

## A propósito de los descubrimientos de la microglía y la oligodendroglía: Pío del Río-Hortega y su relación con Achúcarro y Cajal (1914-1934)

### J. Río-Hortega

Profesor Asociado de Historia de la Medicina. Universidad de Valladolid.

Presentado parcialmente en la Conferencia Plenaria Pío del Río-Hortega. LXIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, noviembre 2012.

#### RESUMEN

De entre las numerosas aportaciones realizadas por Pío del Río-Hortega (1882-1945) a la neurociencia, destacan sin duda el descubrimiento de la microglía y de la oligodendroglía. En 1912, Río-Hortega se traslada a Madrid y conoce personalmente a Cajal, quien le permite asistir a su laboratorio a observar las investigaciones. No obstante, Río-Hortega considera su estancia decepcionante. Tras este fracaso, decide presentarse ante Achúcarro en su Laboratorio de Histopatología del Sistema Nervioso, donde se familiariza con los métodos de Achúcarro (tanino y plata amoniacal) y Cajal (formol-urano). En 1918, obtiene un nuevo método de tinción, el carbonato de plata amoniacal, con el que descubre una célula que bautiza con el nombre de microglía. Este hecho aclara el significado de los cuerpos gránulo-adiposos de Achúcarro y pone a Río-Hortega en una posición delicada con Cajal, ya que sus descubrimientos chocan frontalmente con la teoría del tercer elemento. La relación con Cajal se hizo cada vez más fría y la muerte de su maestro Achúcarro le deja sin un apoyo valioso. Junto con los malentendidos y las intrigas de algunos miembros de la Escuela de Cajal y, en particular, del portero, llevan a Cajal a expulsarlo del Laboratorio en 1921. Este acontecimiento le afectó profundamente. Establece su Laboratorio en la Residencia de Estudiantes, continuando su trabajo sobre el origen mesodérmico de la microglía y sus funciones fagocitarias en diferentes procesos patológicos. Publica sus trabajos sobre la oligodendroglía. En 1922 se reúne con Cajal en el café El Prado, donde se reconcilian.

#### PALABRAS CLAVE

Pío del Río-Hortega, Nicolás Achúcarro Lund, Santiago Ramón y Cajal, microglía, oligodendroglía

#### Introducción

Pío del Río-Hortega nace el 5 de mayo de 1882 en Portillo, a 24 kilómetros de Valladolid (figura 1). Es el cuarto hijo de una familia acomodada de labradores. En 1899 comienza la carrera de Medicina y en el tercer curso conoce a D. Leopoldo López García, catedrático de Histología y Anatomía Patológica. Al año siguiente, éste le nombra ayudante honorario de sus cátedras. Obtiene la plaza de alumno interno numerario de Anatomía. Publica su primer trabajo en el *Boletín del Ateneo de Alumnos Internos*; se trata de un caso clínico. En 1905 obtiene la licenciatura de Medicina. Entre 1908-1910 trabaja como médico titular de Portillo y,

continuando en la ayudantía de D. Leopoldo, en 1909 presenta en Madrid su tesis doctoral "Etiología y anatomía patológica de los tumores del encéfalo". En 1911 obtiene la plaza de auxiliar interino de las cátedras de D. Leopoldo. Al año siguiente tiene que sustituir en varias ocasiones a D. Leopoldo en la explicación teórica de sus asignaturas y comienza a tomar aversión a la cátedra, ya que considera que su temperamento y sus aptitudes docentes chocan con sus aspiraciones de trabajo, que tienden a beneficiarse de la tranquilidad del laboratorio y de la explicación práctica y objetivable de los fenómenos biológicos a través de la investigación<sup>1</sup>.



Figura 1. Pío del Río-Hortega (1882-1945)

A partir de este momento, Río-Hortega comienza a buscar una solución drástica a su doble descontento profesional como docente universitario, por un lado, y a su ambición personal como investigador puro, en el campo de la Histología, por el otro. Esta decisión va a suponer varios viajes a Madrid para buscar su anhelado 'contacto' con Cajal y su escuela lo que, consecuentemente, va a desagradar a su maestro D. Leopoldo. Sin embargo, será su maestro quien escribe sendas cartas de recomendación para que Río-Hortega se presente ante Tello, el discípulo predilecto del maestro Cajal y ante Nicolás Achúcarro<sup>1</sup>.

Contacto con Santiago Ramón y Cajal y Nicolás Achúcarro.

D. Pío marcha a Madrid en 1912 y se presenta, primero, a Tello en el Laboratorio de la Facultad de Medicina de San Carlos. Al día siguiente, por fin conoce personal-

mente a Cajal (figura 2) y éste le permite asistir a diario a su laboratorio, junto a Tello, para observar el desarrollo de las investigaciones. D. Pío considera que su corta estancia con Tello (no llega a dos meses) resultó ser estéril, fría y decepcionante<sup>2</sup>.

Tras este fracaso, decide presentarse ante Achúcarro en su Laboratorio de Histopatología del Sistema Nervioso, creado por la Junta para Ampliación de Estudios (JAE) en el Museo de Historia Natural. En contra de la opinión que D. Pío se había formado, influenciado por los comentarios de D. Leopoldo sobre Achúcarro, éste le recibió con toda cordialidad y le ofreció un puesto en su laboratorio. Seguramente fue de esta manera como Río-Hortega comenzó a adiestrarse con el método de Achúcarro (tanino y plata amoniacal)<sup>1</sup>.

Entre los seguidores de Achúcarro se encontraban: M. Gayarre, J. M. Sacristán, L. Calandre, Hueto, el Padre Barbado y G. Rodríguez Lafora<sup>3</sup>. Todos se entregaban apasionadamente a la investigación en el campo de la histopatología nerviosa. Pensamos que a Tello le produjo un cierto malestar la actitud del joven provin-

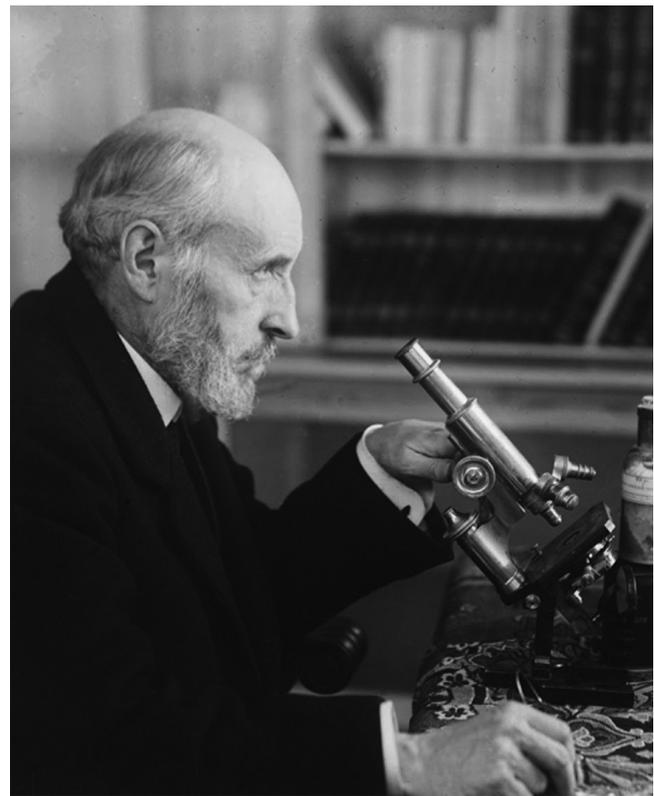


Figura 2. Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)

ciano de buscar otro laboratorio, después de haberle permitido 'estar' en el suyo, y más, a sabiendas que precisamente era el de Achúcarro, con quien no mantenía una buena relación personal.

Junto a las pensiones que la JAE, presidida por Cajal, otorgaba a los postgraduados, en enero de 1913 se convoca una beca para trabajar dos años en laboratorios extranjeros como preparación para ocupar al regreso un puesto de jefe de sección (durante seis años como mínimo) en el Instituto Nacional de Oncología. D. Pío es admitido como candidato para tal pensión<sup>4</sup>.

Estas dos circunstancias le abrirían el camino que tanto deseaba: la investigación pura, esta vez guiado por el maestro Achúcarro.

#### Nicolás Achúcarro

Nicolás Achúcarro Lund (Bilbao 1880 - Neguri 1918), inicia en 1887 la carrera de Medicina en Madrid (figura 3). Es discípulo de Cajal y Olóriz. Insatisfecho con la enseñanza universitaria española marcha a Marburgo donde estudia diferentes disciplinas clínicas regresando en 1900 para preparar sus exámenes. Discípulo también de Madinaveitia y de Simarro, éste le orienta hacia la investigación histológica. En estos años, establece una relación con Giner de los Ríos, cuya amistad cultivará siempre<sup>3</sup>.

