



Artículo original

Mejoramiento cognitivo farmacológico: implicaciones bioéticas a la luz de la evidencia científica actual

*Cognition-enhancing drugs: Bioethical implications in the light of
current scientific evidence*

Mijail Alejandro Tapia Moreno

Bioética Clínica y Neuroética, Universidad Anáhuac, Naucalpan de Juárez, México

Recibido el 19 de mayo de 2017; aceptado el 27 de mayo de 2017

Disponible en Internet el 10 de julio de 2017

Resumen

El mejoramiento cognitivo farmacológico es un tema que en la actualidad merece una atención especial considerando el aumento en la demanda de los pacientes para su prescripción. Es esencial examinar las implicaciones bioéticas de su uso, particularmente cuando no constituye una intervención inocua.

La efectividad de los mejoradores cognitivos arroja evidencia inconsistente respecto a sus beneficios putativos, como aumento de concentración o mejor memoria, debido a que los resultados muestran poca consistencia, abarcando un espectro desde efectos deletéreos hasta efectos benéficos en tareas específicas.

Correo electrónico: tapkov@hotmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.bioet.2017.05.001>

2395-938X/© 2017 Centros Culturales de México, A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Considerando este trasfondo es evidente la necesidad de evaluar qué tan ético es prescribir o recomendar el uso de estos medicamentos; esta evaluación puede ser realizada a la luz de los principios bioéticos de no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia. La no maleficencia es una preocupación cuando se revisan los potenciales efectos adversos. La beneficencia no es clara, particularmente cuando es dudoso que los beneficios demostrados en algunos estudios puedan traducirse en un mejor desempeño en la vida real. Aunque la efectividad actual del mejoramiento cognitivo farmacológico hace que no supongan un problema para el principio de justicia, este no debe ser un aspecto sin consideración, puesto que esto puede cambiar con el desarrollo de mejoradores cognitivos más efectivos.

© 2017 Centros Culturales de México, A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Mejoramiento cognitivo; Neuroenhancement; Neuroética

Abstract: The use of cognition-enhancing drugs is a topic that currently requires special attention, particularly given the growing patient demand for their prescription. It is essential to examine the ethical aspects inherent to the use of these drugs, especially when they are not an innocuous intervention.

The effectiveness of these cognition-enhancing drugs lacks the scientific evidence that supports the benefits attributed to them, such as more focus or better memory, as the results in studies show little consistency covering a spectrum from deleterious effects to beneficial effects in certain tasks.

Considering this background, it is obvious that an assessment is required on how ethical it is to prescribe or recommend them. This assessment can be made based on bioethical principles of non-maleficence, beneficence, autonomy, and justice. Non-maleficence is a concern when reviewing potential adverse effects. Beneficence is unclear, particularly when it is doubtful that the benefits shown in some studies translate into improved performance in the real world. Although the current effectiveness of cognition-enhancing drugs suggests that they do not pose a problem to the justice principle, this should not be an aspect to be dismissed considering that this may change with the development of more effective cognition-enhancing drugs.

© 2017 Centros Culturales de México, A.C. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Keywords: Cognitive enhancement, Neuro-enhancement, Neuro-ethics

El mejoramiento cognitivo (MC) puede definirse como el uso de tecnología médica para promover el aumento de habilidades cognitivas en sujetos sanos (Muller et al., 2013; Outram y Racine, 2011; Schermer, Bolt, Jonhg y Olivier, 2009). El continuo avance de la ciencia médica en el campo de las neurociencias ha producido que diatribas éticas que otrora eran del campo de la ciencia ficción pasen a formar parte de la bioética clínica, en particular del naciente campo de la neuroética. A lo

largo de la historia el ser humano ha buscado la manera de expandir sus capacidades en todos los ámbitos y naturalmente el alcance de la mente humana no es la excepción, no es exagerado suponer que la búsqueda de mejoras en las capacidades humanas se remonta al origen mismo de la especie humana. Si bien el uso de los denominados nootrópicos, sustancias o fármacos con la potencialidad de aumentar las habilidades cognitivas de un individuo (Giurgea, 1972), se remonta a culturas antiguas como la china, la india o la griega hace casi 5.000 años, la concepción de aplicar el conocimiento científico para llegar a esta meta es mucho más reciente, con las primeras referencias escritas por René Descartes hacia 1637 en su trabajo *Discurso sobre el método* (Descartes, 2013). Con el avance de la ciencia, se han descubierto propiedades del orden de MC en diversas sustancias empleadas en la vida cotidiana, como el café, el té, las nueces o el chocolate, o sus compuestos activos en bebidas energéticas, y a su vez, en fármacos empleados primordialmente para enfermedad neuropsiquiátrica (Childs, 2014).

