



REAL ACADEMIA DE MEDICINA  
DE SALAMANCA

**“LOS DESCENDIENTES DE SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL - LA NEUROLOGÍA”**

Discurso de Ingreso como Académico Correspondiente del

DR. D. JACINTO DUARTE GARCÍA-LUIS

Aula Unamuno de las Escuelas Mayores de la Universidad de Salamanca

11 de Noviembre de 2016

Los descendientes de Santiago Ramón y Cajal - La Neurología

J. Duarte, Neurólogo

EXCMO. SR. PRESIDENTE,

ILMOS. SRAS. Y SRES. ACADEMICOS,

QUERIDA FAMILIA Y AMIGOS,

SEÑORAS Y SEÑORES:

Dedico esta conferencia a todos aquellos profesionales médicos que en el transcurso de mi vida profesional han formado parte de mi formación como médico y neurólogo. O han compartido momentos de mi actividad profesional.

En primer lugar quiero agradecer al Dr. Ricardo Santamaría que me ha propuesto para formar parte de esta Real Academia y, como no, a la Real Academia de Medicina de Salamanca por aceptar dicha candidatura.

No me puedo olvidar de mi familia en especial a mi madre y a Merce. Tampoco a mis amigos y compañeros, algunos de ellos han sido grandes maestros en mi profesión y en la vida.

Un recuerdo especial al Dr. Antonio Vazquez y por supuesto a mi maestro Dr. Luis Erik Clavería

Y para terminar a mi mujer Nenela, con amor.

### *1. Don Santiago Ramón y Cajal.*

Nació el primero de mayo de 1852 en el pueblecito español, Petilla de Aragon, en la provincia aragonesa de Huesca, bajo el reinado de Isabel II. A los 16 años inició, junto con Don Justo, estudios de anatomía, revelando un notable talento para dibujar. A partir de entonces, comenzó a estudiar medicina en la Universidad de Zaragoza, donde su padre era profesor de anatomía. Por su pericia en el arte de diseccionar, al final del segundo año, Santiago logró una plaza de ayudante de disección, además de impartir clases particulares de anatomía. Por ese tiempo apareció un libro revolucionario, “La patología celular de Virchow”. Santiago estaba intrigado por la tesis de Virchow, en la que la célula es una unidad independiente y el principal protagonista de los trastornos patológicos. Durante el

periodo de la primera república, en el verano de 1873, apenas alcanzada la mayoría de edad, Santiago se graduó de Médico y fue declarado soldado. La situación política de España era grave, la nueva República bajo la presidencia de Emilio Castelar, ordenó el reclutamiento de todos los hombres útiles para las armas. Ocho meses después fue enviado a Cuba, donde crecían las revueltas contra la dominación española. Se le asignó un puesto sanitario en la Región de Vista Hermosa, arrasada por la guerra. Agotado por la disentería y el paludismo, fue dado de baja y enviado de vuelta a España. De regreso a casa retomó el estudio de anatomía e histología en Zaragoza, donde lo nombraron ayudante interino de anatomía y, dos años después, profesor auxiliar temporal.

Mientras cursaba las asignaturas del doctorado en la cátedra de histología del profesor Maestre de San Juan de la Facultad de Medicina de Madrid en 1877 pudo ver por vez primera preparaciones micrográficas y el propio Maestre apadrinó su ejercicio de doctorado sobre la patogenia de la inflamación. En sus *Recuerdos*, Cajal se refiere a la impresión que le produjo esta relación inicial en los siguientes términos: "Sugestionado por algunas bellas preparaciones micrográficas que el doctor Maestre de San Juan y sus ayudantes (el doctor López García, entre otros) tuvieron la bondad de mostrarme, y deseoso por otra parte de aprender lo mejor posible la anatomía general, complemento indispensable de la descriptiva, resolví, a mi regreso a Zaragoza, crearme un laboratorio micrográfico". Ramón y Cajal decide consagrarse a la investigación histológica. A pesar de que nunca antes vio preparar, ni era capaz de efectuar el más sencillo trabajo micrográfico. En el laboratorio de fisiología de la universidad de Zaragoza había un viejo microscopio con el que admiró por primera vez el sorprendente espectáculo de la circulación de la sangre. Más tarde, compró a plazos un microscopio Verick, con el que observó todo lo que pudo.

La innovación de Cajal consistió en tratar las fibras nerviosas con cloruro de oro, antes de impregnarlas con nitrato de plata según la técnica corriente. También por entonces, descubrió la ventaja de emplear el nitrato de plata amoniacal en lugar del simple, sin previo baño amoniacal. Con ello, y sin saberlo, preparaba el terreno para el trabajo que le ocuparía toda la vida. Sus descubrimientos pasaron inadvertidos, pues publicaba sus trabajos en español, lengua no reconocida en el mundo científico.

En 1879, durante el reinado de Alfonso XII, después de reñidas oposiciones, Ramón y Cajal fue nombrado director de museos anatómicos de la Facultad de Medicina de Zaragoza. Animado por ello, decide casarse con doña Siveria Fañanás García en 1880, pese a las dificultades económicas con las que tendría que luchar durante tantos años.

En 1884, a la edad de treinta y dos años, se trasladó a Valencia para ocupar su cátedra e impartir clases fuera de la Facultad, con el fin de obtener ingresos adicionales que asegurarán la marcha financiera de su laboratorio. Incluso logró comprar un microtomo automático. Para sus estudios

utiliza ratones, que por su tamaño le permiten seguir las estructuras encefálicas por medio de un número relativamente pequeño de cortes, y como los núcleos de las células se hallan muy cerca entre sí, puede seguir las prolongaciones celulares a lo largo de todo su trayecto hasta alcanzar su destino. El progreso científico de Cajal nuevamente se interrumpió en 1885, esta vez por la epidemia de cólera que asoló Valencia y más tarde invadió toda España. Realizó estudios sobre el bacilo colérico e ideó un método sencillo de teñirlo para su observación en el microscopio; también propuso la vacunación de hombres y animales con cultivos muertos del bacilo para producir inmunidad. Las autoridades zaragoñas, agradecidas por sus contribuciones científicas, le regalaron un microscopio Zeiss.

