La extensa aportación de Dionisio Nieto y Alfonso Escobar al tratado de neuropatología de Minckler

J. J. Zarranz

Catedrático Emérito. Departamento de Neurociencias. Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea, Lejona, España.
Profesor Invitado. Grado de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Deusto, Bilbao, España.

RESUMEN

El Dr. Dionisio Nieto recibió una excelente formación en neurología, psiquiatría y neuropatología, tanto de sus maestros españoles (Sanchís Banús, del Río Hortega) como de los alemanes (Spielmeyer, Bumke, Bonhoeffer y Kretschmer). Estaba llamado a continuar y expandir la brillante trayectoria de esas disciplinas en las primeras décadas del siglo XX en España. Desgraciadamente, la Guerra Civil echó por tierra ese deseable progreso y obligó al exilio a muchas de sus principales figuras, entre ellas la de Nieto, que emigró a México, en donde creó su propia escuela. Uno de sus principales discípulos fue el Dr. Alfonso Escobar. Ambos llevaron a cabo una importante carrera científica, que les confirió un gran prestigio en la comunidad neuropatológica internacional. Fruto de esa confianza fue que recibieron el encargo de redactar seis capítulos para el primer gran tratado de neuropatología en lengua inglesa editado por Jeff Minckler.

Se ha llevado a cabo una revisión minuciosa de esos seis capítulos. Se destaca el dominio de las técnicas neuropatológicas de los autores, su gran experiencia y la originalidad de algunas de sus aportaciones. En concreto, Nieto y Escobar fueron pioneros en describir en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal la degeneración secundaria en las estructuras límbicas conectadas con el hipocampo esclerosado, hallazgo que ha sido redescubierto gracias a la resonancia magnética. Por otra parte, mediante una metodología original, observaron en el cerebro de los pacientes con esquizofrenia una gliosis difusa mesencéfalo-diencefálica, que no ha sido confirmada por todos los autores posteriores, quizás por diferencias metodológicas. Los otros cuatro capítulos versaron sobre neurosífilis, parasitosis del sistema nervioso, el estrés y las técnicas básicas histológicas de tinción.

PALABRAS CLAVE

Epilepsia, Escobar, esquizofrenia, Minckler, neuropatología, Nieto

Introducción

Entre las muchas consecuencias penosas que provocó la guerra civil española de 1936 a 1939 destaca, para las neurociencias, el exilio de muchas de las grandes figuras que por entonces situaban a España entre los primeros países del mundo. Bajo la sombra gigantesca de Cajal y con la ayuda de la Junta para la Ampliación de Estudios y otras facilidades, unas nuevas generaciones habían podido formarse en los mejores centros europeos y volver a España a producir un gran desarrollo en neurología, psiquiatría, neuropatología y neurohistología. Todo se vino abajo con la guerra y el exilio exterior o interior de sus principales protagonistas, además de la muerte prematura de Achúcarro y el fallecimiento de Cajal.

Una de esas jóvenes promesas —tenía 31 años en 1939—, excelentemente preparado, fue Dionisio Nieto, a quien Giménez-Roldán dedicó un artículo definitivo[1]. También glosó su figura Dosil[2] en un trabajo dedicado precisamente a recordar la pléyade de neurocientíficos españoles que dejaron huella en México durante

Autor para correspondencia: Dr. Juan José Zarranz
Correo electrónico: jj.zarranz1@gmail.com

Recibido: 12 junio 2024 / Aceptado: 12 julio 2024
© 2025 Sociedad Española de Neurología. Open Access CC BY-NC-ND 4.0.

su exilio. Rahmani et al.[3] hicieron una valiosa revisión de la biografía y de la obra científica de Nieto, a la cual su hija Adela dedicó su tesis doctoral[4]. García-Albea[5] y Escobar[6], el principal discípulo de D. Dionisio, también revisaron su obra científica. La revisión de García-Albea[5] es particularmente completa. Cifra la obra científica de Nieto en 115 trabajos publicados y los ordena en los siguientes encabezamientos: bases anatómicas de las enfermedades mentales, cisticercosis cerebral, laboratorio, trabajos neurológicos puros, la neurología y psiquiatría como disciplina, psicofarmacología, neurología y psiquiatría experimental e historia.

El presente artículo no pretende repasar de nuevo toda esa trayectoria profesional y científica de Nieto, sino centrarse en la extraordinaria aportación que, en colaboración con Escobar, hizo al tratado de neuropatología de Minckler[7] y que refleja muy bien el gran prestigio del que D. Dionisio gozaba en la comunidad neuropatológica internacional.

Arthur Weil explicó en la introducción a ese tratado cómo la literatura alemana había dominado el campo de la neuropatología durante todos los años transcurridos del siglo XX. Señaló Weil que la todavía débil neuropatología americana, cultivada por un puñado de aficionados en esas primeras décadas del siglo XX, se tenía que conformar, como fuentes de información, con textos relativamente modestos de un solo autor[8-10]. No fue sino hasta 1958 que apareció el primer tratado multiautor en inglés[11], editado por Greenfield, el cual ha conocido, con el tiempo, un gran éxito y numerosas nuevas ediciones. En aquellos años se publicaron dos pequeños textos introductorios a la neuropatología, el de Adams y Sidman[12] en inglés y el de Escourolle y Poirier[13] en francés, que gozaron de gran popularidad. Pero faltaba el gran tratado neuropatológico en lengua inglesa.

Esto era evidente para Weil, quien señaló que esa importante laguna aún persistía en la década de 1960. Lamentaba la ausencia de un *Handbuch* de neuropatología en inglés, cuando ya la especialidad se había desarrollado bastante en Estados Unidos, entre otros motivos por la inmigración de un buen número de fugitivos alemanes y de otras naciones que huían del régimen nazi. A título de ejemplo de ese desarrollo cabe citar a Harry Zimmerman[14], uno de los padres de la neuropatología americana, que había estudiado en 1929 con Spielmeyer en Múnich. En esa década de 1960 ya había establecido y consolidado, en el hospital Montefiore de Nueva York, el laboratorio de neuropatología en el que se formaron una buena parte de los neuropatólogos americanos, y también de otros países.

El término *Handbuch* es uno de los más paradójicos que del idioma alemán se han importado al inglés (*handbook*), porque literalmente se refiere a un manual o "libro de bolsillo", cuando en realidad se aplica a los grandes tratados de muchos autores en numerosos y gruesos volúmenes. La tradición alemana es muy rica en *Handbücher*, tanto de medicina en general como de neurología y de psiquiatría. Como ejemplos relacionados con la neuropatología, Weil citó el *Handbuch der Geisteskrankheiten*, cuyo volumen VII, de 1130 páginas, había editado Spielmeyer en 1930, y el *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie* (aparecido entre 1955 y 1958), cuyo volumen XIII, de más de 9000 páginas, titulado *Nervensystem*, había editado W. Scholz.

El único precedente de un texto neuropatológico en inglés por múltiples autores era el editado por Penfield[15] en 1932, en el que colaboraron Pío del Río Hortega y Fernando de Castro. Los dos primeros volúmenes de ese texto se centraron en la citología e histología del sistema nervioso, y solo el tercero en la neuropatología de los tumores cerebrales, sin abordar todo el resto de las enfermedades neurológicas, por lo que no se podía considerar un verdadero tratado de neuropatología.

Así, Weil concluyó finalmente, que estaba bien fundada la *raison d'être* (sic) de una "enciclopedia neuropatológica" en inglés. Del trabajo editorial se responsabilizó Jeff Minckler[7], quien, en el extenso prefacio a la obra, explicó la metodología seguida para coordinar a 163 autores de 23 países en una labor extendida a lo largo de cinco años. Este largo plazo, durante el cual fallecieron varios colaboradores, obligó a continuas actualizaciones y revisiones en el complicado proceso editorial. Inicialmente se había previsto una obra en dos volúmenes y finalmente se amplió a tres por la extensión de los diferentes capítulos. Es en el tercer volumen que se incluyeron los capítulos escritos por Nieto y Escobar, cuya revisión es el objetivo de este artículo.

