

## *Contribución de S. Ramon y Cajal a la patología*

**SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL JUNQUERA \***

**S**e celebró el año 2002 el 150 aniversario del nacimiento de Santiago Ramón y Cajal, el científico español que, con su Doctrina neuronal, sus Leyes de la polarización dinámica de la corriente nerviosa y del neurotropismo, y su exhaustivo estudio de la anatomía microscópica de todo el sistema nervioso, sentó las bases morfológicas de la neurociencia actual. Su obra histológica es bien conocida por los patólogos españoles, pero no lo es su contribución a la patología, no faltando alguna opinión expresando que los trabajos de Cajal dedicados a la anatomía patológica son pura anécdota. En este artículo comentaremos cuál fue su aportación en esta rama de la Medicina.

Curiosamente, su primera publicación versó sobre un tema de patología muy debatido en los tiempos en los que Cajal iniciaba los estudios micrográficos: Investigaciones experimentales sobre la génesis inflamatoria y en especial sobre la emigración leucocitaria (1880).

Hacía pocos años que Cohnheim había descrito por primera vez (1867) el

fenómeno de la diapédesis leucocitaria en la inflamación aguda, que era negada por Virchow y los patólogos franceses, quienes defendían la idea de que las células presentes en la inflamación aguda procedían de células fijas del tejido conjuntivo y no de la sangre. Para tener una opinión propia sobre este tema tan discutido, Cajal reprodujo el mismo modelo experimental de Cohnheim, provocando inflamación aguda flegmonosa en el mesenterio de la rana. Tras comprobar el fenómeno de la adherencia leucocitaria a la pared vascular, demostró la existencia de orificios situados entre las células endoteliales por donde se producía la diapédesis de las células inflamatorias. Para Cajal estos orificios no eran aberturas preformadas ni permanentes, sino que se producen a instancias de una respuesta inflamatoria aguda. Completaba esta primera publicación con el estudio de la inflamación aguda experimental en tejidos carentes de vasos como la córnea y el cartílago. También describía por primera vez la existencia de plaquetas en la sangre de los batracios. Estos estudios los realizó en su humilde laboratorio particular, cuando preparaba oposiciones a cátedras de anatomía descriptiva, si bien

\* Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario, Lozano Blesa. Zaragoza.

su interés se iba decantando, cada vez más, a los estudios micrográficos.

En enero de 1884, Ramón y Cajal se trasladó a la Universidad de Valencia como catedrático de anatomía, reanudando sus observaciones microscópicas en un pequeño laboratorio —también particular— en el que impartía clases de histología normal y patológica y bacteriología para médicos deseosos de tener conocimientos micrográficos.

En 1885 se desencadenó una epidemia de cólera en la región valenciana que más tarde se extendió a gran parte de España, causando grandes estragos en la población. Los hospitales estaban abarrotados de enfermos y no había acuerdo entre los médicos valencianos sobre qué medidas había que tomar. “Eran días de intensa emoción —narraba Cajal en Recuerdos de mi vida—, y la población, diezmada por el azote vivía en la zozobra, aunque no perdió nunca la serenidad. Pronto llegó a Valencia el conocido bacteriólogo Jaime Ferrán, propugnando el empleo de una vacuna que, según él, inmunizaba tras una inyección subcutánea de vibriones coléricos vivos. Su propuesta de vacunación masiva fue objeto de gran debate, ya que muchos dudaban de su eficacia. No obstante, se vacunaron más de cincuenta mil personas. Como la epidemia se extendió a Aragón, la Diputación Provincial de Zaragoza pidió a Cajal que hiciese un dictamen sobre las causas de la epidemia y sobre la validez de la vacuna de Ferrán. Recluido en solitario a las afueras de Zaragoza, Cajal se pasó aquel verano de 1885 estudiando la enfermedad, pudiendo comprobar que, tras repetidas inyecciones subcutáneas de cultivos vivos en la cobaya, sólo se obtenía cierta resistencia ante nuevas inoculaciones cada vez más ricas en gérmenes, pero sólo en el lugar de las inyecciones, ya que en estos animales no se producía una infección intestinal similar a la que padecen los humanos. Estas observaciones le llevaron a la conclusión de que la vacuna propugnada por Ferrán era de poca eficacia. Con todas estas

experiencias, Cajal redactó una memoria titulada “Estudios sobre el microbio vírgula del cólera y las inoculaciones profilácticas”, publicada por la Diputación Provincial de Zaragoza, 1885. En este trabajo, Cajal confirmaba que la epidemia se debía al vibrión colérico —al principio existían dudas sobre la causa de la epidemia— aportando nuevos métodos para cultivar el germen y describiendo formas regresivas y degeneradas del bacillus comma.

