. doi: 10.1097/00004850-199400940-00003 [doi].
83. Barnett M, Reid L. The effectiveness of methylphenidate in improving cognition after brain

- injury in adults: A systematic review. *Brain Inj.* 2020;34(1):1-10. doi: 10.1080/02699052.2019.1667538 [doi].
84. Miladi N, Dossa R, Dogba MJ, Cléophat-Jolicoeur MIF, Gagnon B. Psychostimulants for cancer-related cognitive impairment in adult cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):3717-3727. doi: 10.1007/s00520-019-04907-w [doi].
85. Vaccarino SR, McInerney SJ, Kennedy SH, Bhat V. The potential procognitive effects of modafinil in major depressive disorder: A systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(6):19r12767. doi: 10.4088/JCP.19r12767. doi: 19r12767 [pii].
86. Bukovskaya O, Shmukler A. Oxytocin and social cognitions in schizophrenia: A systematic review. *Psychiatr Q.* 2016;87(3):521-543. doi: 10.1007/s11126-015-9407-x [doi].
87. Servan A, Brunelin J, Poulet E. The effects of oxytocin on social cognition in borderline personality disorder. *Encephale.* 2018;44(1):46-51. doi: S0013-7006(17)30199-9 [pii].
88. World population ageing 2015 - highlights (ST/ESA/SER.A/368).
. *United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division.* 2015.
89. Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients – an MRI-based 3-month follow-up study. *EClinical Medicine.* 2018;25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/3674/>.
90. Dementia: A public health priority. *World Health Organization, Alzheimer's Disease International.* 2012.