Material y método

La información para los breves resúmenes biográficos se ha tomado de las referencias ya mencionadas para Nieto[1-6] y de otras dos para Escobar[16,17]. Ambos firmaron un total de seis capítulos[18-23] en el tratado de Minckler,

que está accesible en internet, lo que ha permitido consultar y revisar todos ellos, para su análisis y valoración en el contexto de la neuropatología internacional de su época. Una breve valoración de esos capítulos fue llevada a cabo por el propio Escobar[6].

Resultados

Resumen biográfico de Dionisio Nieto[1-6]

Nació en Madrid en 1908, donde estudió medicina entre 1923 y 1929. Su tesis doctoral (1934) tuvo como título "Contribución al estudio clínico e histopatología del sistema nervioso central en la psicosis pelagrosa"[1,5]. Sus principales maestros fueron Sanchís Banús, en el servicio de psiquiatría del Hospital Provincial de Madrid, y Pío del Río Hortega, en el Laboratorio de Histología Normal y Patológica. Gracias a una beca de la Junta para Ampliación de Estudios se trasladó a Alemania donde estudió durante casi tres años con Spielmeyer, Bumke, Bonhoeffer y Kretschmer. A su regreso a España se reincorporó al Hospital Provincial y al Instituto Cajal, que dirigía Rodríguez Lafora. Al estallar la guerra fue nombrado director del manicomio de Ciempozuelos, siendo destituido más adelante por las autoridades franquistas, que nombraron a Vallejo-Nájera. Al terminar la guerra partió al exilio, primero a París y Burdeos, y en 1940 a México. Su primer empleo fue en el enorme manicomio La Castañeda, inicialmente en la sección de anatomía patológica y luego como médico residente. Al cierre de aquel vetusto centro se creó el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, en el que Nieto se hizo cargo a partir de 1964 del servicio de psiquiatría e investigaciones cerebrales. También participó en la fundación del Laboratorio de Estudios Médicos y Biológicos (más tarde Instituto de Investigaciones Biomédicas). Para ello se contó con el apoyo de la Casa de España y de la Universidad Autónoma de México, y la ayuda económica de la Fundación Rockefeller. Fue catedrático de Patología del Sistema Nervioso en la Universidad Autónoma de México. No regresó a España hasta 1977. Más tarde realizó varios viajes, entre otros para recibir la medalla de oro de la Universidad Complutense. Estuvo casado con Dña. Catalina Vallejo y tuvieron tres hijos, Felipe, Victoria y Adela. Falleció en enero de 1985.

Resumen biográfico de Alfonso Escobar[16,17]

Nació en 1929 en Cunduacán (México), pero pronto su familia se trasladó a Veracruz. Estudió medicina en la Universidad Autónoma de México. En 1944 entró ya en contacto con el Laboratorio de Estudios Médicos y Biológicos, donde encontró al Dr. Nieto. En 1956 fue contratado como investigador. Fue nombrado jefe de neuropatología en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Además de su ingente labor de diagnóstico clínico, llevó a cabo numerosos estudios experimentales sobre patologías tóxicas o carenciales del sistema nervioso, sobre modelos de epileptogénesis, efectos del estrés o de las dietas deficitarias sobre el neurodesarrollo, las influencias hormonales en la isquemia cerebral global, etc., hasta una producción de más de 250 artículos. Alcanzó reconocimiento internacional y fue miembro de los consejos editoriales de revistas de prestigio como *Brain Pathology*, *Experimental Neurology*, *International Journal of Neuroscience* y *Journal of Neuropathology*. Fue profesor invitado en numerosas universidades de Estados Unidos, Irán y Europa. Se le reconoció como profesor e investigador emérito y recibió diversos premios de la máxima categoría en México, entre ellos, y de manos del presidente de la República, el premio "Doctor Ramón de la Fuente Muñiz" de salud mental. Se le organizó un gran homenaje al cumplir 60 años de actividad en su amado Instituto de Investigaciones Biomédicas, a cuyo auditorio se le adjudicó su nombre. Falleció el 14 de octubre de 2020 acompañado de su familia.

Los capítulos del tratado de Minckler

1. Neurosífilis[18]

Este extenso capítulo, firmado en primer lugar por Escobar, ocupa 17 páginas, más la bibliografía, y contiene 27 figuras, macro- y microscópicas. Está estructurado de manera clásica en: parálisis general progresiva (PGP), tabes dorsal, otras mielopatías, lesiones del sistema nervioso periférico, sífilis meningovascular, paquimeningitis hipertrófica, sífilis cerebrovascular y gomas. Constituye un pequeño tratado completo de la neuropatología de la neurosífilis. Merece la pena destacarse la variedad de las tinciones histológicas de las figuras microscópicas, lo que indica el dominio técnico de Nieto, herencia de la escuela española y de su propio genio metodológico, pues dos de las tinciones utilizadas, una para la mielina (figura 1) y otra para la espiroqueta, eran de su invención. Además, utilizaron hemateína-eosina, Nissl, Holzer, oro sublimado de Cajal, método argéntico de Hortega, Turnbull (hierro), hematoxilina van Gieson y Klüver-Barrera (mixto mielina-neuronal).

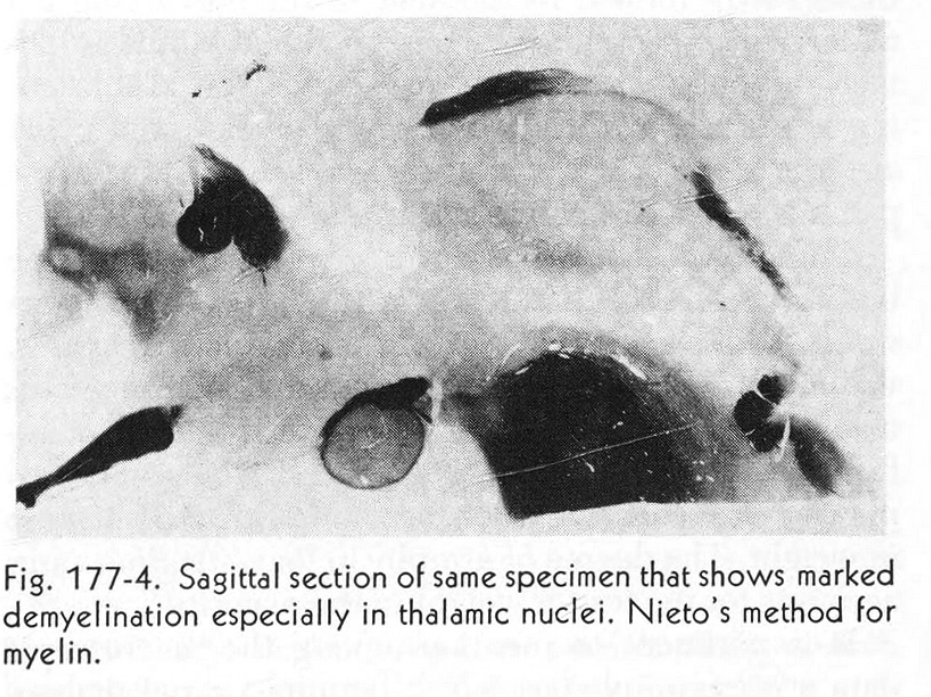


Figura 1. Corte sagital del diencéfalo teñido con el método de Nieto para la mielina. Desmielinización del tálamo e hipotálamo en un caso de parálisis general progresiva. Fuente: Escobar A, Nieto D. Neurosyphilis. En: Minckler J, ed. Pathology of the nervous system. Nueva York: McGraw-Hill; 1972.

Los autores reconocieron que la neurosífilis ya no tenía, en el momento de escribir ese capítulo, la relevancia del pasado, cuando había estado asociada a la propia historia de la neuropatología y de sus principales protagonistas. La neurosífilis había aportado grandes enseñanzas en el campo de la psiquiatría y también de la neurología, como por ejemplo la localización de las vías sensitivas en la médula. Y también en la neuropatología, como la degeneración transináptica del cuerpo geniculado lateral secundaria a la degeneración de la vía retinogeniculada. De las aportaciones históricas, resaltaron la de Alzheimer y Nissl, que ya dejaron claro definitivamente que la PGP es, básicamente, una encefalitis crónica.

