

Estudio primario

Medwave 2015 Jun;15(5):e6165 doi: 10.5867/medwave.2015.05.6165

Efectos del modafinilo en el desempeño atencional, memoria a corto plazo y funciones ejecutivas en estudiantes universitarios. Un ensayo aleatorizado

Effects of modafinil on attention performance, short-term memory and executive function in university students. A randomized trial

Autores: Alejandro Fernández[1], Franco Mascayano[2], Walter Lips[1], Andrés Painel[3], Jonathan Norambuena[3], Eva Madrid[4,5]

Filiación:

[1] Escuela de Psicología, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile

[2] Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

[3] Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile

[4] Harvard School of Public Health, University of Harvard, Boston, Estados Unidos

[5] Centro de Investigaciones Biomédicas, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile

E-mail: emadrida@hsph.harvard.edu

Citación: Fernández A, Mascayano F, Lips W, Painel A, Norambuena J, Madrid E. Effects of modafinil on attention performance, short-term memory and executive function in university students. A randomized trial. *Medwave* 2015 Jun;15(5):e6165 doi: 10.5867/medwave.2015.05.6165

Fecha de envío: 31/3/2015

Fecha de aceptación: 5/6/2015

Fecha de publicación: 22/6/2015

Origen: no solicitado

Tipo de revisión: con revisión por dos pares revisores externos, a doble ciego

Resumen

ANTECEDENTES

El modafinilo es un fármaco desarrollado para el tratamiento del letargo extremo. A pesar de estar probada su efectividad en la intervención de los trastornos del sueño, todavía existe la controversia sobre si es que puede mejorar el desempeño del sujeto en procesos cognitivos superiores, como la memoria y las funciones ejecutivas.

MÉTODOS

Este ensayo clínico aleatorizado, de diseño crossover, doble ciego, controlado por placebo; fue elaborado para evaluar el efecto del modafinilo comparado con un placebo, en las funciones cognitivas de estudiantes universitarios sanos. Se reclutaron 162 voluntarios, asignados aleatoriamente a un grupo de consumo de modafinilo o a un grupo de consumo de placebo. Ambos grupos fueron evaluados usando el Test Stroop, el Test Biber de Estimación Cognitiva y el Digit Span Test (test de amplitud de memoria de dígitos). Luego de 15 días, fueron asignados a la otra intervención.

RESULTADOS

Se encontró una diferencia significativa en favor del modafinilo comparado con el placebo en la proporción de respuestas correctas del Test de Stroop en la situación congruente. También se encontró una menor latencia de respuesta entre los sujetos que consumieron modafinilo en la situación incongruente de ese mismo test. No se encontraron diferencias en el Digit Span o el Test Biber de Estimación Cognitiva.

CONCLUSIONES

Este estudio demuestra que el modafinilo no mejora el desempeño cognitivo global de estudiantes sanos sin privación de sueño, excepto en lo que respecta a tareas que no son demandantes. En particular, este fármaco no parece tener efectos positivos en los procesos mentales que sustentan actividades de estudio en la población universitaria bajo condiciones normales. Se espera que estos hallazgos desmitifiquen el uso de este neuroestimulante y contribuya a la toma de decisiones sobre políticas farmacológicas públicas.

Abstract

BACKGROUND

Modafinil is a drug developed and used for the treatment of excessive lethargy. Even though very effective for sleep disorders, it is still controversial whether modafinil can improve performance in high order cognitive processes such as memory and executive function.

METHODS

This randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial was designed to evaluate the effect of modafinil (compared to placebo) on the cognitive functions of healthy students. 160 volunteers were recruited and allocated randomly to modafinil or placebo group, and were assessed using the Stroop Test, BCET test and Digit span test.

RESULTS

We found a significant difference in favor of modafinil compared to placebo in the proportion of correct answers of Stroop Test in congruent situation. A significant shorter latency of modafinil group in the incongruent situation of Stroop test was also found. No differences were found in Digit Span, or BCET tests.

CONCLUSIONS

The study demonstrated that modafinil does not enhance the global cognitive performance of healthy non-sleep deprived students, except regarding non-demanding tasks. In particular, this drug does not seem to have positive effects on mental processes that sustain studying tasks in the college population under normal conditions. We expect these findings to demystify the use of this drug and help decision making concerning pharmacological public policies.

Introducción

El modafinilo (-2-[(difenil)metilsulfonil]acetamida) es un psicoestimulante con propiedades de fomento de la vigilia, que ya estaba disponible para uso comercial en Francia en la década de los noventa [1]. Ha demostrado una efectividad particular para el tratamiento de la letargia y los trastornos del sueño [2],[3],[4],[5],[6],[7].

Algunos autores declaran que el modafinilo incrementa el desempeño en tareas asociadas con funciones cognitivas tales como memoria de trabajo, atención visoespacial y funciones ejecutivas [8],[9],[10],[11],[12],[13],[14]. Para otros, el modafinilo mejora el desempeño cognitivo en adultos sanos privados de sueño, pero sólo en lo que respecta a funciones atencionales y alerta [8],[9].

Su mecanismo primario de acción es desconocido [15], aunque se han demostrado sus efectos en distintos sistemas de neurotransmisores [1],[16],[17],[18],[19],[20],[21].

