

Viaje a las Fronteras de la Medicina

PEDRO GARCÍA BARRENO

Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Madrid

Real Academia Española, Madrid

«The transition from the ‘possible’ to the ‘actual’
takes place during the act of observation»¹.

«The pioneers of anatomy cartography have chosen to
follow the Socratic imperative to ‘know himself’
by mapping themselves»².

Mientras los astrónomos producen imágenes asombrosas del cosmos utilizando instalaciones impresionantes, los biomédicos, con aparatos más manejables pero de igual sofisticación tecnológica, consiguen, paso a paso, mapear nuestro cuerpo desde sus componentes más sencillos al cerebro, hoy por hoy la estructura más compleja conocida; un intrincado universo de unos 1400 g.³

En la historia de la investigación biomédica nunca hubo un periodo, apenas unas pocas decenas de años, que haya causado tanto entusiasmo; una época en el que los investigadores y el público en general van digiriendo, a duras penas, el torrente de descubrimientos que suceden a diario⁴. Tal situación la define una frase

de Richard Buckminster “Bucky” Fuller (1895–1983), polifacético e innovador ingeniero: «la ocurrencia de una aceleración acelerada de las disciplinas científicas implica que las nuevas ideas aparecen más rápidamente de lo que somos capaces de reaccionar».⁵

Aunque las victorias decisivas sobre numerosas enfermedades humanas se han de librar en horizontes lejanos, el trabajo en la frontera actual de la ciencia biomédica representa una revolución científica como nunca hubo antes. Se ha producido un desplazamiento –cada vez más rápido– desde un modelo ancestral mágico–religioso a uno muy diferente primero reactivo y, por último, a otro proactivo; de extraer o alejar los demonios y males, de responder a los síntomas de la

¹ Werner Heisenberg, *Physics and Philosophy. The revolution in Modern science*, Introduction by Paul Davies, London: Pelikan Books/Harper & Row Publ. Inc., 1989; <http://www.naturalthinker.net/trl/texts/Heisenberg,Werner/Heisenberg,%20Werner%20–Physics%20and%20philosophy.pdf>; pp. 22.

² Stephen S. Hall, *Mapping the Next Millennium. How Computer–Driven Cartography is Revolutionizing the Face of Science*, New York: Vintage Books/Random House, Inc., 1993; pp 142.

³ Judith Hooper & Dick Teresi, foreword by Isaac Asimov, *The Three–Pound Universe*, Los Angeles: Jeremy P. Tarcher, Inc., 1986.

⁴ Alexandra Wyke, *21st–Century Miracle Medicine. RoboSurgery,Wonder Cures, and the Quest of Immortality*, New York: Plenum Trade–Plenum Press, 1997. Meyer Friedman & Gerald W. Friedland, *Medicine’s 10 Greatest Discoveries*, New Haven & London: Yale Nota Bene–Yale University Press, 1998. Richard M. Satava, *Cybersurgery. Advanced Technologies for Surgical Practice. Protocols in General Surgery Series*, New York: Wiley–Liss, A John Wiley & Sons Inc. Publ., 1998. Editorial, «Looking Back on the Millennium in Medicine», *The New England Journal of Medicine* 2000; 342 (1): 42–9. Francis Fukuyama, *Our Posthuman Future. Consequences of the Biotechnology Revolution*, New York: Picador–Farrar, Straus and Giroux, 2002.

⁵ Richard Buckminster Fuller, «Accelerating acceleration», *Buckminster Fuller Institute*, <https://www.bfi.org/about–fuller/resources/articles–transcripts/accelerating–acceleration>.

enfermedad, a atacar sus causas en sus fundamentos moleculares. La medicina se ha movido desde terapias generalizadas basadas en estrategias tipo ganancia–o–pérdida o ensayo/prueba–y–error, a otras de orientación individual confeccionadas para situaciones personales que resultan en remedios más simples y eficientes: medicinas personalizada y de precisión⁶. Esta era de medicina molecular⁷ e individualizada se apoya, entre otros y de manera particular, en técnicas de imagen que permiten objetivar moléculas –por ej. genes o receptores– mediante imagen molecular, y estructuras más complejas –por ej. corazón o cerebro– tanto morfológica como funcionalmente con técnicas *ad hoc* en cada caso, por ej. resonancia magnética anatómica o funcional, respectivamente: «imagen médica»⁸. Ello exigió un largo camino jalonado en los últimos quinientos años –en un escenario de miles de años– por la anatomía corporal, fisiología, el mundo microscópico, el fonendoscopio, la cuantificación del proceso morboso –primero el termómetro y, luego, y la introducción de técnicas analíticas y diferentes registros⁹.

Pero la «medicina» tiene una larga historia; tal vez se adentra más allá de la propia de nuestra especie. Hasta donde conocemos, los chimpancés utilizan laxantes para eliminar lombrices y tricomas vegetales

para limpiar su dentadura; los ciervos, antisépticos; las cotorras, remedios para sus resacas y arcillas como depurativos; monos y elefantes practican planificación familiar e ingieren diferentes sustancias para controlar los embarazos y provocar el parto, y diversas aves se aplican champú o el humo de las chimeneas contra los piojos. Lo anterior no es sino una breve muestra de un sin fin de remedios que utilizan las más diversas especies.

Peculiaridades en la dieta entre los fósiles neandertales encontrados en las cuevas de Spy (Bélgica) y El Sidrón (Asturias) –carne en el primer caso y ausencia de ella en el segundo– condicionaron una marcada diferencia en el microbiota oral. En un caso de El Sidrón los datos metagenómicos de ese individuo mostraron el genoma casi completo de una archaea comensal –*Methanobrevibacter oralis*–, el genoma microbiano más antiguo rastreado hasta la fecha; cerca de 50.000 años. Este mismo individuo presentaba un absceso dental y un patógeno gastrointestinal crónico –*Enterocytozoon bieneusi*– existiendo evidencia de automedicación tal como se desprende del hallazgo de ADN de sauce, árbol que produce ácido acetilsalicílico, utilizado históricamente como aspirina, y el moho *Penicillium*, productor de penicilina¹⁰.

⁶ Personalized Medicine Coalition, *The Personalized Medicine Report 2017. Opportunity, Challenges, and the Future*, Washington, D.C.: PMC; <http://www.personalizedmedicine-coalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/The-Personalized-Medicine-Report1.pdf>. The White House, President Barack Obama, *The Precision Medicine Initiative*; <https://obamawhitehouse.archives.gov/node/333101>. Aunque, en ocasiones, «personalizada» y «de precisión» son términos intercambiables, medicina personalizada se refiere a una orientada hacia grupos de pacientes genéticamente homogéneos, mientras que medicina de precisión se dirige a un enfermo en particular.

⁷ Barbara J. Culliton, «Molecular medicine in a changing world», *Nature Medicine* 1995; 1 (1): 1; <http://www.nature.com/nm/journal/v1/n1/pdf/nm0195-1.pdf>.

⁸ Herb Brody, suppl. Ed., «Medical Imaging – Nature Outlook», *Nature* 2013; 502 (7473): S81–S124. http://www.nature.com/nature/journal/v502/n7473_supp/index.html. Medical Imaging & Technology Alliance (MITA) – National Electrical Manufacturers Association (NEMA); <http://www.medicalimaging.org/about-mita/>. U.S. Food & Drug Administration, «Medical Imaging: *Medical imaging refers to several different technologies that are used to view the human body in order to diagnose, monitor, or treat medical conditions. Each type of technology gives different information about the area of the body being studied or treated, related to possible disease, injury, or the effectiveness of medical treatment*»; <https://www.fda.gov/Radiation-EmittingProducts/RadiationEmittingProductsandProcedures/MedicalImaging/ucm2005914.htm>. World Health Organization, «*Medical Imaging: Medical imaging encompasses different imaging modalities and processes to image the human body for diagnostic and treatment purposes and therefore plays an important role in initiatives to improve public health for all population groups. Furthermore, medical imaging is frequently justified in the follow-up of a disease already diagnosed and/or treated. Imaging for medical purposes involves a team which includes the service of radiologists, radiographers (X-ray technologists), sonographers (ultrasound technologists), medical physicists, nurses, biomedical engineers, and other support staff working together to optimize the wellbeing of patients, one at a time. Appropriate use of medical imaging requires a multidisciplinary approach*»; http://www.who.int/diagnostic_imaging/en/.

⁹ Andreas Gedeon, *Science and Technology in Medicine. An illustrated account based on ninety-nine landmark publications from five centuries*, New York: Springer, 2006. Stanley Joel Reiser, *Technological Medicine. The changing world of doctors and patients*, Cambridge, New York: Cambridge University Press, 2009.

¹⁰ Antonio Rosas, Cayetana Martínez–Maza, Markus Bastir, Antonio García–Taberero, Carles Lalueza–Fox, Rosa Huguet [...] David Santamaría, Marco de la Rasilla & Javier Fortea, «Paleobiology and comparative morphology of a late Neandertal sample from El Sidrón,

El eslabón siguiente bien podría ser el hombre de Ötzi, conocido también como hombre de Similaun, de Hauslabjoc u hombre de hielo. Descubierto en septiembre de 1991 en los Alpes Ötztal, en la frontera italo-austriaca (Tyrol). Vivió hacia 3300 a.C., en el Neolítico tardío. Presentaba patología osteoarticular y, sorprendentemente, 61 tatuajes que se interpretan a modo de acupuntura analgésica. Entre sus pertenencias se encontró un hongo antihelmíntico –*Piptoporus betulinus*– probablemente utilizado como medicamento¹¹.

El gran salto hacia una medicina establecida se encuentra en Imhotep –«el que vive en paz»–, tal vez el primer médico de la historia, aunque también sumo sacerdote, astrónomo, arquitecto –pirámide escalonada de Djoser, Saqqara– e ingeniero; vivió, aproximadamente, entre 2650–2600 a. C., durante la Dinastía III del antiguo Egipto; se considera el autor del Papiro Edwin Smith, el texto médico-quirúrgico más antiguo conocido. Luego, la aportación China en la dinastía Shang (siglos XIV–XI a. C.), que introduce la acupuntura y la utilización de diferentes principios. Y ya hacia 1100 a. C., India; los textos ayurvédicos recogen las doctrinas médicas del período postvédico (después del siglo VII a. C.).

Habrá que esperar a la *Iliada* para tener la primera noticia de la medicina occidental. Macaón y Podalirio, que atienden a los heridos griegos en la guerra de Troya, son los dos primeros médicos griegos cuyos nombres conocemos. Pero la figura que marca con su magisterio y sus escritos la etapa que llamamos «técnica» o «científica» de la medicina griega es la de Hipócrates, que vivió, más o menos, entre 440 y 360 a. C. En su isla natal de Cos fundó la escuela profesional

que llevaría su nombre y donde compuso los primeros «tratados hipocráticos», origen del *Corpus hipocrático*, una variada colección de casi sesenta textos médicos, escritos por otros tantos autores, que formaron una biblioteca pionera especializada en la teoría y la práctica de la curación. Luego, la transición greco-latina con Aulo Cornelio Celso (25 a. C.–50); su obra *De Medicina* es una magnífica recopilación del saber médico alejandrino, y Galeno de Pérgamo (129–200/216) que se enfrentó a la plaga de Antonino e hizo importantes contribuciones a la anatomía y fisiología, pero que al basarse en la vivisección de animales cometió errores de interpretación al trasladarlas al humano; interpretaciones que se mantuvieron durante siglos.

La medicina, tras de haber sido primero mágica, después religiosa y al mismo tiempo empírica, de haberse transformado posteriormente en una práctica racional durante la etapa más brillante de la Grecia clásica, de hacerse objetiva y experimental en Alejandría y de haber regulado la higiene ambiental en Roma, volvió a hacerse religiosa en la decadencia del Imperio romano y a quedar dominada por la Iglesia católica en el Imperio bizantino. En esta forma de *medicina dogmática* la fe domina todo, incluyendo a la razón y a la realidad; su objetivo esencial es la ayuda al enfermo, considerada como un acto de caridad cristiana.