Los fármacos con potencial de MC se dividen en 3 grupos principales: estimulantes (metilfenidato y anfetaminas), inhibidores de acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina, etc.) y modafinil. Aunque cabe recalcar que otros grupos de fármacos como los antidepresivos han sido propuestos como candidatos para proporcionar beneficios cognitivos, sin embargo sus atribuciones se relacionan más con el denominado *mood enhancement* o mejoramiento del estado de ánimo. Para fines de este artículo se considerarán como MC el modafinil y estimulantes (metilfenidato y anfetaminas).

Una de las principales objeciones al MC estriba en la efectividad variable de fármacos como el modafinil o el metilfenidato en el mejoramiento de parámetros de capacidad cognitiva como atención o memoria. Aunado a esto cabe añadir que incluso en los casos de efectos positivos verificables, es difícil determinar si estos efectos se podrán traducir en un mejor desempeño en el mundo real (Ragan, Bard y Singh, 2013).

Existe controversia respecto a la efectividad de modafinil como MC, puesto que los hallazgos en ensayos clínicos tienden a ser discordantes. Estos efectos son claros para individuos con privación del sueño (Wesensten, 2006); sin embargo, para individuos sanos estos efectos son mucho menos consistentes, siendo la atención el parámetro donde se ha encontrado cierta mejoría (Wesensten, 2006; Turner et al., 2003; Mohamed y Lewis, 2014). Sobre la mejoría en la atención puede decirse que se presenta a ciertas dosis, no en una relación dependiente de la dosificación, y con resultados que varían de persona a persona (Muller et al., 2013). Se ha llegado a

reportar que los efectos positivos son más evidentes en un subgrupo de individuos con bajo IQ (Randall, Shneerson y File, 2005). Otros estudios arrojan resultados que van desde hallazgos nulos hasta efectos deletéreos (Farah, Smith, Ilieva y Hamilton, 2014). Incluso algunos autores han señalado que las expectativas concernientes a la efectividad tanto de modafinil como de metilfenidato exceden sus efectos reales (Repantis, Schlattmann, Laisney y Heuser, 2010).

En relación con los estimulantes, el panorama no es mucho más halagüeño, con hallazgos en diversos estudios que de manera equilibrada obtienen resultados nulos y mejoría en algunos parámetros cognitivos, como memoria a intervalos largos de tiempo (mayores de una hora); sin embargo, estos resultados positivos son mucho menos claros cuando se evalúan actividades ejecutivas (Kelley, Webb, Athy, Ley y Gaydos, 2012). Cuando se ha examinado el efecto de anfetaminas solas, se ha fallado en encontrar evidencia confiable de mejoramiento al compararlas con placebo; es de notar que los participantes del grupo al que se le dieron anfetaminas consideraron subjetivamente que su desempeño fue mejor que el mostrado en las pruebas (Smith y Farah, 2011; Ilieva, Boland y Farah, 2013). A partir de este hallazgo se puede decir que algunos de los resultados positivos encontrados con MC pudieran deberse a efectos no directamente cognitivos.

Hablando del perfil de seguridad farmacológica, tanto los estimulantes como el modafinil disponen de estudios que examinan sus efectos adversos en afecciones donde están indicados, como el trastorno de hiperactividad con déficit de atención y la narcolepsia, respectivamente; empero, estos no están exentos de efectos adversos como cefalea, mareo, molestias gastrointestinales (náuseas, dolor abdominal, etc.), diuresis aumentada, palpitaciones, nerviosismo y alteraciones del sueño como insomnio (particularmente en estudios que consideran a individuos sin privación del sueño) para el modafinil; taquicardia, hipertensión, cefalea, ansiedad, nerviosismo, mareo, letargia e insomnio para los estimulantes (Repantis et al., 2010; Valentino y Foldvary-Schaefer, 2007; Storebo et al., 2015). Naturalmente, aún falta revisar el potencial adictivo que implica el uso de estimulantes, en particular anfetaminas, preocupación que ha sido examinada en usuarios de estimulantes (Volkow y Swanson, 2008; Kroutil et al., 2006).