El uso de estimulantes para mejorar el desempeño académico ha aumentado en la población joven en los Estados Unidos [22]. Más de siete millones de estadounidenses emplean estimulantes de velador y aproximadamente 1,6 millones de estas personas son estudiantes [23],[24]. Una encuesta Online a más de

1400 personas de sesenta países, mostró que el 20% de quienes respondieron habían usado una droga psicoactiva para mejorar su concentración o memoria alguna vez, 44% de ellos había usado modafinilo. La población más frecuentemente asociada con el uso de estimulantes para mejorar la atención y la memoria son los estudiantes entre 18 y 25 años [25].

No existen estudios formales que reporten el uso de modafinilo entre estudiantes en Chile. No obstante, algunas encuestas de los medios reportan un incremento en el consumo de estimulantes en estudiantes entre 19 y 25 años, concentrándose los mayores niveles de consumo durante los períodos de exámenes finales de los cursos [26],[27].

Efecto del modafinilo en la atención

La mayor parte de la investigación llevada a cabo en adultos sanos para evaluar si los estimulantes mejoran el desempeño cognitivo, ha generado resultados contradictorios o no-concluyentes [28]. Aunque el modafinilo juega un rol clave en ciertas funciones cognitivas como la atención [29],[30] y tareas que demandan cierto nivel de desempeño, parece tener poco efecto cuando se suma una mayor exigencia [31].

Ensayos que han evaluado la atención en adultos demuestran ventajas entre quienes consumen modafinilo en comparación con quienes consumen placebo, en lo que respecta a la atención usando la tarea *Stop-Signal Task* (tarea de detención por señal) [29], pero este resultado parece estar muy asociado con el coeficiente intelectual del sujeto [30],[31],[32].

Un estudio en voluntarios jóvenes también encontró evidencia de un efecto positivo en la tarea *Attention Shift Task* (tarea de cambio atencional, una tarea particularmente demandante), tras la ingesta de modafinilo. Éste parece facilitar el cambio rápido de atención en condiciones exigentes, aunque ofrece un beneficio mínimo cuando se requiere un desenganche impredecible e infrecuente de atención para responder a un estímulo alternativo en una tarea concurrente [31].

Un ensayo clínico con 45 participantes sin privación de sueño no encontró resultados concluyentes respecto del desempeño atencional, lo que posiblemente se deba al pequeño tamaño de la muestra [33]. Este hallazgo demuestra que la evidencia a favor del modafinilo como un optimizador atencional es ambigua.

Es por esto que se hace relevante investigar el rol que juega esta sustancia en relación a ciertos fenómenos atencionales. En particular respecto de la atención selectiva (inhibición de una respuesta hacia información irrelevante), que es un proceso clave en el aprendizaje [34]. Se ha seleccionado esta dimensión de la atención en la presente investigación, debido al hecho de que se ha demostrado que los impedimentos en la atención selectiva entre los estudiantes de niveles secundario y terciario, usualmente van acompañados de baja capacidad de procesamiento de información y aprendizaje, y por lo tanto, de un desempeño académico deficiente [35].

Funciones ejecutivas y memoria

Los estudios que han apuntado a probar que el modafinilo puede mejorar el desempeño en procesos cognitivos superiores como la memoria y la función ejecutiva en participante sanos, han arrojado resultados contradictorios [29],[30],[33],[36]. Hasta el momento no se cuenta con revisiones sistemáticas sobre su impacto.

La ambigüedad de estos hallazgos previos motivó esta investigación. El objetivo fue evaluar los efectos del modafinilo en el desempeño cognitivo de estudiantes universitarios, particularmente en lo que respecta a la memoria a corto plazo, funciones ejecutivas y atención.

Método

Diseño

Este ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo y de diseño *crossover*, fue diseñado para evaluar el efecto del modafinilo en las funciones cognitivas de estudiantes sanos. Se llevó a cabo en la Universidad de Valparaíso, Chile. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de

Valparaíso, bajo el código de autorización 04/2010 CEFM y fue registrado en el sitio web de *Clinical Trials* (<http://clinicaltrials.gov/>) bajo el código NCT 01365897.

Participantes

Los participantes elegibles incluyeron a estudiantes del área de la salud con edades entre 18 y 29 años. Fueron convocados empleando avisos abiertos en un sitio web. Así, se contactaron estudiantes de medicina y de psicología (n=180) de ambos sexos, reclutándose a aquellos que satisficieron los criterios de inclusión (n=162). El tamaño de la muestra fue de 155 sujetos, estimado para una comparación de medias considerando:

1. Nivel de significancia de $p=0,05$.
2. Poder ($1-\beta$) de $=0,80$.
3. Diferencia esperada de 19 (SD=0,7) a 19,25 (SD=0,7) y una pérdida posible de un 20%.

Los criterios de inclusión fueron:

- a) Edad entre 18 y 29 años: se escogió este rango etario porque hay un deterioro cognitivo de 1% del coeficiente intelectual total entre los 25 y los 29 años [37]. El propósito de este criterio fue trabajar con una muestra sin deterioro cognitivo, pues ello podría modificar el desempeño de los voluntarios.
- b) Ser estudiante de carreras de la salud de la Universidad de Valparaíso.
- c) Contar con un peso saludable. La razón detrás de este criterio se basa en que todos los voluntarios recibieron la misma dosis de modafinilo. Por ende, los sujetos fuera de este rango podrían haber generado niveles plasmáticos diferentes.