Entre los hallazgos macroscópicos señalaron el engrosamiento y las adherencias de las leptomeninges y la posible presencia de hemorragias subdurales. En el parénquima cerebral destacaron la atrofia de las circunvoluciones y las granulaciones en la pared ependimaria de los ventrículos. La dilatación del tercer ventrículo se debe a la atrofia y desmielinización del tálamo e hipotálamo que pusieron de manifiesto con la tinción de Nieto para la mielina (figura 1). Mediante una sencilla e ingeniosa maniobra indicaron cómo detectar la presencia de "hierro paralítico", un depósito férrico en la superficie cortical que, sin ser específico, es muy característico de la PGP. Ese depósito de hierro perivascular, apreciable histológicamente, lo demostraron mediante la tinción específica de Turnbull.

Desde el punto de vista microscópico describieron e ilustraron todos los hallazgos clásicos: *1)* la infiltración perivascular inflamatoria, que según precisaron es, sobre todo, de células plasmáticas; *2)* la gran variedad (tanto que la consideraron "caleidoscópica") de imágenes de degeneración neuronal que no había permitido describir ninguna que fuera más o menos específica de la PGP; *3)* la marcada proliferación glial no sólo en el número de células sino en su hipertrofia; y *4)* la abundancia de las células en "bastoncito" de Hortega, especialmente en las fases precoces, y su reducción con el tratamiento.

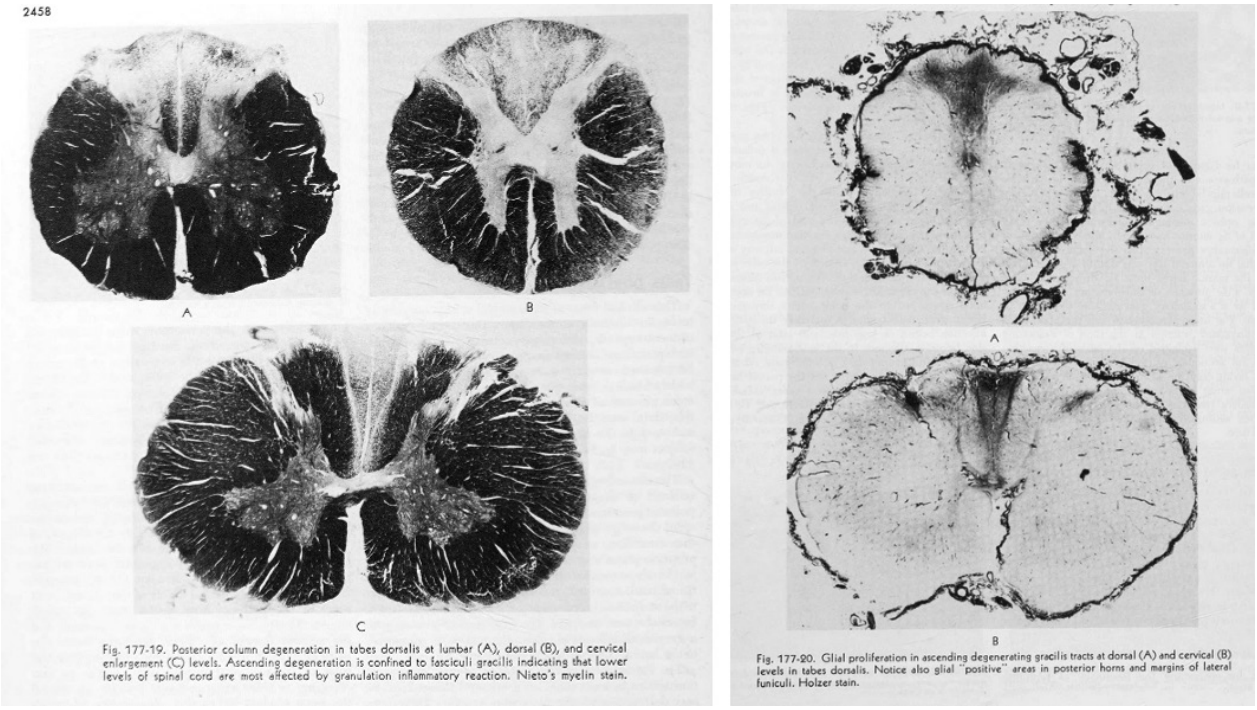


Figura 2. Corte transversal de la médula en un caso de tabes dorsal. La imagen de la izquierda teñida con el método de Nieto para la mielina demuestra la desmielinización de los cordones posteriores con predominio en el haz gracilis. La imagen de la derecha teñida con el método de Holzer demuestra la gliosis de los mismos cordones posteriores. Fuente: Escobar A, Nieto D. Neurosyphilis. En: Minckler J, ed. Pathology of the nervous system. Nueva York: McGraw-Hill; 1972.

La parte dedicada a la PGP terminó con un repaso a sus diversas "formas", entre las que distinguieron la galopante, la latente y la juvenil (secundaria a la sífilis congénita). En ella, hay una lesión intensa del cerebelo. Además, distinguieron la forma senil y la de Lissauer, que se caracteriza por la distribución más focal de las lesiones, localización más posterior y con mayor presencia de crisis epilépticas.

En cuanto a la tabes dorsal, hicieron un repaso de las descripciones clásicas, destacando el punto fundamental de que, a pesar de la gran degeneración radicular y cordonal posterior (figura 2), el número de neuronas de los ganglios raquídeos no está muy disminuido (puede ser normal). De ahí que insistieran en la posible importancia del engrosamiento meníngeo que estrangula las fibras de las raíces posteriores en la zona de entrada a la médula como mecanismo patogénico de la degeneración radículo-cordonal posterior ascendente. A favor de esta hipótesis aportaron un curioso argumento sobre la presencia de la espiroqueta en el líquido cefalorraquídeo (LCR) lumbar.

Apoyados en su gran experiencia, Escobar y Nieto no dudaron en exponer su escepticismo sobre la denominada "amiotrofia sifilítica", defendida nada menos que por Dejerine. Basaron su opinión en que nunca habían encontrado lesiones importantes, ni inflamatorias ni degenerativas, de las neuronas motoras del asta anterior de la médula lumbar.

Dedicaron un amplio espacio a discutir la frecuencia y presentación de la atrofia óptica en la neurosífilis. Consideraron que en la PGP era, posiblemente, más frecuente de lo que se creía, pero que no se detectaba fácilmente en vida por las condiciones mentales de los pacientes. En cuanto a la tabes, la frecuencia de atrofia óptica se estimó muy alta y, según su opinión, claramente relacionada con la inflamación y engrosamiento meníngeo (perfectamente ilustrado en sun figura 177.24).

Además, esa lesión del nervio óptico se acompañaba de atrofia de la retina y de la degeneración transináptica del cuerpo geniculado lateral.

Pasando al capítulo de la sífilis meningovascular consideraron que, inicialmente, la meningitis era de predominio basal y de baja intensidad, con posibilidad de evolucionar hacia formas más graves con afectación de pares craneales, extensión al parénquima, alteraciones vasculares y progresión hacia la médula. La forma más grave era la paquimeningitis cervical hipertrófica, en la que las meninges formaban un "tubo" que comprimía la médula y en la que, sin embargo, la extensión hacia la cavidad craneal era mínima.

Describieron con minuciosidad la arteritis de Heubner, en la que se observa una infiltración inflamatoria de la adventicia, la degeneración fibrosa de la íntima, una intensa fractura de la capa elástica y proliferación endotelial. Lo que comienza como una periarteritis se convierte en una panarteritis, que conduce a la isquemia y a las posibles hemorragias. De nuevo, con la autoridad de su gran experiencia se sintieron capaces de dudar de la existencia, como entidad autónoma, de la variedad de lesión vascular reducida a los capilares descrita por Alzheimer y Nissl.