Es un hombre formado en la élite de la Institución Libre de Enseñanza, y esta circunstancia influiría mucho en las aptitudes humanistas de Río-Hortega. Acabada la licenciatura se trasladará a los centros más renombrados de la neurología clínica y anatomopatológica. Trabaja con Pierre Marie y Babinski en París, pasando luego a Florencia para estudiar con Lugaro. Viajará después a Munich donde su estancia junto a Kraepelin y Alzheimer completará su formación psiquiátrica y neurohistológica. Alzheimer le considera su discípulo más aventajado y por ello le recomienda para dirigir el servicio de Anatomía Patológica del Manicomio de Washington. Regresa a España en 1909. Al año siguiente se incorpora al laboratorio y cátedra de Cajal siendo nombrado a la vez médico del Hospital General<sup>3</sup>.

En octubre de 1911 comunica ante la Sociedad de Biología el hallazgo de un nuevo método de tinción que desde entonces lleva su nombre, el proceder del tanino y la plata amoniacal<sup>5</sup>. Su labor científica se

centró en estudios histopatológicos referentes a las células en bastoncito, las neoformaciones conectivas perivasculares de la PGP y sobre la neuroglía normal y patológica<sup>3</sup>.

Para Río-Hortega, Achúcarro era un hombre de altísima mentalidad y profundo conocedor de la neurología y la psiquiatría desde sus raíces anatómicas y fisiológicas, trabajador infatigable y entusiasta de la investigación original. Las cualidades humanas y científicas de su nuevo maestro animan enormemente a Río-Hortega e inicia su periplo europeo<sup>1</sup>.

Con la intención de volver junto a Achúcarro, en octubre de 1913 marcha a París pensionado para trabajar con Prenant y Letulle. Durante su estancia en Francia, intentó convencer a los científicos galos de la importancia de emplear el nuevo método de Cajal, oro sublimado, y el tanino-argéntico de Achúcarro<sup>1</sup>.

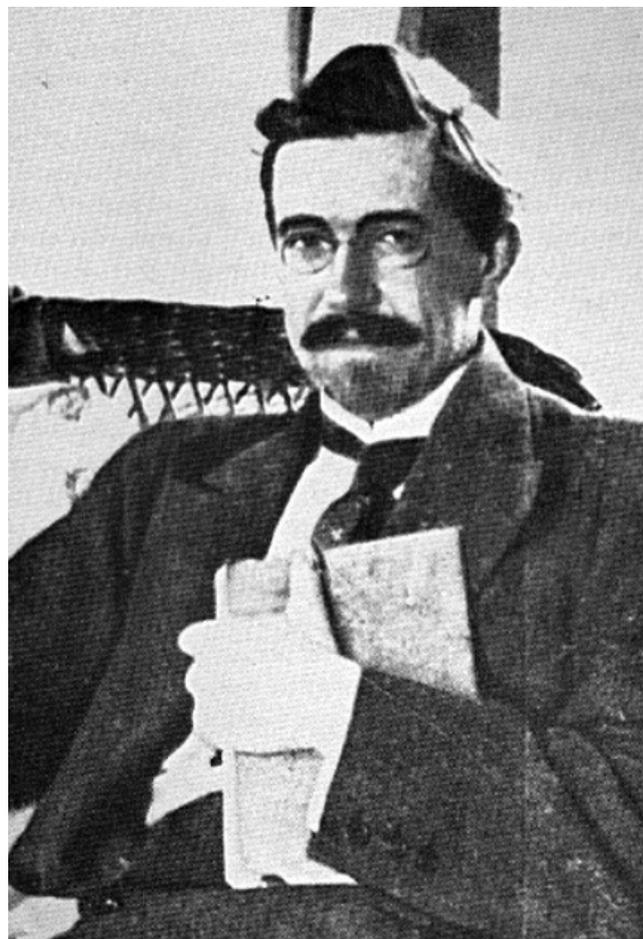


Figura 3. Nicolás Achúcarro Lund (1880-1918)

En la primavera de 1914, D. Pío marcha a Berlín con el fin de trabajar en bacteriología y cáncer experimental. Su compañero de carrera, Adolfo Vila, le introdujo en el Instituto Koch, donde:

...más que al cultivo de microbios, para mi poco atrayente, me apliqué al trasplante de tumores en series y más series de ratones. Nadie me guiaba en estos experimentos, pues el jefe, Joseph Koch, era puro bacteriólogo; pero el buen éxito alcanzado me incitaba a proseguirlos. No dejé de practicar, ya puede colegirse, el método de Achúcarro y hasta logré con él un pequeño suceso en la demostración del germen sifilítico, pues Loeffler mismo acudió a ver mis preparaciones...<sup>2</sup>

Pero en verano de ese año comienza la Gran Guerra. Ante esto, Río-Hortega no tiene más remedio que salir de Alemania. De vuelta a Madrid, le sorprende una novedad que le satisface enormemente: por deseo de Cajal, el Laboratorio de Achúcarro se ha trasladado al edificio del Museo Antropológico, esto es, al mismo edificio donde Cajal tenía su Laboratorio de Investigaciones Biológicas.

Ambos laboratorios mantuvieron su independencia institucional y 'su conciencia de grupo', como dice López Piñero<sup>6</sup>. La cercana presencia de Cajal satisfacía sobremanera a D. Pío, aunque años más tarde reconoce que la unión de los dos laboratorios en un mismo edificio va a suponer graves problemas de convivencia<sup>2</sup>.

Cajal acaba de crear un nuevo método de tinción: el oro sublimado, ideal para la impregnación de la neuroglía<sup>7</sup>, lo que estimuló a los miembros de ambos laboratorios a centrar sus investigaciones en la glioarquitectura. Poco a poco, D. Pío va adentrándose en la misteriosa y genial personalidad de Cajal. Al tiempo, va surgiendo una gran decepción: Cajal trabajaba a solas, nadie podía observarle mientras investigaba; la puerta de su despacho siempre estaba cerrada<sup>2</sup>.

Es el único miembro de ambos laboratorios que se dedica exclusivamente a la investigación pura sin disponer de ningún otro trabajo adicional, lo que suscita que D. Santiago vaya deparando más en él. De hecho, le encomienda trasladarse a la mesa de Tello, quien llevaba bastante tiempo ausentado del laboratorio, para disponer de un rincón mejor iluminado. Al final de la jornada matutina, D. Pío asiste a las elocuentes y formativas conversaciones entre Cajal y Achúcarro, quien insistentemente investiga para aclarar el origen y el significado de dos formaciones celulares que vagan por

la glía y que reciben el nombre de células en bastoncillo y cuerpos gránulo-adiposos. La demostración del significado de estas células venía a contradecir la teoría de su maestro, Alois Alzheimer, quien propugnaba la teoría reticular de la glía. Por su parte, Cajal, en 1913, ha descrito la presencia de unas pequeñas células que prácticamente no poseen ramificaciones y que sólo se tiñen con su método del formol-urano<sup>8</sup>. A estas células las va a denominar células adendríticas o tercer elemento de los centros nerviosos, siendo las neuronas el primer elemento y la neuroglia astrocitaria, protoplásmica y fibrosa, el segundo. A este tercer elemento, Achúcarro lo denomina células intersticiales del tejido nervioso desconocido<sup>6</sup>.

Durante este año, Río-Hortega se dedica a aplicar los métodos de Cajal, de Achúcarro y los suyos propios a partir de las variantes de éste último, e investiga el origen de las neurofibrillas, el centrosoma de las células nerviosas, que consigue descubrir y describir perfectamente, y la estructura filamentosa de los epitelios. Es consciente de que la técnica histológica es la llave que permite realizar observaciones nuevas y ampliar el campo del conocimiento histológico, al observar el método de Achúcarro que era, hasta entonces, el más apropiado para colorear la neuroglia y la sustancia fundamental del tejido conectivo, especialmente la reticulina.

Los dos laboratorios seguían manteniendo una independencia económica, con dos grupos de investigadores diferenciados, y con un director cada uno, pero ambos disponían del mismo techo, de la misma biblioteca, prácticamente de los mismos utensilios y fundamentalmente de los mismos subordinados, entre los que destacaba un peculiar e 'ínclito' sujeto, el conserje Tomás García de la Torre. Río-Hortega lo describe así:

Para Tomás éramos unos huéspedes molestos que perturbábamos la paz que hubiera reinado si sólo asistieran 'al laboratorio' D. Santiago y D. Domingo Sánchez. Por ello nos hacía la guerra solapadamente, no podría decirse si por propio impulso o por sugerencias bastardas<sup>2</sup>.