Los criterios de exclusión fueron:

- a) Trastornos mentales. Evaluados según la historia clínica del sujeto o por la obtención de un puntaje de significancia patológica en el cuestionario *Primary Care Evaluation of Mental Disorders (Prime-MD)*, por sus siglas en inglés) [38].
- b) Uso actual de sustancias psicotrópicas de cualquier tipo.
- c) Consumo de alcohol hasta tres días antes del experimento.
- d) Historia o síntomas de enfermedad física crónica actual.
- e) Estar embarazada o en período de lactancia.
- f) Estar privado de sueño.

Outcome

El resultado principal fue el puntaje de atención, expresado según la proporción de respuestas correctas del Test de *Stroop*. Se condujeron análisis adicionales que compararon el porcentaje de respuestas correctas y la latencia de respuestas en este test, en la tarea de amplitud de dígitos y en el Test Biber de Estimación Cognitiva (*Biber Cognitive Estimation Test* o Test BCET) entre ambos grupos.

Procedimiento

Los participantes fueron reclutados desde varias cohortes de las carreras mencionadas, sin recibir compensación pecuniaria. Firmaron el consentimiento informado correspondiente y contestaron el *Primary Care Evaluation of Mental Disorders*, un cuestionario autoadministrado empleado para evaluar posibles condiciones psiquiátricas. Posteriormente, fueron brevemente entrevistados para indagar la presencia de cualquier otra condición de exclusión relacionada con la privación de sueño y la ingesta de sustancias (drogas psicotrópicas o uso de alcohol). Aquellos que no cumplieron con ningún criterio de exclusión fueron considerados elegibles para participar en la investigación.

Una vez que la muestra definitiva estuvo definida, los voluntarios fueron citados en grupos conformados aleatoriamente en turnos de a veinte personas para rendir las pruebas de manera simultánea. Esto con la intención de asegurar que las pruebas fueran aplicadas apropiadamente, de acuerdo a las condiciones y a la capacidad de la sala de computadores de la Escuela de Psicología de la Universidad de Valparaíso, y para alcanzar los niveles plasmáticos adecuados de modafinilo durante la administración de las pruebas [39].

La asignación de participantes a cada brazo (grupo que recibió una de las dos sustancias) se hizo aleatoriamente mediante un programa de computador y la secuencia fue ocultada por el investigador principal. En el primer día, los participantes recibieron la sustancia A o la sustancia B, las cuales correspondieron a 200 mg de modafinilo o placebo (grageas de placebo que fueron manufacturadas en la Facultad de Química y Farmacia de la universidad con la misma forma y color de la gragea de modafinilo usada en el experimento).

Se evaluó a los voluntarios con los instrumentos 120 minutos tras la administración de la gragea para alcanzar el mayor nivel plasmático posible [39]. La primera fase experimental evaluó atención y funciones ejecutivas usando el Test de Stroop y el Test Biber de Estimación Cognitiva, respectivamente. A continuación se evaluó memoria a corto plazo usando la prueba *Digit Span*. Estas pruebas fueron administradas en computadores usando el programa MediaLab© (New York, Estados Unidos). Después de un período de siete días *dewashout* para permitir el aclaramiento plasmático del modafinilo, los participantes regresaron y se les asignó al otro grupo [39]. Así, cada persona recibió tanto el modafinilo como el placebo durante el ensayo.

Instrumentos

Test de Stroop [40]: se empleó el Test de Stroop de Iowa, en una adaptación computarizada a través del programa MediaLab. Esta prueba requiere que los participantes lean nombres de colores (azul, verde, rojo y amarillo) que se despliegan en distintos colores (azul, verde, rojo y amarillo). Su tarea es identificar el color de la palabra desatendiendo el significado de la misma. Hay dos condiciones: una congruente, en la cual el nombre del color

y el color de las letras coinciden; y una incongruente, en la que el nombre del color y el color de las letras son distintos. Las variables registradas fueron precisión de la respuesta (identificación correcta del color) y latencia de respuesta (en milisegundos). Este método de registro entregó dos tipos de medidas: precisión y latencia, tanto para la condición congruente como para la incongruente.

El Test de Stroop evalúa principalmente la atención selectiva, dado que el sujeto debe ignorar el estímulo distractor en la situación incongruente. De acuerdo a una revisión sistemática [41], el Test de Stroop ha sido el instrumento más ampliamente usado para evaluar esta función cognitiva.

Digit Span en orden normal e invertido [37]: esta prueba se compone de una serie de dígitos que se presentan al voluntario y que mide la amplitud de la memoria a corto plazo, la atención y la habilidad de formar secuencias. El test está formado por dos secciones: normal e invertida. En la sección normal, el estímulo debe ser repetido en secuencia. En la sección invertida, el estímulo debe ser repetido en orden inverso. La máxima valoración de la primera sección es de 8 puntos y el máximo de la segunda es 7, lo cual arroja un puntaje máximo total de 15. Esta medida tiene una alta confiabilidad *split-half* ($r=0,89$) [42] y una confiabilidad test-retest aceptable ($r=0,80$) [43].