Terminaron el capítulo con los gomas, de los que habían observado un elevado número, únicos o múltiples. Describieron minuciosamente sus características histológicas para concluir que son, básicamente, granulomas similares a los de la tuberculosis.

2. Enfermedades parasitarias[19]

Este capítulo, como el anterior, viene firmado en primer lugar por Escobar. Es también muy extenso, de 17 páginas y 90 citas de bibliografía. Como era de esperar, una parte importante del capítulo está dedicada a la cisticercosis, enfermedad entonces, y aún a día de hoy, endémica en México. Pero trataron, también en extenso, la amebiasis y la malaria, con apartados más breves para cenurosis, equinococosis, esquistosomiasis, paragonimiasis, filariasis, angiostrongiliasis, encefalitis por *Toxocara canis* y gnatostomiasis, que no serán motivo de más comentarios en este artículo. No incluyeron la toxoplasmosis, que fue objeto de otro capítulo aparte.

Comenzando con la amebiasis, señalaron que los abscesos cerebrales son raros en esta parasitosis. Distinguieron dos formas básicas de infestación cerebral. Una es la variedad aguda y muy grave de meningoencefalitis primaria, sin afectación de otros órganos. Es debida a la presencia del parásito libre en el agua. Sus víctimas principales son niños y jóvenes que se infectan bañándose, con entrada del parásito por vía nasal, desde donde alcanza el cerebro por la vía olfatoria. La otra variedad es una complicación tardía en la evolución de la amebiasis y consiste en abscesos por vía hematógena desde otros focos parenquimatosos, especialmente del intestino, hígado o pulmón.

En la malaria, la invasión cerebral se observa con la infección por el *Plasmodium falciparum* y ocurre tanto en formas agudas como crónicas de la enfermedad. Las lesiones cerebrales son básicamente de dos tipos. En la substancia gris asientan granulomas. En la substancia blanca se producen lesiones petequiales múltiples (una "púrpura cerebral") que corresponden histológicamente a hemorragias "en anillo", con los capilares llenos de parásitos.

En cuanto a la cisticercosis, repasaron primero el ciclo del parásito y las vías de infección. Entre estas, aportaron una observación inédita de Nieto, la infección intraútero de un feto cuya madre falleció por neurocisticercosis. Señalaron las diferentes localizaciones de los quistes (parenquimatosos, intraventriculares, subaracnoideos o racemosos), con la posibilidad de combinaciones entre ellos. Destacaron la forma de encefalitis miliar, con multitud de pequeños quistes corticales, más frecuente en los niños. Hicieron un breve repaso de las manifestaciones clínicas sobre la base de la gran experiencia de Nieto en 168 casos previamente publicados. Repasaron las alteraciones del LCR, especialmente la eosinofilia, señalando su mayor frecuencia cuando los quistes son meníngeos o ventriculares y menor si son intraparenquimatosos, en los que el valor diagnóstico del LCR es bajo. Reconocieron que en las formas racemosas se mantiene una inflamación o meningitis basal con posibilidad de lesiones vasculares secundarias. Describieron perfectamente las diferentes fases evolutivas de los quistes, desde las etapas iniciales, con un contenido líquido claro y el parásito viable en su interior, la fase coloidal, la degeneración grumosa y la fibrosis calcificada final. También describieron en detalle la estructura del parásito y la manera de identificarlo "en fresco" colocando un quiste entre dos portas y observando la corona de dientes del escolex.

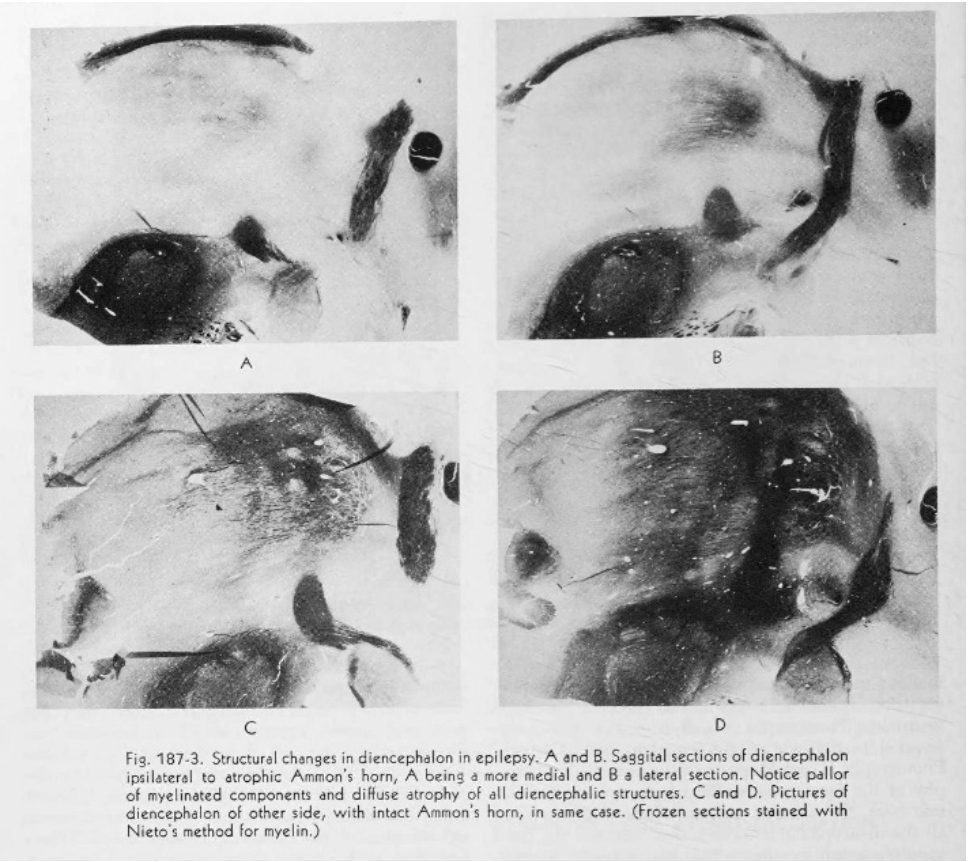


Fig. 187-3. Structural changes in diencephalon in epilepsy. A and B. Saggital sections of diencephalon ipsilateral to atrophic Ammon's horn, A being a more medial and B a lateral section. Notice pallor of myelinated components and diffuse atrophy of all diencephalic structures. C and D. Pictures of diencephalon of other side, with intact Ammon's horn, in same case. (Frozen sections stained with Nieto's method for myelin.)

Figura 3. Corte sagital del diencéfalo teñido con el método de Nieto para la mielina. Las dos imágenes superiores demuestran la desmielinización del tálamo homolateral a la esclerosis del hipocampo, mientras que en las imágenes inferiores la mielinización es normal en el tálamo contralateral. Fuente: Escobar A, Nieto D. Neurosyphilis. En: Minckler J, ed. Pathology of the nervous system. Nueva York: McGraw-Hill; 1972.

3. Epilepsia[20]

Este capítulo va firmado en primer lugar por Nieto. Comenzó por llamar la atención sobre el escaso interés que este tema había recibido tanto en los textos de neuropatología como en los de neurología y psiquiatría.

Distinguió desde el principio dos formas principales de epilepsia, la idiopática y la sintomática o secundaria a todas las más variadas agresiones cerebrales y a las que no dedicó más atención. Citó a Gastaut como una autoridad a la hora de resaltar la ignorancia acerca de la neuropatología de la epilepsia idiopática.

Resumió la historia del descubrimiento de la esclerosis del hipocampo (asta de Amón) y, en particular, la aportación de Sommer sobre la especial vulnerabilidad del sector de la capa de células piramidales que lleva su nombre (ahora CA1), en el que predomina la pérdida neuronal.

