



ACADEMIA SNC PHARMA



NEUROLOGÍA

[INTRODUCCIÓN]

CORTESÍA DE



El lector tiene entre sus manos la sexta edición de *Neurología*, un texto que ha cumplido en las ediciones anteriores el objetivo de ser un referente en la docencia básica de esta especialidad en lengua española a ambos lados del Atlántico.

La primera edición, de 1994, se debió a la iniciativa de don José Antonio Dotú (editorial Doyma) a quien nunca agradeceré bastante aquel primer impulso y su generosa confianza. La idea que inspiraba aquel proyecto era la de ofrecer un libro docente intermedio entre los textos de patología médica, con su sección dedicada a la neurología, y los grandes tratados apropiados para especialistas. En resumen, un libro que pueda acompañar a un estudiante avanzado o a un graduado que inicia su formación especializada, y también a especialistas en otras disciplinas que quieran disponer de un texto neurológico de consulta básico. Esto ha obligado en todas las sucesivas ediciones a seleccionar bien la información nueva que aparece en avalancha continua, para mantener el libro en unas dimensiones relativamente reducidas.

Creo que algunas de las ideas que expresé en los prefacios de las ediciones anteriores siguen siendo perfectamente válidas. Por ejemplo, la importancia de los primeros capítulos del libro sobre la anamnesis, la exploración y algunos grandes síndromes. A pesar de los impresionantes avances en las técnicas de diagnóstico, sobre todo por la imagen, la orientación clínica adecuada del problema del paciente neurológico por la anamnesis y la exploración siguen siendo esenciales. No hay que olvidar que todavía muchos síndromes o enfermedades neurológicas dependen para su diagnóstico exclusivamente de la clínica, puesto que cursan con exámenes complementarios normales, como, por ejemplo, la migraña y las demás cefaleas primarias, las neuralgias esenciales (del trigémino y otras), el vértigo posicional paroxístico benigno, las epilepsias idiopáticas, diversos trastornos del sueño y muchas enfermedades neurodegenerativas en sus comienzos. El examen clínico sigue siendo la base para apreciar el efecto de la mayoría de los tratamientos. Además, una buena parte del progreso que la genética y otras técnicas han hecho en la desmembración y en el refinamiento nosológico de muchas enfermedades hereditarias, como las distrofias musculares, las ataxias, las polineuropatías o las demencias frontotemporales, se ha logrado gracias a la minuciosidad y precisión de los clínicos, que han definido previamente los fenotipos que se deben estudiar. Todavía muchos de los progresos futuros se basarán en la correlación de la clínica con la neuropatología o la genética.

Otra idea que me parece totalmente vigente es la necesidad de que los médicos, en su formación en una especialidad, estudien un texto de la primera a la última página. Esta idea no es nada popular. Los jóvenes, apremiados por la urgencia y la inmediatez, buscan información comprimida inmediata y guías para una actuación resolutive y muchas veces totalmente irreflexiva, sin llegar a comprender muy bien las razones o fundamentos de sus decisiones, resultado de la fijación auto-

mática a los famosos «protocolos». Y si necesitan algo más en detalle hacen clic en PubMed. Sin embargo, en mi opinión, es imprescindible que todo médico que inicia su formación en una especialidad, en este caso Neurología, y aspira a una preparación sólida, adquiera su cuerpo de doctrina básico y bien estructurado estudiando un libro.

Este libro mantiene la estructura básica de las ediciones anteriores pero con varias novedades. Se mantiene la edición a todo color para facilitar la atención y la lectura. La creación, para la quinta edición, de un sitio en la red al que se pudo pasar mucha información del texto, por ejemplo tablas y cuadros, así como iconografía adicional y toda la bibliografía, permitió liberar espacio para mejorar el texto. También dicho sitio web se ha mantenido para la presente edición.

Algunas novedades son las siguientes: además de la revisión completa del texto, las tablas y los cuadros, se han renovado muchas figuras, se han añadido varios algoritmos de decisión, la bibliografía es nueva casi en su totalidad, y se han añadido más casos para diagnóstico y vídeos. También se ha revisado la autoevaluación, reduciendo las opciones de respuesta a cuatro.

Se han añadido cuatro capítulos nuevos, tres sobre temas de gran actualidad y expansión (las encefalitis autoinmunes, las enfermedades priónicas y las enfermedades mitocondriales) y un cuarto de orientación práctica sobre las complicaciones neurológicas de las enfermedades sistémicas y metabólicas adquiridas.

El prefacio de la primera edición fue redactado desde mi despacho en el Hospital de Cruces en Baracaldo, una ciudad del cinturón industrial de la ría de Bilbao, entonces en pleno declive por la crisis siderúrgica y naval. Me permití apostar que con el esfuerzo de todos se remontaría la situación y que aquel primer texto, que nació en malos momentos de grave crisis económica y social, podía ser nuestra modesta aportación de trabajo y confianza en un futuro mejor. Así ha sido, afortunadamente, y creo que debemos seguir confiando en las futuras generaciones.

Este es el momento de que nuevamente agradezca a todo el personal del Servicio de Neurología del Hospital de Cruces, que he tenido el privilegio de dirigir desde sus comienzos y durante más de 40 años, por toda su ayuda, fidelidad y profesionalidad. Quiero extender mi gratitud al Departamento de Neurociencias de la Universidad del País Vasco, en cuyo seno hemos desarrollado los neurólogos toda nuestra actividad docente.

Deseo manifestar también mi agradecimiento a todos los autores de las ediciones anteriores y a los que se han incorporado a esta. Especial mención merece el personal de Elsevier implicado en esta edición, por su excepcional maestría y eficacia para mejorar nuestros textos originales.

Creemos que, con todas las novedades que he mencionado, este libro está en condiciones de satisfacer los intereses de sus posibles lectores y a ellos se lo dedicamos, con la esperanza de que responda a sus expectativas.

Este libro se ha escrito para acompañar a los estudiantes o médicos que se inician en el estudio de la neurología, no para expertos en esta especialidad médica.

En estos tiempos acelerados de la electrónica y la Web, el acceso a la información universal es instantáneo, una gran ventaja y una inevitable tentación para los jóvenes. Sin embargo, yo sigo pensando que no se debe confundir formación e información. La primera exige una cierta metodología, un orden y una constancia que no se cultivan con el clic ocasional en PubMed. Todavía creo que en su primera etapa de la residencia, un aspirante a especialista, neurólogo o de otro campo, debe estudiar sistemáticamente un texto de referencia que le proporcione un cuerpo de doctrina estructurado sobre el que incorporar nuevos avances, en el que introducir nuevas fichas y del que eliminar las anticuadas. Es más, sigo pensando que algunas miradas al pasado continúan siendo enriquecedoras, pues, al enseñarnos de dónde venimos, nos aclaran el presente y quizá nos iluminan algo el futuro. No me imagino a un aspirante a filósofo que pretenda formarse «picoteando» en Google en lugar de sentarse a estudiar y digerir los libros de los clásicos.