El Test Biber de Estimación Cognitiva (BCET) [44]: consta de veinte ítems, cinco de cada una de las siguientes categorías: tiempo/duración, cantidad, peso y distancia/longitud. El test demanda que los participantes entreguen valores ante preguntas para las cuales no tienen respuestas preparadas. Por ejemplo, la pregunta "¿Cuál es la longitud de la médula espinal de un hombre promedio?" requiere que el participante seleccione una respuesta apropiada y estime su plausibilidad, pero no requiere un cálculo complejo [45]. Cada respuesta que caiga dentro de un rango preestablecido recibe un punto. El puntaje máximo para esta prueba es de 20 puntos.

Diseño y análisis de datos

Se escogió un diseño aleatorizado *crossover*, el cual se funda en la ventaja de que cada participante actúe como su propio control. La secuencia de asignación le fue ocultada por el investigador principal a los voluntarios, a los ejecutores y a los analistas de datos.

Basados en el diseño metodológico empleado, se usó la prueba *t* de *Student* para comparar medias de muestras pareadas. Específicamente, el análisis comparó las medias obtenidas para cada ítem en la condición experimental y en la condición de placebo. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa Stata 12.0 (*Statacorp, College Station, Texas, Estados Unidos*). El nivel de significancia considerado fue de $p<0,05$.

Resultados

Previo a la exclusión, la muestra original estaba compuesta por 180 estudiantes de medicina y de psicología, con edades entre los 18 y los 29 años. Como se muestra en el diagrama de flujo (Figura 1), 18 participantes no fueron incluidos debido a una historia de trastornos mentales y/o

un puntaje anormal en el *Primary Care Evaluation of Mental Disorders*. Los 162 participantes seleccionados fueron asignados aleatoriamente a los grupos, no obstante 34 personas no completaron el estudio. La muestra final que completó el estudio la integraron 128 voluntarios, de los cuales 76 eran mujeres.

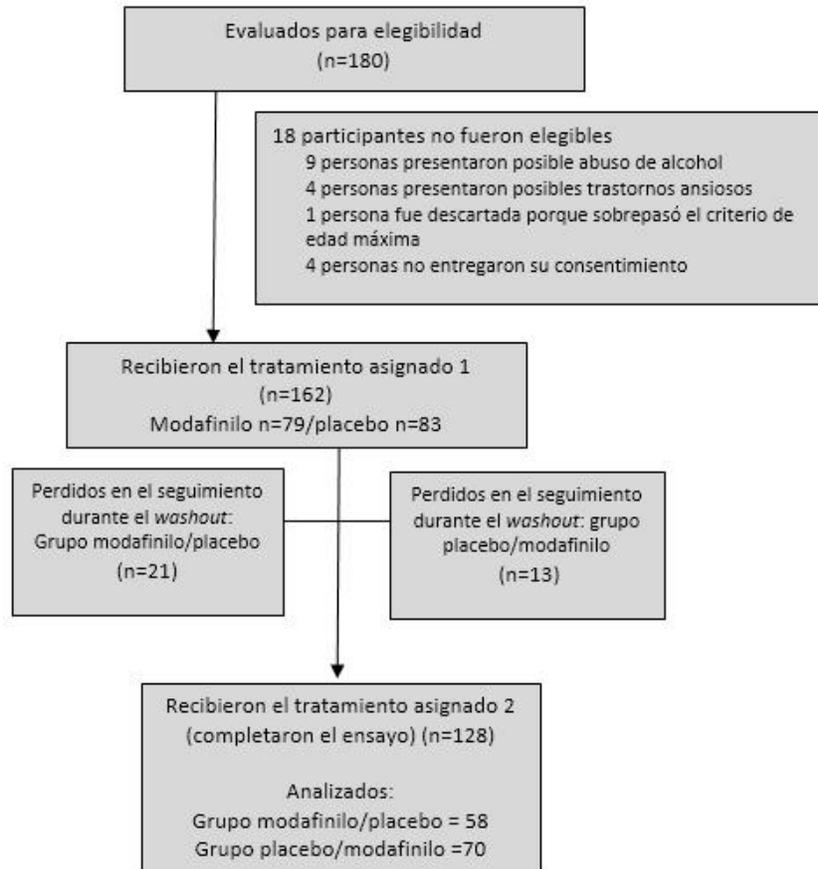


Figura 1. Diagrama de flujo CONSORT que muestra gráficamente el diseño y la conducción del ensayo clínico.

		Todos los aleatorizados n: 162	Completaron el ensayo n: 128
Edad (en años)		21,2 (2,55)	21,0 (2,68)
Genero	Hombres	68 (42%)	52 (41,6%)
	Mujeres	94 (58%)	76 (59,4%)
Estatura (metros)		1,67 (0,09)	1,66 (0,08)
Peso (kg)		65,9 (10,9)	65,8 (11,1)
Índice de masa corporal (kg/m ²)		23,6 (2,93)	23,7 (2,99)

Tabla 1. Características de los sujetos reclutados para el ensayo con modafinilo expresado en promedios (y desviación estándar).