Huelga decir que tanto el modafinil como los estimulantes, en el contexto de MC, son muy socorridos para algunas poblaciones en ambientes de alta exigencia intelectual; esto se ha observado particularmente en estudiantes universitarios (Teter, McCabe, Cranford, Boyd y Guthrie, 2005; Franke et al., 2011). En cuanto a la prevalencia del uso de estos fármacos, el perfil resulta considerablemente más

preocupante, con rangos en universidades estadounidenses que varían desde 0 hasta 25% para el uso de estimulantes (McCabe, Knight, Teter y Wechsler, 2005). El perfil en universidades europeas es distinto, con un menor uso reportado de estimulantes, con hasta un 16% de prevalencia en universidades italianas (Castaldi et al., 2012). Existe menos evidencia reportada para el uso de otros MC; empero, una encuesta en línea de la población de lectores de *Nature* publicada en 2008 demostró que para metilfenidato y modafinil la prevalencia de uso era del 62 y el 44%, respectivamente, con uno de cada 5 afirmando que había utilizado fármacos no recetados con el fin de mejorar su concentración o memoria. Esto nos puede elucidar que a pesar de presentar una prevalencia considerablemente alta de ambos fármacos, su uso no necesariamente se procura con el fin de lograr una mejoría de las habilidades cognitivas. Así mismo, esta encuesta mostró otra tendencia preocupante respecto a la adquisición de MC, con una de cada 3 personas consiguiendo estos fármacos por Internet (Maher, 2008). Esta tendencia es peligrosa, considerando la eficacia limitada de los MC y sus potenciales efectos adversos, de entre los cuales quizá el potencial adictivo es el que supone un mayor riesgo para la salud de los pacientes; el uso de estimulantes con cualquier fin (incluyendo MC) se asocia con mayores niveles de abuso de otras drogas y alcohol (Teter, McCabe, Boyd y Guthrie, 2003).

En relación con la utilización de MC por la población, es evidente que la información respecto a su uso y utilidad es insuficiente, máxime cuando incluso entre médicos de primer contacto este conocimiento es considerablemente bajo, con algunos estudios reportando conocimiento profundo en solo el 5,3% de los médicos encuestados, a pesar de que hasta al 40,8% de ellos sus pacientes les habían solicitado su prescripción (Franke, Papenburg, Schotten, Reiner y Lieb, 2014). El interés del público en el mejoramiento cognitivo farmacológico (MCF) ha aumentado en los años recientes (Shook, Galvagni y Giordano, 2014); por lo tanto, se requiere que la población disponga de mejor y más confiable información respecto a sus pros y contras.

Análisis bioético del uso de mejoradores cognitivos farmacológicos

Es relevante mencionar que algunas de las objeciones éticas hechas al uso de MC pueden ser examinadas a la luz de los 4 principios bioéticos que rigen en su mayoría la práctica de la medicina occidental: no maleficencia, beneficencia, respeto a la autonomía y justicia.

No maleficencia

La no maleficencia, también conocida por su locución latina *primum non nocere*, se refiere esencialmente a, ante todo, no hacer daño, es decir, que uno de los principios que debe regir la prescripción de determinado fármaco es que este no le haga daño al paciente; uno de los fines últimos es recordarnos que toda decisión médica conlleva el riesgo potencial de daño. Los MC modafinil y estimulantes han demostrado tener un perfil de seguridad aceptable en el manejo de otras enfermedades, y a este respecto, quizá la mayor objeción es que se requiere una mayor cantidad de estudios a largo plazo para poder evaluar de mejor manera los potenciales adversos. Algunos autores han ido tan lejos como para afirmar que bajo este argumento el uso de MC debería ser evitado, al menos hasta contar con una mayor evidencia al respecto ([Drabiak-Syed, 2011](#)). Incluso se han hecho recomendaciones acerca de no usarlos en otras enfermedades donde pudieran tener un potencial terapéutico (apnea obstructiva del sueño, hipersomnia idiopática, etc.) debido a sus efectos adversos más graves, que ponen en peligro la vida del paciente, como reacciones dermatológicas alérgicas, riesgo de suicidio, psicosis y riesgo cardiovascular ([European Medicines Agency, 2011](#)). Considerando estas recomendaciones, es al menos necesario informar al paciente de la posibilidad de presentación de efectos adversos tan graves como los mencionados.

Otra objeción que considero de mucho mayor peso respecto a la no maleficencia es que, independientemente de los efectos adversos que conlleva el uso de prácticamente cualquier fármaco –un medicamento sin efectos adversos implica algo virtualmente utópico–, su potencial adictivo es una razón de precaución mucho más grande y que no solo se limita a los estimulantes, pues incluso el modafinil tiene dicho potencial ([Heinz, Kipke, Heimann y Wiesing, 2012](#)). Se debe señalar que la seguridad del paciente es una de las mayores preocupaciones de los médicos en el tópico de prescripción de MCF ([Banjo, Nadler y Reiner, 2010](#)).