En esta introducción se ofrecen algunas reflexiones sobre el nacimiento y desarrollo de la neurología. Es conveniente señalar que no es lo mismo elaborar una panorámica del desarrollo y contenido doctrinal de una especialidad, lo cual tiene validez universal, que reflejar la situación actual o vaticinar el futuro del ejercicio profesional de esa especialidad, que viene condicionado por diferencias históricas, sociales y económicas, dando lugar a situaciones totalmente heterogéneas de unos países a otros.

Origen de la neurología. Antecedentes remotos

Obscura textura, obscuriores morbis, functiones obscurissimae.

Giovanni Fantoni, 1675

En esta famosa sentencia se sintetiza la imagen negativa dominante que se tenía de la anatomía, la fisiología y la nosología del sistema nervioso en el siglo XVII. Desde entonces, algo hemos progresado.

La neurología es la rama de la medicina que se ocupa del conocimiento de las enfermedades del sistema nervioso. ¿Cuándo tomaron conciencia los sabios y médicos de que algunos padecimientos tenían su origen en el sistema nervioso y más en concreto en el cerebro? Si uno lee a Hipócrates en su obra sobre el «mal sagrado» (la epilepsia) concluiría que las ideas estaban muy claras desde hace siglos, al menos para él, porque escribe: «Conviene que la gente sepa que nuestros placeres, gozos, risas y juegos no proceden de otro lugar sino del cerebro, y lo mismo las penas y las amarguras, sinsabores y llantos. Y por él precisamente razonamos e intuimos, y vemos y oímos, y distinguimos lo feo, lo bello, lo malo, lo agradable y lo desagradable [...]. También por su causa enloquecemos y deliramos, y se nos presentan espasmos y terrores, unos de noche y otros

por el día, e insomnios e inoportunos desvaríos, preocupaciones inmotivadas y estados de ignorancia de las circunstancias reales, y extrañezas. Y todas estas cosas las padecemos a partir del cerebro, cuando este no está sano. Sino que se pone más caliente de lo natural, o bien más frío, o más seco o sufre alguna otra afección contraria a su naturaleza».

Hipócrates no solo intuyó que el cerebro es la sede de todas nuestras funciones «superiores» normales y más complejas, como el juicio y el sentido ético, sino que hace un catálogo razonado de los principales trastornos neuropsiquiátricos, pues por causa de los trastornos cerebrales enloquecemos (la base de la psiquiatría), tenemos espasmos (que bien pueden ser temblores o crisis convulsivas), estados de ignorancia de la realidad y extrañeza (alucinaciones, delirios y demencias en el lenguaje actual). Por si fuera poco, atribuyó todo eso a causas naturales, no a influencias divinas o sobrenaturales. Dice Hipócrates: «Padecemos esas enfermedades cuando el cerebro se pone más caliente de lo normal [es decir, una inflamación o una hemorragia en la terminología actual] o más frío o más seco [un infarto o una atrofia degenerativa, diríamos ahora]».

Con el contenido de esos dos párrafos como piedras angulares, es decir, la localización de las funciones superiores en el cerebro y la relación entre los síntomas y la patología (con sus causas naturales), los seguidores de Hipócrates ya podrían haber comenzado a edificar la nosología neurológica clínico-patológica muchos siglos antes de Sydenham, Romberg, Erb, Oppenheimer, Charcot, Dejerine, Jackson, Gowers, etc. Sin embargo, no fue así. ¿Qué condujo al oscurantismo medieval que no comenzó a aclararse hasta bien entrado el Renacimiento?

Las influencias negativas fueron a un tiempo filosóficas y religiosas. Unas y otras establecieron doctrinas escolásticas inamovibles con terribles castigos para los díscolos librepensadores. Una influencia negativa sin duda muy poderosa por la enorme autoridad de quien la formuló fue la idea de Aristóteles de localizar la mente en el corazón y considerar el cerebro un órgano frío, refrigerador de la sangre y sin mayor interés. La prohibición de la disección de los cadáveres impidió el desarrollo de la anatomía normal y de la patológica. Si los médicos hubieran podido comprobar en la autopsia lo que sugería Hipócrates y hubiesen podido comparar el cerebro normal con los cambios en su naturaleza cuando está enfermo, no hubiéramos tenido que esperar nada menos que hasta el Renacimiento para avanzar en el conocimiento de las enfermedades neurológicas, y de todas en general.

El acuerdo es casi unánime y en ello insistió Spillane, al considerar que los tres grandes clásicos que más contribuyeron al primitivo conocimiento de los padecimientos neurológicos y a las bases anatómicas del sistema nervioso fueron Galeno, Vesalio (que fue un seguidor galenista) y Willis.

Es a partir de Sydenham, ya en el siglo XVIII, cuando Lain-Entralgo marca el comienzo de la «centuria nosográfica», que llega a nuestros días. Esa nosografía es posible por la convergencia progresiva de los conocimientos que previamente son adquiridos de manera independiente. La electricidad y su aplicación a la fisiología del sistema nervioso durante el siglo XVIII, las observaciones clínicas y la anatomía patológica. En realidad,

tanto la anatomía normal como la patológica del cerebro solo fueron posibles con suficiente fiabilidad cuando se aprendió a endurecerlo en alcohol antes de disecarlo, ya a finales del siglo XVIII.

El floreciente siglo XIX

El interés por el cerebro y las enfermedades nerviosas sufrió un fuerte impulso a partir del siglo XIX. Ese desarrollo no se debió solo al empirismo puramente médico citado anteriormente, sino que hay que añadirle un fuerte componente filosófico que explica el interés por el cerebro y sus enfermedades. Las corrientes ilustradas y el positivismo en filosofía favorecieron que el cerebro y sus funciones pasasen a ser objeto del máximo interés, con la cuestión crucial de la localización de las funciones mentales superiores. Ya se pone en duda el concepto de «las potencias del alma espiritual». El dualismo cartesiano está en crisis. Volvemos a Hipócrates, el cerebro es el asiento de todas las funciones mentales. Ya lo había dicho también Huarte de San Juan.

La frenología nació con esa misma idea localizadora, aunque acabó siendo un espectáculo de los salones galantes donde a las señoritas de la buena sociedad se les medía el cráneo para adivinar su personalidad según absurdos topogramas de las funciones cerebrales reflejadas en la forma del cráneo. Sin embargo, no cabe duda de que en su origen, impulsada por médicos que eran grandes anatomistas (Spurzheim y Gall), la frenología contribuyó mucho al súbito interés por el cerebro que surgió de manera general en los primeros años del siglo XIX en toda Europa. Es unánime considerar que la «localización del lenguaje» (en realidad del habla) fue el primer gran triunfo del pensamiento frenológico. Previamente, otros autores, como Bouillaud o Dax, ya habían presentado pruebas de la pérdida del lenguaje con las lesiones en el hemisferio cerebral izquierdo, que no habían tenido gran audiencia. Todo cambió cuando Pierre P. Broca obtuvo en la autopsia el cerebro de M. Leborgne, conocido como M. «Tan» porque era la única sílaba que repetía estereotipadamente, y lo presentó ante la Sociedad de Antropología de París.