1. Test de *Stroop*: se encontró una diferencia significativa entre los grupos experimental y de control en la proporción correcta de respuestas en la condición congruente ($p=0,01$). Sin embargo, no se encontró diferencia para la condición incongruente ($p=0,81$). Como se muestra en la Tabla 2, hay una latencia significativamente menor para el grupo de modafinilo en la condición incongruente ($p<0,05$), pero no hay diferencia de latencia en la condición congruente ($p=0,15$).
2. Test Biber de Estimación Cognitiva: no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de modafinilo y placebo respecto de esta prueba (ítems 0-20; $p=0,26$; Tabla 2).
3. *Digit Span*: el puntaje promedio total de respuestas correctas en la prueba *Digit Span* no reveló diferencias globales significativas entre grupos ($p=0,26$), ni tampoco hubo diferencias para las condiciones normal ($p=0,85$) ni invertida ($p=0,93$) (Tabla 2).

Prueba	Grupo experimental n = 128	Grupo control n = 128	(p)
Puntaje total del Test de Stroop (respuestas correctas)			
Situación congruente	19,80 (0,47)	19,54 (0,72)	<0,01
Situación incongruente	49,66 (6,33)	49,83 (4,36)	NS
Proporción de respuestas correctas del Test de Stroop:			
Situación congruente	0,99 (0,02)	0,98 (0,04)	<0,01
Situación incongruente	0,95 (0,12)	0,96 (0,08)	NS
Latencia de respuesta del Test de Stroop (milisegundos):			
Situación congruente	1.233 (265)	1.282 (390)	NS
Situación incongruente	1.368 (288)	1.420 (339)	0,05
BCET (puntaje)	17,01 (2,37)	16,83 (2,06)	NS
<i>Digit Span</i> (puntaje):			
Orden normal	6,40 (1,29)	6,43 (1,29)	NS
Orden inverso	6,78 (1,49)	6,77 (1,39)	NS
Total	13,17 (2,10)	13,19 (2,22)	NS

BCET: Test Biber de Estimación Cognitiva.

Tabla 2. Comparación de puntajes del Test de Stroop, el Test Biber de Estimación Cognitiva y el *Digit Span* entre condiciones de placebo y modafinilo, con medidas (DE) y valores p (prueba t pareada).

Discusión

Este estudio mostró un efecto positivo del modafinilo en el desempeño cognitivo de estudiantes universitarios jóvenes saludables y no deprivados de sueño, sólo respecto de la mayor precisión de los participantes bajo los efectos del modafinilo en la condición congruente y en sus menores latencias de respuesta en la situación incongruente el Test de Stroop. El grupo de modafinilo no mostró ventajas sobre el grupo de placebo en lo que respecta a memoria a corto plazo o función ejecutiva.

Considerando que la mayor fortaleza de este trabajo es metodológico, porque el diseño *crossover* es robusto en evaluaciones farmacológicas –en la medida en que se asegure el aclaramiento plasmático de la droga–, esta investigación aborda un fenómeno que es altamente relevante para los estudiantes universitarios, según la opinión de los autores. Las políticas de salud y educación deberían considerar el posible abuso de esta droga, dada la creencia de que optimiza el desempeño en el estudio.

Se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el desempeño del Test de Stroop en la condición congruente, pero no en la condición incongruente. Estos resultados son inconsistentes con hallazgos previos [31],[32],[46]. Esta discrepancia podría explicarse por las diversas diferencias, como tamaño de la muestra, rango de edad, privación de sueño y protocolos experimentales; que vuelven dificultosa la comparación de estos resultados con los de otros estudios.

Dado que la condición congruente demanda menos recursos cognitivos que la incongruente, este resultado confirma que el modafinilo optimiza el desempeño de la atención selectiva cuando la tarea tiene una baja exigencia cognitiva. Dicho resultado entra en conflicto con los que reportó Marchant, quien indica que los participantes que consumieron modafinilo alcanzaron un mejor desempeño específico en la tarea de cambio atencional, tanto para la condición constante como para la alternante, siendo esta última de mayor dificultad. Sin embargo, esta tarea no es directamente comparable con el Test de Stroop. Marchant

afirma que la tarea de cambio atencional se vincula a un recuerdo prospectivo basado en un evento, lo cual requiere que una persona interrumpa una actividad concurrente para recuperar y actuar sobre una intención previamente formada [31]. En una tarea estándar de memoria prospectiva, los participantes exhiben distintas respuestas cuando reconocen nuevos objetivos que están asociados con una intención previamente formada. Estos objetivos aparecen de manera relativamente infrecuente y demandan recursos atencionales. Dado que el modafinilo incrementa el arousal y que se ha demostrado que un arousal elevado mejora la atención sostenida, el cambio y la memoria prospectiva [31], este fármaco podría mejorar el desempeño en tareas similares a las de memoria prospectiva tales como la tarea de cambio atencional, pero no en las que descansan en la atención selectiva.