Señaló que ya Alzheimer había establecido que el 50%-60% de los cerebros de pacientes con epilepsia "genuina" presentaba esclerosis del hipocampo y además gliosis marginal cortical, que él relacionaba con la demencia. Nieto se sorprendió de que ningún autor hubiese descrito previamente las lesiones degenerativas que, en la lógica neuropatológica, se tienen que producir en las proyecciones anatómicas del asta de Amón lesionada. En este punto se citó a sí mismo, puesto que había descrito esas degeneraciones secundarias en una revista mexicana. Tales degeneraciones incluyen la atrofia del fórnix, del cuerpo mamilar, del tracto mamilotalámico, del núcleo

anterior del tálamo y otras estructuras alrededor del tercer ventrículo. Con su tinción de mielina comprobó una desmielinización de los núcleos talámicos y del hipotálamo. Con el método de Hortega demostró una gliosis en los núcleos anterior y dorsomediano del tálamo (figura 3). Tras una oportuna discusión, concluyó que esas lesiones no eran secundarias sino concomitantes con la esclerosis del asta de Amón. Acertadamente citó a Spielmeyer, quien había encontrado una esclerosis del hipocampo en pacientes con epilepsias secundarias a otra causa. Eso le dio pie a Nieto a considerar que la esclerosis del hipocampo podría ser secundaria a la anoxia o a la isquemia.

En este punto se adhirió sin reservas a la hipótesis de Penfield, previamente avanzada por Edinger y Meyer, de que la esclerosis del hipocampo era secundaria a la compresión del cerebro durante el parto. Admitió, sin embargo, que pudiera deberse a otras agresiones del cerebro en la primera infancia.

No tuvo dudas en afirmar que la esclerosis del hipocampo es la más epileptógena de las lesiones del cerebro, así como su relación con las crisis de semiología psíquica y con la epilepsia idiopática.

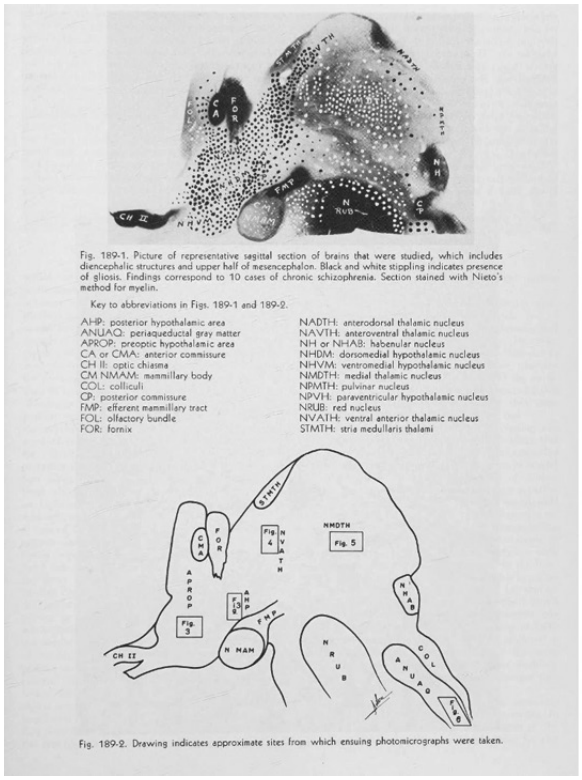
Reconoció que había dos lagunas por explicar. Una, el lapso de tiempo entre la agresión del cerebro en el parto y el comienzo de las crisis años después. Y la segunda, la presencia de la esclerosis del hipocampo en cerebros de personas que nunca tuvieron crisis epilépticas. En cuanto a la primera, señaló que había otros casos de sintomatología retardada en relación con la lesión cerebral, y puso como ejemplo el parkinsonismo postencefalítico o por intoxicación oxicarbonada. En relación con la segunda laguna sugirió que una posible explicación podría ser la predisposición genética y la presencia de otras lesiones asociadas. Esto lo resumió en una curiosa fórmula en la que la epilepsia era el resultado de la suma de cuatro posibles factores: epilepsia = HP + AH + DL + OCL (siendo HP la predisposición hereditaria, AH la esclerosis del asta de Amón en el hipocampo, DL la degeneración diencefálica secundaria y OCL otras lesiones en el cerebro).

4. Psicosis mayores[21]

Este capítulo también está firmado por el Dr. Nieto en primer lugar. Como psicosis mayores incluyó las dos principales, la esquizofrenia y la psicosis maniaco-depresiva, en la terminología de la época. Es curioso que el editor encargara, además de este capítulo a Nieto y Escobar, otro específico sobre la esquizofrenia a Roizin[24], que no será motivo de más atención. Nieto recordó la dicotomía clásica: unas psicosis, como la esquizofrenia y la maniaco-depresiva, cursan sin lesiones neuropatológicas demostradas y son las conocidas como funcionales, mientras que otras presentan lesiones cerebrales obvias y son las psicosis orgánicas. Desestimó en una sola frase, como un simplismo, el considerar que las psicosis funcionales pudieran ser de origen puramente psicológico, por no tener una neuropatología demostrada. La explicación a la ausencia de un substrato anatómico demostrado puede estar, simplemente, en la baja sensibilidad de las técnicas disponibles, que se superará con los avances en la neuroquímica o en la histología. En todo caso, manifestó que la ausencia de una clara neuropatología en el caso de la psicosis maniacodepresiva no le resultaba chocante por el evidente factor genético en su origen.

En cuanto a la esquizofrenia, comenzó por un repaso de los clásicos, desde Alzheimer y Kraepelin y otros muchos, para concluir que sus hallazgos neuropatológicos habían sido inespecíficos. Revisó después la literatura más reciente o contemporánea, en la que los resultados también habían sido dispares.

A continuación, presentó en detalle sus propios estudios, que habían sido comunicados previamente ("Cerebral lesions in schizophrenia. Their neuroanatomical and neurophysiological significance", Segundo Congreso Internacional de Psiquiatría, Zúrich, 1957). Teniendo en cuenta que otros autores se habían orientado hacia la corteza cerebral con escaso éxito, eligió estudiar en detalle el diencéfalo y mesencéfalo. Además, considerando que estimar la densidad neuronal en los diferentes núcleos de esas estructuras es difícil, optó por orientar su trabajo al estado de la glía. El fundamento de esa opción era la noción bien establecida de que toda pérdida neuronal se acompaña de gliosis y que es más fácil apreciar esta que el número de neuronas. Para poner de relieve la gliosis recordó que el método tradicional era la tinción de Holzer, que tiñe selectivamente las gliofibrillas, pero lo descartó por su inconsistencia. Así que optó por el método de su maestro del Río Hortega, la tinción del carbonato de plata y litio. Su principal ventaja es que tiñe el conjunto de las células gliales y no solo las fibrillas. Pero es un método que no está exento de dificultades y es muy difícil de seguir para quien no lo domina. En primer lugar, exige que el material se haya fijado en el formol bromuro de Cajal, pues si se fija en formalina el método de Hortega fracasa. Además, los cortes se deben hacer en



