

Hacia las neurociencias moleculares

Gral. Bgda. M.C. Jorge Islas Marroquín*

Escuela Militar de Graduados de Sanidad. Ciudad de México.

La neurología, la psiquiatría y la neurocirugía han sido tradicionalmente las ciencias médicas relacionadas con el sistema nervioso humano, las cuales han experimentado importantes cambios de diversificación, subdivisión y desarrollo en consonancia con cambios similares ocurridos en otras áreas de las ciencias biológicas, condicionados a su vez por los espectaculares avances tecnológicos del último tercio del siglo XX.

En efecto, el ser humano conoce ahora mucho más acerca de su cerebro de lo que conocía hace apenas treinta años y las tendencias que se perciben actualmente permiten vislumbrar progresos aún más significativos en el conocimiento del sistema nervioso en el futuro cercano. Como persona interesada en el tema y como profesional de las ciencias biomédicas, he tenido la fortuna de ser testigo de la evolución reciente de las ahora llamadas “neurociencias” y, en cierto modo haber sido partícipe en su desarrollo. Por esta razón he deseado en esta oportunidad compartir con ustedes mi ya larga experiencia, y mis particulares puntos de vista respecto a las vivencias que he tenido en este terreno científico, a cómo las he percibido y cómo las percibo en el futuro, a través de una breve semblanza que expongo a continuación:

La neurología

A pesar de ser la disciplina clásica, como especialidad médica difícilmente supera los cuarenta años de antigüedad, antes formaba parte de la clínica médica. En este periodo la neurología se ha desarrollado con base en el conocimiento cada vez mejor de las enfermedades neurológicas, su diagnóstico cada vez más certero, el número, variedad y eficacia progresivamente mayores de los medios terapéuticos, así como la descripción de nuevas entidades nosológicas. Esto ha sido posible gracias al soporte científico en el que se ha basado dicho desarrollo y, en especial a determinados descubrimientos y trabajos científicos trascendentes que han representado verdaderos hitos en la historia de la neurología. Los hitos a los que me refiero que, en mi concepto, han marcado importantes avances en la neurología durante el presente siglo son:

- Los estudios neuroanatómicos y neurohistológicos de Santiago Ramón y Cajal en los años veinte.¹
- Registro del potencial de acción compuesto del nervio periférico aislado por Erlanger y Gasser en 1924.²²

* Director de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad y Director de la Revista de Sanidad Militar.

Correspondencia:

Dirección de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad. Periférico esq. Ejército Nacional. Lomas de Sotelo. México DF.C.P. 11200.

- Descubrimiento del electroencefalograma por Hans Berger en 1928.¹³
- Estudios sobre las corrientes iónicas del potencial de acción en el axón gigante de calamar en 1952 por Hodgkin, Huxley y Katz.²²

Neurociencias básicas

En su mayoría son derivadas de la neurología, la fisiología o la bioquímica, dentro de las principales puedo mencionar:

- La neurofisiología básica
- La electrofisiología
- La neuroquímica
- La neurofarmacología
- La psicofisiología
- La neuroanatomía.
- La neuropatología
- La neurobiología y la cronobiología
- La neurohistoquímica
- La neurobiología molecular

Las principales aportaciones de las neurociencias básicas han sido:

- Trabajos en neuromorfología de Santiago Ramón y Cajal en los 20.¹
- El registro eléctrico de la actividad de un nervio periférico por Erlanger y Gasser en 1924.²²
- Registro electrofisiológico por microelectrodos intracelulares, por Ling y Gerard en 1949.²²
- Análisis de las corrientes iónicas del potencial de acción en el axón gigante de calamar por Hodgkin, Huxley y Katz 1952.²²
- Descubrimiento del primer fenotiazínico como antipsicótico.²³
- Descubrimiento de los derivados del meprobamato como tranquilizantes.²⁵
- Descripción del funcionamiento de los sistemas de sueño y vigilia por Magoun y Moruzzi, Jouvet y Hernández Peón, a partir de 1954.¹⁷
- Electrofisiología de las sinapsis por John Eccles, Eatt y Katz desde 1952.²²
- Descripción de la transmisión química en las sinapsis De Robertis, Grundfest y Lorente de Nó. Heuser y cols desde 1962.²²
- Descubrimiento de los Inhibidores de la monoaminooxidasa como antidepresivos en los 60.²⁸