Mientras tanto, D. Pío sigue dedicándose en exclusiva a la investigación pura. El hecho de no recibir ningún tipo de subvención económica (la larga duración de la Gran Guerra impide la normal distribución económica y laboral de los pensionados del Comité del Cáncer) induce a Río-Hortega a replantearse su ines-

table situación. Además, se encuentra incómodo en el Museo Velasco. Tiene motivos para pensar que se le sigue considerando un extraño en el Laboratorio de Investigaciones Biológicas y Tello, el predilecto de Cajal, no le ve con buenos ojos. Piensa también que el insolente comportamiento de Tomás el conserje, que ya ha suscitado algún altercado personal con D. Pío, está siendo fomentado por algún miembro del laboratorio de Cajal. Comenta a Achúcarro que tiene decidido regresar a Valladolid y establecerse como patólogo, pero éste le persuade para desistir en su propósito asegurándole una beca de la Junta. Años más tarde, José Miguel Sacristán informaría a D. Pío de que la beca que le consiguiera Achúcarro era parte de la pensión que éste recibía mensualmente (300 pesetas)<sup>2</sup>. Este hecho nos hace reflexionar tanto en el ‘desinteresado’ gesto de amistad de Achúcarro para con su discípulo, como en la ‘interesada’ maniobra para retener a Río-Hortega en Madrid, único lugar disponible en España para afianzarse en la investigación histológica. Sin duda, Achúcarro ya considera a D. Pío como su relevo y comienza a entrever su predisposición para realizar trascendentes estudios de neurohistología.

En octubre de 1916 Achúcarro enferma. Es diagnosticado de una enfermedad de Hodgkin y se ausenta del laboratorio<sup>3</sup>. Río-Hortega comienza a entrever las dificultades laborales y personales que se le aproximan. Sin su protector, las cosas van a resultar más difíciles. Además, Río-Hortega tiene una personalidad opuesta a la de su maestro: es tímido, introvertido, con poca facilidad de palabra, silencioso pero inquieto y nervioso, ‘quisquilloso’ y algo suspicaz. A esto habría que añadir algo decisivo: todavía no es nadie en el mundo científico, no arrastra la categoría profesional de Achúcarro con la que poder salir al paso de las dificultades interpersonales con algunos discípulos de Cajal.

Sigue trabajando en las variantes del método de Achúcarro y decide aplicarlas al estudio de las epiteliofibrillas. Aprovecha una serie de publicaciones sobre este tema para intentar acercarse a Tello, quien años antes había realizado importantes estudios sobre ello. Para ganarse sus simpatías, llega incluso a citarle como el descubridor de las epiteliofibrillas. Pero, según Río-Hortega, Tello no sólo continuó comportándose desdeñosa y resentidamente con él, sino que incluso públicamente utilizó términos despectivos para calificarle a él y a su trabajo en una sesión de la Sociedad Española de Biología. Cajal

es el presidente de ésta y tras la dimisión de Tello como Secretario de la misma, D. Pío es encomendado a sustituirle<sup>2</sup>.

Su relación con Cajal, aunque todavía distante, va acrecentándose con el tiempo. D. Pío tiene ocasión de verle frecuentemente fuera del ambiente del laboratorio. Las nuevas obligaciones adquiridas tras su nombramiento de secretario de la Sociedad de Biología le hacen acudir frecuentemente a la imprenta Moya donde el maestro acude casi a diario “...con pliegos desencuadernados de sus manuales de Histología y Anatomía Patológica, convenientemente reformado el texto para las nuevas ediciones en prensa, bien con el original o pruebas corregidas de algún artículo suyo”<sup>2</sup>.

En el invierno de 1917 Río-Hortega enferma primero de gripe y más tarde de hepatitis epidémica. Su ausencia del laboratorio preocupó a Cajal, quien ordenó al conserje que se acercara al domicilio del vallisoletano a enterarse de su estado. Casualmente, en el ático de la casa donde vivía D. Pío (Prado 10, 2º) Cajal tenía su estudio fotográfico, circunstancia conocida y mantenida en secreto por su discípulo. Cajal fue a visitar a D. Pío, que se encontraba postrado en cama. Aquél habló largo rato de sus molestias, del insomnio pertinaz que le obligaba a ingerir veronal y de la arterioesclerosis que tiempo atrás le había diagnosticado Achúcarro<sup>2</sup>.

A finales de 1917, los trabajos de Río-Hortega sobre las epiteliofibrillas y el centrosoma de las células nerviosas<sup>9-11</sup> son introducidos en el mundo científico americano por José Fernández Nonidez<sup>1</sup>, y son estudiados por Edmund Beecher Wilson y Thomas Hunt Morgan, dos importantes biólogos<sup>2</sup>.

#### Descubrimiento de la microglía y oligodendrología

En 1918, con su nuevo método histológico, el carbonato de plata amoniacal, obtiene unas imágenes que van a revolucionar notablemente los conceptos morfológico y fisiológico del sistema nervioso. Si se confirma lo que cada día ve con mayor nitidez, D. Pío va a tener que debatir contra las teorías de Cajal sobre el tercer elemento de los centros nerviosos. Además, comienza a descubrir el verdadero significado de las células en bastoncito y de los cuerpos gránulo-adiposos de Achúcarro. Río-Hortega ve ante sí la posibilidad de aclarar definitivamente la íntima estructura del sistema

nervioso, pero es consciente de que sus descubrimientos pueden volverse contra él<sup>2</sup>.

Cuando estuvo seguro de la fiabilidad de los resultados obtenidos con su método, se los muestra a Cajal. A los pocos días, el maestro le enseña unas preparaciones realizadas según los pasos de D. Pío pero con el líquido de Bielschowsky en vez de con el carbonato de plata, cambio que ya Río-Hortega había advertido y mostrado al maestro. La súbita actitud de Cajal de derivar sus investigaciones al mismo ‘terreno’ y con las mismas armas que el vallisoletano molesta a éste, por considerar que la situación va a adquirir un cariz competitivo<sup>2</sup>. Dos años después, Cajal publica, como método propio, la modificación del de Río-Hortega con el método de Bielschowsky<sup>12</sup>. Sobre este hecho D. Pío nos cuenta:

Mas, ¿quién le aconsejaría [a Cajal] ulteriormente publicar como modificación suya al método de Bielschowsky, mi propio método con la sola sustitución de aquel reactivo en cuyo empleo creyó haberse anticipado y cuyo posible uso señalé al publicarlo? Tan importante hecho aconteció algún tiempo después, ausente yo del laboratorio... A mis ojos tenía una triple significación: primera, que a D. Santiago no le agradó que yo creara un método de positivas ventajas para diversa clase de estudios; segunda, que aquellos ensayos paralelos a los míos tenían finalidad diferente de la que yo supuse; tercera, que, en consecuencia, había publicado una variante técnica sin novedad, para él de importancia mínima, puesto que en nada podía acrecentar su gloria, y que tendía a reemplazar a mi método con la ventaja inicial de llevar su nombre<sup>2</sup>.

Insistentemente aplica en sus trabajos su nuevo método de impregnación; lo utiliza en todos los tejidos y fundamentalmente en el nervioso, tanto en estado normal como en estados patológicos sometiendo previamente a la muestra a una lesión inflamatoria con nucleinato de sosa (Lafora). Definitivamente tiene la seguridad de que sus descubrimientos van a ‘chocar’ frontalmente con la teoría del tercer elemento de Cajal, ya ampliamente difundida y aceptada por varias escuelas extranjeras<sup>2</sup>.

El tercer elemento de Cajal está constituido por unas células muy diferentes a las que éste describe con su método del formol-urano: las células apolares de Cajal no existen, antes al contrario están ampliamente ramificadas con clarísimos brazos protoplásmicos. Además, D. Pío intuye que ese tercer elemento puede

incluir dos variedades de células diferentes: una, que va a denominar microglía, de origen mesodérmico y con morfología y funciones muy diferenciadas, que adopta varias disposiciones en su forma de acuerdo con los diferentes estadios de su función (en bastón o redonda y cargada de sustancias fagocitadas, gránulo-adiposa); y la otra, que denomina oligodendroglía, de origen ectodérmico, perteneciente al segundo elemento o neuroglía, con prolongaciones que envuelven las neuronas y, por lo menos, con capacidad para generar mielina<sup>2</sup>.

El 23 de abril de 1918, D. Nicolás Achúcarro Lund muere en su casa de Neguri<sup>3</sup>. No nos parece exagerado afirmar que en estos momentos Río-Hortega se encuentra sólo y desprotegido. Es encargado, junto con M. Gayarre, de dirigir la parte sostenida por la Junta del laboratorio de Histopatología. A D. Pío se le encomienda dos labores: enseñar a los nuevos discípulos y firmar las comunicaciones a la Junta así como las facturas de los proveedores, lo que supone tener que tratar asiduamente con Tomás, el conserje<sup>2</sup>.