Junto con la filosofía, la medicina se refugió en monasterios y conventos, dentro de los cuales se encontraban los escasos hospitales que existían en Occidente. La *medicina monástica* floreció en Monte Casino. Otros centros de práctica y estudio de la medicina se crearon en Oxford y Cambridge (Inglaterra), en Chartres y Tours (Francia) o en Fulda y St. Gall (Alemania).

Asturias, Spain», *PNAS* 2006; 103 (51): 19224–19231; <http://www.pnas.org/content/103/51/19266.full.pdf>. Ewen Callaway, «Neanderthal tooth plaque hints at meals –and kisses. Analysis paints picture of diets, medicine and possible intimacy with humans» – doi: 10.1038/543163a, *Nature* 2017; 543: 163; <http://www.nature.com/news/neanderthal-tooth-plaque-hints-at-meals-and-kisses-1.21593>. Laura S. Weyrich, Sebastian Duchene, Lulien Soubier, Luis Arriola, Bastien Llamas, James Breen [...] Daniel H. Huson, Keith Dobney & Alan Cooper, «Neanderthal behaviour, diet, and disease inferred from ancient DNA in dental calculus (Letter)», *Nature* 2017; doi: 10.1038/nature21674; http://www.nature.com/articles/nature21674.epdf?referrer_access_token=fs0efPNzMSI2r2Pzvke2X_NRgN0jAjWel9jnR3ZoTv0P1-BH7lGuzWrJYbQ-m6OuOfp4nmP8hzuThnINhn8ZW3Z-0XakfDikKVRoLbGhAGsRnNefN777SwTYyHgKsBPWa3XJI6mteq52qvAzUpjCn0naCKb-prv4hiu-DkGl_g6cy50nQ7qFiUCfk4-6sQW75BJToi37PZWqnEN9droyrMrDLGYeuUKfY4BtY_s6veKjwSjO1xa_Y8NpyP3_61dZMxYe&tracking_referrer=www.nature.com.

¹¹ Georges Bonani, Susan D. Ivy, Irena Hajdas, Thomas R. Niklaus & Martin Suter, «AMS ¹⁴C age determination of tissue, bone and grass samples from the Ötztal Ice Man», *Radiocarbon* 1994; 36 (2): 247–250; http://digitalcommons.library.arizona.edu/objectviewer?o=http%3A%2F%2Fradio%20carbon.library.arizona.edu%2FVolume36%2FNumber2%2Fazu_radiocarbon_v36_n2_247_250_v.pdf. Luigi Capasso, «5300 years ago, the Ice Man used natural laxatives and antibiotics», *The Lancet* 1998; 352 (9143): 1864; [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(05\)79939-6.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(05)79939-6.pdf).

En el año 805, Carlomagno ordenó que la medicina se incluyera en los programas de estudio de sus escuelas. El monasterio de Monte Casino adquirió gran fama a fines del siglo IX.

La medicina monástica, que tuvo el mérito de reunir los documentos clásicos y de preservar las tradiciones antiguas a través de tiempos difíciles, declinó hasta casi extinguirse durante el siglo X. Las causas fueron varias, pero, sorprendentemente, una de ellas fue su éxito. Los monjes se alejaban cada vez más de sus monasterios para atender la creciente demanda médica, lo que interfería con sus deberes religiosos; por ello, en los *Concilios de Reims* (1131), de Tours (1163) y de París (1212), las actividades médicas de los monjes primero se restringieron y finalmente se prohibieron. La aparición de las órdenes dominicas y franciscanas en el siglo XIII, ambas hostiles a cualquier actividad científica, reforzó el rechazo de la práctica de la medicina por los frailes.

La conservación de muchos escritos clásicos griegos, no sólo médicos sino de todas las ramas de la cultura, durante los siglos en que Europa estuvo sumergida en la Edad Media, estuvo a cargo, en un principio, de los *nes-torianos*, quienes huyeron de Alejandría en el año 431, tras haber sido excomulgados por herejes en el Concilio de Éfeso. Primero se refugiaron en el norte de Mesopotamia y luego siguieron hacia Oriente; algunos llegaron hasta India y China. El grupo que resultó clave en la conservación del saber adquirido encontró asilo permanente en Jundi Shapur, capital de Persia. En ese tiempo la ciudad era un centro intelectual de primer orden que atraía estudiosos de Persia, Grecia, Alejandría, China, India e Israel. Cuando la ciudad fue conquistada por los árabes (636) la Universidad no sólo no sufrió daños sino que los conquistadores la adoptaron e hicieron de su escuela de medicina el centro principal de la educación médica en el mundo árabe. En el siglo VII se estableció en Jundi Shapur un centro de enseñanza superior conocido como *Academia Hipocrática*, que permaneció como la principal institución científica del mundo árabe por más de un siglo, cuando fue desplazada por la *Casa de la Sabiduría*, de Bagdad. A mediados del siglo IX los árabes ya conocían íntegro el *Corpus Hipocraticum*, la obra monumental de Galeno y varios textos de Aristóteles. La *medicina árabe* de los siglos transcurridos entre el advenimiento de Mahoma (623) y la reconquista de Granada por los españoles (1492) ostenta una larga lista de nombres inmortales.

Desde mediados del siglo IX se tenía noticia de la existencia de una escuela de medicina en Salerno, un puerto en la bahía de Pestum, cerca de Nápoles. Debido a su clima favorable, desde mucho antes había sido un sitio favorecido por enfermos y convalecientes lo que atrajo a los médicos; con el tiempo, Salerno se transformó en un centro de excelencia médica. La leyenda dice que la escuela de medicina fue fundada por Elinus, un judío, Pontos, un griego, Adala, un árabe y Salernus, un latino, pero aunque tales personajes se desvanecen en la leyenda, lo que sí existió fue la convivencia pacífica de las cuatro culturas y su integración positiva. Con la conquista normanda en 1046 llegó a Salerno Constantino el Africano (1020–1087), quien iniciaría el flujo de la medicina islámica en Europa por medio de sus traducciones de los textos árabes al latín. Constantino no permaneció mucho tiempo en Salerno, se hizo monje benedictino y se retiró al convento de Monte Casino, en donde pasó el resto de su vida. Su libro llamado *Pantegni (El arte total)* es realmente una traducción del volumen de Haly Abbas *Al Maleki (El libro real)*,

Salerno tuvo una gran influencia en la enseñanza y la práctica de la medicina de Occidente durante los siglos X al XIII, pero después su importancia empezó a declinar. Algunos factores que contribuyeron a ello fueron la emergencia de otras grandes escuelas de medicina en Bolonia y Montpellier. En la Universidad de Bolonia existían profesores de medicina desde 1156, y es ahí donde se reiniciaron las disecciones anatómicas humanas a principios del siglo XIV, que se habían suspendido desde los tiempos de Alejandría.

Hasta fines del siglo XV los conocimientos teóricos en medicina no habían avanzado mucho más que en la época de Galeno. La teoría humoral dominaba toda explicación de la enfermedad a la que se agregarían condicionantes religiosos y una participación importante de la astrología. La anatomía estaba empezando a estudiarse no sólo en los textos de Galeno y Avicenna sino también en el cadáver, aunque en esos tiempos muy pocos médicos habían visto más de una disección en su vida (la autorización oficial para usar disecciones en enseñanza de la anatomía la hizo el papa Sixto IV (1471–1484) y la confirmó Clemente VII (1513–1524)). La fisiología del corazón y del aparato digestivo eran todavía galénicas, y la de la reproducción había olvidado las enseñanzas de Sorano. El diagnóstico se basaba sobre todo en la inspección de la orina, que

según con los numerosos tratados y sistemas de uroscopia en existencia se interpretaba según las capas de sedimento que se distinguían en el recipiente, ya que cada una correspondía a una zona específica del cuerpo; también la inspección de la sangre y la del esputo eran importantes para reconocer la enfermedad. La toma del pulso había caído en desuso o, al menos, ya no se practicaba con la acuciosidad con que lo recomendaba Galeno. El tratamiento se basaba en el principio de *contraria contrariis* y se reducía a cuatro medidas generales: sangría, dieta, purga y drogas.

El paso de la Edad Media al Renacimiento ocurrió mucho antes en las humanidades y en las artes que en las ciencias y en la medicina. Dante (1265–1321) escribió su *Divina Comedia* a fines del siglo XIII, ocupando el XIV una pléyade de ilustres humanistas: Giotto (1267–1337), Petrarca (1304–1374), Boccaccio (1313–1375) o Donatello (1386–1466). En cambio, la obra de Antonio Benivieni (1443–1502), considerada el punto de partida de la anatomía patológica, apareció en 1502; Copérnico (1473–1543) y Vesalio (1514–1564) publicaron sus respectivos libros en 1543, y William Gilbert (1544–1603) no dio a la luz su volumen sobre el magneto hasta 1600, año en que Giordano Bruno (1548–1600) fue quemado vivo por sus ideas. Hay por lo menos tres siglos de diferencia entre el Renacimiento humanístico y el científico, pero a fines de la Edad Media, en el campo de la medicina, destacan dos precursores interesantes pero muy distintos: el

francés Jean Fernel (1497–1558) y el helvético Paracelso (1493–1541). Ambos pertenecen por completo a la Edad Media, pero vivieron cuando ésta se acercaba a su fin y en sus obras ya existen indicios renacentistas: Fernel —«El Galeno moderno»— vislumbró un concepto moderno de la patología en la medicina, diferente del que había prevalecido por más de 1000 años, mientras Paracelso se rebeló en contra de la autoridad de los textos clásicos y predicó (aunque él mismo no lo hizo) que la medicina debería basarse en la experiencia personal del médico y no en Galeno y Avicena¹².

A mediados del siglo XVI Andreas Vesalio revolucionó la anatomía humana¹³; Gerard Kremer (Gerardus Mercator, 1512–1594), a finales de ese siglo, inició la cartografía terrestre moderna¹⁴, y Jakob Bartsch (1600–1633) confeccionó el primer planisferio celeste a principios del siglo XVII¹⁵. Si los mapas terrestre y celeste aún representan con bastante fidelidad la realidad terráquea y la bóveda celeste, las nuevas técnicas de imagen médica han revolucionado la anatomía humana. La visión necesariamente cruenta del cuerpo fue reemplazada por otra incruenta a finales del siglo XIX tras el descubrimiento de los rayos X por Wilhelm C. Röntgen (1845–1923)¹⁶. Incluso la cirugía ha pasado, gracias a instrumentos ópticos, a ser mínimamente invasiva, incluso sin dejar huellas¹⁷. Todo ello a nivel macroscópico; pero también las dimensiones micro y nano se hacen accesibles. Lo que dibujó Santiago Ramón y Cajal (1852–1934)¹⁸ utilizando la técnica de tinción de

¹² Una accesible revisión del devenir médico —de la que se han extraído algunos párrafos— se encuentra en: Ruy Pérez Tamayo, «De la Magia Primitiva a la Medicina Moderna», *La Ciencia para Todos*; <http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/html/biologia.html>; <http://biblioteca.digital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/154/html/delamgi.html>; http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/154/html/sec_11.html. *U.S. National Library of Medicine*, <https://www.nlm.nih.gov/hmd/>. Lawrence I. Conrad, Michael Neve, Vivian Nutton, Roy Porter & Andrew Wear, *The Western Medical Tradition. 800 BC to AD1800*, Cambridge: Cambridge University Press, 1995.