Su principal aportación en este estudio fue el demostrar la posibilidad de vacunar eficazmente empleando inoculaciones hipodérmicas de cultivos del vírgula muertos por el calor. De esta forma, Cajal introducía por vez primera en la historia de la Medicina el concepto de vacuna química al no emplear gérmenes vivos. Sin embargo la prioridad de la vacunación química ha sido adjudicada a los bacteriólogos norteamericanos Salmon y Smith, quienes la describieron un año más tarde, en 1886. Sobre sus hallazgos bacteriológicos, comenta Cajal: “Excusado es decir que todas estas modestas contribuciones teórico-experimentales pasaron inadvertidas en los laboratorios de París y Berlín. Eran aquellos tiempos harto difíciles para los españoles aficionados a la investigación.”

A su regreso a Valencia, en octubre de 1885, tentado estuvo Cajal de dedicarse a la bacteriología. Eran los años de los deslumbrantes logros en el conocimiento de las enfermedades infecciosas obtenidos por los microbiólogos franceses y alemanes dirigidos por Pasteur y Koch. “Muchas veces me he preguntado —dice Cajal— si no habría sido mejor para mi porvenir moral y económico haber cedido, a ejemplo de muchos, la célula por el microbio.” Pero tras aquel paréntesis bacteriológico obligado por las circunstancias, ya había tomado la decisión de seguir el camino de la histología, “la de los goces tranquilos”.

Cajal estudió todos los tejidos confirmado lo que ya se conocía y agregando observaciones propias.

Pretendía con ello hacer un texto de histología normal que fuese una obra original con descripciones propias y con ilustraciones obtenidas de sus preparados microscópicos. "Sentíame avergonzado y dolorido al comprobar que los pocos libros anatómicos e histológicos, no traducidos, publicados hasta entonces en España, carecían de grabados originales y ofrecían exclusivamente descripciones copiadas de las obras extranjeras." Este fue el origen de su Manual de Histología normal y de técnica micrográfica, cuya publicación se inició en 1884 mediante fascículos, cada uno de ellos dedicados a los diferentes tejidos. La obra se completó en 1889, ya como un texto unificado que incluía el tejido nervioso.

Al reformarse en España los estudios de medicina en 1887, se crearon cátedras de histología normal y anatomía patológica en las diversas facultades de medicina. Cajal escogió la de Barcelona y sería la Ciudad Condal el lugar en el que, aplicando tenazmente el método de Golgi perfeccionado por él mismo, realizó sus brillantes investigaciones cuyo fruto fue la introducción de su teoría neuronal y la ley de la polarización dinámica de la corriente nerviosa (1888), que sentaron las bases de la neurociencia actual y que representa la mayor aportación que hemos hecho los españoles al progreso del conocimiento científico.

Pero Cajal, además de profesor de histología normal, lo era también de anatomía patológica, lo que le llevó a iniciar su actividad práctica en el campo de la patología.

"Novato todavía en los estudios de anatomía patológica, tomé empeño en adquirir conocimientos positivos de esta rama de la medicina, practicando autopsias e iniciándome en los secretos de la patología experimental. Por fortuna los cadáveres abundaban en el Hospital de Santa Cruz. Pasábame diariamente algunas horas en la sala de disección: recogía tumores, exploraba infecciones y cultivaba microbios." No satisfecho con los métodos de tinción utilizados hasta entonces en el estudio de los tumores,

ideó un método tricrómico que combinaba la fuchina básica con el ácido prírico y el carmín de índigo, lo que le permitió hacer detallados estudios sobre el estroma de diversos tumores, particularmente los carcinomas y sarcomas.