En contraste a este resultado, diversos estudios han demostrado una falta de efectos fisiológicos o subjetivos del modafinilo en el arousal. No obstante, han observado un incremento en funciones cognitivas [11],[32],[47],[48],[49]. En principio, el cambio atencional requiere recursos similares a los de la memoria prospectiva. De hecho, la literatura tiende a asumir que la memoria prospectiva y las capacidades para cambiar de tarea son gobernadas por las mismas regiones cerebrales, esto es el córtex prefrontal [50],[51]. Sin embargo, mientras que una requiere cambios continuos y rápidos de atención, las otras requieren de un desenganche de una tarea atencionalmente demandante para detectar y responder exitosamente a un objetivo infrecuente en el momento apropiado.

Esta observación no es de sorprender y constituye un paralelo para los resultados no concluyentes de Randall, posiblemente debido a que el mejor efecto del modafinilo se da cuando éste se usa en condiciones desventajosas (por ejemplo en enfermedad o deprivación de sueño) y para restaurar un nivel cognitivo basal [33]. Esto significa que permite al sistema nervioso funcionar y alcanzar niveles de *arousal* completos, pero no hay evidencia de una mejora cognitiva en un individuo ya completamente despierto.

Un hallazgo inesperado de este ensayo fue que la latencia del Test de Stroop en la condición incongruente fue significativamente menor en el grupo de modafinilo comparado con el grupo de control. Por lo que el modafinilo no mejora la precisión, sino que reduce el tiempo de reacción en la condición incongruente.

No hubo diferencias significativas entre grupos en lo que respecta a memoria a corto plazo o funciones ejecutivas. Aunque estos resultados divergen con los de Turner y Randall [29],[32],[46], sí concuerdan con los de Baranski *et al.* y Müller [30],[36]. Este resultado puede deberse a que los efectos del modafinilo sean mediados por una plétora de variables que no han sido completamente estudiadas, en particular el coeficiente intelectual [52]. Los beneficios del modafinilo en la memoria y las funciones ejecutivas para personas con trastornos del sueño o patologías que involucran un impedimento atencional parecen ser irrefutables [1]. Sin embargo, la meta de hacer

estos resultados más generalizables hacia poblaciones saludables, permanece ambigua y requiere más investigación.

Una limitación potencial del estudio es que no se evaluó la calidad del sueño, excepto por el protocolo de reclutamiento. A pesar de que se les dijo a los participantes que se presentarían descansados, pueden haber dado un reporte erróneo o pueden haber tenido algún trastorno del sueño no diagnosticado.

Debe considerarse que este diseño y el gran tamaño de la muestra permitieron detectar diferencias estadísticas muy significativas en el Test de Stroop. Si es que estas diferencias estadísticas son clínicamente relevantes, eso es tema de debate.

Sobre la validez ecológica de este trabajo, debe hacerse notar que el modafinilo es consumido por estudiantes para mejorar su desempeño académico. Por esta razón los estudios como este ensayo, que miden la efectividad de este fármaco usando tareas que evalúan habilidades de estudio, son pertinentes. No obstante, es recomendable complementar este trabajo con investigaciones dirigidas hacia otros aspectos de la memoria y funciones ejecutivas.

Conclusiones

El modafinilo no mejora el desempeño cognitivo global de estudiantes sanos sin deprivación de sueño, excepto en lo que respecta a tareas no demandantes. En particular, esta droga no parece tener efectos positivos en los procesos mentales básicos que sustentan tareas de estudio en la población universitaria bajo condiciones normales. Se espera que estos hallazgos desmitifiquen el uso de este fármaco y ayuden en la toma de decisiones sobre políticas farmacológicas públicas.

Notas

Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de conflictos de intereses del ICMJE, y declaran no tener conflictos de intereses asociados a la materia del estudio. Los formularios pueden ser solicitados al autor responsable o a la dirección editorial de la *Revista*.

Aspectos éticos

Los participantes firmaron acta de consentimiento informado. El Comité de Ética institucional de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valparaíso aprobó este protocolo de investigación con el código de autorización: 04/2010 CEFM. El proyecto se registró en el sitio web internacional del Registro de Ensayos Clínicos (<http://clinicaltrials.gov/>) y recibió el identificador NCT01365897.

Financiamiento

El estudio recibió el apoyo institucional de la Dirección de Investigación de la Universidad de Valparaíso – (Grant 05/2006).

