

## Neuroimagen funcional y neurofarmacología: desafíos en neurociencias

Dr. Alonso Montoya\*

\* Brain Imaging Group. Douglas Hospital Research Centre. McGill University, Montreal Canada

### RESUMEN

Las últimas décadas del siglo pasado fueron testigos del devenir de la genética moderna. El presente siglo XXI parece ser la era que promete un crecimiento explosivo del conocimiento del cerebro humano. De la misma manera que las consideraciones éticas han sido parte integral del discurso en la genética moderna desde sus inicios, la comunidad científica de cada día pone más atención a la ética de las neurociencias. De las investigaciones de las neurociencias en estos últimos años, dos áreas han despertado múltiples interrogantes en cuanto a sus implicaciones éticas, la neuroimagen funcional, particularmente en resonancia magnética, y la neurofarmacología, debido al advenimiento de los potenciadores farmacológicos de funciones normales. En este artículo realizamos algunas consideraciones teóricas, prácticas y éticas sobre el tema.

**Palabras clave:** Neurociencias, ética, neuroimagen funcional, resonancia magnética, neurofarmacología.

*Functional neuroimagen and neuropharmacology:  
challenges in neurosciences*

### ABSTRACT

*Last decades have testified the evolution of the modern genetic. The current XXI century seems to be a time which promises an explosive development of human brain knowledge. In a similar way as ethical considerations has been an integral part of modern genetic since its beginning, scientific community is having more attention every day to the ethics of neurosciences. From this field two particular areas have aroused multiple questions regarding its ethical implications: functional neuroimagen, especially in magnetic resonance; and neuropharmacology, due to the advent of normal function potentializers. In this paper some theoretical, practical and ethical considerations are done regarding this important topic.*

**Key words:** Neurosciences, ethics, functional neuroimagen, magnetic resonance, neuropharmacology.

### INTRODUCCIÓN

Los grandes avances en psiquiatría, neurología, neurocirugía, neuroimagen, bioingeniería y psicología enriquecen extraordinariamente día con día nuestro conocimiento sobre el cerebro humano, a la misma velocidad que los avances sobre el genoma humano han enriquecido el conocimiento de la genética, aun sin el respaldo de un multimillonario y multinacional proyecto de la "neurona humana". La denominada *Década del Cerebro*, movimiento internacional iniciado hace un poco más de diez años y promovido para incentivar las investigaciones sobre trastornos cerebrales y el potencial de la mente humana, ha provocado un dramático progreso en todos los campos de la

neurociencia, trayendo consigo nuevos cuestionamientos y dilemas nunca antes confrontados por la neurociencia. La llamada revolución del cerebro se ha convertido en un terreno fértil para la controversia sobre temas éticos y morales dando como resultado el nacimiento de la nueva ética de la neurociencia y es cada vez más frecuente encontrar el término *Neuroética* en el vocabulario de la mayoría de los neurocientíficos actuales.<sup>1</sup> Dos áreas de la neurociencia que han despertado múltiples interrogantes en cuanto a sus implicaciones éticas en la actualidad científica son la neuroimagen funcional, particularmente en resonancia magnética, y la neurofarmacología, debido al advenimiento de los potenciadores farmacológicos de funciones normales

## NEUROIMAGEN FUNCIONAL

La neuroimagen funcional incluye un conjunto de técnicas que permiten el estudio del flujo sanguíneo regional cerebral y de su metabolismo tanto en reposo, en actuación (performance) y en activación (challenge). Las diferentes modalidades de neuroimagen funcional comprenden: la resonancia magnética espectroscopia (RME), técnica no invasiva que permite estudiar la función metabólica en el cerebro humano vivo sin requerir compuestos radiactivos; la tomografía por emisión de positrones (PET), la cual permite la medición del metabolismo regional de la glucosa y el flujo sanguíneo cerebral; la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), la cual permite la detección de la radiación gamma utilizando detectores similares a los empleados para la obtención de gammagrafías convencionales y la resonancia magnética funcional (RMF), técnica capaz de visualizar activación cerebral empleando la imagen de la resonancia nuclear magnética para detectar el cambio de oxigenación en la hemoglobina.