Beneficencia

La beneficencia se refiere a actuar en el mayor interés del paciente y procurar su bienestar físico, social, emocional y espiritual ([Beauchamp y Childress, 2012](#)). En cuanto a los MC, el beneficio real para el paciente es considerablemente cuestionable considerando la evidencia mínima sobre su efectividad, existiendo incluso resultados que van en detrimento del desempeño del paciente ([Elliott et al., 1997](#)), y a pesar de que algunos estudios reportan beneficios, es difícil saber qué tanto pueden estas

mejorías traducirse en un aumento de desempeño intelectual en la vida diaria o académica.

Otra preocupación respecto a la beneficencia se ha establecido en modelos animales, donde se ha demostrado que efectos de aumento de atención mediante el uso de metilfenidato podrían presentarse con el costo de una disminución de la plasticidad cerebral en el cerebro juvenil ([Urban y Gao, 2013](#)). Este hallazgo merece una mayor atención, en particular a la luz del «argumento del intercambio», que estipula que los beneficios de los MC suelen darse a expensas de detrimentos en otras áreas. Este argumento será examinado más adelante, cuando se revise su relevancia con el principio bioético de justicia; sin embargo, su relevancia para el principio de beneficencia radica en que el beneficio que hipotéticamente le proporcionaríamos a un paciente al prescribirle MC pudiera ser al costo de un efecto negativo en otro apartado cognitivo; por ejemplo, mejorar la memoria al costo de perder concentración.

Autonomía

El principio de autonomía considera el respeto a las decisiones de los pacientes y a la promoción de la libertad como el valor conductor de estas mismas ([Beauchamp y Childress, 2012](#)). Es el deber del médico el proporcionarle la mejor y mayor información disponible al paciente para la toma de decisiones que este pudiera ejercer, en particular ante un tópico que a pesar de tener considerable difusión en el público general suele adolecer de información incompleta, tendenciosa, que ignora la evidencia científica respecto a la efectividad de los MC e informa poco respecto a los efectos adversos análogos a su uso ([Partridge, Bell, Lucke, Yeates y Hall, 2011](#)).

Las metas primarias de la medicina tradicional son: 1) prevenir y diagnosticar enfermedades y lesiones; 2) curar y tratar estas enfermedades o lesiones; 3) reducir el sufrimiento o, si esto no es posible, ayudar a los pacientes a enfrentarse con la enfermedad o lesiones; 4) educar a los pacientes acerca de las enfermedades o lesiones y su pronóstico; 5) ayudar a los pacientes a morir en paz y con dignidad, 6) tranquilizar a los «preocupados sanos» que no tienen una enfermedad o lesión ([Brody y Miller, 1998](#)). A la luz de esto, resulta evidente que la prescripción de MC se encuentra fuera de estas premisas y, por lo tanto, puede considerarse que no es una obligación ética del médico el prescribirlas ([Larriviere, Williams, Rizzo y Bonnie, 2009](#)); sin embargo, la información al respecto debe otorgarse en un marco de confianza y apertura.

Justicia

El principio bioético de la justicia se erige como uno de los principales pilares sobre los que recae la reticencia al uso de MC y al MC en general; temas como justicia distributiva, equidad competitiva y trampa emergen como tópicos que vale la pena revisar. El término de justicia en el contexto bioético se refiere a dar el tratamiento apropiado, justo e igualitario a los pacientes a la luz de lo que necesitan, con el fin de evitar propiciar situaciones de desigualdad ([Beauchamp y Childress, 2012](#)).

Sobre la justicia distributiva, ha sido señalada por numerosos autores la posibilidad de que el uso de MC por un grupo de población adinerada promueva la fragmentación social, propiciando que aumente la brecha social existente, ante el mayor alcance económico de que gozarían para la adquisición de fármacos que podrían ser, en su inicio, costosos ([BMA, 2007](#); [Cakic, 2009](#); [Farah et al., 2004](#); [Maslen, Faulmuller y Savulescu, 2014](#)). Esta objeción parte de la idea de MC que proporcionen un aumento de la capacidad cognitiva verificable y que esta mejoría no dependa de la persona que lo reciba, situación que no empata con la realidad de los MC actuales. Evidentemente, cuando se disponga de esos hipotéticos MC, la accesibilidad y la asequibilidad deberán ser temas obligados a considerar. Un hecho importante a considerar con la evidencia actual es que los efectos positivos de los MC, como un aumento de la memoria, parecen ser mayores en individuos con un menor desempeño de línea base, produciendo en los individuos más competentes un efecto nulo o incluso negativo. Esto plantea una tesis interesante, y es que los MC podrían servir para disminuir la desigualdad al otorgar beneficios «proporcionales» al desempeño del individuo ([Jongh, Bolt, Schermer y Olivier, 2008](#)).

