



**REAL ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA**

Discurso de ingreso como  
Académico de Número

**EL CEREBRO HUMANO DAÑADO**

**Ilmo. Dr. D. José Castillo Sánchez**

Discurso de contestación por la  
Académica de Número

**Ilma. Dra. María Isabel Loza García**



Santiago de Compostela  
24 de noviembre de 2021



## **REAL ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA**

Discurso de ingreso como  
Académico de Número

### **EL CEREBRO HUMANO DAÑADO**

**Ilmo. Dr. D. José Castillo Sánchez**

Discurso de contestación por la Académica de Número

**Ilma. Dra. María Isabel Loza García**



Santiago de Compostela  
24 de noviembre de 2021

© José Castillo Sánchez y Real Academia de Farmacia de Galicia

**Imprime y edita:** NINO-Centro de Impresión Digital  
Rosalía de Castro, 58  
Santiago de Compostela

**Maquetación:** Miguel A. Suárez

**ISBN:** 978-84-123842-6-0

**Depósito Legal:** C 1804-2021

*A la profesora y académica de la Real Academia de  
Farmacia de Galicia, **Dña. María Teresa Miras Portugal**,  
gallega universal dónde las haya, por su bondad, honestidad,  
inteligencia y por su contribución al avance de la ciencia  
y al bien común. Maestra y amiga.*



# ÍNDICE

<b>Agradecimientos .....</b>	<b>7</b>
<b>I. Introducción.....</b>	<b>11</b>
<b>II. ¿Qué somos?.....</b>	<b>15</b>
II.1    Macroestructura cerebral.....	15
II.2    Microestructura cerebral.....	23
II.3    Bases funcionales de la corteza cerebral .....	27
II.4    Áreas corticales de asociación .....	46
II.5    Desarrollo embriológico del cerebro humano .....	50
<b>III. ¿De dónde venimos? .....</b>	<b>55</b>
III.1    Evolución del ser humano .....	56
III.2    Evolución del cerebro humano.....	62
III.2.1    La plasticidad cerebral.....	68
III.2.2    Los cambios genéticos .....	73
<b>IV. ¿Qué tenemos? .....</b>	<b>81</b>
IV.1    Demografía de las enfermedades del sistema nervioso humano.....	85
IV.2.    Nuevos enfoques terapéuticos de la neurofarmacología. ....	91
IV.2.1. Neurofarmacología terapéutica en la enfermedad de Alzheimer.....	93
IV.2.2. Neurofarmacología terapéutica en la enfermedad cerebrovascular.....	105
<b>V. ¿A dónde vamos? .....</b>	<b>115</b>
<b>Discurso de contestación .....</b>	<b>123</b>

*Ilma. Profesora Mabel Loza García*



## AGRADECEMENTOS

Señor Presidente da Real Academia de Farmacia de Galicia, Autoridades, Señoras e Señores Académicos, queridas e queridos amigos e familiares.

O día 18 de outubro de 2017 abrístesme a porta desta Real Academia e puiden ler o meu discurso de ingreso como Académico Correspondente. Entrei nesta casa con agradecemento e con ilusión. Catro anos despois e co retraso imposto pola irrupción deste tráxico virus, preséntome novamente ante vós, se cabe cunha maior ilusión, pero non con máis gratitude, porque non é posible.

Máis de 8 millóns de persoas faleceron directamente vinculadas á pandemia, ao que hai que engadir un descoñecido, pero enorme número, dos que perderon a vida por causas derivadas e asociadas ao desastre social e económico que estamos padecendo. O noso sistema de convivencia e de desenvolvemento non era tan bo como imaxinábamos. Os países avanzados presumíamos dunha inhumana superioridade, que non valeu para nada! Ao fin e ao cabo todos somos uns monos espidos. Oxalá saibamos aproveitar, con moita humildade e ningunha prepotencia, o que nos ensinou a COVID.

E dende esta referencia vólcome a presentar ante vós. As verbas que pronuncie a miña Madriña como contestación ao meu discurso de ingreso non están baseadas na obxectividade, só na amizade. Pero a existencia desa amizade, como a de todos



os Académicos que me acolledes non é baladí, é o máis fermoso e gratificante que temos.

Institucións como a Real Academia de Farmacia de Galicia demostrou, unha vez máis, que son a solución aos moitos problemas da sociedade. Dende o respecto, a tolerancia, a cultura e a ciencia que emana de vós, xurde a luz que ilumina á sociedade, sobre todo en momentos de penumbra e de desacougo.

Sempre deixamos para o final o máis importante. A miña gratitude a todos os que me acompañaron, e o seguen a facer día a día, xoves predocs, postdocs e seniors, e non tan novos, como os mestres que sempre foron a miña referencia. De todos teño o pracer de aprender e de recibir o estímulo que me obriga a seguir aprendendo e intentando indagar naquilo que poida mellorar a nosa calidade de vida e aliviar as nosas enfermidades.

Sería dunha enorme ingratitude esquecerme do Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago, o IDIS, que tiveron a fortuna de dirixir durante 11 anos, ata agora mesmo. Conseelleiros de Sanidade, Reitores da Universidade de Santiago de Compostela, Xerentes do Hospital Clínico e Directores da Fundación do Instituto, sempre me concederon a súa confianza e foron claves no seu desenvolvemento como un dos Institutos máis activos e produtivos de España. Pero se todos eles son importantes, o IDIS é o produto dos seus investigadores e persoal administrativo. Non coidar deles e non mimalos será imperdable e agora é vosa responsabilidade.

E a miña familia é o refuxio, o apoio incondicional e o estímulo diario. Cando o Prof. José Carlos de Oya Salgueiro cumpriu 65 anos, os seus discípulos, entre os que me atopaba eu, fixémoslle unha sinxela homenaxe. Recordo as palabras que lle dirixiu á súa muller: “es o 75% do que eu puiden ser”. No meu caso, esta cifra quedou corta, Isabel, José e Bebel, xunto con Denise e David, son moito máis.

Queridos amigos, moitas grazas. Decía Rabindranath Tagore que ningún de nós ve na realidade o que somos; o que vemos é a nosa sombra.



# I. INTRODUCCIÓN

*Si lo que vas a decir no es más bello que el silencio:  
no lo digas.*

Proverbio árabe.

*Para el que cree no es necesaria ninguna explicación:  
para el que no cree toda explicación sobra.*

Franz Werfel (1890 - 1945).

*Apresúrate; no te fíes de las horas venideras.  
El que hoy no está dispuesto, menos lo estará mañana.*

Ovidio (43 - 17 a.C.)

Sólo somos el resultado del azar. La improbabilidad de que yo escriba estas líneas y de que ustedes puedan leerlas o escucharlas es agobiante. Podemos empezar por la improbabilidad de que nuestros padres se conocieran, con las casi infinitas posibilidades que tuvieron de que no coincidieran sus vidas. Pero una vez que existió esa extrañísima coincidencia, la improbabilidad de que en algún momento mi óvulo progenitor se encontrara con el espermatozoide de mi otro progenitor, fue todavía más casual. Durante nuestro desarrollo embrionario hubo incontables oportunidades para que las cosas salieran mal, y muchísimas más para que el resultado fuera diferente. Y qué decir de las incontables oportunidades que a lo largo de nuestra vida han condicionado que seamos lo que somos en este momento: ¿insignificantes seres producto del azar, o un milagro en la historia natural de nuestra especie?<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Roberts A. La increíble improbabilidad del ser. Ediciones de Pasado y Presente. Barcelona, 2018.

Somos unos homínidos que hemos tenido bastante éxito.<sup>2</sup> Es extraordinario que una especie de primates se las haya arreglado para progresar de la manera en la que lo hemos hecho. Creamos cosas asombrosas, como el arte, la música y la literatura, además de la tecnología que mejora nuestras posibilidades de supervivencia y de reproducción y alarga nuestra esperanza de vida. Somos una especie maravillosa, pero la única que posee ese factor D (dark, oscuro)<sup>3</sup> capaz de crear la maldad, entendida como el deseo egoísta de degradar, humillar y causar daño. Esta vileza, independiente de criterios éticos, morales o religiosos, no la presenta ningún otro ser vivo.

Si bien todos y cada uno de nosotros puede sentirse afortunado de estar vivo, tenemos la pesada carga de asumir y de ser conscientes de nuestra responsabilidad con nosotros mismos y con nuestras propias acciones.

Formamos parte de la historia de la vida y conectamos con las demás especies, presentes y pasadas. Somos unos animales muy peculiares y fascinantes; somos conscientes del impacto que tenemos en los otros y, por ello, tenemos un deber para con los demás y con todas las otras incontables ramas de ese árbol de la vida. Aceptar nuestro lugar dentro del mundo natural implica que debemos asumir esta responsabilidad y esforzarnos en crear un futuro viable para nosotros y para todas las demás especies de este planeta.

---

<sup>2</sup> Lieberman D. The evolution of the human head. Belknap Press of Harvard University Press. Cambridge (Massachusetts), 2011.

<sup>3</sup> Moshagen M, Hilbig BE, Zettler I. The dark core of personality. Psychological Review 2018; 125:5.

Pero, lo que nos singulariza como especie es, sin duda, nuestro cerebro, asombrosamente complejo, y lo que hacemos con él. Nuestros cerebros están tan repletos de conocimientos, de pensamientos y de sentimientos, que sin duda nos hallamos muy lejos de cualquier otro animal. La evolución del cerebro es la base de la progresión como seres humanos.

Nuestro cerebro se enfrenta a nuevos retos, motivados en parte por la demografía, y también por el aumento de la esperanza de vida en algunas sociedades humanas tecnológicamente más desarrolladas. El cerebro humano muestra señales de un comportamiento irregular, y es la obligación de todos confirmarlo y repararlo.

Hay evidencias suficientes para sospechar que el *homo sapiens* ha dejado de ser una especie de éxito. Nuestra especie se ha vuelto autodestructiva y participa en el deterioro de la naturaleza y del medio ambiente que nos cobija. Y de este cambio de rumbo nuestro cerebro es el responsable. Los valores sociales como especie se están sustentando en principios estrictamente egoístas.<sup>4</sup> La prevalencia de las enfermedades mentales y neurológicas sufren un alarmante progreso en todas las sociedades, especialmente en las más desarrolladas.<sup>5,6</sup> Hoy sabemos que el inicio de las alteraciones cerebrales precede muchos años a la evidencia clínica de su deterioro y nos esforzamos en identificar marcadores que nos permitan un diagnóstico más precoz destinado a buscar tratamientos más eficaces.

---

<sup>4</sup> Dawkins R. El fenotipo extendido. Capitán Swing. Madrid, 2017.

<sup>5</sup> Baxter AJ et al. Global epidemiology of mental disorders: what are we missing? PLoS One 2013; 8:e65514.

<sup>6</sup> Roca F, Lang PO, Chassagne P. Chronic neurological disorders and related comorbidities: role of age-associated physiological changes. Handb Clin Neurol 2019; 167:105-122.

Con este objetivo compartiré con los miembros de la Real Academia de Farmacia de Galicia algunas reflexiones sobre nuestro cerebro, posiblemente dañado, con preguntas que nuestra especie se ha planteado desde sus inicios: ¿qué somos?, ¿de dónde venimos?, ¿qué tenemos? y ¿a dónde vamos?

## II. ¿QUÉ SOMOS?

*Los hombres deben saber que el cerebro es el responsable exclusivo de las alegrías, placeres, risa y diversión, y la pena, desaliento y las lamentaciones. Y gracias al cerebro, de manera especial, adquirimos sabiduría y conocimientos, y vemos, oímos y sabemos lo que es repugnante y lo que es bello, lo que es malo y lo que es bueno, lo que es dulce y lo que es insípido... Y gracias a este órgano nos volvemos locos y deliramos, y los miedos y terrores nos asaltan... Debemos soportar todo esto cuando el cerebro no está sano... Y en este sentido soy de la opinión de que la víscera ejerce en el ser humano el mayor poder.*

Hipócrates (S.IV a.C.)

*Es en el cerebro donde todo tiene lugar.*

Oscar Wilde (1854 - 1900)

*Si nuestro cerebro fuera tan sencillo como para poder entenderlo, seríamos tan tontos que, de todos modos, no lo podríamos entender.*

Jostein Gaarder (1952 -)

Fruto de millones de años de evolución, el cerebro humano es el órgano más complejo, fascinante e importante de nuestro organismo. Forma parte del sistema nervioso central y gracias a la interconexión de 87 mil millones de neuronas se encarga tanto de regular y mantener cada función vital del cuerpo, como de ser el órgano donde reside la mente y la conciencia del individuo.

### II.1 Macroestructura cerebral

El cerebro humano de un adulto pesa en promedio alrededor de 1,4 kg, con un volumen promedio de 1130 cm<sup>3</sup> en



mujeres y  $1260 \text{ cm}^3$  en hombres, aunque existen variaciones individuales importantes.<sup>7</sup> Los hombres con igual altura y superficie corporal que las mujeres, tienen como media cerebros 100 g más pesados, aunque estas diferencias no se relacionan con el número de neuronas de sustancia gris o con las medidas generales del sistema cognitivo.<sup>8,9</sup> Podría hacer pensar que las mujeres han rentabilizado mejor el funcionamiento de su cerebro.

El cerebro está dividido en dos hemisferios, aproximadamente simétricos, aunque el izquierdo es ligeramente mayor en las personas diestras. Están cubiertos por una capa cortical sinuosa, la corteza cerebral, formada por sustancia gris. Completa el cerebro las estructuras subcorticales que incluyen los ganglios basales. Por debajo del cerebro se encuentra el tronco encefálico y por detrás está el cerebelo.

El rasgo dominante del cerebro humano es la corticalización. La corteza cerebral, la capa exterior de la sustancia gris, se encuentra solamente en los mamíferos. Está constituida por una capa de tejido neuronal y fibras nerviosas, plegada de tal manera que permite a una gran superficie caber dentro de los confines del cráneo.<sup>10</sup> Cada hemisferio cerebral tiene una superficie total de alrededor de  $1200 \text{ cm}^2$ . La mayoría de los cerebros humanos muestran un patrón similar de plegado, pero hay bas-

---

<sup>7</sup> Herculano-Houzel S. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Front Hum Neurosci* 2009; 3:31.

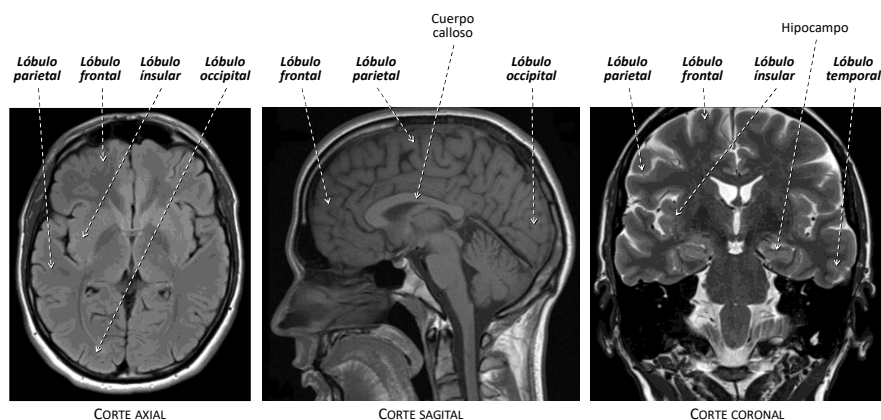
<sup>8</sup> Ankney CD. Sex differences in relation brain size: The mismeasure of woman, too? *Intelligence* 1992; 16:329-336.

<sup>9</sup> Safi K et al. Bigger is not always better: when brains get smaller. *Biol Lett* 2005; 1:283-286.

<sup>10</sup> Toro R et al. Brain size and folding of the human cerebral cortex. *Cerebral cortex* 2008; 18:2352-2357.

tantes variaciones en las formas y el lugar de los pliegues que hacen a cada cerebro único.

Cada hemisferio cerebral, convencionalmente, se divide en seis lóbulos (**Fig. 1**): el frontal, parietal, occipital, temporal, insular y el lóbulo límbico. La única frontera notable entre los lóbulos frontales y parietales está en la cisura de Rolando, un pliegue profundo que marca la línea entre la corteza somato-sensorial primaria y la corteza motora primaria.



**Figura 1**  
Resonancia magnética de un cerebro normal que permite visualizar los lóbulos cerebrales.

El lóbulo frontal es un sector de la corteza cerebral de los vertebrados, que son los más modernos filogenéticamente, por lo que solamente lo poseemos de forma desarrollada los animales más complejos, como los mamíferos y, en especial, los homínidos. En el lóbulo frontal se encuentra el área de Broca, encargada de la producción lingüística y oral, y también se originan los movimientos de los órganos fonoarticulatorios.

Los lóbulos frontales son el sustrato anatómico para las funciones ejecutivas, que nos permiten dirigir nuestra conducta hacia un fin, y comprenden la atención, planificación, secuenciación y reorientación sobre nuestros actos. Además, los lóbulos frontales tienen importantes conexiones con el resto del cerebro; reciben la información de las demás estructuras y las coordina para actuar de forma conjunta. También están muy implicados en los componentes motivacionales y conductuales del sujeto.

Dentro del lóbulo frontal, la corteza prefrontal se vincula con la personalidad del individuo y con la regulación de la profundidad de los sentimientos, así como en la determinación de la iniciativa y el juicio del individuo. Asimismo, interviene en el proceso de atención. La corteza frontopolar es la parte de la corteza cerebral prefrontal que ha evolucionado más recientemente y está relacionada con la planificación y el control de otras regiones cerebrales.<sup>11</sup>

El lóbulo parietal está situado en el centro del cerebro, detrás del lóbulo frontal, delante del occipital y por encima del lóbulo temporal. Tiene dos funciones principales, la somatosensación y la integración sensomotora, visual, auditiva y somatosensorial que nos permite procesar la información. El lóbulo parietal nos proporciona la capacidad de juzgar el tamaño, la distancia y la forma de los objetos. Un área específica de forma triangular conocida como la corteza de asociación parietal, nos da la capacidad de comprender el lenguaje escrito y resolver problemas matemáticos. También es esencial en una serie de

---

<sup>11</sup> Ardila A, Bernal B. What can be localized in the brain? Towards a “factor” theory on brain organization of cognition. *Int J Neurosci* 2007; 117:935-969.

funciones cognitivas, como la atención, el procesamiento numérico y la memoria de trabajo. El hemisferio izquierdo del lóbulo parietal es a menudo más activo en las personas diestras y se utiliza principalmente en el manejo de la simbología de letras y números. El hemisferio derecho tiende a ser más activo en los zurdos y ayuda con la interpretación de las imágenes y las distancias dentro de ellas, como las que existen en los mapas.

Los lóbulos occipitales son el centro del procesamiento de nuestro sistema visual de la percepción; están involucrados en el procesamiento visual espacial, la discriminación del movimiento y la discriminación del color.

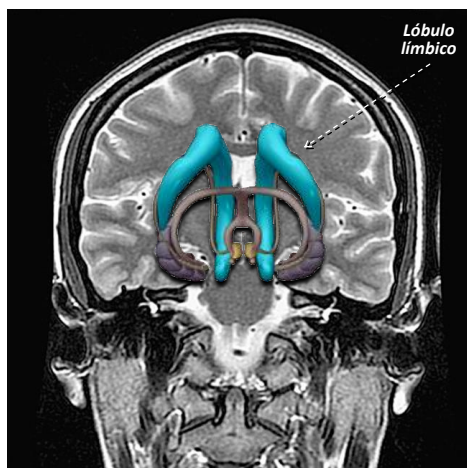
El lóbulo temporal alberga la corteza primaria de la audición del cerebro; maneja el lenguaje auditivo y los sistemas de comprensión del habla y desempeña un papel importante en tareas visuales complejas, como el reconocimiento de rostros. El sistema temporal medial humano es una entidad fisiológica múltiple y heterogénea, de la cual forman parte las estructuras anatómicas adyacentes. Está compuesto por el hipocampo, la amígdala cerebral y la región parahipocámpal con la corteza entorrinal. Este sistema está relacionado fundamentalmente con la memoria a largo plazo.<sup>12</sup>

El lóbulo de la ínsula se encuentra ubicado en la profundidad lateral del cerebro, dentro del surco lateral (cisura de Silvio) que separa la corteza temporal y parietal inferior. Este lóbulo sirve como un centro que integra información que facilita la toma de decisiones, el procesamiento emocional y la atención.

---

<sup>12</sup> Larry R et al. The medial lobe. *Ann Rev Neurosci* 2004; 27:279-306.

El lóbulo límbico (**Fig. 2**) es un sistema formado por varias estructuras cerebrales que regulan las respuestas fisiológicas frente a determinados estímulos. En él se encuentran los instintos humanos, la memoria involuntaria, el hambre, la atención, los instintos sexuales, las emociones (placer, miedo, agresividad), la personalidad y la conducta. Las funciones principales del lóbulo límbico son la motivación por la preservación del organismo de la especie, la integración de la información genética y ambiental a través del aprendizaje y la tarea de asumir nuestro medio interno con el externo antes de decidir una determinada conducta.<sup>13</sup>



**Figura 2**  
El lóbulo (sistema) límbico

Cada hemisferio del cerebro interactúa principalmente con la otra mitad del cuerpo; las conexiones se cruzan. Las conexiones motoras desde el cerebro hasta la médula espinal, y las

---

<sup>13</sup> Kaku M. El futuro de nuestra mente. Debate. Barcelona, 2014.

conexiones sensoriales desde la médula espinal hasta el cerebro; ambas cruzan la línea media a través del tronco encefálico.

La información visual tiene un trayecto más complejo. Debido a que cada mitad de la retina recibe la luz procedente de la mitad opuesta del campo visual, la consecuencia funcional es que la información visual desde el lado izquierdo del mundo va al lado derecho del cerebro, y viceversa. Así, el lado derecho del cerebro recibe información somatosensorial del lado izquierdo del cuerpo, e información visual del lado izquierdo del campo visual, una disposición que, presumiblemente, ayuda a la coordinación muscular visuo-motora.

Los dos hemisferios cerebrales están conectados por un ramillete nervioso muy grande llamado cuerpo calloso, que cruza la línea media por encima del nivel del tálamo.<sup>14</sup> También hay dos pequeñas conexiones, la comisura anterior y la comisura del hipocampo, así como gran número de conexiones subcorticales que cruzan la línea media. Sin embargo, el cuerpo calloso es la avenida principal de comunicación entre los dos hemisferios, que conecta cada punto de la corteza hasta su punto equivalente en el hemisferio opuesto, y también con puntos relacionados funcionalmente en otras áreas corticales.

En muchos aspectos, los lados izquierdo y derecho del cerebro son funcionalmente simétricos. Existen excepciones importantes que implican al lenguaje y a la cognición espacial. En las personas diestras, el hemisferio izquierdo es dominante para el lenguaje.

---

<sup>14</sup> Kandel ER et al. Principles of neural science (6ª ed). McGraw Hill Medical. New York, 2021.

Que cada hemisferio se haya especializado en procesar la información de manera diferente es un beneficio que nos ha dado la evolución para poder estar a la altura del mundo complejo en que vivimos, que muchas veces demanda un procesamiento más lineal y secuencial, a cargo del hemisferio izquierdo, y otras un procesamiento más holístico y global, a cargo del hemisferio derecho.<sup>15</sup>

Respecto a las funciones cognitivas que desempeña cada parte de los hemisferios cerebrales, hoy sabemos que es un error atribuir cualquier función a una única región, debido a que el procesamiento cognitivo se produce en red y la plasticidad neuronal puede contribuir a que distintas regiones se encarguen de diversas funciones.

Los hemisferios cerebrales están recubiertos por una fina capa de neuronas y conexiones neuronales que constituye la corteza cerebral, especialmente desarrollada en los primates. La corteza recibe, integra y procesa la información, además de enviar diferentes señales que regulan múltiples facetas de nuestra conducta. La corteza cerebral no sólo establece un puente de unión entre la información proveniente del medio y la respuesta que el organismo realiza para adecuarse a las demandas cambiantes del entorno, sino que nos convierte en lo que somos, subyace a nuestras emociones, a la resolución de problemas, a la inteligencia, al pensamiento, a capacidades tan humanas como el lenguaje, la atención o los mecanismos de aprendizaje y memoria.

Desde la perspectiva estructural y filogenética de la corteza cerebral, se pueden diferenciar tres clases diferentes. La

---

<sup>15</sup> Manes F, Mateo N. Usar el cerebro. Planeta. Buenos Aires, 2014.

arquicorteza, que evolutivamente hablando es la parte más antigua. Formada por el hipocampo, es la encargada de aquellas respuestas automáticas y mecanismos fisiológicos responsables de la supervivencia. La paleocorteza, a medio camino entre las zonas más primarias de la corteza cerebral y las más evolucionadas, alberga las terminaciones de las vías olfatorias. Y la neocorteza, que es la más reciente y encargada de los procesos de razonamiento y del pensamiento abstracto. Estas regiones del sistema nervioso central reciben aferencias de estructuras muy variadas, e integran esta información para dar paso a la elaboración de conceptos generales.<sup>16</sup>

## **II.2 Microestructura cerebral**

De los 87.000 millones de neuronas que posee un cerebro humano, cerca de 10.000 millones son células piramidales corticales, densamente empaquetadas en una matriz tridimensional. Estas células transmiten las señales a través de mil billones de conexiones sinápticas.

En la corteza cerebral, además de neuronas, hay otras células, en particular las de la glía, de gran importancia en el procesamiento de la información. Las neuronas establecen sinapsis con la glía y ésta libera neurotransmisores que modulan el flujo de información entre neuronas vecinas. Cada célula (sea neurona, glial o de otro tipo) consta de una red de mecanismos moleculares autoensamblantes.<sup>17,18</sup>

---

<sup>16</sup> Stewart S. Structure and function of the cerebral cortex. *Curr Biol* 2007; 17:443-449.

<sup>17</sup> Castillo J. Manipulando la neurotransmisión cerebral: en los límites de la ética. Real Academia de Farmacia de Galicia. Santiago de Compostela, 2017.



Las conexiones sinápticas pueden ser excitadoras o inhibitoras. Para transmitir información se sirven de más de un centenar de neurotransmisores distintos. Con el tiempo, esas conexiones cambian, se anulan o se reforman y también pueden cambiar los neurotransmisores empleados en respuesta a la experiencia adquirida. Están, además, los mensajeros gaseosos, que atraviesan las membranas celulares; ellos y las interacciones eléctricas de largo alcance podrían permitir la comunicación más allá de las sinapsis químicas y eléctricas. El cerebro procesa información; recibe entradas de información del mundo exterior y los transforma en modelos de ese mundo y en instrucciones a los sistemas motores que controlan nuestro cuerpo y nuestra voz. Aunque se da por sentado que el proceso principal por el que el cerebro realiza su cometido estriba en alguna forma de computación, están todavía por descubrirse las propiedades fundamentales de la computación neural.