- Descubrimiento del metamino-diacepóxido, primer benzo-diazepínico, como ansiolítico en la década de los sesenta.²⁵
- Primeros estudios neuroquímicos por microdiálisis *in vivo*, Bito y cols, Delgado y cols 1966 a 1972.^{2,9}
- Descripción de los sistemas de vigilia, sueño lento y sueño paradójico con sus circuitos neuronales y neurotransmisores involucrados, M. Jouvet a partir de 1966.¹⁸
- Producción de epilepsia experimental por el método de “Kindling” Goddard 1968.²⁷
- Estudios de la permeabilidad de la membrana neuronal y de los canales iónicos por la técnica de Patch Clamp, Hamill y cols, 1981.¹⁵
- Estudios sobre el sueño fisiológico en humanos por Aserinsky, Dement y Kleitman en los cincuentas.¹⁶
- Estudios sobre el ritmo de sueño y vigilia en animales, usando la técnica de electrodos implantados en los años 50s, y 60s. Jouvet descubrió el “sueño paradójico”, y Hernández- Peón describió la “habitación” por primera vez.¹⁰
- Digitalización de las señales nerviosas y registros de los Potenciales Evocados por Arnold Star a partir de los setentas.³¹
- Digitalización y procesamiento por computadora del EEG, espectro ordenado y comprimido de Bickford en los 70s mapeo cerebral de Duffy y cols. en 1979, la tomografía eléctrica cerebral de Alan Gevins en 1979.¹⁴
- Electromiografía cuantitativa digitalizada, Erik Stalberg, 1983.²⁹
- Video monitoreo EEG en 1978.¹⁹
- Estudios de neuroimagen computarizada, iniciando con la tomografía axial computada (TAC) en 1975.³²
- Arteriografía cerebral con sustracción digital.³²
- Imagen por resonancia magnética.³⁰
- Magnetoencefalograma, 1968.⁶
- Gammagrafía cerebral y tomografía por emisión de fotón único (SPECT).⁴
- Tomografía por emisión de positrones (PET).⁸
- Estudios de laboratorio en suero y en LCR de tipo inmunológico, autoinmunológico, detección de marcadores de neurodegeneración de fenómenos trombóticos, citocinas, linfocinas, detección de agentes infecciosos, neuropéptidos, factores neurotráficos, marcadores de síndromes paraneoplásicos niveles séricos de fármacos. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).²⁶
- Descubrimientos de agentes etiológicos de enfermedades, genéticas, vasculares, infecciosas, inmunológicas, neurodegenerativas, por priones, etc.⁵
- Descubrimientos de medicamentos: nuevos antiepilépticos, calcio-antagonistas, nootrópicos, antioxidantes, neurotróficos, sintomáticos específicos para diferentes enfermedades, trombolíticos, etc.
- En la presente década, la “Década del cerebro” algunas aportaciones importantes son:³⁴
- Estudios sobre los mecanismos de la farmacodependencia.
- Descripción del óxido nítrico como neurotransmisor en el SNC.
- Descubrimiento de los inhibidores de la recaptura de serotonina como antidepresivos.

- Descripción del factor etiológico de las enfermedades por priones.
- Desarrollo de nuevos antiepilépticos.
- Descripción de la “Cascada isquémica cerebral”.
- Descripción de los mecanismos neurofisiológicos de los fenómenos cognitivos.
- Psicofisiología de la conducta.
- Estudios de genética molecular y apoptosis en las enfermedades neurodegenerativas.
- Desarrollo de la neuroimagenología digital y funcional.

La psicología y la psiquiatría

La psicología o “Tratado del Alma”, hasta la mitad de la década de los 50 formaba parte de la filosofía, junto con la metafísica, la lógica y la ética, fue a partir de entonces que esta disciplina se ha transformado gradualmente en una verdadera ciencia biológica con todo el soporte experimental y científico básico. Como consecuencia de esta radical transformación, tanto la psicología como la psiquiatría se han modificado, dando origen a diversas disciplinas como la psiquiatría biológica, la neuropsicología y todas sus ramas.²⁰

Sobre la base de las teorías psicoanalíticas, las cuales siguen siendo vigentes en nuestros días, el psicólogo y el psiquiatra moderno tienen ahora una visión panorámica mucho más completa de la conducta humana normal y patológica, a la vez que disponen de más medios para su adecuado manejo. Como consecuencia de lo anterior, los hospitales psiquiátricos han disminuido considerablemente su ocupación por enfermos psicóticos crónicos, esto gracias al advenimiento y desarrollo de los medicamentos neurolepticos.^{23,25,28}

De manera similar, los fármacos antidepresivos y ansiolíticos han facilitado el manejo de los pacientes deprimidos y neuróticos, al tiempo que disciplinas como la neuropsicología, la psiquiatría de enlace, y la psiquiatría biológica han establecido nexos con la neurología, la neurocirugía y la medicina interna, haciendo posibles las ventajas del manejo interdisciplinario de los pacientes.²⁴