Referencias

1. Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jun;33(7):1477-502. | [PubMed](#) |
2. Ballon JS, Feifel D. A systematic review of modafinil: Potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatry*. 2006 Apr;67(4):554-66. Review. | [PubMed](#) |
3. Black JE, Hull SG, Tiller J, Yang R, Harsh JR. The long-term tolerability and efficacy of armodafinil in patients with excessive sleepiness associated with treated obstructive sleep apnea, shift work disorder, or narcolepsy: an open-label extension study. *J Clin Sleep Med*. 2010 Oct 15;6(5):458-66. | [PubMed](#) |
4. Czeisler CA, Walsh JK, Roth T, Hughes RJ, Wright KP, Kingsbury L, et al. Modafinil in Shift Work Sleep Disorder Study Group. Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder. *N Engl J Med*. 2005 Aug 4;353(5):476-86. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 Sep 8;353(10):1078. | [PubMed](#) |
5. Darwish M, Kirby M, D'Andrea DM, Yang R, Hellriegel ET, Robertson P Jr. Pharmacokinetics of armodafinil and modafinil after single and multiple doses in patients with excessive sleepiness associated with treated obstructive sleep apnea: a randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther*. 2010 Nov;32(12):2074-87. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Lavault S, Dauvilliers Y, Drouot X, Leu-Semenescu S, Golmard JL, Lecendreux M, et al. Benefit and risk of modafinil in idiopathic hypersomnia vs. narcolepsy with cataplexy. *Sleep Med*. 2011 Jun;12(6):550-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Bastuji H, Jouvet M. Successful treatment of idiopathic hypersomnia and narcolepsy with modafinil. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1988;12(5):695-700. | [PubMed](#) |
8. Gill M, Haerich P, Westcott K, Godenick KL, Tucker JA. Cognitive performance following modafinil versus placebo in sleep-deprived emergency physicians: a double-blind randomized crossover study. *Acad Emerg Med*. 2006 Feb;13(2):158-65. Epub 2006 Jan 25. Erratum in: *Acad Emerg Med*. 2006 Apr;13(4):477. | [PubMed](#) |
9. Killgore WD, Kahn-Greene ET, Grugle NL, Killgore DB, Balkin TJ. Sustaining executive functions during sleep deprivation: A comparison of caffeine, dextroamphetamine, and modafinil. *Sleep*. 2009 Feb;32(2):205-16. | [PubMed](#) |
10. Roth T, Rippon GA, Arora S. Armodafinil improves wakefulness and long-term episodic memory in nCPAP-adherent patients with excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2008 Mar;12(1):53-62. | [PubMed](#) |
11. Saletu M, Anderer P, Semlitsch HV, Saletu-Zyhlarz GM, Mandl M, Zeitlhofer J, et al. Low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) identifies brain regions linked to psychometric performance under modafinil in narcolepsy. *Psychiatry Res*. 2007 Jan 15;154(1):69-84. | [PubMed](#) |
12. Schwartz JR, Hirshkowitz M, Erman MK, Schmidt-Nowara W. Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: a 12-week, open-label study. *Chest*. 2003 Dec;124(6):2192-9. | [PubMed](#) |
13. Wesensten NJ, Belenky G, Kautz MA, Thorne DR, Reichardt RM, Balkin TJ. Maintaining alertness and performance during sleep deprivation: modafinil versus caffeine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002 Jan;159(3):238-47. | [PubMed](#) |
14. Wesensten NJ. Effects of modafinil on cognitive performance and alertness during sleep deprivation. *Curr Pharm Des*. 2006;12(20):2457-71. | [PubMed](#) |
15. Gerrard P, Malcolm R. Mechanisms of modafinil: A review of current research. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007 Jun;3(3):349-64. | [PubMed](#) |
16. Ferraro L, Antonelli T, O'Connor WT, Tanganelli S, Rambert FA, Fuxe K. The effects of modafinil on striatal, pallidal and nigral GABA and glutamate release in the conscious rat: evidence for a preferential inhibition of striato-pallidal GABA transmission. *Neurosci Lett*. 1998 Sep 4;253(2):135-8. | [PubMed](#) |
17. Ferraro L, Fuxe K, Agnati L, Tanganelli S, Tomasini MC, Antonelli T. Modafinil enhances the increase of extracellular serotonin levels induced by the antidepressant drugs fluoxetine and imipramine: a dual probe microdialysis study in awake rat. *Synapse*. 2005 Mar 15;55(4):230-41. | [PubMed](#) |
18. Ferraro L, Fuxe K, Tanganelli S, Tomasini MC, Rambert FA, Antonelli T. Differential enhancement of dialysate serotonin levels in distinct brain regions of the awake rat by modafinil: possible relevance for wakefulness and depression. *J Neurosci Res*. 2002 Apr 1;68(1):107-12. | [PubMed](#) |
19. Madras BK, Xie Z, Lin Z, Jassen A, Panas H, Lynch L, Johnson R, Livni E, Spencer TJ, Bonab AA, Miller GM, Fischman AJ. Modafinil occupies dopamine and norepinephrine transporters in vivo and modulates the transporters and trace amine activity in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 Nov;319(2):561-9. | [PubMed](#) |
20. Huang Q, Zhang L, Tang H, Wang L, Wang Y. Modafinil modulates GABA-activated currents in rat hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res*. 2008 May 7;1208:74-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
21. Ishizuka T, Murotani T, Yamatodani A. Modafinil activates the histaminergic system through the orexinergic neurons. *Neurosci Lett*. 2010 Oct 15;483(3):193-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
22. Nixey C. Are 'smart drugs' safe for students? *The Guardian* 2010. 23. Garreau J. Dose of Genius: 'Smart Pills' Are on The Rise. But Is Taking Them Wise? *The Washington Post* 2006.
23. Garreau J. Dose of Genius: 'Smart Pills' Are on The Rise. But Is Taking Them Wise? *The Washington Post*. June 11, 2006. | [Link](#) |
24. NSDUH. Substance abuse and mental Health Services administration. Results from the 2008 National Survey on Drug Use and Health: National findings Publication N° SMA 09-4434. Rockville MD: Office of Applied Studies, NDUH Series H-36, 2009.