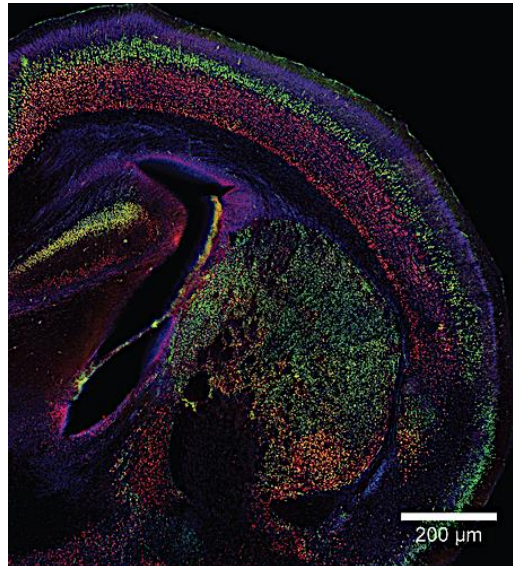
La mayor parte de la neocorteza tiene seis capas (**Fig. 3**), pero no todas las capas son evidentes en todas las áreas corticales, e incluso cuando una capa está presente, su espesor y organización celular pueden variar.

La capa molecular (capa I) contiene pocas neuronas dispersas y consiste en gran parte en extensiones de mechones dendríticos apicales de neuronas piramidales y axones orientados horizontalmente, así como células gliales. Durante el desarrollo, están presentes en esta capa las neuronas de Cajal-Retzius y las células de la capa granular subpial. También se pueden encontrar algunas células estrelladas espinosas. Se pien-

---

<sup>18</sup> Silva CG et al. Cell migration promotes dynamic cellular interactions to control cerebral cortex morphogenesis. *Nat Rev Neurosci* 2019; 20:318-329.

sa que las entradas a los mechones apicales son cruciales para las interacciones de retroalimentación en la corteza cerebral involucrada en el aprendizaje y la atención asociativos. La entrada a la capa I a través del manto de la corteza cerebral, recibe una entrada sustancial de las células de tálamo tipo M (en contraste con el *núcleo* o células tipo C que van a la capa IV).



**Figura 3**  
Inmunohistoquímica de las capas celulares de la corteza cerebral de un ratón.

La capa granular externa (capa II), contiene pequeñas neuronas piramidales y neuronas estrelladas. La capa piramidal externa (capa III), contiene neuronas piramidales predominantemente pequeñas y medianas, así como neuronas no piramidales con axones intracorticales orientados verticalmente. Las capas I a III son el objetivo principal de los aferentes cortico-corticales interhemisféricos, y la capa III es la principal fuente de eferentes corticocorticales.

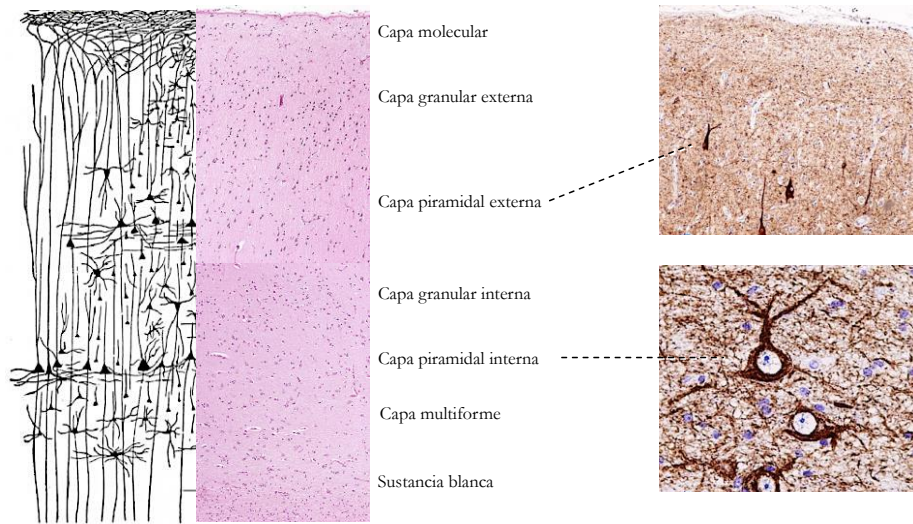
La capa granular interna (capa IV), contiene diferentes tipos de células estrelladas y piramidales, y es el objetivo principal de los aferentes tálamo corticales de las neuronas del tálamo tipo C, así como aferentes corticocorticales intra-hemisféricos. Las capas superiores a la capa IV también se conocen como capas supragranulares (capas I-III), mientras que las capas inferiores se denominan capas infragranulares (capas V y VI).

La capa piramidal interna (capa V), contiene grandes neuronas piramidales que dan lugar a axones que abandonan el córtex y corren hacia estructuras subcorticales (como los ganglios basales). En la corteza motora primaria del lóbulo frontal, la capa V contiene células piramidales gigantes llamadas células de Betz, cuyos axones viajan a través de la cápsula interna, el tronco cerebral y la médula espinal constituyendo el haz piramidal, que es la vía principal para el control motor voluntario.

La capa polimórfica o multiforme (capa VI), dispone de pocas neuronas piramidales grandes y de muchas neuronas piramidales y multiformes pequeñas con forma de huso; la capa VI envía fibras eferentes al tálamo, estableciendo una interconexión recíproca muy precisa entre la corteza y el tálamo. Es decir, las neuronas de la capa VI de una sola columna cortical se conectan con las neuronas del tálamo que proporcionan información a la misma columna cortical. Estas conexiones son tanto excitatorias como inhibitorias. Las neuronas envían fibras excitadoras a las neuronas en el tálamo y también envían colaterales al núcleo reticular talámico que inhiben a estas mismas neuronas del tálamo o a las adyacentes a ellas (**Fig. 4a y 4b**).<sup>19</sup>

---

<sup>19</sup> Lam YW, Sherman SM. Functional organization of the somatosensory cortical layer 6 feedback to the thalamus. *Cereb Cortex* 2010; 20:13-24.

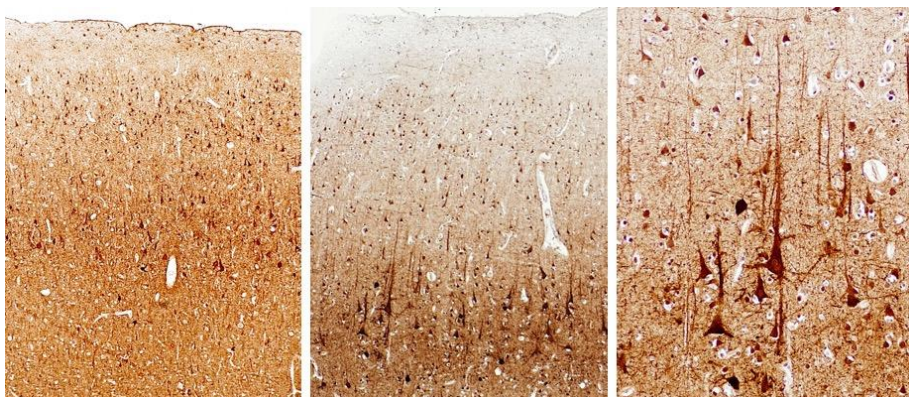


**Figura 4a**

**Estructura celular de la corteza cerebral. Microfotografías superiores cedidas por los profesores Tomás García Caballero y Máximo Fraga (Universidade de Santiago de Compostela)**

### **II.3 Bases funcionales de la corteza cerebral**

La corteza cerebral está organizada en unidades verticales o columnas de actividad funcional que miden en torno a 300-600  $\mu\text{m}$  de ancho, denominadas áreas corticales. Desde hace más de 200 años se ha intentado delimitar esas áreas funcionales; Gall a comienzos del siglo XIX propuso 27 zonas de la corteza cerebral como responsables de diferentes funciones específicas del ser humano.



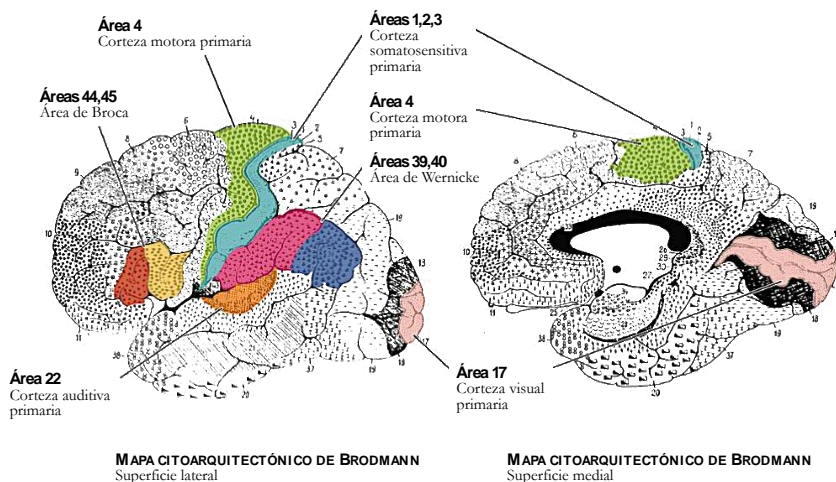
**Figura 4b**

**Inmunohistoquímica de la corteza cerebral humana en la que se visualizan especialmente las neuronas grandes y pequeñas, cedidas por los profesores Rosalía Gallego y José Luis Relova (Universidade de Santiago de Compostela)**

Brodmann <sup>20</sup> inició la definición histológica de las áreas corticales caracterizadas por un patrón citoarquitectónico uniforme correspondiente con una función específica (**Fig. 5**). Las 51 áreas definidas por Brodmann se clasificaron en primarias y secundarias según su importancia. Sin embargo, no todas las áreas de la corteza cerebral poseen las seis capas; las áreas en las que no se pueden reconocer estas seis capas se conocen como heterotípicas, frente a la mayoría de las áreas que son homotípicas y poseen la estructura habitual.

---

<sup>20</sup> Brodmann K. Vergleichende lokalisationslehre der grosshirnrinde in ihren prinzipien dargestellt aus grund des zellenbaues, 1909 (transl 1994).



**Figura 5**  
Clasificación citoarquitectónica de las áreas corticales según Brodmann.

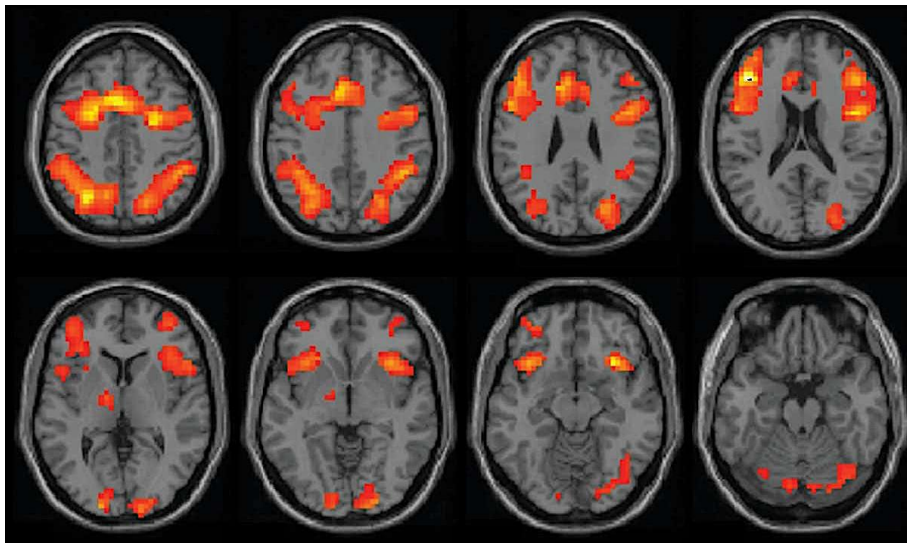
Las áreas heterotípicas son las de tipo granuloso y agranuloso. En las granulosas están fundidas las capas II a V y se localizan en la circunvolución postcentral, en la temporal superior y en partes de la circunvolución del hipocampo. En las de tipo agranuloso, las capas II y IV están prácticamente ausentes y se encuentran en la circunvolución precentral y otras áreas en el lóbulo frontal relacionadas con la función motora.<sup>21</sup>

La introducción de métodos nuevos para el estudio de la función de la corteza cerebral, especialmente las imágenes de resonancia magnética funcional (**Fig. 6**), han demostrado que la clasificación de Brodmann era excesivamente simplificada, pues muchas áreas sensitivas tienen funciones motoras, y la separación entre áreas no está siempre bien delimitada. Con los nue-

<sup>21</sup> Amunts K et al. Cytoarchitecture of the cerebral cortex - more than localization. Neuroimage 2007; 37:1061-1065.



vos estudios, el número de las áreas corticales se ha ampliado considerablemente, llegando hasta casi 200 por hemisferio.<sup>22</sup>



**Figura 6**

**Imagen de resonancia magnética funcional que mide el incremento de flujo sanguíneo cerebral cuando el sujeto realiza determinadas funciones.**

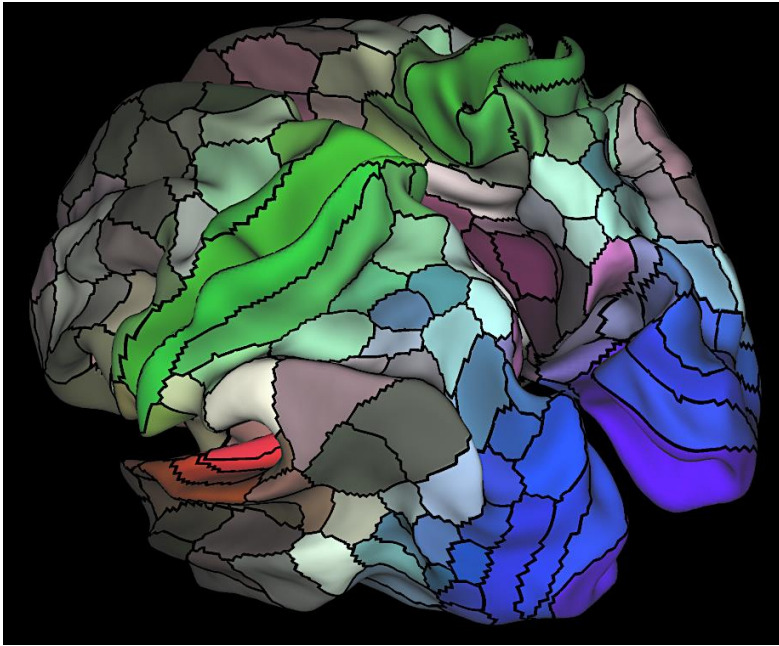
A pesar de estas nuevas tecnologías, el mayor avance en el conocimiento del funcionamiento de la corteza cerebral ha derivado del estudio clínico de pacientes con lesiones cerebrales y de la aportación de neurólogos, neurocirujanos, neurorradiólogos, neurofisiólogos y neuropsicólogos.

Un estudio reciente realizado en 210 adultos jóvenes y sanos por medio de imágenes de resonancia magnética funcional de alta resolución y técnicas de machine-learning ha permitido identificar 180 áreas corticales con funciones bien defini-

---

<sup>22</sup> Nieuwenhuys R. The myeloarchitectonic studies on the human cerebral cortex of the Vogt-Vogt school, and their significance for the interpretation of functional neuroimaging data. *Brain Struct Funct* 2013; 218:303-352.

das, de las cuales 97 son de nueva identificación (**Fig. 7**).<sup>23</sup> El conocimiento de estas áreas corticales es un prerequisite para entender mejor el funcionamiento de nuestro cerebro.



**Figura 7**

Las 180 áreas corticales están separadas por líneas negras y los colores indican la asociación con funciones auditivas (rojo), somatosensitivas (verde), visuales (azul) y motoras (blanco y grises). De Glasser et al.<sup>21</sup>

Además de los tipos de corteza y de las capas que la conforman, desde el punto de vista más clínico, la corteza cerebral puede dividirse en áreas motoras, sensitivas y de asociación.

El área precentral se halla situada en la circunvolución precentral, e incluye la pared anterior del surco central y las par-

---

<sup>23</sup> Glasser MF et al. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. Nature 2016; 536:171-178.



tes posteriores de las circunvoluciones frontales superior, media e inferior. Se extiende sobre el borde superomedial del hemisferio en el lobulillo paracentral. Histológicamente, la característica de esta área es la casi completa ausencia de capas granulosas y la prominencia de células nerviosas piramidales. Las células piramidales gigantes de Betz, que pueden medir hasta 120  $\mu\text{m}$  de longitud y 60  $\mu\text{m}$  de anchura, se concentran en su parte más alta en la zona superior de la circunvolución precentral y en el lobulillo paracentral. Su número disminuye al dirigirse hacia delante en la circunvolución precentral o hacia abajo hacia el surco lateral. La gran mayoría de las fibras corticoespinales y corticomedulares se origina en las pequeñas células piramidales de esta área. Se ha estimado que el número de células de Betz presentes varía entre 25.000 y 30.000 y explica sólo el 3% de las fibras corticoespinales. Es interesante destacar que la circunvolución postcentral y la segunda área sensitiva somática, además de los lóbulos occipitales y temporales, también son el origen de los tractos descendentes y están implicados en el control de la aferencia sensitiva hacia el sistema nervioso y no participan en el movimiento muscular.

El área precentral puede dividirse en las regiones posterior y anterior. La región posterior, que se conoce como el área motora, el área motora primaria o área 4 de Brodmann, ocupa la circunvolución precentral que se extiende sobre el borde superior en el lobulillo paracentral. La región anterior se conoce como área premotora, área motora secundaria, o área 6 de Brodmann y la parte de las áreas 8, 44 y 45. Ocupa la parte anterior de la circunvolución precentral y las partes posteriores de las circunvoluciones frontales superior, media e inferior.

Si se estimula eléctricamente el área motora primaria se producen movimientos aislados en el lado contrario del cuerpo, además de la contracción de grupos musculares relacionados con el comportamiento de un movimiento específico. Aunque no se produzcan movimientos homolaterales aislados, sí se producen movimientos bilaterales de los músculos extraoculares, músculos de la parte superior de la cara, lengua, mandíbula y laringe y faringe.<sup>24</sup>

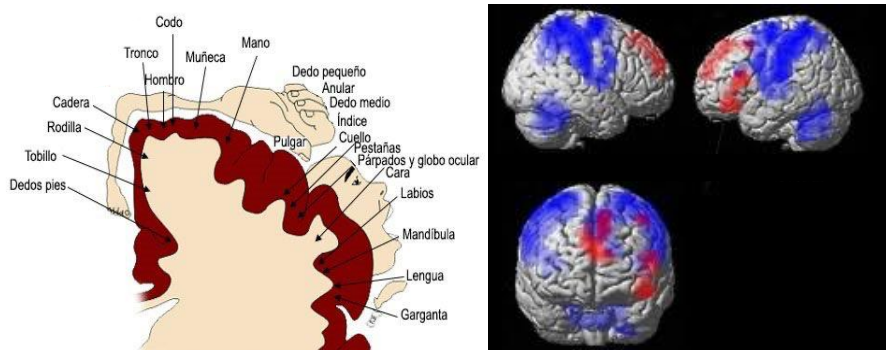
Las áreas de movimiento del cuerpo están representadas de forma invertida en la circunvolución precentral (**Fig. 8**). Empezando desde abajo y llegando a la zona superior se hallan las estructuras relacionadas con la deglución y la lengua: mandíbula, labios, laringe, párpados y cejas. La siguiente área es una extensa región para los movimientos de los dedos, en especial del pulgar, mano, muñeca, codo, hombro y tronco. Los movimientos de la cadera, rodilla y tobillo están representados en las áreas más altas de la circunvolución precentral. Los movimientos de los dedos de los pies están situados en la superficie medial del hemisferio cerebral en el lobulillo paracentral. Los movimientos de los esfínteres anal y vesical también se representan en el lobulillo paracentral. El área de la corteza que controla un movimiento particular es proporcional a la habilidad necesaria para la realización del movimiento y no está relacionada con la masa de músculos que participan en el movimiento.

En consecuencia, la función del área motora primaria consiste en realizar los movimientos individuales de las diferentes partes del cuerpo. Para colaborar en esta función, recibe

---

<sup>24</sup> Cohen AL et al. Defining functional areas in individual human brains using resting functional connectivity MRI. *Neuroimage* 2008; 41:45.57.

numerosas fibras aferentes desde el área premotora, corteza sensitiva, tálamo, cerebelo y ganglios basales. La corteza motora primaria no es la encargada del diseño del patrón del movimiento, sino la estación final para la conversión del diseño en la ejecución del movimiento.



**Figura 8**  
El homúnculo motor de Penfield de la circunvolución precentral y su representación en imágenes funcionales de resonancia magnética.

El área premotora, que es más ancha en su zona superior que en la inferior y que se estrecha hacia abajo hasta quedar confinada a la parte anterior de la circunvolución precentral, no tiene células piramidales gigantes de Betz. La estimulación eléctrica del área premotora produce movimientos musculares similares a los que se obtienen con la estimulación del área motora primaria. No obstante, se necesita una estimulación más potente para producir el mismo grado de movimiento.

El área premotora recibe numerosas aferencias desde la corteza sensitiva, el tálamo y los ganglios basales. La función del área premotora es almacenar los programas de la actividad mo-

tora organizados como consecuencia de experiencias pasadas. En consecuencia, el área premotora programa la actividad del área motora primaria y participa en particular en el control de los movimientos posturales gruesos a través de sus conexiones con los ganglios basales.

El área motora suplementaria está situada en la circunvolución frontal medial, en la superficie medial del hemisferio y por delante del lobulillo paracentral. La estimulación de esta zona da lugar a movimientos de las extremidades contralaterales, pero se necesita un estímulo más potente que cuando se estimula el área motora primaria. La eliminación del área motora suplementaria no produce pérdida permanente del movimiento.<sup>25</sup>

El campo ocular frontal se extiende hacia delante, desde el área facial de la circunvolución precentral hasta penetrar en la circunvolución frontal media (partes de las áreas de Brodmann 6, 8 y 9). La estimulación eléctrica de esta región origina movimientos conjugados de los ojos, en especial hacia el lado opuesto. Se desconoce la trayectoria exacta que adoptan las fibras nerviosas desde esta área, pero se cree que se dirigen hacia el colículo superior del mesencéfalo. El colículo superior está conectado con los núcleos de los músculos extraoculares mediante la formación reticular. Se considera que el campo ocular frontal controla los movimientos oculares voluntarios de seguimiento y es independiente de los estímulos visuales. El seguimiento ocular involuntario de los objetos en movimiento

---

<sup>25</sup> Zilles K, Armunts K. Centenary of Brodmann's map-conception and fate. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11:139-145.

afecta al área visual de la corteza occipital, con la cual está conectado el campo ocular frontal mediante fibras de asociación.

El área motora del lenguaje de Broca se localiza en la circunvolución frontal inferior entre las ramas anteriores y ascendentes y las ramas ascendentes y posteriores del surco lateral (áreas de Brodmann 44 y 45). En la mayoría de los sujetos, esta área es importante en el hemisferio izquierdo o dominante y su ablación da lugar a una parálisis del lenguaje (**Fig. 9**). En aquellos casos en los que el hemisferio derecho es el dominante, el área del lado derecho es la importante. La ablación de esta región en el hemisferio no dominante no afecta al lenguaje. El área del lenguaje de Broca participa en la formación de las palabras mediante sus conexiones con las áreas motoras primarias adyacentes. Los músculos de la laringe, boca, lengua, paladar blando y los músculos respiratorios son estimulados apropiadamente.<sup>26</sup>

La corteza prefrontal es un área extensa que se encuentra por delante del área prefrontal e incluye las partes más grandes de las circunvoluciones frontales superior, media e inferior, la circunvolución orbitaria, la mayor parte de la circunvolución frontal y la mitad anterior de la circunvolución del cíngulo (áreas de Brodmann 9, 10, 11 y 12). Un número importante de vías aferentes y eferentes conectan el área prefrontal con otras áreas de la corteza cerebral, el tálamo, el hipotálamo y el cuerpo estriado. Las fibras frontopontinas también conectan esta área con el cerebelo a través de los núcleos pontinos. Las fibras de la

---

<sup>26</sup> Arslan S et al. Human brain mapping: a systematic comparison of parcellation methods for the human cerebral cortex. *Neuroimage* 2018; 170:5-30.

comisura del fórceps menor y de la rodilla del cuerpo calloso unen estas áreas en ambos hemisferios cerebrales.



**Figura 9**  
Afectación del área de Broca izquierda por un ictus cardioembólico. Imagen de tomografía computarizada.

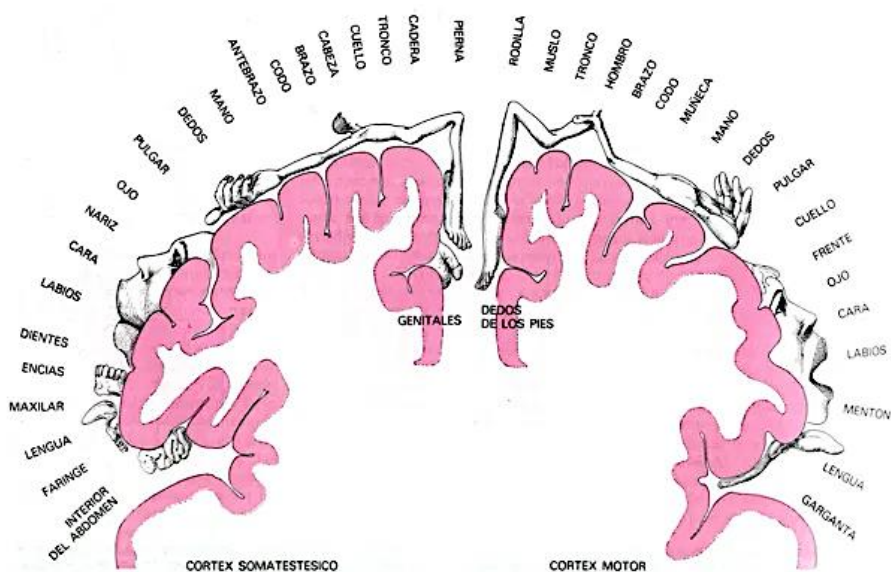
El área prefrontal participa en la elaboración de la personalidad del sujeto. Como consecuencia de las aferencias de muchas fuentes corticales y subcorticales, esta área participa como reguladora de la profundidad de los sentimientos de la persona. También influye en la iniciativa y el juicio de un sujeto.

El área somestésica primaria (corteza somatosensitiva primaria, S1) ocupa la circunvolución postcentral en la superficie lateral del hemisferio y la parte posterior del lóbulo paracentral en la superficie medial (áreas de Brodmann 3, 1 y 2). Histo-

lógicamente, la parte anterior de la circunvolución postcentral es el área que bordea el surco central (área 3), es de tipo granuloso y contiene sólo células piramidales dispersas. La parte posterior de la circunvolución postcentral (áreas 1 y 2) posee menos células granulosas. Las áreas somestésicas primarias de la corteza cerebral reciben fibras de proyección desde los núcleos del tálamo ventral posterolateral y ventral posteromedial. La mitad contraria del cuerpo está representada de forma invertida. La región faríngea, la lengua y las mandíbulas se hallan representadas en la parte más inferior de la circunvolución postcentral, seguidas por la cara, dedos, mano, brazo, tronco y muslo. Las áreas de la pierna y del pie se encuentran en la superficie medial del hemisferio en la parte posterior del lóbulo paracentral. Las regiones anal y genital también se localizan en esta última área. La distribución de la corteza para una parte particular del cuerpo está relacionada con su importancia funcional, más que con su tamaño. La cara, los labios y los dedos pulgar e índice tienen unas áreas asociadas particularmente grandes. En realidad, el tamaño del área cortical asignada a cada parte del cuerpo es directamente proporcional al número de receptores sensitivos presentes en esa parte del cuerpo (**Fig. 10**).