Se podría decir que durante la primera mitad del siglo XIX todavía los conocimientos anatómicos tanto normales como patológicos, la incipiente neurofisiología y las observaciones clínicas caminaron en paralelo, con escasa relación entre ellas. Los atlas patológicos de la época muestran imágenes precisas con reproducciones admirables de las lesiones del sistema nervioso, pero como observaciones casuísticas. Las láminas van acompañadas de breves notas con los síntomas o signos del paciente antes de fallecer o incluso sin ninguna alusión a la clínica.

Es opinión unánime que el gran impulsor de la correlación clínico-patológica en las enfermedades neurológicas fue Charcot. Y no solo con la neuropatología macroscópica, sino también con la histología, pues fue un pionero en introducir el examen microscópico. No se puede olvidar en este punto la importancia e influencia de Duchenne de Boulogne, dado que fue el introductor de la biopsia muscular y de la correlación clínico-patológica en las enfermedades neuromusculares. Charcot lo distinguió reconociéndolo como uno de sus maestros.

No obstante, la idea del «método anatomoclínico», como el propio Charcot lo denominó, ya era incipiente en los atlas anatomopatológicos antes mencionados y en otros autores. Charcot

hizo otra contribución metodológica igual o más importante, que se puede llamar la introducción del concepto de «historia natural» de los procesos patológicos, el verdadero soporte, hasta la llegada de la etiología, de las especies morbosas o las enfermedades neurológicas. Y esto lo intuyó Charcot muy pronto observando la inmensa población asilada de por vida en la Salpêtrière, lo cual le permitía las observaciones clínicas a largo plazo y por tanto describir su evolución hasta la autopsia. La obra de Charcot no se basa en una observación momentánea en un paciente, sea crónico, agudo o terminal, sino en un examen repetido, un seguimiento que da idea de la evolución natural del proceso con todas sus variedades.

Estas reflexiones sobre la influencia extraordinaria de Charcot en el origen de la neurología son pertinentes porque, contrariamente a lo que se suele decir, la neurología no nació de la psiquiatría. Charcot no era un alienista, sino un *medecin des hopitaux* (un internista) y profesor de Anatomía Patológica antes de interesarse por las enfermedades del sistema nervioso. Y lo mismo que él, los demás pioneros de la neurología en el resto de Europa.

En un plano diferente, por encima de la semiología y sus bases anatómicas, se sitúa el pensamiento de Hughlings Jackson, el primero que, en opinión de muchos autores, intentó una reflexión filosófica sobre el cerebro humano y su evolución. Desde una perspectiva materialista y darwinista —el cerebro es una máquina sensitivomotora de complejidad creciente—, Jackson abrió el camino a la investigación sobre la mente humana que todavía no ha resuelto la moderna neurociencia cognitiva.

Semiología neurológica

La exploración neurológica, tal como hoy la entendemos, no se estableció hasta bien entrado el siglo XIX. Previamente, las descripciones neurológicas eran visuales. Los médicos no tocaban a sus pacientes. Charcot decía de sí mismo «*je suis un visuel*». Parkinson identificó a tres de los seis pacientes de su famosa monografía *The Shaking Palsy* en la calle. Esa dependencia fundamental de la observación visual para identificar las características de los pacientes al margen de toda exploración física estaba en parte apoyada en que ni la palpación clásica ni los dos grandes avances de la propedéutica de la época, la percusión de Auenbrugger y la auscultación de Laënnec, eran aplicables al sistema nervioso y, en concreto, al cerebro. La semiología neurológica no se haría de poder palpar, percudir o auscultar directamente el propio cerebro, sino de una vía más compleja y difícil, la de analizar los trastornos de sus funciones. Y eso tardó varios años.

Poco a poco, a lo largo de la segunda mitad del siglo XIX, se va estableciendo el examen neurológico sistemático tal y como ahora lo entendemos: estado de vigilancia, lenguaje, visión, fuerza, movilidad, sensibilidades, coordinación, equilibrio, etc. Se podrían citar varios tratados sobre la semiología neurológica de finales del siglo XIX, pero creo que la obra magna en este campo es la *Semiologie des affections du système nerveux* de Dejerine. Es de notar que el propio Dejerine llamó la atención sobre los excesos del barroquismo en la exploración neurológica, que la oscurecían y la complicaban con detalles nimios a los que llamó «*poussière des symptômes*», invitando a dejarlos de lado y hacer uso de los exámenes complementarios indicados.

¿Cuánta de esa semiología clásica está vigente? Creo que toda, contrariamente a lo que se suele decir. Es cierto que no toda ella es necesaria en el momento actual para llegar a un

diagnóstico, sobre todo en determinadas situaciones. En un paciente con un déficit neurológico agudo sospechoso de un ictus, se puede uno conformar sin más refinamiento semiológico con que si tiene una hemiparesia con disfasia la lesión estará en el territorio de la cerebral media izquierda, si tiene hemianopsia homónima será en el de la cerebral posterior y si tiene ataxia y diplopía será en el territorio basilar, para pasar sin más a pedir las pruebas de imagen con la seguridad de que confirmarán, probablemente, el diagnóstico topográfico. No obstante, si el médico no añade muchos otros datos semiológicos y funcionales a su examen del paciente, no podrá evaluar el resultado del tratamiento.

No se puede confiar a ninguna máquina el diagnóstico preciso de una afasia, de un trastorno de la memoria o de cualquier función cerebral superior, el juicio, la introspección o el comportamiento social. Ni siquiera el balance muscular, el equilibrio o la marcha. Sigue siendo clínico el diagnóstico de los movimientos anormales y la apreciación de los efectos de los fármacos. Ante un paciente con un síndrome de Guillain-Barré en urgencias, un vértigo posicional, una parálisis facial aguda, una migraña con aura, una cefalea tensional o en racimos, etc., no se debe esperar mucha ayuda externa para realizar el diagnóstico y tomar decisiones terapéuticas. Y se podrían poner otros muchos ejemplos.