Al año del fallecimiento de Achúcarro, se le concede el primer premio Achúcarro y se le nombra patrono suplente del mismo. Desarrolla en Barcelona un cursillo sobre la neuroglía en la Facultad de Medicina invitado por la Societat de Biologia. Allí encuentra un ambiente atractivo y se encuentra estimulado por los consejos de Ramón Turró, el gran maestro de la Biología, como le denomina D. Pío<sup>2</sup>.

Río-Hortega está indeciso en la publicación de sus investigaciones. Por un lado piensa que debe dar a conocer inmediatamente sus descubrimientos, ya que augura que un investigador extranjero (sus métodos ya han sido publicados) pudiera anticipársele. Por el otro, teme la respuesta de Cajal ante sus revolucionarias conclusiones<sup>2</sup>.

En primavera de 1919 se celebra en Madrid el Primer Congreso Nacional de Medicina. A Río-Hortega se le ha encomendado hablar sobre “El estado actual del problema histopatológico de la neuroglía”. Es el momento idóneo para dar a conocer sus investigaciones, pero desiste. Anteriormente ha mostrado sus resultados a Juan Negrín en el Laboratorio de Fisiología de la Junta, en la Residencia de Estudiantes, y éste le aconseja que no espere más tiempo para publicarlo. Aprovechando la estancia en Madrid de Augusto Pi y Suñer y de Bellido, acude de nuevo al laboratorio de

Negrín para mostrarles sus descubrimientos. Éstos también consideran que la trascendencia de sus trabajos le obliga a su inmediata publicación<sup>2</sup>.

Relación con Cajal y su Escuela

D. Pío se decide a dar a conocer sus descubrimientos, pero antes se lo enseña todo al maestro, a Cajal. D. Pío nos cuenta cómo fue la primera reacción de aquél: “Yo creo que hace Ud. afirmaciones demasiado atrevidas que van a ser motivo de grandes discrepancias. Prepárese a discutir”<sup>2</sup>. Río-Hortega le contestó:

No se me oculta, D. Santiago; pero estoy segurísimo de que cuanto me calle ahora por excesiva prudencia me lo dirán otros seguidamente, pues las cosas son demasiadas claras para que pasen más tiempo inadvertidas cuando se dispone de un método capaz de evidenciarlas. Pero no pienso discutir mucho; tan seguro estoy de lo que afirmo que espero que la polémica se desenvuelva entre los reacios a convencerse y los convencidos<sup>2</sup>.

Desde que Río-Hortega publicara dos años antes su nuevo método de impregnación, su relación personal con determinados miembros del laboratorio de Cajal cada día es más violenta; por si fuera poco, desde sus recientes descubrimientos la situación es casi insostenible. El conserje se encarga de entorpecer su trabajo creándole continuos desvelos.

Por esta época llega Lorente de Nó, un estudiante de Medicina de Zaragoza, con credenciales de D. Pedro Ramón y Cajal. Fue recibido ‘con los brazos abiertos’ por Tello y por D. Santiago. D. Pío frecuentemente atendía sus primeras dificultades con la técnica histológica, y nos cuenta:

Recuerdo que un día íbamos los dos (Lorente de Nó y él) por las calles de Atocha y del León a salir al Prado donde estaba mi domicilio. Hablábamos de Achúcarro y de su muerte lamentable. Ensalcé sus cualidades de maestro y afirmé que le debía casi todos mis conocimientos de histopatología nerviosa. Añadí, porque era notorio, que D. Santiago, abstraído en su labor, no podía prestar mucha atención a sus discípulos, al menos a los de la segunda hornada que sólo a medias pertenecíamos al Instituto Cajal. Pues bien, tengo motivos para creer que estos comentarios, burdamente deformados, fueron transmitidos a D. Santiago con fines estudiados<sup>2</sup>.

Río-Hortega continúa diciendo:

...en el Laboratorio de Histología de San Carlos flotaba no sé qué virus maléfico que envolvía sutil-

## LA MICROGLÍA Y SU TRANSFORMACIÓN EN CÉLULAS EN BASTONCITO Y CUERPOS GRÁNULO-ADIPOSOS

POR

P. DEL RÍO-HORTEGA

(DEL LABORATORIO DE HISTOLOGÍA NORMAL Y PATOLÓGICA DE LA JUNTA  
PARA AMPLIACIÓN DE ESTUDIOS)

(Recibido el 1.º de junio de 1929.)

### SUMARIO:

- I. Relación entre la microglía y el tercer elemento.
- II. Caracteres normales de la microglía.
  - 1.º Técnica.
  - 2.º Morfología general de la microglía.
  - 3.º Variaciones morfológicas en estado normal.
  - 4.º Distribución y relaciones de la microglía.
- III. Caracteres anormales de la microglía.
  - 1.º Primeros cambios morfológicos.
  - 2.º *El problema de las células en bastoncito (Stäbchenzellen).*
  - 3.º Formación de las células en bastoncito.
  - 4.º Caracteres de las células en bastoncito.
  - 5.º *El problema de los cuerpos gránulo-adiposos (Körnchenzellen).*
  - 6.º Formación de los cuerpos gránulo-adiposos.
- IV. Naturaleza probable de la microglía.  
Conclusiones.

Hace algún tiempo que, interesados por las investigaciones de Achúcarro—nuestro llorado maestro—, hemos tratado de averiguar la naturaleza verdadera de las células en bastoncito (*Stäbchenzellen*) y de los cuerpos gránulo-adiposos (*Abräumzellen, Körnchenzellen, Gitterzellen*), que tanto a aquel investigador como a otros muchos preocupara grandemente.

Hace algún tiempo también que constituye tema preferente de nuestras investigaciones, dentro del trabajado campo de la neuroglia, el estudio de las «células adendríticas» o «tercer elemento» de los centros nerviosos, descritas por CAJAL minuciosamente, pero aun mal conocidas, así en lo que respecta a sus caracteres morfológicos y texturales, como a su naturaleza y a su función.

**Figura 4.** Primera página del trabajo original. Río-Hortega P. La microglía y su transformación en células en bastoncito y cuerpos granuloadi-  
posos. Trab. Lab. Inv. Biol. 1920;18:37-82.

mente a cuantos se agrupaban bajo la bandera de Tello, incitándolos a desdén o menosprecio por los discípulos de Achúcarro. Este sentimiento sombrío se había enfilado derechamente hacia mí, rozando de soslayo a mis colaboradores. Creyérase que existía el propósito, mal disimulado, de ensanchar aquella absurda raya divisoria que tanto recalca el conserje cuando aludía insolentemente a nuestra calidad advenediza dentro del Instituto<sup>2</sup>.

Por aquella época, D. Pío tiene como colaboradores a Miguel Prados, Luis G. Guilera, Felipe Jiménez de Asúa, Carlos Collado, Manuel López Enríquez, Manuel Sánchez, José María Villaverde y Augusto Navarro Martín<sup>2</sup>.

En verano de ese 1919, D. Pío edita una tirada especial, a imitación de otros laboratorios de la Junta, con el título de *Trabajos del Laboratorio de Histopatología de la Junta para Ampliación de Estudios*. Esta nueva serie de trabajos no debió agradar a Cajal, quien pudo pensar que iba a suponer la independencia de los trabajos que surgieran en la sección que dirigía D. Pío.

A finales de año D. Pío está dedicado a resolver el problema de la glía interfascicular. Está buscando variaciones a su método para encontrar el significado morfológico y funcional de lo que denominará la oligodendroglía (figura 4). Para ello cuenta con escaso tiempo, dado que tiene que iniciar en los métodos de la Escuela de Cajal a los nuevos asistentes al laboratorio del Museo Velasco<sup>2</sup>.