Aunque la mayoría de las sensaciones alcanzan la corteza desde el lado contralateral del cuerpo, parte de la región oral se dirige al mismo lado, y las de la faringe, laringe y periné van a ambos lados. Al penetrar en la corteza, las fibras aferentes excitan las neuronas en la capa IV y después las señales se diseminan hacia la superficie de la unidad cerebral y hacia las capas más profundas. Desde la capa VI un número importante de axones abandona la corteza y se dirige hacia las estaciones más inferiores

de relevo sensitivo en el tálamo, bulbo raquídeo y médula espinal, proporcionando retroalimentación. Esta retroalimentación sensitiva es principalmente inhibidora y tiene como función modular la intensidad de la información sensitiva entrante.<sup>27</sup>



**Figura 10**

**La representación cortical somatosensitiva es menos definida que la motora.**

La parte anterior de la circunvolución postcentral situada en el surco central recibe un gran número de fibras aferentes desde los haces musculares, órganos tendinosos y receptores articulares. Esta información sensitiva se analiza en las columnas verticales de la corteza sensitiva, desde donde se dirige hacia delante por debajo del surco central hacia la corteza motora primaria, donde tiene gran influencia en el control de la actividad del músculo esquelético.

<sup>27</sup> van Essen DC, Glasser MF. In vivo architectonics: a cortico-centric perspective. *Neuroimage* 2014; 93:157-164.



El área somestésica secundaria (corteza somatosensitiva secundaria, S2) se encuentra en el labio superior de la rama posterior del surco lateral. El área sensitiva secundaria es mucho más pequeña y menos importante que el área sensitiva primaria. El área de la cara se encuentra en la zona más anterior, mientras que la correspondiente a la pierna es posterior. El cuerpo está representado bilateralmente con el lado contralateral dominante. Se desconocen los detalles de las conexiones de esta área. Muchos impulsos sensitivos proceden del área primaria y muchas señales se transmiten desde el tronco cerebral. Tampoco se conoce el significado funcional de esta área, aunque se ha demostrado que sus neuronas responden en particular a los estímulos cutáneos transitorios, como la exploración de la piel con toques de cepillo o golpeteo. El área de asociación somestésica ocupa el lóbulo parietal superior y se extiende por la superficie medial del hemisferio (áreas de Brodmann 5 y 7). Esta área tiene muchas conexiones con otras áreas sensitivas de la corteza. Se cree que su principal función es recibir e integrar las diferentes modalidades sensitivas. Por ejemplo, permite reconocer los objetos colocados en la mano sin ayuda de la visión. En otras palabras, no sólo recibe información sobre el tamaño y la forma de un objeto, sino que también relaciona esta información actual con las experiencias sensitivas del pasado. En consecuencia, la información puede interpretarse y se reconoce el objeto. Una moneda de dos euros puesta en la mano se puede distinguir de otra de un euro por el tamaño, sin tener que usar los ojos.

El área visual primaria (área de Brodmann 17) se halla situada en las paredes de la parte posterior del surco calcarino y

en ocasiones se extiende rodeando el polo occipital en la superficie lateral del hemisferio. Macroscópicamente, esta área puede reconocerse por el grosor de la corteza y estría visual. Al microscopio se observa el tipo granuloso de la corteza, con sólo unas pocas células piramidales.<sup>28</sup>

La corteza visual recibe las fibras aferentes desde el cuerpo geniculado lateral. Las fibras se dirigen primero hacia delante en la sustancia blanca del lóbulo temporal y después dan la vuelta hacia la corteza visual primaria en el lóbulo occipital. La corteza visual recibe las fibras desde la mitad temporal de la retina ipsilateral y la mitad nasal de la retina contralateral. Por tanto, la mitad derecha del campo de visión está representada en la corteza visual del hemisferio cerebral izquierdo y viceversa. También es importante saber que los cuadrantes superiores de la retina (campo de visión inferior) se dirigen hacia la pared superior del surco calcarino, mientras que los inferiores (campo de visión superior) lo hacen hacia la pared inferior del surco calcarino.

La mácula lútea, que es la zona central de la retina y el área de visión más perfecta, está representada en la corteza en la parte posterior del área 17, y es responsable de una tercera parte de la corteza visual. Los impulsos visuales de las partes periféricas de la retina terminan en círculos concéntricos por delante del polo occipital en la parte anterior del área 17 (**Fig. 11**).

---

<sup>28</sup> Fournier J et al. Spatial information in a non-retinotopic visual control. *Neuron* 2018; 97:164-180.



**Figura 11**  
**Ceguera cortical en lesión occipital bilateral.**

El área visual secundaria (áreas de Brodmann 18 y 19) rodea el área visual primaria en las superficies medial y lateral del hemisferio. Esta área recibe las fibras aferentes del área 17 y de otras áreas corticales y también desde el tálamo. La función del área visual secundaria está relacionada con la información visual que se recibe por el área visual primaria en relación con las experiencias visuales en el pasado, permitiendo, en consecuencia, que el sujeto reconozca y aprecie lo que está viendo.

Se cree que el campo ocular occipital reside en el área visual secundaria en el ser humano. La estimulación produce la desviación conjugada de los ojos, en especial hacia el lado contrario. La función de este campo ocular parece refleja, y se asocia con los movimientos del ojo cuando está siguiendo un objeto. Los campos oculares occipitales de ambos hemisferios están

conectados por vías nerviosas y también parecen estar conectados con el colículo superior. Por el contrario, el campo ocular frontal controla los movimientos voluntarios de seguimiento del ojo y es independiente de los estímulos visuales.<sup>29</sup>

El área auditiva primaria (áreas de Bodmann 41 y 42) incluye la circunvolución de Heschl y se sitúa en la pared inferior del surco lateral. El área 41 es un tipo granuloso de corteza. El área 42 es homotípica y es principalmente un área de asociación auditiva.

Las fibras de proyección hacia el área auditiva surgen principalmente en el cuerpo geniculado medial y forman la radiación auditiva de la cápsula interna. La parte anterior del área auditiva primaria se halla relacionada con la recepción de los sonidos de baja frecuencia, mientras que la parte posterior lo está con los de alta frecuencia. Una lesión unilateral del área auditiva produce sordera parcial de ambos oídos y origina la mayor pérdida en el oído contralateral. Esta pérdida se explica porque el cuerpo geniculado medial recibe fibras principalmente del órgano de Corti del lado contrario, así como algunas fibras del mismo lado.

El área auditiva secundaria (corteza auditiva de asociación) está situada por detrás del área auditiva primaria en el surco lateral y en la circunvolución temporal superior (área de Brodmann 22). Recibe impulsos del área auditiva primaria y del tálamo. El área auditiva secundaria parece ser necesaria para la

---

<sup>29</sup> Kolster H et al. The retinotopic organization of the human middle temporal area MT/V5 and its cortical neighbors. *J Neurosci* 2010; 30:9801-9820.

interpretación de los sonidos y para la asociación de la información auditiva aferente con el resto de la información sensitiva.<sup>30</sup>

El área sensitiva del lenguaje de Wernicke se localiza en el hemisferio dominante izquierdo, principalmente en la circunvolución temporal superior, con extensiones alrededor del extremo posterior del surco lateral en la región parietal. El área de Wernicke se halla conectada con el área de Broca mediante un haz de fibras nerviosas denominado fascículo arcuato. Recibe las fibras de la corteza visual en el lóbulo occipital y de la corteza auditiva en la circunvolución temporal superior. El área de Wernicke permite entender el lenguaje escrito y hablado, la persona puede leer una frase, entenderla y decirla en voz alta. Dado que el área de Wernicke representa el lugar en la corteza cerebral en la que se juntan las áreas de asociación somáticas, visuales y auditivas, se debe considerar como un área de gran importancia (**Fig. 12**).<sup>31</sup>

El área del gusto está situada en el extremo inferior de la circunvolución postcentral, en la pared superior del surco lateral y en el área adyacente de la ínsula (área 43 de Brodmann). Las fibras ascendentes procedentes del núcleo solitario parecen dirigirse al núcleo ventral posteromedial del tálamo, donde establecen sinapsis en las neuronas que envían fibras hacia la corteza.

---

<sup>30</sup> Hacker CD et al. Resting state network estimation in individual subjects. *Neuroimage* 2013; 82:616-633.

<sup>31</sup> Binder JR. Current controversies on Wernicke's area and its role in lenguaje. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 10.1007/s11910-017-0764-8.

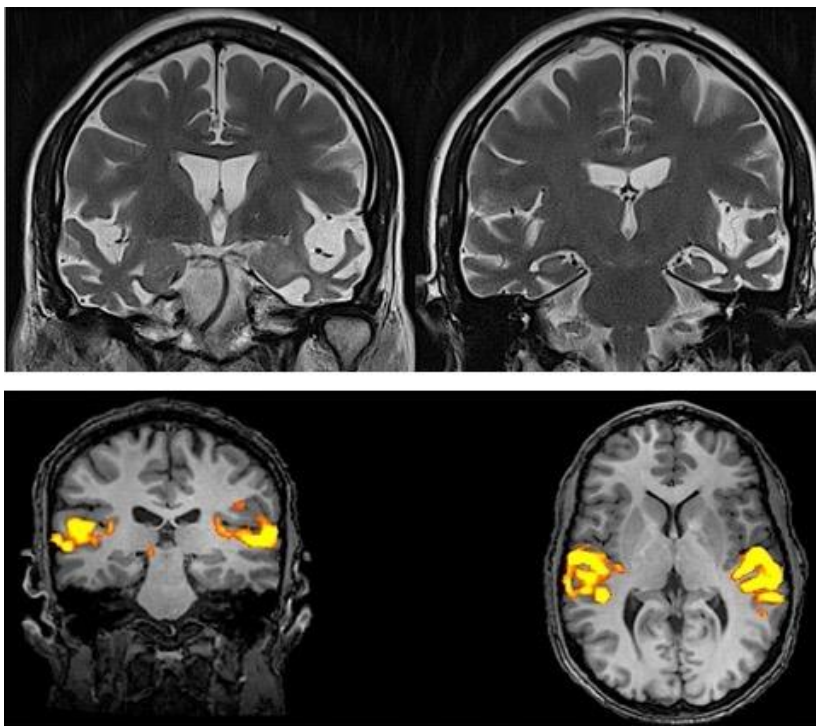


Figura 12

Afasia semántica con atrofia bilateral asimétrica de predominio anterior e izquierdo.

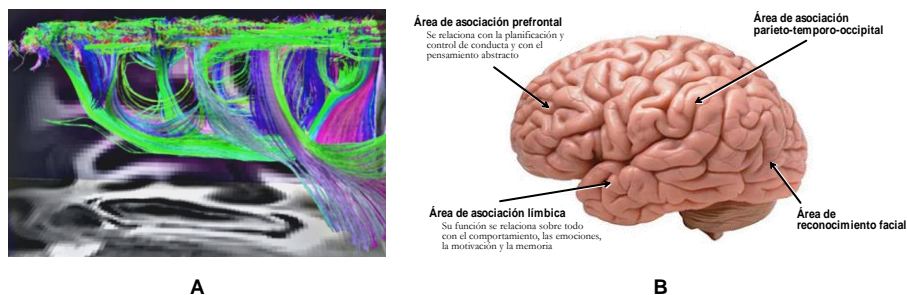
El área vestibular está situada cerca de la parte de la circunvolución postcentral relacionada con las sensaciones de la cara. Su localización se halla en la zona opuesta al área auditiva en la circunvolución temporal superior. El área y la parte vestibulares del oído interno están relacionadas con la apreciación de la postura y movimientos de los ojos y los músculos del tronco y de las extremidades que influyen en el mantenimiento de la postura.

La ínsula es un área de la corteza que está enterrada en el interior del surco lateral y que forma su piso. Sólo se puede examinar cuando los labios del surco lateral están bien separa-

dos. Histológicamente, la parte posterior es granulosa y la parte anterior es agranulosa, pareciéndose en consecuencia a las áreas corticales adyacentes. Sus conexiones de fibras no se conocen con detalle y se cree que es un área importante para planificar o coordinar los movimientos articulatorios necesarios para el lenguaje.

## II.4 Áreas corticales de asociación

Las áreas de asociación son aquellas que hacen posible la existencia de las funciones mentales más complejas y abstractas tales como los mecanismos de memoria y cognición, el dominio de las emociones, la capacidad de razonar y la voluntad. Además, también tienen influencia en el desarrollo de la personalidad y la inteligencia (**Fig. 13**).



**Figura 13**  
**Áreas de asociación. A. Imagen tractográfica de las fibras de asociación inter e intracorticales. B. Principales áreas de asociación.**

Las áreas sensitivas primarias con su corteza granulosa y las áreas motoras primarias con su corteza agranulosa forman sólo una pequeña parte de la superficie cortical total. Las restantes áreas tienen seis capas celulares y, por tanto, se denomi-

nan cortezas homotípicas. Clásicamente, estas grandes áreas residuales se conocían como las áreas de asociación, aunque no se sabía exactamente qué era lo que asociaban. El concepto original según el cual se recibe la información de las áreas sensitivas primarias que debe integrarse y analizarse en la corteza de asociación y después de envía a las áreas motoras, tampoco se ha establecido. Como resultado de los estudios clínicos y de la experimentación con animales, actualmente es evidente que estas áreas de la corteza tienen múltiples aferencias y eferencias y que guardan una importante relación con la conducta, la discriminación y la interpretación de las experiencias sensitivas. Se reconocen tres áreas de asociación principales: la prefrontal, la temporal anterior y la parietal posterior.<sup>32,33</sup>

La corteza temporal anterior parece desempeñar un papel en el almacenamiento de las experiencias sensitivas previas. La estimulación permite que el sujeto recuerde los objetos que ha visto o la música que ha oído en el pasado. En la corteza parietal posterior se integra la información visual procedente de la corteza occipital posterior y la aferencia sensitiva del tacto, presión y propiocepción procedentes de la corteza parietal anterior, dando paso a los conceptos de tamaño, forma y textura. Esta capacidad se reconoce como estereognosia. La apreciación de la imagen del cuerpo también se organiza en la corteza parietal posterior. Una persona puede desarrollar un esquema corporal que sea capaz de apreciar conscientemente. El encéfalo conoce en todo momento qué parte del cuerpo se localiza en relación con su entorno. Esta información es muy importante

---

<sup>32</sup> Roland PE, Friberg L. Localization of cortical areas activated by thinking. *J Neurophysiol* 1985; 53:1219-1243.

<sup>33</sup> Meserlam MM. From sensation to cognition. *Brain* 1998; 121:1013-1052.



cuando se realizan movimientos corporales. El lado derecho del cuerpo está representado en el hemisferio izquierdo, mientras que el izquierdo se representa en el hemisferio derecho.

La mayoría de la corteza prefrontal puede describirse como un área de asociación, que, a diferencia de las sensitivas y motoras, no recibe la mayor parte de la información que maneja del medio, ni sirve para mover partes del cuerpo. Recibe la información de otros sistemas para resolver problemas de índole social.

Este centro, como puede intuirse, funciona como una especie de mediador adaptativo que nos permite ajustar nuestras actuaciones a diversas variables en las que no “piensan” los sistemas que recogen y procesan la información en un primer momento, variables como el largo plazo, los planes, los costes-beneficios y las reglas del grupo.

La corteza prefrontal asocia información sensitiva, motora, de memoria y emocional, permitiéndonos una toma de decisiones más adaptativas que si no dispusiéramos de este centro mediador. La capacidad de juicio y moralidad del ser humano parece radicar en esta área que pone de acuerdo informaciones de diversa índole y resuelve conflictos. Esta área es la que nos permite vivir en sociedad de una manera armónica.

La corteza prefrontal nos permite controlar los impulsos que nos “asaltan” permitiéndonos darles “una segunda vuelta”, entendiendo impulsos como aquellas reacciones rápidas que nos causan estímulos. Esta área a menudo es descrita como el área de control de las emociones. Históricamente eso ha parecido ser lo deseable en el ser humano: el individuo cabal, frío que domina sus pasiones. No obstante, religiones o sistemas

morales que promueven el rechazo de las emociones no podrían estar más equivocados: en esta área participan de manera importante las emociones. Muestra primera de ello son las importantes conexiones que mantiene con uno de los centros más vinculados con la expresión de emociones: la amígdala.<sup>34</sup>

Si disponemos de un área dedicada a estos temas tan desarrollada se debe a que ha supuesto una ventaja evolutiva. Su utilidad para conformarnos como seres sociales es indudable. Podría decirse que sin el desarrollo de la corteza prefrontal seríamos poco capaces de mantener una sociedad sin constantes conflictos. Los individuos que carecen de este rasgo probablemente acaban aislados.

A pesar de que esta área presenta su mayor desarrollo en seres humanos, esto no significa que otros animales carezcan de ella. Estudios con primates han demostrado que disponen de un procesamiento similar, aunque más simple, que les hacen incurrir en comportamientos similares, aunque a “menor nivel”. Los citados pilares de la moralidad de reciprocidad y empatía se reconocen en ciertos mamíferos, aunque sean sustentados únicamente por procesos filogenéticamente tan antiguos como la memoria emocional. Se puede decir que ciertos animales tienen un principio de eso que nosotros llamamos moral, aunque son incapaces de declararla o entenderla.

---

<sup>34</sup> Castagna PJ. Structure related to function prefrontal surface area has an indirect effect on the relationship between amígdala volumen and trait neuroticism. *Brain Struct Funct* 2019; 224:3309-3320.

## II.5 Desarrollo embriológico del cerebro humano

A esta complejísima estructura anatomofuncional del cerebro se llega a través de una no menor complejidad gestacional.<sup>35,36</sup> El proceso de desarrollo del cerebro humano se lleva a cabo a lo largo de 5 fases: Inducción de la placa neural, proliferación de las células nerviosas, migración y agrupamiento, crecimiento de axones, formación de sinapsis y mielinización y, por último, muerte neuronal y nueva disposición sináptica.<sup>37</sup>

Durante las 3 primeras semanas de gestación, el ectodermo del embrión humano forma una franja engrosada llamada placa neural. La placa neural luego se pliega y se cierra para formar el tubo neural. Este tubo se flexiona a medida que crece, formando los hemisferios cerebrales en forma de medialuna en la cabeza, el cerebelo y la protuberancia troncoencefálica hacia la parte posterior.

La proliferación neuronal comienza con la multiplicación de los neuroblastos, que son los precursores de las futuras neuronas. Estas células van a cambiar de posición mediante un proceso conocido como migración neuronal, durante el cual, también se producen células de la glía. Mientras están migrando, las jóvenes neuronas, no desarrollan sus prolongaciones (axones y dendritas), que aparecen una vez que han llegado a su destino final; entonces los axones inician su crecimiento en la dirección adecuada para que estén preparados para su función específica, mediante la conexión con otras células nerviosas. Se

---

<sup>35</sup> Haldipur P et al. Embryology. Handb Clin Neurol 2018; 154:29-44.

<sup>36</sup> Dorovini-Zis K, Dolman CL. Gestational development of brain. Arch Pathol Lab Med 1977; 101:192-195.

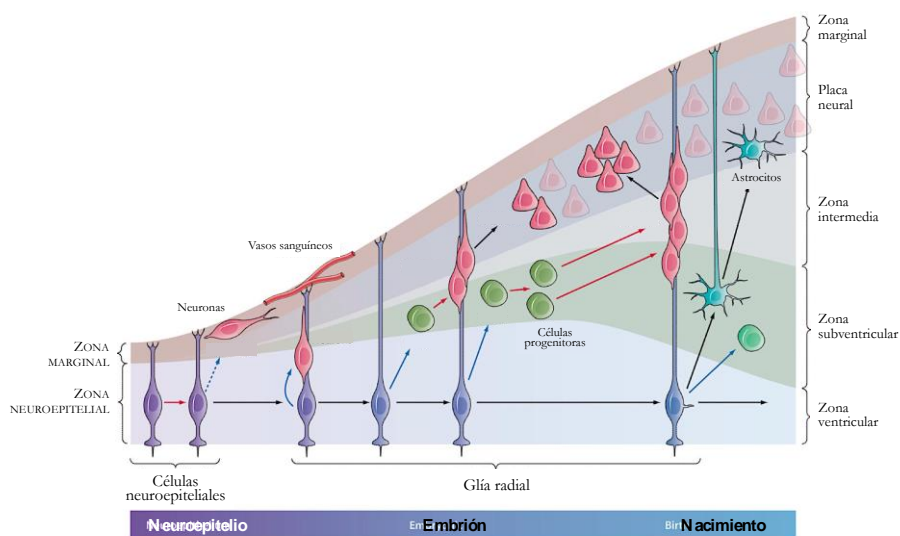
<sup>37</sup> Gilbert SF. Developmental biology (10ª ed). Sinauer. Sunderland, Mass. 2014.

supone que el crecimiento de los axones estimula la producción de dendritas en las células con las cuales se conectan. Las dos formas más comunes de migración son la migración radial y la tangencial.<sup>38</sup>

En la migración radial las células madre neurales proliferan en la zona ventricular de la neocorteza en desarrollo. Las primeras células postmitóticas que migran desde la preplaca (la primera capa cortical) están destinadas a convertirse en células Cajal-Retzius y neuronas de la subplaca. Estas células se mueven mediante translocación somática, las neuronas que emigran con este modo de locomoción son bipolares y se sujetan a la piamadre. El soma de estas células es transportado a la superficie de la piamadre mediante nucleocinesis, un proceso mediante el cual microtúbulos rodean el núcleo y se elongan o contraen para guiar el núcleo con su centrosoma a su posición final. Las fibras radiales (también conocidas como glía radial) puede translocarse al plato cortical y diferenciarse en astrocitos o neuronas. La translocación somática puede ocurrir en cualquier momento durante desarrollo. Posteriores olas de neuronas van a partir el preplato al migrar a lo largo de la glía radial formando el plato cortical. Cada ola de células viaja a través de las capas que las preceden de adentro hacia afuera, esto significa que las neuronas más jóvenes se van a localizar más cerca de la superficie. Está estimado que la migración guiada por glía representa entre un 80 y 90% de la totalidad de la población de neuronas que migran (**Fig. 14**).

---

<sup>38</sup> Kreschmann HJ et al. Brain growth in man. *Bibl Anat* 1986; 28:1-16.



**Figura 14**  
**Migración celular guiada por la glía y maduración neuronal (mod. <sup>39</sup>).**

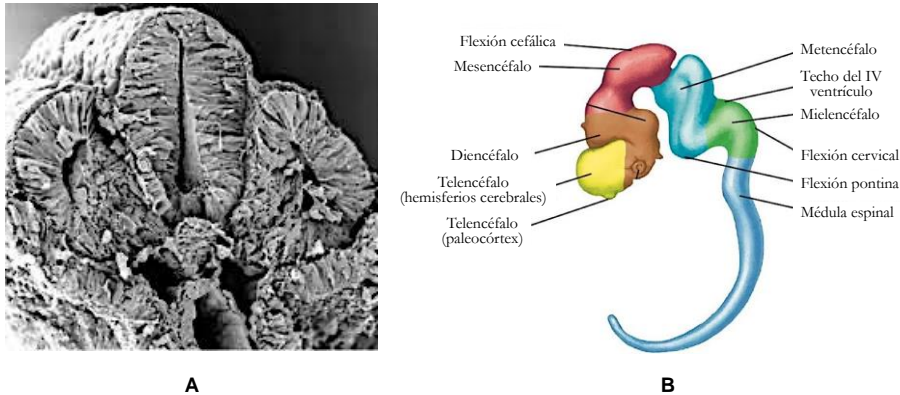
En la migración tangencial la mayoría de las interneuronas migran tangencialmente para lograr su localización apropiada en la corteza. Mediante la migración tangencial, las neuronas se mueven a lo largo de axones provenientes de otras neuronas.

En el desarrollo del embrión del humano, el tubo neural se subdivide en cuatro sectores que luego se desarrollarán dando origen a distintas regiones del sistema nervioso central.<sup>40</sup> Esos sectores son: el cerebro anterior prosencéfalo, el cerebro medio (mesencéfalo), el rombencéfalo (cerebro posterior) y la médula espinal. El prosencéfalo se desarrolla aún más originando al telencéfalo y el diencefalo. El telencéfalo dorsal da lugar al palio (corteza cerebral) y el telencéfalo ventral genera los gan-

<sup>39</sup> Kriegstein A, Álvarez-Buylla A. The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. *Annu Rev Neurosci* 2009; 32:149-184.

<sup>40</sup> Nieuwenhuys R. The segmentation of the human brain; a message to the neuroimaging community from an adjacent domain of the neurosciences. *Neuroimage* 2018; 178:749-752.

glios basales. El diencefalo se desarrolla en el tálamo y el hipotálamo, incluidas las vesículas ópticas. El telencefalo dorsal forma dos vesículas telencefálicas laterales, separadas por la línea media, que se desarrollan como los hemisferios cerebrales izquierdo y derecho (**Fig. 15**).



**Figura 15**  
Desarrollo del cerebro humano. A. Tubo neural. B. Fases del desarrollo del sistema nervioso

A medida que el cerebro se desarrolla va incrementando su peso y se va replegando cada vez más. Al nacer el cerebro pesa aproximadamente 350 gramos; al año de vida pesa aproximadamente 700 gramos a los dos años 900 gramos.

En el momento del nacimiento, el cerebro no ha asumido las funciones para las cuales está diseñado: las va adquiriendo en forma paralela con la maduración. Se considera que la asimetría cerebral es un indicador de esa maduración ya que el hemisferio izquierdo parece madurar primero que el derecho, en la mayoría de los casos. La maduración sigue su curso de lateral a medial y de izquierda a derecha.

Las regiones filogenéticas más antiguas maduran primero que las más recientes, pero al madurar estas últimas asumen la dirección del proceso. La corteza prefrontal experimenta un gran crecimiento en el humano, ocupando casi una tercera parte de todo el cerebro. Es en esta región donde se lleva a cabo las funciones de asociación más elaboradas.

Puede decirse que el proceso dura toda la vida cuando se consideran aspectos como la plasticidad cerebral: muerte celular, generación de nuevas células, reordenación continua de la conectividad sináptica inducida por el aprendizaje y la experiencia, etc. El cerebro no solo crece en tamaño, sino que también se desarrollan trayectorias nerviosas y conexiones de complejidad creciente entre las células nerviosas, por lo que es capaz de realizar funciones más complejas.