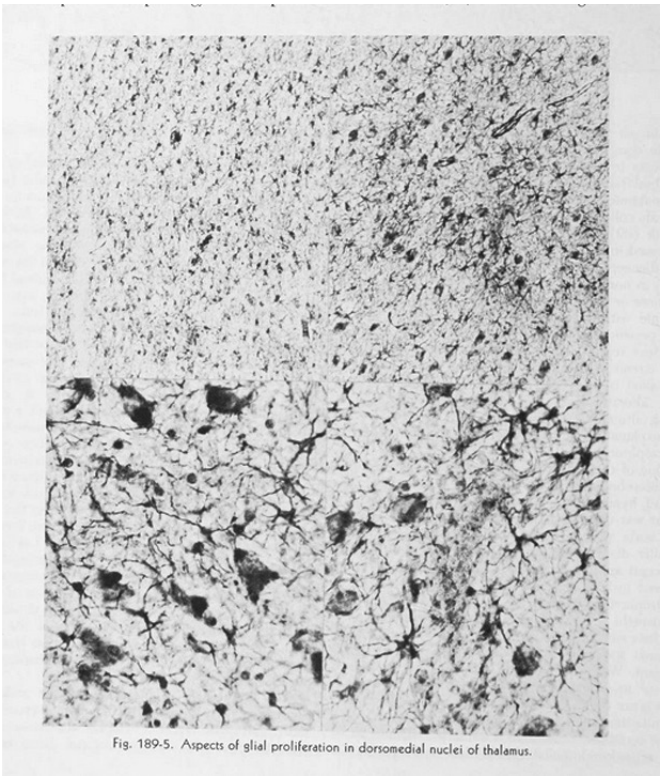


Figura 4. Montaje de dos figuras del capítulo sobre neuropatología de las psicosis. En la figura de arriba a la izquierda se reproduce un corte sagital del diencéfalo teñido por el método de carbonato de litio con nitrato de plata de del Río Hortega, sobre el que el Dr. Nieto punteó la presencia de gliosis. En la de abajo a la izquierda se observa un dibujo en el que se indica la localización aproximada de las áreas de las que se obtuvieron las microfotografías reproducidas en las siguientes figuras. Así, la figura de la derecha muestra la gliosis del núcleo dorsomediano del tálamo en tres agrandamientos progresivos. Fuente: Nieto D, Escobar A. Major psychoses. En: Minckler J, ed. Pathology of the nervous system. Nueva York: McGraw-Hill; 1972.

congelación, lo que requiere mucha más habilidad técnica que tras la inclusión en parafina.

Con todas esas salvedades metodológicas, llevó a cabo el estudio de 10 cerebros de pacientes con esquizofrenia crónica y los comparó con tres controles. El hallazgo principal fue, en todos ellos, una gliosis difusa de la sustancia reticular del mesencéfalo, el hipotálamo, los núcleos anterior y medio dorsal del tálamo y la sustancia gris periacueductal (figura 4). Resaltó que, de acuerdo con la hipótesis de partida, el estudio neuronal de todas esas estructuras mediante la tinción de Nissl no fue contributivo. Como hallazgo adicional importante, encontró que en cuatro casos había una lesión del asta de Amón, pero sin degeneración secundaria en las estructuras conectadas anatómicamente.

Se preguntó abiertamente por el significado de sus hallazgos, si eran la causa o la consecuencia de la enfermedad. Consideró la posibilidad de que no tuvieran mayor importancia. Pero concluyó que guardaban relación con la enfermedad y que eran precisos más estudios, con más casos y con otras enfermedades como controles. También consideró que las estructuras dañadas, integradas en el circuito de Papez y esenciales en la vida psíquica, se relacionaban bien con la sintomatología de la esquizofrenia.

5. Estrés[22]

Este capítulo sobre un tema al mismo tiempo genérico y muy concreto está firmado en primer lugar por Escobar, quien le dedicó otros trabajos.

Tomaron como punto de partida el principio de la medicina psicosomática, según el cual tanto el estrés físico

como psíquico pueden producir cambios tisulares en todos los órganos del cuerpo. Señalaron la resistencia del tejido nervioso y su tendencia a mantener su integridad. Pero reconocieron los cambios que, en circunstancias físicas adversas, sean metabólicas o de otro tipo, se pueden observar en las neuronas, tales como la cromatólisis, la retracción, la hipercromasia, la picnosis nuclear, etc. Consideraron que, por el contrario, el estrés psíquico no es capaz de producir cambios morfológicos en las neuronas. Tomaron como ejemplo un curioso estudio en el que compararon los cerebros de los toros sometidos al estrés de la lidia con los de los sacrificados instantáneamente, sin estrés, en el matadero. El análisis por varios investigadores, a ciegas de su origen, no permitió encontrar diferencias entre los dos lotes de animales.

6. Tinciones generales[23] (*general staining)*

Este capítulo, también firmado en primer lugar por Escobar, es breve, de un par de páginas. Es una elección del editor con alguna idea propia no evidente en primera instancia, porque es un capítulo dirigido al patólogo general en un tratado de neuropatología.

Comenzaron por señalar la existencia de una gran cantidad de procedimientos para visualizar las estructuras específicas del sistema nervioso. Pero, al mismo tiempo, la necesidad para el patólogo general de disponer de unas pocas técnicas sencillas y reproducibles para estudiar el sistema nervioso en la práctica ordinaria.

El consejo de Escobar y Nieto fue el de usar como tinción básica la hematoxilina-eosina, que permite apreciar la mayoría de los cambios básicos en las neuronas, la glía, los vasos y el neuropilo. Sugirieron añadir las siguientes técnicas: una tinción para las fibras elásticas de las arterias, el método de Nissl (violeta de cresilo) para las neuronas, el luxol fast blue (en la variante de Klüver y Barrera) para la mielina, el método de Marchi para los productos de degeneración de la mielina y tanto el método de Holzer como el de Mallory (hematoxilina fosfotúngstica) para la gliosis.

Discusión

En primer lugar, cabe hacer algunos comentarios generales. Se puede decir que, sin duda, resulta muy significativo que los editores del primer gran tratado de neuropatología en lengua inglesa encargaran a Dionisio Nieto y a su discípulo Alfonso Escobar nada menos que seis capítulos. De dos de ellos, los dedicados a la neurosífilis y a las parasitosis, cabe considerar que eran una opción obvia, teniendo en cuenta su extraordinaria experiencia personal en ambos campos. Destaca la amplitud descriptiva y la iconografía del capítulo dedicado a la cisticercosis. El interés de Nieto por la cisticercosis no fue solo neuropatológico[25,26] sino que, fiel a su vocación de hombre de laboratorio y promotor de métodos de investigación, desarrolló los test serológicos para su diagnóstico en vida[27,28].

Los capítulos más relevantes, por versar sobre aspectos neuropatológicos de larga tradición, polémicos y sin resolver, son los dedicados a la epilepsia y las psicosis. Ponerlos en manos del Dr. Nieto revela que gozaba de un gran nivel de reconocimiento y prestigio en la neuropatología internacional, entre otras cosas porque había hecho publicaciones previas con hallazgos originales en ambos temas. Otros dos capítulos, el que trata sobre el estrés y el de las tinciones generales, son elecciones del editor casi a la medida del Dr. Escobar, bien preparado para desarrollarlos ambos, y no serán motivo de más comentarios. No deja de ser curioso que encargaran un capítulo sobre las tinciones generales a discípulos de la escuela española de neurohistología, que había desarrollado las principales tinciones especiales para cada elemento celular del sistema nervioso central, y de la glía en particular. Y es de destacar la honestidad intelectual de Escobar y Nieto, que no cayeron en el chauvinismo y no propusieron como tinciones generales ninguna de las originales de su escuela, conscientes de su complejidad e indicación solo en condiciones especiales.

Los comentarios más de detalle son los siguientes. En el capítulo de la neurosífilis, se refleja una vez más la extraordinaria importancia que el estudio neuropatológico de la PGP ha tenido en la historia de la psiquiatría. Fue la primera entidad psiquiátrica en la que se demostró una patología orgánica y por ello espoleó el interés de todos los neuropatólogos de la época para encontrar las bases histopatológicas de otras enfermedades mentales, como bien explicó Nissl, el mentor de Alzheimer[29]. El desiderátum de la búsqueda incansable dentro de esas bases morfológicas era el de encontrar un cambio neuronal específico de cada entidad, al modo de la degeneración neurofibrilar (ovillos) en la enfermedad de Alzheimer o las inclusiones redondas (bolas argirófilas) en la enfermedad de Pick. Nieto, en este capítulo, revisó todos los intentos fallidos de encontrar esa lesión neuronal específica de la PGP, para resaltar todas las demás alteraciones propias de una meningoencefalitis crónica

y, en particular, la intensa proliferación glial y microglial. Apoyado en su gran experiencia, se permitió dudar del valor de algunos de los cambios descritos por grandes maestros, a los que por otra parte rindió homenaje, como los citados Nissl y Alzheimer o Dejerine, por considerarlos inespecíficos.

