

## La Década del Cerebro (1990-2000): algunas aportaciones

Juan Francisco Martín-Rodríguez<sup>1</sup>, Norberto Cardoso-Pereira<sup>1,2</sup>  
Valério Bonifácio<sup>1,2</sup> & J. M. Barroso y Martín<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Master en Neuropsicología. Dpto. Psicología Experimental. Universidad de Sevilla.*

<sup>2</sup> *Centro de Estudos de Psicologia Moderna. Lisboa.*

<sup>3</sup> *Departamento de Psicologia Experimental. Universidad de Sevilla*

**Resumen:** Este trabajo presenta una reflexión relacionada con los cambios intelectuales, tecnológicos, políticos y sociales durante la *Década del Cerebro: 1990-2000*, y su impacto en las vidas y conquistas de los neurocientíficos clínicos. El proyecto *Década del Cerebro* fue una iniciativa patrocinada por la *Biblioteca del Congreso (LC)* y el *Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH)* de los Estados Unidos. Aquí se analizan algunos de los avances más significativos en las siguientes áreas: cerebro-conducta; neuroanatomía y neuroimagen; genética; neurobiología del desarrollo; neurotransmisores, receptores y citoquinas; neurología reconstructiva; Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas; trastornos psiquiátricos y otras enfermedades neurológicas. Para finalizar, se realiza un balance global del Proyecto *Década del Cerebro* con sus principales aportaciones. **Palabras clave:** Década del cerebro, neuropsicología, neurociencias, trastornos neurológicos.

### Main Hallmarks of the Brain Decade: 1990 to 2000

**Abstract:** This paper is a rehearsal regarding the intellectual, technological, political, and social breakthroughs that have occurred during the *Decade of the Brain: 1990 to 2000*, and its impact on clinical neuroscientists lives and accomplishments achieved. The *Congressional Library (CL)* and the *National Institute of Mental Health (NIMH)* of the United States promoted the Decade of the Brain project. Here we conduct an analysis upon the most important hallmarks achieved within the several neuroscience fields: the brain-behaviour relationship, neuroanatomy and brain imaging, developmental neurobiology, neurotransmitters, receptors and cytokines, reconstructive neurology, Alzheimer and others neurodegenerative diseases, psychiatric disorders, and other neurological conditions. At last, we assess the overall success of this project. **Key words:** Brain Decade, neuropsychology, neurosciences, neurological diseases.

### ***Precursores de la década del cerebro***

En 1988 se publica un documento inicial a espensas del *Consejo Asesor del Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS)* de los Estados Unidos, titulado *Década del Cerebro; Respuesta a través de la investigación científica*. Este informe proporcionaba evidencias concretas de la posibilidad de prevenir, curar, o aliviar, un gran número de desórdenes neurológicos que afectaban a un amplio número de personas si las investigaciones en este tipo de trastornos fueran financiadas adecuadamente. El *Consejo Nacional Asesor de Salud Mental* también prepara un documento al mismo tiempo que el anterior: *Aproximándonos al siglo XXI: oportunidades del NIMH para las investigaciones en neurociencias*. Se identificaron 50 cuestiones de especial relevancia para responder en la década venidera. En Junio de 1990, el NINDS redacta un *Plan de Implementación: Década del Cerebro*. Éste incluía catorce categorías de enfermedades graves por las cuáles se auguraba dentro del campo de la investigación neurobiológica un gran avance incipiente. (Tandon, 2000).

Las Neurociencias, debido a su complejidad y escaso empuje social, han sido una disciplina relegada a un segundo plano en anteriores décadas, por lo que la escasez de aportaciones era la tónica dominante. Por tanto, se necesitaba un empuje de grandes magnitudes e impacto político, científico, económico, y social, que devolviese a estas especialidades su papel primordial dentro de las disciplinas científicas del siglo XXI. En este punto ocupa un papel fundamental la figura del congresista de los Estados Unidos *Silvio Conti* que, recogiendo la recomendación de los líderes de la comunidad neurocientífica, fue la fuerza motivadora en el *Congreso* para acelerar la legislación favoreciendo la *Década del Cerebro*. Parte del mecanismo acelerador fue la creación de un grupo de presión, el "*National Committee for Research in Neurological and Communicable Disease*" que estaba formado por una mezcla de sociedades cada una con un interés particular en distintas alteraciones neurológicas -parkinson, síndrome de Von Hippel-Lindau, neurofibromatosis, Alzheimer, etc...-. Todos se unirían hacia la consecución de metas comunes: *incrementar* la implicación política y social en la investigación neurocientífica, *desarrollar* sistemas de inversión federales, y *concienciar* a la opinión pública acerca de la importancia de las enfermedades neurológicas y neuroquirúrgicas (Laws, 2000; Jones & Mendell, 1999).

La Década del Cerebro sucede a la Década del Espacio (con el logro tangible de la consolidación en los viajes espaciales), y precede a la Década del Comportamiento, que es donde nos encontramos en este momento.

### ***Proclamación de la ley***

El objetivo primordial de la *Década del Cerebro* es el de dar cuerpo a los objetivos propuestos en la resolución 174 del Congreso “*House Joint Resolution*” (National Institute of Mental Health, 1989). Destacando, en resumen, los siguientes datos: 1) estima que 50 millones de americanos quedan afectados cada año por desórdenes y trastornos relacionados con el cerebro, incluyendo enfermedades mentales graves; enfermedades hereditarias y degenerativas; accidentes cerebrovasculares; epilepsia; adicciones; lesiones resultantes de acontecimiento prenatales, de ambientes neurotóxicos y por traumas; habla, lenguaje, audición y otros desórdenes cognitivos; 2) el tratamiento, rehabilitación, y coste, relativos a las secuelas y discapacidades que afectan a pacientes que sufren un daño cerebral representan un gasto total de 305 mil millones de dólares anuales; 3) existen avances en investigaciones sobre el cerebro, y también en los tratamientos efectivos para los trastornos y discapacidades que afectan al mismo; 4) la revolución tecnológica que ocurre en las neurociencias (PET, RMNf, etc...) permite a los investigadores observar el cerebro humano de manera no invasiva, en vivo, y con una exquisita riqueza de detalle, definiendo los sistemas cerebrales que están implicados en trastornos específicos y discapacidades, estudiando la bioquímica neuronal, esclareciendo las bases fisiológicas de la conducta, así como empezando a entender las complejas estructuras subyacentes a la memoria; 5) los avances en matemáticas, física, ciencia computacional, y tecnología de neuroimagen, han hecho posible la iniciación de un importante trabajo en imaginería de la función y patología cerebral, creando modelos de las redes neurales y estimulando sus interacciones dinámicas; 6) los descubrimientos básicos a niveles moleculares y celulares sobre la organización del cerebro clarifican el papel del éste en la traducción del evento neurofisiológico a conductas, pensamiento, y emoción; 7) la biología y la genética molecular dan como resultado estrategias efectivas en la prevención de diferentes formas de retraso mental contribuyendo a prometedores avances en el estudio de las enfermedades neurológicas heredadas -enfermedad de Huntington, enfermedades mentales, así como los trastornos afectivos-; 8) la capacidad de trazar el sistema de circuitos bioquímicos de los neurotransmisores y neuromoduladores permitirán diseños racionales de potentes medicamentos con mínimos efectos adversos que actuarán en

déficits neuroquímicos específicos asociados a trastornos tales como la enfermedad de Parkinson, esquizofrenia y enfermedad de Alzheimer; 9) la incidencia de trastornos neurológicos, psiquiátricos, psicológicos, cognitivos, y discapacidades sufridas por las personas mayores incrementarán en el futuro por un aumento de esta población; 10) los estudios del cerebro y del sistema nervioso central contribuirán no sólo al alivio de los trastornos neurológicos, psiquiátricos, psicológicos y cognitivos, sino también en el tratamiento de la fertilidad e infertilidad, enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas y parasitarias, enfermedades del desarrollo e inmunológicas, así como también una comprensión de los factores conductuales que subyacen a las causas de múltiples enfermedades; 11) el sistema nervioso central e inmunológico son sistemas de señales que sirven a todo el organismo y que presentan conexiones directas entre ambos -los estudios de los efectos modulatorios que cada sistema tiene sobre el otro mejorará nuestro conocimiento de enfermedades tan diversas como los trastornos psiquiátricos graves, SIDA, y enfermedades autoinmunes-; 12) los descubrimientos recientes nos han revelado importantes hallazgos acerca de por qué las personas abusan de las drogas, cómo el abuso de sustancias afecta a la función cerebral conduciendo hasta la adicción y cómo algunas de estas drogas causan daños cerebrales permanentes; 13) el estudio del cerebro requiere esfuerzos multidisciplinarios de tan diversas áreas como la fisiología, bioquímica, psicología, psiquiatría, biología molecular, anatomía, medicina, genética y otras muchas disciplinas. Se debe trabajar multidisciplinariamente hacia metas comunes para una mejor comprensión de la estructura del cerebro sano como en condiciones patológicas.

La presentación pública de la *Década del Cerebro* ocurre el 17 de Julio de 1990, por el entonces presidente de los Estados Unidos de Norteamérica George Bush. Pronto alcanza la primera plana en el plano académico internacional. La proclamación presidencial 6158, en que se declara la década iniciada el 1 de Enero de 1990 como década del cerebro, se centró en cuatro puntos principales: (1) *el incremento en la incidencia de enfermedades cerebrales y mentales de tipo degenerativo, traumático y congénitas;* (2) *los avances tecnológicos en microscopía y neuroimagen;* (3) *avances conceptuales para la comprensión de algunos procesos patológicos así como en el desarrollo de otras ciencias básicas, como por ejemplo la genética o la bioquímica, y* (4) *avances en disciplinas intermedias como la biología molecular o la genética molecular.* Se hacía referencia también, en este discurso, al capítulo de la drogadicción y de la farmacodependencia. (Cardenas & Lamprea, 2003).

A raíz de ello comenzó una cadena de reacciones por todo el mundo. La *Federación Mundial de Sociedades Neurológicas y Neuroquirúrgicas*, diferentes gobiernos nacionales, y algunas sociedades científicas también adoptaron la década de los 90 como la “*Década del Cerebro*”, incluyendo a la Comunidad Europea y a diferentes países asiáticos (Blakemore, 2000). El Gobierno de Japón se decidió por una nueva iniciativa neurocientífica invirtiendo un total de 125 millones de dólares, con posibilidad de multiplicarse por seis en los 5 años siguientes (Normile, 1997). En noviembre de 1998, la *Academia China de las Ciencias* aprobó el establecimiento del *Instituto Chino de Neurociencia (CIN)* el cual fue creado a partir del famoso *Instituto de Investigaciones del Cerebro de Shanghai* con un capital inicial de 300.000 dólares con un plus anual de 100.000 (Mervis, 1999). El Gobierno de la India anunció la creación de un *Instituto Nacional de Investigación del Cerebro* el cuál está obteniendo grandes resultados (Tandon, 1999). En los Estados Unidos se crea un nuevo instituto, el “*Neuroscience Institute*”, abierto en octubre de 1995 por el premio Nobel Gerald Edelman en La Jolla, California, como un refugio donde científicos de todo el mundo podrían discutir nuevas vías de investigación con otros colegas durante un cierto periodo de tiempo (Cohen, 1999).

Con este estado de cosas, en los últimos años se han sucedido grandes acontecimientos en torno al SNC, hasta el punto de que este periodo no se cierra, sino que ha abierto un inmenso campo para el futuro.

### *Avances de la década del cerebro*

Cada año, durante la *Década del Cerebro*, se ha tratado un aspecto diferente de los trastornos neurológicos que afectan la salud pública. Bajo esta idea, se han ido desarrollado programas novedosos acerca del daño cerebral, epilepsia, tumores cerebrales, investigaciones en demencia, y una variedad de iniciativas que de otra manera no hubieran ocurrido (Laws, 2000). Se han producido grandes avances en el campo de la genética, neuroimagen, neurobiología del desarrollo, neurocirugía y en la neuroquímica.