De regreso a Valencia, en el otoño de 1885, y ya durante la regencia de María Cristina de Austria, Cajal volvió al estudio de los tejidos vivos, publicó una serie de artículos sobre la estructura del cartílago, la lente del cristalino y las fibras musculares de los insectos y de algunos vertebrados. Pero su mayor empresa era la publicación de una obra extensa, el “Manual de histología normal y técnica micrográfica”, con 203 grabados y 692 páginas. El libro fue un éxito: la primera edición se agotó y la segunda tuvo que imprimirse en 1893.

En 1887, Ramón y Cajal viajó a Madrid donde visita el Laboratorio de Luis Simarro Lacabra (1851-1921), neuropsiquiatra de Valencia que había realizado experimentos con la técnica de tinción de cromato de plata, método creado por el histólogo italiano Camilo Golgi en 1888. Simarro le enseñó el método de Golgi y llamó su atención a la reciente publicación por Golgi de su libro “*Sulla fina anatomia degli organici centrali del sistema nervoso*”. Impresionado por este poderoso método cuando se aplica al sistema nervioso, Ramón y Cajal decidió mejorar el método y utilizarlo para estudiar sistemáticamente las diferentes regiones del sistema nervioso. Gracias a la técnica de Golgi es posible observar las más finas estructuras nerviosas de color castaño sobre un fondo amarillento, pero el método tenía imperfecciones; correspondió a Cajal perfeccionarlo, y con tal éxito, que le mereció la hostilidad de su inventor para toda la vida.

Su triunfo dependió de la idea de que el método podía usarse con mayor provecho empleando el cerebro de embriones en lugar del de adultos, mucho más complejo. Cuando lo intentó, empleando embriones de pájaros y de pequeños mamíferos, comprobó que las células destacaban íntegras dentro de cada corte microscópico. El método de cromato de plata, aplicado al embrión en esta fase de desarrollo, proporcionaba una coloración perfecta y neta de los elementos componentes de la sustancia gris del cerebro.

A finales de año es Profesor de Histología y de Patología de la Facultad de Medicina de Barcelona. Allí comenzó una actividad de investigación febril que lo llevó a descubrir, en 1888, las leyes que gobiernan la morfología y las conexiones de las células nerviosas de la sustancia gris - *la doctrina de la neurona* (el término neurona fue introducido por Wilhelm von Waldeyer unos

pocos años después). Sobre la base de sus investigaciones descubrió que las células nerviosas no se comunican entre sí por contigüidad, es decir, por contacto de las terminaciones axónicas o dendríticas de cada célula con el cuerpo o las terminaciones de otras. La doctrina de la neurona es “una declaración de la unidad e independencia de la neurona y de todos sus procesos. Las células nerviosas siempre permanecen libres, independientes, e individuales, y son la unidad fundamental del sistema nervioso como un todo.

Al inicio de 1889, publicó tres trabajos en francés, donde exponía los hallazgos más importantes que consiguió acerca de la estructura del cerebelo, la retina y la médula espinal, pero fueron recibidos con desconfianza.

Para superar eso, Ramón y Cajal, lleno de esperanzas, con sus pocos ahorros y sus principales preparaciones en la maleta, decidió acudir a la reunión de la Sociedad Anatómica Alemana, realizada en Berlín en el otoño de ese año. Allí mostró las preparaciones que demostraban mejor sus descubrimientos y triunfó ante sus oyentes; el más entusiasta fue Kölliker, quien le dijo: “celebro que el primer histólogo que ha producido España sea un hombre tan distinguido como usted y de tanta talla científica”. Kölliker era firme partidario de la teoría reticular, pero los trabajos de Cajal lo persuadieron de abandonarla y proclamar el nuevo concepto: la teoría del contacto y de las neuronas como entidades separadas e independientes. Describe con detalle la morfología celular en las distintas estructuras nerviosas destacando dos tipologías básicas, la célula de proyección (célula psíquica) y las interneuronas o células de axón corto, implicadas en la formación y modulación de los circuitos nerviosos. Describe y clarifica numerosos “pequeños” detalles anatómicos, como son las uniones o contactos entre las diferentes neuronas. A estos contactos se les llegará a conocer como sinápsis. En las células de proyección describe por primera vez unas estructuras que aparecen en los procesos dendríticos, y que denomina espinas dendríticas. Hoy en día se sabe que sobre estas estructuras se realizan los contactos sinápticos, estando en estudio en numerosos laboratorios.

Al término de su fructífero viaje, Cajal regreso a Barcelona para reintegrarse en su trabajo. Poco después de Kölliker, casi todas las grandes figuras de la neurohistología europea, pese a la oposición de Golgi, reconocieron su teoría neuronal y consideraron definitivamente demostrado el error de la hipótesis reticular; asimilaron los hallazgos de Cajal y aceptaron su nueva concepción de la estructura del sistema nervioso. Durante 1890 publicó nada menos que diecinueve artículos, seis de los cuales aparecieron en francés en diferentes revistas morfológicas europeas.

En 1891 y los primeros meses del año de 1892 continuó realizando trabajos de carácter analítico, principalmente sobre la retina, el cerebro y los ganglios simpáticos. También formuló la *ley de la polarización dinámica de las neuronas*. “La transmisión del movimiento nervioso tiene lugar desde las ramas protoplasmáticas hasta el cuerpo celular, y de éste a la expansión nerviosa. El soma y las

dendritas representan, pues, un aparato de recepción, mientras que el axón constituye el órgano de emisión y repartición”.

Al final de 1891 decidió reunir en un volumen todos sus estudios acerca de la estructura del sistema nervioso de los vertebrados. Este proyecto, que durante diez años le obligó a un arduo trabajo, cristalizó en el clásico libro *“El sistema nervioso del hombre y los vertebrados”*.

Tras el fallecimiento de Aureliano Maestre de San Juan, en 1890, quedó vacante la cátedra de histología y anatomía patológica en Madrid; Cajal concursó por la plaza y la ganó. Así, en abril de 1892, con cuarenta años de edad y padre de seis hijos, Santiago Ramón y Cajal llegó a Madrid con la carpeta repleta de proyectos para nuevas investigaciones.