La experiencia que iba obteniendo con el estudio del material procedente de las autopsias anatomopatológicas y de los análisis procedente de las clínicas del hospital le fue muy útil para publicar el libro de texto Manual de Anatomía patológica general (1890), tratado de histopatología que incluía nociones de bacteriología patológica. Era la primera vez que se publicaba en España un texto de anatomía patológica en el que el autor aportaba una revisión actualizada, con ideas e ilustraciones propias, sobre todos los capítulos de la patología incluyendo la inflamación, regeneración, la tuberculosis, lepra, sífilis, los tumores y la inmunidad. En el apartado dedicado a la lepra, Cajal describe con detalle las células gigantes multinucleadas del nódulo leproso, cuya existencia había sido negada por muchos autores. Fue también en esta primera edición de 1890 en la que Cajal hacía la primera descripción de las células plasmáticas —que él llamó células cianófilas— en la lesión sifilítica y en el estroma de los tumores. El nombre de célula plasmática fue introducido por Unna, dermatólogo de Hamburgo, que tuvo la nobleza de reconocer públicamente la prioridad del descubrimiento a Cajal durante el XIV Congreso Internacional de Medicina celebrado en París, y en su Atlas Histopatológico de la piel de 1903. La Anatomía patológica general de Cajal ha sido el libro de texto de patología más importante publicado en nuestro país, siendo utilizado por los estudiantes de medicina españoles durante más de cincuenta años en sus más de diez ediciones, actualizadas por Francisco Tello, el más fiel colaborador de Cajal.

En 1882, consigue la cátedra de histología e histoquímica normales y anatomía patológica de la Universidad de Madrid, vacante por el fallecimiento de Maestre de San Juan. Tiene 40 años y su

mente rebosa proyectos a realizar. Pronto reanuda su actividad, explorando todo el sistema nervioso con el método cromoargéntico introducido por Golgi, pero también continúa con sus estudios histopatológicos. Describe nuevos detalles del estroma de los carcinomas como la presencia de las células gigantes y células cianófilas, destacando la labor de defensa que hace el organismo ante una neoplasia por medio de los leucocitos presentes en el estroma, atraídos por la acción quimiotáctica de sustancias elaboradas por el epitelio tumoral.

En su revisión de la histología del sistema nervioso autónomo, describe, en las mallas del plexo nervioso de Auerbach del intestino de la rana y de los mamíferos, un tipo de células nerviosas que llamó neuronas simpáticas intersticiales, y que Dogiel denominó células intersticiales de Cajal en honor de nuestro histólogo. Cajal las describió como células con cuerpos fusiformes dotados con largas prolongaciones fibrilares ramificadas en ángulos agudos o rectos y dispuestas en plexos de aspecto nervioso, con la función de intervenir en la motilidad intestinal. Hoy, las células intersticiales de Cajal se las considera generadoras de una actividad de marcapasos espontáneo para la musculatura intestinal, expresando la inmunotinción con c-Kit de manera específica. Este tipo celular se encuentra disminuido o ausente en diversos trastornos intestinales, como la enfermedad de Hirschsprung, la estenosis pilórica hipertrófica infantil y la obstrucción intestinal crónica idiopática. Su similitud ultraestructural e inmunofenotípica con las células de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), ha puesto de actualidad las células intersticiales de Cajal por ser consideradas como las células origen de estas neoplasias.

Especial importancia social tuvo la creación por el Gobierno del Instituto Nacional de Higiene Alfonso XIII (1900). Para su dirección, fue propuesto Cajal, que inicialmente no quiso aceptar el

cargo. Pero en aquellas fechas, la peste que asolaba Portugal amenazaba con extenderse a España, sintiéndose obligado a desempeñar el cargo, organizando las diversas secciones del Instituto, eligiendo a competentes especialistas para dirigir las secciones de sueroterapia, bacteriología, análisis químico, veterinaria, epidemiología y parasitología. Pronto este centro, bien dotado de medios, adquirió un merecido prestigio. Cajal se mantuvo en la dirección hasta que en 1920 Francisco Tello le sustituyó en el cargo.