Lo que seguidamente se describe es un resumen de los descubrimientos de mayor impacto en cada uno de estos enfoques durante esta *Década*

***Relación cerebro-conducta***

Los progresos habidos en neurobiología y en psicología en los últimos años, han favorecido una aproximación entre ambas disciplinas, especialmente en determinadas áreas de cada una de ellas. Esta aproximación ha dado lugar a una nueva área de trabajo que se ha denominado Neurociencia Cognitiva (León-Carrión, 1995). De acuerdo con Albright et al. (2000), la última década del siglo XX ha visto el desarrollo en este campo de trabajo como un esfuerzo por comprender cómo el cerebro representa los sucesos mentales. La psicología provee la agenda para las ciencias del cerebro y plantea las cuestiones sobre la actividad mental que nosotros, en última instancia, queremos tratar.

La elaboración de hipótesis explicativas sobre la relación cerebro-comportamiento, ha empezado a alcanzar niveles de gran complejidad. Dos grandes áreas han sido de gran importancia durante esta década: 1) la neuroanatomía funcional y 2) la Psicología Fisiológica. Los estudios desarrollados en vivo, han permitido analizar los efectos de la estimulación, lesión, o interferencia temporal del funcionamiento de determinadas estructuras sobre comportamientos específicos. Destacan los papeles atribuidos a la Etología y a la Psicología Experimental. Ésta última ha sido fundamental en el estudio relación cerebro-conducta, sobre todo en los hechos sobre el estudio de las funciones mentales específicas (p.ej. producción del habla). El conocimiento cada vez más exhaustivo de la "circuitería" del sistema nervioso, proporciona además, fundamento para el estudio neuroquímico descriptivo, paralelo a la descripción comportamental (Wagemans et al., 2001; Cardenas & Lamprea, 2003). Se han diseñado multitud de estudios en los cuales se registra el funcionamiento psicológico con las últimas técnicas de neuroimagen. Otros estudios introducen nuevas técnicas para ayudar a sortear algunos de los problemas con los métodos convencionales de neuroimagen, -estimulación magnética transcraneal, adaptación en RMNf, análisis de las vías de actividad del cerebro-. Algunos autores intentan esbozar nuevos campos de trabajos teóricos para comprender los problemas ya clásicos como toma de conciencia y reconocimiento de caras (Wagemans et al., 2001).

Característico de esta década fue el abordaje ínter y transdisciplinario del estudio del cerebro, señalado como un objetivo primordial en esta década. Se evidenció que la aproximación multisistémica es el camino más prometedor para la consecución de explicaciones coherentes, adecuadas a la realidad empírica, y consistente con las posiciones filosóficas subyacentes a los marcos teóricos empleados (Cardenas & Lamprea, 2003). La mayoría de investigaciones abogaban por la convergencia de diferentes

acercamientos: estudios neuropsicológicos de sujetos con daño cerebral, neuroimagen funcional con resolución espacial y temporal alta, etc. También se han conseguido grandes éxitos usando diversos acercamientos metodológicos (sobre todo las técnicas de neuroimagen funcionales), así como detallados modelos funcionales de operaciones mentales (Wagemans et al., 2001).

La Psicología está en este momento histórico particular, manifestando precisamente este proceso. En 1992 (Cardenas & Lamprea, op.cit.), ya era popular (y hoy en día es considerada ya como un clásico) la frase de Eric Kandel: "quizá la frontera final de la ciencia – su último desafío – sea la comprensión de las bases biológicas de la conciencia y de los procesos mentales por medio de los cuales percibimos, actuamos, aprendemos y recordamos." Con esta aseveración la neurociencia reclamaba para sí la hegemonía de los territorios de la mente. En 1995 (Cardenas & Lamprea, op.cit.), Kandel, Jessell, y Schwartz, en su libro "*Essentials of Neural Science and Behavior*", plantean que el estudio de la Psicología sólo puede ser considerado como sólido si se desarrolla desde el marco de una neurociencia comportamental. Ramas de la psicología, tales como la Neuropsicología, la Psicobiología, la Psicofarmacología, la Psicología Cognitiva e incluso algunas vertientes de la Psicología comportamental, han aceptado este desafío del trabajo inter y transdisciplinario.

Como ejemplo del impacto que los temas neurocientíficos poseen dentro de las distintas disciplinas psicológicas es el caso que se da en la actualidad en el área de los recursos humanos. En el proceso mismo de selección de empleados está empezando a ser usual la utilización de pruebas neuropsicológicas (habilidades de destreza bimanual y dominancia cerebral, por ejemplo), neurofisiológicas (velocidades de conducción neuronal, etc...) (Cardenas & Lamprea, 2003).

Se han aportado también nuevos datos sobre la memoria, como los publicados en "Science", en el que se desmitifica el papel del "*Long Term Potentiation*" (LTP) (Malenka & Nicoll, 1999) en la generación de la memoria espacial. Otra publicación, "*Nature Neuroscience*" (Oct-99), destaca que científicos de los *Institutos Nacionales de Salud* americanos, han comprobado que el cerebro humano no concluye su maduración hasta la edad adulta (Sowell et al., 1999). Durante la pasada década, los estudios de almacenes de memoria han estado caracterizados por el intento de trazar el mapa de la biología molecular que interviene en la plasticidad sináptica. Éstos se basaron en los sistemas de memoria que emergieron en la psicología cognitiva de la década de los 80. Es conveniente dividir el estudio de la memoria en dos partes: 1) el problema de los sistemas de memoria, el cual se preocupa de dónde se almacena las diferentes

memorias en el cerebro; y 2) el problema molecular de la memoria, el cual trata de ver cómo las memorias se almacenan en diferentes partes del mismo (Albright et al., 2000). Uno de los avances de la pasada década ha sido la amplia documentación obtenida que permite afirmar que la memoria procedimental tiene muchos subcomponentes, y que fundamentalmente todos los sistemas cognitivos – siendo ellos perceptivos o motores – conllevan una gran variedad de sistemas neuronales diferentes que podrían ser capaces de almacenar diferentes tipos de memoria procedimental. Por ejemplo, en varios tipos de aprendizaje motor interviene al cerebelo. Recientes estudios indican que el cerebelo probablemente tiene funciones que van más allá de participar únicamente en el aprendizaje motor; tales como en el aprendizaje asociativo de palabras (Fiez et al., 1992), en el aprendizaje de laberintos táctiles (Van Mier et al., 1995), y en la percepción de intervalos de tiempo entre estímulos sucesivos (Ivry et al., 1998). Respecto a la memoria declarativa, los estudios con animales apoyaron la idea que las estructuras del lóbulo temporal medial llevan a cabo un proceso gradual de reorganización y estabilización, cambiando la organización de las diferentes representaciones corticales, quizás ligado a las regiones corticales separadas que almacenan memoria de un evento completo (Alvarez & Squire, 1994; McClelland et al., 1995). Después de que haya pasado suficiente tiempo, la formación hipocampal no sería necesaria para el apoyo en el almacenaje o la recuperación de la memoria declarativa (Squire & Alvarez, 1995). En ambos sistemas de memoria, la MLP difiere de la MCP no sólo en el tiempo transcurrido, sino también en los mecanismos moleculares. La MLP, pero no la MCP, requiere la síntesis de nuevas proteínas (Yin & Tully, 1996; Kandel & Pittenger, 1999). Los estudios durante la pasada década (*Drosophila*, *Aplysia*, roedores, etc) sugieren que el monofosfato de adenosin cíclico (AMPC), proteinkinasa A (PK-A), y la proteína fijadora del elemento de respuesta a AMPC (CREB, “cAMP response binding”) están fundamentalmente implicados en la conversión de la MCP a MLP tanto para la memoria declarativa, como no declarativa. (Kandel et al., 2001).

En lo que concierne a las funciones ejecutivas, durante la última década ha habido un renovado interés entre psicólogos y neurocientíficos debido a la utilización de las técnicas de neuroimagen funcional. Gracias al uso de estas técnicas, uno de los modelos más utilizados para explicar estas funciones, el de Norman y Shallice (Norman & Shallice, 1986; Norman & Shallice, 2000), ha sido ampliado y adaptado por los mismos autores recientemente: las versiones iniciales planteaban el Sistema Atencional Supervisor (SAS) como una entidad única, recientemente indican que en este sistema participaría al menos 8 subsistemas diferentes en los que se



incluirían memoria operativa, monitorización, rechazo de los esquemas inapropiados, generación espontánea de esquemas, establecimiento de metas, etc... (Shallice, 2002). Estos mismos autores reclaman la necesidad de objetivación – mediante técnicas de neuroimagen - de la influencia de las variables emocionales en la actividad cognitiva como uno de los hallazgos más esperanzadores en el entendimiento de la conducta humana (Periáñez & Barceló, 2004).

Producto de estos nuevos éxitos interdisciplinares son los descubrimientos en relación a la correspondencia entre sucesos neuronales y preceptuales, el papel del contexto en el procesamiento perceptivo, el substrato neuronal de la atención y la toma de decisiones, la plasticidad de las representaciones sensoriales adultas, y el papel de tal en el aprendizaje perceptivo y sensorio-motor espacial (Albright et al., 2000). Dentro de la atención visual, a saber, el sistema del primate tiene una capacidad limitada de procesamiento de información. Un área apasionante de la investigación en los 90 ha sido la de tratar los medios y condiciones bajo los cuales esta capacidad limitada – en atención visual - es distribuida dinámicamente (aplicación de recursos atencionales). El trabajo en esta área ha revelado dos tipos básicos de fenómenos atencionales, los cuales se sospecha que podrían tener sustratos neuronales distintos. El primer fenómeno, conocido como “facilitación atencional”, es el procesamiento mejorado de un estímulo cuando aparece en un lugar previamente atendido. Las primeras investigaciones del efecto de lesiones cerebrales focales en humanos implicaron el lóbulo parietal en este fenómeno. Otros efectos facilitadores similares han sido investigados para otras áreas visuales (Spitzer et al., 1988; McAdams & Maunsell, 1999). El otro efecto básico atencional se conoce como “selección atencional”. Este efecto se da cuando un estímulo objetivo es seleccionando de entre otros estímulos que están compitiendo por la atención. Estudios fisiológicos están empezando a identificar los mecanismos subyacentes de la selección atencional (Albright et al., 2000).

### ***Neuroanatomía y Neuroimagen***

Podemos afirmar que la Neuroanatomía ha conseguido en esta década sobrepasar el nivel descriptivo-histológico gracias a la utilización de las últimas técnicas de neuroimagen y al trabajo conjunto con la Neurofisiología. Los estudios realizados en esta área se han organizado en torno a dos grandes áreas: 1) la descripción celular y subcelular de los elementos responsables por el funcionamiento neuronal; y 2) el seguimiento pormenorizado de vías de comunicación neural. Estas dos áreas han repercutido en todas las demás áreas desde la Neuroembriología

hasta la Psicología fisiológica;(Cardenas & Lamprea, 2003;León-Carrión, 1995).

Gracias a los avances tecnológicos en otras áreas se han diseñado nuevas técnicas para el estudio del cerebro, de alta precisión temporal y espacial, a la vez que menos invasiva. Dentro de ellos podemos mencionar tanto nuevos desarrollos tecnológicos, cuanto mejoras en la precisión de técnicas ya conocidas, ejemplos de esto serían microscopía confocal, resonancia magnética funcional, microdiálisis in vivo, voltametría, magneto-encefalografía, “patch clamp” y “voltage clamp”, tomografía por emisión de positrones, electroencefalografía digital, entre otras. El desarrollo de la Inmunología y de la Toxicología ha permitido el desarrollo de nuevas armas de investigación como inmunotoxinas de alta selectividad, inmunomarcadores, hibridización in situ, y otros inmunoensayos que son ampliamente utilizados a diario en el trabajo en neurociencia (Cardenas & Lamprea, 2003).