El crecimiento de manera exponencial de la investigación básica y clínica en RMF ha convertido a esta técnica de neuroimagen en una de las herramientas más poderosas en la neurociencia moderna.<sup>1</sup> La RMF es un fascinante instrumento tecnológico que permite estudiar la activación de regiones cerebrales durante eventos que ocurren en unos cuantos segundos, con una resolución espacial de tan sólo 1 a 4 mm. Debido a su mayor rapidez y a su menor invasividad y costo, la RMF le ha ganado terreno al PET en muchas áreas de la investigación cerebral funcional y aunque en términos de resolución temporal es un poco más lenta que la electroencefalografía (EEG), la RMF posee una mayor y conveniente resolución espacial que le permite aportar información adicional del estado funcional del cerebro.<sup>2,3</sup>

El arribo de la neuroimagen funcional no sólo ha dado lugar a una nueva dimensión en la identificación y cuantificación de las alteraciones estructurales y funcionales en las patologías cerebrales sino también, al menos en teoría, a la posibilidad de explorar nuestros más profundos pensamientos, definir aspectos de nuestras conductas y medir nuestra capacidad para hacer juicios.<sup>4</sup> Algunos otros intentan encontrar fenómenos cerebrales íntimamente ligados con la toma de decisiones y a la conciencia, los cuales pudieran predecir conductas o comportamientos, tema que ha acaparado la atención general y que incluso la ciencia-ficción ha llevado a las pantallas en historias como "*Minority Report*", "*Paycheck*" etc.

## Criminalidad

Basados en la evidencia de que la afectación del lóbulo frontal puede ocasionar la presencia de conductas antisociales y la pérdida de la empatía en pacientes con lesiones de la corteza órbita frontal (COF)<sup>5,6</sup> en los últimos años se han llevado a cabo intentos por localizar regiones cerebrales asociadas con actos criminales y explicar éstos en función de específicos patrones de actividad cerebral. Por ejemplo, en algunos estudios se han encontrado diferencias morfológicas y funcionales en la corteza órbita frontal y la amígdala de individuos considerados como "psicópatas" (generalmente definidos como criminales violentos con trastorno antisocial de la personalidad).<sup>6,7</sup> Además, en algunos países, los sistemas legales se plantean si abogados defensores pudieran utilizar tales correlatos de neuroimagen como evidencia para eximir de culpabilidad y responsabilidad a sus defendidos.<sup>8</sup>

Tras los sucesos del 11 de septiembre, el interés por la detección de mentiras con propósitos de seguridad nacional ha resurgido en países como los Estados Unidos, principalmente durante el escrutinio de actitudes sospechosas de individuos en aeropuertos, así como durante los procesos de medicina forense tradicional. Empleando potenciales evocados, algunas compañías, como *Brain Fingerprinting Laboratories*, comercializan un sistema diseñado para la detección del denominado "conocimiento culpable". El sistema funciona bajo el supuesto de que el cerebro humano puede reconocer como familiares a ciertas personas, objetos o escenarios, cuando una persona es expuesta a imágenes, frases o incidentes específicos, a pesar de que la persona niegue tal familiaridad.<sup>9</sup> Basados en el mismo principio, en algunos estudios con RMF se han encontrado patrones diferentes de activación cerebral cuando una persona se encuentra mintiendo o diciendo la verdad, sugiriendo que existen diferencias neurofisiológicas entre estados de engaño (mentira) y veracidad, las cuales pueden ser detectadas mediante RMF. El patrón de activación cerebral inducido por la persona que se encuentra mintiendo parece suprimir la respuesta cerebral evocada por la verdad, planteando el virtual papel de la neuroimagen como un "lector de la mente" en casos de engaño.<sup>10,11</sup> Tomando como base estos hallazgos, algunas agencias gubernamentales se han planteado la posibilidad de realizar estudios de neuroimagen funcional como parte rutinaria del proceso de selección para pilotos militares, astronautas y agentes secretos, con la intención de detectar cualquier tipo de predisposición anómala.