En 1903, introdujo el método del nitrato de plata reducido, técnica que permitía visualizar el cuerpo neuronal con sus prolongaciones fibrilares y su textura interna, lo que posibilitaba conocer detalles de la red neurofibrilar. Con este método de tinción, Cajal demostró que las neurofibrillas no constituyen un sistema fijo sino un armazón contráctil y transformable, bajo situaciones fisiológicas y patológicas. Estudió las neurofibrillas neuronales en lagartos en estado de invernación sometidos al frío y al calor, comprobando cómo una temperatura baja producía coalescencia de la trama neurofibrilar. Más interés para la patología humana tuvieron sus estudios sobre las alteraciones de las neurofibrillas en la rabia. Examinando neuronas de los ganglios raquídeos, médula y cerebro de perros y conejos con rabia, describió una lesión que denominó hipertrofia neurofibrilar, consistente en la condensación de las neurofibrillas en fascículos apretados quedando entre ellos grandes espacios con lateralización nuclear. El valor de esta lesión radica en su precocidad y en ser diagnóstica de la rabia, tanto en animales como en los humanos.

En trabajos de 1910, Cajal demostró por primera vez que las células nerviosas son capaces de sobrevivir fuera del organismo cultivadas "in vitro." Lo estudió en neuronas jóvenes de ganglios espinales empleando como medio de cultivo líquido cefalorraquídeo a 37º. A las diecisésis horas las células presentaban señales de vida al mostrar la

aparición de expansiones fibrilares ramificadas. Empleando como fijador tisular el nitrato de urano (1912), Cajal y sus discípulos estudiaron el aparato de Golgi de diversos tipos celulares bajo situaciones fisiológicas y patológicas, describiendo cambios estructurales y cuantitativos en esta estructura celular.

Otra técnica ideada por Cajal habría de tener amplia utilización en neuropatología: El método del oro sublimado para la tinción de células gliales humanas (1913). Este método permitía identificar los dos tipos de células neurogliales de la corteza cerebral, especialmente los astrocitos protoplásmicos rebeldes a la tinción con otros métodos. Esta técnica le posibilitó describir detalles como los pies chupadores de las células de la astroglía en la sustancia blanca de cerebros humanos. También fue utilizada por P. del Río-Hortega, para el estudio del infarto cerebral y por Gonzalo Lafora en sus investigaciones sobre el envejecimiento cerebral en perros.

A Cajal no sólo le interesaba la histopatología, sino la anatomía patológica en general. Prueba de ello fue su deseo de crear el primer Servicio de autopsias clínicas en el hospital de San Carlos de la Facultad de Medicina, encargando a Tello su dirección. En 1918, publicó el libro Manual técnico de Anatomía Patológica, en colaboración con Tello, en el que se describen las técnicas de la autopsia anatopatológica, de la histopatología y de la bacteriología.

La mejor contribución de Cajal a la anatomía patológica fueron, sin duda, sus investigaciones experimentales sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso, iniciadas entre 1905 y 1906, en el céñit de su prestigio científico.

Inició estos trabajos estudiando, con su método del nitrato de plata reducido, la degeneración y regeneración de los nervios periféricos. Existían en aquellos años dos teorías para explicar cómo se

realiza la restauración del cabo periférico destruido en un nervio traumatizado. La teoría de la continuidad postulaba que las fibras nerviosas neoformadas que aparecen en el cabo periférico representan simplemente la prolongación, por crecimiento progresivo, de los axones del extremo proximal, al conservar éstos su vitalidad por estar unidos con el centro trófico de las neuronas correspondientes. Por el contrario, los defensores de la teoría de la discontinuidad afirmaban que los axones del extremo periférico se regeneraban a partir de la transformación y diferenciación en axones de las células de Schwann residentes en la zona del nervio dañado.

Tras dos años de investigación, Cajal pudo demostrar cómo a los pocos días de ser seccionado un nervio, muchos axones del cabo proximal emiten retoños, a modo de brotes, carentes de envoltura mielínica, que van invadiendo el exudado interpuesto entre los dos extremos del nervio, emitiendo ramas con abultamientos terminales en forma de maza o botones terminales que, actuando como arietes, empujan a las células mesenquimales para establecer una ruta. En las fases iniciales, las fibras neoformadas y sus botones terminales, carecen de células de Schwann que aparecen días más tarde. Posteriormente algunos botones terminales detienen su avance y regresan, extraviándose tanto en el extremo proximal como en el distal, formando grandes ovillos con enormes mazas terminales. A los diez días los axones jóvenes que no han abortado penetran en los estuches del cabo distal, apartando de su camino los restos mielinicos que aún permanecen. El progresivo crecimiento de los axones jóvenes es estimulado por sustancias producidas por las células de Schwann del extremo distal. De esta forma, Cajal pudo demostrar de manera definitiva la validez de la teoría de la continuidad.