En sus primeros cinco años de estancia en la capital, prosiguió sus investigaciones, empleando con el método de Golgi, sobre la estructura de otras zonas del sistema nervioso: el asta de Ammon, la corteza occipital del cerebro, el gran simpático visceral, el bulbo raquídeo, etcétera. En todas ellas, el resultado general fue comprobar la teoría de la neurona, es decir, el contacto entre somas y arborizaciones nerviosas, así como la ley de la polarización dinámica. En 1896 comenzó a utilizar el método de Ehrlich, técnica que permite teñir las fibras y las células nerviosas. Al aplicarlo, obtuvo imágenes clarísimas de color azul intenso con las que consiguió contrarrestar la desconfianza de algunos histólogos escépticos que habían insinuado que algunas tinciones con el cromato de plata eran artefactos.

En 1894, cuando la obra de Cajal ya había alcanzado amplia difusión y prestigio en los ambientes científicos del continente europeo, fue invitado a pronunciar la Croonian Lecture ante la Real Sociedad de Londres. Allí resumió sus hallazgos e ideas en francés con el título *“La fine structure des centres nerveux”*. Se le nombró doctor honoris causa por la Universidad de Cambridge.

En el mismo año, Cajal envió un trabajo al Congreso Internacional de Medicina en Roma, sobre la morfología de la célula nerviosa, en el que por primera vez ponía de manifiesto el hecho de que la capacidad intelectual no depende del número y de las dimensiones de las neuronas cerebrales, *sino de la riqueza de sus terminaciones y de la complejidad de las áreas de asociación*.

Entre 1899 y 1906, el extraordinario prestigio alcanzado por su obra generó que Cajal recibiera una serie de distinciones científicas internacionales del máximo nivel. En junio de 1899 fue invitado por la Clark University para pronunciar una serie de conferencias en el ciclo que dicha institución norteamericana organizó con motivo del décimo aniversario de su fundación. A pesar de que no se encontraba bien de salud, Cajal impartió tres conferencias sobre la estructura histológica del cerebro humano y de los mamíferos superiores.

En 1900, el Congreso Internacional de Medicina, por voto unánime de su comité directivo, le concedió el premio internacional instituido en la ciudad de Moscú para el trabajo médico o biológico más importante publicado durante el trienio transcurrido desde la celebración del congreso anterior. Cuatro años y medio después, en los albores de 1905, recibió otra distinción de la máxima categoría, la Academia de Ciencias de Berlín le concedió la medalla de oro Helmholtz, la cual se otorga cada dos años al investigador que realizó la aportación de mayor relieve en cualquier rama de la ciencia. Por último, en octubre de 1906, el Real Instituto Carolino de Estocolmo le comunico que había sido galardonado, junto con Camilo Golgi, con el premio Nobel de Fisiología y Medicina. De acuerdo con el reglamento de la Institución Nobel, se trasladó a Estocolmo para recibir el diploma y la medalla de manos del monarca sueco, y pronunciar una conferencia acerca de sus investigaciones, cuyo título fue La estructura y conexiones de las neuronas. Allí conoció personalmente a Golgi, cuyas contribuciones citó y elogió durante su conferencia.

Le llovieron las felicitaciones, comenzando por la de la Reina María Cristina y la del presidente del consejo de ministros, Francisco Sivila. Se le concedió la Gran Cruz de Isabel la Católica y, poco más tarde, la de Alfonso XII y el nombramiento de consejero de instrucción pública. También fueron numerosos los homenajes privados y públicos.

Entre 1903 y 1913, Cajal no abandonó el empleo de la impregnación cromoargéntica, pero el hallazgo de una nueva técnica de tinción, la del nitrato de plata reducido, le permitió discernir con nitidez las neurofibrillas que componen el protoplasma de la neurona y que se extienden hacia las prolongaciones del cuerpo celular. Con ello, pudo defender la teoría neuronal frente al neorreticularismo que surgió al inicio del siglo XX.

La invención de dos nuevas técnicas marcan el inicio de la última etapa de Cajal: los métodos del nitrato de urano en 1912 y del oro-sublimado un año después. Con la primera consiguió precisar numerosos detalles acerca de la disposición, fases evolutivas y conexiones del aparato de Golgi, retículo endoneuronal que el histólogo italiano había observado por vez primera a finales del siglo xix. Con la segunda resolvió el problema de la impregnación de un tipo de neuroglia. Esta innovación resultaría decisiva para las investigaciones que sobre la glioarquitectura desarrollaron después Nicolás Achúcarro y Pío del Río Hortega, otras dos grandes figuras de la neurohistología española. Después de treinta años de ininterrumpida labor, Ramón y Cajal continuó el trabajo en el laboratorio, pero acusaba depresión moral que produjo la guerra europea de 1914.

Entre los años 1912 y 1914 se embarca en la redacción del libro “Degeneración y regeneración del sistema nervioso”. En esos mismos años publicó su espléndida monografía “La fotografía de los colores”. No obstante, prosiguió su labor por sí mismo y con la colaboración de sus discípulos. Desde 1914 hasta su muerte, produjo medio centenar de artículos de tema neurohistológico. La gran ilusión

científica de Cajal durante la fase final de su vida fue la publicación de una tercera edición, ampliada y actualizada, de su gran libro “Textura del sistema nervioso”.

Su último libro fue escrito desde una perspectiva biográfica, “El mundo visto a los ochenta años<sup>2</sup>, donde registró, con la calma de médico, las sensaciones resultantes de su arteriosclerosis cerebral. Terminó de redactarlo a finales de mayo de 1934 y apareció cuatro meses después, casi coincidiendo con su muerte. El 17 de octubre de 1934, conservando su lucidez hasta el último momento, murió en Madrid.

## 2. La Neurología en España

*“El conocimiento descansa sobre lo que es viejo, pero sin dejar de apuntar a lo que es nuevo”.*

La Neurología es la especialidad médica que estudia la estructura, función y desarrollo de los sistemas Nervioso-Central y Periférico en estado normal y patológico, utilizando todas las técnicas de estudio, diagnóstico y tratamiento actualmente en uso o que pueden desarrollarse en el futuro.