¹³ Andre Vesalii, Bruxellensis, Invitissimi Caroli V. Imperatoris medici, *de Humani corporis fabrica Libri septem* [Anatomía del cuerpo humano en siete volúmenes], Juan Oporino, Basilea, 1543. Traducción de Avelino Domínguez García y Florentino Fernández González para EBRISA—Ediciones Doce Calles, S.L./Difusora Internacional, S.A., 1997. Se asume unánimemente que este atlas supone el punto de partida de la anatomía moderna.

¹⁴ *Atlas sive Cosmographicae meditationes de fabrica mundi et fabricati figura* [Atlas, o meditaciones cosmográficas sobre la creación del universo y el universo en tanto creación], donde aparece por primera vez el término *Atlas* para describir una publicación de ese tipo. Los dos primeros tomos aparecieron en 1594 y el tercero al año siguiente completado por su hijo Rumold; <http://www.bl.uk/collection-items/a-plat-of-the-world>; <https://musea.sint-niklaas.be/index.php?q=mercator>.

¹⁵ Jakob Bartsch, *Usus Astronomicus Planisphaerii Stellati*, Argentoratum (Strasburgo), 1624; <http://www.atlascoelestis.com/Bartsch.htm>; <http://docnum.u-strasbg.fr/cdm/compoundobject/collec tion/coll11/id/802/rec/2>.

¹⁶ Wilhelm C. Röntgen, *The Nobel Prize in Physics 1901*; http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1901/index.html.

¹⁷ Irfan Halim & Ali Tavakkolizadeh, «NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery): The next surgical revolution?» *International Journal of Surgery* 2008; 6 (4): 273–276; [http://www.journal-surgery.net/article/S1743-9191\(07\)00151-3/fulltext](http://www.journal-surgery.net/article/S1743-9191(07)00151-3/fulltext).

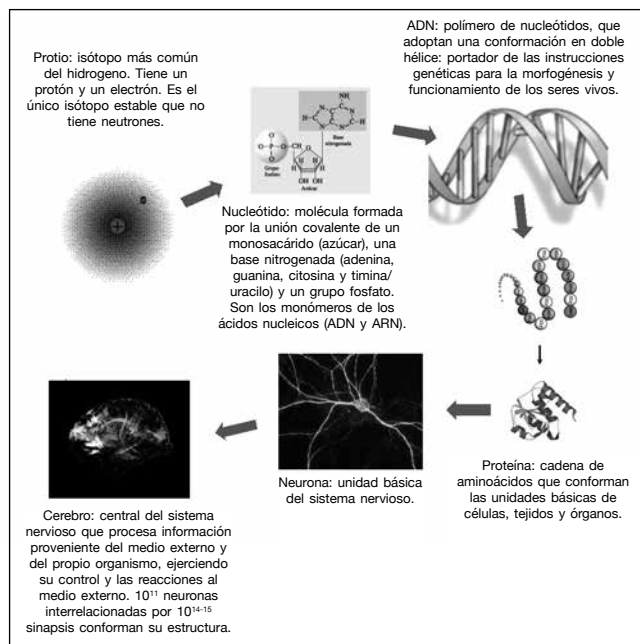
¹⁸ Santiago Ramón y Cajal, «La fine structure des centres nerveux», *The Croonian Lecture 1894*; *Proceeding of the Royal Society 1894*;

Camillo Golgi (1843–1926)¹⁹ para estudiar «sus» neuronas, tuvo que esperar a las modernas técnicas de microscopía electrónica para ser confirmado.

Técnicas sofisticadas permiten desgranar las conexiones entre las diferentes áreas funcionales cerebrales, y otras empiezan a reemplazar a técnicas clásicas de biología molecular para secuenciar genes. Contemplar la reptación celular en el proceso de curación de una herida o la destrucción de una célula extraña, cancerosa o microbiana, por las células asesinas que velan por nuestra identidad –todo lo que no es propio debe ser eliminado– es algo que era impensable hace una docena de años. La última frontera que empieza a desbrozarse es la visualización de la función emergente cerebral, la capacidad cognitiva que define nuestra especie. Pero esta revolución conceptual que materializa nuestra personalidad tiene su contrapartida que recupera el reclamado lado humano de la persona. Tal es la belleza de la representación visual tecnológica en la que, en ocasiones, es difícil separar ciencia y arte²⁰.

El universo en eclosión era muy simple, dominado por flujos de energía, que los cosmólogos describen como era de radiación. Un universo poco mayor que el centro de nuestro Sol, donde la temperatura era tan elevada que no permitía la estabilidad de átomos, ni de estrellas ni, por supuesto, vida. Tras enfriarse durante unos 400.000 años, se alcanzó una temperatura en la que fue posible que se formaran átomos simples, como hidrógeno y helio que pudieron librarse de un ambiplasma dominante aunque cuestionado²¹. En cualquier caso, los átomos fueron las primeras estructuras complejas que emergieron; pero lo hicieron únicamente cuando

las condiciones fueron las «justas». Unas condiciones que han dado por denominarse *Goldilocks conditions*: condiciones especiales u óptimas²².



Quizás las galaxias de estrellas comenzaron a formarse tras doscientos millones de años de evolución cósmica. Allí, en las estrellas moribundas, comenzaron a formarse nuevos tipos de átomos, nuevos elementos químicos como el carbono o el oxígeno, la plata o el oro, que escaparon al espacio circundante. Cuando las condiciones fueron las correctas –ni demasiado caliente, ni demasiado frío, ni demasiado denso, ni demasiado diluido– los nuevos elementos se combinaron de manera compleja para formar nuevos tipos de mate-

55. *Textura del Sistema Nervioso del Hombre y de los Vertebrados. Estudios sobre el plan estructural y composición histológica de los centros nerviosos adicionados de consideraciones fisiológicas fundadas en los nuevos descubrimientos*, 3 vols., Madrid: Imprenta y Librería de Nicolás Moya, 1899–1904. «The structure and connexions of neurons», *Nobel Lecture*, December 12, 1906; http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1906/cajal-lecture.pdf.

¹⁹ Bartolomeo Camillo E. Golgi, «The neuron doctrine – Theory and facts», *Nobel Lecture*, December 11, 1906; http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1906/golgi-lecture.pdf.

²⁰ Pedro R. García Barreno, «El diálogo posible entre las artes y las ciencias», *SPIKA* 2000; 6 (oct.): 4–7 (Revisado en 2011 con motivo del 1^{er} centenario de la RSME). Stephen Wilson, *Art + Science Now*, New York: Thames&Hudson, 2012.

²¹ Stephen W. Hawking, *Lecture: The origins of Universe*; <http://www.hawking.org.uk/the-origin-of-the-universe.html>. Itzhak Bars & John Terning, Foreword by Lawrence M. Krauss, *Extra Dimensions in Space and Time* [Multiversal Journeys, Farzad Nekoogar, Founding Editor], New York: Springer Science+Business Media, LLC., 2010. NASA, <https://www.nasa.gov/>.

²² NASA Science, *Science news: The Goldilocks Zone*. Oct. 2, 2003. http://science.nasa.gov/science-news/science-at-nasa/2003/02oct_goldilocks/. Paul Davies, *The Goldilocks Enigma. Why Is the Universe Just Right for Life?*, Boston, New York: A Mariner Book–Houghton Mifflin Co., 2008.

ria. Las estrellas también aportaron energía al espacio. Así, mientras la mayor parte del universo permanecía muy simple –y lo sigue siendo– dentro de las galaxias la cosa se iba complicando. Cuantos más y más elementos químicos fueron esparciéndose por el espacio interestelar nuevas formas de materia –agua, hielo, polvo, rocas– tuvieron la oportunidad de concretarse en sistemas planetarios. Al menos, en un planeta, que sepamos, se dieron las condiciones necesarias para crear vida. Tras seiscientos millones de años de alambicaje, algunas células consiguieron formar organismos multicelulares. En los últimos pocos de cientos de miles de años la especie humana se abrió paso; y, paso a paso, emergió su cerebro. En todo ello, la idea central es la complejidad, que se ocupa del estudio de la auto-organización de estructuras o sistemas mediante dinámica no lineal involucrados en fenómenos tan diversos como economía de sociedades, ecosistemas y bio-evolución o desarrollo biológico²³.

La comparación del cuerpo con un autómatas, hecha por René Descartes (1596–1650), indicó cómo la Medicina, desde un punto de vista fisiológico, podía explicarse sobre modelos derivados de las ciencias físicas. Pero hay que retroceder. Santorio Santorio (1561–1636) coetáneo de Galileo (1564–1642), a quien conoció en Venecia, llegó a ser nombrado profesor de medicina teórica en Padua. Aunque se mantenía fiel a la creencia de que salud y enfermedad dependían del equilibrio de los cuatro humores, rompió la tradición al insistir que ese equilibrio tenía que ser medido. Su obra representa el primer uso de registros cuantitativos para el diagnóstico médico, y en especial en el estudio del equilibrio hídrico y el registro de la temperatura corporal. Introdujo el concepto «específico», definió los estados de enfermedad y calculó que deberían ser 80.085. Más importante fue su aseveración que «número, posición y forma» influían en el estudio de los

organismos vivos y que así deberían estudiarse. Resumió su filosofía: «Uno debe creer, primero, en sus propios sentidos y experiencia; luego en el razonamiento, y sólo en tercer lugar en la autoridad de Hipócrates, de Galeno, de Aristóteles y de otros excelentes filósofos». Santorio fue el primer exponente del punto de vista mecanicista del cuerpo²⁴.

Tal vez, el intento más ambicioso para dar una descripción cuantitativa del cuerpo humano fue hecho por un discípulo de Galileo, Giovanni Alfonso Borelli (1608–1678), uno de los fundadores de la *Accademia del Cimento*, quien en su *De Motu Animalium* (1681) calculó la fuerza ejercida por los diferentes músculos y analizó, en términos geométricos, como actuaban al andar y al correr, y fue también el primero en comprender el trabajo cardíaco como un sistema hidráulico. Borelli también se ocupó del origen de la función muscular; reconoció que una explicación basada únicamente en conceptos mecánicos no era suficiente, y creyó que procesos químicos y el estímulo neural, influían en la contracción de los músculos en general y del corazón en particular, lo que supuso las raíces del concepto neurogénico de la contracción muscular. Por su parte, Daniel Sauvage (1669–1701), en su *Nouvelle Anatomie Raisonnée* (1690), exponía una típica interpretación yatomecanicista: «Este tratado no es más que la aplicación de la física y de la mecánica a las estructuras corporales... [el cuerpo es una] máquina estática, hidráulica y neumática... [donde] los huesos son los puntales y las palancas, y los músculos las cuerdas». Por último, surgió, en los últimos años del siglo XVII, una «medicina newtoniana», yatrofísica o yatomatemática de la mano de Archibald Pitcairne (1652–1713), quien echó mano de las fuerzas de atracción para explicar las secreciones. El máximo exponente de este movimiento lo representó la obra de George Cheyne (1671–1743), del círculo de Pitcairne, que reclamó unos *Principia*

²³ M. Mitchell Waldrop, *Complexity. The Emerging Science at the Edge of Order and Chaos*, New York: Simon & Schuster, 1992. Roger Levin, *Complexity. Life at the Edge of Chaos*, London: J.M: Dent Ltd., 1993.

²⁴ Su libro *Methodo vitandorum errorum omnium qui in arte medica contingunt*, Venecia 1603, representa la primera aplicación de medidas cuantitativas en el diagnóstico médico, para lo que desarrolló instrumentos. En otro de sus libros *Ars de statica medica aphorismorum sectionibus septem comprehensa*, Venecia 1614 cuantificó las diferentes pérdidas del organismo; encontró que una parte importante de ellas ocurre de manera invisible *perspiratio insensibilis* por evaporación del agua a través de la respiración y de la piel, y también señaló cómo la fiebre incrementa esas pérdidas. En un tercer libro *Commentaria in primam Fen primi libri Canonis Avicennae*, Venecia 1625 da detalles del diseño de la construcción de instrumentos para medir simultáneamente los flujos de aire y agua, así como de humedad y temperatura. La mayoría de los instrumentos de Santorio fueron desarrollados durante el siglo XVII por los miembros de una de las primeras academias científicas: la Academia del Cimento, fundada en Florencia en el año 1657, diez años antes que la Real Sociedad londinense.

médicos *Principia Medicinae Theoreticae Mathematica* (1702) que rememoraban los *Philosophiae naturalis principia mathematica* (1687) de Isaac Newton (1642–1727).