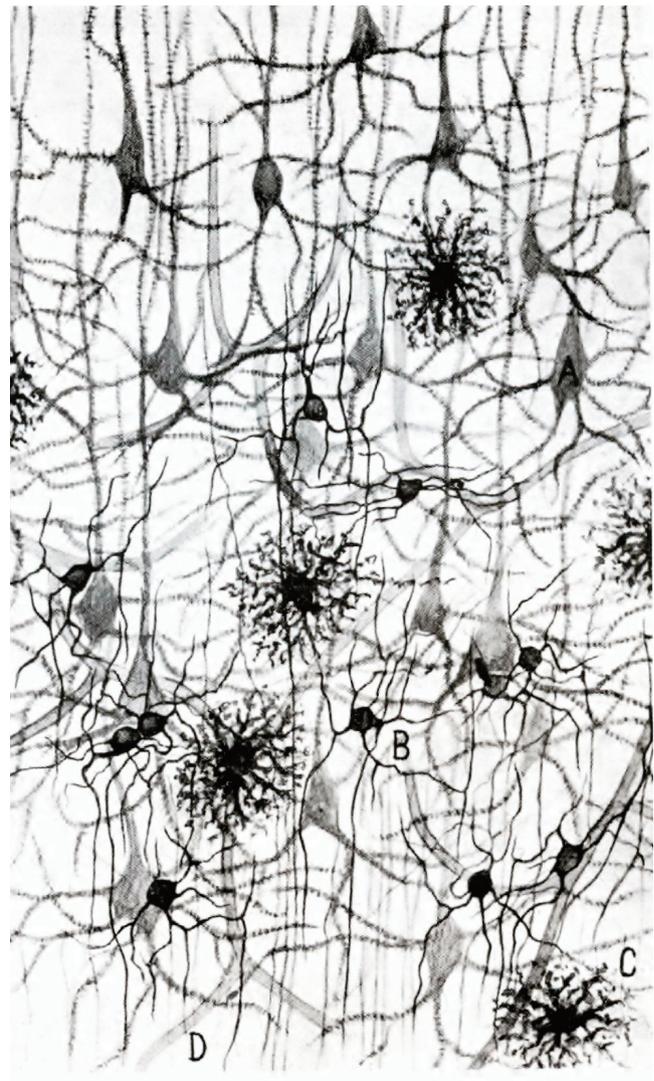
El 4 de febrero de 1920, Río-Hortega escribe una carta a Cajal para ponerle en antecedentes del comportamiento de su subordinado y le pide poder disponer de una llave para entrar y salir libremente del laboratorio, para no perjudicar al conserje, alegando, además, su condición de científico y los caprichosos requerimientos de los métodos de investigación histológica. Le comenta que su ausencia del laboratorio, además de a una gastropatía, se debe al insólito comportamiento del conserje<sup>2</sup>.

El 8 de febrero, Cajal le contesta con unos argumentos que muestran las calumnias con que ha sido informado. La intriga contra D. Pío estaba hecha y Cajal sólo había escuchado a los interesados en aquella. Hay, sin embargo, un párrafo de la carta que merece especial atención y que transcribimos:

Sin perjuicio a que reanuden V.V. sus tareas, si lo desean, creo, pues, que por ahora no queda más que una solución definitiva y satisfactoria para todos: instalar a Ud. y a sus discípulos al par de Negrín, Cabrera y Calandre en laboratorio especial. Para ello estoy practicando gestiones. He visitado el Museo de Historia Natural y la Residencia de Estudiantes donde por cierto existe un pequeño local, ampliable con algunas obras complementarias, donde podrían V.V. instalarse<sup>2</sup>.

D. Pío ve con muy buenos ojos esta solución de Cajal. Pronto se cumplirían sus deseos de poder trabajar 'libremente' lejos del ambiente hostil del Museo Velasco<sup>2</sup>. No obstante, Río-Hortega vuelve al laboratorio del Museo Velasco. Está a punto de terminar un

importantísimo trabajo donde desarrolla ampliamente sus conclusiones sobre la morfología y la actividad fisiológica de la microglía, prestando especial atención a la fagocitosis de los centros nerviosos. A principios de junio sale su publicación sobre la actividad fagocitaria de la microglía<sup>13</sup> y se lo enseña a Cajal, quien, tras leerlo: "...no fue demasiado explícito pero me aseguró que le parecía bien, que había algunas afirmaciones arriesgadas pero que, no obstante, la resolución del problema había avanzado notablemente"<sup>22</sup> (figura 5).



**Figura 5.** Aspecto de la corteza cerebral de gato con neuronas (A), oligodendroglía (B), glía protoplásmica (C) y vasos (D). Río-Hortega P. Tercera aportación al conocimiento morfológico e interpretación funcional de la oligodendroglía. Mem. Soc. Esp. Hist. Nat. 1928; 14: 5-122

En julio de 1920, asiste en París al Congreso Internacional de Fisiología y en la Facultad de Medicina, ante Eugene Gley, realiza una serie de demostraciones prácticas con los métodos de Cajal para estudiar la neuroglía y el retículo de Golgi, y con el suyo propio para 'su' microglía. El histopatólogo del King's College de Londres, Da Fano, queda impresionado de sus descubrimientos y pronto solicitaría ser admitido en el laboratorio de Río-Hortega para aprender sus técnicas. Da Fano es su primer discípulo extranjero<sup>1</sup>.

A la vuelta recibe en el laboratorio a un nuevo asistente apellidado Vadillo. Este trataba infructuosamente de dilucidar cierto detalle histológico que Cajal, con su mismo método, no había conseguido aclarar. D. Pío le comentó que más le valdría desistir en su intento, ya que si el maestro, con igualdad de condiciones, no había obtenido ningún resultado, nadie sería capaz de tener éxito. Le aconsejó, empero, que de insistir, probara con otras técnicas. Vadillo interpretó a su manera (bastante tergiversada) este suceso y se lo comentó, probablemente, a Lorente de Nó o a Villaverde. Evidentemente Cajal fue informado puntualmente de este hecho según la versión interesada. Río-Hortega añade: "Esta vez acertaron a tocar la fibra más delicada del maestro y éste dio, al fin, rienda suelta a sus sentimientos"<sup>2</sup>.

El 9 de octubre de 1920, Cajal escribe una fatídica carta a D. Pío. Tomás es el encargado de entregársela personalmente. Entre otras cosas, el maestro dice:

Se me asegura por personas absolutamente veraces que Ud. ha afirmado estas cosas: 1º. Que no tiene Ud. que agradecerme nada porque ni le he protegido ni le he aleccionado. 2º. Que Ud. se proclama discípulo exclusivo de Achúcarro rechazando toda concomitancia espiritual conmigo. 3º. Que gracias a Ud. se publica la Revista del Laboratorio y 4º. Que no consiente Ud. a los becarios el empleo de mis métodos de trabajo, aunque la índole de los temas se lo imponga. Y otras cosas más agrias y graves que me callo<sup>2</sup>.

Cajal concluye la carta sentenciando lo siguiente:

En conclusión: a fin de que nuestros respectivos laboratorios no se conviertan en campo de agramante perdiéndose el tiempo en dimes y diretes y en rencillas que pueden degenerar en enojosos choques personales, le ruego a Ud. que no vuelva a poner los pies en mi laboratorio. Podrá Ud. trabajar en el Laboratorio del Hospital o en el de Calandre en la Residencia de estudiantes mientras yo gestiono de la Junta la adquisición de un local donde pueda Ud. desahogar impunemente su

orgullo o su mal humor. Esperando la satisfacción de no volver a verle a Ud. más, tanto en beneficio de mi salud que Ud. ha quebrantado estos días como en la de Ud., le saluda por última vez su amigo y ex-protector S. Ramón Cajal<sup>2</sup>.

Este escrito fue exhibido en una pared del laboratorio; alguien se encargó, además, de realizar copias y de difundirlas ampliamente por la Facultad de Medicina. Río-Hortega cae enfermo y decide escribir a Cajal y le propone que se convenza de que las acusaciones que le imputa son absolutamente injustificadas. Para ello le remite a los testimonios de M. Gayarre, G. Rodríguez-Lafora, J. Negrín, J. M. Sacristán, L. Calandre, F. Jiménez-Asúa, etc. En otro apartado de la carta le dice:

Me haría Ud. el más señalado favor si se dignase efectuar lo que le propongo, pues aún suponiendo que esta carta lograra convencerle, con lo que no cuento, mi satisfacción no sería completa sino probando de una manera objetiva lo infundado de las acusaciones de que he sido objeto. En todo caso, el tiempo se encargará de poner todo en claro. Rechazo, desde luego, toda responsabilidad en cuanto se me atribuya en lo sucesivo que no vaya suscrito por mí o que no sean capaces de sostener en mi presencia los que le lleven a Ud. la noticia. Espero que Ud. me indique lo que he de hacer en adelante. Negrín me ha informado, de su parte, de que puedo contar con su ayuda y protección en cuanto necesite para continuar mis trabajos, pero esto no puede bastarme si, como me anuncia en su carta, he perdido para siempre su estimación y amistad. De cualquier manera puede Ud. estar seguro de que mis sentimientos no han sufrido la más pequeña variación y de que, a pesar del inmenso disgusto mío de estos días, lamento más el suyo propio<sup>2</sup>.