La Neurología se ocupa de forma integral de la asistencia médica al enfermo neurológico, de la docencia en todas las materias que afectan al sistema nervioso y de la investigación, tanto clínica como básica, dentro de su ámbito.

El Neurólogo es el médico que ejerce la especialidad de Neurología dominando todos los conocimientos y técnicas especiales que permiten llevar a cabo la asistencia, investigación y enseñanza de la especialidad.

La especialidad de Neurología comenzó a practicarse en España hace algunas décadas en grupos aislados ubicados en hospitales generales, habitualmente en el seno de servicios de Medicina Interna, Neurocirugía o Psiquiatría. Su práctica sistematizada por especialistas en neurología y su reconocimiento oficial *de facto*, es a partir de 1964, cuando empiezan a abrirse hospitales de la Seguridad Social y, con ellos, a ponerse en funcionamiento unidades de Neurología.

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) provocó un cambio radical en la historia de la neurociencia. Sin embargo, realmente es a principios del siglo XX, poco después de que Cajal obtuviera el premio Nobel, en 1906, surgió en torno a su figura científica una generación de colaboradores y discípulos neurólogos que crearon la neurología española (generación de *Archivos de Neurobiología*), pero cuya



consolidación no fue posible por el desastre de la Guerra Civil. Cabe distinguir Luis Simarro Lacambra nunca fue un histólogo; coetáneo de Cajal, y por camino inverso al de aquél, sería la clínica neurológica, no el laboratorio de investigación, su vida y su fortuna. «Yo soy tan sólo un histólogo de ocasión, pues la histología no es para mí fin, sino medio para estudiar la neurología, mi verdadero objeto», confesará en 1892. Simarro no se considera histólogo: se lo acabamos de oír; él utiliza la neurohistología como medio para estudiar la neurología con mentalidad anatomoclínica. Pero a la vez no puede olvidar la influencia de la escuela bernardiana e investiga las funciones estructurales, cuestionándose la relación entre forma y función en todo el sistema nervioso. He aquí dos vidas que convergen. De una parte, la de Santiago Ramón y Cajal, que abandona su primitiva y precaria investigación de la clínica psicológica, buscando en la estructura del sistema nervioso cauce para desvelar los problemas de la mente. De otro lado la de Luis Simarro, para quien la investigación de tal estructura es sólo medio para llegar a la búsqueda y explicación clínica de los fenómenos psíquicos y neurológicos. Ramón y Cajal va a beneficiarse de la incitadora influencia de Simarro. Nicolás Achúcarro, a través de aquél, conoce a Simarro. El cual va a hacer converger ahora en el discípulo aventajado la doble vía que la neurología y la neurohistología han seguido hasta entonces. Recordemos: Cajal ha pasado de la clínica al laboratorio; Simarro, por su parte, ha pasado del laboratorio a la clínica. Achúcarro es una posibilidad para la creación de la escuela única. El neurólogo le enseña neuroanatomía y anatomía patológica del sistema nervioso, orientándole a la par hacia la psiquiatría y la neurología, convirtiéndolo así, como escribirá Marañón, «en el primero que realizó en España la fecunda conjunción del hombre de ciencia con el clínico, con el patólogo, con el profesor de Medicina». Para lograr ello, Achúcarro ha trabajado fuera de España con los mejores profesores que uno pudiera asumir, con Pierre Marie en París, con Tanzi y Lugaro en Florencia, con Kraepelin, y sobre todo con Alzheimer en Munich. Hay que resaltar a un grupo de discípulos directos (los doctores Fernando de Castro, Rodríguez Díaz, Sapena, Sainz de Aja, Tello y Bengoa, Torres Alonso, Castillo y Achúcarro, Lorente de No, Rio Hortega, Lafora, etc.).

Las características principales de este grupos de neurólogos es la formación y orientación histológica derivada de la herencia de Cajal. los jóvenes médicos, atraídos por este prestigio sólido e internacional se acercaban a los maestros en histología nerviosa, el estudio de las enfermedades mentales es tan atrayente que ven que el camino que deben dirigir sus esfuerzos es través del estudio del cerebro, de las lesiones que habrá que hallar como base de los síndromes o enfermedades. todos los neurólogos del primer tercio de siglo en España, eran o habían sido neurohistológicos de valía. Baste notar, que el “culto al cerebro” como decía el propio Dn Santiago, se transmite a Achucharro, que ejerce la clínica neurológica en sus postreros años de vida. Si bien, su labor en el ámbito de la neurología clínica es muy escasa y breve la llevada a cabo en el Hospital Provincial o en su consulta privada. Sin

embargo, ejerce una poderosa influencia en muchos de sus coetáneos, y que va a configurar el modo de enfocar, hacer y sentir la medicina en éstos. De hecho, Achúcarro influyó con su estilo y sus conocimientos en la mayor parte de los médicos que componían el grupo de Cajal, y en los de Del Río Hortega, como Labora, el cual desarrolla una actividad histológica y clínica simultáneamente. Gonzalo Rodríguez Lafora uno de los discípulos más brillantes de Cajal, describió por primera vez en 1911 unos pequeños cuerpos de inclusión en quienes presentan la enfermedad que lleva su nombre (enfermedad de Lafora).

Lafora prolonga la sólida formación histológica de sus discípulos, Germain, Valenciano, Prados Such, Ardid, Llaveró, Obrador, etc, aunque estos desarrollan una labor casi exclusivamente clínica. Además de esta formación morfológica, desarrollan una cierta actividad neurofisiológica, patente en las experiencias, del propio Lafora, Prados Such y Obrador.

La mayor parte de los neurólogos de esta escuela y gracias a “La Junta para ampliación de estudios e investigaciones científicas” de Madrid, se favoreció el desplazamiento al extranjero de un gran número de ellos, adquiriendo parte de la formación clínica en escuelas alemanas, austriacas o suizas. Mientras que el grupo neurofisiológico, adquiere, preferentemente una formación anglosajona.