## Emociones y personalidad

Recientemente, algunos estudios han tratado de identificar las bases neuronales de las emociones y

de la personalidad mediante el uso de modernas técnicas de neuroimagen, particularmente RMF.<sup>12,13</sup> Hallazgos recientes demuestran que nuestro cerebro responde selectivamente a diferentes razas.<sup>14,15</sup> Tratando de identificar las bases cerebrales del procesamiento de las características raciales de rostros humanos, Canli y colaboradores (2002) encontraron que algunas regiones del cerebro pudieran estar asociadas con la identidad racial y algunas actitudes raciales inconscientes del ser humano. Sujetos de raza blanca expresaron una opinión mucho más negativa al observar rostros de personas de raza negra (en comparación con rostros de personas de raza blanca). Esta apreciación negativa estuvo asociada con un aumento en la actividad a nivel de la amígdala, detectada mediante RMF.<sup>16</sup>

Se ha intentado también, correlacionar algunas dimensiones de la personalidad descritas en las clásicas teorías de la personalidad, tales como extroversión e histerismo con regiones cerebrales específicas.<sup>12</sup> En un estudio con RMF, individuos sanos mostraron activaciones de la amígdala al ser expuestos a fotografías de rostros humanos felices. Dichas activaciones se correlacionaron positivamente con el grado de extroversión mostrado en tales sujetos, sugiriendo que algunos rasgos de la personalidad parecieran influenciar la respuesta cerebral ante ciertas percepciones emocionales.

Por otro lado, se sabe que las emociones juegan un papel fundamental en la moral de los seres humanos, al asignar valores humanos a eventos y acciones.<sup>17</sup> Aunque investigaciones en neuroimagen cerebral han identificado algunos correlatos neuronales de diferentes emociones,<sup>18</sup> recientemente se han empezado a explorar los correlatos neuronales de las emociones con un contenido moral. En un estudio relativamente reciente se demostró que en sujetos experimentando emociones “morales” se activaron las regiones órbita y medial de la corteza prefrontal, así como el surco temporal superior, regiones que son cruciales al modular el comportamiento social y la percepción de situaciones sociales.<sup>6</sup>

Varios cuestionamientos emergen como consecuencia de los hallazgos antes mencionados.<sup>19</sup> Desde el punto de vista ético uno de los aspectos más importantes tiene que ver con la privacidad. Al igual que cualquier otro método que revela información acerca de un individuo (como lo es la prueba de ELISA para la detección de la infección causada por el VIH), no siempre conviene a los intereses de la persona que dicha información esté disponible a otros. Aún más, cuando la información tiene que ver con rasgos y estados propios de la personalidad o de las emociones, se añade una dimensión muy especial, por lo que el manejo de la información obte-

nida mediante estudios de neuroimagen funcional, ya sea en el ámbito clínico o experimental, se convierte en un asunto delicado. Para algunos expertos en ética, el develar equivocadamente tal información pudiera interpretarse como quebrantar o incursionar en la propia mente del individuo.<sup>20</sup> Otro aspecto importante tiene que ver con la interpretación de los hallazgos en estudios de neuroimagen fuera de la comunidad médica. Por ejemplo, mensajes publicitarios de la empresa *Brain Fingerprinting Laboratories* mencionan “la gente miente... las ondas cerebrales no”.<sup>9</sup> En este sentido, aunque las más recientes y sofisticadas técnicas de neuroimagen funcional parecen tener ventajas substanciales sobre los métodos conductuales y los signos autonómicos periféricos (que han formado la base de los cuestionarios de personalidad y trazos poligráficos tradicionales), los métodos actuales de neuroimagen funcional aún no alcanzan la suficiente sensibilidad y especificidad para convertirlos en técnicas infalibles. En este caso, ¿cuáles serían entonces las consecuencias del uso de técnicas diagnósticas altamente confiables, pero no perfectas?