Otra línea argumentativa se da en torno a la trampa y la equidad competitiva. ¿Es justo utilizar MCF en los exámenes o en el trabajo?, ¿valen lo mismo los logros académicos al utilizar MCF?, ¿el MCF se considera trampa? Estas son solo algunas de las dudas de trasfondo ético que surgen ante el MCF y sus implicaciones en este rubro ([Bostrom y Sandberg, 2009](#); [Greely et al., 2008](#); [Schermer, 2008](#)). Es de notar que después de los potenciales efectos adversos del MCF, argumentos relacionados con la igualdad hayan sido los segundos más esgrimidos en contra de los MC, según una encuesta pública ([Goodman, 2010](#)).

En relación con el tema de la justicia, se ha hecho notar por algunos investigadores el fenómeno de la «U» invertida, de acuerdo con el cual los efectos de los MC son dependientes de la línea base y exhiben resultados no dependientes de dosis; esta

misma objeción es útil en el tópico de justicia distributiva y lo que agrega al debate se resume de esta manera: los individuos con un peor desempeño en determinada actividad son los que se beneficiarían más de los efectos positivos de los MC, mientras que los que tengan un mejor desempeño se beneficiarán poco o incluso tendrán efectos que disminuyan o afecten su desempeño de línea base (Urban y Gao, 2014; Husain y Mehta, 2011). Este es el perfil de los MC actuales y genera el cuestionamiento sobre qué tan justo es que solo algunas personas puedan verse beneficiadas por los efectos positivos de estos. Ciertamente, falta más evidencia para identificar correctamente el perfil que poseen los individuos que se benefician más con estos fármacos, y quizá esta objeción pueda ser franqueada con fármacos que sean desarrollados primariamente como MC y que por su mecanismo de acción posean efectos equiparables para diferentes individuos.

Existe evidencia que demuestra que los beneficios de los MC en determinado aspecto cognitivo (al menos los actuales) pudieran resultar en una disminución del desempeño en otros aspectos cognitivos; esto se denomina el «argumento del intercambio». Estos intercambios serían relevantes en exámenes que evaluaran únicamente el aspecto cognitivo mejorado, y en ese caso sería relevante en relación con la equidad competitiva; sin embargo, en el caso de evaluaciones donde se analizaran ambos aspectos, al menos teóricamente, no representaría un mayor atentado contra la equidad respecto a otros estudiantes. No obstante, no se sabe aún si estos efectos deletéreos en el intercambio son proporcionales respecto al beneficio otorgado que se obtiene y si estos se pueden replicar en distintas poblaciones, lo que otorga menos peso a este punto (Urban y Gao, 2013; de Jongh et al., 2008). Considero que con los efectos positivos de los MC presentes en la literatura científica, es difícil respaldar que estos representen una ventaja real en el mundo académico a la luz de la evidencia contradictoria respecto a sus beneficios. Sin embargo, esto podría cambiar en un futuro con la creación de fármacos con un perfil de efectividad mayor y mucho más estable, razón por la cual el debate en torno a este punto no es meramente ocioso.

Conclusión

La importancia del debate ético en torno al uso de MCF en la actualidad gira principalmente en torno a los efectos negativos que pudieran tener en el usuario, y cobra mayor importancia cuando se trata de una tendencia creciente entre algunos segmentos de la población, en particular estudiantes universitarios, militares e incluso médicos. El debate ético en torno a los beneficios que pudieran suponer los MC para el usuario es, en cierta medida, profiláctico, pues muchas de las consecuencias

sobre los MC que se debaten (alteración de justicia distributiva, segmentación de la población, etc.) pertenecen más a los efectos hipotéticos que conllevaría el uso de MC del futuro, con un perfil de seguridad y efectividad mayor. Sin embargo, esta no es una profilaxis vana, pues estos problemas hipotéticos pudieran cumplirse en un futuro próximo y es necesario estar preparados para ello tanto con evidencia científica como con regulación y legislación basada en esta misma.

El perfil de MC como modafinil y estimulantes es relativamente seguro en cuanto a sus efectos adversos; sin embargo, su potencial adictivo representa una objeción ética que considero es definitoria respecto a su recomendación para uso público y libre en la actualidad; esto, aunado a un cúmulo nebuloso de literatura en torno a su efectividad y a la ausencia de obligación ética del médico para prescribirlos, representan argumentos de peso para ser cautos al hacer recomendaciones respecto a su uso por el público.