En el primer cuarto del siglo XXI hemos avanzado extraordinariamente en el conocimiento estructural de nuestro cerebro y también nos hemos adentrado en el conectoma que relaciona entre sí sus diversas partes y permite el funcionamiento holístico de todo el órgano.<sup>41, 42, 43</sup> Pero seguimos tan lejos de comprender el por qué a partir de esta complejidad estructural y funcional se llega al pensamiento y a la percepción de quien somos.

---

<sup>41</sup> van Essen DC. The Human Connectome Project: A data acquisition perspective. *Neuroimage* 2012; 62:2222-2231.

<sup>42</sup> Glasser MF et al. The Human Connectome Project's neuroimaging approach. *Nat Neurosci* 2016; 19:1175-1187.

<sup>43</sup> Bookheimer SY et al. The lifespan Human Connectome Project in aging: an overview. *Neuroimage* 2019; 185:335-348.

### III. ¿DE DÓNDE VENIMOS?

*El problema con el mundo es que la gente inteligente está llena de dudas,  
mientras que la gente estúpida está llena de certezas.*

Charles Bukowski (1920 - 1994)

*No es el más fuerte de las especies el que sobrevive,  
tampoco es el más inteligente el que sobrevive.  
Es aquel que es más adaptable al cambio.*

Charles Darwin (1809 - 1882)

*El hombre es incapaz de ver la nada de dónde sale  
y del infinito en el que está lanzado.*

Blaise Pascal (1623 - 1662).

Se calcula que hace 180 millones de años, cuando aún dominaban los reptiles el planeta, aparecieron los primeros mamíferos sobre la Tierra. La multitud de especies de mamíferos que comenzaron a desarrollarse a partir de entonces eran muy diferentes a las que actualmente conocemos y muchas de ellas desaparecieron por completo.

Para los paleontólogos, el punto de inicio de la historia de la humanidad empezó con la aparición de los primates, hace unos 65 millones de años.<sup>44,45</sup> Los primeros de ellos eran unos pequeños seres que empezaron a vivir en los árboles en lugar de permanecer en el suelo, como la mayoría de los mamíferos. En-

---

<sup>44</sup> Wood B, Richmond BG. Human evolution: taxonomy and paleobiology. J Anat 2000; 197:19-60.

<sup>45</sup> Wood B. Human evolution. Bioessays 1996; 18:945-954.



tre las especies que pertenecen a los primates están, además del ser humano, los simios, monos y musarañas. Durante su desarrollo evolutivo, estos primates adquirieron ciertos rasgos especiales: buena visión, manos con las que poder sujetar firmemente objetos y un cerebro relativamente grande.

Por pertenecer a la misma familia, las diferentes especies de primates, en especial monos y simios guardan similitud con el ser humano. Según algunos estudiosos, el último ancestro común entre el ser humano y el chimpancé, nuestro primo más cercano, existió hace 6 o 7 millones de años.<sup>46</sup>

### III.1 Evolución del ser humano

La evolución humana tuvo su punto inicial cuando una población de primates del noroeste de África se dividió en dos linajes que evolucionaron de modo independiente: uno de ellos permaneció en los árboles, mientras el otro migró a la llanura (**Fig. 16**). Debido a presiones ambientales, las generaciones siguientes de este último linaje aprendieron a erguirse sobre sus patas posteriores, liberando así las anteriores que vendrían a ser luego manos, capaces de sostener herramientas.

Los límites que señalen el comienzo y el final de los distintos homínidos no son exactos, se calcula que aparecieron hace 4,5 millones de años y se extinguieron hace unos 2 millones de años. Durante mucho tiempo debieron coexistir diferen-

---

<sup>46</sup> Boyd R. The evolution of human uniqueness. *Span J Psychol* 2017; 19:e97.

tes tipos, y el final de una especie se entremezcló con las generaciones de otra en el transcurso de miles de años.<sup>47</sup>



**Figura 16**  
**El mono sabio.**

---

<sup>47</sup> Sánchez-Villagra MR, van Schaik CP. Evaluating the self-domestication hypothesis of human evolution. *Evol Anthropol* 2019; 28:133-143.

Los científicos distinguen entre varias especies de homínidos. Todos ellos comparten algunas características básicas: pueden mantenerse erguidos y caminar sobre dos pies, tienen un cerebro relativamente grande en relación con el de los monos y su mano tiene un dedo pulgar desarrollado que les permite manipular objetos.

El *Australopithecus* es el homínido más antiguo que se conoce. *Australopithecus* quiere decir "simio sudafricano" y se estima su antigüedad hasta en 4 millones de años. Sus restos demostraron que estos homínidos medían más de un metro de estatura y que sus caderas, piernas y pies se aparecían más a los de los seres humanos que a los de los simios. El cerebro se asemejaba al de estos animales y tenía un tamaño similar al del gorila. La mandíbula era grande y el mentón hundido. Caminaban erguidos y podían correr, a diferencia de los simios. Sus largos brazos acababan en manos propiamente dichas, con las yemas de los dedos planas, como las de los seres humanos. Se cree que estos seres eran carnívoros, pues a su alrededor se han encontrado huesos y cráneos que habían sido machacados para extraer el tuétano y los sesos.<sup>48</sup>

En zonas del este de África se encontraron restos de otros homínidos que existieron al mismo tiempo que los *Australopithecus*, lo que viene a demostrar que esta especie de homínidos no era la única sobre la Tierra hace dos o tres millones de años. Como los homínidos que se encontraron parecen mucho más "hombres", se les ha puesto el nombre de *Homo*. La prime-

---

<sup>48</sup> Franchini LF, Pollard KS. Human evolution: the non-coding revolution. BCM Biol 2017; 15:89.

ra especie del género *Homo* apareció hace 2,5 millones de años y se dispersó gradualmente por África, Europa y Asia.

En sus primeras manifestaciones se le conoce como *Homo habilis*, y tenía una capacidad craneana de 680 cm<sup>3</sup> y su altura alcanzaba el metro y 55 cm. Era robusto, ágil, caminaba erguido y tenía desarrollada la capacidad prensil de sus manos. Sabía usar el fuego, pero no producirlo, y se protegía en cuevas. Vivía de recolectar semillas, raíces, frutos y ocasionalmente comía carne.

La especie que se desarrolló posteriormente a ésta, se denomina *Homo erectus*, hace 1,5 millones de años. La diferencia fundamental del *Homo erectus* y los homínidos que lo antecedieron radica en el tamaño, sobre todo del cerebro. Su cuerpo es la culminación de la evolución biológica de los homínidos: era más alto, más delgado, capaz de moverse rápidamente con dos pies, tenía el pulgar más separado de la mano y su capacidad craneana llegó a ser de 1250 cm<sup>3</sup>. También fabricó herramientas, como el hacha de mano de piedra, y aprendió a conservar el fuego, aunque no podía generarlo. Los científicos creen que esta especie se propagó hacia el Norte, por Europa (hasta Francia) y Asia, durante 4000 años. Esta especie duró diez veces más tiempo del que lleva sobre la tierra el ser humano moderno (Fig. 17).

Una o más subespecies del *Homo erectus* evolucionaron hasta llegar al *Homo sapiens*, un nuevo tipo físico. Los restos más antiguos del *Homo sapiens* tienen una edad entre 250 mil y 50 mil años. En sentido estricto se le denomina *Homo sapiens neanderthalis*: el hombre de Neanderthal. Recibe este nombre por el lugar

dónde se encontró el primer cráneo que demostraba la existencia de su especie, en el valle de Neander, en Alemania.<sup>49</sup>

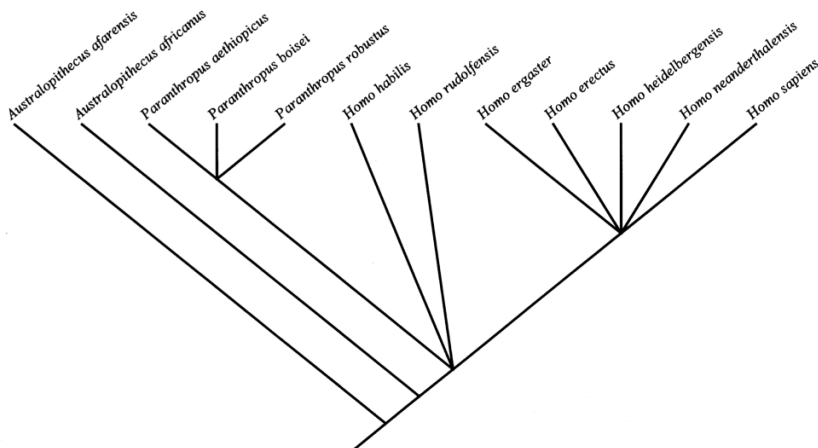


Figura 17

La evolución humana no es lineal y el árbol genealógico que representa la posible evolución del hombre es ramificada y compleja (mod. <sup>39</sup>)

Los hombres de Neanderthal tenían el cerebro de mayor tamaño y el cráneo distinto que del *Homo erectus*. Su mentón estaba hundido y su constitución era muy gruesa. Los neandertales estaban más capacitados y eran mentalmente más avanzados que ningún otro ser que hubiera habitado en la Tierra anteriormente. Esta especie humana vivió la última glaciación y se adaptó a ella construyendo hogares excavados en el suelo o en cavernas y manteniendo hogueras encendidas dentro de ellos. Los neandertales que vivían en las zonas del norte de Europa fueron cazadores y se especializaron en atrapar a los grandes mamíferos árticos: el mamut y el rinoceronte lanudo, cuyos res-

<sup>49</sup> Ackerman RR et al. Hybridization in human evolution: insights from other organisms. *Evol Anthropol* 2019; 28:189-209.

tos llevaban arrastrando hasta la entrada de sus cuevas, en donde los cortaban en pedazos.

Los hombres de Neanderthal se cubrían con pieles y disponían de mejores útiles de piedra que sus antepasados. Además, realizaban una actividad novedosa: enterraban a sus muertos con gran esmero. Los muertos no sólo eran enterrados cuidadosamente, sino que también el muerto era provisto de utensilios y comida. Es posible que los enterramientos y los vestigios de rituales en los que aparecen animales señalen los inicios de la religión. Tal vez creían ya en una especie de continuación de la vida después de la muerte.<sup>50</sup>

El hombre de Neanderthal habitó Europa, Oriente próximo y Asia central hace más o menos 230.000 y 28.000 años, y su extinción obedece a causas desconocidas. Sin embargo, al haber compartido época con el *H. sapiens*, se piensa que la selección natural y la competencia habría favorecido a este último. Aun así, muchos humanos de hoy en día poseen índices genéticos de *H. Neardenthaliensis*, por lo que el cruce entre especies no ha debido ser inusual.

Después del Neanderthal vino el *Homo sapiens sapiens*, que es la especie a la cual pertenecemos los seres humanos modernos. Se han encontrado restos de los primeros miembros de esta rama en el Cercano Oriente y los Balcanes, fechados entre el 50 mil y el 40 mil antes de Nuestra Era. Quizá avanzaron hacia el norte y occidente a medida que retrocedía el hielo. Estos seres humanos también cruzaron el estrecho de Bering, pene-

---

<sup>50</sup> Stringer C. The origin and evolution of *Homo sapiens*. *Philos Trans R Soc Lond Biol Sci* 2016; 371:20150237.

trando así en el continente americano y llegaron a Australia hace unos 25 mil años.

Los *Homo sapiens sapiens* se extendieron por la Tierra más que ninguno de los primates anteriores. Un grupo prehistórico de esta especie fueron los hombres de Cromañón (32 mil años), llamados así por la cueva cercana a la aldea de Les Eyzies, Francia, donde se hallaron sus restos óseos. Los cromañones vivieron la última glaciación y aunque su cerebro no era mayor que el del hombre de Neanderthal, le dieron nuevos usos pues, entre otras cosas, hicieron y mejoraron muchos instrumentos y armas. Los cromañones son también los artistas más antiguos. El hombre actual no difiere básicamente ni en capacidad cerebral, ni en postura, ni en otros rasgos físicos, del modelo que la evolución había logrado en el hombre de Cromañón.

### III.2 Evolución del cerebro humano

Lo que dio al hombre moderno su control sobre la Tierra no fue su físico, sino su capacidad de aprovechar y transmitir a sus descendientes la información cultural por medio de su inteligencia.<sup>51</sup>

La vida del ser humano durante el Paleolítico era difícil. Como todos los seres de la prehistoria, los primeros hombres tuvieron que enfrentarse a peligros que los acechaban a cada momento y cambios climáticos que ponían en riesgo su supervivencia como especie. Para colmo, el ser humano nunca se ha encontrado adecuadamente adaptado para vivir en cualquier

---

<sup>51</sup> Bruner E. Human paleoneurology: shaping cortical evolution in fossil hominids. J Comp Neurol 2019; 527:1753-1765.

medio natural porque sus defensas corpóreas son generalmente inferiores a las que poseen la mayor parte de los animales. El hombre no tiene un abrigo de piel semejante al del oso polar, para conservar el calor de su cuerpo en un ambiente frío. Su cuerpo no está especialmente adaptado para la huida, la defensa propia o la cacería. No tiene un color que lo proteja, como el tigre o el leopardo; ni una armadura, como la tortuga o el cangrejo; ni garras o pico, o un oído o vista agudos; tampoco posee alas para escapar o una gran fuerza muscular para atrapar presas de su tamaño o defenderse de ataques.

Sin embargo, la desventaja corporal del ser humano frente a la mayoría de los animales se compensa con un órgano invaluable: un cerebro grande y complejo. El cerebro constituye el centro de un extenso y delicado sistema nervioso. Gracias a este "equipo", el ser humano puede dar respuestas diferentes, apropiadas a una amplia variedad de objetos y condiciones exteriores que lo afecten. Como la mayor parte de los mecanismos de adaptación se encuentran localizados en el cerebro, cuando las condiciones exteriores cambian, el ser humano puede adaptarse a ellas y garantizar así su supervivencia y multiplicación.

Las distintas especies humanas contaron con cerebros de distintos tamaños que dotaron al ser humano de la inteligencia necesaria para construir substitutos para la carencia de defensas corpóreas, como abrigos para el frío, armas para la defensa y cacería o habitaciones para refugiarse. Pero este proceso de aprendizaje y transmisión del conocimiento no fue continuo ni homogéneo, por eso pasaron miles de años antes de que la especie humana pudiera hacerse con rasgos culturales complejos,



como el lenguaje articulado, la escritura, el uso de metales o el pensamiento religioso.<sup>52</sup>

En el momento en que los seres humanos fueron capaces de evitar las catástrofes mediante la prudencia, la previsión y la habilidad, empezó a funcionar una nueva fuerza en el proceso de selección, algo muy semejante a lo que se denomina inteligencia humana.

Nosotros, los seres humanos, somos los únicos entes de toda la naturaleza que se preguntan por su origen, por su evolución y por su destino, así como por el sentido de su existencia. ¿Quiénes somos? Es decir: ¿En qué consiste ser humano? ¿De dónde venimos? O sea: ¿Cuál fue la especie, y el género, de homínido prehumano que ha dado lugar al género humano? ¿Cómo ha evolucionado nuestro género hasta llegar a nosotros? ¿Cuándo apareció nuestra especie? ¿Dónde lo hizo y a partir de qué especie humana surgió la nuestra? ¿Cuál es el origen de la conciencia humana moderna? ¿Apareció al mismo tiempo que la anatomía humana moderna? ¿Somos un mono con suerte? ¿o somos hijos de Dios? ¿Somos un animal más? ¿Estamos hechos sólo de materia? ¿O tenemos un alma racional y espiritual? ¿Con la muerte se aniquila, o nihiliza, todo el individuo humano o acaso hay algo de nosotros que logra sobrevivir a la muerte? ¿Cuál es el sentido de la existencia humana? ¿Desaparecerá alguna vez la humanidad?

La capacidad de formularse preguntas como éstas y la capacidad para elaborar respuestas que sean racionales, que es-

---

<sup>52</sup> Antón SC et al. Human evolution. Evolution of early Homo: an integrated biological. Science 2014; 345:1236828.

tén debidamente argumentadas y que sean empíricamente fundamentadas es, sin lugar a duda, una de las características que nos singulariza frente a todos los animales, y nos convierte en únicos en toda la realidad física.

Una de las grandes preguntas que se plantea la ciencia actual es qué nos hace tan diferentes de otras especies animales. Las respuestas a estas preguntas son múltiples, pero una de las más contundentes es que lo que nos hace distintos es nuestro cerebro. En el cerebro residen las claves para entender la singularidad de nuestro comportamiento.<sup>53</sup>

Siempre que se habla de humanización aparece el término “encefalización”. Se puede dar por sentado que ser humano y tener un cerebro más grande son prácticamente sinónimos, aunque ni en términos absolutos (el elefante tiene un cerebro de 5 kg), ni relativos (la musaraña con un cerebro de 0,25 g tiene una relación con su peso corporal superior al resto) se pueda demostrar.

La comparación minuciosa del cerebro de los humanos con el de nuestros parientes primates vivos, incluidos los chimpancés, ha demostrado que las partes de la corteza cerebral que se ocupan de las funciones cognitivas de alto nivel, como la creatividad y el pensamiento abstracto, han aumentado su tamaño de forma llamativa. Estas regiones corticales, conocidas como áreas de asociación, maduran relativamente tarde en el desarrollo posnatal. Algunas de las conexiones neurales de largo alcance que vinculan tales áreas con otras y con el cerebelo (que

---

<sup>53</sup> Martín-Loeches M et al. La evolución del cerebro en el género Homo: la neurobiología que nos hace diferentes. *Rev Neurol* 2008; 46:731-741.

interviene en el movimiento voluntario y en el aprendizaje de nuevas habilidades) son más numerosas en los humanos que en otros primates. En estas redes mejoradas se localizan el lenguaje, la fabricación de herramientas y la imitación. Incluso los ancestrales sistemas de recompensa del área subcortical, denominada cuerpo estriado (un centro de actividad para el neurotransmisor dopamina), parecen haberse remodelado durante la evolución del cerebro humano. Es muy probable que este cambio sirviera para prestar más atención a las señales sociales y facilitar el aprendizaje del lenguaje.<sup>54</sup>

Otro aspecto indicativo de la evolución del cerebro es el enorme incremento de la tasa metabólica; en el hombre, el cerebro que representa el 2-3% del peso corporal, consume más del 20% de la tasa metabólica total. El cerebro humano tomó para sí el ahorro energético que le ofreció la marcha bípeda, así como el ahorro metabólico gastrointestinal al pasar de una dieta basada en vegetales, de más larga digestión, a una dieta carnívora rica en proteínas y energía de digestión más rápida. El fuego consiguió facilitar más la absorción de las proteínas.<sup>55</sup>

El bipedalismo fue el primer salto cualitativamente importante, ya que tuvo consecuencias morfológicas, metabólicas, cerebrales, visuales e impactó, incluso, en una nascente afectividad, al reforzar el vínculo de las parejas. La marcha bípeda cambió la forma corporal, la cual era más adaptada al calor de la sabana porque permitía refrescar mejor el cuerpo que una marcha cuadrúpeda, resistía así correr largas distancias, facilitó la

---

<sup>54</sup> Petanjek Z et al. Extraordinary neoteny of synaptic spines in human prefrontal cortex. *Proc Nat Acad Sci* 2011; 108:13281-13286.

<sup>55</sup> Leonard W. La incidencia de la dieta en la hominización. *Investigación y Ciencia*, 2003:317.

visión estereoscópica, y el consumo energético que se ahorra pudo ser asimilado por el cerebro para su crecimiento y, algo importante: liberó las manos para la construcción futura de instrumentos.<sup>56</sup> Además, el bipedalismo, al estrechar la abertura pélvica en la mujer al mismo tiempo que el cerebro crecía, convirtió el parto en un evento doloroso y social: la hembra necesitaba la ayuda de otros miembros del grupo para que la cría pudiera aumentar las posibilidades de sobrevivir y esto, a su vez, empezó a reforzar los vínculos de una afectividad que se asentaba por primera vez.<sup>57</sup>

La contestación al por qué de un órgano tan costoso energéticamente, indica que fue para generar un proceso cognitivo cada vez más complejo, que ha servido como una estrategia muy efectiva de supervivencia para una especie físicamente muy débil.<sup>58</sup>

El cerebro humano tal y como lo conocemos actualmente ha sufrido un proceso de evolución de 2.5 millones de años desde nuestro ancestro más primitivo. Se considera que empezó a aumentar notablemente de tamaño en el *Australopithecus africanus* - posible predecesor de nuestro género con un volumen cerebral de aproximadamente 500 centímetros cúbicos - y lo hizo a un ritmo estimado de 150.000 neuronas por generación.

Pese a tener una estatura similar a la del chimpancé, los cerebros de estos individuos empezaron a presentar volúmenes encefálicos significativamente superiores. Por su parte, los pri-

---

<sup>56</sup> Arsuaaga J, Martínez I. La especie elegida. La larga marcha de la evolución humana. Edición Temas de Hoy. Madrid, 2004.

<sup>57</sup> Rosenberg K, Trevathan W. La evolución del parto humano. Investigación y ciencia, 2002:304.

<sup>58</sup> Lopera F. Evolución y cognición. Rev Neuropsicol Neuropsiq Neurocienc 2004; 6:27-34.

meros miembros del género *Homo* mostraban una mediana de 700 cm<sup>2</sup> y evolucionaron de manera gradual y casi lineal - sin baches - hasta llegar a los 1400 centímetros cúbicos del *Homo sapiens* actual.<sup>59</sup>

A lo largo de nuestra evolución las mejoras en el cerebro y el cuerpo se han complementado recíprocamente: cuando una avanzaba, ésta impulsaba la mejora de la otra siguiendo un ciclo de retroalimentación positiva. De esta manera, ponerse de pie fue uno de los primeros hechos trascendentales de la humanidad y está constatado que esto sucedió antes de la aparición de los pulgares prensiles, la habilidad de fabricar herramientas o el desarrollo del lenguaje.<sup>60</sup>

### III.2.1 La plasticidad cerebral

La evolución humana se caracterizó por la triplicación del tamaño del cerebro y por una expansión desmesurada de las áreas de asociación frontal y parietal del córtex cerebral (**Fig. 18**). Sin embargo, estudios más recientes se han centrado en otras propiedades del cerebro. Entre ellas, consideramos que la plasticidad es especialmente importante porque confiere a los individuos la habilidad de adaptarse a entornos concretos y ofrece una base para los procesos de evolución conductual y cultural que son tan importantes para nuestra especie.

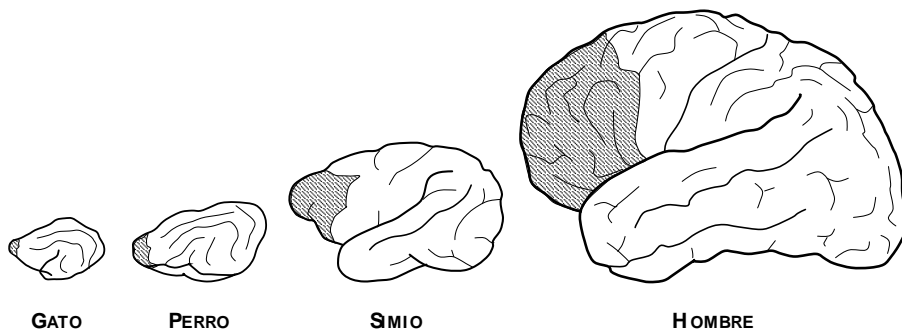
En comparación con otros mamíferos, el ritmo de desarrollo de los primates se considera relativamente precoz; es de-

---

<sup>59</sup> Fjell AM et al. High-expanding cortical regions in human development and evolution are related to higher intellectual abilities. *Cereb Cortex* 2015; 25:26-34.

<sup>60</sup> Hill J et al. Similar patterns of cortical expansion during human development and evolution. *Proc Nat Acad Sci* 2010; 107:13135-13140.

cir, las crías nacen tras un largo periodo de gestación con unas conductas y una movilidad relativamente avanzadas y maduras. No obstante, los humanos somos secundariamente altriciales, lo cual significa que nacemos en un estado relativamente inmaduro en comparación con otros primates. La altricialidad es evidente en humanos en cuanto que la independencia de las crías es relativamente lenta y requieren una mayor atención y cuidado parental.<sup>61</sup>



**Figura 18**  
Expansión del área de asociación prefrontal en el hombre.

La altricialidad en el tamaño relativo del cerebro queda reflejada también en características neurológicas y de comportamiento, que tampoco están maduras en los humanos al nacer. En términos anatómicos, se ha demostrado que los patrones principales de surcos (el patrón de repliegues característico del cerebro) ya están establecidos al nacer, pero los surcos secundarios y terciarios, que están relacionados con patrones regionales de expansión cortical, continúan su formación después del nacimiento. A nivel microestructural, la mayor parte del proceso

<sup>61</sup> Rosenberg KR. The evolution of modern human childbirth. *Am J Phys Anthropol* 1992; 35:89-124.

de neurogénesis y de migración cortical está completo al nacer, por lo que la estructura laminar típica del córtex cerebral está establecida al término del embarazo. Las primeras conexiones sinápticas se forman durante el primer trimestre de desarrollo prenatal, pero son conexiones transitorias que más adelante darán lugar a circuitos maduros.

En el momento del nacimiento, la arborización dendrítica y la sinaptogénesis, que más tarde se extenderán durante el periodo inicial de la vida postnatal, se producen a la máxima velocidad. El exceso de neuronas y de conexiones sinápticas formadas durante el desarrollo temprano se eliminará más tarde mediante un proceso de «poda». La poda sináptica y neuronal es en esencia una reorganización de los circuitos locales y de asociación que facilita la integración de información entre dominios corticales. La mielinización, el proceso por el cual las células gliales envuelven a los axones de las neuronas para formar múltiples capas de membrana celular glial, aumenta la velocidad y fidelidad con la que se transmite información. También es esencial para permitir la sincronización de la actividad neuronal en el procesamiento sensorial y la cognición.

En el momento en que nacen los humanos, el tejido cerebral predominante es la materia blanca sin mielinizar y la proporción del volumen total del cerebro que contiene materia blanca mielinizada es tan sólo de un 5 %. El desarrollo altricial de nuestra especie implica que el establecimiento temprano de la conectividad ocurre durante un periodo crítico en el que estamos expuestos a una gran variabilidad social y ambiental. Esto podría ser especialmente importante para alcanzar hitos de

desarrollo que típicamente ocurren en el periodo inicial de la vida, como las primeras palabras.<sup>62,63</sup>

Diversos estudios comparativos han descrito diferencias entre especies en la anatomía cortical que pueden estar relacionadas con la plasticidad. Estos estudios han mostrado algunas similitudes en los patrones de desarrollo postnatal de la distribución neuronal y la morfología dendrítica en áreas prefrontales de chimpancés y humanos. El estudio de los patrones de sinaptogénesis en chimpancés en desarrollo también ha mostrado que, de forma similar a los humanos, la densidad de sinapsis en chimpancés alcanza el punto máximo durante el periodo juvenil, seguido de un periodo posterior de poda sináptica dependiente del entorno que conduce a la formación de circuitos neuronales y comportamientos adultos.<sup>64</sup> Sin embargo, se ha demostrado que la mielinización neocortical se alarga más en el desarrollo de los humanos que en los chimpancés. Éstos llegan a niveles de mielinización adultos cuando alcanzan la madurez sexual, mientras que la mielinización se alarga en humanos hasta la adolescencia tardía. Esa maduración prolongada en los humanos podría ser producto de los cambios del desarrollo que ocurren en etapas anteriores de la vida, o de una adaptación concreta relacionada con una mayor refinación en las funciones cognitivas y ejecutivas que caracterizan la transición de la adolescencia al comienzo de la edad adulta en humanos. Cambios fundamentales en la toma de decisiones y la regulación de emo-

---

<sup>62</sup> Schuppli C et al. How to explain the unusually late age at skill competence among humans. *J Hum Evolut* 2012; 63:843-850.