Desde el punto de vista metodológico, varios factores intervienen en la interpretación de hallazgos obtenidos mediante técnicas de imagen como la RMF.<sup>21,22</sup> Uno de ellos tiene que ver con la naturaleza de las mediciones obtenidas. Aunque la RMF brinda información acerca de la funcionalidad neuronal con una alta sensibilidad, finalmente mide las consecuencias de actividad neuronal, más que la actividad neuronal en sí misma. La RMF es altamente sensible a cambios de magnetización local, gracias a lo cual es posible detectar el cambio de oxigenación en la hemoglobina en forma dinámica, lo que se conoce como BOLD, por las siglas en inglés de “*Blood Oxygenation Level Dependent*”. De esta forma las señales captadas, inducidas por el aumento en la función neuronal, son una estimación indirecta de la función neuronal.

Por otro lado, no obstante que muchas pruebas neurocognitivas utilizadas en RMF son capaces de evocar cambios en la activación de estructuras corticales y subcorticales, la mayoría de estas estructuras no son necesariamente indispensables para el desempeño de tales pruebas. Un patrón complejo de activación cerebral inducido por una determinada prueba, no implica, necesariamente, que todas las activaciones mostradas sean indispensables para el desempeño de tal paradigma. Además, la validación y estandarización de pruebas utilizadas durante las sesiones de RMF es otro factor a considerar. Por ejemplo, las normas empleadas en pruebas neuropsicológicas, las cuales son utilizadas como parámetros de comparación con paradigmas usados en neuroimagen funcional, están basadas en cálculos estadísticos

de resultados obtenidos en grandes muestras de sujetos.

Adicionalmente, la magnitud de muchos de los resultados en la mayoría de los estudios actuales no alcanza el poder estadístico necesario para considerarlos como predictores confiables, por lo que el riesgo de error es algo que aún preocupa a muchos investigadores. Por último, la presencia de diversos artefactos, como los inducidos por movimientos de la cabeza durante el escáner, así como los errores estadísticos y las diferencias anatómicas existentes, pueden afectar la interpretación de cualquier diferencia funcional observada.<sup>21,22</sup> Por lo tanto, el empleo adecuado y ético de la RMF, al igual que otros procedimientos en medicina, requiere de un profundo entendimiento de los factores que intervienen en la interpretación de sus hallazgos.

### **POTENCIADORES FARMACOLÓGICOS DE LA FUNCIÓN NORMAL**

Uno de los nuevos planteamientos que la neurociencia moderna confronta es el uso adecuado de medicamentos capaces de alterar funciones cognitivas y afectivas del cerebro humano. La capacidad de producir cambios psicológicos específicos mediante intervenciones neuroquímicas ha marcado la actividad de la psicofarmacología moderna y la ha convertido en una de las áreas de punta en la neurociencia. Tradicionalmente los tratamientos farmacológicos fueron ideados con la intención de regresar a un estado normal la condición siendo tratada. Por lo tanto, la mayoría de los tratamientos farmacológicos solían considerarse como "normalizadores", debido a que no afectaban, o tenían un mínimo efecto en sistemas normales. Sin embargo, uno de los avances científicos más desafiantes y promisorios del siglo XXI ha sido el descubrimiento de nuevas sustancias capaces no sólo de "normalizar", sino de alterar (mejorar) estados anímicos, niveles cognitivos o funciones vegetativas.<sup>20</sup>