En los albores de siglo pasado, la escuela de Madrid es un referente mundial. Un ingente de neurocientíficos vienen a la Escuela de Cajal para aprender los conceptos básicos de la histopatología nerviosa. es muy probable que nunca como entonces en España se diera el paradójico fenómeno de que los científicos extranjeros vinieran a Madrid ávidos de conocimientos, y no al revés, como estamos acostumbrados. Sin duda el laboratorio de Cajal es el causante de tal hecho. Enumerar todos los discípulos extranjeros que desfilaron por la Residencia de Estudiantes sería demasiado extenso, no obstante citaren a algunos de los más importantes; como Penfield, Alpers, etc. Para que se hagan una pequeña idea de tal fenómeno, contaré la anécdota que cuenta el Dr. Justo García de Yébenes - En el año 1972 solicitó una plaza de residente de Neurología en el Hospital Henry Ford, de Detroit. Le entrevistó, en inglés, un anciano muy educado, Joseph Bevin. Cuando acabaron la conversación y ya se despedía el Dr. García de Yébenes le dijo en un correcto castellano: ¿Por qué quiere Ud. estudiar en los Estados Unidos?. Porque el nivel de la Neurología no es bueno en mi país, respondió Justo. En el año 1934 yo fui a su país a estudiar, le dijo a Dr García de Yébenes, mientras se le humedecían los ojos.

Tras la guerra civil del 36, la escuela de Cajal fue enviada al exilio, dejando nuestra neurociencia en la miseria - una vez más se repite nuestra historia - Nuestra España es pródiga en sangrías de talento. Primero los judíos, luego los moriscos, después los ilustrados, luego los republicanos.

La generación de los años 60 volvió a levantar la neurociencia, con mucho esfuerzo, renunciando a veces a carreras brillantes en otras naciones. Dicho sacrificio será inútil si se permite que otra oleada

de jóvenes científicos fecunden al mundo mientras nosotros seguimos instalados en la mezquindad. Esa generación de médicos jóvenes fue decisiva para construir el Sistema Nacional de Salud que hoy tenemos. Una generación que se formó con base en la medicina discursiva y empírica que nos enseñaban los discípulos de Cajal, Simarro y Achúcarro, y rápidamente transitó a la medicina multi-paramétrica y tecnificada que hoy conocemos. Miembro destacado de este grupo de jóvenes neurólogos formados por las carencias de nuestro país es el Dr. Luís Erik Clavería que como partícipe del grupo liderado por el neurólogo Donald Calne, publica el primer trabajo en 1974 del tratamiento de la enfermedad de Parkinson con el primer agonista dopaminérgico, la Bromocriptina en esta enfermedad.

La tecnificación de la neurología se inicia a finales de los años 70; así en febrero de 1976, un joven neurólogo, Luís Erik Clavería recién llegado de Londres y formado en el Hospital Queen Square, introduce el primer equipo de TC de craneo en España.

Con la importancia e implantación que va adquiriendo la neurología en España en todos los hospitales de la red sanitaria, la Sociedad Española de Neurología (SEN) y más de 40 asociaciones de enfermos firmaron en el año 2000 una propuesta, la Declaración de Madrid, que fue presentada a los medios y a los partidos políticos y después desarrollada por la SEN, bajo la presidencia del Dr. Justo García de Yébenes, con el título de “Plan Estratégico Nacional para el tratamiento de las Enfermedades Neurológicas “. El Plan cubre la asistencia, la docencia y la investigación, elabora propuestas para que ningún español fallezca o quede inválido por falta de asistencia especializada en situaciones de urgencia o por falta de unidades superespecializadas. Pretende universalizar, democratizar, optimizar y humanizar la asistencia neurológica coordinando sus distintos elementos. En definitiva, es prepara la Neurología para el devenir de los años.

Sin embargo, las cosas han cambiado mucho, como se ve en las última década. Los distintos Gobiernos no se han preocupado demasiado de las cuestiones científicas. Sin embargo, no estaría mal que lo empezasen a hacer o por lo menos que la opinión pública mirase a sus científicos con un poquito más de cariño. Los científicos son personas altamente cualificadas; se han pasado toda su vida estudiando y su horario de trabajo sobrepasa habitualmente las 12 horas diarias. Parafraseando a Juan A. De Carlos, responsable del archivo e investigador del Departamento de Neurobiología del Desarrollo, Molecular y Celular del Instituto Cajal, no sabemos como lo hacemos, pero cuando dejamos el laboratorio o el Hospital siempre llevamos en la cartera deberes para casa. ¿A cambio de qué?

### *3. El legado de Cajal en las enfermedades del sistema nervioso en el siglo XXI*

Hoy en día podemos observar y grabar el crecimiento de los axones de neuronas en cultivo (en placa o en rodajas de tejido vivo), constatando que Cajal no se equivocaba en su descripción del papel de los conos de crecimiento, ni en su enunciación de la Teoría Neurotrópica, dado que en efecto, los conos sirven para sondear el camino apropiado a los distintos axones en crecimiento, y que la decisión que toman viene determinada por la interacción con moléculas difusibles que pueden atraerlos o repelerlos.

La explosión de conocimientos moleculares en los últimos años ha permitido descubrir la causa de muchas enfermedades neurológicas. Así, dos de cada tres genes humanos se expresan en el cerebro, por lo que éste padece trastornos hereditarios.

Muchos de los descubrimientos de Cajal han tenido gran impacto sobre el conocimiento y tratamiento de las enfermedades neurológicas, pero nos vamos a limitar a comentar los referentes a los de la teoría de la neurona, la plasticidad neuronal, a técnicas de estudio de enfermedades degenerativas y a la presentación de signos y síntomas clínicos por afectación de estructuras descubiertas por Cajal.

La teoría de la neurona, afirma que éstas son elementos individuales aunque relacionados. Cajal aprecia las propiedades plásticas y vitales de las neuronas, su contribución a las funciones del cerebro tales como la memoria y el aprendizaje, trastornos mentales y del sueño. Este concepto nos ha permitido atribuir cada enfermedad neurodegenerativa a la lesión de un grupo determinado de neuronas y descubrir tratamientos que sustituyen a esas células o a su función. En la enfermedad de Parkinson, producida por lesión de neuronas productoras de dopamina, se trata con fármacos dopaminérgicos (precursores de la dopamina o agonistas dopaminérgicos, entre otros). Otras enfermedades pueden mejorar con tratamiento sustitutivo. Sobre estas bases teóricas se basan la terapia celular que tanto debate producen.