El desarrollo de la informática y la computación ha tenido gran impacto en el conocimiento del sistema nervioso. Se han podido realizar simulaciones que van desde la interacción droga-receptor, hasta a nivel general del comportamiento cognoscitivo de un animal. Otro campo prometedor es el de la inteligencia artificial, como ejemplo del intento de simular sistemas biológicos. Esta influencia no es solo unidireccional, sino que el conocimiento del sistema nervioso ha permitido desarrollar computadoras más potentes. Durante los inicios de la cibernética, existía la idea implícita de que el cerebro poseía un funcionamiento serial. Posteriormente, sin embargo, se hizo claro que una de las grandes ventajas del funcionamiento del cerebro sobre el de los computadores era la posibilidad de presentar un tipo de procesamiento en paralelo. En estos momentos se continúa trabajando bajo esta perspectiva (León-Carrión, 2002; Cardenas & Lamprea, 2003).

Una cooperación interdisciplinaria entre los científicos cognitivos y los expertos en neuroimagen han proporcionado abundante información acerca del funcionamiento del cerebro humano normal (Goldman-Rakic, 1992; Wickelgren, 1997; Ungerleider, 1995; Ackerman, 1992; Nyberg et al., 1996; Haxby, 1996; Frackowiak et al., 1996; Jones & Mendell, 1999). Contrariamente a la creencia inicial de la localización específica de funciones en regiones discretas del cerebro, ahora se sabe que la mayoría de funciones están ampliamente distribuidas (al menos 3 docenas de áreas han sido identificadas como envueltas sólo en la función visual). Las funciones más complejas como lenguaje y memoria surgen de actividad simultánea entre muchas áreas ampliamente separadas del cerebro. Incluso más asombrosamente, se ha encontrado que áreas hasta ahora

insospechadas, juegan un importante papel en una gran variedad de funciones (Albright et al., 2000). Se ha generado una enorme cantidad de información en relación con las áreas del cerebro y los circuitos neuronales involucrados en funciones mentales superiores como la memoria, atención, emoción, lenguaje, etc. utilizando diversas técnicas como PET, MRIf, magneto-encefalografía y aspectos relacionados con EEG (Gabrieli et al., 1997; Frith et al., 1991; Gevins, 1995; Schacter & Wagner, 1999; Malenka & Nicoll, 1999; Frackowiak, 1998; Morris et al., 1998). Es obvio que, utilizando diversas técnicas de neuroimagen con ventajas específicas de resolución espacial y temporal, en el futuro se podrá obtener un dibujo mas comprehensivo del funcionamiento del cerebro humano tanto en la salud como en la enfermedad (Tandon, 2000).

Todas estas técnicas citadas, incluyendo el uso de técnicas ultrasónicas sofisticadas como el método doppler, han ofrecido más imágenes del sistema nervioso y de los efectos de procesos patológicos de lo que podríamos haber soñado hace unos años (Howard, 1994). La espectroscopia de RMN ha dado información incalculable sobre los cambios metabólicos normales y patológicos en el cerebro, así como también ha permitido visualizar la actividad de los neuroreceptores directamente. Esto ha incrementado exponencialmente nuestro conocimiento abriendo muchas puertas, tales como el desarrollo de fármacos personalizados, (Oldham, s/ fecha). La neurorradiología interventiva tiene mucho más que dar, no solo en el tratamiento de aneurismas intracraneales. Se atribuye gran potencial a las técnicas neurofisiológicas clínicas avanzadas en el campo del diagnóstico. Se han diseñado nuevos y mejorados métodos de cuidado intensivo que han salvado a muchos pacientes que hubieran muerto de daño cerebral o hubieran sufrido un trastorno incapacitante severo (Walton, 1998).

El “*Proyecto del Cerebro Humano*” (“*The Human Brain Project*”) ha tenido como objetivo crear bases de datos integradas sobre todos los aspectos que componen las Neurociencias –desde el nivel molecular hasta el conductual-, facilitando el trabajo de investigación gracias a un acceso a la información más accesible. Este proyecto ha unido a numerosos científicos del mundo a través del apoyo del consorcio de las agencias de fondos norteamericanas. Esto ha dado luz a una completamente nueva disciplina de neuroinformáticos (Frackowiak, 1998; Smith & Jonides, 1999; Shepherd et al., 1998). Se espera que este esfuerzo produzca herramientas tales como mapas tridimensionales computerizados y modelos de estructura, conectividad, psicología, farmacología, bioquímica y biología molecular del cerebro humano, de primates y ratas, Estos datos

estarán disponibles vía ordenador en combinación con las investigaciones informáticas de vanguardia (Smith & Jonides, 1999).

Sin embargo, existen autores que no se muestran totalmente conformes con el uso que se ha dado a las técnicas de neuroimagen funcional durante la pasada década. Para Kotz, (2000), la principal barrera que encuentra el uso continuado de las técnicas de neuroimagen funcional radica dentro de la propia Neurología. Este colectivo se encuentra bastante cómodo usando técnicas de neuroimagen anatómicas y no se les presentan la necesidad de usar las de tipo funcional. El SPECT afronta una barrera adicional, que es la administración sanitaria, la cual exige que para introducir nuevos procedimientos en el sistema sanitario debe ser más barato y efectivo que otras opciones disponibles (Kotz, 2000).

Al mismo tiempo otros autores señalan la dificultad y problemas asociados con el uso de técnicas de neuroimagen como un recurso para la localización de funciones. El principal problema versa en torno a la interpretación de estas pruebas: debido a la enorme complejidad del calibrado de imagen de los aparatos y naturaleza subjetiva de los parámetros (valores de los colores, intensidad, etc.), no sólo las interpretaciones variarán, sino que la imagen de ellas mismas cambiará de un laboratorio a otro. En la situación experimental en la que se pide al paciente que ejecute una tarea cognitiva o motora, hay áreas cerebrales que se activan e inhiben simultáneamente. Cuando esto se compara con la situación “piensa en blanco”, se suele interpretar como que en la zona “*encendida*” es dónde se da la actividad, mientras que en las zonas “*apagadas*” no se dan. Estos estudios no tienen en cuenta que la inhibición de una parte del cerebro tiene un efecto sobre la totalidad del funcionamiento del sistema neural completo. Así que el acercamiento de buscar en los escáneres del cerebro aquellas partes que estén activas e ignorando las inactivas da un sentido falso a la totalidad del funcionamiento del cerebro. Incluso este argumento olvida el punto de que áreas que no están activas pueden de hecho estar haciendo algo, inhibiendo (Greenberg, 2002).

### ***Genética***

Esta década ha presenciado una revolución en el conocimiento de las moléculas del cerebro y de sus funciones. La revolución de la genética y tecnología del ADN ha llevado al estudio de los genes que controlan el desarrollo y funciones del sistema nervioso, así como los genes cuyas mutaciones provocan disfunción cerebral. Los progresos en biología estructural han dado estructuras tridimensionales de muchas de las

proteínas codificadas por estos genes, ofreciendo nuevas posibilidades para el desarrollo de fármacos (Tandon, 2000).

Mientras el trazo del mapa del genoma humano (el proyecto HUGO) avanza rápidamente a través del esfuerzo colaborador internacional, se van conociendo día a día la localización de un nuevo gen o la caracterización y secuenciación de los ya descubiertos. Estos descubrimientos nos están aproximando hacia la identificación de la causa última de muchos trastornos: distrofia miotónica, corea de Huntington y varias ataxias cerebelosas incluyendo la enfermedad de Machado-Joseph (Walton, 1998), así como de los factores genéticos responsables por la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, esclerosis amiotrófica lateral, enfermedades por priones (Hardy & Gwinn-Hardy, 1998) y enfermedad de Wilson (Oldham, s/ fecha).

Los análisis de mutaciones del ADN están ya disponibles para el diagnóstico de muchos trastornos tales como enfermedades mitocondriales y desórdenes asociados con trinucleótido expandido repetido (Swanson, 1995). Podríamos anticipar que para algunas enfermedades pronto se descubrirán tratamientos efectivos, bien a través de terapia genética, o bien a través de algunos otros recursos, tales como trasplantes celulares y la limitación del defecto genético (Walton, 1998; Martin, 2002).

En el control de la epilepsia, se han localizado más de 40 genes asociados con ésta tanto en el ratón como en el ser humano. Los genes mutantes encontrados en extrañas formas de epilepsia codifican proteína relacionadas con una diversidad de canales iónicos, canales de sodio o potasio dependientes de voltaje, o dependientes de ligando. Se han identificado genes que codifican los canales iónicos del sistema nervioso y más recientemente se ha definido la primera estructura tridimensional de un canal iónico (potasio). Se ha refinado y ampliado el mapa del gen de la epilepsia con nueva información respecto a las convulsiones neonatales familiares benignas, la enfermedad de Unverricht-Lundborg con retraso mental progresivo y epilepsia mioclónica juvenil. Esta información promete prever nuevos objetivos moleculares para los fármacos antiepilépticos (Tandon, 2000). Desde el punto de vista de la neurocirugía, a través de imaginería computerizada de alta sofisticación, los neurocirujanos poseen ahora la capacidad de obtener imágenes tridimensionales del foco epiléptico, de una lesión cortical y de electrodos que permiten el trazo de mapas cerebrales de la distribución y propagación de la descarga epiléptica. Esto hallazgos permiten a los neurocirujanos atender a los pacientes más eficazmente (Laws, 2000).

Pero, quizás, más importantes que los avances técnicos son los avances conceptuales. En el concepto de células madres del sistema nervioso

subyace los aspectos más apasionantes para la década venidera (Fraichard et al., 1995; Okabe et al., 1996). El trabajo realizado por Hüttner en el laboratorio de McKay del *Instituto Nacional de Salud* de los Estados Unidos sobre células madres, en el cual han sido extraídas de un paciente sometido a lobectomía por epilepsia en el área subependimal, demuestra la capacidad para cultivar células madres de un paciente adulto y comprueba que estas células pueden llegar a hacer conexiones sinápticas (Laws, 2000). León-Carrión (2003) añade que un hecho realmente importante para la neuropsicología es que en los mamíferos adultos existen células madre neuronales que están continuamente generando nuevas neuronas: la zona subventricular del ventrículo lateral, y las capas subgranulares del giro dentado hipocámpico (Tanapat et al., 1999; Lois & Alvarez-Buylla, 1994; Kosaka & Hama, 1986; Cameron et al., 1993). Esta capacidad regenerativa parece estar regulada por la interacción con el medio, por lo que la dependencia de la neurogénesis de factores neuropsicológicos es de primera magnitud.

Las implicaciones de estos nuevos avances relativos a las células madres y su plasticidad son de extrema importancia (Laws, 2000). Ya se van notando en las diferentes disciplinas neurocientíficas, sobre todo en las relacionadas con la clínica y el tratamiento del daño cerebral. Se prevee un cambio paradigmático en el quehacer de los profesionales que la componen (León-Carrión, 2003).

También se ha conocido a finales del milenio pasado que el genoma mitocondrial puede transmitir enfermedades neurológicas y gran cantidad de investigación se enfoca en el desarrollo de un mayor entendimiento de este proceso. Un gran grueso de la investigación se ha dirigido a identificar la base genética de la neoplasia y otras formas de enfermedades neurológicas. También se posee gran conocimiento sobre la plasticidad presente cuando los axones P2 crecen rodeando al bulbo olfativo, la búsqueda de objetivo para la conexión y el dibujo de su movimiento (Laws, 2000).

Como afirma León-Carrión (op.cit.), estos hallazgos en genética están planteando nuevos retos a los psicólogos y neuropsicólogos, siendo el papel de estos últimos aportar los conocimientos sobre la función cerebral humana.

Con el Proyecto de Genoma Humano, se espera encontrar el producto del gen en cada enfermedad genética, aunque todavía este es un terreno casi virgen debido a la complejidad de la herencia y la potente sofisticación que requiere la terapia genética (Rowland, 2000).

### ***Neurobiología del Desarrollo***

El conocimiento del desarrollo neural ha avanzado de manera espectacular durante la pasada década. Se han obtenidos avances importantes en los siguientes procesos fundamentales del desarrollo: inducción de la placa neural; regionalización del tubo neural a lo largo de las astas dorsoventrales y anteroposteriores; generación de neuronas y glías desde precursores multipotenciales; apoptosis de la muerte celular; migración neuronal; orientación de los axones hasta sus objetivos; y formación de sinapsis (Jessel & Sanes, 2000). En este apartado se desarrolla los avances más significativos en dos áreas: el desarrollo genético y neural, y la plasticidad cerebral.