Aunque la capacidad de mejorar o aumentar, propia de algunos tratamientos farmacológicos en psiquiatría, no es algo nuevo en sí mismo, los efectos secundarios indeseables hacían que muchos psicotrópicos resultaran sólo atractivos como una alternativa para el tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, recientemente algunos medicamentos han mostrado tener gran potencial no sólo en el tratamiento de algunas patologías como tal, sino también en su capacidad para mejorar o aumentar funciones cognitivas o afectivas consideradas a un nivel promedio de funcionamiento (no patológicas).<sup>23</sup>

#### **Potenciadores afectivos**

El importante incremento en el uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)

para el tratamiento de trastornos depresivos caracterizó las tendencias terapéuticas de la psiquiatría de los años noventa.<sup>24</sup> Como consecuencia y de forma paralela, los cambios en los patrones de prescripción y consumo de antidepresivos han provocado que cada día existan más personas recibiendo ISRS y otros antidepresivos para condiciones diferentes a la depresión mayor. Varios factores han dado cuenta de tales tendencias; la carencia de límites claros y precisos entre las características afectivas de una persona con diagnóstico de depresión mayor y el rango de alteraciones afectivas presente en la población general,<sup>25</sup> el uso de antidepresivos en condiciones menos incapacitantes<sup>26</sup> y su empleo como profilácticos.<sup>27</sup>

Consecuentemente algunos científicos se han planteado la posibilidad del empleo seguro de ISRS como potenciadores del afecto en personas sanas. Hasta el momento muy pocos estudios han explorado tales propiedades.<sup>28,29</sup> En dichos estudios los efectos encontrados han sido relativamente selectivos, incluyendo, por ejemplo, una disminución en ciertas experiencias afectivas negativas, tales como el miedo y hostilidad, sin producir cambios significativos en experiencias afectivas positivas, como la sensación de felicidad o excitación.

#### **Potenciadores cognitivos**

La pérdida de neuronas colinérgicas es responsable de muchos de los cambios cognitivos característicos de la Enfermedad de Alzheimer (EA), como lo es el importante deterioro de la memoria. Medicamentos que aumentan la actividad central de acetilcolina, como los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezil, galantamina, rivastigmina), han mostrado retardar el progreso de la enfermedad mejorando las alteraciones cognitivas (principalmente en la memoria), conductuales y funcionales de la EA.<sup>30,31</sup> Basados en esta evidencia, algunos estudios han sugerido que estos medicamentos pudieran no sólo retardar el deterioro cognitivo en etapas incipientes de la EA como neuroprotectores, sino también podrían ser empleados para mejorar el funcionamiento cognitivo de personas sanas.<sup>32</sup>

Otra clase de medicamentos nuevos que están siendo evaluados en su capacidad para mejorar funciones cognitivas. Por un lado están sustancias que aumentan una molécula capaz de estimular genéticamente la producción de proteínas que favorecen la transmisión sináptica (la proteína de unión de elementos de respuesta al AMP cíclico, o CREB por sus siglas en inglés). Por otro lado, una segunda clase de medicamentos conforman sustancias que modulan la actividad de los receptores AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato) y mejoran la neurotransmisión del glutamato, deno-

minados “*ampakinas*” o “moduladores receptores AMPA”.<sup>23,33</sup> Los relativamente nuevos nootrópicos parecen mejorar algunas áreas de la función cognitiva en algunos pacientes con alteraciones cognitivas, como en el caso de pacientes con (EA), deterioro cognoscitivo leve (DCL) y esquizofrenia.<sup>23,34,35</sup> De acuerdo con estudios recientes, las *ampakinas* pueden mejorar el rendimiento intelectual, particularmente en algunos aspectos de la memoria, de sujetos sanos tratados con dichas sustancias.<sup>36</sup>