<sup>63</sup> Sacher GA, Staffeldt EF. Relation of gestation time to brain weigh for placental mamals: implications for the theory of vertebrate growth. *Am Nat* 1974; 108:593-615.

<sup>64</sup> Bianchi S et al. Synaptogenesis and development of piramidal neurons dendritic morphology in the cimpanzee neocortex resemble humans. *Proc Nat Acad Sci* 2013; 110:10395-10400.



ciones ocurren durante esta etapa en la vida de los humanos, pero no hay datos comparables para determinar si otros primates sufren cambios similares en el desarrollo de la cognición durante el periodo final de desarrollo pre-adulto.<sup>65</sup>

Los análisis de grandes muestras de resonancias magnéticas de cerebros humanos y de chimpancés han demostrado que la organización cortical no tiene una fuerte determinación genética en humanos, como sí ocurre en chimpancés. Esta diferencia apunta a un mayor nivel de influencia del entorno en la organización cortical en humanos.<sup>66</sup> Esta débil heredabilidad genética en humanos es especialmente marcada en las áreas de asociación, que también muestran la mayor expansión desde el nacimiento hasta la edad adulta y durante la evolución de los primates. Curiosamente, algunos estudios han encontrado una correlación entre los cambios en estas mismas áreas y los resultados de algunos tests cognitivos que reflejan la función intelectual.

El estudio de pequeñas muestras longitudinales de resonancias magnéticas de chimpancés ha proporcionado información adicional relevante para estudiar la plasticidad del desarrollo. Los incrementos en el volumen cerebral muestran un curso prolongado tanto en chimpancés como en humanos, pero sólo los humanos se caracterizan por un incremento mucho más rápido en el volumen de materia blanca en la infancia temprana. Esto sugiere que los cambios dinámicos del desarrollo observa-

---

<sup>65</sup> Gómez-Robles A et al. Relaxed genetic control of cortical organization in human brains compared with chimpanzees. *Proc.Nat Acad Sci* 2015; 112:14799-14804.

<sup>66</sup> Sakai T et al. Developmental patterns of chimpanzee cerebral tissues provide important clues for understanding the remarkable enlargement of the human brain. *Proc Roy Soc B* 2012; 280:20122398.

dos en el tejido cerebral humano, que están relacionados con la creación de conexiones neuronales, podrían haber surgido tras la separación entre chimpancés y humanos de su antepasado común.

Los cambios en el desarrollo tardío también pueden tener un efecto en la plasticidad cerebral. El periodo extendido de desarrollo cerebral observado en *Homo sapiens* ofrece una oportunidad adicional para la maduración cerebral dependiente del entorno durante la adolescencia y el comienzo de la edad adulta, durante el cual ocurren procesos importantes como la mielinización y la poda continuada de las espinas sinápticas en el córtex prefrontal. Es de esperar que este periodo de maduración cerebral prolongado cumpla un papel menos crítico que el periodo postnatal inicial en el aumento de la plasticidad cerebral, ya que durante el periodo inicial es cuando tienen lugar los procesos más importantes de crecimiento cerebral y establecimiento de dominios corticales. No obstante, se ha sugerido que el periodo de adolescencia es importante en la adquisición de habilidades sociales y en el establecimiento de formas adultas de lenguaje y comunicación.

### **III.2.2 Los cambios genéticos**

Los genes que controlan el tamaño y la complejidad del cerebro evolucionaron mucho más rápido en los humanos que en otros primates.<sup>67</sup> Entre toda la maraña de nuestro ADN, existe un gen que es único en humanos y que está implicado en el aumento del tamaño del cerebro durante la evolución de

---

<sup>67</sup> Franchini LF. Genetic mechanisms underlying cortical evolution in mammals. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9:591017.

nuestra especie.<sup>68</sup> Se cree que un ancestro del género *Homo* adquirió una copia activa de este gen hace entre tres y cuatro millones de años.

Se trata de una variante de la familia de genes NOTCH, bautizada como NOTCH2NL, que actúa en etapas tempranas del desarrollo embrionario manteniendo la función de las células madre de la corteza cerebral.<sup>69</sup> Los genes NOTCH, que están presentes en muchas especies, tienen diferentes funciones. Todas ellas son muy importantes durante el desarrollo embrionario de los animales. Están implicados en la comunicación celular y son fundamentales para mantener las células madre activas. Las células madre, que en principio podrían dividirse y generar cualquier tipo de célula, necesitan conservar su capacidad de división para tal fin. De perderla, ya no producirían más células y, de mantenerse activas más de lo normal, harían crecer los tejidos por encima de lo esperado. Esto es exactamente lo que hacen los genes NOTCH2NL, que originan nuevas neuronas y, por tanto, que produzcan cerebros más grandes.<sup>70</sup>

Otro gen implicado en el desarrollo del cerebro humano es el gen SRGAP2C. Y si a NOTCH2NL se le relaciona con la producción de un gran número de neuronas y por tanto cerebros más grandes, al gen SRGAP2C se le atribuye un mayor

---

<sup>68</sup> Pollard KS et al. An RNA gene expressed during cortical development evolved rapidly in humans. *Nature* 2006; 443:167-172.

<sup>69</sup> Tilot AK. The evolutionary history of common genetic variants influencing human cortical Surface. *Cereb Cortex* 2021; 31:1873-1887.

<sup>70</sup> Fiddes IT et al. Human-specific NOTCH2NL genes affect Notch signaling and cortical neurogenesis. *Cell* 2018; 173:1356-1369.

número de conexiones entre esas neuronas, es decir, circuitos neuronales más complejos.<sup>71,72</sup>

Este grupo de genes parecen haber surgido al duplicarse parte del material genético en lugares donde hay largas secuencias de ADN casi idénticas, lo que lo convierte en una región inestable y, aunque es importante en la evolución, también produce graves defectos genéticos. Hace unos 14 millones de años, esta parte del ADN se duplicó en un antepasado de los homínidos. Un duplicado de los genes NOTCH2 no aparece en orangutanes, pero sí en chimpancés y gorilas, en los que no es funcional. En los humanos el gen se hizo activo cuando volvió a copiarse varias veces, lo que ocurrió hace entre tres y cuatro millones de años.

La adquisición de los genes NOTCH2NL y el aumento del tamaño del cerebro tuvieron, por otro lado, algunas consecuencias negativas en la salud humana ya que provocó defectos genéticos asociados a trastornos neurológicos. Así, la duplicación de en una región del genoma conocida como 1q21.1 produce un mayor desarrollo cerebral, lo que causa macrocefalia. Por el contrario, la pérdida de parte de esta porción del ADN está relacionada con un menor desarrollo cerebral y produce microcefalia. Ambas están asociadas a una variedad de trastornos del neurodesarrollo.<sup>73</sup>

---

<sup>71</sup> Sporny M et al. Structural history of human SRGAP2 proteins. *Mol Biol Evol* 2017; 34:1463-1478.

<sup>72</sup> Schmidt ERE et al. The human-specific paralogs SRGAP2B and SRGAP2C differentially modulate SRGAP2A-dependent synaptic development. *Sci Rep* 2019; 9:18692.

<sup>73</sup> Lodewijk GA et al. Evolution of human brain size-associated NOTCH2NL genes precedes toward reduced protein levels. *Mol Biol Evol* 2020; 37:2531-2548.

La información acerca de la evolución de la plasticidad cerebral también se puede adquirir mediante el estudio de ADN antiguo, comparando el genoma de humanos modernos y neandertales. Aunque recientemente se ha obtenido ADN mitocondrial y nuclear de algunos homínidos del Pleistoceno medio, la información paleogenómica sobre estos homínidos todavía es demasiado limitada como para incluirla en esta comparación. Entre los genes que muestran cambios específicos de los humanos, varios tienen que ver con el crecimiento y el desarrollo cerebral. En particular, diversos estudios han demostrado que la versión humana de *FOXP2*, un gen cuya mutación está relacionada con trastornos graves del habla, aumenta la plasticidad en los circuitos del córtex y el cuerpo estriado cuando se expresa en ratones. La versión humana de este gen, que difiere de la del chimpancé, también se ha encontrado en neandertales, lo que indica que las dos especies pueden haber compartido las formas de plasticidad cerebral asociadas con la versión humana de *FOXP2*.<sup>74</sup> Sin embargo, otros estudios han sugerido que, aunque algunos cambios en la secuencia de *FOXP2* podrían haber evolucionado antes de la divergencia de neandertales y humanos modernos, ciertos cambios en la regulación de este gen podrían ser únicos de los humanos modernos.<sup>75</sup>

*SRGAP2*, un gen implicado en el desarrollo neocortical, también puede haber sido importante en la evolución de la plasticidad del cerebro humano. Este gen ha sufrido dos duplicaciones después de la divergencia entre chimpancés y humanos.

---

<sup>74</sup> Caporale AL et al. Transcriptional enhancers in the *FOXP2* locus underwent accelerated evolution in the human lineage. *Mol Biol Evol* 2019; msz173.

<sup>75</sup> Preuss TM. Human brain evolution: from gene Discovery to phenotype Discovery. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109 (suppl 1):10709-10716.

Una de estas duplicaciones, designada *SRGAP2C*, se expresa en el cerebro humano en desarrollo, donde dimeriza con la forma ancestral *SRGAP2*, inhibiendo su función.<sup>76</sup> Esta inhibición subyace a ciertos cambios de desarrollo neuronal específicos de los humanos que están relacionados con la plasticidad cerebral, incluyendo la neotenia durante la maduración de las espinas sinápticas. Esta duplicación probablemente ocurrió hace entre dos y tres millones de años, coincidiendo aproximadamente con la aparición del género *Homo*, en el que se observa una expansión neocortical continuada y una intensificación de la manufactura generalizada de herramientas.<sup>77</sup>

La regulación epigenética está influida por diversos factores, incluyendo efectos estocásticos, genéticos y ambientales. Por lo tanto, el estudio del epigenoma es una nueva y prometedora herramienta para evaluar la evolución de la plasticidad cerebral. La metilación de la citosina es uno de los marcadores epigenéticos más conocidos, y frecuentemente se asocia con el silenciamiento genético. La comparación de los epigenomas de neandertales y humanos modernos ha mostrado regiones con diferentes niveles de metilación que son especialmente comunes en genes relacionados con el cerebro.<sup>78</sup>

En principio podría parecer que esta observación respalda la conclusión de que hay diferencias en la plasticidad cerebral entre estas especies. Sin embargo, estos resultados son difíciles de interpretar considerando las dificultades intrínsecas de estu-

---

<sup>76</sup> Tiwary BK. Evolution of the *SRGAP2* gene is linked to intelligence in mammals. *Biomed Hub* 2016; 1:1-12.

<sup>77</sup> Geschwind DH, Konopka G. Neuroscience: Genes and human brain evolution. *Nature* 2012; 486:481-482.

<sup>78</sup> Bitar M, Barry G. Multiple innovations in genetic and epigenetic mechanisms cooperate to underpin human brain evolution. *Mol Biol Evol* 2018; 35:263-268.

diar la variación epigenética en un contexto paleoantropológico. Los patrones de metilación del ADN son específicos para el tipo de célula y la etapa de desarrollo. Como los mapas de metilación en neandertales se han obtenido a partir de tejido óseo, es difícil saber cómo se puede extrapolar la huella epigenética observada al tejido cerebral en desarrollo. Los mapas de metilación en neandertales pueden representar huellas epigenéticas individuales y específicas de los huesos, pero su utilidad para arrojar luz sobre la complejidad de los cambios epigenéticos durante el desarrollo de diferentes órganos es limitada.<sup>79</sup>

Cada vez hay más pruebas de que una de las especializaciones clave del cerebro humano es su alto grado de plasticidad. Los estudios comparativos con grandes simios muestran que los cerebros humanos son sustancialmente más plásticos que los de nuestros parientes vivos más próximos. Los análisis paleontológicos y paleogenéticos, no obstante, muestran que otras especies fósiles de nuestro árbol evolutivo, como los neandertales, pueden haber compartido ciertos aspectos de esta plasticidad cerebral con los humanos modernos.

Un alto nivel de plasticidad puede ser el resultado indirecto de la selección por los partos tempranos en especies de homínidos con un tamaño cerebral mayor, lo cual supone límites obstétricos y metabólicos que se pueden relajar dando a luz a crías inmaduras cuyo cerebro se desarrollará después del nacimiento y bajo la influencia de numerosas influencias ambientales, sociales y culturales. Diferentes estudios han mostrado que estas influencias pueden modelar la anatomía cerebral y el

---

<sup>79</sup> Keverne EB. Epigenetics and brain evolution. *Epigenomics* 2011; 3:183-191.

comportamiento. Un cerebro plástico puede usar de forma más eficiente la experiencia externa para formar los circuitos neuronales que son responsables del comportamiento, por lo que la plasticidad cerebral puede servir como enlace entre la evolución biológica y la evolución cultural.

Las preguntas relacionadas a qué hace del cerebro humano un órgano tan particular, por qué es cognitivamente tan especial, aun en comparación con el cerebro de primates superiores y homínidos ancestrales; o cuándo nuestro cerebro llegó a ser realmente humano, no han sido del todo contestadas.

Sin embargo, la bioquímica, la anatomía comparada, la fisiología, la histología y, más recientemente, el poder de las pruebas de genética molecular y de genómica han permitido una mejor comprensión del complejo e intrigante cerebro humano. Aunque el entendimiento completo de las funciones cerebrales cognitivas conductuales y de memoria aún no están a nuestro alcance, el conjunto enorme de esfuerzos de muchos investigadores de todos los ámbitos nos acerca, cada vez más, a descubrir la estructura biológica más compleja de nuestro planeta.<sup>80</sup>

---

<sup>80</sup> Rosales-Reynoso MA et al. Evolución y genómica del cerebro humano. *Neurología* 2018; 33:254-265.





## IV. ¿QUÉ TENEMOS?

*El hombre es un dios cuando sueña  
y un mendigo cuando reflexiona.*

Friedrich Hölderlin (1770 - 1843)

*Si un hombre ha perdido una pierna o un ojo, sabe que ha perdido una pierna o un ojo;  
pero si ha perdido el yo, si se ha perdido a sí mismo, no puede saberlo,  
porque no está allí para saberlo.*

Oliver Sacks (1933 - 2015)

*Las neuronas son células de formas delicadas y elegantes,  
las misteriosas mariposas del alma,  
cuyo batir de alas quién sabe si esclarecerá algún día el secreto de la vida mental.*

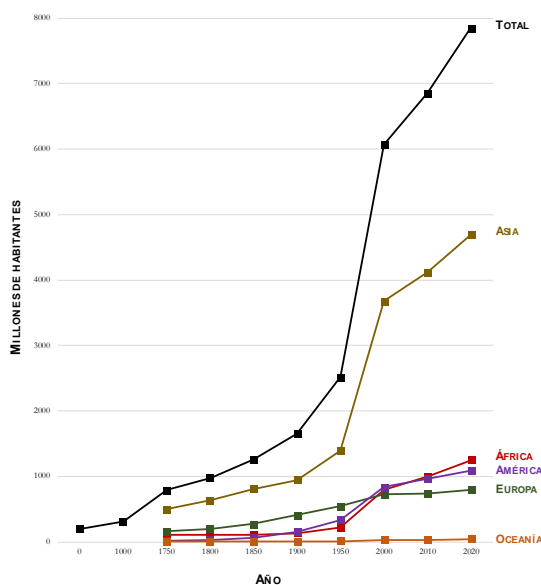
Santiago Ramón y Cajal (1852 - 1934)

La especie humana ha invadido nuestro planeta, y lo sigue haciendo todavía, con éxito. En la actualidad, la población humana supera los 7.857 millones y el crecimiento neto en el año 2020 ha superado los 21 millones de personas. De mantenerse la misma tendencia, en el año 2050 se alcanzarán los 9.700 millones, y 11.000 millones a finales de siglo.<sup>81</sup> Este crecimiento se está produciendo de forma exponencial (**Fig. 19**), pero asimétrico. El crecimiento es evidente en Asia, África y en menor grado en América del Norte. En Europa el número de habitantes (a pesar de la inmigración) se ha detenido y en algunas regiones ya es negativo.

---

<sup>81</sup> United Nations. Demographic profiles. How certain are the United Nations global population projection? Population Division, 2019/6.

En África, Asia y América Latina los jóvenes (entre los 15 y los 24 años) constituyen un importante segmento de la población que aumenta rápidamente. A pesar de ello, las personas mayores de 65 años constituyen el grupo de edad que crece más rápido en el mundo. En el año 2018, los mayores de 65 años superaron a los niños menores de 5 años. En Europa, las personas mayores de 65 años ya superan a los que tienen una edad inferior a 24 años.<sup>82</sup>



**Figura 19**  
Curvas de crecimiento de la población por continentes (Elaboración propia con datos de la OMS).

Además del envejecimiento de la población, la humanidad se enfrenta a otro riesgo demográfico. Del hábitat normal del hombre en la naturaleza, en la actualidad el 55% de la población mundial vive en ciudades, y se prevé que el nivel de ur-

<sup>82</sup> Chang AY et al. Measuring population ageing: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health* 2019; 4:e159-e167.

banización será casi de un 70% en 2050. En estos tiempo, las ciudades ocupan menos del 2% del total de la superficie terrestre del mundo, pero originan el 80% del producto interior bruto mundial y más del 70% de las emisiones de carbono. En las ciudades la pobreza tiene más repercusiones sobre la salud y en la actualidad más de mil millones de personas están clasificadas como pobres urbanos.<sup>83</sup>

Desde los principios de la humanidad, la migración ha brindado oportunidades al ser humano. En el año 2000, el 2.8% de la población vivía fuera de su país de origen; en el año 2019 este porcentaje llegaba al 3.5%. Sin embargo, la situación socio-económica de los emigrantes no parece que esté favoreciendo ni a ellos, ni a las sociedades a dónde se dirigen.<sup>84</sup>

Es difícil saber con certeza cómo va a evolucionar la demografía. Esta transición demográfica pasa por varias fases consecutivas (**Fig. 20**): en la primera de ellas, ya superada, las tasas de natalidad y de mortalidad son muy altas, por lo cual el crecimiento natural de la población es muy lento o inexistente. En una segunda fase, gracias a las mejoras tecnológicas y sanitarias, se logra disminuir marcadamente la mortalidad, por lo que el incremento de la población se acelera; esta situación afecta en la actualidad a los países subdesarrollados, que serán los responsables del mayor crecimiento demográfico en los próximos años (India, Nigeria, Pakistán, República del Congo, Etiopía, etc.).<sup>85</sup>

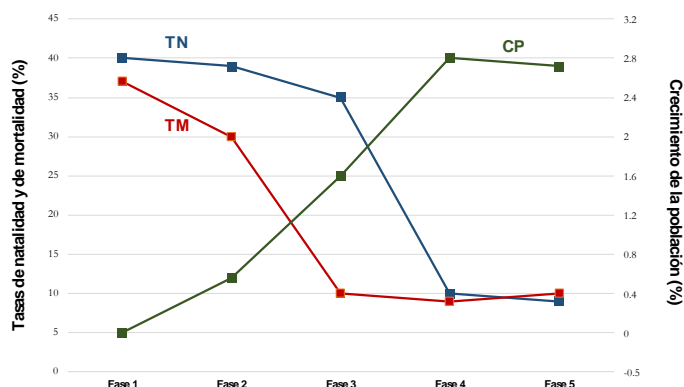
---

<sup>83</sup> Lenzi A. Why urbanization and health? *Acta Biomed* 2019; 90:181-183.

<sup>84</sup> Müller J, Diachenko A. Tracing long-term demographic changes: The issue of spatial scale. *PLoS One* 2019; 14:e0208739.

<sup>85</sup> McLeod DV, Day T. Social evolution under demographic stochasticity. *PLoS Comput Biol* 2019; 15:e1006739.

Al seguir evolucionando la sociedad, los índices de natalidad descienden debido al acceso a la contracepción,<sup>86</sup> a la incorporación de la mujer al mercado laboral y al estado del bienestar (fase 3).<sup>87,88,89,90</sup>



**Figura 20**  
Fases de la transición demográfica (TN, tasa de natalidad; TM tasa de mortalidad; CP, crecimiento de la población).

Por último, en las sociedades más industrializadas disminuye más la mortalidad, por lo que las tasas de natalidad y de mortalidad se igualan y el crecimiento poblacional se estanca y la población envejece (fase 4).

Todo este desarrollo demográfico se está asociando con un incremento significativo de las enfermedades del sistema

<sup>86</sup> McInnes J, Pérez J. La tercera revolución de la modernidad: la revolución reproductiva. REIS 2008; 122:89-118.

<sup>87</sup> Hernández CM et al. A demographic and evolutionary analysis of maternal effect senescence. Proc Natl Acad Sci USA 2020; 117:16431-16437.

<sup>88</sup> Hruschka DJ, Burger O. How does variance infertility change over the demographic transition?. Philos Trans R Soc Lond Biol Sci 2016; 371:20150155.

<sup>89</sup> Shent Y et al. Population structural, demographic history and local adaptation of the grass carp. BMC Genomics 2019; 20:467.

<sup>90</sup> Hilde CH et al. The demographic buffering-hypothesis: Evidence and challenges. Trends Ecol Evol 2020; 35:523-538.

nervioso. La demografía de estas enfermedades y los nuevos enfoques de la neurofarmacología diagnóstica y terapéutica aplicados a las fases más precoces de las alteraciones del sistema nervioso serán el objeto de nuestro análisis.

#### IV.1 Demografía de las enfermedades del sistema nervioso humano.

Las enfermedades del sistema nervioso están creciendo en una proporción muy superior a cómo lo hacen el resto de las enfermedades que afectan al ser humano (**Fig. 21**).

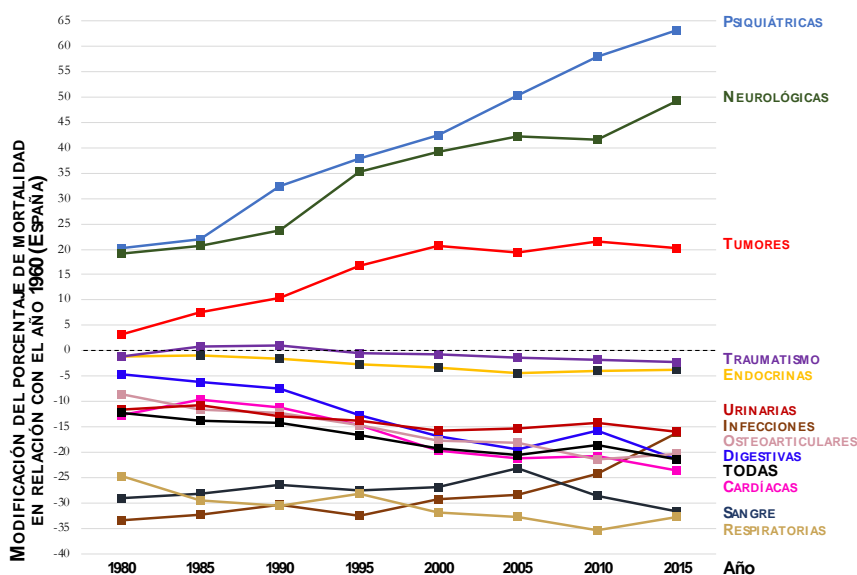


Figura 21

Tasas de mortalidad en España, estandarizada por 100.000 personas y año. Porcentaje de cambio en relación con las tasas del año 1960. (Elaboración propia a partir de las estadísticas de defunciones y las estimaciones poblacionales del INE).

La aceleración del proceso del daño cerebral en la sociedad actual debería provocarnos reflexiones y nuevas actitudes. Si somos lo que es nuestro cerebro ... ¿qué estamos haciendo mal?, y ¿qué podemos corregir?

Las enfermedades mentales contribuyen de forma significativa a la carga global de morbilidad.<sup>91,92,93,94</sup> Se ha estimado que hasta el 35% de todos los adultos desarrollan algún síntoma de enfermedad mental a lo largo de la vida, que tienen importantes consecuencias tanto individuales, como sociales.<sup>95</sup> El crecimiento de las enfermedades mentales se está comprobando en todas las sociedades y con una mayor incidencia en la población joven.<sup>96</sup> En el período entre el 2006 y el 2014 el incremento de consulta por enfermedad psiquiátrica ha aumentado entre un 4 y un 10%.<sup>97</sup>

Se estima que más de 300 millones de personas sufren depresión, lo que ha provocado que la Organización Mundial de la Salud considere esta enfermedad como la causa más importante de discapacidad en todo el mundo. El número de casos incidentes de depresión declarados en todo el mundo ha pasado de 17.2 millones en el año 1990 a 25.8 millones en el 2017, lo que representa un incremento del 49.86%. Y este incremento afecta a

---

<sup>91</sup> Whiteford HA et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2013; 382:1575-1586.

<sup>92</sup> Walker ER et al. Mortality in mental disorders and global disease burden implications. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015; 72:334-341.

<sup>93</sup> Kessler RC et al. The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2009; 18:23-33.

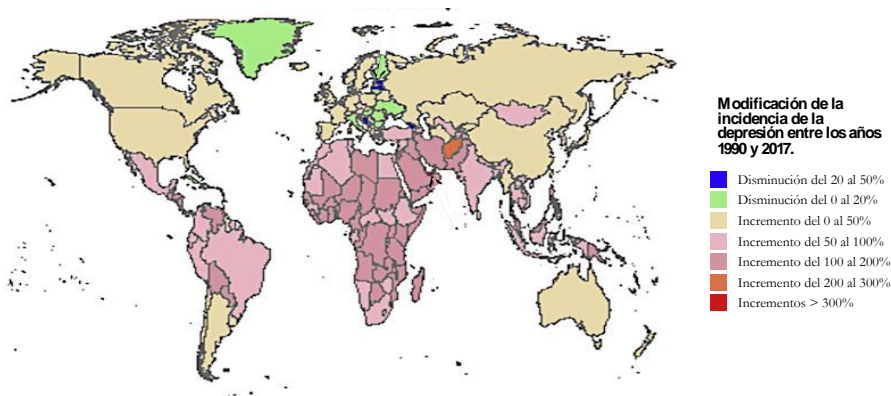
<sup>94</sup> de Graaf R et al. Prevalence of mental disorders and trends from 1996 to 2009. Results from the Netherlands mental health survey and incidence Study-2. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012; 47:203-213.