### ***Desarrollo genético y neural***

Se han dado grandes progresos durante la última década en la comprensión de las bases genéticas del desarrollo del complejo circuito neuronal durante el desarrollo embrionario y fetal (Zinn & Schmid, 1999).

Se ha descubierto que un conjunto de células surgen de la proliferación de la llamada células progenitoras neurales. Se han identificado células multipotenciales en el sistema nervioso central de los vertebrados, así como los diferentes factores que intervienen en su diferenciación tanto en neuronas como en glías (McKay, 1997). Tales factores han sido aplicados a la terapia génica: los experimentos con animales han demostrado la habilidad de tales células en transformarse en neuronas cuando se implantan dentro de un cerebro adulto, cuando nuevas esperanzas hacia el trasplante neural (xenotransplantes) (Steele & Aunchincloss, 1995; Pakzaban & Tsacson, 1994; Dunnet & Bjorklund, 1994; Bach, 1998). Otras técnicas han sido desarrolladas para aislar y multiplicar grandes poblaciones de progenitores neurales, haciendo posible generar tipos particulares de neuronas en un tubo de ensayo. Esto eleva las esperanzas para el uso terapéutico de tales células de cara a reemplazar neuronas perdidas debido a condiciones patológicas como traumas, degeneración, accidente vascular, etc. Del mismo modo, se han identificados proteínas específicas, las cuales guían a los axones de las neuronas en desarrollo para alcanzar su objetivo específico. Se ha hipotetizado con la posibilidad de aplicar estos hallazgos en el desarrollo de estrategias que permitan el crecimiento de fibras a través de un área dañada en la médula espinal (Tandon, 2000).

***Plasticidad Cerebral***

Los investigadores durante esta década han desvelado una mayor plasticidad en el cerebro, mucho más de lo que se conocía hasta la fecha. En realidad, el mito de que el cerebro adulto no tiene la capacidad de regenerarse ha sido ampliamente refutado (Faweett & Geller, 1998; Berger, 1998; Gould et al., 1999).

Mientras que la mayoría de la plasticidad reside a nivel de la sinapsis, recientes evidencias revelan que podrían estar envueltas otras estructuras, por ejemplo, espinas de las dendritas, siendo un factor muy estudiado el cambio de concentración de calcio intracelular (Segal & Andersen, 2000). Experimentos con animales ha mostrado que durante la creación de huella mnésica en la vida adulta, aparecen nuevas neuronas en el hipocampo (Gould et al., 1999). El receptor de glutamato (NMDA) juega un papel crucial en este proceso.

Una vez que se conozcan completamente los mecanismos moleculares responsables del desarrollo de los circuitos cerebrales, será posible activar selectivamente el sistema de circuitos disfuncional de los individuos con deficiencias sensoriales en la adultez, seleccionando genes selectivamente hacia la región apropiada del cerebro o de la espina dorsal (Tandon, 2000).

La plasticidad de ciertas partes del cerebro es uno de los más apasionantes, y potencialmente valioso descubrimiento de la década pasada. Aquí se sitúa la llave para comprender no solo el desarrollo normal, sino también aprendizaje y memoria, y también la respuesta al daño (Muller et al., 2000; Briones et al., 2000). Esta investigación básica ha llevado al surgimiento de nuevos fármacos para disminuir los déficits de memoria en demencia de Alzheimer, y reducir la propagación de daño cerebral tras un AVC (Blakemore, 2000).

Los grandes avances en la neurobiología del desarrollo han sido más llamativos que algunas otras áreas de la neurociencia, quizás porque antes de los 90 era entonces un campo inmaduro (Jessel & Sanes, 2000).

***Neurotransmisores, receptores y citoquinas en los desórdenes cerebrales***

Un gran hallazgo de la década pasada ha sido que el cerebro humano usa sólo unas pocas moléculas pequeñas como neurotransmisores, pero usa una gran diversidad de receptores diferentes, los cuales mandan una gran cantidad de señales diferentes a la célula nerviosa receptora. La diversidad de codificación química accesible a la célula nerviosa es enorme y compleja (Changeux, 1993; Bear & Cooper, 1998). La misma neurona puede sintetizar y liberar diferentes mensajeros favoreciendo funciones



específicas. Estos hallazgos han condicionado que los mapas químicos sean ahora de enorme utilidad (Foster, 1998).

La identificación de nuevos transmisores, a través de investigación neurofarmacológica e neuroquímica, ha llevado a la introducción de nuevos fármacos, incluyendo el efecto incrementado de los anticonvulsivantes (Marson et al., 1996; Walker et al., 1996), mientras que los esteroides, y otras técnicas inmunológicas han demostrado beneficios en muchos trastornos autoinmunes del sistema muscular e neuromuscular (Walton, 1998).

El óxido nítrico (ON), considerado la molécula de la *Década del Cerebro*, se comprobó que funcionaba como neurotransmisor (Butler, 1994). Esta poseería un papel más prominente de lo que pensaba al principio (Walton, 1998): por ejemplo, interviene el control de la memoria, tiene un papel importante en la diabetes tipo 1, o tiene cierta eficacia en el tratamiento de la impotencia. El enzima responsable de la síntesis de ON regula el flujo sanguíneo cerebral, y su producto parece estar ligado en el aprendizaje, dolor, sueño, alimentación y función sexual (Bhagat & Vallance, 1996).

En la *Década del Cerebro* también se ha prestado mucho interés en el estudio de las citoquinas, un grupo heterogéneo de mediadores polipéptidos o de mensajeros intercelulares, clásicamente asociados con la activación de los sistemas inmunes y de las respuestas inflamatorias. Incluyen las interleuquinas y los interferones y actualmente está claro que esta clase de sustancias juegan un importante papel en la comunicación entre el sistema inmune y el cerebro (Lindvall et al. 1994; Walton, 1998; Tandon, 2000).

### ***Neurología reconstructiva***

Esta área de las Neurociencias busca aplicaciones prácticas a los hallazgos experimentales, como la posibilidad de regenerar conexiones neuronales para restablecer la funcionalidad en lesionados medulares, o para paliar los efectos provocados por los procesos neurodegenerativos. En esta dirección se han encaminado los estudios efectuados desde el “*Shanghai Research Center for the Life Sciences*”, y publicados en *Nature* (Wu et al., 1999), en los que se ha detectado que la proteína slit es la que conduce a las células nerviosas desde su lugar de nacimiento hasta la zona cerebral en la que definitivamente se instalarán. La abundante investigación todavía no se ha traducido en realidades prácticas.

La última década ha sido testigo de una diversidad de acercamientos basados en los desarrollos en biología molecular, biotecnología, electrónica del estado sólido, nuevos materiales y ciencia computacional para

reemplazar o ayudar en la regeneración del tejido nervioso dañado o sustitución de la función dañada a través de prótesis artificiales (Wickelgren, 1998). El entusiasmo generado por la experiencia inicial con el trasplante neural, en la segunda mitad de los 80, llevó a una intensa investigación en este campo en los 90 relacionados con la neurología reconstructiva (Tandon, 1995; Dunnett & Bjorklund, 1994). Estos estudios claramente demostraron la potencial viabilidad del trasplante de tejido neural fetal en el cerebro adulto proporcionando alivio sintomático en pacientes con Parkinson (Lindvall, 1999)

El problema ético y técnico asociado al uso de tejido fetal humano ha dado lugar a búsqueda de otras alternativas. Estas alternativas están basadas en estudios con animales los cuales revelan respuesta inmune relativamente ligera al xenotrasplante neural (Piccini et al., 1999; Pakzaban & Isacson, 1994; Steele & Auchincloss, 1995), así como el uso de células neurales de feto de otros animales (p. ej. cerdo) usadas en dichas intervenciones (Bach, 1998).

El descubrimiento reciente de la persistencia de células madre en el cerebro adulto, la habilidad de separarlas selectivamente, hacerlas crecer *in vitro* y modificarlas hacia el tipo neuronal deseado, ha levantado nuevas esperanzas como estrategia alternativa para reemplazar la pérdida de tejido neuronal (McKay, 1997; Gould et al., 1999; Deglon et al., 1994). El uso de terapia génica para el tratamiento de un conjunto de enfermedades genéticas o neurodegenerativas está siendo activamente buscado en modelos animales con estos desórdenes (Roses, 1996; Martin, 1995; Emerich et al., 1997; Barker & Dunnett, 1999; Mallet, 1996; Hashimoto et al., 1996; Karpati et al., 1996).

Los 90 han presenciado admirables avances en el conocimiento de la lesión en médula espinal, la patogénesis de la muerte celular secundaria, factores que impiden el crecimiento axonal a partir del segmento dañado, moléculas que pueden estimular y quizás guiar el crecimiento de axones hasta su objetivo. En la actualidad está razonablemente establecido que los agentes que bloquean selectivamente los receptores de glutamato (subtipo AMPA) ayudan limitando la amplitud de la lesión secundaria (McDonald, 1999).

Existen autores como Tandon (2000) que afirman que con el conocimiento acumulado hasta ahora no tenemos herramientas suficientes para recuperar el funcionamiento normal de una persona, consecuencia de una lesión espinal, pero tenemos trazados los “mapas de carreteras”, los cuales pueden en un futuro cercano ayudar en conseguir esta meta. En la neurología hay todavía muchas enfermedades incurables pero ninguna

intratable. Todas pueden tener sus efectos modificados por intervención farmacológica, física, o psicológica (Walton, 1998).

### ***Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas***

Esta representa una de las áreas que ha recibido más atención dentro de la década. El incremento en investigaciones es debido, en gran parte, al importante incremento del envejecimiento de la población y el consecuente aumento de este tipo de trastornos. Estos estudios han permitido acotar el origen de algunos trastornos a ciertas zonas cerebrales y localizar alteraciones genéticas responsables. Se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas y quirúrgicas destinadas a paliar síntomas físicos y alteraciones cognitivas y conductuales, así como proporcionar mayor independencia y calidad de vida (tanto para el paciente como a los cuidadores).

Una conclusión propia de la década es que a medida que se profundiza más en el estudio de las demencias nos damos cuenta de la enorme heterogeneidad de las mismas. Otro caso es la confusión entre origen, signos, y síntomas de la enfermedad. Claro ejemplo es lo ocurrido con la demencia de cuerpos de Lewy, con o sin evidencia de parkinsonismo, que puede llegar a mimetizar la enfermedad de Alzheimer (Harris et al., 1996).

Varios genes se han identificado gracias a la aplicación de la genética molecular a la enfermedad de Alzheimer. También se ha relacionado con la anomalía genética del síndrome de Down, identificadas en el cromosoma 21 en los exones 7 y 17 (Goate et al., 1991; Hardy, 1991). Se ha mostrado que la apolipoproteína E (Apo E4) homocigótica trae un gran riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer en una etapa relativamente joven de la vida, mientras que aquellos que son heterocigóticos para Apo E3 son más propensos para desarrollar la enfermedad más tarde (Walton, 1998).

En la terapia farmacológica, la *tacrina*, *donezepilo* y la *rivastigmina* son los que mejores resultados han dado (Wilcock & Harrold, 1995; Knopman et al., 1996; De Kosky, 1997). La década del cerebro abrió el campo de investigación para examinar el papel de la acetil-L-Carnitina (Thal et al., 1996) y de algunas variedades de radicales libres. Otras vías abiertas han sido la de los factores de crecimiento neuronales como aquellos derivados de factores cerebrales neurotróficos (BDNF) y la neurotrofina-3 (r1 T-3), fármacos que estimulan los receptores nicotínicos u otros que inhiben las enzimas péptidos  $\beta$  A4 y la entrada de calcio. Antiinflamatorios tales como la indometacina y otros AINEs (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) pueden tener efectos neuroprotectores (Wilcock & Harrold, 1995;

Knopman et al., 1996; De Kosky, 1997; Kelly et al., 1997; Thal et al., 1996; McGeer et al., 1996). Si bien el aspecto farmacológico en la enfermedad de Alzheimer es aun un debate abierto.