### **Potenciadores de estados vegetativos**

Medicamentos creados para el tratamiento de la narcolepsia parecen promover estados de alerta sin los efectos secundarios propios de los psicoestimulantes tradicionales. El estimulante modafinil crea un estado de despierto sin los efectos indeseables relacionados con las dextroanfetaminas (Ej. alteraciones en la atención, alteraciones en la presión arterial, síndrome por privación, anorexia, ciclaje, adicción, etc.),<sup>37</sup> cualidades farmacológicas que han despertado el interés de sus posibles aplicaciones en población sana. El uso de modafinil para fines no terapéuticos se ve ejemplificado en un estudio realizado con pilotos de la aviación militar norteamericana. Después de dos días y una noche maniobrando un simulador aéreo, pilotos bajo los efectos de modafinil mostraron un estado de alerta fisiológico y tuvieron un mejor desempeño comparado con los pilotos que estuvieron bajo placebo.<sup>38</sup> Estos hallazgos resultaron ser muy atractivos, debido a que eliminando la necesidad de sueño, mientras se mantiene un alto nivel en el desempeño físico e intelectual, el piloto adquiere una condición ventajosa durante combate. En otro estudio, modafinil también demostró mejorar el rendimiento intelectual de personas sanas, en pruebas neuropsicológicas de memoria (reconocimiento visual), planeamiento y tiempo de reacción.<sup>39</sup>

En la actualidad varias compañías farmacéuticas trabajan en el diseño de nuevos potenciadores cognitivos. *Memory Pharmaceuticals*, compañía cofundada por el premio Nóbel, Eric Kandel, trabaja en la elaboración de moduladores de los receptores de canales de calcio, los cuales incrementan la sensibilidad neuronal permitiendo una neurotransmisión más rápida, así como en moduladores de los receptores de nicotina, los cuales parece desempeñar un papel importante en la plasticidad sináptica.<sup>40</sup>

La idea de mejorar funciones suena muy atractiva y ciertamente es algo deseable para aquellos quienes tienen alguna deficiencia, sin embargo, algunos investigadores encuentran aún debatible la utilización de potenciadores en población sana. No obstante, el mejoramiento de funciones neurocognitivas normales a través de medios farmacológicos es

una realidad para mucha gente de nuestra sociedad.<sup>20</sup> Una de las principales preocupaciones es la posibilidad de efectos secundarios a largo plazo, debido a la poca experiencia existente hasta el momento. Existen reportes anecdóticos de aplanamiento afectivo en personas sanas<sup>41</sup> y los pocos informes en la literatura actual sugieren que estos medicamentos disminuyen discretamente y de manera selectiva experiencias afectivas negativas.<sup>28,29</sup>

En el caso de que tales potenciadores estuvieran disponibles ampliamente para uso en la población general, expertos en ética se plantean algunos problemas de dimensiones sociales, por un lado la probable inequidad con la que la población tuviera acceso a dichos medicamentos y por el otro la posibilidad de aumentar nuestros actuales estándares de normalidad, poniendo en desventaja a aquellos quienes decidieran no hacer uso de potenciadores, principio que aplica incluso al caso de los potenciadores afectivos, los cuales a simple vista parecieran carecer de propiedades competitivas, sin embargo, algunos reportes han demostrado estar asociados con aumento en las habilidades sociales.<sup>20,28,29</sup>

### **CONCLUSIONES**

Las neurociencias de hoy viven tiempos sin precedente. Hasta hace sólo un par de décadas parecía tan lejano y difícil concebir que se pudieran desarrollar parámetros cerebrales para diferenciar entre verdad y mentira, o entre memorias falsas y verdaderas, estimar la probabilidad de cometer futuros crímenes, evaluar el contenido de algunos pensamientos o diseñar medicamentos inteligentes con la capacidad de alterar funciones cerebrales y potenciar capacidades cognitivas en personas consideradas normales.