Algunos años después, Leopold Auenbrugger (1722–1809) observó que su padre percutía los barriles para detectar el nivel del líquido contenido. Cuando ingresó como médico en el Hospital Militar de Viena, ensayó la técnica vinatera de su padre en el tórax de los enfermos, comprobando que era útil. Su libro *Inventum Novum*, escrito en latín, fue ignorado hasta que Jean N. Corvisart de Mares (1755–1821) incorporó el invento en su libro *Essai sur les maladies et les lésions organiques du coeur et des gros vaisseaux*, que publicó en el año 1806. El examen físico había comenzado a remplazar a la soledad de la historia clínica y poco más, como un instrumento de diagnóstico.

René Theophile Hyacinthe Laennec (1781–1826) consiguió la plaza de médico jefe del Hospital de la Salpetriere en el año 1814, y en el Hospital Necker dos años después; ambos, vastos asilos de pobres. En el año 1816 fue consultado por una joven mujer con síntomas de cardiopatía. Hasta el momento, la técnica de exploración era colocar su oreja directamente contra el tórax del paciente; turbado por ello, enrolló una hoja de papel que colocó entre su pabellón auditivo y el tórax de la enferma. El «instrumento» le permitió escuchar diáfananamente los latidos cardíacos. En el año 1819 publicó un tratado donde describía un instrumento de madera; un extremo lo adosaba a su oído y el otro a la pared del tórax del enfermo. En el año 1852 un americano, George P. Cammann inventó el aparato que hoy es familiar: una pequeña campana, un tubo de goma y dos ramales, uno para cada oído. El estetoscopio, un instrumento que permite el acceso a los órganos internos, representó el avance más importante para la clínica médica, hasta el descubrimiento de los rayos X. Además, el estetoscopio influyó en la organización de la propia medicina, en su práctica y en su enseñanza. El dominio de los sonidos patológicos y su asociación

con las lesiones anatómicas exigían el acceso a un gran número de enfermos, la presencia próxima de colegas con quienes discutir los hallazgos y facilidades para practicar las correspondientes autopsias donde cotejarlos. Todo ello solo podía conjuntarse en el hospital, institución que quedó consagrada como el lugar idóneo para la práctica y la enseñanza de la medicina. Laennec escribió: «Solamente en el hospital es posible adquirir, completar y perfeccionar la práctica y el hábito de este nuevo arte diagnóstico». Los logros diagnósticos alcanzados por el estetoscopio y la creciente orientación de la medicina hacia un concepto anatómico de la enfermedad, crearon el clima propicio para que los médicos se lanzaran a la búsqueda de tecnologías que les permitieran el acceso a otras partes del cuerpo humano. El resultado fue una serie de innovaciones desarrolladas en la segunda mitad del siglo XIX: el oftalmoscopio (1850), el laringoscopio (1857) y una serie de espéculos disponibles pocos años después, que permitieron el examen de la vejiga, el estómago, el recto o la vagina²⁵.

A finales del siglo XIX, los doctores disfrutaban de su poder y prestigio como escudriñadores y analistas de la evidencia física. Pero era necesario dar el salto desde las propiedades cualitativas del estetoscopio a la cuantificación. El instrumento que inició la transición desde lo cualitativo a lo cuantitativo fue el termómetro que, aunque inventado por Galileo a finales del siglo XVI, no tuvo aplicación clínica alguna. En el año 1868, el médico alemán Carl Wunderlich (1815–1877) publicó “*La Temperatura en la Enfermedad: un Manual de Termometría Médica*”, obra que recopilaba las observaciones sobre la evolución febril en miles de pacientes y en la que establecía dos principios básicos: en las personas sanas la temperatura se mantiene constante dentro de unos estrechos límites, y la evolución febril en los pacientes es una referencia importante en el seguimiento de la enfermedad. Wunderlich comparó los hallazgos termométricos con los derivados de la percusión y de la auscultación, concluyendo que la termometría tenía la ventaja sobre las investigaciones acústicas, de que sus resultados podían expresarse en números.

²⁵ Diversas técnicas de «visualización directa»: oftalmoscopio [Hermann von Helmholtz (1821–1894), *Beschreibung eines Augen-Spiegels zur Untersuchung der Netzhaut im lebenden Auge*, Berlin: Förstner'sche Verlagsbuchhandlung, 1851]. Laringoscopio [Manuel García (Manuel P. Rodríguez Siches (1805–1906), «Observations on the human voice», *Phil Mag* 1855; 10: 218; Johann N. Czermak (1828–1873), «Physiologische Untersuchungen mit Garcia's Kehlkopfspiegel», *Sitzungsberichte D K K Akademie der Wissenschaften, Wien* 1858; 29: 557]. Cistoscopio y rectoscopio [Max Nitze (1848–1906), «Eine neue beobachtungs- und untersuchungsmethode für harnröhre, harnblase und rectum», *Wien Med Wschr Wien* 1879; 29: 649, 688, 713, 776, 806].

Las diferencias que Wunderlich señaló entre el carácter de la evidencia proporcionada por el termómetro y la conseguida por diferentes técnicas de exploración física como la auscultación, fueron reelaboradas por otros; entre ellos, por Edward Seguin (1843–1898), un médico americano que escribió un tratado sobre el termómetro. En los años de la década de 1870, Seguin clasificó las técnicas diagnósticas en dos grupos: de «diagnóstico físico», como el estetoscopio y el oftalmoscopio que representaban simples accesorios que ampliaban los sentidos, y de «diagnóstico positivo», como el termómetro y el esfigmógrafo que sustituían a los sentidos proporcionando de manera automática resultados percibidos matemáticamente e independientes de los sentidos: «*lo que dice el termómetro no puede contradecirse*». El esfigmógrafo, desarrollado por Etienne Jules Marey (1830–1904) para monitorizar los latidos arteriales, fue el más relevante de los

instrumentos de aquella época, y fue el antecedente de los aparatos electrónicos del siglo xx como el electrocardiógrafo. Por otro lado, Marey, Seguin y Wunderlich insistieron en la necesidad de recoger, de manera sistematizada, los diferentes datos derivados de la atención médica del enfermo; actitud que fue el origen de las hojas de recogida de datos impuestas hoy, como actividad rutinaria, en la práctica hospitalaria.

Además, el desarrollo de métodos para el análisis químico de la sangre, de la orina y de otros fluidos, junto con el perfeccionamiento de las técnicas histológicas, abrió nuevas dimensiones en el diagnóstico de la enfermedad en vida del paciente²⁶. Esos avances tienen una de sus máximas expectativas en la obtención de la imagen incruenta del interior corporal, producto de la aplicación del descubrimiento de Röntgen²⁷. Ello significó una verdadera revolución conceptual y uno

²⁶ La denominada «medicina de laboratorio» que se ocupa del estudio de muestras de tejidos, fluidos u otros componentes o sustancias del organismo, examinadas fuera de la persona, normalmente en el laboratorio y sin observación directa de la sustancia en estudio; por ej. técnicas espectroscópicas [Felix Hoppe-Seyler (1825–1895), «Ueber das Verhalten des Butfarbstoffe im spectrum des sonnenlichtes», *Arch Path Anat Physiol*, Berlin 1862; 23: 446]; electroforéticas [Arne W.K. Tiselius (1902–1971), Premio Nobel 1948 en Química «por su investigación en electroforesis y análisis de adsorción, en especial por sus descubrimientos relativos a la naturaleza compleja de las proteínas séricas»]; cromatográficas [Mikhail Semenovitch Tswett (1872–1919), «On a new category of adsorption phenomena and its application to biochemical analysis», *Tr Varshev Obshch Estestvoispyt Otd Biol* 1903; 14: 20. Archer J.P. Martin (1910–2002), recibió el Premio Nobel de Química 1952, compartido con Richard L.M. Synge, «por la invención de la cromatografía de partición»]; espectrométricas (de masas) [Francis William Aston (1877–1945), galardonado con el Premio Nobel de Química 1922 «por el descubrimiento de un gran número de isótopos no radioactivos mediante un espectrógrafo de masas». Ragnar Ryhage (1919–1994), «Efficiency of molecule separators used in gas chromatograph–mass spectrometer applications», *Arkiv Kemi* 1967; 26: 305]; isotópicas (radioinmunoensayo) [Rosalyn S. Yalow (1921–2011); recibió el Premio Nobel de Medicina o Fisiología (1977) & Solomon A. Berson (1918–1972), «Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods», *Nature* 1959; 184: 1648]; técnicas de química clínica cuantitativas [Donald D. Van Slyke (1873–1971), *Quantitative Clinical Chemistry, vol. I Interpretations, vol. II Methods*, Baltimore: The Williams and Wilkins, Co., 1931–1932], o de difracción por rayos X [Dorothy C. Hodgkin (1910–1994), Premio Nobel 1964 en Química «por el análisis mediante técnicas de rayos-X de la estructura de importantes sustancias bioquímicas»]. Atención especial merece la denominada «biopsia en fase líquida» –*liquid biopsy*–: D. García-Olmo & D.C. García-Olmo, «Functionally of circulating DNA: the hypothesis of genomestasis», *Ann N Y Acad Sci* 2001; 945: 265–275. «Breakthrough Technologies 2015», *MIT Technology Review*, <https://www.technologyreview.com/lists/technologies/2015/>. Respecto a las técnicas histológicas ver: *Microscopic Techniques*, https://cw.fel.cvut.cz/wiki/media/courses/a6m33zsl/microscopic_techniques.pdf.

²⁷ La innovación tecnológica que mayor impacto ha tenido en la historia de la medicina han sido los rayos X. Cuando los detectó, hace ahora poco más de cien años, Wilhelm Conrad Röntgen (1845–1923) se refirió a ellos como *una nueva clase de rayos*. Pocos descubrimientos han abierto tantos caminos. «En reconocimiento a los extraordinarios servicios que ha rendido con el descubrimiento de los rayos X» le fue concedido el Premio Nobel de Física 1901. De todas las propiedades de los rayos X, su capacidad de hacer visible lo invisible fue, sin duda, la más fascinante; por ello, durante años, la temática principal de las investigaciones se refirió a las imágenes anatómicas. Conforme creció el conocimiento de tal radiación se expandió el campo de sus aplicaciones, que incluyó el estudio de la composición y de la estructura de la materia y la estructura y el desarrollo del universo. En el año 1914, Max von Laue (1879–1960) recibía el Premio Nobel de Física «por su descubrimiento de la difracción de los rayos X por los cristales», hecho que abrió las puertas al desarrollo del análisis de las estructuras cristalinas mediante la espectrometría de rayos X; estudios por los que William Henry Bragg (1862–1942) y su hijo William Lawrence Bragg (1890–1971) recibieron el Premio Nobel de Física al año siguiente. El estudio de los rayos X también proporcionó las bases para el modelo atómico desarrollado por Ernest Rutherford (1871–1937; Premio Nobel de Química en 1908) y por Niels Bohr (1885–1962; PN de Física en 1922). Años después, Dorothy Crowfoot Hodgkin (1910–1994) recibió el Premio Nobel de Química 1964 «por sus determinaciones de las estructuras de importantes sustancias bioquímicas mediante técnicas de rayos X». Por su parte, el estudio de los rayos X emitidos por lejanos objetos estelares se ha establecido como una especialidad de la astronomía. Además, los rayos X representan una herramienta útil en metalurgia, geología, arqueología y arte, y tuvieron un lugar destacado en la *Strategic Defense Initiative* («guerra