Evolución de la neurología en la primera mitad del siglo xx. Años difíciles

A la par que se enriquecía la semiología clínica, se fue refinando la capacidad de estudio histológico del sistema nervioso. En esta faceta, la aportación española de Simarro, Cajal y su escuela, Achúcarro y del Río Ortega, y otros muchos fue decisiva, junto con las de otras escuelas europeas (Alzheimer, Nissl, Bielschowsky, Golgi, Dejerine, etc.) para poder individualizar las diferentes poblaciones celulares del sistema nervioso, neuronas y glía, en condiciones normales y patológicas. Con esos dos instrumentos, la semiología clínica y la neuropatología, la neurología caminó durante varias décadas a la espera de que nuevas aportaciones científicas permitieran su desarrollo. Así se fueron añadiendo las pruebas bioquímicas y bacteriológicas de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR), los instrumentos para medir las actividades eléctricas del sistema nervioso central y periférico, y las exploraciones de imagen, que inicialmente fueron las cruentas de contraste ya en desuso (mielografía, neuromiografía, ventriculografía).

A pesar de todo ello, hacia la mitad del siglo xx la neurología clínica pasó una cierta crisis en todo el mundo, estrangulada en medio del triángulo de la medicina interna, la psiquiatría y la neurocirugía, especialidades que parecían por entonces más pujantes. Y esto fue así tanto en los países con sistemas sanitarios liberales como en los de base estatal. En España, por ejemplo, las unidades de neurología no se abrieron en los hospitales de la seguridad social hasta los años sesenta o setenta. Uno de los argumentos más utilizados para minusvalorar la neurología era su falta de eficacia terapéutica, como si la medicina o la psiquiatría de la época obraran milagros, por no hablar de los resultados neuroquirúrgicos. Ese argumento falaz del nihilismo terapéutico todavía se escuchaba en esas décadas. No cabe duda de que la actitud de algunos neurólogos demasiado académicos, encerrados en su torre de marfil,

dedicados a la correlación clínico-patológica decimonónica (la *neurologie formolée*, como la bautizó Moreau, uno de sus más ácidos críticos), contribuyó a la imagen negativa de la neurología.

Consolidación de la especialidad a finales del siglo xx

La situación de la neurología en el concierto de las demás especialidades médicas cambió drásticamente en las últimas décadas del siglo xx. Muchos factores influyeron en ello. En mi opinión, el más importante fue el acercamiento de la neurología y los neurólogos a sus raíces, que no son otras que las de la medicina en general, para poder diagnosticar y tratar las enfermedades infecciosas, vasculares, inmunológicas o metabólicas.

La gran revolución del diagnóstico por la imagen (tomografía computarizada y resonancia magnética) y el impulso a la investigación (p. ej., la «Década del Cerebro»), así como la introducción de los nuevos fármacos para el tratamiento de la migraña, de las epilepsias, de la enfermedad de Parkinson, de la esclerosis múltiple, del síndrome de Guillain-Barré, de la miastenia y otras enfermedades neuromusculares, de algunos trastornos del sueño o de la enfermedad de Alzheimer, colocaron la neurología en un lugar destacado entre las especialidades médicas. La implicación de los neurólogos en la atención a los pacientes urgentes y críticos, y muy en particular la creación de las unidades de ictus y la introducción de la trombólisis, han sido hitos fundamentales en la consolidación de la neurología como una especialidad con amplia base terapéutica y la superación definitiva de la crisis de las décadas precedentes. Un paso decisivo en este devenir de la neurología ha sido la creación de unidades multidisciplinarias en los hospitales que aglutinan y permiten cooperar a neurólogos, psiquiatras, neurocirujanos, anestesiólogos, neurofisiólogos, rehabilitadores, etc.

Formación del neurólogo

De lo señalado en los párrafos anteriores se deduce fácilmente que la formación del neurólogo va a tener varios apoyos fundamentales. Por un lado, deberá dominar «el método clínico neurológico», la habilidad fundamental para explorar al paciente siguiendo las reglas del arte clásico. Por otro, deberá tener una sólida base de conocimientos de la medicina general o interna. Asimismo, deberá adquirir los elementos básicos de la neurociencia, de cuyos progresos se nutrirá en el futuro. Y por último, «no solo de pan vive el hombre»; no será solo el dominio del método clínico y la sólida formación en medicina general o en neurociencia lo que hará del neurólogo un buen médico. Se puede ser un gran especialista pero un mal médico si se carece de las cualidades fundamentales que adornan a la persona que se acerca, para ayudarlo, a su semejante enfermo y que es preciso adquirir a través de las humanidades y de la bioética.

La semiología clínica es aún esencial en el diagnóstico de numerosas enfermedades o trastornos neurológicos, puesto que su base estructural, bioquímica e histológica escapa a las pruebas paraclínicas de diagnóstico. Este predominio de la semiología y del método clínico en neurología se pone bien de manifiesto cuando se trata de emitir el diagnóstico más importante y trascendente que existe, el de la *muerte cerebral*, que sigue siendo un diagnóstico clínico neurológico que ninguna

prueba paraclínica puede sustituir, si acaso complementar. Esta dependencia del diagnóstico de la semiología clínica es uno de tantos aspectos diferenciales de la neurología con respecto a otras especialidades médicas. Se pueden tener cefaleas insufribles, una grave epilepsia o una enfermedad neurodegenerativa, por citar solo algunos ejemplos, al tiempo que todas las pruebas bioquímicas, neurofisiológicas o de imagen actualmente a nuestro alcance son normales. Por el contrario, no se puede tener una grave afección hepática, renal o cardiorrespiratoria sin que eso se pueda objetivar y aun medir en las baterías de análisis, en el electrocardiograma, en la gasometría o en otras pruebas funcionales. Así pues, muchos diagnósticos neurológicos se basan todavía en las habilidades clínicas, lo cual requiere mucho entrenamiento y experiencia. Los que acumulamos ya suficientes años de docencia de residentes constatamos con cada promoción la gran diferencia que hay entre el breve tiempo (unos meses) que tardan los residentes de otras especialidades médicas en sentirse seguros al identificar los problemas de sus pacientes, y los varios años que los aspirantes a neurólogos necesitan para estar seguros de sus observaciones clínicas, simplemente de hacer e interpretar bien (propedéutica y semiología) el examen neurológico. Quienes sientan vocación neurológica deberán asumir como premisa básica que han de ser excelentes clínicos, no solo buenos intérpretes de exploraciones complementarias.

Además, si un neurólogo va a tratar ictus, con todas sus raíces en la medicina interna (diabetes, hipertensión arterial, cardiopatías, problemas de coagulación, etc.); se va a enfrentar a enfermedades autoinmunes e infecciosas, y va a ser llamado a ayudar a sus colegas en urgencias, en la unidad de cuidados intensivos y en la sala de partos, o después de un trasplante, no podrá nunca dejar de tener una sólida formación general en medicina y deberá estar atento a los avances que en ella se produzcan. Un especialista, neurólogo o de cualquier otra disciplina, se justifica por su capacidad de cooperar y aportar algo al paciente y a sus colegas. Lo contrario fue calificado de «animal peligroso», aquel al que, aislado del resto del mundo, encerrado en su torre de marfil, interesado solo en la fisiopatología de un signo neurológico esotérico, se puede aplicar el terrible aforismo de que «sabe tanto de tan poco que no sabe nada de nada».