En sus estudios, Cajal confirmó la imposibilidad que tienen las fibras nerviosas para regenerarse dentro de la sustancia blanca de la médula espinal, cerebro y cerebelo, debido a la ausencia

de células de Schwann. Pero también demostró que esta falta de regeneración no es una ley fatal e inamovible, sino que es el resultado de un desfavorable ambiente físico o químico para el crecimiento de retoños axonales. Cajal comprobó cómo en los extremos proximales de los axones seccionados en la sustancia blanca surgen brotes o retoños con sus correspondientes botones de crecimiento en los extremos que van proporcionando ramificaciones que acaban reabsorbiéndose poco después sin llegar a atravesar la zona de la cicatriz.

Estudiando la regeneración de la médula espinal (1910), demostró que el origen de los retoños axonales y su posterior orientación se encuentra condicionado por la acción de sustancias, que Cajal llamó neurotróficas, elaboradas por las células de Schwann y por el tejido conectivo embrionario. Esto lo pudo comprobar desarrollando un modelo experimental basado en seccionar, al mismo tiempo, la sustancia blanca y las raíces sensitivas y motoras de la médula espinal. De esta manera, se liberaban sustancias neurotróficas procedentes de las células de Schwann de las raíces seccionadas, sustancias que al difundirse hacia el territorio de los cordones medulares dañados estimulaban el crecimiento de los axones, los cuales crecían en el interior de las raíces. Junto con su colaborador Francisco Tello, demostró cómo en una herida cerebral los axones dañados crecen en largos tramos si en el interior de la herida se coloca un segmento de nervio degenerado a modo de injerto. En este caso las sustancias neurotróficas procedentes de las células de Schwann del injerto estimulan el crecimiento axonal. Con estas investigaciones, Cajal echaba por tierra el dogma de la imposibilidad de regeneración de las vías centrales, ya que existen, tanto en la sustancia gris como blanca, posibles fuentes secretoras de agentes catalíticos orientadores.

En sus experiencias sobre la regeneración del cerebro y cerebelo,

Cajal describe fenómenos de adaptación morfológica de las neuronas ante diversos estímulos. En el cerebelo, al amputar un segmento de los axones de las células de Purkinje, estas neuronas no sufren necrosis, sino que tratan de regenerar sus fibras nerviosas reforzando las colaterales a nivel del segmento proximal, convirtiendo una de ellas en rama terminal. Similares hallazgos observó en el cerebro. Al quedar interrumpidos los axones de las neuronas piramidales cerca de la frontera entre la sustancia gris y blanca, algunas ramas colaterales próximas a la herida se reabsorben y desaparecen, pero ramas nuevas, procedentes de la porción inicial de los axones dañados, se hipertrofian, adoptando una disposición arciforme.

Todas estas investigaciones fueron recopiladas en el libro Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso (1913-1914), obra en dos volúmenes cuya publicación fue sufragada por la generosidad de los médicos españoles residentes en la República Argentina. Traducido al inglés en 1928, es hoy una obra de referencia en las actuales investigaciones sobre la plasticidad y regeneración del tejido nervioso, como lo demuestra su reedición en 1991. Este libro de Cajal, junto con la Anatomía microscópica de los tumores del sistema nervioso central y periférico de Pío del Río-Hortega, son las dos publicaciones de mayor trascendencia internacional que ha producido nuestra anatomía patológica.

La contribución de Cajal a la patología no es comparable ni cuantitativa ni cualitativamente con sus logros en el campo de la histología normal. Sin embargo, sus publicaciones histopatológicas y, sobre todo, las relacionadas con la patología experimental, pueden ser consideradas como la mayor aportación de ciencia original que ha hecho la anatomía patológica española hasta el momento presente.