de los acontecimientos más impactantes de la historia de la ciencia en la conciencia del público en general. La imagen de la mano de Bertha Röntgen –una de las más insistentemente reproducidas–, daría origen a una nueva era, en continua evolución, de la medicina. Sin embargo, la aplicación del diagnóstico radiológico no fue la esperada, pues no todo fue optimismo y alabanza en torno al nuevo método. Hubo que esperar al año 1914 para que la prometedor técnica despegase. Ello por dos motivos: la Gran Guerra despertó el interés en la detección de las fracturas óseas y, en esa fecha, se fabricó el primer tubo catódico moderno; por su parte, el periodo entre las dos guerras mundiales aseguró la utilización regular de los rayos X en la detección de la tuberculosis pulmonar, aunque en esta época los radiólogos no eran más que fotógrafos de rayos X. No fue infrecuente que los médicos clínicos consideraran el diagnóstico radiológico como una intrusión, a la vez que despreciaron la estática de una fotografía por rayos X frente a la dinámica de la auscultación. Ello no fue óbice para que Arthur Holly Compton (1892–1962, premio Nobel de Física en 1927 por el descubrimiento del efecto que lleva su nombre) sentenciara años después, en 1957, que «durante ese periodo, los rayos X habían salvado tantas vidas como las que se habían perdido entre las dos Guerras. También se introdujeron en la clínica medios de contraste que permitieron visualizar estructuras hasta entonces invisibles, y que permitieron aumentar la precisión de diferentes terapias y mejorar la compresión fisiopatológica. Una segunda oleada de adquisiciones permitió el acceso al árbol vascular: el interior del corazón y de los vasos podía delimitarse mediante la angiografía de contraste.

En el año 1963, Allan M. Cormack (1924–1998) perfeccionaba los principios teóricos de la reconstrucción tomográfica; diez años después, el ingeniero británico Godfrey Hounsfield (1919–2004), de los laboratorios EMI, construyó el primer tomógrafo computacional, que se probó con un paciente, al año siguiente, en el Hospital de Wimbledon. Este primer equipo requirió varias horas para realizar la adquisición de la imagen,

que, a su vez, requirió más de un día de cálculos para ser reconstruida. El primer tomógrafo para uso clínico se instaló en 1975. Cuatro años después, Cormack y Hounsfield recibían el Premio Nobel de Fisiología o Medicina «por el desarrollo de la tomografía asistida por computadora». Y sobre el trabajo pionero de Felix Bloch (1905–1983) y de Edwards M. Purcell (1912–1997), quienes recibieron el galardón en su modalidad de Física (1952) «por sus estudios sobre resonancia magnética nuclear», Paul C. Lauterbur (1929–2007) y Peter Mansfield (1933–2017) fueron distinguidos con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2003 «por sus trabajos sobre imagen por resonancia magnética nuclear».

Por su parte, la primera utilización de isótopos radiactivos en medicina tuvo lugar en los primeros años de la década 1930, como tratamiento oncológico y para efectuar ciertos estudios de metabolismo. George De Hevesy (1885–1966) obtuvo el Premio Nobel de Química 1943 «por su trabajo con la utilización de isótopos como trazadores en el estudio de procesos químicos» en plantas. La obtención de imágenes médicas mediante esta modalidad –medicina nuclear– tuvo un gran impulso a partir de 1958, cuando Hal O. Anger (1920–2005) desarrolló un dispositivo denominado gammacámara precursor de las técnicas SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) y PET (*Positron Emission Tomography*)²⁸.

En esta era de logros biomédicos sin precedentes se han conseguido técnicas de imagen tan impresionantes que permiten ver trabajar a las células: cómo se expresa un gen o cómo funciona una determinada red neuronal sináptica²⁹. Entre todo ello, el cerebro fascina porque es el órgano biológico que se presta atención a sí mismo. Es el propulsor del comportamiento inteligente; lo que hace humano al hombre. Lo humano incluye los aspectos del comportamiento tradicionalmente clasificados como «mentales»: aquella actividad de un cerebro situado en su nicho corporal, cultural y ambiental. Se es consciente de uno mismo; sabemos lo que es un

de las galaxias»). Por último, la radiobiología (estudio del efecto de las radiaciones electromagnéticas, en especial las ionizantes, sobre los organismos vivos y sus tejidos), que tuvo su origen en las investigaciones con rayos X, facilitó las bases científicas de la radioterapia (tratamiento de la enfermedad, en especial del cáncer, mediante radiación ionizante) y de la radioprotección

²⁸ Eleanore Trapscott, «Nuclear medicine pioneer, Hal O. Anger, 1920–2005», *J Nucl Med Technol* 2005; 33 (4): 250–253.

²⁹ Hank Whittemore. *Your Future Self. A Journey to the Frontiers of Molecular Medicine*. Nueva York: Thames and Hudson, 1998.

estímulo sensorial; sabemos cuándo generamos una acción, y somos conscientes de nuestras operaciones internas, sabemos que pensamos. Ninguna de esas formas de «saber» son iguales; pero tienen en común la propiedad general de «saber que», «de ser conscientes de», y ello permite clasificarlas en conjunto. Ese conjunto es la mente, lo mental. La mente es una propiedad emergente del cerebro; cómo ocurre es la formidable tarea experimental de la neurociencia. Existe una enorme brecha explicativa entre los procesos cerebrales y los procesos mentales que aquellos producen; pero la brecha es cada vez más estrecha. Isaiah Berlin escribía: «El ideal de toda ciencia natural es un sistema de proposiciones tan general, tan claro, tan comprensible, conectadas entre ellas por relaciones lógicas tan inequívocas y directas, que el resultado semeje tanto como sea posible un sistema deductivo. Uno en el que puedan establecerse rutas fiables entre cualquier punto del sistema con cualquier otro»³⁰. Nadie imagina que la neurociencia haya construido tal sistema, pero los avances ocurridos en métodos y en conceptos y la acumulación de hechos sobre el cerebro y cómo este controla el comportamiento, han puesto muchos principios

generales sobre el tapete. Puede percibirse, aunque tenuemente, un sistema de proposiciones «tan general, tan claro» que caracteriza el estado actual de la ciencia del cerebro³¹.

El cerebro humano tiene un volumen de, aproximadamente, 1370 ml y un peso de 1400 g; su [neo] corteza contiene cerca de 28 mil millones ($\times 10^9$) de neuronas conectadas entre ellas por una serie de, aproximadamente, uno a diez billones ($\times 10^{12}$) de contactos llamados sinapsis. El cerebro es un sistema complejo de neuronas interconectadas, organizado en microcircuitos locales que se relacionan en sistemas distributivos. Un dogma central de la ciencia del cerebro es la teoría neuronal, que establece que los contactos entre las neuronas son contiguos pero no continuos, y que el trabajo del cerebro se realiza mediante la transmisión de señales entre esos elementos de contacto, un proceso especial denominado transmisión sináptica³². Ello conforma la base de la totalidad de los procesos del sistema nervioso, desde la acción espinal refleja a los mecanismos cerebrales de memoria y aprendizaje; y también de la neurofarmacología y de la neuropsiquiatría.

³⁰ Isaiah Berlin, *The Sense of Reality: Studies in Ideas and Their History*. New York: Farrar, Strauss and Giroux, 1977. P 21.

³¹ Vernon B. Mountcastle, «Brain science at the century's ebb», *Daedalus—Proceedings of the American Academy of Arts and Sciences* 127 (2 – The Brain): 1–36, 1998.

³² Santiago Ramón y Cajal (1852–1934) fue un joven rebelde a quien su padre, un cirujano rural por aquellas fechas, quiso encauzar poniéndole a trabajar de zapatero y barbero. Sin embargo, su pasión por el dibujo, su sensibilidad para la estética visual y su talento para plasmar imágenes en dibujos marcaron su futura actividad científica. Grafomaniaco, gimnasta, inquieto, enérgico, tímido y solitario, se graduó en Medicina por la Universidad de Zaragoza en el año 1873. Poco después se enroló en el ejército y marchó a Cuba como oficial médico. Volvió a casa enfermo de malaria y tuberculosis; recuperado, inició su carrera académica en el año 1875, como profesor auxiliar de anatomía en Zaragoza. Dos años después, tras un breve paso por Madrid para cursar las asignaturas de doctorado y sugestionado por algunas preparaciones micrográficas mostradas por el doctor Maestre de San Juan y sus ayudantes, decidió montar un laboratorio micrográfico. Sus primeros estudios se centraron en el proceso inflamatorio y en la estructura de las fibras musculares. En el año 1883 ganó la Cátedra de Anatomía de Valencia, y cuatro años después se trasladó a Barcelona para ocupar la Cátedra de Histología normal y patológica. En el año 1892 realizó una nueva mudanza, esta vez a Madrid Cátedra de Anatomía patológica, donde permaneció hasta su muerte. El punto «caliente» de su carrera científica sucedió en el año 1887, cuando Cajal tenía 35 años de edad. Luis Simarro Lacabra (1851–1921), un psiquiatra interesado en la investigación histológica, mostró a Cajal, quien había viajado a Madrid desde Valencia para conocer los nuevos avances tecnológicos, material impregnado con el método de tinción de Golgi. Simarro acababa de regresar de París donde había adquirido muestras teñidas por una nueva técnica de impregnación argéntica, desarrollada por Camillo Golgi (1843–1926) catorce años antes, pero que había tenido muy poca difusión. Hasta ese momento, Cajal apenas lleva un año interesado en el estudio del sistema nervioso, ocupado principalmente en la recopilación de material para un libro de técnicas histológicas. A partir de entonces, Cajal desarrolló una febril actividad; estudió la retina, el cerebelo y la médula espinal, siempre aplicando el método de Golgi, del que realizó algunas modificaciones. En octubre del año 1889 Cajal, que nunca había viajado fuera de España salvo para su servicio militar en Cuba, marchó a Berlín, al Congreso de la Sociedad Anatómica Alemana, para mostrar sus preparaciones a las figuras líderes del momento y con la determinación de convencerlas de la importancia de sus hallazgos. Obtuvo el reconocimiento de cualificados profesores, en especial del eminente histólogo suizo Rudolf Albert von Kölliker (1817–1905), quien se convirtió en el paladín de Cajal y de la doctrina neuronal, que sería oficialmente proclamada por Wilhelm Waldeyer (1836–1921), en el año 1891. Cajal se opuso, con la fuerza de la interpretación de sus preparaciones histológicas, a la idea imperante de que el sistema nervioso estaba formado por una red de elementos continuos y que había sido propuesta por Joseph von Gerlach (1820–1896) y apoyada sin reservas por el propio Golgi, quien creía haber encontrado en sus propias preparaciones la demostración de que el sistema nervioso era una «trama neural difusa». Por el contrario, desde sus primeras observaciones y sus estudios posteriores, la

Aunque hay muchas clases diferentes de neuronas en el cerebro, todas ellas responden a un patrón general. El cuerpo celular contiene un núcleo y una variedad de organelas intracelulares involucradas en las funciones metabólicas de la célula. Cada cuerpo celular emite un sistema de estructuras profusamente ramificadas denominadas dendritas, que reciben la mayoría de los contactos sinápticos entrada de señales de otras neuronas. Cada neurona también emite un único axón que se extiende por distancias que varían entre unos pocos milímetros en el cerebro y más de un metro en las largas fibras nerviosas que se extienden desde la corteza cerebral motora hasta el extremo caudal de la médula espinal. El axón es el canal de salida de la neurona y vehicula señales que se mueven a todo lo largo de la estructura e invade todas sus ramas para terminar contactando con otras neuronas (sus dianas sinápticas) para excitarlas o inhibirlas.