Formación neurológica del médico de familia

La formación neurológica de todos los médicos comienza durante su etapa de estudiante; sin embargo, nadie ha conseguido encontrar la manera de que los estudiantes de medicina, en general, superen la famosa «neurofobia». El estudio de las enfermedades neurológicas se les hace muy cuesta arriba por la complejidad de sus bases anatomofisiológicas, la riqueza de la semiología y la amplitud de la terminología.

Todo ello no facilita la formación neurológica de los médicos generales o de familia. Para la mayoría de ellos, las breves semanas que durante la licenciatura (grado) y el rotatorio de su residencia pueden pasar (no siempre) en un servicio de neurología no alcanzan ni siquiera para consolidar las habilidades manuales de la exploración neurológica básica. No es de extrañar, por tanto, que los médicos de familia respondan en todas las encuestas que es ante un paciente con un problema neurológico cuando se sienten más inseguros para orientarlo correctamente. No veo fácil que ningún avance en las técnicas didácticas, ni con apoyo audiovisual o electrónico, pueda sustituir lo que es un problema

de tiempo, el mismo que más tarde, durante su práctica en los masificados ambulatorios o centros de salud, van a echar tanto de menos todos los protagonistas de cualquier acto médico, ya se trate del paciente, el médico de familia o el especialista. Creo que solo con una relación muy fluida entre el médico de familia y el neurólogo que comparten pacientes y con una formación continuada a largo plazo se puede paliar la insuficiencia de la mayoría de los médicos de familia en su formación neurológica.

Superespecialización y práctica neurológica actual

En las últimas décadas, la asistencia neurológica ha ido saliendo del ámbito cerrado de los servicios en los grandes hospitales hacia los hospitales comarcales y las consultas de atención primaria. Con ello se va definiendo la figura de un neurólogo general que atiende en un primer nivel extrahospitalario la gran demanda de los procesos más frecuentes de consulta, mientras que los neurólogos hospitalarios se superespecializan en áreas concretas, lo que tiene grandes ventajas para el progreso tanto asistencial como docente y de investigación, pero también el inconveniente de la dispersión de la especialidad.

En muchos países, la asistencia extrahospitalaria, e incluso la hospitalaria, salvo la de los grandes hospitales docentes o universitarios, está en manos de la iniciativa privada; no así en España, donde sigue proporcionándose, salvo excepciones, por neurólogos asalariados del sistema de sanidad público. En cualquier caso, desde el punto de vista del desarrollo de la especialidad, la descentralización hospitalaria de la asistencia neurológica ha producido cambios muy importantes que se traducen en tensiones de intereses profesionales y en tendencias de asistencia para el futuro que van a modificar profundamente el modo de ejercer la especialidad.

Los neurólogos hospitalarios se superespecializan en áreas concretas que no siempre responden a necesidades asistenciales sino a intereses particulares, sean estos académicos, de investigación o económicos. En los países más desarrollados hemos llegado al extremo de poder dedicar neurólogos a una única enfermedad. Esta evolución desmembradora de la especialidad como un todo es tanto más fuerte cuanto mayor es el nivel asistencial de los hospitales, donde mayoritariamente se forman los especialistas del futuro, los cuales, paradójicamente, solo en una pequeña proporción se podrán incorporar, a su vez, a un gran servicio con subespecialidades, pues la gran mayoría tendrán que ejercer la especialidad como neurólogos generales. Sospecho que este mismo proceso ocurre en casi todas las especialidades médicas y, por supuesto, quirúrgicas. Sin embargo, dada la amplitud natural de la neurología como especialidad, me temo que será entre los neurólogos donde los riesgos de desmembración y las tensiones internas entre intereses dispares serán mayores.

Grandes progresos y desafíos. La neurología del futuro

Es difícil hacer predicciones... especialmente sobre el futuro.

Yogi Berra y N. Bohr

Es muy difícil vaticinar los métodos de diagnóstico y tratamiento para las enfermedades neurológicas de los que dispon-

dremos en los próximos años. Pero una cosa es segura, y es que la demanda de asistencia neurológica, pública o privada, no hará sino aumentar en los años venideros, por la prevalencia creciente de las enfermedades neurológicas. Así lo estiman los últimos análisis del GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. A pesar de la reducción de la mortalidad por ictus y enfermedades infecciosas, la carga de las enfermedades neurológicas ha crecido sustancialmente en todo el mundo en los últimos 25 años. Las enfermedades neurológicas son el grupo principal entre las causas de años de vida con incapacidad y la segunda causa de mortalidad (16,8%). Las previsiones no son halagüeñas, por la evolución demográfica en los países desarrollados y por las dificultades para proveer servicios adecuados en los países atrasados.

Al neurólogo del futuro le inundarán los avances estrictamente neurocientíficos, en patología molecular, neurodegeneración, bioquímica, genética, inmunología, etc., que, probablemente, cambiarán la nosología actual. Sin entrar en detalles, el panorama global que se adivina es el de la desmembración de muchas de las entidades actuales de la mano de las disciplinas básicas. Es lo que ha ocurrido a través de la genética con la enfermedad de Parkinson, con las demencias frontotemporales o con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. ¿Cuántas variedades patogénicas o inmunológicas de esclerosis múltiple quedan por describir con su correlato de un diferente pronóstico y tratamiento? Ya hemos aprendido eso en la miastenia *gravis*, en las encefalitis autoinmunes o en la polirradiculoneuritis inflamatoria.

El gran desafío lo constituyen, sin duda, las que llamamos *enfermedades neurodegenerativas* y en particular las del sistema nervioso central. De la mano de la genética, de la neuropatología y de la patología molecular, estamos ahora fascinados por el denominador común de muchas de ellas: el plegamiento y depósito de proteínas anormales. Para que el atractivo sea aún mayor, existe la fundada sospecha de que esas proteínas anormales se comportan como partículas, si no infectivas, al menos inductoras por autopropagación del proceso patológico en el cerebro («propagomas») (v. más adelante).