Un tema de indiscutible actualidad es el de la plasticidad sináptica. Cajal fue pionero de la degeneración y regeneración celular. Si bien, Cajal en este tema se movía en cierto grado de ambigüedad, unas veces creía en la plasticidad del sistema nervioso y en otras ocasiones opinaba todo lo contrario. Probablemente la razón de esta aparente discrepancia estriba en que Cajal mantenía que hay circuitos que por razones evolutivas debían mantenerse inamovibles y otros circuitos que por su función específica serían muy plásticos. Así, circuitos inamovibles serían los que sustentan los reflejos de la médula espinal. Por el contrario, los circuitos corticales encargados de las funciones cognitivas serían altamente maleables. En la Croonian Lecture de 1894, Cajal postulaba que en las zonas del cerebro más utilizadas se produciría un aumento en la complejidad de las arborizaciones dendríticas y axonales que sería compensada por una disminución paralela en zonas menos utilizadas. Hoy sabemos que efectivamente esto es lo que ocurre, ya que los campos receptores de las neuronas se expanden o se retraen, dependiendo de su uso. Para que no quepa duda de que Cajal creía en la

plasticidad sináptica, citemos sus palabras publicadas en la Revista de Ciencias Médicas en 1894: “...la corteza cerebral semeja un jardín poblado de innumerables árboles, las células piramidales, que gracias a un cultivo inteligente pueden multiplicar sus ramas, hundir más lejos sus raíces y producir flores y frutos cada día más exquisitos”. Probablemente nadie ha definido con un lenguaje tan romántico la plasticidad del sistema nervioso. Hoy en día el concepto de plasticidad sináptica está firmemente establecido y una de las estructuras que está siendo más utilizada para estudiar este fenómeno son las espinas dendríticas, descritas por vez primera por Cajal en 1888.

Cajal no reconoció la producción de nuevas neuronas en los cerebros de mamíferos adultos, pero observó que las neuronas crecían hacia dianas atraídas por sustancias químicas, que hoy reconocemos como factores neurotróficos y que la densidad de conexión es mayor en áreas activas que inactivas. Menciona que estos factores influyen en la forma de las neuronas y modifica su participación en los circuitos neuronales. Hoy en día podemos observar y grabar el crecimiento de los axones de neuronas en cultivo (en placa o en rodajas de tejido vivo), constatando que Cajal no se equivocaba en su descripción del papel de los conos de crecimiento, ni en su enunciación de la Teoría Neurotrópica, dado que en efecto, los conos sirven para sondear el camino apropiado a los distintos axones en crecimiento, y que la decisión que toman viene determinada por la interacción con moléculas difusibles que pueden atraerlos o repelerlos. Asimismo, podríamos hablar de las espinas dendríticas. Cajal escribió que los trastornos mentales eran resultado de la pérdida de las espinas. La naturaleza transitoria de las espinas era confirmada por el método de imagen de dos-fotos. Espinas individuales aparecen y desaparecen durante días en el cortex de animales vivos. Esta pérdida de espinas en los trastornos mentales era observado tanto en el microscopio óptico como en el electrónico. Cambios en las espinas dendríticas en estado patológico han sido descritas en gran número de alteraciones tales como lesiones traumáticas, edema cerebral, consumo de drogas, intoxicación, enfermedades transmisibles (HIV, Creutzfeldt-Jakob, Kuru, etc.), demencias (Alzheimer, Pick, Huntington) y enfermedad de Parkinson. Otra interesante línea de estudio en la actualidad viene de la mano de la plasticidad asociada con cambios en la densidad de las espinas. Se sabe que los animales que han crecido en ambientes de gran estimulación son más resistentes a diversas enfermedades neurológicas tanto genéticas (enfermedad de Huntington) como adquiridas (epilepsia). Por otro lado, hay datos concluyentes de que las respuestas motoras discinéticas a la levodopa está asociado a cambios estructurales de las espinas dendríticas en el estriado.

Hace aproximadamente unos cien años, Alois Alzheimer presentó el primer caso de un enfermo con síntomas de la enfermedad que más tarde recibiría el nombre de enfermedad de Alzheimer. Alois Alzheimer describió, utilizando la técnica de Bielschowsky la presencia y características específicas de los ovillos neurofibrilares (formaciones intraneuronales secundarias a la hiperfosforilación de

proteínas tau formando filamentos helicoidales pareados asociados a ubiquitina y son reflejo de la destrucción de microtúbulos y neurofilamentos, manifestando el daño y posterior muerte neuronal). Las alteraciones neurofibrilares ya fueron descritas por Tello y Cajal en reptiles en 1904. Achúcarro defendió la participación de la neuroglia en el desarrollo de los ovillos neurofibrilares (NFT). Comparó las alteraciones fibrilares en la rabia, descritas tanto por Cajal como por él mismo, con los NFT afirmando que éstos eran un fenómeno degenerativo de las neuronas. Fue el primer español en describir los NFT en un enfermo con enfermedad de Alzheimer. En el instituto Cajal han encontrado 37 preparaciones histológicas de material de enfermos de Alzheimer, revelando que Cajal también estudió esta enfermedad y contribuyó y contribuye al estudio de esta enfermedad y está totalmente ilustrado por fotos originales de las preparaciones de Cajal que se conservan en el Museo Cajal, de Madrid.

Hoy día se sabe que una estructura descubierta por Cajal “Cuerpo de Caja” se encuentran en el núcleo celular de las células en proliferación, como las tumorales, o bien metabólicamente activas como en las neuronas. Algunas enfermedades hereditarias neuromusculares podrían estar asociadas con SMN, uno de los componentes de los cuerpos de Cajal.

Nos gustaría resaltar que aún hoy día, el método de Cajal de tinción con plata es útil para identificación histológica de depósitos patológicos. A pesar de algunas ambigüedades en cuanto a su mecanismo y la interpretación, son ampliamente utilizados para el diagnóstico histopatológico de enfermedades como en la enfermedad de Alzheimer.