El cerebro contiene dos clases principales de células. Las neuronas son los elementos involucrados activamente en la generación y transmisión de señales. Las células gliales, que igualan o exceden en número a las neuronas, no transmiten señales pero desempeñan una serie de funciones imprescindibles; algunas actúan como elementos de soporte de la estructura cerebral, otras sintetizan las vainas de mielina que recubren la mayoría de los largos axones, muchas actúan como elementos de limpieza que retiran detritus celulares subsecuentes a diferentes tipo de agresión o secundarios al continuo proceso de muerte celular y un remanente

importante neutraliza el incremento de la concentración de potasio extracelular que acompaña a la intensa actividad neuronal³³.

TIPOS NEURONALES³⁴

i. Función:

- Interneuronas: células de Martinotti.
- Motoras: células comando, motoras proximales, motoras distales.
- Sensitivas: de reconocimiento, de proximidad, especulares, de triangulación o posición, de localización, sensitivas.
- Retinianas [ganglionares, magno-, parvocelulares], de Von Economo.

ii. Neurotransmisor: colinérgicas, dopaminérgicas, neurosecretoras hipotalámicas [magnocelulares oxitocínicas y vasopresínicas], noradrenérgicas, serotoninérgicas.

iii. Morfología: fusiformes, unipolares, bipolares, multipolares, granulares o estelladas, enanas, horizontales, parasol, piramidales, en huso.

De los muchos nuevos descubrimientos, quizá uno de los más importantes es el descubrimiento de la plasticidad sináptica, que ha emergido como una proposición general en neurociencia³⁵. En resumen,

imaginación de Cajal había ideado que el sistema nervioso estaba formado por miles de millones de células nerviosas individuales, separadas entre sí. El trabajo de Cajal condujo a la conclusión que las unidades básicas del sistema nervioso están representadas por elementos celulares individuales, y a los que Waldeyer denominó «neuronas», en el año 1891. Esta conclusión es el principio básico moderno de la organización del sistema nervioso. Propuesto para el Premio Nobel en Fisiología o Medicina desde el año de su creación, solo o en compañía, Ramón y Cajal fue galardonado junto con Camillo Golgi en el año 1906 «en reconocimiento de su trabajo sobre la estructura del sistema nervioso».

³³ Dale Purves, George J. Augustine, David Fitzpatrick, Lawrence C. Katz, Anthony-Samuel LaMantia, James O. McNamara & S Mark Williams, eds., *Neuroscience*, 2 nd. ed., Sunderland (MA): Sinauer Associated, 2001; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10799/>.

³⁴ Richards on the Brain, *Neuron types*, <http://www.richardsonthebrain.com/neuron-types/>. Edvard I. Moser, Emilio Kropff & May-Britt Moser, «Place cells, grid cells, and the brain representation system», *Annu Rev Neurosci* 2008; 31: 69–89. Ole Kiehn & Hans Forssberg, «Scientific Background: The brain's navigational place and grid cell system», *The 2014 Nobel Prize in Physiology or Medicine*; https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2014/advance-medicineprize2014.pdf. Eric Kandel, «A place and grid in the sun», *Cell* 2014; 159: 1239–1242; [http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(14\)01510-4.pdf](http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(14)01510-4.pdf). Edvard I. Moser, Yasser Roudi, Menno P. Witter, Clifford Kentros, Tobias Bonhoeffer & May-Britt Moser, «Grid cells and cortical representation», *Nature Reviews Neuroscience* 2014; 15: 466–481.

³⁵ Plasticidad neuronal o sináptica es un concepto que ha encontrado acomodo en muchas áreas de la neurociencia. Pero la plasticidad no es sólo cambio, sino fuente de cambio. Las sinapsis, por ejemplo, cambian su firmeza en tiempo real; no sólo lo hacen con parsimonia, lentamente, para sustentar la memoria y el aprendizaje. La plasticidad sináptica a corto plazo permite descodificar los trenes de ondas de despolarización, transmitiendo algunos y bloqueando otros; y porque las sinapsis tienen historias diferentes, una neurona no tiene una sino

establece que la efectividad de la transmisión en las sinapsis neuronales y la formación inicial de sinapsis durante el desarrollo, depende del nivel de actividad sincrónica en las neuronas pre y postsinápticas. La plasticidad sináptica es un factor importante en el desarrollo ontogénico de los circuitos neurales en la corteza cerebral. Una vez que los haces axónicos han sido guiados por vías específicas hacia objetivos generales, tienen que enfrentarse con el problema de establecer contactos en la localización espacial correcta y estabilizar dichos contactos. Lo que se consideró que estaba confinado a un periodo crítico, temprano, del desarrollo plasticidad y modificabilidad sinápticas, hoy día se admite unánimemente que es una propiedad virtualmente universal de todos los cerebros, jóvenes o viejos; aunque deben conformarse determinadas estructuras funcionales cerebrales que permanezcan estables durante la vida adulta y que sean responsables de la identidad individual del organismo. Puede resumirse que a nivel de microestructura sináptica no hay dos cerebros idénticos, y que un determinado cerebro cambia continuamente con la experiencia. Marvin Minsky (1927–2016) escribió que «las mentes son lo que hacen los cerebros», y que «hacer significa cambiar»³⁶.

Aparte de la especialización neuronal existe una especie de especialización topográfica³⁷ y, también, estructural del propio cerebro. La estructura tridimensional de la corteza cerebral en capas horizontales y columnas verticales intercaladas entre aquellas –todas las cortezas cerebrales de los mamíferos existentes constan de seis capas y muestran una organización modu-

lar–, se genera a partir de un entramado bidimensional de células progenitoras que recubren las vesículas cerebrales embrionarias. La progresión de acontecimientos desde el nacimiento celular hasta la especificación de las áreas corticales, está determinada por el orden temporal en que se expresan ciertos genes, a menudo en combinaciones que cambian con el tiempo. Un objetivo de la investigación actual es la secuencia e interacción de factores intrínsecos y extrínsecos o ambientales, que controlan el desarrollo. Las neuronas corticales migran de sus núcleos generatrices a sus posiciones de destino en la corteza en desarrollo, moviéndose a lo largo de una palizada de guías formadas por células gliales modificadas que conforman un andamiaje temporal. Una vez alcanzado su destino, las ondas de neuronas migratorias forman la placa cortical, que consta de una sucesión de estrechas cadenas de neuronas denominadas unidades ontogénicas, que se orientan hacia la superficie cortical. Concluida la migración, las neuronas comienzan un proceso de diferenciación, proyectan y reciben neuritas y establecen contactos locales que forman la estructura básica de las redes columnares, orientadas verticalmente, de la corteza madura. Las unidades ontogénicas maduran en minicolumnas, que se agrupan en columnas y estas en áreas. Un área cortical contiene un gran número de columnas agrupadas, posee una citoarquitectura distintiva y recibe una inervación definida desde una estructura central llamada tálamo. La especificación inicial se difumina y comienza una actividad dinámica en los sistemas aferentes que hacen más precisas las fronteras y tamaño de las áreas corticales, que concluye con la especialización del territorio³⁸.

miríadas de salidas, de tal manera que códigos temporales se traducen en códigos espaciales. Más aún, la plasticidad emerge como, quizá, la más intensa e influyente fuente de poder computacional del cerebro. Tanguy Chouard, ed., «Nature insight: Plasticity & Neuronal Computation», *Nature* 2004; 432: 760–803.

³⁶ Marvin L. Minsky, *Society of Mind*, New York: Simon & Schuster, 1986; <http://aurellem.org/society-of-mind/>.

³⁷ The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1981 was divided, one half awarded to Roger W. Sperry “for his discoveries concerning the functional specialization of the cerebral hemispheres”, the other half jointly to David H. Hubel and Torsten N. Wiesel “for their discoveries concerning information processing in the visual system”. R.W. Sperry: «Some Effects of Disconnecting the Cerebral Hemispheres»; http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1981/sperry-lecture_en.html. D.H. Hubel, «Evolution of ideas on the primary visual cortex, 1955–1978: A biased historical account», http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1981/hubel-lecture.pdf. T.N. Wiesel, «The postnatal development of the visual cortex and the influence of environment», http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1981/wiesel-lecture.pdf. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2004 was awarded jointly to Richard Axel and Linda B. Buck “for their discoveries of odorant receptors and the organization of the olfactory system”. R. Axel: «Scents and sensibility: A molecular logic of olfactory perception», Nobel Lecture, December 8, 2004; https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2004/axel-lecture.pdf. L. Buck: «Unraveling the sense of smell», Nobel Lecture 8, 2004; https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2004/buck-lecture.pdf.

³⁸ Scott F. Gilbert, *Developmental Biology*, 6th. ed., Sunderland (MA): Sinauer Associates, 2000; part 3, chap. 12 – Tissue architecture of the central nervous system, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9983/>.

El neocortex de los mamíferos es una estructura laminada, cuya distribución de tipos de neuronas y sus densidades de empaquetamiento difieren entre las diferentes áreas. El resultado es una parcelación detallada y la confección de mapas de la corteza de muchos mamíferos, incluidos los humanos. Tanto es así, que la transición desde un campo citoarquitectónico a otro contiguo puede ser abrupto; puede ser, incluso, tazado con una línea. Otro hecho de la anatomía cerebral es que el número de conexiones que engarzan diferentes estructuras cerebrales y en particular entre áreas de la corteza cerebral es, quizá, un orden de magnitud superior al supuesto. Ello ha cambiado la percepción del cerebro desde el tradicional punto de vista de un sistema de procesamiento jerarquizado a otro que lo concibe como una colección de sistemas distribuidos interactivos: redes de trabajo y arquitecturas cognitivas³⁹.

Un problema arrastrado en filosofía natural es determinar las relaciones entre el orden material del mundo que nos rodea y el orden senso-perceptual de nuestra experiencia. Nuestras experiencias perceptuales son imágenes abstractas mediatas y discretamente diferidas en el tiempo, determinadas por las propiedades transductoras de los receptores y las características de las redes neurales centrales con las que engarzan. Los impulsos nerviosos son proyectados y transmitidos a través de las vías sensoriales del sistema nervioso, susceptibles en cada nivel sináptico de transformaciones impuestas por la microestructura de las poblaciones neuronales relevantes y por la influencia reguladora de los sistemas neurales de origen central. Los sistemas sensoriales principales proyectan en las áreas sensoriales primarias de la corteza cerebral, según un mapa topográfico zonal de la economía. Los mapas corticales permiten la representación topológica precisa de acontecimientos sensoriales y motores. Diferentes técnicas que combinan la cuantificación psicofísica de las habilidades de humanos y de primates no humanos y el

registro simultáneo de la actividad cerebral provocada por la ejecución de tales habilidades, pretenden identificar las relaciones causales entre comportamiento y acontecimientos cerebrales⁴⁰.

Hasta la fecha, la principal herramienta que ha provocado un vuelco en los estudios del cerebro humano ha sido el avance en las técnicas de recogida de señales de la actividad cerebral en sujetos en vigilia; signos de actividad cerebral que correlacionan los estados cerebrales a nivel fenomenológico. Las oscilaciones eléctricas –ondas cerebrales– recogidas mediante electrodos anclados en la superficie del cuero cabelludo o en la corteza cerebral, reflejan cambios en el potencial eléctrico (electroencefalograma, EEG); por su parte, el magnetoencefalograma (MEG) registra perturbaciones de los campos magnéticos generados por aquellas oscilaciones. De acuerdo con la citoarquitectura cerebral, el EEG se genera por la actividad en la superficie de los giros corticales, mientras el MEG lo hace en los surcos de la corteza. Las oscilaciones eléctricas varían en una frecuencia entre 1 y 100 Hertz, y de unos pocos a unos cientos de microvoltios de amplitud. Las características de tales oscilaciones persisten en formas características durante los estados normales de vigilia y sueño, y en las diferentes situaciones patológicas como crisis epilépticas o coma, y nunca cesan excepto en caso de muerte cerebral. El mecanismo responsable del EEG/MEG incluye un conjunto de señales aferentes talamocorticales, las propiedades oscilatorias intrínsecas de algunos grupos de neuronas corticales y la actividad de redes locales y distribuidas. Además de su función como relé, el tálamo dorsal también opera como un oscilador neuronal que dirige la actividad rítmica de la corteza cerebral.