Una experiencia curiosa que demuestra el interés investigador de Nieto se relaciona con la bien conocida y no totalmente explicada preferencia de las lesiones por la médula lumbar en la tabes dorsal. En los años en que esa patología era frecuente, pudo demostrar mediante la concentración del LCR y su examen en campo obscuro la presencia de la espiroqueta en las muestras obtenidas por punción lumbar. Eso le dio pie a especular que ese podía ser el motivo de la preferencia de las lesiones en la tabes.

La aportación más original de Nieto al capítulo de la neurosífilis y que revela su interés por los desarrollos metodológicos, sin duda herencia de su maestro del Río Hortega, fue la de un nuevo método para teñir la espiroqueta. La relación de la PGP con la sífilis ya estaba establecida epidemiológicamente y serológicamente (Wassermann), pero el espaldarazo final lo proporcionaron Noguchi y Moore[30] al demostrar la presencia de la espiroqueta en el cerebro de los pacientes. Pero su método tenía la limitación de que se practicaba mediante la impregnación argéntica de todo el bloque de tejido, el cual quedaba inutilizado para otras técnicas. Nieto ideó una tinción basada en el nitrato de uranio e impregnación en plata, que se llevaba a cabo sobre cortes aislados, sin estropear el resto del bloque de tejido[6]. En conjunto, el capítulo sobre la sífilis no desmerece en su contenido del que escribió Greenfield para su reconocido tratado[31] y lo supera ampliamente en la iconografía.

En el capítulo sobre la epilepsia, distinguió por un lado las sintomáticas o secundarias a cualquier agresión del cerebro, a las que no dedicó más espacio porque esas lesiones no tienen ninguna especificidad. Y por otro lado consideró las epilepsias idiopáticas y las que tienen su origen en el lóbulo temporal. Estas tres categorías de epilepsias eran las reconocidas en los textos neuropatológicos de la época[32]. Resaltó el hallazgo frecuente de la esclerosis del hipocampo tanto en las epilepsias idiopáticas como en las del lóbulo temporal. En aquella época el concepto de epilepsias idiopáticas era más próximo al de criptogénicas que al actual, que las relaciona más con una etiología genética sin alteraciones estructurales. Acertadamente citó a Spielmeyer, que había encontrado una esclerosis del hipocampo en pacientes con epilepsias secundarias a otra causa. Eso le dio pie a Nieto a considerar que la esclerosis del hipocampo podría ser consecuencia de la anoxia o a la isquemia.

No aportó detalles novedosos a la descripción de la esclerosis del hipocampo misma, pero se sorprendió del escaso interés que había despertado hasta entonces el estudio de las posibles lesiones en las estructuras anatómicamente relacionadas con el hipocampo, lo que se conoce como degeneraciones secundarias. A este respecto, encontró atrofia del fórnix, cuerpo mamilar, tracto mamilotalámico, núcleo anterior del tálamo y otras estructuras alrededor del tercer ventrículo, que aparecen desmielinizados (figura 3). Con el método de Hortega demostró una gliosis en los núcleos anterior y dorsomediano del tálamo (figura 3). En su opinión esos cambios se debían a una degeneración secundaria de la patología hipocámpica primaria y consideró improbable que fueran lesiones simultáneas a una agresión común para ambas. Desgraciadamente no dio detalles de cuántos cerebros de pacientes con epilepsia y esclerosis de hipocampo había estudiado, ni sus características.

Es de destacar que esos hallazgos de Nieto y Escobar[20] no solamente eran desconocidos en su tiempo, sino que fueron ignorados durante muchos años. La extraordinaria aportación de Falconer[33-35] a la cirugía de la epilepsia mediante la técnica de la resección "en bloque" del lóbulo temporal anterior, lo que permite estudios neuropatológicos más completos del "foco" epiléptico, inauguró una época de "hipocampocentrismo"[36-38] en la investigación neuropatológica de la epilepsia del lóbulo temporal, quedando en la penumbra otras posibles lesiones asociadas, corticales y subcorticales, apreciables solo en estudios post mortem.

Así, la presencia de esas lesiones extrahipocámpicas, con atrofia de los cuerpos mamilares, del tracto mamilotalámico, del fórnix y del tálamo ipsilaterales a la esclerosis hipocámpica, se redescubrió con la llegada de la moderna neuroimagen[38-42], la cual resulta un subrogado de la neuropatología clásica. Eso propició nuevos estudios neuropatológicos[43], que han confirmado en gran parte los hallazgos de Nieto y Escobar. La patología talámica no está presente en todos los casos, lo cual puede explicarse por la heterogeneidad de la muestra. Pero sí tiene preferencia por el núcleo medio dorsal, tanto en una menor densidad neuronal como en una mayor gliosis, como adelantó D. Dionisio.

En lo que respecta a la neuropatología de las psicosis, específicamente de la esquizofrenia, Nieto había presentado primero sus hallazgos consistentes en una gliosis difusa mensencefálico-diencefálica (figura 4), en forma de una comunicación a un congreso (Cerebral lesions in schizophrenia. Their neuroanatomical and neurophysiological significance. Congress Report, Vol. 2. Segundo Congreso Internacional de Psiquiatría, Siebig, Zúrich, 1957). Los mismos datos fueron publicados más adelante por Nieto y Escobar[21], y sobre ellos volvió a insistir Nieto en otro artículo en el que los ponía en relación con la probable disfunción dopaminérgica, y de otros neurotransmisores[44]. Escobar en su resumen y elogio a la labor científica de Nieto[6] dio por sentado que sus aportaciones al campo de la neuropatología de la esquizofrenia "han sido ampliamente confirmados" y que dieron lugar a una cascada de investigaciones. Ciertamente la literatura es abundante en el estudio neuropatológico de la esquizofrenia en las últimas décadas[45-65]. Pero, en realidad, solo algunos trabajos[46] han encontrado una gliosis diencefálica/mesencefálica similar a la de Nieto, mientras que otros la rechazan[48-50,57] o encuentran otros hallazgos dispares, que no serán motivo de más comentarios. De hecho, en algunos estudios se encuentra una reducción de la glía en diversas estructuras, lo que permite abogar por la teoría, cada vez más en boga, de que la esquizofrenia, o por lo menos alguna de sus variedades, no es tanto un proceso neurodegenerativo como un trastorno del neurodesarrollo[66].

Cabe preguntarse por qué motivos no han encontrado los hallazgos del Dr. Nieto otros autores. Dos razones que se plantean de inmediato es que haya, entre unos y otros estudios, diferencias importantes en la selección de los pacientes y en la metodología de estudio.

En su trabajo original el Dr. Nieto estudió diez cerebros de pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia de entre 6 y 20 años de evolución y relativamente jóvenes (29-56 años), lo que facilita descartar, en principio, que las lesiones observadas pudieran estar en relación con procesos degenerativos asociados al envejecimiento o a una patología vascular. Descartó también que hubiera otros factores de confusión como fármacos, tóxicos o malnutrición. La muerte fue en todos los casos por procesos agudos (neumonías, obstrucciones intestinales, salmonelosis) que tampoco deberían alterar la morfología cerebral. No parece, por tanto, que la muestra estudiada por el Dr. Nieto encerrase ningún sesgo de selección particular sobre los característicos pacientes asilados por esquizofrenia de larga evolución.