El constante avance de la tecnología es un hecho, mientras que, en muchos casos, nuestra adecuada preparación para manejarla es cuestionada. Nuevas interrogantes y dilemas nunca antes confrontados por las neurociencias, hacen su aparición con ímpetu en los tiempos actuales. La íntima conexión entre nuestro cerebro y nuestros comportamientos, así como la peculiar relación entre nuestro cerebro y nosotros mismos genera diferentes interrogantes las cuales inciden en la interacción del pensamiento neurocientífico y ético.<sup>42</sup>

El creciente interés por las implicaciones éticas en las neurociencias del mundo actual se vio reflejado en la iniciativa de reunir, por primera ocasión en mucho tiempo, a neurocientíficos, especialistas en bioética, psiquiatras, psicólogos, filósofos y abogados en una conferencia cumbre denominada “*Neuroethics: Mapping the field*”, organizada por la universidad de Stanford hace un par de años.<sup>43</sup> El

contenido del debate y discusión durante la conferencia ilustra los actuales y posibles futuros dilemas que las neurociencias confrontarán en los siguientes años.

En la medida en que la capacidad para manipular nuestros cerebros y monitorear e interpretar su funcionamiento avance, ya sea mediante modificaciones genéticas, intervenciones mecánicas, conductuales o farmacológicas, nos veremos forzados a decidir hasta qué punto la identidad del individuo está ligada a patrones específicos de actividad neuronal y cuán deseosos estaremos en alterar tal patrón bajo el argumento de mejorar funciones consideradas normales. Aunque hemos vivido avances tecnológicos sin paralelo en las últimas décadas, la neurociencia es una disciplina relativamente joven, por lo que son necesarias adicionales investigaciones para poder predecir con certeza fenómenos altamente complejos como conductas o pensamientos o definir finalmente bajo qué condiciones estará indicada la administración de potenciadores cognitivos y corresponderá a la neuroética definir la aplicabilidad de tales avances tecnológicos.<sup>44</sup> El pensamiento visionario y progresista del Doctor Manuel Velasco Suárez, pionero de la Bioética en México, predecía meses antes de su partida: "Los avances en el conocimiento de las neurociencias en los próximos 20 años serán de la misma importancia que los avances aportados por la genética durante la última década... y debemos estar preparados".