Muchos esfuerzos de la investigación actual van encaminados a la detección de esas proteínas, bien sea en el LCR, bien en el propio cerebro, por ejemplo mediante tomografía por emisión de positrones (neuroimagen molecular), y quién sabe si en el futuro en la sangre. Disponer de esos marcadores de diagnóstico molecular suficientemente fiables y en el contexto clínico o genético apropiado puede ser el cambio de paradigma más importante en el diagnóstico de las enfermedades neurológicas neurodegenerativas. Ya no se esperará a una presentación clínica, sino que será posible un diagnóstico anticipado, una o dos décadas antes de que la degeneración proteica, seguida de la lesión sináptica y de la muerte neuronal, empiece a producir los primeros síntomas. Cuando el cerebro acumula suficiente basura proteica y ha sufrido tanto daño neuronal como para que los síndromes tradicionales sean floridos y los exámenes complementarios de imagen resulten significativos, queda poco margen para el tratamiento patogénico, probablemente solo para el sintomático. Pero la llegada de un tratamiento precoz eficaz, por ejemplo una terapia antiamiloide mediante anticuerpos monoclonales o inhibición de su síntesis patológica, daría lugar a una práctica neurológica predictiva, personalizada y preventiva en la enfermedad de Alzheimer, la más frecuente de las enfermedades neurodegenerativas.

Neurodegeneración y teoría priónica

Este es, probablemente, uno de los nodos más candentes de la neurología actual. La hipótesis del prion, o partícula proteica infecciosa, que nació para explicar las enfermedades espongiformes transmisibles, se ha convertido en el paradigma para unificar la patogenia de muchas otras enfermedades neurodegenerativas. La idea básica es que la causa específica de esas enfermedades es el plegamiento anormal de una proteína, la cual sirve de semilla para la agregación de la proteína normal adyacente y la propagación de la neurodegeneración y de la enfermedad por el sistema nervioso. Para estas proteínas anormales propagables, dado que no son necesariamente infecciosas, se han propuesto otras denominaciones, como *partículas proteicas nucleantes*, *propagomas*, etc.

Las pruebas de laboratorio, *in vitro* y en animales transgénicos, son definitivas a favor de que la transmisión del plegamiento proteico anormal y la neurodegeneración se pueden hacer de célula a célula (entre neuronas) siguiendo un modelo similar al prion. Según Stanley Prusiner, la α -sinucleína de la atrofia multisistémica tiene todas las características para ser considerada un nuevo prion, no así la de la enfermedad de Parkinson; sin embargo, esta propuesta de Prusiner ha sido seriamente criticada, aunque ya lo fue la teoría del prion original, considerada una herejía biológica.

Por ahora, salvo en las encefalopatías espongiformes relacionadas con la PrP resistente, no se han aportado pruebas de que se haya producido transmisión entre humanos. Sin embargo, hay sospechas de que eso pueda ser posible. Por un lado, los injertos tisulares embrionarios implantados en pacientes con enfermedad de Parkinson presentaron al cabo de varios años, en el estudio *post mortem*, lesiones histológicas propias de la enfermedad, como si esta hubiera sido transmitida del huésped al injerto. Por otro lado, algunos pacientes receptores de hormona del crecimiento contaminada con el prion presentaron en la autopsia no solo una encefalopatía espongiforme con depósito de PrP resistente, sino también una acumulación cerebral de β -amiloide sugestiva de que también habría sido posible que la recibieran en el injerto. Estos pacientes habrían recibido dos priones.

A priori, es poco probable que se demuestre la transmisión entre humanos de otras enfermedades neurodegenerativas, puesto que los intentos históricos de inoculación intracerebral de esas enfermedades en los primates fueron negativos. Los argumentos en contra de la transmisión de la atrofia multisistémica u otras enfermedades neurodegenerativas entre humanos son muy importantes (v. Wenning). Si se aportaran más pruebas de que la transmisión de enfermedades neurodegenerativas entre humanos es posible, eso obligaría a tomar medidas de precaución, por ejemplo en neurocirugía, trasplantes, cirugía ocular, autopsias, etc., pero no podría explicar más que una ínfima parte del inmenso número de casos de enfermedades neurodegenerativas que se producen de forma aparentemente espontánea.

Tampoco es definitivo que, aunque la propagación célula a célula de la proteína anormal de las principales enfermedades neurodegenerativas —tau, amiloide, α -sinucleína, etc.— esté bien documentada experimentalmente, e incluso si se demostrara en transmisiones entre humanos, sea así como suceden los acontecimientos en las enfermedades naturales. Los modelos de Braak para la proteína tau en la enfermedad de Alzheimer

y para la α -sinucleína en la enfermedad de Parkinson postulan que la patología se propaga de una manera explicable anatómicamente, sea por contigüidad, sea por conectividad. Pero en la práctica, en un elevado número de cerebros, las lesiones no se acumulan siguiendo esos modelos.

Una explicación alternativa se basaría en el viejo principio de la vulnerabilidad selectiva, al que los neuropatólogos clásicos apelaban para explicar la sorprendente limitación de las lesiones a unos núcleos o sistemas en las diferentes enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo las motoneuronas en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o el cerebelo en las ataxias. Si la neurodegeneración se transmitiese por contigüidad, de neurona a neurona, por la inducción del plegamiento anormal de las proteínas, es difícil de explicar, por ejemplo, que en la enfermedad de Parkinson las neuronas del núcleo motor dorsal del vago no induzcan la neurodegeneración de las neuronas de los núcleos adyacentes, como el núcleo motor del XII par craneal o los núcleos vestibulares, mientras que son capaces de propagar la patología a los núcleos reticulares o al *locus coeruleus*, situado varios centímetros más rostralmente. Otro ejemplo similar es el de la ELA, en la que las motoneuronas del asta anterior de la médula están gravemente degeneradas pero se respetan selectivamente el núcleo de Onuf o la columna de Clarke, que son adyacentes.

Se desconoce qué subyace en el concepto de la vulnerabilidad selectiva, que podría estar ligada a diferencias estructurales, metabólicas o funcionales. Si se acepta tal principio, podría suceder que en la mayoría de las personas esa vulnerabilidad siguiera un orden jerarquizado; por ejemplo, el modelo que propone Braak para la enfermedad de Parkinson. En tal caso el patrón final de acumulación de las lesiones no reflejaría una transmisión *prion-like*, sino la diferente vulnerabilidad de las estructuras al proceso patológico. Es bien conocido que existe una gran variabilidad clínica y patológica dentro de una misma enfermedad, son los llamados *endofenotipos*; por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson, en la que se reconocen casos con una extensa patología cortical y escasa en el tronco cerebral. Otro ejemplo es la enfermedad de Alzheimer, en la que la mayoría de los casos responden al modelo de predominio hipocámpico/límbico, pero se reconocen formas con predominio de la patología parietooccipital (atrofia cortical posterior), frontal o focal (con afasia progresiva o síndrome parietal de tipo corticobasal). Esas variantes son difíciles de explicar en el contexto de un modelo rígido de transmisión priónica. Por el contrario, diferencias individuales, genéticas, epigenéticas o de otro tipo que modificaran la vulnerabilidad selectiva podrían explicar esas diferencias clínico-patológicas dentro de la misma enfermedad.