25. Maher B. Poll results: look who's doping. *Nature*. 2008 Apr 10;452(7188):674-5. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
26. Mohor D. Los riesgos del doping universitario. *El Mercurio*, 08 de abril de 2009; Tendencias [on line]. | [Link](#) |
27. Lazcano P. La pastilla del día antes del examen. *La Nación*. 23 de junio de 2009; Vida y estilo [on line]. | [Link](#) |
28. Della Marca G, Restuccia D, Rubino M, Maiese T, Tonali P. Influence of modafinil on somatosensory input processing in the human brain-stem. *Clin Neurophysiol*. 2004 Apr;115(4):919-26. | [PubMed](#) |
29. Turner DC, Robbins TW, Clark L, Aron AR, Dowson J, Sahakian BJ. Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003 Jan;165(3):260-9. | [PubMed](#) |
30. Baranski JV, Pigeau R, Dinich P, Jacobs I. Effects of modafinil on cognitive and meta-cognitive performance. *Hum Psychopharmacol*. 2004 Jul;19(5):323-32. | [PubMed](#) |
31. Marchant NL, Kamel F, Echlin K, Grice J, Lewis M, Rusted JM. Modafinil improves rapid shifts of attention. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009 Jan;202(1-3):487-95. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
32. Randall DC, Viswanath A, Bharania P, Elsabagh SM, Hartley DE, Shneerson JM, et al. Does modafinil enhance cognitive performance in young volunteers who are not sleep-deprived? *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Apr;25(2):175-9. | [PubMed](#) |
33. Randall DC, Fleck NL, Shneerson JM, File SE. The cognitive-enhancing properties of modafinil are limited in non-sleep-deprived middle-aged volunteers. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004 Mar;77(3):547-55. | [PubMed](#) |
34. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry*. 2001 Mar;178:200-6. | [PubMed](#) |
35. Müller U, Steffenhagen N, Regenthal R, Bublak P. Effects of modafinil on working memory processes in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Dec;177(1-2):161-9. Epub 2004 Jun 24. | [PubMed](#) |
36. Muller U, Steffenhagen N, Regenthal R, et al. Effects of modafinil on working memory processes in humans. *Psychopharmacology* 2004;177(1-2):161-9.
37. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale (3rd ed.). San Antonio: TX: Psychological Corporation; 1997.
38. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA*. 1999 Nov 10;282(18):1737-44. | [PubMed](#) |
39. Robertson P Jr, Hellriegel ET. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(2):123-37. | [PubMed](#) |
40. Golden CJ. A group version of the Stroop Color and Word Test. *J Pers Assess*. 1975 Aug;39(4):386-8. | [PubMed](#) |
41. MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull*. 1991 Mar;109(2):163-203. | [PubMed](#) |
42. Abad F, Colom R, Juan-Espinosa M, García LF. Intelligence differentiation in adult samples. *Intelligence* 2003;31:157-66. | [Link](#) |
43. Barr WB. Neuropsychological testing of high school athletes. Preliminary norms and test-retest indices. *Arch Clin Neuropsychol*. 2003 Jan;18(1):91-101. | [PubMed](#) |
44. Bullard SE, Fein D, Gleeson MK, Tischer N, Mapou RL, Kaplan E. The biber cognitive estimation test. *Arch clin neuropsychol*. 2004 Sep;19(6):835-46. Erratum in: *Arch Clin Neuropsychol*. 2005 Mar;20(2):279. | [PubMed](#) |
45. Strauss E, Sherman E, Spreen O. A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. Third Edition. Oxford: Oxford University Press; 2005.
46. Randall DC, Shneerson JM, Plaha KK, File SE. Modafinil affects mood, but not cognitive function, in healthy young volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 2003 Apr;18(3):163-73. | [PubMed](#) |
47. Turner DC, Clark L, Dowson J, Robbins TW, Sahakian BJ. Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2004 May 15;55(10):1031-40. | [PubMed](#) |
48. Turner DC, Clark L, Pomarol-Clotet E, McKenna P, Robbins TW, Sahakian BJ. Modafinil improves cognition and attentional set shifting in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Jul;29(7):1363-73. | [PubMed](#) |
49. Rycroft N, Hutton SB, Clowry O, Groomsbridge C, Sierakowski A, Rusted JM. Non-cholinergic modulation of antisaccade performance: a modafinil-nicotine comparison. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Dec;195(2):245-53. | [PubMed](#) |
50. Burgess PW, Scott SK, Frith CD. The role of the rostral frontal cortex (area 10) in prospective memory: a lateral versus medial dissociation. *Neuropsychologia*. 2003;41(8):906-18. | [PubMed](#) |
51. Gilbert SJ, Simons JS, Frith CD, Burgess PW. Performance-related activity in medial rostral prefrontal cortex (area 10) during low-demand tasks. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 2006 Feb;32(1):45-58. | [PubMed](#) |
52. Randall DC, Shneerson JM, File SE. Cognitive effects of modafinil in student volunteers may depend on IQ. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005 Sep;82(1):133-9. | [PubMed](#) |

Correspondencia a:
Hontaneda 2664
Edificio Dr. Bruno Gunther Schaffeld
Valparaíso
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.