## REFERENCIAS

- Illes J, Kirschen M, Gabrieli J. Ethical implications for research and clinical medicine. In: *Emerging trends in fMRI*. Orlando, FL: Society for Neuroscience; 2002.
- Moseley II. Neuroimaging, volumes 1 and 2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69(3): 407B.
- Desmond JE, Chen A. Ethical issues in the clinical application of fMRI: factors affecting the validity and interpretation of activations. *Brain Cogn* 2002; 50(3): 482-97.
- Greene JD, et al. An fMRI investigation of emotional engagement in moral judgment. *Science* 2001; 293(5537): 2105-8.
- Price BH, et al. The comportmental learning disabilities of early frontal lobe damage. *Brain* 1990; 113(Pt 5): 1383-93.
- Anderson SW, et al. Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 1999; 2(11): 1032-7.
- Abbott A. Into the mind of a killer. *Nature* 2001; 410(6826): 296-8.
- Krieger M. The neuroethics of new drugs and technology, 21, in *Mercury News*. 2002.
- Brain Fingerprinting Ruled Admissible in Court [available on the Web Wide World at <http://www.brainwavescience.com/>].
- Lee TM, et al. Lie detection by functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 2002; 15(3): 157-64.
- Langleben DD, et al. Brain activity during simulated deception: an event-related functional magnetic resonance study. *Neuroimage* 2002; 15(3): 727-32.
- Canli T, Amin Z. Neuroimaging of emotion and personality: scientific evidence and ethical considerations. *Brain Cogn* 2002; 50(3): 414-31.
- Canli T, et al. Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(16): 10789-94.
- Golby AJ, et al. Differential responses in the fusiform region to same-race and other-race faces. *Nat Neurosci* 2001; 4(8): 845-50.
- Phelps EA. Faces and races in the brain. *Nat Neurosci* 2001; 4(8): 775-6.
- Canli T, et al. Amygdala response to happy faces as a function of extraversion. *Science* 2002; 296(5576): 2191.
- de Waal F. *Good natured: the origins of right and wrong in humans and other animals*. Cambridge, MA: Harvard UP; 1996.
- Fletcher PC, Frith U, Baker SC, Dolan RJ, Frackowiak RS, Frith CD. Other minds in the brain: a functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition* 1995; 57: 109-28.
- Illes J, et al. Ethical and practical considerations in managing incidental findings in functional magnetic resonance imaging. *Brain Cogn* 2002; 50(3): 358-65.
- Farah MJ, et al. Neurocognitive enhancement: what can we do and what should we do? *Nat Rev Neurosci* 2004; 5(5): 421-5.
- Di Salle F, et al. Exploring brain function with magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 1999; 30(2): 84-94.
- Krings T, et al. Functional MRI for presurgical planning: problems, artefacts, and solution strategies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(6): 749-60.
- Danysz W. CX-516 Cortex pharmaceuticals. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3(7): 1081-8.
- Kaufman DW, et al. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 2002; 287(3): 337-44.
- Flett GL, Vredenburg K, Krames L. The continuity of depression in clinical and nonclinical samples. *Psychol Bull* 1997; 121(3): 395-416.
- Redmond G. Mood disorders in the female patient. *Int J Fertil Womens Med* 1997; 42(2): 67-72.
- Gilaberte I, et al. Fluoxetine in the prevention of depressive recurrences: a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(4): 417-24.
- Knutson B, et al. Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. *Am J Psychiatry* 1998; 155(3): 373-9.
- Tse WS, Bond AJ. Serotonergic intervention affects both social dominance and affiliative behaviour. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 161(3): 324-30.
- Hogan DB, Patterson C. Progress in clinical neurosciences: Treatment of Alzheimer's disease and other dementias -review and comparison of the cholinesterase inhibitors. *Can J Neurol Sci* 2002; 29(4): 306-14.
- Bonner LT, Peskind ER. Pharmacologic treatments of dementia. *Med Clin North Am* 2002; 86(3): 657-74.
- Gualtieri F, et al. Design and study of piracetam-like nootropics, controversial members of the problematic class of cognition-enhancing drugs. *Curr Pharm Des* 2002; 8(2): 125-38.
- Staubli U, Rogers G, Lynch G. Facilitation of glutamate receptors enhances memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(2): 777-81.
- Johnson SA, Simmon VF. Randomized, double-blind, placebo-controlled international clinical trial of the Ampakine CX516 in elderly participants with mild cognitive impairment: a progress report. *J Mol Neurosci* 2002; 19(1-2): 197-200.
- Goff DC, et al. A placebo-controlled pilot study of the ampakine CX516 added to clozapine in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(5): 484-7.
- Ingvar M, et al. Enhancement by an ampakine of memory encoding in humans. *Exp Neurol* 1997; 146(2): 553-9.
- Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy: US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Neurology* 2000; 54(5): 1166-75.
- Caldwell JA, Jr., et al. A double-blind, placebo-controlled investigation of the efficacy of modafinil for sustaining the alertness and performance of aviators: a helicopter simulator study. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 150(3): 272-82.
- Turner DC, et al. Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 165(3): 260-9.
- Bailey R. The battle for your brain . Reason online [available on the Web Wide World at <http://www.reason.com/0302/fe.rb.the.shtml>]. 2003.

41. Farah MJ. Emerging ethical issues in neuroscience. *Nat Neurosci* 2002; 5(11): 1123-9.
42. Damasio AR. Consciousness. Knowing how, knowing where. *Nature* 1995; 375(6527): 106-7.
43. Marcus S. *Neuroethics: Mapping the field*. The Dana Foundation. New York: 2002.
44. Roskies A. Neuroethics for the new millenium. *Neuron* 2002; 35(1): 21-3.

Recibido: Junio 8, 2004.  
Aceptado: Junio 12, 2004.