<sup>95</sup> Forlund T et al. Trends in psychiatric diagnoses, medications and psychological therapies in a large Swedish region: a population-based study. *BMC Psychiatry* 2020; 20:328.

<sup>96</sup> Olfson M et al. Trends in mental health care among children and adolescents. *N Eng J Med* 2015; 372:2029-2038.

<sup>97</sup> Chiu M et al. Temporal trends in Mental Health service utilization across outpatients and acute care sectors: a population based study from 2006 to 2014. *Can J Psychiatry* 2018; 63:94-102.

todos los continentes (**Fig. 22**). El aumento de riesgo relativo de depresión se ha duplicado en los últimos diez años.<sup>98</sup>



**Figure 22**  
Evolución de la incidencia de depresión entre los años 1990 y 2017 según datos de la WHO de 2020. (Modificado de Liu Q et al 97).

Pero la tendencia de las enfermedades mentales no sólo afecta a la depresión, sino que incrementos similares (y universales) se han apreciado para las manifestaciones bipolares, ansiedad, trastornos del estado de ánimo y psicosis.<sup>99</sup>

Especial importancia tiene la elevada asociación entre la enfermedad neurológica y la psiquiátrica, como manifestación de la complejidad de la lesión cerebral. Manifestaciones de enfermedad psiquiátrica tienen lugar en más del 55% de los pacientes en el momento del diagnóstico de la enfermedad neurológica; pero en más del 65% de estos pacientes existen antecedentes de enfermedad psiquiátrica.<sup>100,101</sup>

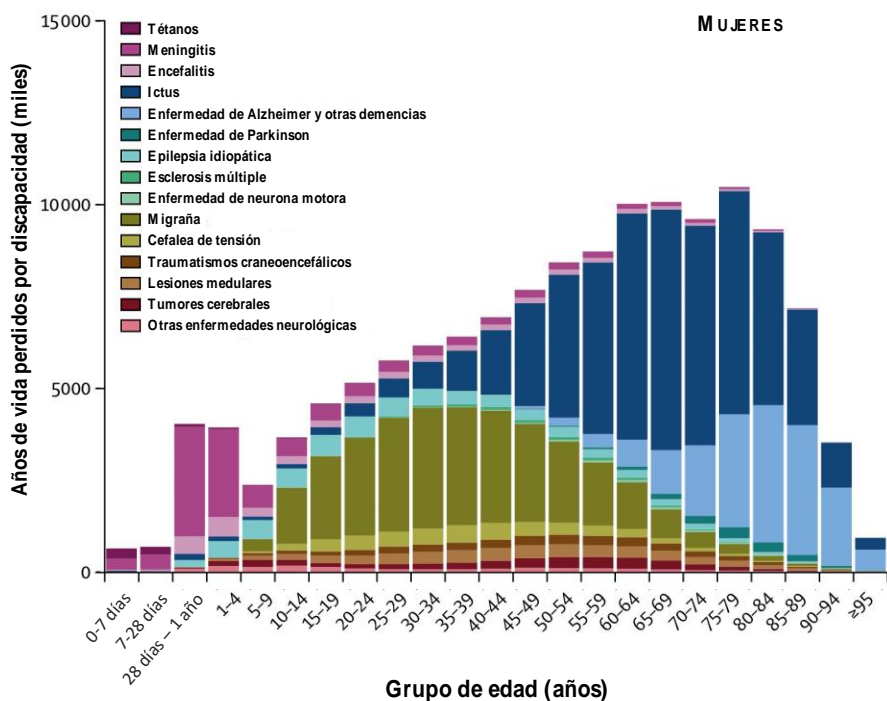
<sup>98</sup> Liu Q et al. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. J Psychiat Res 2020; 126:134-140.

<sup>99</sup> Cit. en <sup>92</sup>.

<sup>100</sup> Carson AJ et al. Neurological disease, emotional disorder, and disability: they are related. A study of 300 consecutive new referrals to a neurology outpatient department. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68:202-206.



En el año 2016 las enfermedades neurológicas fueron la primera causa de años de vida perdidos por discapacidad y la segunda causa de muerte.<sup>102</sup> La distribución de los años de vida perdidos por discapacidad de las enfermedades neurológicas es edad dependiente (**Fig. 23 A y B**) por lo que su prevalencia aumenta notablemente a partir de los 50 años.



**Figura 23 A**

**Años de vida perdidos por discapacidad de enfermedades neurológicas en relación con la edad en mujeres. (Datos obtenidos de 102).**

<sup>101</sup> Fink P et al. Mental illness in new neurological patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74:817-819.

<sup>102</sup> GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol 2019; 18:459-480.

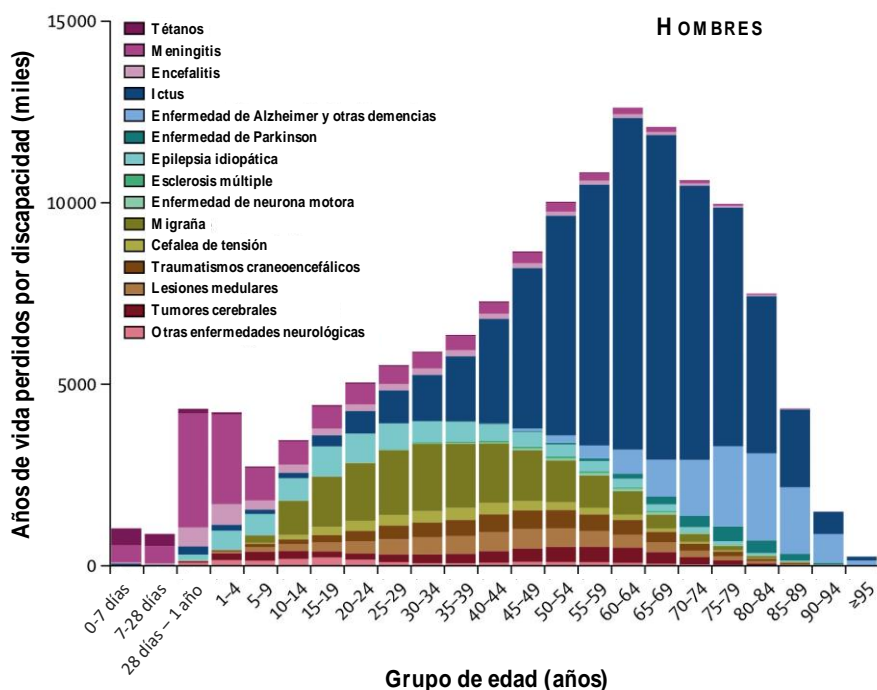


Figura 23 B

Años de vida perdidos por discapacidad de enfermedades neurológicas en relación con la edad en hombres. (Datos obtenidos de 102).

En contra de la opinión de que la prevalencia de las enfermedades neurológicas es más propia de las sociedades occidentales y más desarrolladas, cuando se ajustan los años de vida perdidos por discapacidad a la edad, se puede comprobar que la distribución es similar en los 5 continentes, tanto en sociedades desarrolladas, como subdesarrolladas (**Fig. 24**).<sup>103</sup>

A pesar del incremento del conocimiento en las enfermedades y en la implantación de más y mejores cuidados sanitarios, la mortalidad por las enfermedades neurológicas se incrementó un 39% y los años perdidos por discapacidad un 15%

<sup>103</sup> Deuschl G et al. The burden of neurological disease in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Public Health 2020; 5:e551-567.

entre los años 1990 y 2016.<sup>104</sup> Las únicas enfermedades neurológicas que disminuyeron fueron las de origen infeccioso, el tétanos, la meningitis y la encefalitis. El impacto de la reciente pandemia por el COVID todavía no está analizado.

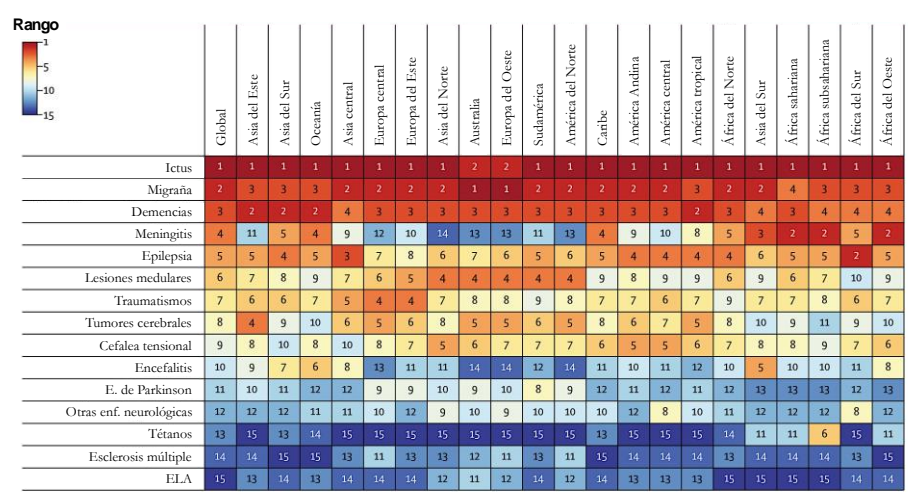


Figura 24

Estratificación de los años perdidos por discapacidad asociados a enfermedades neurológicas ajustados por edad en todo el mundo en el año 2016. (Datos obtenidos de 102).

El incremento de los años perdidos por discapacidad asociada a las enfermedades neurológicas es especialmente intenso en las enfermedades neurodegenerativas, privadas de medidas preventivas y de tratamientos eficaces (**Fig. 25**). La introducción de medidas preventivas, especialmente del control de las hipertensión arterial, el cambio de actitud social de asistencia sanitaria y la inclusión de tratamientos más eficaces ha conseguido una notable disminución de la mortalidad y de la discapacidad debida al ictus.<sup>105,106</sup>

<sup>104</sup> Cit. en <sup>102</sup>.

<sup>105</sup> Feigin VI et al. Global burden of stroke and risk factor in 188 countries during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet Neurol 2016; 15:913-924.

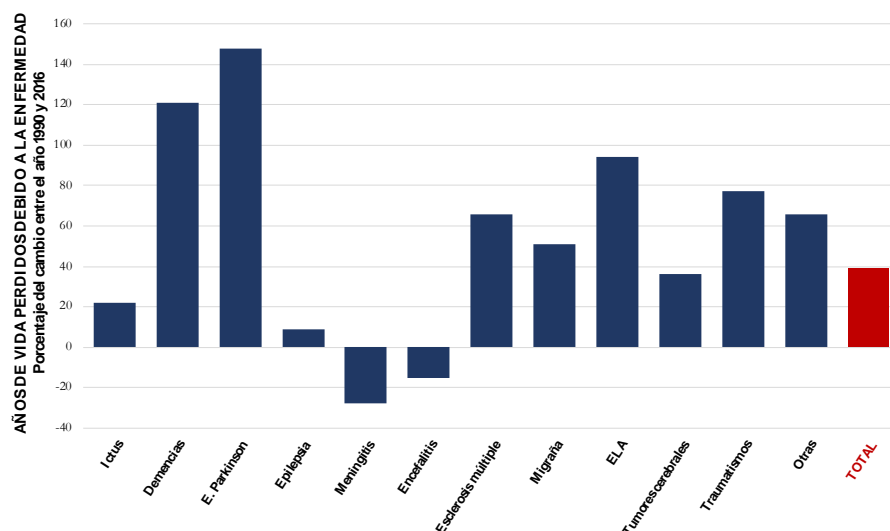


Figura 25

Modificación de los años de vida perdidos por discapacidad asociados a enfermedades neurológicas entre el año 1990 y 2016. (Datos obtenidos de 102).

## IV.2. Nuevos enfoques terapéuticos de la neurofarmacología.

Desde el punto de vista etimológico la palabra “farmacología” proviene de las raíces griegas: *farmacon* que significa “droga” o “medicamento” y *logos* “tratado” o “estudio”. Desde este enfoque, la farmacología comprende el estudio o tratado de las drogas o medicamentos. La Farmacología puede definirse en un sentido más amplio como el estudio de los medicamentos que incluye su historia, origen, propiedades físicas y químicas, presentación, efectos bioquímicos y fisiológicos, mecanismos de acción, absorción, distribución, biotransformación, eliminación y usos con fines terapéuticos.

<sup>106</sup> Rodríguez-Castro E et al. Trends in stroke outcomes in the last ten years in a European tertiary hospital. BMC Neurol 2018; 18:164.

La Neurofarmacología no apareció en el campo científico hasta que, a principios del siglo XX, los científicos fueron capaces de entender las bases del sistema nervioso y cómo los nervios se comunicaban entre ellos. La Neurofarmacología es el estudio de cómo las drogas afectan la función celular en el sistema nervioso, y los mecanismos neuronales en los que influye el comportamiento. Existen dos ramas principales de la neurofarmacología: conductual y molecular. La neurofarmacología conductual se enfoca en el estudio de cómo las drogas afectan el comportamiento humano (neuropsicofarmacología), incluyendo el estudio de cómo la dependencia y la adicción a las drogas afectan al cerebro humano. La neurofarmacología molecular involucra el estudio de las neuronas y sus interacciones neuroquímicas, con el propósito principal de desarrollar drogas que tengan efectos benéficos en la función neurológica. Ambos campos están estrechamente relacionados, ya que ambos se preocupan por las interacciones de los neurotransmisores, neuropéptidos, neurohormonas, neuromoduladores, enzimas, segundos mensajeros, cotransportadores, canales iónicos, y receptores de proteínas en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico.

La orientación terapéutica clásica de la Neurofarmacología se ha visto ampliada más recientemente con su importante implicación en el diagnóstico de las enfermedades del sistema nervioso, tanto las psiquiátricas, como las neurológicas. La investigación neurofarmacológica está permitiendo la identificación de biomarcadores en diversos humores corporales y a través de técnicas de imagen, como la resonancia magnética (IRM) y de nuevos trazadores para tomografía de emisión de positrones (PET). El desarrollo de la nanotecnología ha contribuido

especialmente al rápido crecimiento progresivo de la neurofarmacología teranóstica.

Hemos visto que la enfermedad de Alzheimer y otras demencias y las enfermedades cerebrovasculares son las entidades nosológicas neurológicas asociadas a una mayor mortalidad y, sobre todo, con una elevada discapacidad que no sólo afecta al individuo, sino que tienen una gran repercusión humana, social, sanitaria y económica. Estas enfermedades no sólo incapacitan al individuo, sino a otros miembros de la unidad de convivencia familiar. Debido a ello, nos detendremos especialmente en nuestra contribución, con colaboración con el grupo BIOFARMA de la USC y del IDIS (Prof.<sup>a</sup> Mabel Loza), en la neurofarmacología teranóstica del deterioro cognitivo leve y moderado y de la demencia de Alzheimer, así como de las enfermedades cerebrovasculares isquémicas y hemorrágicas.

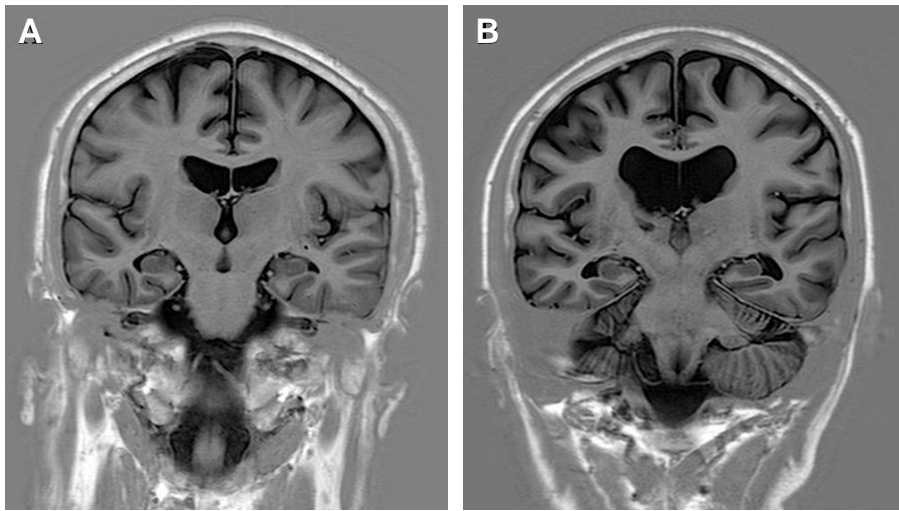
#### **IV.2.1. Neurofarmacología teranóstica en la enfermedad de Alzheimer.**

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad degenerativa con una muy larga evolución que se inicia décadas antes de la aparición de los síntomas clínicos (**Fig. 26**). En ese momento gran parte del cerebro ya está afectado, por lo que las posibilidades terapéuticas son remotas, en el momento actual inexistentes y en el futuro muy improbables. En los últimos años se han ido implementando nuevos biomarcadores neuro-farmacológicos,<sup>107</sup>  
<sup>108 109 110 111</sup> pero también menos sensibles y específicos (**Fig. 27**).

---

<sup>107</sup> Lloret A et al. When does Alzheimer's disease really start? The role of biomarkers. *Int J Mol Sci* 2019; 20:5536.

<sup>108</sup> Jack CR et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; 9:119-128.



**Figura 26**

Imagen de resonancia magnética en un sujeto normal (A) y en un paciente en el momento del diagnóstico de una probable demencia de Alzheimer. En esta fase del diagnóstico clínico se puede apreciar la marcada atrofia del hipocampo y de la corteza cerebral.

A pesar de la gran contribución de la investigación, la etiología de la enfermedad de Alzheimer sigue siendo en gran parte desconocida. Sólo un porcentaje muy pequeño de los casos (alrededor del 1%) son debidos a mutaciones de los genes de la proteína precursora amiloide y de los genes de las enzimas responsables de su procesamiento.

<sup>109</sup> Dubois B et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's Dement* 2016; 12:292-323.

<sup>110</sup> Petrella JR et al. Computational causal modeling of the dynamic biomarker cascade in Alzheimer's disease. *Comput Math Methods Med* 2019; doi:10.1155/2019/6216530.

<sup>111</sup> Davatzikos C et al. Prediction of MCI to AD conversion, via MRI, CSF biomarkers, and pattern classification. *Neurobiol Aging* 2011; 32:2322-2331.

## CRONOBIOLOGÍA DE LOS BIOMARCADORES NEUROFARMACOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

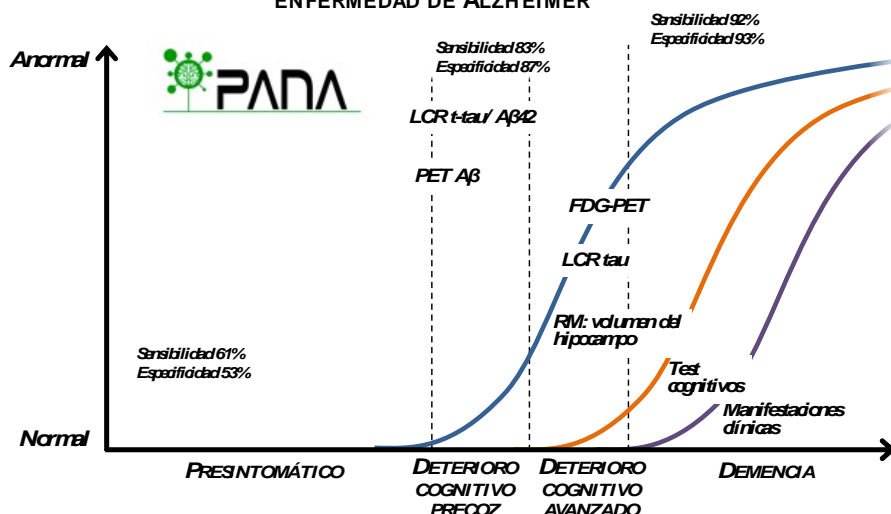


Figura 27

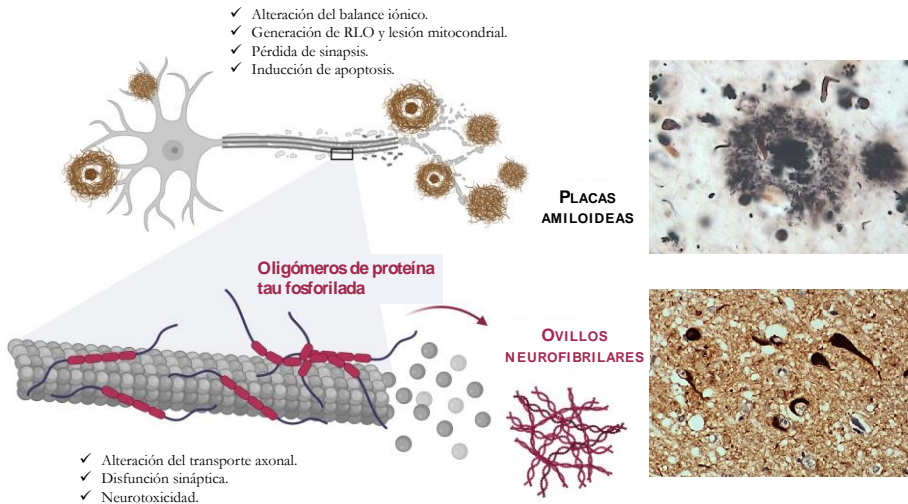
Desarrollo de biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer. Se puede comprobar cómo cuanto más precoces son, su sensibilidad y especificidad son menores, por lo que su utilidad clínica es menor.

Muchos procesos biológicos, y probablemente se irán añadiendo más, han sido asociados con la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer,<sup>112</sup> incluyendo alteraciones en el metabolismo energético, alteración del metabolismo lipídico, degeneración de las sinapsis, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, disregulación del balance de iones metálicos y procesos inflamatorios, entre otros. De todos ellos, el mayor cuerpo de doctrina se ha focalizado en las alteraciones del procesamiento de dos proteínas: la proteína  $\beta$  amiloide<sup>113 114 115</sup> y la proteína tau (**Fig. 28**).<sup>116 117</sup>

<sup>112</sup> Barnett R. Alzheimer's disease. Lancet 2019; 393:1589.

<sup>113</sup> Nortley R et al. Amyloid  $\beta$  oligomers constrict human capillaries in Alzheimer's disease via signaling to pericytes. Science 2019; 365:eaav9518.





**Figura 28**

**Implicación de la alteración del procesamiento de las proteínas  $\beta$  amiloide y tau en la producción de las placas amiloideas y ovillos neurofibrilares, características anatomopatológicas de la enfermedad de Alzheimer.**

La mayor evidencia científica propone la implicación de la proteína  $\beta$  amiloide. Un procesamiento incorrecto de la enzima  $\gamma$ -secretasa genera fragmentos de 42 aminoácidos denominados péptidos amiloides ( $A\beta_{1-42}$ ). Estos péptidos se agregan en estructuras más grandes hasta formar depósitos extracelulares insolubles, denominados placas amiloideas, causantes de toxicidad a nivel sináptico, aumento del estrés oxidativo, desequilibrio de la homeostasis de los neurotransmisores y la activación de procesos inflamatorios.

<sup>114</sup> Iadanza MG et al. A new era for understanding amyloid structures and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018; 19:755-773.

<sup>115</sup> Chen G et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin* 2017; 38:1205.

<sup>116</sup> Frandemiche ML et al. Activity-dependent tau protein translocation to excitatory synapse is disrupted by exposure to amyloid-beta oligomers. *J Neurosci* 2014; 34:6084-6097.

<sup>117</sup> Jouanne M et al. Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: An attractive target for the development of novel therapeutic agents. *Eu J Med Chemistry* 2017; 139:153-167.

En el caso de la hipótesis basada en la proteína tau, se propone que su hiperfosforilación aberrante provoca una agregación progresiva de la proteína responsable de los ovillos neurofibrilares característicos de la enfermedad de Alzheimer. Durante esta hiperfosforilación aparecen distintas formas como oligómeros de tau fosforilada, responsables de la desestabilización de los microtúbulos, impidiendo el transporte axonal y causando disfunción sináptica y atrofia de diferentes regiones cerebrales.

En la actualidad sólo están disponibles cuatro fármacos sintomáticos para paliar alguno de los síntomas que manifiestan los pacientes. Todos los intentos para descubrir fármacos que puedan modificar el curso de la enfermedad no han sido satisfactorios, o por fallo en la eficacia o en la seguridad.

Dado que el diagnóstico fenotípico de la enfermedad tiene lugar cuando las alteraciones cerebrales están muy avanzadas (se estima que los acúmulos de proteína tau y  $\beta$  amiloide comienzan a producirse entre 10 y 20 años de que aparezcan los síntomas)<sup>118</sup> parece imprescindible avanzar en el diagnóstico precoz de la enfermedad.

Actualmente el diagnóstico de confirmación de la enfermedad de Alzheimer sólo puede ser post-mortem, demostrando la presencia de las placas amiloideas (seniles) y de los ovillos neurofibrilares. El diagnóstico de probabilidad clínica tiene lugar por la asociación de manifestaciones clínicas, las determinaciones de  $\beta$  amiloide y de tau en líquido cefalorraquídeo o por

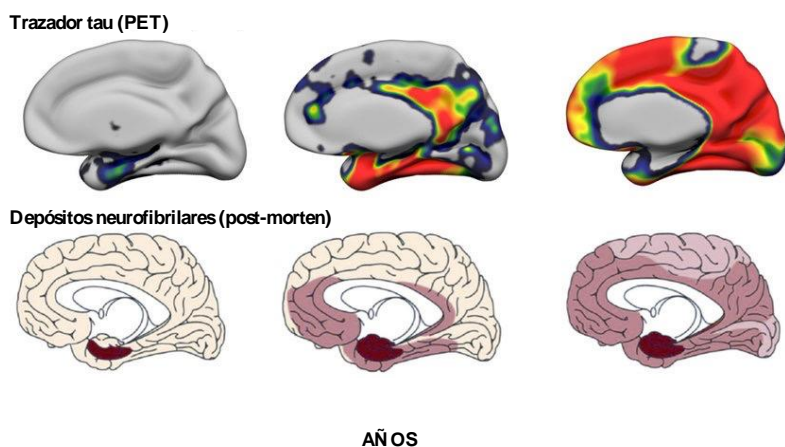
---

<sup>118</sup> Lasagna-Reeves CA et al. Identification of oligomers at early stages of tau aggregation in Alzheimer's disease. FASEB 2012; 26:1946-1959.

PET y la presencia de atrofia en RM y de hipometabolismo cerebral en PET.

Si bien, todo este conjunto de pruebas no permite un diagnóstico precoz con la suficiente sensibilidad y especificidad para que tenga validez clínica.

En los últimos años, el fracaso de los ensayos clínicos basados en la hipótesis del  $\beta$  amiloide, ha focalizado el interés en la proteína tau. Esta hipótesis se ha visto apoyada por la estrecha relación existente entre los niveles plasmáticos de tau, la demostración del trazador de tau en la PET y la intensidad y localización de los ovillos neurofibrilares (Fig. 29).