Como se puede ver en diversas encuestas realizadas, la desinformación sobre la efectividad del MCF en los medios masivos de comunicación ha dejado mella en la población en general, que recurre a métodos poco seguros e incluso ilegales (estimulantes) para la adquisición de estos medicamentos. Con base en una idea errónea del beneficio que pudiera darles el uso de estos, los pacientes arriesgan su salud al consumirlos indiscriminadamente y sin supervisión médica alguna. Por lo tanto, la información emerge como un área de oportunidad para contrarrestar la desinformación perpetrada. Una población donde pudiera implementarse algún programa al respecto son los estudiantes universitarios, aunque no debería limitarse a estos últimos, pues el perfil de los pacientes que piden MC a su médico constituye un espectro mucho más amplio.

En conclusión, podemos ver que en la actualidad la tendencia de los pacientes a pedir medicamentos con propiedades de MC ha ido en aumento, y al no tratarse de intervenciones inocuas surgen numerosas objeciones éticas a su libre prescripción. En este tema considero que incluso antes que los beneficios, deben ser considerados los posibles daños que se le pueden provocar al paciente; no existe el fármaco perfecto que esté exento de efectos adversos, esto debe ponerse en conocimiento de los pacientes, y la prescripción de MC debe realizarse con cautela hasta que existan más estudios sobre los efectos a largo plazo; a corto plazo parece tratarse de algo relativamente inocuo, aunque el potencial adictivo permanece constante.

El médico carece de la obligación ética de prescribir MC de acuerdo con las obligaciones de su profesión; sin embargo, esto no significa que deban ignorarse

las peticiones de los pacientes o que, peor aún, deba de restársele importancia a las dudas de los pacientes respecto al tema.

Existen diversos aspectos éticos implicados en el uso de MCF que van más allá del contexto individual de un paciente, y que deben comenzar a considerarse en la legislación que se haga respecto a su uso, temas como la justicia distributiva y el potencial de coerción para el uso de MC en el rubro laboral o académico deben considerarse en aras de la búsqueda de igualdad social, protección de la salud integral del paciente y mejoramiento de la calidad de vida de la población.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Banjo, O. C., Nadler, R. y Reiner, P. B. (2010). Physician attitudes towards pharmacological cognitive enhancement: Safety concerns are paramount. *PLoS One*, 5(12), e14322. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0014322>
- Beauchamp, T. L. y Childress, J. F. (2012). *Principles of biomedical ethics* (7.^a ed.). London: Oxford University Press.
- BMA. (2007). Boosting your brainpower: Ethical aspects of cognitive enhancements. A discussion paper from the British Medical Association. [Accesada 11 Mayo 2017]. Disponible en: http://enhancingresponsibility.com/wp-content/uploads/2014/01/Boosting_brainpower_tcm41-147266.pdf
- Bostrom, N. y Sandberg, A. (2009). Cognitive enhancement: Methods, ethics, regulatory challenges. *Science and Engineering Ethics*, 15(3), 311–341. <http://dx.doi.org/10.1007/s11948-009-9142-5>
- Brody, H. y Miller, F. G. (1998). The internal morality of medicine: Explication and application to managed care. *The Journal of Medicine and Philosophy*, 23(4), 384–410. <http://dx.doi.org/10.1076/jmep.23.4.384.2572>
- Cakic, V. (2009). Smart drugs for cognitive enhancement: Ethical and pragmatic considerations in the era of cosmetic neurology. *Journal of Medical Ethics*, 35(10), 611–615. <http://dx.doi.org/10.1136/jme.2009.030882>
- Castaldi, S., Gelatti, U., Orizio, G., Hartung, U., Moreno-Londono, A. M., Nobile, M. y Schulz, P. J. (2012). Use of cognitive enhancement medication among Northern Italian university students. *Journal of Addiction Medicine*, 6(2), 112–117. <http://dx.doi.org/10.1097/ADM.0b013e3182479584>
- Childs, E. (2014). Influence of energy drink ingredients on mood and cognitive performance. *Nutrition Reviews*, 72(Suppl 1), 48–59. <http://dx.doi.org/10.1111/nure.12148>
- De Jongh, R., Bolt, I., Schermer, M. y Olivier, B. (2008). Botox for the brain: Enhancement of cognition, mood and pro-social behavior and blunting of unwanted memories. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(4), 760–776. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.12.001>
- Descartes, R. (2013). *El discurso del método [Discours de la méthode]* (V. B. Florian Trans.) (1.^a ed.). México D. F.: Editorial Panamericana.
- Drabiak-Syed, K. (2011). Reining in the pharmacological enhancement train: We should remain vigilant about regulatory standards for prescribing controlled substances. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 39(2), 272–279. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-720X.2011.00596.x>