Durante 35 años, Hans Berger (1873–1941), quién recogió los trabajos realizados por Richard Caton (1842–1926) en animales, estandarizó el EEG⁴¹. Des-

³⁹ Steven E. Petersen & Olaf Sporns, «Perspective: Brain networks and cognitive architectures», *Neuron* 2015; 88: 207–219; [http://www.cell.com/neuron/pdf/S0896-6273\(15\)00816-8.pdf](http://www.cell.com/neuron/pdf/S0896-6273(15)00816-8.pdf)

⁴⁰ Carolyn Asbury, *Brain Imaging Technologies and Their Applications in Neuroscience*, The DANA Foundation, November 2011; <https://dana.org/uploadedFiles/Pdfs/brainimagingtechnologies.pdf>. The DANA Foundation, «Imaging techniques at-a-glance» – Adapted from *Brain Imaging Technologies and Their Applications in Neuroscience*, by Carolyn Asbury; from <http://www.dana.org/Publications/ReportDetails.aspx?id=44364>.

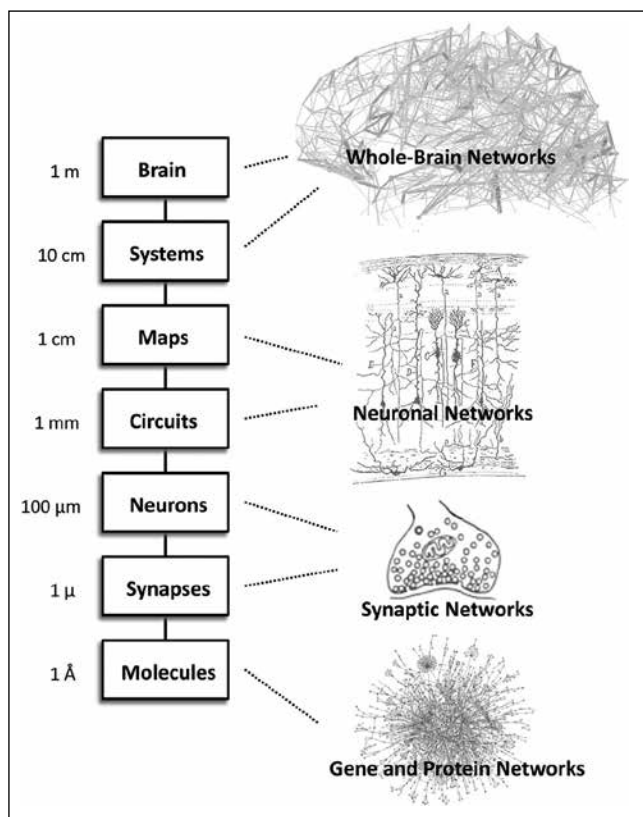
⁴¹ Cuando Hans Berger publicó su trabajo, en el año 1929, escribió: «Richard Caton ya ha publicado experimentos en cerebros de perros y de monos en los que colocó electrodos unipolares, uno en la corteza cerebral y otro sobre la superficie del cráneo. Las corrientes eléctricas se recogieron mediante un galvanómetro sensible. Se encontraron variaciones en la corriente, que se intensificaba con el sueño».

cubrió el ritmo (10–13 Hz) del cerebro en reposo y su bloqueo por la vigilia o por la actividad cognitiva, y propuso que debería existir una correlación entre los patrones del EEG, los procesos cerebrales y los diferentes estados del comportamiento, y etiquetó los patrones característicos de situaciones patológicas como epilepsia o coma, y anestesia. Otros métodos de imagen se basan en los cambios en el flujo de sangre y su grado de oxigenación, que colocalizan con un incremento de la actividad neuronal. Su empírica asociación es la base de un número de métodos eficaces para mapear, de manera no invasiva, los patrones de actividad, especialmente en la corteza cerebral. El primero de ellos es la tomografía de emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) cuyas versiones más modernas miden no sólo el flujo de sangre con el propósito de obtener una imagen funcional, sino que aquilatan su resolución a nivel de acontecimientos moleculares del metabolismo energético y de las interacciones entre ligando y receptor (imagen molecular). La PET requiere la inhalación o inyección de moléculas trazadoras marcadas radiactivamente, lo que implica limitaciones en la repetibilidad además de no ser completamente no invasivo e inocuo. La resonancia magnética nuclear es un método no invasivo, que permite estudios químicos específicos del tejido cerebral vivo, en particular diferentes aspectos de la bioquímica cerebral (tasas de consumo de glucosa y de oxígeno) y cambios del flujo sanguíneo asociados con cambios de la actividad neuronal. Y la imagen por resonancia magnética es un método para visualizar tejido cerebral sobre la base de señales de resonancia de los protones del agua tisular.

Todo lo anterior tiene por objetivo final, independientemente de sus aplicaciones clínicas, descubrir y comprender cómo funciona el cerebro cuando piensa. Tal es el fin de la llamada neurociencia cognitiva. Hasta ahora, lo conseguido es la localización y/o colocalización de zonas corticales activas cuando se realiza una determinada acción. En otras palabras, la combinación de técnicas o imagen multimodalidad ha revelado una geografía dinámica del cerebro en acción; una anatomía funcional de los procesos perceptuales, motores

y cognitivos⁴². En primer lugar, se ha confirmado la localización y delimitación de las áreas sensoriales y motoras de la corteza cerebral humana, bien conocidas desde hace tiempo y ubicadas mediante diferentes métodos. Los estudios de imagen han mostrado, además, que esas áreas varían de tamaño entre los individuos y entre los hemisferios de una misma persona, y que cambian de tamaño de acuerdo con la experiencia sensorial o motora; y diferentes estudios muestran que las áreas sensoriales y motoras se activan cuando una persona imagina pasivamente experiencias sensoriales o motoras. De manera similar, se han localizado regiones que se activan de manera específica cuando se ejecutan operaciones perceptuales de orden superior, y muchas funciones cognitivas que se pensó que se localizaban en una determinada área cortical involucran, de hecho, una serie de áreas definidas, separadas, con una distribución precisa no jerarquizada. Incluso las operaciones cognitivas más simples como hablar, aprender, recordar o atender, también implican conjuntos más o menos distintivos de regiones activadas distribuidas en la corteza. Además, tales nodos operativos muestran variaciones de amplitud y de posición en el tiempo y conforme se ejecuta la tarea cognitiva propuesta. Puede concluirse que no hay evidencia de una acción de masas en la corteza operativa. Tomados en conjunto todos estos resultados, toma cuerpo la hipótesis de segregación funcional de los diferentes procesos cognitivos en regiones corticales locales y su integración funcional en sistemas operativos distribuidos. La limitación de todo ello es que las fluctuaciones del flujo de sangre, del consumo de oxígeno, del metabolismo y de la actividad eléctrica, recogidas por las diferentes técnicas, son signos secundarios de la actividad neuronal. El siguiente paso, un paso extraordinariamente difícil y por tanto lejano, es relacionar tales signos secundarios con las actividades neuronales que los generan, o comprender cómo trabaja el cerebro. Si el cerebro, como se apuntó líneas atrás, opera como un computador, los modelos y la teoría del cerebro irán de la mano de la denominada neurociencia computacional. Las predicciones son, sin embargo, precarias. Habrá que permanecer expectantes a la posibilidad de que del continuo progreso en las neurociencias emerja una visión completamente nueva

⁴² Bin He & Zhongming Liu, «Multimodal functional neuroimaging: integrating functional MRI and EEG/MEG», *IEEE Reviews in Biomedical Engineering* 2008; 1: 23–40.



del cerebro, objetivo que persiguen los proyectos BRAIN y HB⁴³.

Red de redes cerebral, arquitectura cognitiva, conectoma y técnicas de imagen para biología sistémica dominan la escena. La biología de sistemas se ocupa de modelar la estructura y dinámica de sistemas biológicos complejos y completos. Desde los tiempos de Galileo, la imagen representa los ojos de la ciencia, y las tecnologías modernas de imagen –microscópica y macroscópica, estructural y funcional⁴⁵– permiten la visualización de datos multidimensionales y multi-paramétricos. La

Schematic Representation of Levels of Structure within the Nervous System. The large-scale analyses focus on the levels of areas/maps and systems, but network ideas clearly extend down to the level of neuronal circuits and populations, individual neurons and synapses, as well as genetic regulatory and protein interaction networks. Adapted from a similar illustration in Churchland & Sejnowski (The Computational Brain, MIT Press, 1992) and Sejnowski & Churchland («Brain and cognition», M. Posner, ed., Foundations of Cognitive Science, MIT Press, 1989; p. 888)⁴⁴

⁴³ Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN) Working Group, *BRAIN 2015 a Scientific Vision*, National Institutes of Health 2014. «The Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies® (BRAIN) Initiative is part of a new Presidential focus aimed at revolutionizing our understanding of the human brain. By accelerating the development and application of innovative technologies, researchers will be able to produce a revolutionary new dynamic picture of the brain that, for the first time, shows how individual cells and complex neural circuits interact in both time and space. Long desired by researchers seeking new ways to treat, cure, and even prevent brain disorders, this picture will fill major gaps in our current knowledge and provide unprecedented opportunities for exploring exactly how the brain enables the human body to record, process, utilize, store, and retrieve vast quantities of information, all at the speed of thought»; <https://www.braininitiative.nih.gov/>. European Commission Future and Emerging Technologies Flagship, *Human Brain Project*. «The Human Brain Project aims to put in place a cutting-edge research infrastructure that will allow scientific and industrial researchers to advance our knowledge in the fields of neuroscience, computing, and brain-related medicine. The HBP Flagship was launched by the European Commission's Future and Emerging Technologies (FET) scheme in October 2013, and is scheduled to run for ten years. With Flagships, the Commission proposes a new partnering model for visionary, long-term European cooperative research in the European Research Area, demonstrating the potential for common research efforts. The HBP has the following main objectives: Create and operate a European scientific Research Infrastructure for brain research, cognitive neuroscience, and other brain-inspired sciences; gather, organise and disseminate data describing the brain and its diseases; simulate the brain; build multi-scale scaffold theory and models for the brain; develop brain-inspired computing, data analytics and robotics, and to ensure that the HBP's work is undertaken responsibly and that it benefits society»; <https://www.humanbrainproject.eu/>.

⁴⁴ Ver: 39. Fig. 1; p. 208.