Para llegar a un diagnóstico diferencial certero entre algunos tipos de demencias, se intentó desarrollar nuevas técnicas que simplificasen tal tarea. En algunos casos estos intentos no han conseguido lo que pretendían. Por ejemplo, es muy complicado aún el diagnóstico diferencial de demencias multifactoriales, y otras demencias, incluyendo la del tipo frontal, en ausencia de un marcador específico. Por lo tanto, a pesar del incremento en el uso de RMN y PET, al mismo tiempo que test psicométricos precisos, el diagnóstico clínico continua siendo impreciso y apenas es acertado en no más que el 85-90% de los casos de demencia. Todavía hace falta conocer más acerca de la entidad clínica de cada uno de los tipos de demencia, afinar criterios diagnósticos, y mejorar y construir instrumentos específicos para dicha población. Sin embargo, se ha llegado al consenso en algunos hallazgos como claves para el diagnóstico como por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer la presencia de ovillos neurofibrilares y las placas seniles en la corteza cerebral (Walton, 1998).

### *Trastornos psiquiátricos*

En este terreno, dentro de la Década del Cerebro, ha sido testigo de grandes avances en la comprensión de las bases neuroanatómicas y neuroquímicas de los diferentes trastornos psiquiátricos. Esto ha provocado que las técnicas de tratamiento que tradicionalmente se han ido utilizando empiecen a adquirir cierta base científica (Morris, 2000).

En estos años se ha sido testigo de grandes avances en la de la ansiedad. Respecto a su base neurofisiológica, este tema permanece todavía en debate. Se han intentado reproducir estados de ansiedad con modelos animales, pero se trata de clarificar qué aspectos clínicos humanos pueden llegar a reproducirse en laboratorio (Andreatini et al., 2001). Los tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos de los trastornos de ansiedad se han tornado más eficaces. Simultáneamente, también se han testimoniado el desarrollo de nuevos y más eficaces agentes antipsicóticos (Laws, 2000).

Nuevas técnicas han sido diseñadas para el tratamiento psicoterapéutico. Un ejemplo de esta diversidad es la publicada en diciembre de 1999 por Shannahoff-Khalsa et al. que informaron sobre una técnica de yoga "Kundalini" específica para el tratamiento de los trastornos obsesivo-compulsivos produce una mejoría significativa y persistente de los

síntomas de esta enfermedad comparable a la mejoría que se observa con medicación, mientras un protocolo genérico de relajación/meditación no ha conseguido los efectos deseados (Shannahoff-Khalsa et al., 1999). En un reciente protocolo del equipo de Shannahoff-Khalsa se utiliza la más reciente técnica de neuroimagen – magnetoencefalografía - para investigar el protocolo de yoga y analizar gráficos dinámicos de la actividad cerebral focal, de sujetos con trastorno obsesivo-compulsivo (Bucolo et al., 2004))

La investigación en imagen cerebral ha cambiado completamente la manera de opinar de muchos pacientes y sus familias acerca de los trastornos psiquiátricos, esquizofrenia y depresión ya que no se ven ahora como una debilidad del carácter (Kotz, 2000).

### *Otras enfermedades neurológicas*

#### *Esclerosis Múltiple*

Se está de acuerdo que en la esclerosis múltiple (EM), aunque no se puede afirmar que sea una enfermedad hereditaria, hay una susceptibilidad genética subyacente. Contra tal antecedente se une un factor ambiental, que puede ser uno de los diferentes tipos de virus, que dispararía un proceso autoinmune (Matthews et al., 1991; Hughes, 1992).

Hasta ahora no existe una cura para EM. En la Década del cerebro se han probado diferentes tratamientos dando resultados muy dispares. Entre los nuevos fármacos introducidos recientemente en el tratamiento han sido interferones beta-1a y beta-1b, éste último es el más efectivo (Goodkin, 1994; The IFNB Múltiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group, 1995), aunque estudios recientes se han inclinado por beta-1a. Los parámetros útiles para la utilización de los interferones han sido publicados en esta década (Lublin & Reingold, 1997). Y a pesar de las reservas publicadas por parte de los científicos sobre la relación coste-beneficio de estos remedios (Richards, 1996), su valor en la reducción de las recaídas en diversas enfermedades está ahora ampliamente confirmadas, siendo los beneficios más importantes un descenso en el número de exacerbaciones, enlentecimiento del deterioro físico, reducción temporal y severidad de los ataques, y reducción de la destrucción de mielina (verificado por imágenes con MRI) (The IFNB Múltiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group, 1996).

### ***Parkinsonismo y trastornos de las neuronas motoras***

Estudios realizados a finales de 1997 han localizado el gen familiar del Parkinsonismo en el cromosoma 4 (Health Agencies Update, 1997). El marcador celular “tinción de ubiquitina”, que es positivo en las células de la sustancia negra y en células que se encuentran extendidas por la corteza de pacientes con demencias por cuerpos de Lewy, indican degradación proteica. Otros investigadores realizaron sus investigaciones partiendo de hipótesis de que la causa del Parkinson proviene de una combinación de 4 factores: daños oxidativo, envejecimiento acelerado, predisposición genética y toxinas ambientales. La Levodopa siguió siendo la norma en el tratamiento del Parkinsonismo. Kurtzke et al. (1991) señala que la introducción de la Levodopa en Noruega ha aumentado la tasa de supervivencia asociada a la enfermedad de Parkinson y consecuentemente disminuido las tasas de muerte anuales. Sin embargo, debido al amplio espectro de efectos secundarios que produce el tratamiento a largo plazo de este fármaco, se sugirió la búsqueda de nuevas sustancias. Los agonistas dopaminérgicos (bromocriptina) se empezó a utilizar conjuntamente con la Levodopa. Ello resultó en un descenso de la gravedad de efectos secundarios de la Levodopa, potenciando su efecto.

### ***El síndrome de “Stiff-Man” (hombre-rígido)***

Otro importante hallazgo descubierto en la Década del Cerebro ha sido el Síndrome de “Stiff-Man”, un raro trastorno de etología desconocida en la cual se da rigidez progresiva, espasmos y actividad motora continua. Este síndrome puede ser atribuido a una disfunción de la inhibición GABAérgica de las motoneuronas alfa. Se ha identificado efectos de auto-anticuerpos sobre las neuronas GABAérgicas en algunos casos, y se cree que esta enfermedad sea de tipo autoinmune, respondiendo a los tratamientos por plasmaferesis (Brashear & Phillips, 1991).

### ***Enfermedad de la Creutzfeldt-Jakob***

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), está asociada con una isoforma de la proteína *prion* que es codificada por el huésped (Krestschmar et al., 1991). Se aclaró que esta enfermedad no está sólo relacionada con el síndrome autosómico dominante de Gerstmann-Straussler-Scheinker, sino que los factores genéticos influyen la susceptibilidad para esta enfermedad, su duración, edad de aparición, signos y cuadro clínico, así como la distribución y tipo de lesiones tanto en

la variedad esporádica como hereditaria de la enfermedad ECJ (Will, 1994). Respecto a su tratamiento, ninguno de los probados en la *Década del Cerebro* dio resultados consistentes. Se sometió a prueba la amantidina, los esteroides, el interferón, el aciclovir, agentes antivirales y antibióticos.

### ***Enfermedad de Huntington***

Desde que el gen responsable de la corea de Huntington fue descubierto en el gen IT15 del cromosoma 4 en 1993, la mutación provoca una repetición trinucleótida citosina-adenina-guanina (CAG) inestable (Bates & Lehrach, 1993). Se cree que la repetición anormal del triplete causa excesivos residuos del glutamina para ser insertados en las proteínas, llevando la formación de agregados proteicos insolubles. Una proteína anormal llamada *huntingtina* se encuentra dispersa en el cerebro de sujetos afectados. La función de la *huntingtina* se desconoce al igual que el mecanismo de degeneración neuronal resultante de la mutación genética (Walton, 1998).

### ***Accidentes cerebrovasculares y traumatismos craneoencefálicos***

Otro gran objetivo para la *Década del Cerebro* ha sido la prevención de trastornos neurológicos y sobretodo de los AVCs, especialmente los isquémicos, ya que continúan siendo una causa mayor de muerte e incapacidad (Joynt, 1996; Laws, 2000). El programa “*Brain Attack*”, que comienza en 1993, ayudó a aclarar la conciencia pública en los Estados Unidos a cerca de los AVC alertando a la población, lo cual hizo posible intervenciones adecuadas y rápidas. El programa “*Think First*” enseñó a un gran número de niños y adolescentes sobre la prevención de traumatismos craneales y espinales (Laws, 2000).

Como se refleja arriba, la mayoría de los avances se han relacionado con la prevención. Para cuando el accidente inevitablemente ocurre se diseñaron tratamietos tales como antagonistas del calcio o activadores plasminogénicos de tejidos, los cuales han mostrado escasos beneficios en AVCs agudos. Sin embargo, la prevención por tratamiento con acido acetil-salicílico en pacientes que han sufrido ataques isquémicos transitorios, o endarterectomía de la carótida en sujetos con un grado adecuado de estenosis de la carótida (“North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators”, 1991), seguía constituyendo la opción preferente para estos casos. En España la apertura de centros de rehabilitación ha sido un hecho durante esta época ( Domínguez-Morales; 2000)

***Balance general del proyecto de la década del cerebro***

El reto que debían hacer frente los organizadores de la Década del Cerebro era el intentar descifrar una de las “*máquinas*” más compleja que existe en la naturaleza. Por ello, no siendo demasiado pretensioso, se establecieron una serie de objetivos generales posibles vías de investigación, algunas mejor definidas que otras. Aunque, como afirma Stix (2003), las metas a alcanzar en esta década estaban ya establecidas de antes y lo que se proponía la “*Dana Alliance*” para las Iniciativas del Cerebro (organización encargada de proponer los objetivos) era proporcionar temas de actualidad y presumible impacto científico y social que diesen cuerpo a dichas metas. Estas eran las de identificar el gen defectuoso de la enfermedad de Alzheimer y Huntington, el desarrollo de nuevos tratamientos para la esclerosis múltiples y epilepsia, o la intervención genética en las diferentes enfermedades neurológicas.

Un aspecto positivo a comentar ha sido algunos cambios sociales y políticos en torno al tema que tratamos: *se han acogido nuevas metas que guíen y acoten la investigación sobre el cerebro, acogiendo término tales como calidad de vida, satisfacción del paciente o costes implicados en el tratamiento* (Laws, 2000). Por otro lado, ha aumentado el número de neurocientíficos durante la década. Sólo en los Estados Unidos, más de 1000 nuevos miembros se han adherido cada año a la Sociedad para las Neurociencias (Tandon, 2000). Muchos de ellos, atraídos por este campo de estudio, provenían de disciplinas tales como la biología molecular y la informática, áreas tradicionalmente fuera de las cubiertas por las neurociencias, con el resultado del uso de nuevas técnicas tales como imagenología funcional o la genética molecular. Dentro de la política, existió una notable convergencia entre los líderes políticos, administraciones, representantes de grupos de presión, y los mismos científicos, creando una alianza que promocionase la causa de las Neurociencias (Jones & Mendell, 1999).

Por lo que respecta a Europa, Singer ,(1997), analiza los cambios ocurrido en el panorama neurocientífico hasta la fecha. Para este autor se aprecian cambios al mejora la comunicación entre neurocientíficos europeos; aumenta la visibilidad de las neurociencias como dominio de investigación autónomo y en continua expansión (de cara a la consecución de fondos provenientes de ciertos organismos gubernamentales); y la mayor integración de científicos de Europa del Este dentro de la comunidad científica. En junio de 1998 se celebra en Berlin el primer foro de la FENS, (Federación de la Sociedades de Neurociencias), que concluye



## LA DÉCADA DEL CEREBRO

como un éxito rotundo acordado celebrarse bianualmente. En él se reúnen 4000 delegados europeos y de otras partes del mundo para debatir los problemas de la comunidad neurocientífica europea. Entre los objetivos de la reunión destacan la de dar mayor cohesión a los estudios, promover la interdisciplinariedad entre científicos europeos, conseguir mayores fondos de la Comunidad Europea, y establecer nuevas redes de trabajo (Stewart, 1999). En Junio de 2000 se celebró en Brighton la *FENS Millenium Meeting* calificado también como rotundo éxito.