**Figura 29**  
Relación entre el marcador de tau en la PET y la presencia de los ovillos neurofibrilares en necropsia.

La proteína tau puede verse sometida a diversas modificaciones postraduccionales, de las cuales, la hiperfosforilación es la más frecuente. A través de este proceso, los monómeros solubles de la tau se convierten en oligómeros (constituidos por

3-10 monómeros) que se agregan en los microtúbulos neuronales originando el fallo en el transporte axonal. Los filamentos de los oligómeros originados por la hiperfosforilación de los monómeros son la base estructural de los ovillos neurofibrilares, principal marcador de la enfermedad de Alzheimer.<sup>119 120</sup>

Con la hipótesis de que la proteína tau fosforilada (p-tau) sea un marcador más precoz que los existentes en la actualidad, de la enfermedad de Alzheimer, desarrollamos un proyecto para conseguir un biomarcador precoz, sensible y específico.

En este escenario cobra especial relevancia la nanotecnología. El uso de esta tecnología se vale de las ventajas físicas y químicas que presentan los materiales a escala nanométrica. Las nanopartículas ofrecen características en cuanto a forma, tamaño y capacidad de diseño en función de las necesidades requeridas, lo que las convierten en agentes con gran potencial para ser utilizadas en medicina.<sup>121</sup>

Las nanopartículas de óxido de hierro ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) en determinadas circunstancias presentan superparamagnetismo siendo susceptibles a los efectos de campos electromagnéticos externos. Esta susceptibilidad los convierte en buenos candidatos para agentes de contraste de resonancia magnética. Además, ya están aprobados por la Agencia Americana del Medicamento (FDA) para su uso como agentes de contraste para diagnóstico o como nanomateriales teranósticos (diagnósticos y terapéuticos).<sup>122</sup>

---

<sup>119</sup> Barbier R. Role of tau as a microtubule-associated protein: structural and functional aspects. *Front Aging Neurosci* 2019; 11:204.

<sup>120</sup> Neddens J et al. Phosphorylation of different tau sites during progression of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Com* 2018; 6:52.

<sup>121</sup> Thomas OS, Weber W. Overcoming physiological barriers to nanoparticle delivery - Are we there yet? *Front Bioeng Biochnol* 2019; 7:415.

<sup>122</sup> Wahajuddin M, Arora S. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: magnetic nanoplatfforms as drug carriers. *Int J Nanomedicine* 21012; 7:3445-3471.

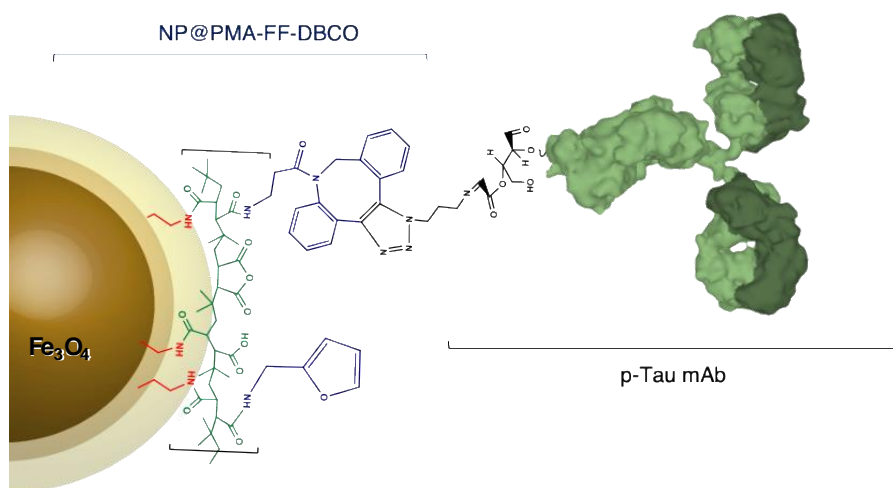
El desarrollo de las nanopartículas empleadas en esta investigación resultó de la colaboración de los Laboratorios de Investigación en Neurociencias Clínicas (LINC) del IDIS, con el Centro de Nanoestructuras Híbridas de Hamburgo (Prof. Wolfgang Parak), con el grupo Bionanotools del CIQUS (Dr. Pablo del Pino) y la Unidad de Imagen Molecular del IDIS (Dr. Pablo Aguiar) y fue objeto de una Tesis Doctoral.<sup>123</sup>

Las nanopartículas utilizadas consistían en un núcleo de óxido de hierro ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) dopado con zinc y manganeso, como potenciadores de la capacidad superparamagnética del óxido de hierro y estabilizadas con surfactantes, con un tamaño final de 13 nm de diámetro. Con la intención de transferir las nanopartículas a un medio acuoso, se rodearon de un polímero antifíbrico, que además permite alojar a grupos químicos necesarios para llevar a cabo reacciones en la superficie de las nanopartículas. Tras la incorporación de esta capa, el tamaño aumentó hasta 19 nm de diámetro.

Dado que el objetivo era conseguir nanopartículas funcionalizadas, se incorporó un anticuerpo monoclonal dirigido a la proteína tau fosforilada (p-Tau). Finalmente se obtuvo un nanoconjugado de 40 nm permitiendo incorporar entre 5 y 10 mAB por nanopartícula (**Fig. 30**).

---

<sup>123</sup> Rodríguez Pérez, M. Development of theranostic nanostructures for early stages of Alzheimer's disease. Escola de Doutorado Internacional em Ciências da Saúde da Universidade de Santiago de Compostela, 2021.



**Figura 30**  
Nanopartícula funcionalizada con anticuerpos monoclonales frente a la proteína tau fosforilada.

La toxicidad de las nanopartículas pegiladas fue determinada *in vitro*, en cultivos de líneas celulares neuronales (SH-SY5Y) y de microvascularización cerebral (bEnd.3) y, en general, no mostraron toxicidad en concentraciones iguales o menores a 50 nM de nanopartículas.

Una vez optimizados los parámetros de biofuncionalización se llevó a cabo estudios sobre la capacidad de detección de los nanoconjugados sobre muestras biológicas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer. Diseñamos un ensayo tipo ELISA en el que los nanoconjugados participan como elementos de detección. Los nanoconjugados permitieron la detección específica de péptidos fosforilados en la enfermedad de Alzheimer en el rango de  $\text{pg mL}^{-1}$  (**Fig. 31**).

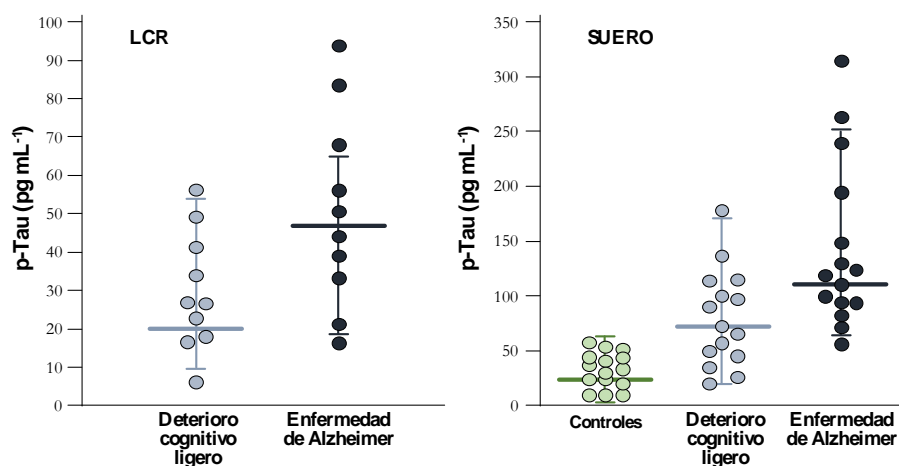


Figura 31

Niveles de proteína p-Tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo (LCR) y en suero de controles y de pacientes con deterioro cognitivo ligero y con demencia de Alzheimer.

Nuestros resultados preliminares permiten adelantar que disponemos de un biomarcador (p-Tau) con capacidad de identificar de forma sensible y específica aquellas formas de deterioro cognitivo ligero, antes de desarrollar la forma clínica de la enfermedad de Alzheimer.

Como prueba de concepto para evaluar la capacidad de detección de los nanoconjugados *in vivo*, se testó *ex vivo* secciones de cerebros de ratones transgénicos P301S, que se caracterizan por desarrollar un deterioro rápidamente progresivo en las capacidades cognitivas, así como presentar depósitos de la proteína tau fosforilada humana. Los nanoconjugados permitieron la identificación de neuronas con señal para la p-Tau en numerosas zonas a nivel de corteza, así como en algún punto de áreas subcorticales. Estos depósitos de p-Tau no se observaron en secciones de cerebros de ratones controles (**Fig. 32**).

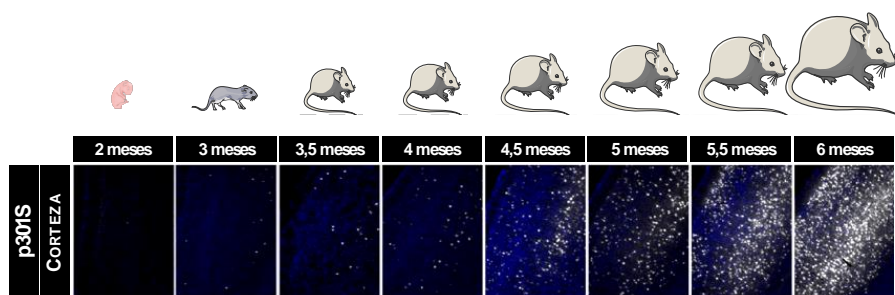


Figura 32  
Neuronas con señal de p-Tau en cerebros de ratones transgénicos p301S a diferentes tiempos de su desarrollo.

Puesto que las nanopartículas estaban diseñadas para alojar a varios grupos reactivos, decidimos completar la funcionalización incluyendo un péptido (DynPro) que proporcionase la entrada directa en las células, y otro péptido (angiopep-2) que facilitase la entrada de los nanoconjugados en el cerebro.

Las imágenes microscópicas mostraron como las señales de fluorescencia de las nanopartículas y del anticuerpo colocalizaban, demostrando así el mantenimiento del nanoconjugado una vez internalizado en las células.

Obtuvimos menos éxito al intentar demostrar que tras la inyección intravenosa, e incluso intraarterial, del nanoconjugado funcionalizado con angiopep-2. Las imágenes de PET demostraron como las nanopartículas se localizaron fundamentalmente en el hígado y en el bazo (**Fig. 33A**). En RM no se obtuvieron imagen de las nanopartículas funcionalizadas después de la inyección por vía intraarterial (**Fig. 33B**).



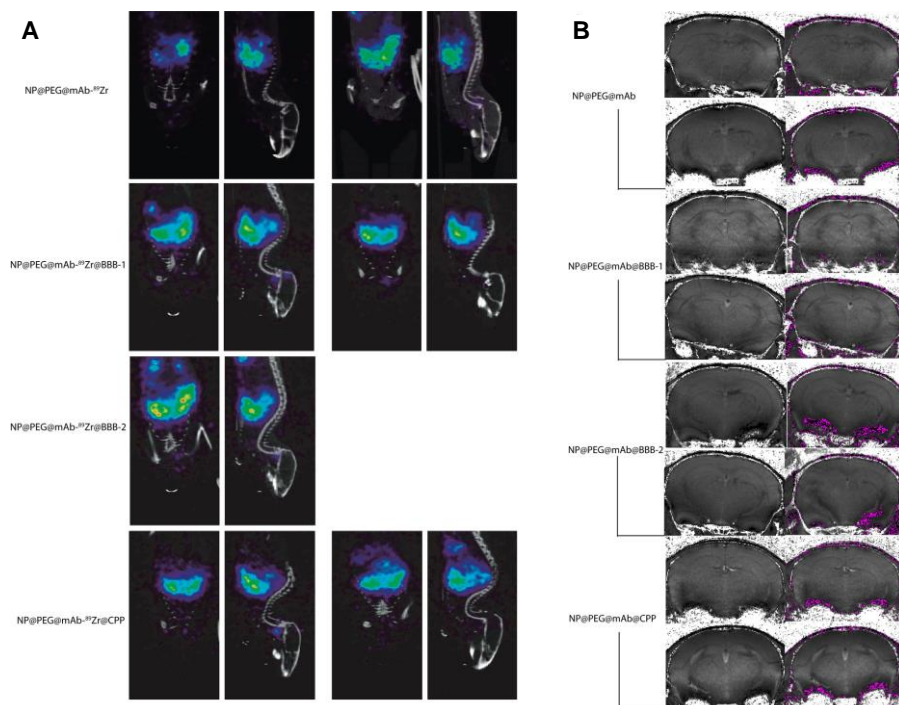


Figura 33

A. Imagen de PET en la que se aprecia la fijación del trazador en bazo y en hígado, pero no en cerebro, después de la inyección intravenosa de las nanopartículas funcionalizadas. B. Imagen de RM cerebral después de la inyección intraarterial de los nanoconjugados, sin que se visualicen las nanopartículas cargadas con  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  dopadas con zinc y manganeso.

A pesar de no conseguir captación cerebral de los nanoconjugados, estas nanopartículas funcionalizadas demostraron resultados prometedores. Por un lado, permiten ser usadas como sensores en ensayos clínicos tipo ELISA. Su sensibilidad y especificidad permitirán la identificación precoz de sujetos con síntomas muy precoces de enfermedad de Alzheimer. Por otro lado, las nanopartículas funcionalizadas deben ser revisadas y optimizadas para conseguir su visualización *in vivo* o con técnicas de imagen PET o de RM aplicables a la clínica humana.

#### **IV.2.2. Neurofarmacología teranóstica en la enfermedad cerebrovascular.**

En España algo más de 100.000 personas presentan cada año un ictus, de los cuales, menos del 40% retoman una vida autónoma. Más de 330.000 pacientes en España presentan discapacidades debidas a un ictus. Debido al envejecimiento de la población, la incidencia de ictus va a aumentar en la próximas décadas.<sup>124 125 126</sup>

Las repercusiones socioeconómicas del ictus son extraordinarias. En el año 2010, se estimaba en Europa un coste de 800 billones de euros por año, de los cuales el 60% se atribuían a costes directos.<sup>127</sup> En la actualidad en Europa más de 8 millones de personas tienen un ictus cada año, con un coste estimado de 64 billones de euros. A esto se le añaden unos 10 millones de pacientes que desarrollan una demencia, de los cuales al menos la mitad son de origen vascular, lo que supone un coste adicional de 105 billones de euros. El coste humano para el individuo y social para el medio familiar y comunitario es incalculable.

En la última década, las terapias de reperusión durante la fase aguda del ictus han conseguido mejorar a la mitad de los pacientes tratados, pero esta terapia sólo es aplicable a un 10-20% de los pacientes de los países desarrollados. Alternativamente se han desarrollado procedimientos de recanalización

---

<sup>124</sup> Olesen J et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2012; 19:155-162.

<sup>125</sup> Rodríguez-Castro E et al. Trends in stroke outcomes in the last ten years in a European tertiary hospital. *BMC Neurol* 2018; 18:164.

<sup>126</sup> Liebner S et al. Functional morphology of the BBB in health and disease. *Acta Neuropathol* 2018; 135:311-336.

<sup>127</sup> Cit. en 124.

por trombectomía mecánica, aunque la proporción de pacientes que se pueden beneficiar es inferior al 10% en hospitales terciarios con gran desarrollo tecnológico.<sup>128 129</sup>

La prevención del ictus y de la demencia de origen vascular tiene una eficacia limitada basada en el control de los factores de riesgo vascular (especialmente hipertensión arterial y diabetes), y en la administración de anticoagulantes o de antiagregantes plaquetarias en poblaciones muy seleccionadas.

Lamentablemente, la presentación de los síntomas ya se acompaña de lesiones irrecuperables del sistema nervioso, y las terapias regeneradoras siguen siendo utopías.

En este contexto, consideramos que es preciso el diagnóstico de zonas cerebrales isquémicas, todavía asintomáticas y recuperables, para poder establecer tratamientos efectivos previos a la destrucción del parénquima cerebral. Por ello, y en colaboración con los grupos del IDIS de la Prof<sup>a</sup>. Mabel Loza, de los Profs. Carmen Álvarez Lorenzo y Ángel Concheiro Nine y del Dr. Pablo Aguiar Fernández estamos desarrollando un ambicioso proyecto denominado PRETORIAN (**Fig. 34**) que tiene como objetivo conseguir una sonda teranóstica dirigida a la detección precoz de la disfunción del endotelio vascular previa a la disrupción de la barrera hematoencefálica y al bloqueo terapéutico de esta disfunción.

---

<sup>128</sup> Powers WJ et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals. *Stroke* 2018; 49:e46-e110.

<sup>129</sup> Iglesias-Rey R et al. Worse outcome in stroke patients treated with rt-PA without early reperfusion: associated factors. *Transl Stroke Res* 2018; 9:347-355.

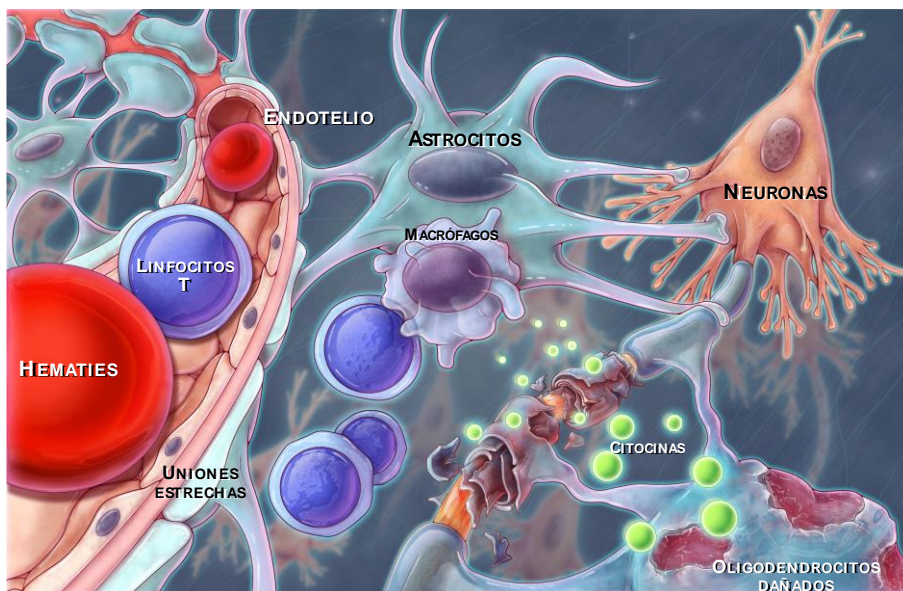


Figura 34  
Acrónimo del proyecto dirigido a la prevención del envejecimiento cerebral  
utilizando nanopartículas.

El endotelio cerebrovascular representa una barrera biológica y mecánica entre los compartimentos cerebrales y vasculares. Consecuentemente, este endotelio es probablemente el nexo entre los factores de riesgo y la lesión vascular asociada a la edad. La mayoría de los factores de riesgo están asociados con la disfunción endotelial, que es el “meeting point” donde todos los factores de riesgo convergen.

La disfunción endotelial, incluyendo la alteración de la barrera hematoencefálica, es el proceso sobre el que pivota la enfermedad cerebral de pequeño vaso y el deterioro cognitivo de origen vascular. La barrera hematoencefálica mantiene la homeostasis del sistema nervioso central limitando la difusión pasiva de sustancias de la sangre al cerebro, mediando en el transporte de nutrientes al cerebro y de tóxicos a la sangre y regulando la migración de células inmunes. La barrera hematoencefálica (**Fig. 35**) está formada por un endotelio especializado (con unas uniones delgadas muy selectivas), pericitos,

membrana basal, microglia, astrocitos, neuronas y oligodendrocitos, constituyendo la unidad neurovascular.<sup>130 131 132 133</sup>



**Figura 35**  
**Elementos constitutivos de la barrera hematoencefálica y de la unión neurovascular.** *(Dibujo utilizado con permiso, ref. OY55115434)*

En las últimas décadas se han desarrollado nuevos métodos de imagen para valorar alteraciones funcionales de la microcirculación cerebral, como la reactividad cerebrovascular, flujo cerebral y pulsatilidad e integridad de la barrera hematoencefálica.<sup>134 135 136</sup> Gracias a estas nuevas formas de neuroimagen

<sup>130</sup> Luissint AC et al. Tight junctions at the BBB: physiological architecture and disease-associated dysregulation. *Fluids Barriers CNS* 2012; 9:23.

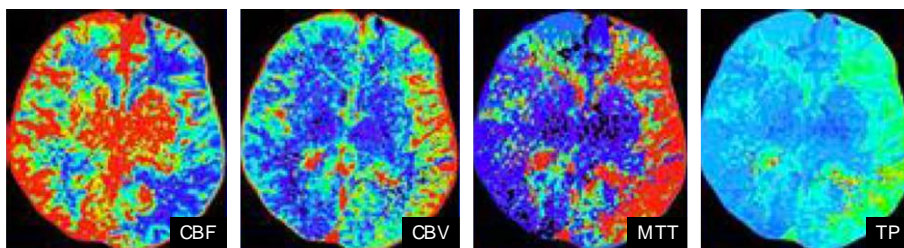
<sup>131</sup> Abbott NJ et al. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis* 2010; 37:13-25.

<sup>132</sup> Zhao Z et al. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell* 2015; 163:1064-1078.

<sup>133</sup> Blanco M et al. Platelets, inflammation, and atherothrombotic neurovascular disease. The role of endothelial dysfunction. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20 (suppl 2):32-39.

<sup>134</sup> Michael J et al. Quantifying blood-brain barrier leakage in small vessel disease: review and consensus recommendations. *Alzheimers Dement* 2019; 15:840-858.

se ha podido sospechar la existencia de zonas cerebrales hipoperfundidas con neuroimagen de tomografía cerebral y resonancia magnética normales (**Fig. 36**).



**Figura 36**

Imágenes de tomografía cerebral de perfusión. CBF, flujo sanguíneo cerebral; CBV, volumen sanguíneo cerebral; MTT, tiempo medio de tránsito; TP, tomografía de perfusión. Varón de 651 años, hipertenso y fumador. Cefalea ocasional y sensación de inestabilidad ocasionales. Exploración neurológica y RM cerebral normales.

En el año 1987, Vladimir Hachinski <sup>137</sup> describe una imagen en sustancia blanca subcortical denominada leucoaraiosis que se aprecia como hipodensidad en la tomografía computarizada y como hiperseñal en secuencias T<sub>2</sub> o FLAIR en RM, que puede aparecer en sujetos asintomáticos con factores de riesgo vascular, ancianos y acompañando a pacientes con deterioro cognitivo y con enfermedad cerebrovascular isquémica y hemorrágica. Especialmente la leucoaraiosis es un marcador de alteración de la permeabilidad (rotura de la barrera hematoencefálica) de los pequeños vasos cerebrales penetrantes.<sup>138 139</sup>

<sup>135</sup> Lupo JM et al. Dynamic susceptibility-weighted perfusion imaging of high-grade gliomas: Characterization of spatial heterogeneity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26:1446-1454.

<sup>136</sup> Arba F et al. Blood-brain barrier leakage increases with small vessel disease in acute ischemic stroke. *Neurology* 2017; 89:2143-2150.

<sup>137</sup> Hachinski V et al. Leuko-araiosis. *Arch Neurol* 1987; 44:21-23.

<sup>138</sup> Nighoghossian N et al. Impact of leukoaraiosis on parenchymal hemorrhage in elderly patients treated with thrombolysis. *Neuroradiology* 2016; 58:961-967.

Nuestro grupo ha identificado un marcador asociado a la leucoaraiosis, denominado factor soluble de necrosis tumoral inductor de apoptosis (sTWEAK). De acuerdo con nuestros resultados <sup>140 141 142</sup>, sTWEAK es un excelente biomarcador para el diagnóstico y pronóstico de la leucoaraiosis, así como una potencial diana terapéutica para reducir la aparición de ictus y deterioro cognitivo asociado a la edad y a la alteración de la barrera hematoencefálica (**Fig. 37**).

El sTWEAK puede actuar como una citocina inflamatoria a través de su unión con el factor inducible de crecimiento de fibroblastos 14 (Fn14), un miembro de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF). El Fn14 es inducible en células endoteliales, neuronas, astrocitos y microglia bajo determinadas condiciones.<sup>143 144</sup> En situaciones agudas, la unión de sTWEAK con Fn14 produce una manifiesta respuesta inflamatoria aguda, con alteración de la barrera hematoencefálica en el parénquima cerebral. Sin embargo, en situaciones no agudas, como en la isquemia crónica, puede predominar la expresión de Fn14, pero no la de sTWEAK, obteniéndose una respuesta diferente.

---

<sup>139</sup> Topakian R et al. Blood-brain barrier permeability is increased in normal-appearing white matter in patients with lacunar stroke and leucoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81:192-197.

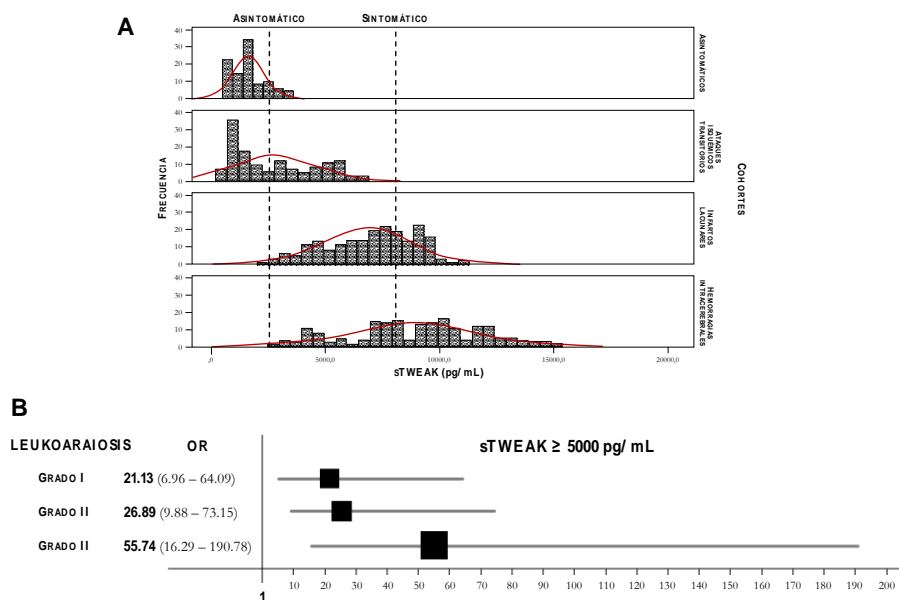
<sup>140</sup> da Silva-Candal A et al. Circulating TWEAK as biomarker in leucoaraiosis associated with microangiopathy. In press. *Transl Stroke Res* 2021.

<sup>141</sup> da Silva-Candal A et al. The presence of leucoaraiosis enhances the association between sTWEAK and hemorrhagic transformation. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7:2103-2114.

<sup>142</sup> da Silva-Candal A et al. sTWEAK is a marker of early haematoma growth and leucoaraiosis in intracerebral haemorrhage. *Stroke Vasc Neurol* 2010; doi:10.1136/svn-2020-000684.

<sup>143</sup> Bel T et al. Serum soluble TWEAK levels in severe traumatic brain injury and its prognostic significance. *Clin Chim Acta* 2019; 495:227-232.