⁴⁵ Clare O'Connor, «Fluorescence in situ hybridization (FISH)», *Nature Education* 2008; 1 (1): 171; <http://www.nature.com/scitable/topicpage/fluorescence-in-situ-hybridization-fish-327>. Christian A. Combs, «Fluorescence microscopy: A concise guide to current imaging methods», *Curr Protoc Neurosci* 2010 January; 0 2: Unit 2.1. Paul M. Thompsona, Nicholas G. Martinb, and Margaret J. Wright, «Imaging genomics», *Curr Opin Neurol* 2010; 23(4): 368–373; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2927195/pdf/nihms225594.pdf>. The DANA Foundation, «Non-invasive structural and physiological imaging: MRI technologies», October 2011; <http://www.dana.org/Publications/ReportDetails.aspx?id=44357>. Nanophotonics Europe Association, *Nanophotonics Foresight Report*, 2011 NEA; <http://outreach.icfo.eu/media/upload/arxiu/industry-reports/Nanophotonics-Foresight-Report.pdf>. M.L. James & S.S. Gambhir, «A molecular imaging primer: modalities, imaging agents, and applications», *Physiological Reviews* 2012; 92 (2): 897–965. Stephan F. Heucke, «Advancing Nanophotonic Devices for Biomolecular Analysis: Force Spectroscopy and Nanopositioning of Single Molecules in Zero-Mode Waveguides», *Dissertation an der Fakultät für Physik der Ludwig-Maximilians-Universität*, München 23.04.2013; https://edoc.ub.uni-muenchen.de/16529/1/Heucke_Stephan_F.pdf. Hyewon Youn & June-Key Cghung, «Nuclear Medicine and Molecular Imaging – Review: Reporter

COMPARISON OF IMAGING TECHNOLOGY FOR SYSTEMS BIOLOGY ⁴⁶					
IMAGING TECHNIQUE	SPATIAL RESOLUTION	SCAN TIME	CONTRAST	AGENTS & MOLECULAR PROBES	KEY USE
Multi-photon Microscopy	15 – 1000 nm	Secs		Fluorescent proteins, dyes, rhodamine amide, quantum dots	Visualization of cell structures
Atomic Force Microscopy	10 – 20 nm	Mins		Intermolecular forces	Mapping cell surface
Electron Microscopy	~5 nm	Secs		Cyrofixation	Discerning protein structure
Ultrasound	50 µm	Secs		Microbubbles, nanoparticles	Vascular imaging
CT/MicroCT	12 – 50 µm	Mins		Iodine	Lung and bone tumor imaging
MRI/MicroMRI	4 – 100 µm	Mins – Hrs		Gadolinium, dysprosium, iron oxide particles	Anatomical imaging
fMRI	~1 mm	Secs – Mins		Oxygenated hemoglobin (HbO ₂), deoxygenated hemoglobin (Hb)	Functional imaging of brain activity
MRS	~2 mm	Secs		N-acetylaspartate (NAA), creatine, choline, citrate	Detection of metabolites
PET/MicroPET	1 – 2 mm	Mins		Fluorodeoxyglucose (FDG), ¹⁸ F, ¹¹ C, ¹⁵ O	Metabolic imaging

The various micro versions of the imaging modalities (MicroCT, MicroMRI, MicroPET) as well as the microscopy techniques (Fluorescence, Multiphoton, Atomic, Electron) are primarily used in either cellular or animal studies. The remaining modalities (Ultrasound, CT, MRI, MRS, PET) are more widely used clinically».

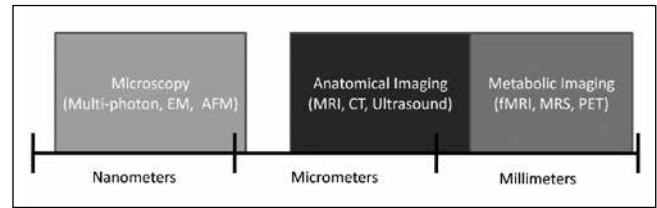
imagen avanza imparable en la cuantificación de parámetros físicos como concentración, propiedades tisulares o de superficies a la vez que escudriña la función biológica, y sondas moleculares y nanofotónica ofrecen permiten aplicaciones diagnósticas –imagen genómica y análisis biomolecular– y terapéuticas. En cuanto la resolución espacial y la frecuencia de adquisición de datos incrementa, la utilización de la imagen para monitorizar

la dinámica de diferentes sustratos se hace realidad, y la adquisición de datos mediante imagen proporciona las bases para la modelización de cinéticas y redes de señales. Técnicas de procesamiento de imagen digital como segmentación y registro de *big data* contribuyen a la creación de modelos y estrategias de validación. La segmentación delimita e identifica regiones en volúmenes donde la actividad biológica tiene lugar, y el regis-

gene imaging», *American Journal of Radiology* 2013; 201: W206–W2014; <http://www.ajronline.org/doi/pdf/10.2214/AJR.13.10555>. Guillermo Acuna, Dina Grohmann & Philip Tinnefeld, «Review Enhancing single-molecule fluorescence with nanophotonics», *FEBS Letters* 2014; 588: 3547–3552; http://ac.els-cdn.com/S001457931400475X/1-s2.0-S001457931400475X-main.pdf?_tid=b61c710c-1c4b-11e7-a17d-0000aacb361&acdnat=1491649896_6464d496bef05f83e88697c_0622bd266. Vasil G. Bregadze, Tamar G. Giorgazde & Zaza G. Meikishvili, «DNA and nanophotonics: original metodological approach», *Nanotechnology Reviews* 2014; 3 (5): 445–465. Andrea Du Toit, «Advancing imaging», *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2014; 15: 769. Gordon RE, «Electron microscopy: a brief history and review of current clinical application», *Methods Mol Biol* 2014; 1180:119–35. Anna Demming, «Editorial: DNA sequencing: nanotechnology unravels the code for life», *Nanotechnology* 16 July 2015; 26 (31). Stephanie J. Heerema & Cees Dekker, «Nature Nanotechnology Reviews: Graphene nanodevices for DNA sequencing», *Nature Nanotechnology* 2016; 11: 127–136. Li Shen & Lee A.D. Cooper, «Imaging genomics», *Pacific Symposium on Biocomputing 2017*, pp. 51–57; http://www.worldscientific.com/doi/pdf/10.1142/9789813207813_0006. S. J. Pennycook, A. R. Lupini, A. Borisevich, M. Varela, Y. Peng, P. D. Nellist, G. Duscher, R. Buczko & S. T. Pantelides, «Transmission electron microscopy: overview and challenges», http://web.ornl.gov/sci/physical_sciences_directorate/mst/stem/papers/reviews/pdfs/NIST.pdf.

⁴⁶ La Tabla está tomada de: Armen R. Kherlopian, Ting Song, Qi Duan, Mathew A. Neimark, Ming J. Po, John K. Gohagan & Andrew F.Laine, «A review of imaging techniques for systems biology», *BMC Systems Biology* 2008; 2: 74; Table I, p. 76. http://download.springer.com/static/pdf/420/art%253A10.1186%252F1752-0509-2-74.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fbmcscyst.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2F1752-0509-2-74&token2=exp=1492186481~acI=%2Fstatic%2Fpdf%2F420%2Fart%25253A10.1186%252F1752-0509-2-74.pdf*~hmac=c12b7455ffae8402d0004bc48c7a3934d206e6a3dd40bc9e41deb431d06015c5.

tro vincula imágenes de áreas y volúmenes adquiridos en tiempos diferentes. Segmentación y registro, juntos, pueden generar series temporales de datos para validar modelos de sistemas biológicos. Sirva de ejemplo final el proyecto conectoma⁴⁷, en el que convergen imagen de difusión que utiliza HARDI (*High Angular Resolution Diffusion Imaging*) para adquisición de datos y tractografía probabilística para estimar trayectorias fibrilares y generar mapas de conectividad estructural entre regiones corticales mediante DSI (*Diffusion Spectral Imaging*); R-fMRI (*Resting-state fMRI*), que proporciona descripciones de conectividad funcional entre diferentes áreas sobre la base de correlaciones de la señal fMRI BOLD (*Blood-oxygen-level dependent contrast imaging*) entre regiones funcionales interactuantes; Task-fMRI/*behavioural testing*; MEG o EEG, junto con genotipado (GWAS: *genome-wide association studies*) y análisis de asociación genética. Los *big data* generados por las técnicas de imagen (HARDI, R-fMRI, T-fMRI, MEG) y los de genotipado (dbGaP: *database of Genotypes and Phenotypes*) convergerán en una integración multimodal de datos a efectos de modelizar una red de redes y su sustrato genómico.



Espectro de resolución de técnicas de imagen. AR Kherlopian *et al.*, *BMC System Biology* 2008; 2: 74; fig. 11⁽⁴⁵⁾.

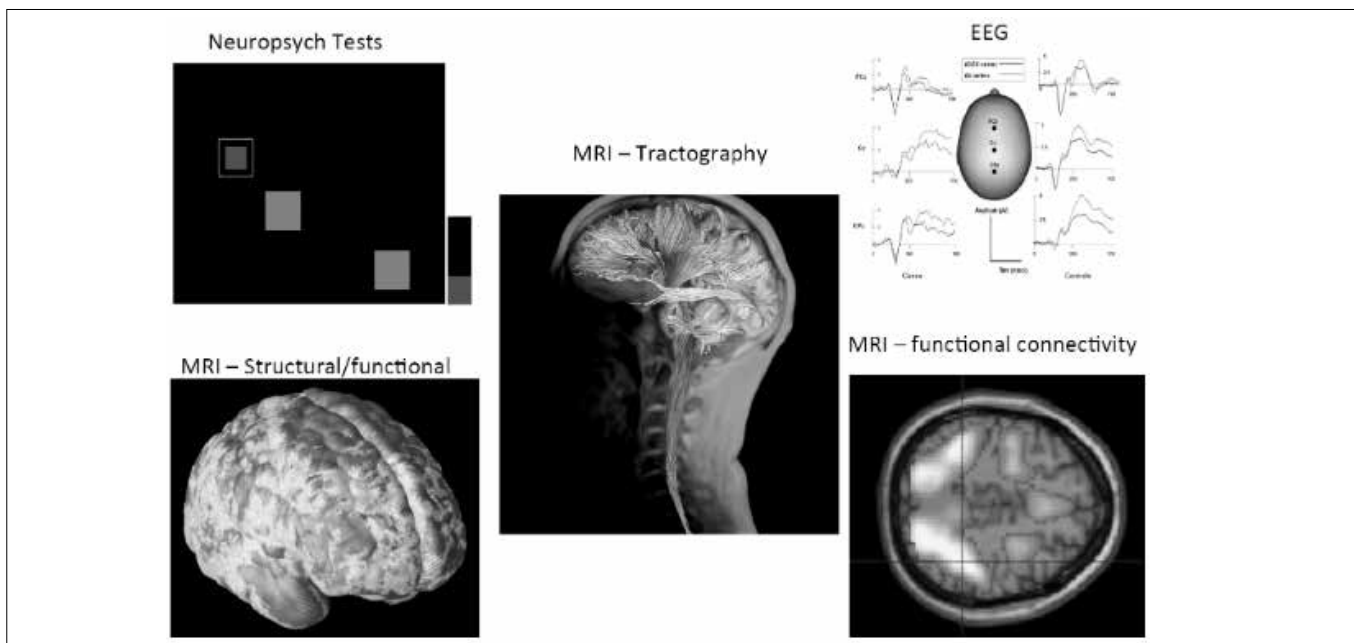
BIBLIOGRAFÍA GENERAL BÁSICA

Howard Hughes Medical Institute, *Exploring the Bio-medical Revolution*, Chevy Chase, Maryland: HHMI, 1999.

Carl Schoonover, *Portraits of the Mind*, New York: Abrams, 2010.

Hank Whittemore, *Your Future Self*, New York: Thames & Hudson Inc, 1998.

Semir Zeki, *Inner Vision. An Exploration of Art and Brain*, Oxford: Oxford University Press, 1999.



NUI Galway OÉ Gaillimh – Centre for Neuroimaging and Cognitive Genomics (NICOG)

<http://www.nuigalway.ie/colleges-and-schools/arts-social-sciences-and-celtic-studies/psychology/research/research-themes/brain-behaviour/nicog/>

⁴⁷ NIH Human Connectome Project, <https://www.humanconnectome.org/>. USC Mark and Mary Stevens Neuroimaging and Informatics Institute, USC, *Human Connectome Project*, <http://www.humanconnectomeproject.org/>. K. Yamada, K. Sakai, K. Azakawa, S. Yuen & T. Nishimura, «MR tractography: a review of its clinical applications», *Magnetic Resonance in Medical Sciences* 2009; 8 (4): 165–174.