En nuestro país, la Sociedad Española de neurociencias (SENC) señala que durante esta década el número de miembros fue creciendo año por año, de aproximadamente 450 miembros en 1990 a más de 650 en 2000 (Avendaño, 2001). Los campos con mayor número de adscripciones fueron neuromorfología, neurobiología celular y molecular, y neurobiología del desarrollo, en ese orden.

La Sociedad Española de Neurología (SEN) afirma que la Década del Cerebro fue un éxito para la Neurociencia española. Clara evidencia de ello fue la calidad de las investigaciones realizadas por miembros de la SEN y el impacto a nivel internacional de las mismas (Bermejo et al., 1999). Durante la década del cerebro aparece la Revista Española de Neuropsicología.

GRUPOS DE ESTUDIOS SEN	Nº ARTÍCULOS
Epilepsia	15
Tnos. del movimiento	28
Enf. Desmielinizantes	11
Cefaleas	11
Enf. Cerebrovasculares	20
Neuroepidemiología	10
Demencias	17
Neurogenética	13
Enf. Neuromusculares	18
Neuroquím. y Neurofarma.	8
Neuropatología	10
Otros	38
<b>TOTAL</b>	<b>199</b>

Tabla 1. Número de artículos publicados por los grupos de estudios de la SEN en revistas internacionales (1990-1998).

Pese a todos estos logros, en España la declaración de la Década del Cerebro no tuvo el mismo calado científico y social que en otros países. Los avances en nuestro país siguieron dependiendo del trabajo de personas y equipos reducidos, en contraposición a los grandes presupuestos de

investigación, incremento de la infraestructura y creación de redes de trabajo internacionales vistos en Estados Unidos, Japon y Suecia, entre otros (Avendaño, 2001).

Otro logro de la Década del Cerebro ha sido el incremento en la visibilidad de las Neurociencias. Recordemos que uno de los objetivos prioritarios de este proyecto era mejorar la conciencia pública de los beneficios que se derivan de la investigación del cerebro. Se promocionaron forams públicos en los cuales se publicaría los hallazgos más relevantes en cada materia ocurridos durante la década. Esto tendría como objetivo facilitar la información a los diferentes científicos que estuviesen trabajando en un tema determinado (Jones & Mendell, 1999). También se patrocinó una amplia variedad de actividades - incluyendo programas, publicaciones, y un sitio Web - dirigido a concienciar a los Miembros del Congreso americano, su personal, y el público general sobre las investigaciones de vanguardia acerca del cerebro fomentando el diálogo público sobre las implicaciones éticas, filosóficas y humanísticas de estos descubrimientos. Entre los temas de los simposios organizados por el Proyecto de la Década del Cerebro entre 1991 y 1995 podemos destacar, la relación entre cerebro y mente; cómo las técnicas de neuroimagen funcionan y qué información proporcionan; el papel del cerebro en el lenguaje, memoria, aprendizaje y conducta; el cerebro envejecido; plasticidad cerebral; el coste de los desórdenes cerebrales a la nación, etc. ("National Institute of Mental Health", 2002).

Esta influencia también caló en los medios de comunicación. Estos prestaron una mayor atención hacia los avances más importantes ocurridos en la Década del Cerebro. Los factores que produjeron tal interés fueron, entre otros, el reconocimiento de los impresionantes costes que poseen los trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos, estimados en aquella época en más de 400 billones de dólares por año en Estados Unidos. Los medios también fueron testigos de los hallazgos fundamentales para el tratamiento de algunos de los más devastadores trastornos que afectan el ser humano, sobre todo el ACV y la lesión espinal (que afectan a una gran población en este país). Incluso cuando, en la enfermedad de Alzheimer, no existe todavía cura, la atención atraída por recientes descubrimientos tales como aquellos provenientes de la investigación de células madres y de la genética en Parkinson, creando grandes expectativas sobre la pronta posibilidad de tratamiento. La identificación de la fisiopatología subyacente a los trastornos cerebrales y mentales crónicos también ha ayudado a reducir el estigma que acompañaba a estas enfermedades (Jones & Mendell, 1999). Con tal panorama, hacia el final de la Década del Cerebro, los neurocientíficos estaban ciertamente orgullosos con lo que se había

conseguido, pero también realistas sobre la existencia y magnitud de las lagunas que aún persisten (Blakemore, 2000).

Ejemplo del impacto que tuvo este campo de estudio en el resto de ciencias es la llamada misión “*Neurolab*”, en la que participan diversos países europeos (incluida España) y la *Agencia Espacial Norteamericana* (NASA). Esta misión tiene entre sus objetivos prioritarios determinar qué cambios experimenta el cerebro de los animales en microgravedad (Aamodt, 1998). La importancia de este estudio radica fundamentalmente en el hecho de que instituciones tan importantes y de gran impacto social – como son la *NASA* y la *Agencia Espacial Europea* – incluyan en sus agendas de investigación los temas relacionados con el estudio del cerebro.

Según Kotz (2000), muchos americanos son conscientes ahora del tremendo aumento en el conocimiento sobre cómo funciona el cerebro. Muchos de ellos han visto imágenes llenas de color de cerebros sanos y dañados en las noticias y sobre las nuevas posibilidades de tratamiento surgidas a partir de estas investigaciones. Otros autores, como Jones & Mendell (1999) remarcan que la *Década del Cerebro* ha mejorado enormemente la conciencia pública de los beneficios que derivan de la investigación del cerebro.

Stix (2003), en contra, opina que las Neurociencias en esta década han tenido éxito en desenmarañar las importantes vías químicas y eléctricas relacionadas en la memoria, movimiento y emoción. Pero reducir, por ejemplo, una percepción a una serie de interacciones entre axones, neurotransmisores y dendritas todavía no capta qué es lo que lo hace este evento tan especial, tan humano, y a la vista tan simple. La población ajena al estudio científico del cerebro quiere que los problemas se solucionen rápido y de la manera más sencilla posible. Quizás sea esto el por qué la neurociencia fascina menos al público de lo que debería. Quizás sea también el por qué la *Década del Cerebro* no tuvo un mayor calado social del esperado.

Podemos afirmar que la más importante conclusión que emerge de esta década es que el cerebro es un órgano más cambiante y más complejo de lo que jamás habíamos pensado. Incluso en la edad adulta, algunas áreas del cerebro pueden renovarse, un hecho sorprendente contrario a un siglo de dogma imperante. Este hallazgo a su vez abre las puertas hacia nuevas vías de investigación como puede ser el desarrollo de nuevos fármacos y en la práctica clínica (Stix, 2003; Cardenas & Lamprea, 2003).

Según Rowland (2000), las investigaciones que más se aceleraron durante la *Década del Cerebro* fueron las centradas en las enfermedades humanas, por ejemplo, enfermedades por prión, por mecanismo de repeticiones anómalas de tripletes, clonación posicional, heterogeneidad

alélica, parkinsonismo familiar, demencias, enfermedades de las motoneuronas (EMN), e implantes cerebrales. Otras áreas de gran expansión fueron los estudios sobre el SIDA, trastornos del desarrollo, enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad y abuso de drogas.

Los avances en la década del cerebro estuvieron apoyados por el desarrollo simultáneo de una gran cantidad de técnicas y tecnología permitiendo a las investigaciones ir desde un nivel molecular al estudio del cerebro humano intacto. La potenciación de estas técnicas mejoró nuestro entendimiento del desarrollo, estructura y función del cerebro normal, patogénesis de una gran cantidad de enfermedades y proporcionó las bases para una terapia con fundamentos científicos. Al mismo tiempo se evidenció un cambio en la orientación de los conceptos y manejo de las enfermedades. Estas herramientas han dado luz a nuevas disciplinas de la neurociencia como la neurobiología del desarrollo, neurogenética, neurociencia computacional, neuroinformática, neurociencia cognitiva, trasplante neural, etc. (Tandon, 2000).

Sin dudas, la investigación en imagen cerebral han ayudado a comprender mejor ciertas enfermedades como el Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia, y accidente cerebrovascular. Sin embargo, los expertos en neuroimagen reconocen que para la práctica de la medicina nuclear, la década ha supuesto una decepción. La mayoría de los fisiólogos nucleares todavía no trabajaban de manera rutinaria con la técnica de escáner cerebral SPECT, alegando discrepancia hacia la aceptación de la técnica dentro de la comunidad médica. Los beneficios documentados en la investigación básica acerca de los beneficios de estas técnicas incrementa más aún el descontento de la medicina nuclear con la década (Kotz, 2000).

Además de lo anterior, en esta década se han identificado una serie de genes que están asociados a algunas de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas (enfermedad de Huntington, Alzheimer, Parkinson, etc.). Aunque todavía falta mucho por descubrir en esta área, las bases para el estudio están sentadas. Lo que algunos autores llaman como “era pos-genómica” (Blakemore, 2000), deberá en gran medida a los avances ocurridos en la Década del Cerebro, y se está ya investigando sobre nuevos fármacos y medidas preventivas que hagan frente a las enfermedades hereditarias del sistema nervioso. En esta década se empezó a apuntar hacia la intervención con tratamientos genéticos radicales, donde los genes defectuosos son sustituidos.

Un debate social y ético abierto en esta década ha sido el que se está produciendo en la actualidad sobre el uso de embriones humano para la investigación y la obtención de células madres. En este tema, el papel de

los neuropsicólogos es fundamental ya que aporta su conocimiento sobre la función cerebral humana al estudio de células madres (León-Carrión, 2003).

Otros avances han sido el estudio de la regeneración de las fibras nerviosas. La comunidad científica conoce ahora mucho más sobre por qué estas fibras no se regeneran en largas distancias dentro del cerebro de los mamíferos adultos, y esto ofrece la esperanza, de que en el futuro próximo vayan a existir avances importantes en el tratamiento de los daños en la medula espinal y ACV (Blakemore, 2000).

De entre las muchas áreas de estudio en neurociencia, la neurobiología del aprendizaje y memoria es considerada por Rose, (1991), como la "piedra de Roseta" - clave para decodificar los jeroglíficos egipcios- del cerebro. Así como la piedra de Roseta, -el código de la memoria-, si realmente existiera, será la llave para decodificar todas las funciones cerebrales. Este tema es estudiado hoy en día desde los neuropsicólogos hasta los neurofisiólogos moleculares.

Señalamos también la importancia e interés que ha despertados los temas psicológicos en esta *Década del Cerebro*. Este periodo de tiempo se podría denominar también la *Década de la Neurociencia Cognitiva* (Albright et al., 2000) que según Kandel et al. (2001) tiene como objetivo comprender la mente, cómo percibimos, movemos, pensamos y recordamos. De acuerdo con Albright et al. (*ibidem*), ha sido una década en la cual la fusión de la psicología cognitiva y la neurociencia ha empezado a hacer realidad su promesa.

Sin embargo, hay habido un gran número de autores que realizan ácidas críticas al Proyecto de la *Década del Cerebro*. Estas tesis tienen como tema común el que la relación *expectativas-logros* no parece satisfacer lo esperado, ni dentro de la comunidad académica particular, ni dentro del marco social más general (Cardenas & Lamprea, 2003). Laws (2000) destaca los siguientes fallos conceptuales que persisten como problemas a finales de la Década: 1) terapia genética, que parece tan necesaria pero que no ha alcanzado sus objetivos hasta ahora; 2) tratamiento de los daños del sistema nervioso: se hicieron algunos progresos, pero no suficientes para producir un impacto importante en el terreno de la salud pública; 3) los trasplantes y regeneraciones: gran cantidad de investigación y recursos dirigidos hacia este asunto, pero poco se ha conseguido de cara a beneficios prácticos; 4) tratamientos de los ACVs, prevención de ACVs y protección de isquemia cerebral; 5) la cirugía prenatal: los neurocirujanos lograron realizar operaciones de gran dificultad y bien consideradas en el momento de la intervención, pero los resultados no son ampliamente aceptados en la actualidad; 6) terapia para gliomas: después de treinta años

de búsqueda acerca de la etiología y tratamiento de los gliomas, permanecen la mayoría de las mismas desilusiones que desde que se inició la investigación en este área; y 7) las relaciones mente-cerebro, que se están empezando a comprender como probablemente uno de los más importantes enfoques humanísticos de esta década. Martyn (1998) indica que, con la excepción notable de la revolución en neuroimagen, otra área que no ha conseguido estimular la atención de los neurocientíficos ha sido la neurobiología.