Con el paso de los años, se ha acumulado evidencia de la importancia de las células de Cajal-Retzius en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. Las células de Cajal-Rezius es la neurona prominente de la capa I de la corteza, jugando un papel crucial en el desarrollo celular y la formación de circuitos neuronales, por la secreción de reelina. Estudios morfológicos y morfométricos de la capa I de la isocortex temporal, basado en técnicas de impregnación de plata y microscopía electrónica llevado a cabo en las fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer, revelaron una disminución dramática del número de células de Cajal-Retzius. Dado que las células de Cajal-Retzius y la reelina son factores importantes para la sinaptogénesis en el hipocampo y la isocortex cerebral, su pérdida puede estar implicado en la patología sináptica y las vías patogénicas multifactoriales de la enfermedad de Alzheimer.

Por otra parte, en la clínica diaria del devenir del neurólogo es relativamente frecuente observar situaciones clínicas que evidencia lesiones a nivel rostral y dorsal del mesencéfalo, las estructuras del núcleo intersticial de Cajal. La integridad del mismo es indispensable para la posición de los ojos durante los movimientos verticales de la mirada. La afectación de este área se manifiesta con ptosis, diplopia vertical y parálisis de la mirada vertical hacia arriba.

Por último, mencionar que en el Instituto Cajal el Sistema Nervioso se está estudiando por diferentes grupos -utilizando aproximaciones metodológicas distintas; técnicas histológicas, inmunológicas y de biología molecular - el desarrollo muy temprano del Sistema Nervioso de vertebrados. Así mismo, se estudia la generación, migración y diferenciación celular en el desarrollo del telencéfalo y del sistema olfativo, añadiendo a las técnicas ya enumeradas, cirugía embrionaria e inyecciones intracerebrales realizadas intra-útero mediante ayuda ecográfica. Otros grupos estudian las células madre neurales y el establecimiento de la polaridad neuronal.

En el cerebro adulto se está estudiando la neurogénesis existente (hipocampo y sistema olfativo) la nanomecánica de las proteínas que lo conforman, la regulación sináptica y neuromuscular mediante análisis genéticos; la regulación por medio del óxido nítrico y adrenomedulina en estado normal y patológico (isquemia cerebral, tumores...); procesos neurodegenerativos y, en general, procesos involutivos del Sistema Nervioso en la senilidad normal y patológica. Se hacen también esfuerzos en estudiar la neurofarmacología, la neuroinmunología, la neuroendocrinología y los esteroides neuroactivos, que imponen diferencias importantes entre los cerebros de ambos sexos.

Utilizando técnicas electrofisiológicas se estudian distintos procesos celulares normales y patológicos, así como la fisiología de los astrocitos (células gliales) y de las neuronas, su interrelación y la formación y modulación de las sinápsis tripartitas (neurona-glia-neurona).

Y para completar todo este maremágnum de estudios, decir que la circuitería y la plasticidad neuronal se están estudiando por varios grupos utilizando distintas técnicas, entre las que se encuentran la microscopía electrónica, histología clásica, farmacología, electrofisiología, etc.

Puede decirse que estamos en deuda con Cajal; sus investigaciones revolucionaron la neurología, al señalar que la unidad básica del sistema nervioso no era, como hasta entonces se creía, la fibra nerviosa sino la célula. En sus estudios de las estructuras nerviosas más complejas siempre trató de comprender su significado funcional y, por consiguiente, fue un biólogo en el sentido más amplio. Demostró que el sistema nervioso está constituido por cadenas de neuronas que se articulan por contactos, los que hoy llamamos sinapsis, y determinó la dirección de propagación de los impulsos en las diversas cadenas.

Resulta admirable la gran cantidad de resultados que obtuvo con técnicas clásicas, los cuales se han confirmado al ser examinados con los métodos y conocimientos actuales. Es asombroso comprobar el elevado número de sus hallazgos que permanecen. Su concepción del sistema nervioso permitió el conocimiento detallado que hoy tenemos del mismo.

Me gustaría finalizar este trabajo, con lo dicho por el Doctor Wilder Penfield con motivo de la muerte de Cajal: “Ahora que el fin ha llegado, su vida y sus realizaciones brillan intensamente en la historia de la neurología. Era un genio polifacético, impulsado por ese misterioso ‘susurro’ que llega a los

pocos elegidos por Dios, que los empuja siempre adelante para explorar más allá de los conocimientos existentes, sin reposo y sin más recompensa que saber que han penetrado en la tierra prometida de los descubrimientos”. No podría haber epitafio más justo.





REAL ACADEMIA DE MEDICINA  
DE SALAMANCA

**PRESENTACIÓN COMO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE DEL DR. D.  
JACINTO DUARTE GARCÍA-LUIS**

A cargo del Académico de Número

**Ilmo. Sr. Dr. D. Ricardo Santamaría Lozano**

EXCMO. SR. PRESIDENTE,  
EXCMOS. E ILMOS. SRAS. Y SRES. ACADEMICOS,  
EXCMAS. E ILMAS. AUTORIDADES,  
FAMILIA Y AMIGOS  
SEÑORAS Y SEÑORES

En primer lugar, mi agradecimiento al Sr. Presidente y a los miembros de esta Real Academia por aceptar la propuesta del nuevo Académico Correspondiente que nos ha permitido llegar a este acto.

Bonhomía. Galicismo que el Diccionario de la Lengua Española define como afabilidad, sencillez, bondad y honradez en el carácter y en el comportamiento. Dicho esto, mi discurso de presentación del Dr. Duarte podría concluir ahora mismo porque bonhomía es la palabra que posiblemente mejor le describe. Pero la condición de Académico Correspondiente de esta Institución requiere de otras virtudes, que también presenta, que brevemente referiré.