<sup>144</sup> Méndez-Barbero N et al. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK)/Fibroblast growth factor-inducible 14 (Fn14) axis in cardiovascular diseases: Progress. *Cells* 2020, 9:405.

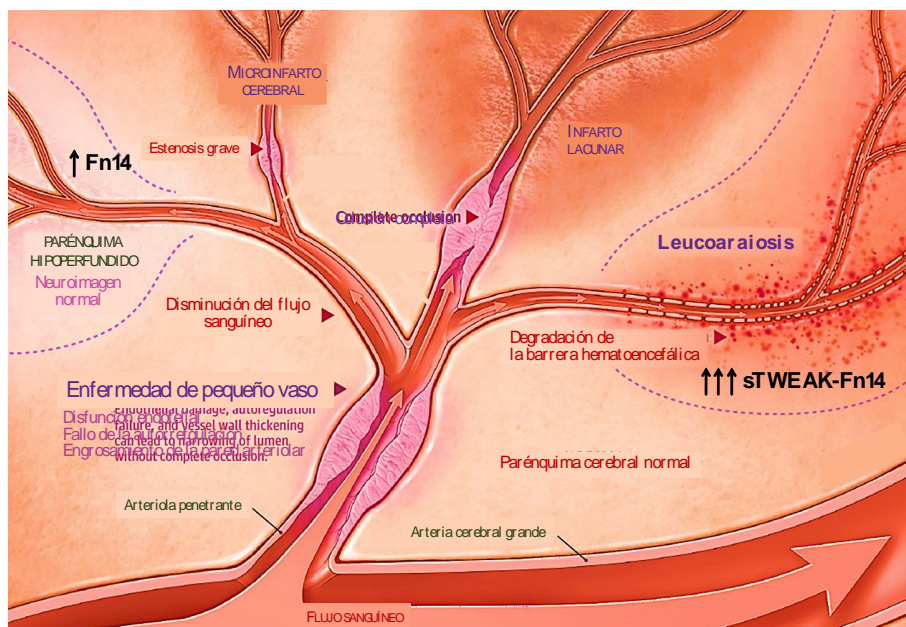


**Figura 37**

**A.** Niveles de expresión de sTWEAK en cuatro grupos de sujetos: asintomáticos sin enfermedad y asintomáticos con antecedentes de ataques isquémicos transitorios, y pacientes con infartos lacunares y hemorragias intracerebrales.  
**B.** Incremento de los niveles de sTWEAK en relación con la intensidad de la leucoaraiosis.

Nosotros postulamos que en regiones cerebrales crónicamente hipoperfundidas, sin alteraciones importantes de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y sin imagen de leucoaraiosis, se podría producir incremento de la expresión de Fn14, pero no de sTWEAK, y que, por lo tanto, la respuesta inflamatoria sería mínima. En esta situación, el desarrollo de una imagen molecular, previa a la leucoaraiosis, permitiría identificar zonas de parénquima cerebral hipoperfundidas, pero asintomáticas, previas a la aparición de alteraciones irreversibles del sistema nervioso (**Fig. 38**).

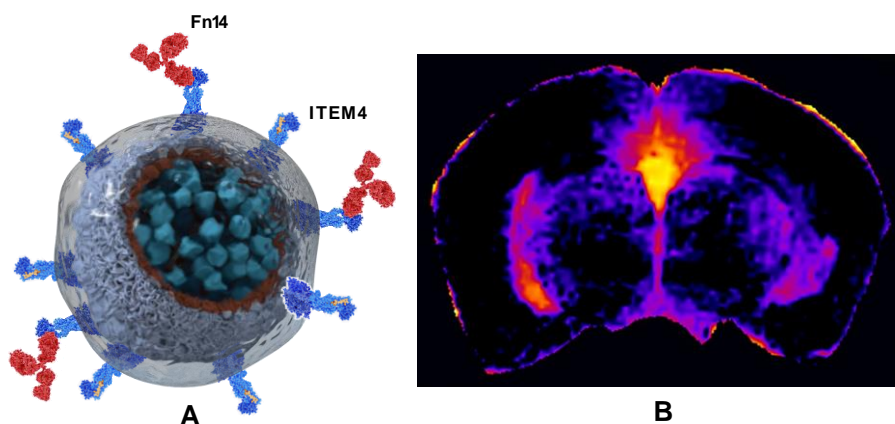




**Figura 38**

**Hipótesis de trabajo.** En la zona de parénquima hipoperfundido asintomática (y sin marcador de imagen) se produciría un incremento de expresión de Fn14, mientras que la degradación de la barrera hematoencefálica y la presencia de leucoaraiosis se asociaría con aumento de sTWEAK-Fn14.

Para ello hemos diseñado una nanosonda funcionalizada con ITEM4, un anticuerpo monoclonal que detecta el dominio extracelular del FN14, principalmente expresado en los astrocitos perivasculares y en las células endoteliales. Una prueba de concepto en una rata hipoperfundida con umbral superior al desarrollo de lesión neuronal, ha permitido visualizar la nanosonda en sustancia blanca cerebral (**Fig. 39**).



**Figura 39**

**A. Nanosonda para RM funcionalizada con anticuerpos monoclonales (ITEM4) frente a Fn14. B. Imagen de RM en rata hipoperfundida después de inyectar la nanosonda.**

El proyecto intenta asimismo identificar un antagonista de sTWEAK/Fn14 a través de reposicionamiento de la quimiolibrería del grupo de BIOFARMA y de la plataforma EU-Openscreen y el desarrollo de una nueva nanopartícula terapéutica.



## V. ¿A DÓNDE VAMOS?

*No sabemos a dónde vamos,  
pero eso no es una razón para no ir.*

Marguerite Duras (1914 - 1996).

*La soledad no es estar solo ...  
es estar vacío ...*

Lucio Anneo Séneca (4 a.C. - 65 d.C.).

*Lo supe siempre.  
No hay nadie que aguante la libertad ajena; a nadie le gusta vivir con una persona libre.  
Si eres libre, ese es el precio que tienes que pagar: la soledad.*

Chavela Vargas (1919 - 2012).

De la preocupación de indagar en nuestro pasado, al hombre le interesa conocer más nuestro futuro. Procedemos de un milagro cósmico en el que en un lugar, el azar o un dedo divino, ha hecho coincidir elementos inorgánicos y un escenario ambiental propicio para que en una síntesis excepcional se haya producido la vida. A partir de ahí, la diversificación y la complejidad de la evolución han hecho el resto.

En los millones de años pasados, la proporción de que un proceso ordenado y lógico haya ido condicionando nuevas especies, y que estas desaparecieran o progresaran a otras más evolucionadas y perfectas, no lo conocemos y seguirá alimentando la magia sobre el extraordinario proceso de la vida. Destripar la magia en simples procesos bioquímicos no va a colmar nuestras ansias de saber.

Pero el hombre tiene ansias de eternidad y la persistencia de este deseo intrínseco parece sugerir que está íntimamente ligado a nuestra percepción de lo que somos. Los intentos de pervivencia están ligados a la historia de las creencias en todas las civilizaciones y culturas. Pero a pesar de la mantenida esperanza en nuestra propia eternidad, la terca y dura realidad nos pone de manifiesto nuestra caducidad. Sin embargo, esta temporalidad no implica que no hayamos buscado otros procedimientos, para los que echamos de mano de una generosa, desprendida e inusual concepción de nuestra especie: la humanidad. El hombre no es eterno, pero la humanidad sí que lo es.

En el pasado, hasta fechas no muy lejanas, nuestro deseo de eternidad era egoísta, individual y estaba impregnado de nuestras creencias religiosas, cualquiera de ellas, en las que se aseguraba nuestra supervivencia en el más allá. Sin embargo, el decaimiento del sentimiento religioso y la necesidad del hecho irracional de la fe ha conseguido que en tiempos más recientes se busque otro tipo de inmortalidad, más colectiva que individual.

La desacralización de nuestra expectativa individual de eternidad la hemos convertido en una esperanza colectiva en la supervivencia de nuestra especie. Sin embargo, esta ilusión empieza a ser matizada.

Desde el punto de vista evolutivo, es probable que la mayoría de las especies vivas hayan completado su ciclo y que no se deba esperar ningún cambio en los próximos millones de años. Sólo es probable esperar, lamentablemente, la extinción de algunas especies vivas, fruto de la incivilización humana.

La única excepción a esta finalización de la evolución de la vida correspondería al ser humano. Los conocimientos adquiridos han convertido al hombre, de sujeto pasivo de la evolución, al motor del proceso evolutivo no sólo para él mismo, sino para algunas especies vivas al servicio de la pervivencia de la humanidad.

El impulso vital de Lamarck<sup>145</sup> se ha redefinido en la competencia intelectual del hombre que es capaz de impulsar nuestra propia evolución. Tanto Lamarck como Darwin estarían de acuerdo en que el desarrollo de nuestra inteligencia (no otros cambios físicos) es el único medio por el cual el hombre se pueda adaptar a un medio cada vez más hostil y competitivo. Sin embargo, el convencimiento de que la inteligencia humana, como motor evolutivo, sea capaz de mejorar la especie y conseguir nuestra inmortalidad colectiva, plantea dudas.

La teoría de Darwin tiene pocas probabilidades de intervención en el siglo XXI. La existencia de mutaciones genéticas que se transmitan de una generación a la siguiente, como selección natural para mejorar al *Homo sapiens* no es probable debido a nuestra expansión por toda la superficie del planeta, a la desaparición progresiva de las razas por el mestizaje y a nuestra extraordinaria movilidad. Además, el conocimiento adquirido por el hombre ha anulado el principio de la supervivencia del más fuerte. Los avances de la Medicina han conseguido que los más débiles no mueran y que puedan transmitir sus genes.

---

<sup>145</sup> Castillo J. Prólogo de la Filosofía Zoológica de J.B. Lamarck. Clásicos do Pensamento Universal. Universidade de Santiago de Compostela, en prensa.

La ya existente manipulación genética abre un horizonte con un final desconocido. Su utilidad actual, en el hombre, está destinada a la corrección de anomalías que condicionan enfermedades; es posible que no dentro de mucho tiempo podamos disminuir el riesgo de padecer cáncer, enfermedad de Alzheimer o nuestra dependencia del tabaco, pero a nadie se le oculta el riesgo (o no) de utilizar esta metodología en una eugenesia global. La pérdida de valores éticos, hasta ahora todavía presentes en nuestras sociedades, nos podría llevar a la selección de nuestros mejores embriones para conseguir nuevos descendientes superiores.

Pero este impulso vital de la evolución humana que constituye nuestro cerebro, que nos debería llevar a la supervivencia de nuestra especie, a nuestra eternidad biológica, choca con los grandes mecanismos que frenan este proceso: la autodestrucción y la aniquilación de nuestro hábitat. La especie humana no ha ganado en tolerancia, sino en la imposición de dogmatismos, incluso religiosos, que tienden a destruir al disidente. Desde que la historia del hombre está escrita, es difícil encontrar períodos de tiempo libres de guerras y de destrucción de la humanidad. Todavía más evidente es la destrucción de nuestro hábitat. La desertización, el calentamiento global, la deforestación, etc. no son hipótesis catastrofistas futuras, sino trágicas realidades actuales, que a pesar del conocimiento de su existencia y de su progresión, no queremos detener.

Si la laicidad de la sociedad nos ha hecho perder la esperanza en nuestra eternidad personal, la capacidad de autodestrucción y de la aniquilación de nuestra morada, pone en riesgo nuestra eternidad como especie.

Ante este panorama de incertidumbre aparecen alternativas; a poco que reguemos una planta, casi siempre renace. Todos nos hemos sorprendido cuando vemos a un árbol que surge de una roca con apenas materia orgánica que lo sustente, con la seguridad de que alguna de sus raíces se ha buscado la vida. Sin tolerancia, respeto mutuo y solidaridad con la naturaleza, la especie humana está condenada a la desaparición. El hombre es el predador más importante.

El egocentrismo humano ha desarrollado la idea de que la inteligencia es el objetivo central de la evolución; esa inteligencia conseguida tras comer del árbol de la fruta prohibida para ser igual a Dios. Pero esa inteligencia nos está llevando a la destrucción de la especie y la del planeta y, por otro lado, la evolución tiene una gran dosis de accidentalidad y de azar. Ya en la actualidad hemos sustituido la selección natural por una incipiente selección artificial dirigida por la cuestionable ética de la eugenesia. ¿Sería posible utilizar estos métodos para conseguir *Homo sapiens* más compatibles con sus congéneres y con su hábitat?

¿Por qué la progresiva encefalización y el desarrollo de la inteligencia ha tenido lugar en el *Homo sapiens*? ¿Qué impide a la naturaleza que la ficción de *El Planeta de los Simios* sea una realidad en el futuro? Una nueva especie inteligente que no se asociase al individualismo del ser humano podría ser mucho más eficiente para el mantenimiento de la naturaleza.

Las nuevas corrientes transhumanistas auguran una nueva inmortalidad electrónica tanto individual como colectiva.<sup>146</sup>

---

<sup>146</sup> Arana J. El futuro del hombre. ¿Contienen las propuestas del transhumanismo una respuesta satisfactoria? *Naturaleza y Libertad*, 2019; 12:45-66.



La nanotecnología, la inteligencia artificial, la bioquímica y la robótica pueden cambiar el futuro de la especie humana. El desarrollo de interrelaciones cerebro-máquina, ya en funcionamiento, abren el camino de las máquinas inteligentes que en la ficción de Stanley Kubrick del *2001: Odisea en el Espacio*, ya lo-  
gran adelantar al hombre. El escaneo del cerebro a una máquina, idea que ya no repugna a nuestros conocimientos, podría significar el traslado de nuestro yo a un sistema que no fuera tiempo-dependiente, a la eternidad. Con trasplantes del hipocampo de un animal a otro ya es posible intercambiar parte de su memoria. Tampoco cuesta trabajo entender que podamos manipular nuestro cerebro con sustancias químicas <sup>147</sup>, o a través de nanotecnología o robótica introducir códigos que regulen nuestra actividad intelectual o nuestra conducta.

Partiendo del supuesto que nuestro yo reside en nuestro cerebro, cuesta trabajo creer que nuestro yo instalado en una supermáquina se convierta en nosotros mismos. No sabemos dónde radica nuestra identidad, pero preferimos pensar que nuestra capacidad de decidir - la libertad- depende de algo más que no conseguirá el sistema artificial más perfecto. Dice Mosterín <sup>148</sup> que la ciencia sin mística corre el riesgo de quedarse en una simple gimnasia metodológica, de la misma forma que la mística sin ciencia degenera en autoengaño y superstición.

Por último, el transhumanismo también postula una nueva vía para la evolución de la naturaleza y del hombre; las colonias fuera de este mundo. En ese nuevo medio, una especie

---

<sup>147</sup> Huxley A. Un mundo feliz. Selector. México, 2019.

<sup>148</sup> Mosterín J. La naturaleza humana. Espasa. Barcelona, 2006.

humana aislada, puede evolucionar de forma muy diferente de cómo lo ha hecho y como lo está haciendo en el planeta Tierra.

La evolución del universo, de nuestro planeta, de la vida sobre él y de nuestra especie es un hecho dinámico desde su inicio hasta su final. Todo lo que tiene un comienzo, tendrá un final. *“Por eso su futuro no está en manos de ninguna revolución científico-tecnológica venida o por venir: está en la lucha agónica de su conciencia cuando busca dentro de sí y en las otras conciencias ... Y justamente es a eso mismo a lo que llamamos libertad”*<sup>149</sup>

---

<sup>149</sup> Teilhard de Cardin P. El fenómeno humano. Revista de Occidente. Madrid, 2015.



# **DISCURSO DE CONTESTACIÓN**

Ilma. Profa. María Isabel Loza García



Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de Galicia, Sres. Académicos, Autoridades, Señoras y Señores, queridos amigos,

Agradezco a la Academia que me conceda el honor de representarla en la toma de posesión del Doctor José Castillo Sánchez como Académico Numerario de la misma. Como también me lo concedió en su ingreso como Académico correspondiente.

Como saben, el Dr. Castillo es un gallego de A Coruña. Ha sido citado trece mil setecientas veintiuna veces (SCOPUS a 28 de Septiembre de 2021) por expertos de todo el mundo, lo que le globaliza como gallego universal.

Es Licenciado y Doctor en Medicina por la Universidad de Santiago de Compostela. Con su tesis doctoral fue pionero en el estudio de las inmunoglobulinas en líquido cefalorraquídeo y creó el banco más importante de España de líquido cefalorraquídeo en aquel momento. Ha sido Director del Departamento de Medicina, Jefe del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Santiago, Director del IDIS (el Instituto de Investigación Sanitaria de Excelencia del Carlos III de Santiago). Siendo, actualmente, investigador del mismo.

Es autor/editor de setenta y cinco libros, cuatrocientos ochenta y cinco artículos científicos en revistas indexadas en el SCI, más de seiscientas comunicaciones a congresos de su especialidad y de doscientas sesenta conferencias y locuciones. Investigador principal de casi cien proyectos de investigación, incluyendo proyectos de la Unión Europea y autor de once patentes en distintas fases de licencia, que han llegado a la clínica. Ha recibido más de treinta premios y reconocimientos a su labor investigadora, clínica y docente, y a la transferencia de tecnología. Es revisor de las mejores revistas especializadas y evaluador de proyectos de las mejores agencias en su área.

Es un gran pintor y además tan prolífico como en su trabajo. Su talla profesional y humana nos hace pensar en los humanistas del Renacimiento, a los cuales admira y de lo cual dan buena cuenta las figuras y las citas de su discurso de entrada en la Academia. Sabe disfrutar de su maravillosa familia, con Isabel (oftalmóloga en el INGO en el grupo de Manuel Sánchez Salorio con el que se profesa una mutua admiración, extendida a toda la familia) y con sus hijos José (ingeniero informático y electrónico) y Bebel (arquitecta), sus sobrinos y ahijados y con sus amigos. También le queda tiempo para viajar alrededor del mundo como viajero cosmopolita que sabe entrar en cada cultura y traer algo que lo enriquece de cada lugar.

No tuvo que ser sencillo construir su familia donde todo ha ido bien, en los años 80 del siglo pasado, en su casa de Maestro Mateo, criar a dos hijos siendo ambos padres médicos dedicados a sus trabajos y sus investigaciones. Isabel me ha contado su historia con la alegría grácil y generosa que la caracteriza, sin darse a sí misma la importancia clave, para que toda esa solidez familiar y esa felicidad sean una realidad. Me ha contado que Tila, la madre de Pepe, ayudaba mucho con los niños en esa época y que siempre fueron una piña con su querido hermano Alfonso recientemente fallecido y su familia; y que su hija Bebel y sus primos “conspiran” secretamente, para que su hijo José, que vive en Brasil, aparezca en las grandes ocasiones dándoles a sus padres unas sorpresas maravillosas. Admirable, pero para ello hay que hacerse admirable, construirse puertas adentro. Estoy segura de que para alguien tan vehemente requiere grandes dosis de compromiso, de amor y de firmeza.

Respecto al discurso de entrada del Dr. Castillo, es un placer para cualquiera leer esta magnífica actualización, contada con sus extraordinarias dotes docentes que le han convertido en el profesor de referencia de sus alumnos.

Dice mucho del ser humano que ingresa como Académico Numerario. Me uno a sus deseos de que sepamos aprovechar la enseñanza de esta pandemia a cuyas víctimas dedica su agradecimiento, lo que entronca con la acción de esta Academia que, desde un primer momento, se activó por la causa de ayudar en la COVID-19. Recuerdo la absoluta dedicación y convicción de nuestro Presidente para que todos apuntásemos, en este tiempo tan difícil, nuestros respectivos conocimientos generando sinergias en las distintas actividades.

Desde la misma introducción, el discurso del Dr. Castillo capta nuestra atención con su lucidez retadora; planteando la sospecha de que el *homo sapiens* ha dejado de ser una especie de éxito y formulando las cuatro preguntas que forman parte de la esencia de la especie humana, que guían el discurso: ¿qué somos?, ¿de dónde venimos?, ¿qué tenemos? y ¿a dónde vamos? Abordándolas con la profundidad del experto neurólogo y la belleza de la mirada del artista que también es.

En el apartado primero, “¿qué somos?”, destacan las magníficas descripciones acompañando a las figuras, como las ciento ochenta áreas corticales de la Figura 7, la migración celular en el desarrollo embrionario de la Figura 14 o la preciosa imagen tractográfica de las fibras de asociación de la Figura 13. Pero dejando abierta la cuestión de cómo a partir de esta complejidad estructural y funcional de conexiones se llega al pensamiento y a la percepción de quienes somos. Igual es porque: *si nuestro cerebro fuera tan sencillo como para poder entenderlo, seríamos tan tontos que, de todos modos, no lo podríamos entender*, tal como él mismo introduce citando a Jostein Gaarder.

Respecto al apartado “¿de dónde venimos?”, nos deja claro que venimos de lejos, desde hace sesenta y cinco millones de años como primates. Los primeros miembros de *Homo sapiens sapiens* datan de entre el año cincuenta mil y el cuarenta mil antes de nuestra era. De esta especie fueron los hombres de



Cromañón, los artistas más antiguos. Destacando que el hombre actual no difiere básicamente ni en capacidad cerebral, ni en postura, del modelo que la evolución había logrado en el hombre de Cromañón. Esto me recuerda lo maravilloso e inquietante de ver, en las pinturas rupestres, obras de artistas de un nivel similar al de cualquier pintor actual.

En la evolución, el cerebro incrementó la tasa metabólica; representa el 2-3% del peso corporal y consume más del 20% de nuestra tasa metabólica total. Pues bien, el Dr. Castillo nos conduce, a través del conocimiento obtenido de los estudios de resonancias magnéticas, a la comparación genético/ambiental en la organización cortical de nuestro cerebro. Describe que tenemos menor determinación genética que los chimpancés, por lo que esta diferencia apunta a un mayor nivel de influencia del entorno en la organización cortical en los humanos. Esta más débil heredabilidad genética es especialmente marcada en las áreas de asociación donde describe que algunos estudios han encontrado una correlación entre los cambios en dichas áreas y los resultados de algunos test cognitivos que reflejan la función intelectual. Esto nos deja un espacio de reflexión sobre la importancia de la educación y del entorno...

Por otra parte, la comparación de los epigenomas de los Neandertales y los de los humanos modernos ha mostrado regiones con diferentes niveles de metilación que son especialmente comunes en genes relacionados con el cerebro. No olvidemos que la metilación de la citosina es un clásico marcador epigenético relacionado con la plasticidad neuronal, una de las especializaciones clave del cerebro humano y que, de nuevo, conectan con la cognición.

Estas características que nos han llevado a diferenciarnos cerebralmente como especie, en la genética y la epigenética, le llevan al Dr. Castillo a plantearse “¿qué tenemos?” Tenemos como especie humana más de 7.857 millones de individuos con

un crecimiento en el año 2020 que ha superado los veinte millones de personas. De mantenerse la misma tendencia, alcanzaremos los once mil millones a finales de siglo. Este crecimiento se está produciendo de forma exponencial con la clara supremacía de Asia, que multiplica por cinco a Europa, como se ve en la estupenda Figura 19 elaborada por el Dr. Castillo.

Este discurso ilustra muy bien cómo este incremento se está asociando con un incremento de las enfermedades del sistema nervioso. La Figura 21 nos muestra su crecimiento con una proporción muy superior al resto de las enfermedades que afectan al ser humano. Las enfermedades neurológicas y psiquiátricas aumentaron un treinta por ciento más que el cáncer, y más del cincuenta por ciento que todas las demás enfermedades entre 1990 y 2015; con más de trescientos millones de personas que sufren depresión, esta es la causa más importante de discapacidad según la OMS. Las enfermedades neurológicas, según destaca el discurso del Dr. Castillo, fueron en 2016 la primera causa de años perdidos por discapacidad y la segunda de muerte (Figura 25), lo cual centra claramente el reto neurológico. Falta, claro está, el impacto de la Covid-19, pero incluso se anticipa un mayor aumento de las enfermedades neuropsiquiátricas en la postpandemia.

En su área de especialización científica, la del ictus cerebral, los datos son críticos: más de cien mil personas presentan cada año un ictus en España, unos ocho millones en Europa; de los cuales, menos del cuarenta por ciento retoman una vida autónoma.

Lamentablemente, la presentación de los síntomas se acompaña de lesiones irrecuperables del sistema nervioso, y las terapias regeneradoras siguen siendo utopías. En este contexto, el Dr. Castillo trabaja desde sus inicios en el diagnóstico de zonas cerebrales isquémicas, todavía asintomáticas y recuperables, para poder establecer tratamientos efectivos previos a la des-

trucción del parénquima cerebral. Con su equipo, muy especialmente con el prematuramente fallecido Dr. Miguel Blanco, creó en su servicio una unidad de detección y tratamiento precoz del ictus de referencia en España.

Su investigación ha dado los frutos antes descritos, que se recogen en los correspondientes artículos científicos citados por expertos de todo el mundo en casi catorce mil referencias. Se integra actualmente en el proyecto PRETORIAN en que tenemos el gusto de colaborar varios académicos de esta Academia de Farmacia. Además de esto le estamos especialmente agradecidos en nuestro grupo de investigación Biofarma, heredado de la Dra. Cadavid (compañera del selectivo universitario de José Castillo), porque nos ha permitido compartir nuestro sueño de farmacólogos y acompañarle en el estudio de un nuevo mecanismo terapéutico en el ictus, descubierto en su grupo en una prueba de principio en pacientes y con un fármaco descubierto en el nuestro.

Por último, en el apartado de “y a dónde vamos” reflexiona, en una especie de ensayo de “metafísica basada en la evidencia”, sobre cómo combinar ciencia y mística, siguiendo a Mosterín: un equilibrio entre ambas, en el que la ciencia sin mística corre el riesgo de quedarse en una simple gimnasia metodológica, y la mística sin ciencia lleva al autoengaño y la superstición. Esa búsqueda esperanzada y amorosa es precisamente la propuesta por la teología de uno de nuestros grandes teólogos actuales, el Dr. Andrés Torres Queiruga, gallego también.

En fin, el Dr. Castillo nos regala una pieza viva de medicina humanística con unas imágenes únicas que reflejan la realidad de nuestro entorno, adaptadas al castellano.

Por último, en esta época de reflexión en la labor a realizar desde las Academias, yo quisiera pedirle su ayuda para resi-

tuar y potenciar el valor de esta Real Academia de Farmacia en el siglo XXI, con su extraordinaria capacidad, su conocimiento y su talento. Como lo hice en su entrada en la Academia como Académico correspondiente, me gustaría destacar aquí la poesía de Fernando Pessoa enmarcada en su sala de reuniones, porque es una buena definición de su carrera y de su persona:

*Para ser grande, sé integro: nada  
tuyo exageres ni excluyas.  
Sé todo en cada cosa. Pon cuanto eres  
en lo mínimo que bagas.*

A eso nos dirigimos, y tener al Dr. Castillo a bordo hace más grande a nuestra Academia para conseguirlo.