No cabe duda de que en el momento actual, sea cual fuere el mecanismo de propagación de las lesiones en el cerebro, la hipótesis más prometedora para sustentar una posible prevención o tratamiento es la de evitar o detener la neurotoxicidad relacionada con el plegamiento anormal de las proteínas. A su vez, en ese proceso de conformación anormal es posible plantear una amplia dicotomía: *a*) que el plegamiento anormal se deba a mecanismos moleculares específicos para cada proteína, o *b*) que exista un mecanismo básico similar o común para varias o todas las proteínas. Como es evidente, esta dicotomía tiene consecuencias de gran importancia en el diseño de dianas patogénicas para posibles tratamientos.

Otro aspecto básico general que se debe tener en cuenta es que la conformación anormal o degradación de las proteínas es

un fenómeno natural que ocurre continuamente y se acelera con el envejecimiento. Las proteínas anormales son eliminadas de la célula por diversos mecanismos: vía proteasoma, lisosoma, autofagia, etc. Está bien establecido que alteraciones genéticas que interfieren en esas funciones de aclaramiento de las proteínas anormales están en la base de algunas enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, el papel de la disfunción en la eliminación de las proteínas anormales está todavía poco estudiado en las enfermedades neurodegenerativas esporádicas. Nada impide, por otra parte, que los mecanismos patogénicos de plegamiento anormal de las proteínas y los de su insuficiente eliminación puedan coexistir.

Posibles cambios en el modo de ejercer la neurología y la medicina en el futuro

Con algunas particularidades en su metodología clínica, el ejercicio de la neurología ha seguido y seguirá en el futuro las directrices o tendencias comunes a todas las ramas de la medicina. Las cosas fueron fáciles hasta los años sesenta, más o menos, pues todo seguía una dimensión individual o muy reducida. No había, o eran muy pocas, las interferencias externas, políticas o económicas, en la relación médico-paciente y en los actos médicos individuales. Los médicos se formaban a imagen y semejanza de sus maestros sin grandes novedades. Los servicios eran autónomos y despreocupados de conceptos como estancias medias o evitables, eficiencia o eficacia, costes o gestión.

Ya se ha mencionado antes que la situación comenzó a cambiar aceleradamente por dinámicas propias o internas, como el crecimiento exponencial de los conocimientos y de las opciones terapéuticas, la necesidad de la superespecialización, o el abandono del papel tradicional del neurólogo consultor por el implicado directamente en el cuidado a largo plazo de los pacientes, a menudo en equipos multidisciplinares. Otro tanto pasó en la investigación, que dejó de ser la labor callada y a veces genial de un individuo para descansar en equipos con proyectos cada vez más complejos.

Los principales factores externos que modificaron la práctica de la medicina en general y de la neurología en particular fueron la irrupción de conceptos como el de la medicina basada en la evidencia y los protocolos que buscaban a un tiempo reducir la arbitrariedad en las decisiones de los médicos, aumentar su eficiencia y protegerlos de los errores y sus posibles demandas. Pero en el trasfondo de muchas de las medidas tomadas al socaire de esas ideas se perseguían fines económicos de ahorro de gasto y eficiencia. Contener los costes y cuadrar los presupuestos pasaron a ser los principales y, a menudo, únicos fines de los gestores de la medicina. Con frecuencia los clínicos sintieron que esas medidas amenazaban el núcleo esencial de su práctica, las decisiones individuales ante cada paciente y la sacrosanta tradicional relación de confianza médico-paciente. La progresiva politización de los directores/gestores de la sanidad ha aumentado la brecha con los clínicos, que no encuentran interlocutores para participar en las decisiones ni para que se escuchen sus demandas.

El paradigma en el que los médicos se han formado y han ejercido la medicina se ha centrado en el «diagnóstico y tratamiento», y los avances en la tecnología y en la moderna farmacología no han hecho sino reforzar esa tendencia. Todos estamos bajo la enorme influencia del estilo de práctica médica

norteamericana, pero es evidente que en el futuro, sin olvidar estar atentos a los progresos biomédicos en el diagnóstico y el tratamiento, la formación de los médicos y el ejercicio de la medicina deberán tener en cuenta, además, los aspectos económicos y de gestión, y la vertiente psicosocial del hecho de enfermar. La medicina no se puede basar solo en la evidencia científica o en la gestión. Hay que recuperar la medicina humanística sostenida por otros valores. La visión parcheada actual del paciente que, con varios órganos enfermos o varios procesos patológicos, es visitado por diferentes especialistas inconexos no podrá mantenerse en adelante. El acercamiento entre las especialidades y la formación combinada entre ellas es especialmente patente entre la neurología y la psiquiatría, disciplinas hermanas, separadas por absurdas rivalidades profesionales.

Es verdaderamente difícil encontrar los equilibrios necesarios para el sostenimiento de una medicina de calidad, satisfactoria para los pacientes, los médicos y los gestores. Es evidente la tensión entre los profesionales de la medicina y los gestores de la sanidad, que quieren actos médicos a troquel, todos iguales en cinco minutos, en una consulta ambulatoria masificada e impersonal, frente al deseo cada vez más patente de las sociedades avanzadas e informadas, en las que el paciente quiere un profesional experto en su problema, no cualquiera, que le reciba en seguida, con tiempo y dedicación para un cuidado individual, personal y a largo plazo, en el que haya lugar para un trabajo en equipo y que atienda no solo a su medicación sino también a su calidad de vida, a las repercusiones físicas y psicológicas de la enfermedad, a las posibilidades de rehabilitación, etc. Devaluar y deteriorar cada acto médico en función de una supuesta eficiencia es perverso y contraproducente. Se convierte en un acto vicioso insatisfactorio para ambos protagonistas, el médico y el paciente, y da lugar a su sustitución por más exploraciones complementarias, más abuso farmacéutico y más visitas igualmente frustrantes. El problema es que, aunque parezca mentira, no todos los médicos con responsabilidades tienen clara cuál es la mejor opción y no pocos jefes de servicio están nombrados para ser la correa transmisora del pensamiento stajanovista y miope a largo plazo del gerente de turno. Adiós a la vocación médica del joven profesional. Esta pérdida de la posibilidad de una medicina individual y humanista es muy de lamentar en neurología, «la ciencia del hombre enfermo», como la denominó Garcin.

La consideración individual del paciente no es solo la base de una asistencia correcta, sino también de grandes posibilidades de progreso e investigación. Algunos pacientes que han hecho historia, los archiconocidos de Leborgne, Gage o Molaison, por citar solo a los más conocidos por su nombre, no son propios ni exclusivos del pasado, otros similares están esperando a que un neurólogo observador y atento los descubra y abra con ello una nueva vía al progreso del conocimiento. En mi propia experiencia, solo el haber sido capaz de ver que el paciente que tengo ante mí es diferente y a veces único, me ha permitido hacer algunas aportaciones originales. Por supuesto, la investigación sistemática mediante grupos de pacientes es esencial, pero todavía hay muchas opciones para progresar en el conocimiento del funcionamiento del cerebro humano a través de observaciones individuales excepcionales. Muchos de los avances en este campo —cómo funciona nuestro cerebro— no nos vendrán de programas como el BRAIN sino de afortunadas y detalladas observaciones clínicas individuales.