Sin embargo la psiquiatría actual enfrenta un formidable y creciente reto que es el de las adicciones, verdadera plaga moderna de nuestra sociedad. Estos fenómenos sociales también han sido sujetos de numerosos y profundos estudios científicos y es, gracias a estos estudios los cuales han alcanzado el nivel molecular, que los adictos y farmacodependientes se recuperan en mayor número y con mayor rapidez. Sin embargo, desafortunadamente son todavía insuficientes estos logros para abatir el fenómeno social de la drogadicción.¹¹

La neurocirugía

Esta es tal vez la más antigua de las neurociencias clásicas y sus aportaciones han sido muy significativas. Desde las observaciones de Huguings Jackson a mediados del siglo pasado, continuadas en el presente siglo por Krause, Penfield y Foerster que por medio de la estimulación de áreas corticales en pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia local, evidenciaron una gran can-

tividad de funciones de la corteza cerebral.³³ También desde el siglo pasado existen reportes de casos de cirugía de epilepsia.¹²

Al respecto de la mencionada cirugía de la epilepsia y de las técnicas neuroquirúrgicas convencionales, en los años recientes se han perfeccionado de manera notable, siendo ahora más precisas y seguras, a la vez que menos mutilantes. Dentro de los avances que han propiciado dicho perfeccionamiento puedo citar:²¹

- Diagnósticos preoperatorios más certeros y completos.
- Monitoreo neurofisiológico transoperatorio.
- Cirugía estereotáctica.
- Técnicas microquirúrgicas.
- Neuroendoscopia.

Los campos de la neurocirugía que se encuentran ahora en pleno desarrollo son:

- La psicocirugía.
- El gamma knife (radioterapia estereotáctica).
- Los implantes de tejido embrionario con fines de regeneración.

Este último campo de la neurocirugía desafortunadamente no ha logrado los resultados satisfactorios que se esperaban, y la explicación de este hecho es la falta de conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares que seguramente operan en los implantes, tales como los de las citocinas, moléculas de histocompatibilidad, los factores de crecimiento neuronal, etc.³⁷

Conclusión

Las disciplinas relacionadas con el sistema nervioso se conocen actualmente como *Neurociencias* y ocupan una posición prominente en la ciencia en general. Incluyen desde el estudio clínico médico-quirúrgico hasta el estudio de los aspectos morfológicos orgánicos, tisulares y celulares y las funciones desde el nivel psicológico clínico hasta las funciones celulares e incluso moleculares.

De acuerdo a las tendencias actuales, el nivel molecular es la meta lógica y natural de las neurociencias, el cual se ha alcanzado ya en algunas disciplinas y se contempla a corto y mediano plazo en las demás. Se considera que el arribo al nivel molecular motivará una modificación radical en el manejo de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

Referencias

1. Bertrand I. *Techniques Histologiques de Neuropathologie*. Ed. Masson. París. 1930: 151-220.
2. Bito L, Davson H, Levin EM, Murray M, Snider N. The concentration of free aminoacids and other electrolytes in CSF. *in vivo* dialysate of Brain and blood plasma of the dog. *J Neurochem* 1966; 13: 1057-1067.
3. Bjorklund A, Stenevi U. Neural grafting in the mammalian CNS. *De Elsevier Amsterdam* 1977: 223.
4. Bonte FJ, Devous MD, Stokely EM, Homan RW. Singel Photon tomographic determination of regional blood flow in epilepsy. *AJNR* 1983; 4: 544-546.
5. Calne DB. *Neurodegenerative diseases*. Philadelphia: De WB Saunders Co. 1994: 954.