El 20 de octubre de 1920 Cajal responde a Río-Hortega<sup>2</sup>. Es una carta que muestra un intento conciliador de Cajal pero con las típicas reservas de quien, de entrada, rechaza la versión que insinúa de calumniadores a sus 'fieles' discípulos. En ella, el maestro afirma:

Uno de los motivos de mi afición hacia Ud. fue su desinterés; que no ignora Ud. (y lo sabrá Ud. mejor dentro de algunos años) que la inmensa mayoría de los aficionados al Laboratorio no tratan de forjar ciencia, sino de procurarse méritos para concursos o cómodas plataformas para atraer clientela. Pero por lo mismo, me han dolido mucho y causado asombro y estupor expresiones irritantes y frases molestas escapadas de la boca de Ud., acaso durante accesos de gastralgia o de mal humor en malhora exte-

riorizado... aunque en local aparte, Ud. continuará siendo jefe del Laboratorio de Histopatología fundado por Achúcarro... Claro es que actualmente en el local ocupado por Negrín no estará Ud. muy cómodo, pero dentro de poco se construirá en las galerías de la Residencia un local más amplio y adecuado donde pueda Ud. instalar el material indispensable y laborar con sus discípulos. Si, como confía Castillejo y nos ha prometido el Ministro, se construye el Instituto Cajal, correrá a cargo de Ud. una sección de Histopatología totalmente autónoma<sup>2</sup>.

#### Laboratorio de Histología Normal y Patológica

A finales de octubre, Río-Hortega inicia una nueva etapa de su vida. Marcha a la Residencia de Estudiantes donde, en la planta baja del pabellón llamado 'el transatlántico', la JAE le ha cedido un pequeño local que tiene que transformar en un laboratorio científico. Allí, tiene los siguientes laboratorios adyacentes: el Laboratorio de Anatomía Microscópica, dirigido por L. Calandre desde 1912 hasta 1931; el Laboratorio de Fisiología, dirigido desde 1916 por J. Negrín; el recién instalado Laboratorio de Serología y Bacteriología de P. Suárez; y el Laboratorio de Química General, dirigido desde 1913 por J. Ranedo. Tiempo atrás, habían funcionado otros dos laboratorios: el de Química Fisiológica (1915-1919), dirigido por A. Madinaveitia y J. M. Sacristán, y el de Fisiología y Anatomía de los Centros Nerviosos (1916-1918), que había dirigido G. Rodríguez-Lafora<sup>14</sup>.

Río-Hortega va acompañado de varios colaboradores: Felipe Jiménez Asúa, Carlos Collado, Manuel Sánchez y también Vadillo y José María Villaverde, a quien le nombra becario y ayudante. El local es pequeño, frío, mal iluminado, con una subvención inicial de 3.000 pesetas mensuales y con pocas posibilidades de reformas, pero poco a poco se irá convirtiendo en un centro científico de relieve mundial al que acudirán, casi en procesión, investigadores interesados en los estudios del sistema nervioso. D. Pío está satisfecho de encontrarse en aquel ambiente, rodeado de amigos y de estímulos. A este respecto nos cuenta: "Había salido de mi avispero acribillado de agujonazos y había encontrado en la Residencia al antídoto de su veneno"<sup>2</sup>. El laboratorio recibe el nombre de Laboratorio de Histopatología del Sistema Nervioso de la JAE pero D. Pío lo bautiza con el de Laboratorio de Histología Normal y Patológica, "para dar mayor radio de acción a los trabajos"<sup>2</sup>.

De nuevo inicia sus investigaciones con toda intensidad, encaminadas a resolver el problema de la glía de escasas radiaciones, que bautizará con el nombre de oligodendroglía, y de la que aclarará su fina estructura y su controvertida función.

A finales de 1920, Cajal publica dos trabajos ciertamente encaminados a restar importancia a las investigaciones de D. Pío. En el primero<sup>12</sup>, se apunta como descubridor de una variante del método de Bielschowsky supliendo con el líquido de éste el carbonato de plata de Río-Hortega, hecho que ya D. Pío había notificado casi tres años antes. En el segundo<sup>15</sup>, Cajal atribuye la primacía del descubrimiento de la microglía al escocés William Ford Robertson, que en 1900 había descrito confusamente unas 'mesoglia-cells'; células que en nada tienen que ver con la microglía de Río-Hortega y que incluso éste, tuvo que demostrar que se trataba en su mayor parte del tipo pequeño de oligodendroglía. Como dice López Piñero, "hay que destacar que Cajal no conocía directamente la breve comunicación de Robertson, cuyo apellido citó incluso incorrectamente"<sup>6</sup>.

A lo largo de 1921, D. Pío trabaja denodadamente en el frío laboratorio de la Residencia de Estudiantes.

En un par de meses había dado cima al tema de la glía interfascicular (bautizada ya oligodendroglía) y avanzaba a completa satisfacción el estudio del origen de la microglía. Mis primeras conquistas fueron la demostración de las cualidades morfológicas de la "oligo". Se trataba de una variedad neurógica perfectamente caracterizada que, contra la idea de Cajal, no era el verdadero tercer elemento del tejido nervioso. Este título correspondía, sin género de duda, a la microglía, cuyo origen mesodérmico se me había revelado ya enteramente al terminar el invierno, no obstante la penuria de animales de experimentación. Evidenciada la nueva especie neurógica y encuadrada dentro del 'segundo elemento' del tejido nervioso, me puse a dibujar y escribir como si se tratara de mi primer artículo. Tenía que oponerme una vez más a las ideas del maestro y lo hacía muy cohibido pero ya era improcedente mirar atrás y desandar lo andado.

En verano, D. Pío va a París para hacer unas demostraciones prácticas de sus métodos y descubrimientos ante su antiguo profesor L. Auguste Prenant y ante Jean Nageotte, Catedrático de Histología del Colegio de Francia. Progresivamente Río-Hortega se va consagrando en los laboratorios extranjeros y su nombre

comienza a encontrarse en la bibliografía médica mundial<sup>2</sup>.

Aparece publicado el trabajo de D. Pío 'El tercer elemento de los centros nerviosos. Histogénesis y evolución normal, éxodo y distribución regional de la microglía', comunicación presentada en la Real Sociedad Española de Historia Natural el 2 de febrero de 1921<sup>16</sup>. Río-Hortega envía inmediatamente a Cajal un ejemplar con una carta en la que le escribe:

El temor de disgustar a Ud. ha pesado tanto en mi ánimo que antes de decidirme a sostener mi prioridad en el conocimiento de la glía mesodérmica he vacilado mucho y hasta he llegado a pensar en no hacerlo. Al decidirme he supuesto que Ud. me disculpará si reflexiona lo que hubiera hecho en caso semejante al mío. Si aún así le desagrade mi defensa, crea Ud. en la sinceridad de mi propósito de evitarle disgustos y sírvale de satisfacción, como a mí, saber que, probando mi prioridad en el estudio de la microglía, he demostrado también que su conocimiento pertenece por completo a la escuela española de Cajal. Por mi parte, lamento no saber honrarla de mejor manera<sup>2</sup>.

El 1 de noviembre, Cajal contesta a D. Pío y reconoce su mérito en el trabajo de la microglía pero asiente que todavía debe estudiar el tema con mayor detenimiento, observando él directamente los trabajos de Robertson y aplicar a los cortes su método del platino<sup>2</sup>.

A mediados de enero de 1922, D. Pío decide hablar con Cajal en el café El Prado donde, a solas, solía reposar una hora todas las tardes. Hablaron de la familia, de los laboratorios y de la microglía y la oligodendroglía. A este respecto Cajal asintió que reconocería su prioridad del descubrimiento en el momento oportuno. Al final D. Pío nos cuenta: "Me levanté satisfecho de que hubiera renacido, más bien parecía acrecentado, al afecto hacia mí del maestro"<sup>2</sup>.

Río-Hortega comienza a trabajar en un tema que le atrae desde hace años, especialmente desde los trabajos de Achúcarro y Juan Sacristán: la glándula pineal. Aparte de una breve comunicación que ya presentara en 1916 en la Sociedad Española de Biología<sup>17</sup>, entre 1922 y 1928 va a publicar una trilogía sobre el tema en cuestión: células parenquimatosas (1922)<sup>18</sup>; substratum neuróglíco (1928)<sup>19</sup> y actividad secretora de las células parenquimatosas y neuróglícas (1928)<sup>20</sup>. El método histológico que utiliza es su

impregnación del carbonato de plata. Su trabajo resultó ser el estudio estructural sobre la epífisis más completo realizado hasta la fecha y así fue considerado internacionalmente<sup>2</sup>.

D. Pío va frecuentemente a charlar con el maestro al café El Prado. Suelen hablar de las obras del nuevo Instituto Cajal pero, éste, no parece estar muy ilusionado con el proyecto. D. Santiago confiesa a Río-Hortega que es consciente de que en su laboratorio no todo es compañerismo y que ve cierto recelo en el comportamiento de algunos discípulos. D. Pío, por su parte, sabe que, a excepción de Castro y especialmente de Lafora, con quienes mantiene una buena amistad, los miembros del Laboratorio de Investigaciones Biológicas siguen mostrándole una clara desafección incluso delante de los científicos extranjeros<sup>2</sup>.