Por su parte, la *Organización Mundial de la Salud (OMS)* resta euforia a los logros de la década afirmando que la comunidad científica puede estar orgullosa de los logros en la *Década del Cerebro*, pero también debe ser realista en relación a los problemas que aún persisten. A su vez ofrece el dato que predice que para el año 2020, la depresión será la segunda causa de pérdida de vida saludable. Además esto se agravaría con el envejecimiento que experimenta la población actual, lo cual conducirá a un aumento de las enfermedades neurodegenerativas, dolor, y AVC. A esto se le añade la preocupación creciente de la salud mental en población infantil, y el consumo de drogas (objetivo propuesto para la *Década del Cerebro*). Por todo ello, autores como Blakemore (2000) postulan que este ímpetu en el estudio del cerebro no debe acotarse a la década los 90 sino que, con la ayuda de los gobiernos y administraciones de todo el mundo, se hace necesario que el siglo XXI sea nombrado “siglo del cerebro”.

El “problema del cerebro” es uno de los más complicados con que se enfrenta la comunidad científica. Es un desafío que irá estimulando y probando los límites de la creatividad y imaginación. El éxito de las conquistas científicas depende de una investigación interdisciplinaria: químicos, físicos, ingenieros trabajando en colaboración estricta con neurocientíficos, médicos y psicólogos (Martin, 2002).

### Conclusiones

la *Década del Cerebro* supuso un hito en el desarrollo de las Neurociencias, consolidando áreas de investigación con larga tradición, creando nuevas líneas de desarrollo, promocionando una evidente interdisciplinaria al estudio del cerebro, y creando conciencia social y preocupación de los diversos organismos acerca de la importancia que conlleva el desarrollo de este campo. En todas las áreas descritas ocurrieron grandes avances. Sin embargo, a nuestro entender, 3 áreas fueron las que experimentaron un mayor desarrollo: a) los avances en las técnicas de neuroimagen, b) el estudio de las demencias y el

envejecimiento cerebral, c) desarrollo de conocimientos sobre genética y sus posibles aplicaciones terapéuticas. Por otro lado, en estas mismas áreas hubo temas que quedaron sin respuesta en esta década y que hasta nuestra fecha se intenta dar solución como es el caso de: a) un mayor conocimiento de la relación directa entre el desarrollo neural y cognitivo estudiado mediante neuroimagen funcional; b) desarrollo de fármacos más potentes para las demencias (p. ej. Alzheimer); y c) el estudio con células madres y su capacidad regenerativa del tejido neural.

### Referencias

Aamodt, S. (1998). Neurolab launches the Decade of the Brain into Space. *Nature Neuroscience*, 1 (1), 1-12.

Ackerman, S. (1992). *Discovering the Brain*. Washington DC: National Academy Press

Albright, T., Kandel, E., & Posner, M. (2000). Cognitive Neuroscience. *Current Opinion in Neurobiology*, 10, 612-624.

Avendaño, C. (2001). *Mensaje del Presidente. La SENC en el siglo XXI*. Recuperado el 28 de Diciembre 2004 de <http://www.senc.es/boletin/boletin02/info02.htm>

Álvarez, P. & Squire, L. R. (1994). Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91, 7041-7045

Andreatini, R., Blanchard, C., Blanchard, R., Brandão, M.L., Carobrez, A.P., Griebel, G., Guimarães, F.S., Handley, S.L., Jenck, F., Leite, J.R., Rodgers, J., Schenberg, L.C., Da Cunha, C., & Graeff, F.C. (2001). The brain decade in debate: II. Panic or anxiety? From animal models to a neurobiological basis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 34, 145-154

Bach, F. H. (1998). Xenotransplantation: problems and prospects. *Annual Review of Medicine*, 49, 301-310

Baddeley, A., Bueno, O., Cahill, L., Fuster, J.M., Izquierdo, I., McGaugh, J.L., Morris, R.G., Nadel, L., Routtenberg, A., Xavier G., & Da Cunha, C. (2000). The brain decade in debate: I. Neurobiology of learning and memory. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33, 993-1002

Barker, R. A., & Dunnet, S. B. (1999). *Neural Repair, Transplantation and Rehabilitation*. Hove: Psychology Press

Bates, G. & Lehrach, H. (1993). The Huntington disease gene- still a needle in a haystack? *Human Molecular Genetics*, 2(4), 343-347

- Bear, M., & Cooper, L. (1998). From molecules to mental states. *Daedalus, spring 1998*, 131-144
- Berger, A. (1998). Brain cells can regenerate. *British Medical Journal*, 317, 1272
- Bermejo, F., Alom, J., & Illa, I. (1999) (Eds.) 1998-1998: *Una Década de la Neurología Española*. Madrid: Drug Farma
- Bhagat, K., & Vallance, P. (1996). Nitric oxide 9 years on. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 88, 667-673
- Blakemore, C. (2000). Achievements and challenges of the Decade of the Brain. *Eurobrain*, 2(1), 1-4
- Brashear, H. R., & Phillips, L. H. (1991) Autoantibodies to GABAergic neurons and response to plasmapheresis in stiff-man syndrome. *Neurology*, 41, 1588-1592
- Briones, T. L., Therrien, B., & Metzger, B. (2000). Effects of environment on enhancing functional plasticity following cerebral ischemia. *Biological Research for Nursing*, 1(4), 299-309
- Bucolo, M., Fortuna, L., Frasca, M., et al. (2004). A nonlinear circuit architecture for magnetoencephalographic signal analysis. *Methods of Information in Medicine*, 43(1), 89-93
- Butler, A. (1994). Nitric oxide: molecule of the decade? *Science Public Affairs, Autumn*, 44-47
- Cameron, H. A., Woolley, C. S., McEwen, B. S., & Gould, E. (1993). Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience*, 56, 337-344
- Cardenas, F., & Lamprea, M. (2003). *La "Década del Cerebro"*, *Logros y Implicaciones*. Recuperado el 26 de Mar. 2004, de <http://www.psicologiacientifica.com/articles/ar-fer04.htm>
- Changeux, J. (1993). Chemical signaling in the brain. *Scientific American*, 269(5), 58-62
- Cohen, J.D. (1999). Conflict monitoring versus selection for action in anterior cingulate. *Nature*, 402, 179-180
- Deglon, N., Pochon, N., & Zurn, A. (1994). Transplantation of genetically engineered polymer encapsulated cells for neurological diseases. *Gene Therapy*, 2, 512
- Devous, M. D. (1994). The role of SPECT brain imaging in epilepsy. *Journal of Nuclear Medicine*, 35(7), 1087-1094
- DeKosky, S. T. (1997). Managing Alzheimer's disease. *Neurology*, 48(6), S1
- Dominguez-Morales, M.R. (2002). El modelo de rehabilitación C.RE.CER. para el daño cerebral adquirido. *Minusval*, 2 (num especial), 62-70



- Duncan, R. (2000). SPECT in focal epilepsies. *Behavioural Neurology*, 12(1-2), 69-75
- Dunnett, S., & Bjorklund, A. (1994). *Functional Neural Transplan.* New York: Raven
- Emerich, D. F., Winn, S. R., & Hantraye, P. M. (1997). Protective effect of encapsulated cells producing neurotrophic factor CTNF in a monkey model of Huntington's disease. *Nature*, 386, 395-398
- Faweett, J. & Geller, H. (1998). Regeneration in the CNS. Optimism mounts. *Trends in Neurosciences*, 21, 179-180
- Fiez, J. A., Petersen, S. E., Cheney, M. K., & Raichle, M. E. (1992). Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebral damage. *Brain*, 115, 155-178
- Foster, G. (1998). *Chemical Neuroanatomy of the Prenatal Rat Brain. A Developmental Atlas.* Oxford University Press
- Frackowiak, R. (1998). The functional architecture of the brain. *Daedalus*, 127, 37-69
- Frackowiak, R., Zeki, S., & Poline, J. (1996). A critique of a new analysis proposed for functional neuro-imaging. *European Journal of Neurosciences*, 8, 2229-2231
- Fraichard, A., Chassande, O., Bilbaut, G., et al. (1995). In vitro differentiation of embryonic stem cells into glial cells and functional neurons. *Journal of cell science*, 108, 3181-3188
- Frey, K. A., Minoshima, S., & Kuhl, D. E. (1998). Neurochemical imaging of Alzheimer's disease and other degenerative dementias. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine*, 42(3), 166-178
- Frith, C., Friston, K., & Liddle, P. (1991). Willed action and the prefrontal cortex in man. A study with PET. *Proceedings Royal Society London*, 1244, 241-346
- Gabrieli, J., Brewer, J., & Desmond, J. (1997). Separate neural bases of two fundamental memory processes. *Science*, 276, 264-266
- Gevins, A. (1995). High-resolution electroencephalographic studies of cognition. *Advances in Neurology*, 66, 181-195
- Goate, A., Chartier-Harlin, M. C., & Mullan, M. (1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349, 704-706
- Goldman-Rakic, P. (1992). Working memory and the mind. *Scientific American*, 73-79
- Goodkin, D. E. (1994). Interferon beta 1-b. *The Lancet*, 344, 1057-1060
- Gould, E., Reeves, A., & Graziano, M. (1999). Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science*, 289, 548-552

Greenberg, G. (2002). After the decade of the brain: now what? *Behavioural Processes*, 58, 111-114.

Hardy, J. (1991). The genetics of Alzheimer disease. In Walton, L. (Ed.) *Alzheimer's Disease and the Environment*. London: Royal Society of Medicine Services

Hardy, J., & Gwinn-Hardy, K. (1998). Genetic classification of primary neurodegenerative disease. *Science*, 282, 1075-1083

Harris, Z. L., Migas, M. C., Hughes, A. E., Logan, J. I., & Gitlin, J. D. (1996). Familial dementia due to a frameshift mutation in the caeruloplasmin gene. *The Quarterly Journal of Medicine*, 89, 355-359

Hashimoto, M., Aruga, J., & Hosoya, Y. (1996). A neural cell-type-specific expression system using recombinant adenovirus vectors. *Human Gene Therapy*, 7, 149-158

Haxby, J. (1996). Medial temporal lobe imaging. *Nature*, 380, 669-670

Health Agencies Update. (1997). Parkinson gene identified. *Journal of the American Medical Association*, 278, 194

Howards, R. S. (1994). Neurology: recent advances. *British Medical Journal*, 309, 382-395

Hughes, R. A. Pathogenesis of multiple sclerosis (1992). *Journal of the Royal Society of Medicine*, 85, 373-376

Ivry, R. B., Keele, S. W., & Diener, H. C. (1998). Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. *Experimental Brain Research*, 73, 167-180

Jessel, T.M., & Sanes, J.R. (2000). The decade of the developing brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 10, 599-611.

Jones, E.G. & Mendell, L.M. (1999). Assessing the Decade of the Brain. *Science*, 284, 739.

Joynt, R. J. (1996). Neurology. *Journal of the American Medical Association*, 275, 1826-1827

Kandel, E., & Pittenger, C. (1999). The past, the future and the biology of memory storage. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 354, 2027-2052

Kandel, E., Schwartz J., & Jessell, T. (2001). *Principios de Neurociencia*. Madrid: McGraw-Hill.

Karpati, G., Lochmuller, H., & Nalbantoglu, J. (1996). The principles of gene therapy for nervous system. *Trends in Neurosciences*, 19, 49-53

Kelly, C. A., Harvey, R. J. & Cayton, H. (1997) Drug treatments for Alzheimer's disease raise clinical and ethical problems. *British Medical Journals*, 314, 693-694

Knopman, D., Schneider, L., Davis, K., Talwalker, S., Smith, F., Hoover, T., & Gracon, S. (1996). Tacrine study group long-term tacrine

(Cognex) treatment: effect of nursing home placement and mortality. *Neurology*, 47, 166-177

Kosaka, T., & Hama, K. (1986). Three-dimensional structure of astrocytes in the rat dentate gyrus. *Journal of Comparative Neurology*, 249, 242-260

Kotz, D. (2000). Decade of the Brain: Nuclear Medicine contributions. *The Journal of Nuclear Medicine*, 41 (1), 12-22.