6. Cohen D. Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha rhythm currents. *Science*. 1968; 161: 784-786.
7. Cotman CW, Gómez-Pinilla F, Kahle JS. Neural plasticity and regeneration. In: *Basic Neurochemistry*. Eds. Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW and Molinoff PB. Raven Press. N. York 1994: 607-626.
8. De León MJ, Ferris SH, George AL et al. Positron Emission Tomographic studies of aging and Alzheimer's Disease. *Am J Neuroradiol* 1983; 4: 568-571.
9. Delgado JMR, DeFeudis FV, Roth RH, Ryugo DK, Mitruka BM. Dialytrode for long term intracerebral perfusion in awake monkeys. *Arch Int Pharmacodyn* 198; 9-21.
10. Dell P, Dumont TS. *Activite Electrique Cortical et les Systemes de Projection Sous-Cortico Corticaux Diffus*. En: *Physiologie. Systeme Nerveux*. De: Charles Kayser Flammarion. Paris 1965: 792-819.
11. Drug Dependence. From the Molecular to the Social Level. Eds. Cohen Y and Amezcuca JL. Elsevier Pub. 1992: 456.
12. Flanigin HF, Hermann BP, King DW, Gallagher BB, Smith JR. The history of surgical treatment of epilepsy in North America prior to 1975. In: *Epilepsy Surgery* Ed Hans O Lüders. Raven Press. N. York 1992: 19-35.
13. Flores T, Islas Marroquín J, Flores Avalos B. Antecedentes Históricos de la Neurofisiología y su desarrollo en México. En *Registros Electrofisiológicos para el Diagnóstico de la Patología de la Comunicación Humana*. Ed. Instituto Nacional de la Comunicación Humana. México. D.F. 1997: 19,23.
14. Gevins AS, Zeitlin GM, Doyle JC, Yingling CD. Electroencephalogram correlates of higher cortical functions. *Science* 1979: 655-667.
15. Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. Improved Patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflügers Archiv* 1981; 391: 85-100.
16. Hugelin A. Sommeil en: *Physiologie Systeme nerveux*. Ed. Charles Kayser Flammarion. París. 1965: 821-338.
17. Islas-Marroquín J. Mecanismos neurofisiológicos del sueño y de la actividad onírica. *Rev Sanid Milit Mex* 1967; 21: 145-157.
18. Ives JR, Gloor PA. Longterm time lapse video system to document the patient's spontaneous clinical seizure synchronized with the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 45: 412-416.
19. Jouvet M. Biogenic amines and the states of sleep. *Science* 1969: 163: 32-41.
20. Lanezik M, Beckmann H. Aspectos históricos de los Trastornos afectivos. En: *Diagnóstico de la Depresión. Perspectivas en Psiquiatría*. Vol 2. Eds. Feighner JP and Boyer WF. John Wiley & Sons 1991: 13-29.
21. Lüders HO, Awad Y. Conceptual Considerations. In: *Epilepsy Surgery*. De. Hans O Lüders. Raven Press. N. York 1992: 51-62.
22. Marx Ch. Le Neurone En. *Physiologie. Systeme nerveux*. Ed Charles Kayser. Flammarion. París 1965: 7-266.
23. Meltzer HY, Schve PM, Moore KE. Drugs for therapy of Psychosis. In: *Pharmacology in Medicine. Principles and Practice* Eds. Pradhan SN, Maickel RP and Dutta SN. SP Press Intl Inc. 1986: 325-337.
24. Organización Mundial de la Salud. CIE-10. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Descripciones Clínicas y Pautas para el Diagnóstico. Editor: Sartorius N. 1992: 379.
25. Paul SM, Marangos PJ, Skolnik P. Drugs for therapy og anxiety. In: *Pharmacology in Medicine. Principles and practice*. Eds. Pradhan. Maickel and Dutta. SP Press Intl. Inc. 1983: 349-356.
26. Peter JB. Use and Interpretation of laboratory tests in neurology. *De. Specialty Lab. Inc Sta. Monica. Cal.* 1993: 31.
27. Racine R-Kindling. The first decade. *Neurosurgery* 1978; 3: 234-252.
28. Sanders-Bush E, Meltzer HY, Sulser F. Drugs for therapy of affective disorders. En: *Pharmacology in Medicine. Principles and practice*. Eds. Pradhan. Maickel & Dutta. SP Press Intl. Inc. 1983: 338-348.
29. Stalberg E, Antoni L. Computer-Aided EMG analysis. In: J.E. Desmedt De. *Computer Aided Electromyography. Progress in Clinical Neurophysiology*. Vol. 10 Kerger. Basel 1983: 186-234.
30. Stark DD, Bradley WG Jr. *Magnetic Resonance Imaging*. St. Louis Mosby Yearbook 1992: 352.
31. Starr A, Hamilton AE. Correlation between confirmed sites of neurological lesions and abnormalities of farfield auditory brainstem responses. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1976; 41: 59-71.
32. Theodore WH. *Structural Neuroimaging, in Epilepsy Surgery*. Ed. by Hans Lüders. Raven Press. New York 1991: 221-228.
33. Wolf P. The history of surgical treatment of epilepsy in Europe. In: *Epilepsy Surgery*. Editor. Hans O. Lüders. Raven Press. N. York. 1992: 9-18.
34. XVIth World Congress of Neurology. Programme and Abstracts 1997: 14-19.