La última reflexión será sobre los avances terapéuticos actuales y futuros. Es probable que ya estemos a las puertas de tratamientos neuroprotectores eficaces que retrasen las enfermedades neurodegenerativas, en particular las dos más prevalentes, la de Alzheimer y la de Parkinson. Ya se ha mencionado antes el enorme progreso que han supuesto las unidades de ictus, la fibrinólisis i.v. y, sobre todo, la trombectomía mecánica en la enfermedad vascular cerebral aguda isquémica. Su eficacia viene avalada por las cifras de reducción de mortalidad y morbilidad en todo el mundo desarrollado donde se han podido implantar. Los datos epidemiológicos también reflejan la influencia positiva que las vacunas y los antibióticos más eficaces han ejercido en el campo de las meningocelulitis. Dos de las enfermedades neurológicas más prevalentes en todo el mundo, la migraña y las epilepsias, se benefician de fármacos más eficaces y más seguros. Los progresos en la inmunología se han aplicado con éxito en varios procesos, como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Devic, la polirradiculoneuritis aguda, la miastenia, las polimiositis y las encefalitis autoinmunes, cuyo conocimiento ha sido sin duda uno de los hitos más importantes de la última década. Las posibilidades de tratamiento mediante reposición enzimática ya no son teóricas tras el éxito en la enfermedad de Fabry o en la de Pompe. Del mismo modo, la terapia génica mediante oligonucleótidos sin sentido ya es una realidad en el caso de la atrofia muscular infantil, donde los resultados solo pueden calificarse de asombrosos, con más limitaciones en la polineuropatía amiloidótica familiar y en la enfermedad de Duchenne. La vía está abierta a grandes progresos.

Este panorama optimista se nubla mucho cuando se conoce el precio desorbitado de esas nuevas terapias, que solo los sistemas de seguridad social públicos podrán asumir, y con no pocas dificultades, tras complicadas negociaciones con la industria farmacéutica.

Se avecinan tiempos a la vez ilusionantes y difíciles; nada original, siempre ha sido así.

Juan José Zarranz

Bibliografía

- Balcells Ribas M. Historia General de la Neurología. Madrid: Grupo Saned; 2009.
- Barraquer Bordas L. El sistema nervioso como un todo. La persona y su enfermedad. Barcelona: Fundación Vidal i Barraquer-Paidós; 1995.
- Beeson PB. The natural history of medical subspecialties. *Ann Int Med* 1980;93:624-6.
- Brain R. Neurology: past, present and future. *Brit Med J* 1958;1:355-60.
- Callahan D, director. Los fines de la medicina. 2.ª ed. Barcelona: Cuadernos de la Fundación Víctor Grífols i Lucas; 2007.
- Castillo Sánchez J. Planificando el future ¿qué necesitamos? En: Castillo J, Castro A, Arias M, Lema M, editores. Las neurociencias en Compostela. Santiago de Compostela: IDIS; 2017. 333-7.
- Cowan WM, Harter DH, Kandel ER. The emergence of modern neuroscience: some implications for Neurology and Psychiatry. *Ann Rev Neurosc* 2000;23:343-91.
- Cowan WM, Kandel ER. Prospects for Neurology and Psychiatry. *JAMA* 2001;285:594-600.
- Churchland PS, Di Francesco M. Neurophilosophy: an introduction and overview. Preface. *Funct Neurol* 2007;22:179-80.
- Denny-Brown DE. The changing pattern of neurologic medicine. *N Engl J Med* 1952;246:839-46.

- Fine EJ, Darkhabani MZ. History of the development of the neurological examination. En: Finger S, Boller F, Tyler KL, editores. Handbook of Clinical Neurology, vol. 95 (3rd series), History of Neurology. Philadelphia: Elsevier; 2009. 213-33.
- Franz ES, Gillet G. John Hughlings Jackson's evolutionary neurology: a unifying framework for cognitive neuroscience. *Brain* 2011;134:3114-20.
- Fundación ABIM, Fundación ACP-ASIM, Federación Europea de Medicina Interna. La profesión médica en el nuevo milenio: estatutos para la regulación de la práctica médica. *Med Clin (Barc)* 2002;118:704-6.
- García-Albea Ristol E, García-Albea Martín J. Cerebro, mente y síntoma. *Rev Neurol* 2006;42:439-43.
- Garcin R. Leçon inaugurale. *Sem Hop Paris* 1961;37:591-603.
- GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol* 2017;16:877-97.
- Lain Entralgo P. Historia de la Medicina. Barcelona: Salvat; 1978.
- Laureys S, Tononi G, editors. The neurology of consciousness. Cognitive neuroscience and neuropathology. Boston: Academic Press; 2009.
- Maranhão-Filho P, Borges Vincent M, Martins da Silva. Neurological examination: pioneering authors and their books. *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73:140-6.
- Martin JB. The integration of Neurology, Psychiatry and Neuroscience in the 21st century. *Am J Psychiatry* 2002;159:695-704.
- Merritt HH. Purpose of the conference. *Arch Neurol* 1967;17:452-3.
- Mora F. El problema cerebro-mente. Madrid: Alianza Editorial; 1995.
- O'Leary JL. Neurology: past and future. *Arch Neurol* 1960;2:79-82.
- Price BH, Adams RD, Coyle JT. Neurology and Psychiatry. Closing the great divide. *Neurology* 2000;54:8-14.
- Schon F, Hart P, Fernández C. Is clinical neurology really so difficult? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:557-9.
- Smith Churchland P. Neurophilosophy: the early years and new directions. *Functional Neurology* 2007;22:185-95.
- Smith Churchland P, Di Francesco M. Neurophilosophy: an introduction and overview. *Functional Neurology* 2007;22:179-80.
- Spillane J. The doctrine of the nerves. Oxford: Oxford University Press; 1981.
- Steinberg DA. The origin of scientific neurology and its consequences for modern and future neuroscience. *Brain* 2013;37:29-300.
- Walshe FMR. The present and future of neurology. *Arch Neurol* 1960;2:83-7.
- Wenning G, Trojanowski JQ, Kaufmann H, Rocca WA, Low PH. Is multiple system atrophy an infectious disease? *Ann Neurol* 2018;83:10-2.
- Zarranz JJ. Discurso inaugural de la cátedra de neurología de la Universidad del País Vasco. *Neurología* 1986;1:72-6.
- Zulch KJ. The place of neurology in medicine and its future. En: Vinken PJ, Bruyn GW, editores. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 1. Amsterdam: North Holland; 1969. 1-44.

DO NOT
brandtjulio@gmail.com