Kretzschmar, H. A., Honold, G., Seitelberger, F., et al. (1991). Prion protein mutation in family first reported by Gerstmann, Straussler, and Scheinker. *The Lancet*, 337, 1160

Kurtzke, J. F., Flaten, T. P. & Murphy, F. M. (1991). Death rates from Parkinson's disease in Norway reflect increased survival. *Neurology*, 41, 1665-1667

Laws, E.R. (2000). The decade of the brain: 1990 to 2000. *Neurosurgery*, 47 (6), 1257-1260.

León-Carrión, J. (1995). *Manual de Neuropsicología Humana*. Madrid: Siglo XXI Editores.

León-Carrión, J. (2002). Redes neuronales artificiales y la teoría neuropsicológica de Luria. *Revista Española de Neuropsicología*, 4 (2-3), 168-178.

León-Carrión, J. (2003). Células madre, genética y neuropsicología. *Revista Española de Neuropsicología*, 5 (1), 1-13.

Lindvall, O. (1999). Cerebral implantation in movement disorders. *State of Art Movement Disorders*, 14, 201-205

Lindvall, O., Kokaia, Z., & Bengzon, J. (1994). Neurotrophins and brain insults. *Trends in Neurosciences*, 17, 490-496

Lois, C., & Alvarez-Buylla, A. (1994). Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science*, 264, 1145-1148

Lublin, F. D., & Reingold, S. C. (1997). National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Guidelines for clinical trials of new therapeutic agents in multiple sclerosis: relation between study investigators, advisors, and sponsors. *Neurology*, 48, 572-574

Malenka, R. C., & Nicoll, R. (1999). Long-term potentiation- a decade in progress? *Science*, 285, 1870-1874

Mallet, J. (1996). Catecholamines from gene regulation to neuropsychiatric disorders. *Trends in Neurosciences*, 19, 191-196

Marson, A. G., Kadir, Z. A., & Chadwick, D. W. (1996). New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *British Medical Journal*, 313, 1169-1174

- Martin, J. B. (1995). Gene therapy and pharmacological treatment of inherited neurological disorders. *Trends in Biotechnology*, 13, 28-35
- Martin, J. B. (2002). The Integration of Neurology, Psychiatry and Neuroscience in the 21st century. *American Journal of Psychiatry*, 159(5), 695-704.
- Martyn, C. (1998). Snapshots from the decade of the brain. *British Medical Journal*, 317, 1673-1673
- Matthews, W. B., Compston, A., Allen, I. V., & Martyn, C. N. (Eds.) (1991). *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 2<sup>nd</sup> ed. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- McAdams, C. J., & Maunsell, J. H. (1999). Effects of attention on orientation-tuning functions of single neurons in macaque cortical area V4. *Journal of Neuroscience*, 19, 431-441
- McKay, R. (1997). Stem cells in the central nervous system. *Science*, 286, 689
- McClelland, J. L., McNaughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological Review*, 102, 419-457
- McDonald, J. W. (1999). Repairing the damaged spinal cord. *Scientific American*, 281(3), 64-73
- McGeer, P. L., Schulzer, M., & McGeer, E. G. (1996). Arthritis and antiinflammatory agents as possible factors for Alzheimer disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology*, 47, 425-432
- Mervis, J. (1999). Neuroscience institute breaks new ground. *Science*, 283, 150-151
- Morris, J. S., Ohman, A., & Dolan, R. J. (1998). Conscious and unconscious emotional learning and the human amygdala. *Nature*, 393, 467-470
- Morris, K. (2000). Advances in "brain decade" bring new challenges. *The Lancet*, 355, 45.
- Muller, D., Toni, N., & Buchs, P. A. (2000). Spines changes associated with long-term potentiation. *Hippocampus*, 10(5), 596-604
- National Institute of Mental Health (1989). *House Joint Resolution*. 174. Recuperado el 26 de Marzo del 2004, de <http://www.brain.mhri.edu.au/studes/brain-decade.html>
- National Institute of Mental Health (2002). *NIMH/LC Project on the Decade of the Brain*. Recuperado el 26 de Marzo del 2004, de <http://www.nimh.nih.gov/dob/index.cfm>

Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. In Shapiro, D. (Ed.) *Consciousness and self-regulation*. (pp. 1-18). New York: Plenum Press

Norman, D. A. & Shallice, T. (2000). Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. In Gazzaniga, M. S. (Ed.) *Cognitive Neuroscience: A reader*. (pp. 376-390). Oxford: Blackwell Publishers

Normile, D. (1997). Japanese Neuroscience. New institute seen as brains venid big boost in spending. *Science*, 275, 1562-1563

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Colaborators. (1991). Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *The New England Journal of Medicine*, 325, 445-453

Nybert, L., McIntosh, A., & Houle, S. (1996). Activation of medial temporal structures during episodic memory retrieval. *Nature*, 380, 715

Okabe, S., Forsberg-Nilsson, K., Spiro, A. A., Segal, M., Mckay, R. (1996). Development of neuronal precursors cells and functional postmitotic neurons from embryonic stem cells in vitro. *Mechanisms of Development*, 59, 89-102

Oldham, J. *A progress report on the Decade of the Brain*. Recuperado el 26 de marzo del 2004, de <http://www.columbia.edu/cu/21stC/issue-1.4/mbmdecade.html>

Pakzaban, P., & Tsacson, O. (1994). Neural xenotransplantation. Reconstruction of neuronal circuitry across species barrier. *Neurosciences*, 62, 989-1001

Perani, D. (1999). The role of emission tomography in dementias. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 20 (5 suppl), 254-257

Periáñez, J.A., & Barceló, F. (2004). Electrofisiología de las funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, 38 (4), 359-365

Piccini, P., Brooks, D., & Bjorklund, A. (1999). Dopamine release from nigral transplants visualized in vivo in a Parkinson's patient. *Neuroscience*, 2, 1137-1140

Rapoport, S. I., Pettigrew, K. D., & Schapiro, M. B. (1991). Discordance and concordance of dementia of the Alzheimer type (DAT) in monozygotic. *Neurology*, 41(10), 1549-1553

Richards, R. G. (1996). Interferon beta in multiple sclerosis: clinical cost effectiveness falls at the first hurdle. *British Medical Journal*, 313, 1159

Rose, S. P. (1991). Memory. The brain's Rosetta stone?. *Concepts in Neurosciences*, 2, 43-64

Rosenwasser, R. H., & Armonda, R. A. (2000). Diagnostic imaging for stroke. *Clinical Neurosurgery*, 46, 237-260

- Roses, A. (1996). From genes to mechanisms to therapies. Lessons to be learned from neurological disorders. *Nature Medicine*, 2, 267-268
- Rowland, L.P. (2000). A century and a half of modern neurology, a Decade of the Brain, and the Millennium. *Archives of Neurology*, 57 (1), 52
- Schacter, D., & Wagner, A. (1999). Remembrance of things past. *Science*, 285, 1503-1504
- Segal, M., & Andersen, P. (2000). Dendritic spines shaped by synaptic activity. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(5), 582-586
- Shallice, T. (2002). Fractionation of the supervisory system. In Knight, R. T. (Ed.) *Principles of frontal lobe function*. (pp. 261-277). New York: Oxford University Press
- Shannahoff-Khalsa, D. S., Ray, L. E., Levine, S., et al. (1999). Randomized controlled trial of yogic meditation techniques for patients with obsessive compulsive disorders. *CNS Spectrums: The International Journal of Neuropsychiatric Medicine*, 4, 34-46
- Shepherd, G., Mirsky, J., & Healey, M. (1998). The human brain project neuroinformatics tools for integrating, searching and modeling multidisciplinary neuroscience data. *Trends in Neurosciences*, 28, 460-467
- Singer, W. (1997). Towards a European forum for the neurosciences. *Trends in Neurosciences*, 20(3), 116-118
- Smith, E., & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283, 1657-1661
- Smith, G., Jie, J., & Fox, G. (1995). DNA CTG triplet repeats involved in dynamic mutations of neurologically related gene sequences for stable duplexes. *Nuclei Acids Research*, 23, 4303-4311
- Sowell, E.R., Thompson, P.M., Holmes, C.J., Sarnigan, T.L., & Toga, A.W. (1999). In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nature Neuroscience*, 2 (10), 859-61
- Spitzer, H., Desimone, R., & Moran, J. (1988). Increased attention enhances both behavioral and neuronal performance. *Science*, 240, 338-340
- Squire, L. R., & Álvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 169-177
- Steele, D. J., & Auchincloss, H. J. (1995). Xenotransplantation. *Annual Review of Medicine*, 46, 345-360
- Stewart, M. G. (1999). FENS 2000- Federation of Neurosciences Societies Millennium Meeting. *Trends in Neurosciences*, 22(10), 427-428

Stix, G. (2003). *The brain is still an enigma. But that won't stop us from trying to enhance mental functioning*. Recupeardo el 26 de Marzo del 2004, de <http://www.bruce-landon.douglas.bc.ca/100w2004/c02>

Swanson, P. (1995). Diagnosis of inherited metabolic disorders affecting the nervous system. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 59, 460-470

Tanapat, P., Hastings, N. B., Reeves, A., & Gould, E (1999). Estrogen stimulates a transient increase in the number of new neurons in the dentate gyrus of the adult female rat. *Journal Neuroscience*, 19, 579-580

Tandon, P.N. (1995). Restorative neurology. *Journal of Basic and Applied Biomedicine*, 3, 1-3

Tandon, P. N. (1999). National brain research centre. *Annals Indian Academy Neurology*, 2, 119-121

Tandon, P.N. (2000). The Decade of the Brain: a brief review. *Neurology India*, 48 (3), 199-207.

Thal, L. J., Carta, A., Clarke, W. R., Ferris, S. H. et al. (1996). A one-year multicenter placebo controlled study of acetyl-L-carnitine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 47, 705-711

The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. (1995). Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology*, 45, 1277-1285

The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. (1996). Neutralizing antibodies during treatment of multiple sclerosis with interferon beta 1-b: experience during the first three years. *Neurology*, 47, 889-894

Ungerleider, L. (1995). Functional brain imaging studies of cortical mechanisms for memory. *Science*, 270, 769-775

Van Mier, H., Tempel, L., Perlmutter, J. S., Raichle, M. E., & Petersen, S. E. (1998). Generalization of practise-related effects in motor learning using the dominant and nondominant hand measured by PET. *Society for Neuroscience Abstracts*, 21, 1441

Wagemans, J., Verstraten, F., & He, S. (2001). Beyond the Decade of the Brain: towards a functional neuroanatomy of the mind. *Acta Psychologica*, 107, 1-7.

Walker, M. C., Li, L. M., & Sander, J. W. (1996). Long term use of lamotrigine and vigabatrin in severe refractory epilepsy: audit of outcome. *British Medical Journal*, 1996, 1184-1185

Walton, L. (1998). Decade of the brain: neurological advances. *Journal of the Neurological Sciences*, 158, 5-14.

Wickelgren, I. (1997). Getting a grasp of working memory. *Science*, 275, 1580-1582

Wilcock, G. K., & Harrold, P. L. (1995). Treating Alzheimer's disease. *The Quarterly Journal of Medicine*, 88, 673-676

Will, R. G. (1994). Gene influences on Creutzfeldt-Jakob disease. *The Lancet*, 334, 1310-1311

Wu, W., Wong, K., Chen, J., Jian, Z., Dupuis, S., Wu, J.N., & Rao, Y. (1999). Directional guidance of neuronal migration in the olfactory system by the protein SLIT. *Nature*, 400 (6742), 331-6

Yin, J. C., & Tully, T. (1996). CREB and the formation of long-term memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 6, 264-268

Zinn, K., & Smith, A. (1999). Derailed axons get on track. *Nature*, 402, 475-476

Recibido, 8 de Julio del 2004  
Aceptado 17 de Noviembre 2004