- Elliott, R., Sahakian, B. J., Matthews, K., Bannerjea, A., Rimmer, J. y Robbins, T. W. (1997). Effects of methylphenidate on spatial working memory and planning in healthy young adults. *Psychopharmacology*, 131(2), 196–206.
- European Medicines Agency. (2011). Questions and answers on the review of medicines containing modafinil. [Consultado 7 Mayo 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Modafinil_31/WC500099177.pdf
- Farah, M. J., Illes, J., Cook-Deegan, R., Gardner, H., Kandel, E., King, P., . . . Root Wolpe, P. (2004). Neurocognitive enhancement: What can we do and what should we do? *Nature Reviews Neuroscience*, 5(5), 421–425. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1390>
- Farah, M. J., Smith, M. E., Ilieva, I. y Hamilton, R. H. (2014). Cognitive enhancement. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 5(1), 95–103. <http://dx.doi.org/10.1002/wcs.1250>
- Franke, A. G., Bonertz, C., Christmann, M., Huss, M., Fellgiebel, A., Hildt, E. y Lieb, K. (2011). Non-medical use of prescription stimulants and illicit use of stimulants for cognitive enhancement in pupils and students in Germany. *Pharmacopsychiatry*, 44(2), 60–66. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1268417>
- Franke, A. G., Papenburg, C., Schotten, E., Reiner, P. B. y Lieb, K. (2014). Attitudes towards prescribing cognitive enhancers among primary care physicians in Germany. *BMC Family Practice*, 15, 3. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2296-15-3>
- Giurgea, C. (1972). Pharmacology of integrative activity of the brain. attempt at nootropic concept in psychopharmacology. [Vers une pharmacologie de l'activité intégrative du cerveau. Tentative du concept nootrope en psychopharmacologie]. *Actualités Pharmacologiques*, 25, 115–156.
- Goodman, R. (2010). Cognitive enhancement, cheating, and accomplishment. *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 20(2), 145–160.
- Greely, H., Sahakian, B., Harris, J., Kessler, R. C., Gazzaniga, M., Campbell, P. y Farah, M. J. (2008). Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy. *Nature*, 456(7223), 702–705. <http://dx.doi.org/10.1038/456702a>
- Heinz, A., Kipke, R., Heimann, H. y Wiesing, U. (2012). Cognitive neuroenhancement: False assumptions in the ethical debate. *Journal of Medical Ethics*, 38(6), 372–375. <http://dx.doi.org/10.1136/medethics-2011-100041>
- Husain, M. y Mehta, M. A. (2011). Cognitive enhancement by drugs in health and disease. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(1), 28–36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.002>
- Ilieva, I., Boland, J. y Farah, M. J. (2013). Objective and subjective cognitive enhancing effects of mixed amphetamine salts in healthy people. *Neuropharmacology*, 64, 496–505. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.07.021>
- Kelley, A. M., Webb, C. M., Athy, J. R., Ley, S. y Gaydos, S. (2012). Cognition enhancement by modafinil: A meta-analysis. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 83(7), 685–690.
- Kroutil, L. A., van Brunt, D. L., Herman-Stahl, M. A., Heller, D. C., Bray, R. M. y Penne, M. A. (2006). Nonmedical use of prescription stimulants in the United States. *Drug and Alcohol Dependence*, 84(2), 135–143. S0376-8716(06)00020-2.
- Larrievre, D., Williams, M. A., Rizzo, M., Bonnie, R. J., & AAN Ethics, Law and Humanities Committee. (2009). Responding to requests from adult patients for neuroenhancements: Guidance of the Ethics, Law and Humanities Committee. *Neurology*, 73(17), 1406–1412. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181beecfe>
- Maher, B. (2008). Poll results: Look who's doping. *Nature*, 452(7188), 674–675. <http://dx.doi.org/10.1038/452674a>
- Maslen, H., Faulmuller, N. y Savulescu, J. (2014). Pharmacological cognitive enhancement-How neuroscientific research could advance ethical debate. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, 107. <http://dx.doi.org/10.3389/fnsys.2014.00107>