El Dr. Duarte nace en Madrid en 1955 y toma contacto con la dura Castilla realizando su ingreso de Bachiller en Quintana de Puento, Palencia, cursando posteriormente el bachillerato en Madrid en el colegio de los dominicos de Nuestra Señora de Atocha. Estudia la carrera de Medicina, que concluye en 1978, en la Universidad Complutense, siendo interno en la sección de Neurología del Hospital Clínico de Madrid con el Dr. Antonio Vázquez. En 1979 lleva a cabo el “rotatorio” en el Hospital Clínico San Cecilio de Granada.

Impresionado por la figura, y la calidad como neurólogo del Dr. Luis Erik Clavería, Jefe de la Unidad de Neurología del Hospital de Segovia, solicita, y obtiene, la plaza como médico residente en dicho centro. Al finalizar la formación en dicha especialidad, aprueba el concurso oposición a plaza de médico adjunto en el mismo centro junto al Dr. Clavería.

Aquí un pequeño y sentido paréntesis en este discurso. El Dr. Clavería, además de ser su jefe, fue un magnífico ejemplo como médico, humanista, compañero y amigo de todos los que le rodeamos. Fue un orgullo convivir con él y desde aquí mi más querido recuerdo al amigo y maestro que se fue.

Durante estos primeros años de formación, completa la misma con el Dr. José Ramón Ricoy en el Hospital 12 de Octubre en neuropatología, y neurofisiología con el Dr. J. Álvarez-Tejerina. Posteriormente, se forma en neurorradiología con el Dr. Juan Viaño.

En el año 1989, consigue una beca del FISS para una estancia de un año con el Profesor Michael Harrison, trabajando en enfermedad cerebrovascular e investigando en reactividad vascular en MIDDLESEX SCHOOL OF MEDICINE HOSPITAL. Posteriormente inicia su aprendizaje en el área de los trastornos del movimiento con el Dr. Andrews Leeds en la UNIVERSITY COLLEGE AND MIDDLESEX SCHOOL OF MEDICINE, and the NATIONAL HOSPITAL, QUEEN SQUARE. En el año 1996 vuelve al NATIONAL HOSPITAL, QUEEN SQUARE con el Dr. Leeds y el Prof. Ward en el estudio de la enfermedad de Wilson.

A su vuelta a España entró a formar parte del grupo de estudios de las enfermedades de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología. Ha participado activamente en congresos nacionales e internacionales como ponente y como primer ponente en ponencias orales y en posters. Igualmente, participó en estudios de epidemiología de la enfermedad de Parkinson, financiados por el FISS y en colaboración con el Instituto Carlos III con el Dr. Jesús de Pedro.

Es autor en dos libros de trastornos del movimiento. Ha publicado más de 80 artículos en revistas españolas y mayoritariamente extranjeras de gran nivel, y es referee de diversas publicaciones nacionales e internacionales. Ha de destacarse esta actividad científica dadas las singulares características de un hospital como el de Segovia, del que nos sentimos orgullosos, que presenta unas limitaciones obvias y obliga a un singular esfuerzo a aquellos que no sólo se circunscriben a la labor asistencial sino también a la docente e investigadora.

Se doctoró en 2008 en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid con sobresaliente cum laude con la tesis, seleccionada como tesis especial, “Historia Natural de la enfermedad de Parkinson’s disease en la provincia de Segovia”, patología a la que ha dedicado gran parte de su actividad investigadora, con un inteligente aprovechamiento de las condiciones sociodemográficas de Segovia, que ha plasmado en revistas internacionales de alto impacto.

Ha recibido diversos premios por sus publicaciones en revistas extranjeras y es miembro de la Sociedad Española de Neurología y de la Sociedad Española de Distrofía.

En la actualidad es el Jefe de la Unidad de Neurología del Hospital General de Segovia. Hasta aquí el Dr. Duarte médico.

Sin disimulo alguno, y con ánimo de ser pedante, todo discurso que se precie ha de tener una cita de Ortega y Gasset, y este no va a ser menos. Para Ortega, el sabio ignorante era el especialista, es decir, el hombre que conoce muy bien su mínimo rincón del universo, pero ignora de raíz todo el resto, lo que le convierte en un sabio superficial y un ignorante profundo, incapaz de dotar de un sentido genérico a su ínfima parcela de conocimiento. No es el caso de Jacinto Duarte.

En la sociedad actual, donde la ética del comportamiento parece perder su sentido, y la unión entre convivencia y avances tecnológicos se ha convertido, de una forma torticera, en un nuevo y mero instrumento para establecer unas relaciones humanas frías, distantes que, en ocasiones, rozan la zafiedad, esta Real Academia debe ser espejo de valores, no sólo científicos sino también éticos. Sus integrantes estamos en la obligación de ser exponentes de estos hechos y dignificar una profesión y una sociedad que así lo requiere. La propuesta del nuevo Académico Correspondiente está basada en estos criterios y sé, con certeza, que hará honor a nuestra institución.

Jacinto Duarte, antes que un gran especialista, que lo es, no es el sabio ignorante. Es una gran persona, afable, de conversación variada y fluida, al que sus pacientes admiran y respetan por su sencillez, cercanía y comprensión. Sin paternalismos superfluos pero empatizando con los pacientes cuyas dolencias, como todas, y estas especialmente, requieren más del hombre que del médico. Buen compañero y buen responsable de un gran equipo que dignifica al Hospital de Segovia.

Hombre de cultura y amante del cine clásico, no puedo dejar de mencionar una frase de una de sus películas favoritas: “Miénteme y dime que me quieres”, le dice Vienna (Joan Crawford) a Johnny Guitar. No Jacinto, aunque por tu habitual modestia y timidez te cueste reconocerlo, no te estamos mintiendo. Los que aquí estamos lo hacemos porque te apreciamos, respetamos y reconocemos tu valía profesional y personal.

Voltaire decía: la estupidez, curiosa enfermedad, no la sufre el que la padece sino los que le rodean. Con la bonhomía, que al principio mencionaba, sucede algo parecido. No es consciente ni la disfruta el que la vive sino los que le rodean. Ese es tu caso Jacinto. Tu bonhomía nosotros sí la disfrutamos. Muchas gracias.

Bienvenido a esta casa.

He dicho

RICARDO SANTAMARÍA LOZANO

ACADÉMICO NUMERARIO DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SALAMANCA