Llegados a este punto, nos parece oportuno incluir a continuación una interesante reflexión de Río-Hortega:

Era por demás chocante que, a pesar del renombre inigualado de Cajal y la importancia de su escuela neurológica, sólo raros extranjeros habían ido a completar su formación en ella. Para los estudiosos internacionales, España se hallaba aún fuera de ruta y ni siquiera Cajal, que debía haber atraído, como en peregrinación, devotos de todo el mundo, consiguió hacer el milagro. Ciertamente que, en lugar del gran Instituto catedralicio que el Estado debió haber ofrecido, veinte años antes, al maestro, éste laboraba en un local vergonzante. La escuela de Cajal no había desarrollado ningún movimiento expansivo y se hallaba enquistada como en una capillita, integrada sólo por españoles que, para confirmación del dicho vulgar, eran pocos y mal avenidos. ¿A qué se debería, pues, el fenómeno de que a partir de 1921 fuesen cada vez más abundantes los extranjeros que acudían a ella?<sup>2</sup>.

Con la reforma del laboratorio, éste tuvo cabida para ocho mesas, que iban a ocupar los ocho asistentes de D. Pío: F. Jiménez-Asúa, C. Collado, M. López Enríquez, Luna, R. Alberca Lorente, R. Vara López y A. Gallego. En 1922, fueron llegando otros jóvenes científicos que, en un principio, se alternaban en el uso de las mesas: I. Costero y S. Alvarado. Sobre el trabajo con sus discípulos, D. Pío dice:

Les hacía notar la falta de sitio pero, ¿cómo me resistía a que fuesen por allí a ver la ejecución de ciertos métodos? Ocuparme del trabajo de tantos era muchos días agobiante pero lo hacía como un deber gratísimo. Cumpliéndolo se resentía mucho mi labor personal, ya harto mermada por

las dificultades de la experimentación. Entre ellos mismos (los discípulos) no faltaba tampoco la necesaria colaboración. Yo había procurado formar allí un bloque de amigos cuyo núcleo de cristalización era el lema, jamás enunciado, de todos para todos. Armonía. Ayuda mutua. Nada de secretos en el laboratorio. Puertas abiertas y conciencias abiertas<sup>2</sup>.

Realmente, este ambiente en nada se parecía al del Instituto de Investigaciones Biológicas.

En mayo de 1923, Cajal publica su tercera edición de *Recuerdos de mi vida. Historia de mi labor científica*<sup>21,23</sup>. D. Santiago dedica un párrafo poco visible para exponer sus 'actuales' ideas sobre la controvertida microglía. Para el maestro, éste debía ser el momento oportuno para dar a conocer su postura. Entre otras cosas dice:

La mesoglia o microglía de los centros nerviosos constituye una de las adquisiciones más valiosas de la escuela española. De ella no se tenía la menor idea hasta que Achúcarro la observó en la sustancia gris, presentándola bajo la forma de células fusiformes o estrelladas, de escasas y poco ramificadas expansiones. Aunque el malogrado sabio español sólo las vio en ciertos estados patológicos, anunció ya la posibilidad de que se tratara de un factor normal de la constitución de los nervios. Por nuestra parte, hace años (1913) topamos también en la sustancia blanca del cerebro con un elemento especial, que designamos neuróglia heterotípica, fusiforme, y con escasas expansiones. Pero es preciso reconocer que el descubrimiento de la generalidad de este corpúsculo microglial y la descripción de las diversas formas que adopta en el cerebro se debe a Río-Hortega, el cual ha puesto de manifiesto sus fases evolutivas y su origen leucocítico. Para ello se ha valido de su método especial del carbonato de plata. Acaso algún autor extranjero, quizá Roberston (sic), vislumbró, en preparaciones imperfectas, tan interesantes elementos; mas como ni los describió con precisión ni los dibujó tampoco, es imposible decidir a ciencia cierta qué cosa sea la que califico de mesoglia. También debemos a Río-Hortega la demostración de que las Stäbchenzellen de Nissl constituyen una variedad de la microglía<sup>21</sup>.

En otra página, a modo de nota, añade:

En los últimos años la abundancia de aficionados y la angostura del local (del Laboratorio de Investigaciones Biológicas) ha obligado a crear nuevos laboratorios de Histología. La más activa de estas hijuelas es la dirigida por Río-Hortega. En ella se han ilustrado ya algunos discípulos sobresalientes, tales como Gimenez Asúa (sic), Collado, etc.<sup>21,23</sup>

Sin duda, merece la pena transcribir a continuación los pensamientos de D. Pío respecto a estos comentarios de Cajal:

Pese a los sentimientos amistosos que me había manifestado, perseveraba en la injusticia. Quizá persistiese en los estratos más hondos de su conciencia algún pozo que frenara su voluntad de rectificar abiertamente, porque la resistencia se mostraba no sólo en el libro de memorias sino también en la edición última del *Manual de Histología*. Las páginas de este libro, en las que era forzoso hablar de microglía, ofrecían algunas peculiaridades. Para mermar importancia al asunto, se trataba de él en la letra pequeña destinada a los empollones y para que no apareciese yo como descubridor, sin serlo tampoco Robertson, se usaba el subterfugio de empezar la descripción por las células llamadas 'en bastoncito', estudiadas por Nissl y Achúcarro mucho más antes que por mí, sin que nadie llegase a comprenderlas, y cuya procedencia microglial había yo probado. Por obra de este método singular, la microglía parecía proceder de aquellas células; lo normal de lo anormal; la madre de las hijas. Pero, además, así yo no había descubierto el tercer elemento del tejido nervioso, sino que había ensanchado, no más, el conocimiento de las 'células en bastoncito' que, por ser elementos patológicos no había por qué describir en un libro de Histología normal. Lo sorprendente es que en ediciones sucesivas se mantiene el equívoco dándose el caso pintoresco de que cualquier libro extranjero trata la microglía más intensamente y mejor que el de Cajal, suscrito también por Tello<sup>2</sup>.

A principios de 1924 los influyentes investigadores alemanes H. Spatz y A. Metz<sup>22</sup> escriben un trascendente artículo sobre la microglía en la que confirman la exactitud de los hechos descritos por Río-Hortega y aceptan sus interpretaciones. Este escribe:

Antes de que apareciese la referida publicación, poseía informes de que ambos investigadores se hallaban enfrascados en el estudio de la microglía. Se aplicaban al tema tan apasionadamente que casi a diario practicaban mi método (Hortegasche Methode), conjugando, como ellos decían en el argot del laboratorio, el verbo hortegieren (hortegear). Hortegieren Sie heute? se preguntaban, al decir de Prados, a cuya espléndida amistad debo rendir homenaje. Si los dilectos amigos Sacristán y Sanchís Banús, que se apresuraron a darme noticia del artículo de Spatz y Metz, creyeron que estallarían de júbilo, se engañaron un tanto. El motivo era estupendo pero era cosa prevista que llegaba con cierto retraso. Entre los colegas de la casa de enfrente (del laboratorio de Cajal) los sentimientos no fueron de alborozo aunque, para alivio de su decepción, Spatz y Metz no suscribían el origen mesodérmico de la microglía<sup>2</sup>.

De este último detalle, Río-Hortega se encargaría, algunos años más tarde, de convencer personalmente



**Figura 6.** Felipe Jiménez Asúa, Wilder Penfield, Julio Sánchez Lucas, Rodríguez Valderrama, Pío del Río-Hortega, Antonio Lloba. Residencia de Estudiantes, Madrid, 1924.

a los todavía incrédulos científicos. Por último, D. Pío sentencia:

Los autores alemanes no desconocían los trabajos de Robertson ni el artículo de Cajal pero, aceptando resueltamente mis conceptos de la oligodendroglía y la microglía y discerniendo las diferencias de los visto por Robertson y por mí, llamaban a la microglía células de Hortega. Lección estúpida para el maestro<sup>2</sup>.

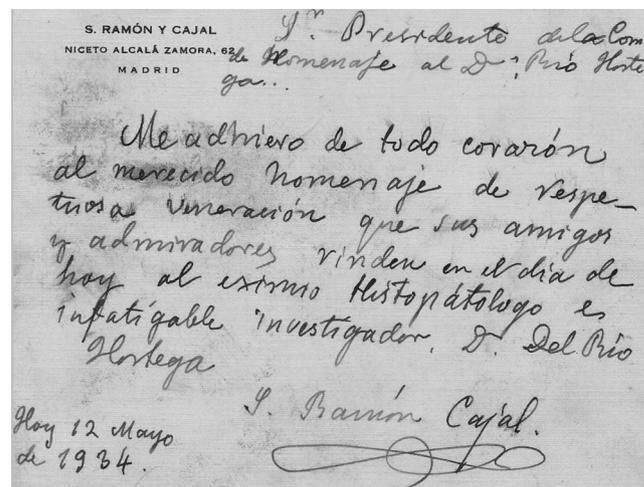
A partir de 1925, la actividad científica de Río-Hortega se intensificó exponencialmente demostrando su capacidad docente a lo largo del mundo. Recibió en su laboratorio de la Residencia de Estudiantes a los más afamados neurocientíficos, entre los que destacan Wilder Penfield, Ludwig Aschoff, Percival Bailey, Creutzfeldt, Von Economo, Hussay, Bogaert, Gordon Holmes, etc<sup>1</sup> (figura 6).