- McCabe, S. E., Knight, J. R., Teter, C. J. y Wechsler, H. (2005). Non-medical use of prescription stimulants among US college students: Prevalence and correlates from a national survey. *Addiction (Abingdon, England)*, 100(1), 96–106. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2005.00944.x>
- Mohamed, A. D. y Lewis, C. R. (2014). Modafinil increases the latency of response in the Hayling Sentence Completion Test in healthy volunteers: A randomised controlled trial. *PLoS One*, 9(11), e110639. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0110639>
- Muller, U., Rowe, J. B., Rittman, T., Lewis, C., Robbins, T. W. y Sahakian, B. J. (2013). Effects of modafinil on non-verbal cognition, task enjoyment and creative thinking in healthy volunteers. *Neuropharmacology*, 64, 490–495. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.07.009>
- Outram, S. M. y Racine, E. (2011). Developing public health approaches to cognitive enhancement: An analysis of current reports. *Public Health Ethics*, 4(1), 93–105. <http://dx.doi.org/10.1093/phe/phr006>
- Partridge, B. J., Bell, S. K., Lucke, J. C., Yeates, S. y Hall, W. D. (2011). Smart drugs as common as coffee: Media hype about neuroenhancement. *PLoS One*, 6(11), e28416. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0028416>
- Ragan, C. I., Bard, I., Singh, I., & Independent Scientific Committee on Drugs. (2013). What should we do about student use of cognitive enhancers? An analysis of current evidence. *Neuropharmacology*, 64, 588–595. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.016>
- Randall, D. C., Shneerson, J. M. y File, S. E. (2005). Cognitive effects of modafinil in student volunteers may depend on IQ. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 82(1), 133–139. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2005.07.019>
- Repantis, D., Schlattmann, P., Laisney, O. y Heuser, I. (2010). Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review. *Pharmacological Research*, 62(3), 187–206. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2010.04.002>
- Schermer, M. (2008). Enhancements, easy shortcuts, and the richness of human activities. *Bioethics*, 22(7), 355–363. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8519.2008.00657.x>
- Schermer, M., Bolt, I., de Jongh, R. y Olivier, B. (2009). The future of psychopharmacological enhancements: Expectations and policies. *Neuroethics*, 2(2), 75–87. <http://dx.doi.org/10.1007/s12152-009-9032-1>
- Shook, J. R., Galvagni, L. y Giordano, J. (2014). Cognitive enhancement kept within contexts: Neuroethics and informed public policy. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, 228. <http://dx.doi.org/10.3389/fnsys.2014.00228>
- Smith, M. E. y Farah, M. J. (2011). Are prescription stimulants smart pills? the epidemiology and cognitive neuroscience of prescription stimulant use by normal healthy individuals. *Psychological Bulletin*, 137(5), 717–741. <http://dx.doi.org/10.1037/a0023825>
- Storebo, O. J., Ramstad, E., Krogh, H. B., Nilausen, T. D., Skoog, M., Holmskov, M., Glud, C. (2015). Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). The Cochrane Database of Systematic Reviews, (11):CD009885. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009885.pub2>
- Teter, C. J., McCabe, S. E., Boyd, C. J. y Guthrie, S. K. (2003). Illicit methylphenidate use in an undergraduate student sample: Prevalence and risk factors. *Pharmacotherapy*, 23(5), 609–617.
- Teter, C. J., McCabe, S. E., Cranford, J. A., Boyd, C. J. y Guthrie, S. K. (2005). Prevalence and motives for illicit use of prescription stimulants in an undergraduate student sample. *Journal of American College Health*, 53(6), 253–262. <http://dx.doi.org/10.3200/JACH.53.6.253-262>
- Turner, D. C., Robbins, T. W., Clark, L., Aron, A. R., Dowson, J. y Sahakian, B. J. (2003). Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 165(3), 260–269. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-002-1250-8>
- Urban, K. R. y Gao, W. J. (2013). Methylphenidate and the juvenile brain: Enhancement of attention at the expense of cortical plasticity? *Medical Hypotheses*, 81(6), 988–994. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2013.09.009>
- Urban, K. R. y Gao, W. J. (2014). Performance enhancement at the cost of potential brain plasticity: Neural ramifications of nootropic drugs in the healthy developing brain. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, 38. <http://dx.doi.org/10.3389/fnsys.2014.00038>

- Valentino, R. M. y Foldvary-Schaefer, N. (2007). Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 74(8), 561-6, 568-71.
- Volkow, N. D. y Swanson, J. M. (2008). The action of enhancers can lead to addiction. *Nature*, 451(7178), 520. <http://dx.doi.org/10.1038/451520a>
- Wesensten, N. J. (2006). Effects of modafinil on cognitive performance and alertness during sleep deprivation. *Current Pharmaceutical Design*, 12(20), 2457–2471.