Viajó con sus discípulos por Europa y América y recibió los máximos galardones: doctor *honoris causa* por las Universidades de La Plata, Montevideo, Lima, México, Budapest, Oxford y Montpellier. Fue profesor extraordinario de las Universidades de Córdoba (Argentina), París, Florencia, Turín, Munich y Friburgo. Fue nombrado Caballero de la Legión de Honor. Propuesto dos veces para el premio Nobel, jamás se le otorgó ningún premio en España, antes al contrario, ninguna institución académica española apoyó las dos nominaciones para el Nobel<sup>1</sup>.

Su relación con Cajal se normalizó completamente (figura 7). Los últimos cafés del maestro fueron compartidos por D. Pío, más que ningún otro<sup>2</sup>. No obstante, cuando murió Cajal en 1934, los enemigos de D. Pío surgieron de nuevo. La vacante de Cajal en la Academia de Medicina le fue negada; es más, dieron el sillón a Villaverde, discípulo de D. Pío<sup>2</sup>.

Incluso ya en el exilio político, la Universidad de Oxford recibió sendos telegramas de la Casa de Salud de Valdecilla y de la Universidad de Valladolid donde se protestaba enérgicamente por la concesión del doctorado *honoris causa* por aquella universidad inglesa en 1939<sup>1</sup> (figura 8).

Sus trabajos en el campo de la oncología nerviosa sobresalieron. La clasificación actual de los tumores cerebrales se basa en la que Cushing y Bailey modificaron a partir de la suya. Sus estudios sobre la glándula pineal



**Figura 7.** Carta de adhesión de Santiago Ramón y Cajal al homenaje realizado a Pío del Río-Hortega. Madrid, 12 de mayo de 1934.



**Figura 8.** Pío del Río-Hortega junto a Charles Scott Sherrington en el acto de investidura como doctor honoris causa en Ciencias por la Universidad de Oxford. Oxford, 25 de febrero de 1939.

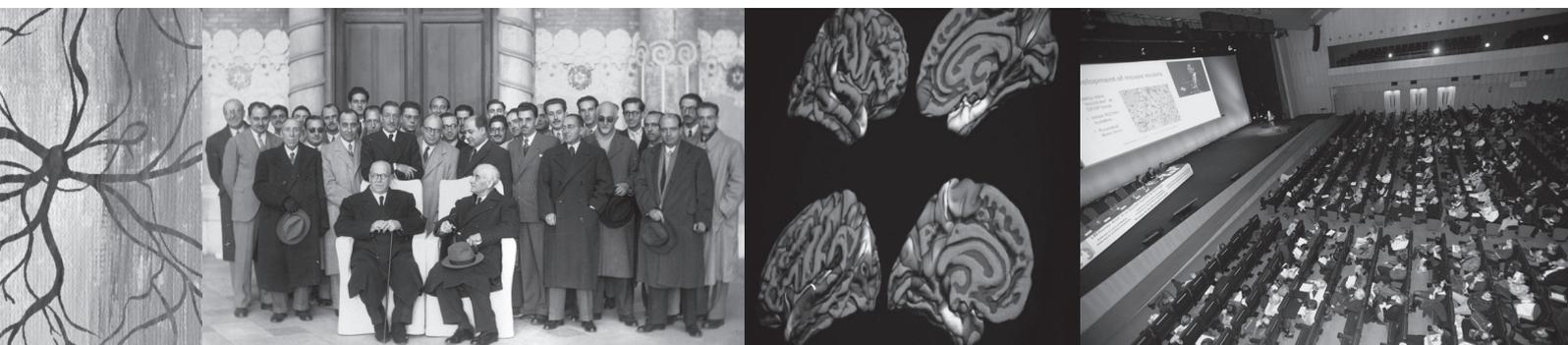
persisten íntegros. Por no hablar de las nuevas funciones, intuídas por Río-Hortega, que la oligodendrogía ofrece a los estudiosos de los neurotransmisores y el papel definitorio de la microglía en los fenómenos degenerativos del sistema nervioso. El trabajo científico de Río-Hortega abarca el estudio global del sistema nervioso y, es evidente, que su recuerdo debe estar en aquellos que aman esta rama tan compleja y tan especial de la biología.

### Bibliografía

1. Río-Hortega J. Pío del Río-Hortega. Epistolario y otros documentos. Primera parte (1902-1930). Valladolid: Universidad, Seminario de Historia de la Medicina; 1993.
2. Río-Hortega P. El Maestro y yo. Madrid: CSIC; 1986.
3. Victoria M. Vida y obra de Nicolás Achúcarro. Bilbao: Gran Enciclopedia Vasca; 1977.
4. Baratas A. Neurociencias en la Junta para Ampliación de Estudios. *Asclepio*. 2007; 59(2): 115-36.

5. Achúcarro N. Algunos resultados histopatológicos obtenidos por el tanino y la plata amoniaca. *Trab. Lab. Inv. Biol.* 1911; 9: 269-88.
6. Lopez Piñero JM. Pío del Río-Hortega. Madrid: Fundación Banco Exterior; 1990.
7. Ramón y Cajal S. Sobre un nuevo proceder de impregnación de la neuroglia y sus resultados en el cerebro del hombre y animales. *Trab. Lab. Inv. Biol.* 1913; 11: 219-37.
8. Ramón y Cajal S. Contribución al conocimiento de la neuroglia del cerebro humano. *Trab. Lab. Inv. Bio.* 1913; 11: 255-315.
9. Río-Hortega P. Sobre la existencia de epiteliofibrillas en las células cancerosas. *Bol. Soc. Esp. Biol.* 1914; 3: 124-8.
10. Río-Hortega, P. El centrosoma de las células nerviosas. *Bol. Soc. Esp. Biol.* 1916; 5: 83-8
11. Río-Hortega P. Estudios sobre el centrosoma de las células nerviosas y neuróglías de los vertebrados, en sus formas normales y anormales. *Trab. Lab. Inv. Bio.* 1916; 14: 117-53.
12. Ramón y Cajal S. Una modificación del método de Bielschowsky para la impregnación de la neuroglia común y mesoglia y algunos consejos acerca de la técnica del oro-sublimado. *Trab. Lab. Inv. Bio.* 1920; 18: 129-41.
13. Río-Hortega P. El tercer elemento de los centros nerviosos. Poder fagocitario y movilidad de la microglia. *Bol. Soc. Esp. Biol.* 1920; 9: 154-66.
14. Barona JL. Los laboratorios de la Junta para Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas (JAE) y la Residencia de Estudiantes (1912-1939). *Asclepio.* 2007; 59(2): 87-114.
15. Ramón y Cajal S. Algunas consideraciones sobre la mesoglia de Robertson y Río-Hortega. *Trab. Lab. Inv. Bio.* 1920; 18: 109-27.
16. Río-Hortega P. El tercer elemento de los centros nerviosos. Histogénesis y evolución normal, éxodo y distribución regional de la microglia. *Mem. Real Soc. Esp. Hist. Nat.* 1921; 11: 213-68.
17. Río-Hortega P. Sobre la naturaleza de las células epifisarias. *Bol. Soc. Esp. Biolog.* 1916; 5: 22-6.
18. Río-Hortega P. Constitución histológica de la glándula pineal. I. Células parenquimatosas. Libro en honor de D. Santiago Ramón y Cajal. *Trabajos originales de sus admiradores y discípulos extranjeros y nacionales.* Madrid: JAE; 1922. p. 359-89.
19. Río-Hortega P. Constitución histológica de la glándula pineal. II. El substratum neuróglíco. *Los Progresos de la Clínica.* 1928; 36: 178-97.
20. Río-Hortega P. Constitución histológica de la glándula pineal. III. Actividad secretora de las células parenquimatosas y neuróglías. *Medicina Latina.* 1928; 1: 1-28.
21. Ramón y Cajal S. Recuerdos de mi vida: Historia de mi labor científica. Madrid: Alianza Editorial; 1981.
22. Metz A, Spatz, H. Die Hortegaschen Zellen (das sogenannte „dritte Element“) und über ihre funktionelle Bedeutung. *Zeitschr Ges Neurol Psychiat.* 1924; 89(1): 138-70
23. Ramón y Cajal S. *Recollections of my life.* Traducido por E. Horne Craigie y Juan Cano. Cambridge: The MIT Press; 1996.

# Sociedad Española de Neurología



Promocionando el desarrollo de la Neurología



SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE NEUROLOGIA

[www.sen.es](http://www.sen.es)