Lo que distingue el trabajo del Dr. Nieto de todos los demás es la metodología de estudio neuropatológico. No cabe duda de que D. Dionisio tenía el estudio planificado de antemano, pues su metodología particular comienza ya con la fijación del cerebro en un medio que permite después la tinción de carbonato de litio con nitrato de plata de del Río Hortega y no en la formalina ordinaria en la que se suelen fijar los cerebros y otros tejidos. El segundo paso peculiar es que el cerebro se cortó en sentido longitudinal o sagital, algo muy inhabitual en los laboratorios de neuropatología, en donde, en general, los cerebros se cortan coronalmente o, más rara vez, horizontalmente. Esa opción de tallar el cerebro sagitalmente ya venía determinada por el objetivo de la investigación, según apunta el propio Nieto, que era el detectar una gliosis subcortical, sobre todo paraventricular (del tercer ventrículo). Y en ese objetivo ya tenía experiencia, que procedía de estudios previos, como los de la neurosífilis y los de la epilepsia, en los que, a juzgar por las imágenes del capítulo en el tratado de Minckler[18,20] (figuras 1 y 3), había usado la misma técnica. Por ellos se deduce que ya había comprobado que la gliosis paraventricular se detectaba peor o nada en absoluto en los cortes coronales, mientras que aparecía claramente en los cortes sagitales. El tercer paso fue el usar cortes en congelación. El cuarto, que solo el Dr. Nieto utilizó en los estudios neuropatológicos en pacientes con esquizofrenia el método argéntico de del Río Hortega para la astroglía. Esta tinción, como él mismo indicó, no detecta solo la glía fibrilar sino también todos los cuerpos celulares.

Teniendo en cuenta todas estas peculiaridades metodológicas del Dr. Nieto (fijación, tallado sagital/longitudinal del cerebro, cortes en congelación y tinción de carbonato de litio-plata de del Río Hortega) junto a su enorme experiencia, sus hallazgos deberían ser tomados muy en consideración antes de ser descartados por no haberse corroborado mediante otros procedimientos. Stevens[46] encontró, con la tinción clásica de Holzer para las gliofibrillas, una gliosis en las mismas estructuras que el Dr. Nieto. Sin embargo, Roberts et al.[48,49] no confirmaron ese hallazgo. Pero las diferencias metodológicas son muy importantes. Estos autores utilizaron inmunohistoquímica para la proteína gliofibrilar ácida (GFAP). Pero todavía no hay acuerdo sobre si ambos métodos ofrecen resultados similares. Además, Roberts et al. realizaron secciones coronales del hemisferio entero, incluidos en parafina, en cortes muy gruesos de 20μm y con un análisis automático de la imagen. En mi modesta opinión, es

muy posible que, en secciones histológicas tan gruesas, la tinción de fondo e inespecífica de la inmunohistoquímica sea tan importante que impida reconocer diferencias entre los cerebros patológicos y los controles. Ninguno de los muchos estudios neuropatológicos más recientes antes referenciados se ha centrado en intentar confirmar los hallazgos del Dr. Nieto, mediante una metodología, si no igual, al menos similar. El significado de esa gliosis mesencéfalo-diencefálica, como él mismo comentó, le eran inciertos. Pero apuntaban a la importancia del tálamo y las conexiones talamocorticales en la fisiopatología de la esquizofrenia, lo cual sigue siendo motivo de debate y estudio actualmente, tanto en la neuropatología[57,60,65,67,68] como en la neuroimagen.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses. No se ha recibido financiación pública ni privada.

Bibliografía

1. Giménez-Roldán S. Dionisio Nieto (1908-1985), neuropsiquiatra y neuropatólogo: prócer en México, desconocido en España. Neurosci Hist. 2024;12:46-60.
2. Dosil J. La huella en la neurociencia mexicana del exilio español, un legado de Cajal en ultramar. Neurosci Hist. 2013;1:154-61.
3. Rahmani R, Medrano J, Pacheco L. Dionisio Nieto Gómez: un neuropsiquiatra republicano exiliado en México. Norte Salud Mental. 2019;XVI:93-100.
4. Nieto A. La obra científica de Dionisio Nieto. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Investigaciones Biomédicas; 1990.
5. García-Albea E. La obra científica de Dionisio Nieto. Rev Neurol. 1995;23:874-87.
6. Escobar A. Dionisio Nieto y la investigación científica. Salud Mental. 2008;31:331-4.
7. Minckler J. Pathology of the nervous system. Nueva York: McGraw-Hill; 1968 [consultado 20 mar 2024]. Disponible en: https://archive.org/details/pathologyofnervo0002minc/page/n9/mode/2up
8. Weil A. Textbook of neuropathology. 2.ª ed. Londres: Heinemann; 1946.
9. Lichtenstein BW. A textbook of neuropathology. Filadelfia (PA): W.B. Saunders; 1949.
10. Biggart JH. Pathology of the nervous system. 3.ª ed. Edimburgo: Livingstone; 1961.
11. Greenfield WJG, Blackwood W, McMenemy. Neuropathology. Londres: Arnold; 1958.
12. Adams R, Sidman RL. Introduction to neuropathology. Nueva York: McGraw-Hill; 1968.
13. Escourolle R, Poirier J. Manuel élémentaire de neuropathologie. París: Masson; 1971.
14. Hirano A, Koss LG. Obituary. Harry M. Zimmerman M.D. (1901-1995). Acta Neuropathol. 1995;90:545-6.
15. Penfield W. Cytology and cellular pathology of the nervous system. Nueva York: Paul B. Hoeber; 1932 [consultado 22 may 2024]. Disponible en: https://babel.hathitrust.org/cgi/pt?id=mdp.39015006029477&seq=7
16. Escobar Briones C. In memoriam Alfonso Escobar Izquierdo (1929-2020). Salud Mental [Internet]. 11 feb 2021 [consultado 2 mar 2024]. Disponible en: https://revistasaludmental.gob.mx/index.php/salud_mental/announcement/view/30
17. Nuñez Orozco L. Homenaje al Dr. Alfonso Escobar Izquierdo. Rev Mex Neurociencia. 2009;10:372-3.
18. Escobar A, Nieto D. Neurosyphilis. En: Minckler J, ed. Pathology of the nervous system. Nueva York: McGraw-Hill; 1971. p. 2448-2465.
19. Escobar A, Nieto D. Parasitic diseases. En: Minckler J, ed. Pathology of the nervous system. Nueva York: McGraw-Hill; 1971. p. 2503-2521.
20. Nieto D, Escobar A. Epilepsy. En: Minckler J, ed. Pathology of the nervous system. Nueva York: McGraw-Hill; 1972. p. 2627-2634.
21. Nieto D, Escobar A. Major psychoses. En: Minckler J, ed. Pathology of the nervous system. Nueva York: McGraw-Hill; 1971. p. 2654-2665.
22. Escobar A, Nieto D. Stress. En: Minckler J, ed. Pathology of the nervous system. Nueva York: McGraw-Hill; 1971. p. 2672-2675.
23. Escobar A, Nieto D. General staining. En: Minckler J, ed. Pathology of the nervous system. Nueva York: McGraw-Hill; 1971. p. 2809-2811.
24. Roizin L. Histopathologic observations in schizophrenia (including effects of somatic and biochemical therapies). En: Minckler J, ed. Pathology of the nervous system. Nueva York: McGraw-Hill; 1972.
25. Escobar A. The pathology of neurocysticercosis. En: Palacios E, Rodríguez-Carbajal J, Taveras JM, eds. Cysticercosis of the central nervous system. Springfield (IL): Charles C. Thomas; 1983. p. 27-54.
26. Escobar A, Weidenheim KM. The pathology of neurocysticercosis. En: Singh G, Prabhakar S, eds. Taenia solium cysticercosis. From basic to clinical science. Wallingford (GB): CABI Publishing; 2002. p. 289-305.
27. Nieto D. Cysticercosis of the nervous system; diagnosis by means of the spinal fluid complement fixation test. Neurology. 1956;6:725-38.
28. Rosas N, Sotelo J, Nieto D. ELISA in the diagnosis of neurocysticercosis. Arch Neurol. 1986;43:353-6.

29. Devi G, Quitschke W. Profile: Alois Alzheimer, neuroscientist (1864-1915). Alzheimer Dis Assoc Disord. 1999;13:132-7.
30. Noguchi H, Moore JW. A demonstration of Treponema pallidum in the brain in cases of general paralysis. J Exper Med. 1913;17:232-8.
31. Greenfield JG. Infectious diseases of the central nervous system. En: Blackwood W, McMenemy WH, Meyer A, Norman RM, Russell DS. Greenfield's neuropathology. 2.ª ed. Londres: Arnold; 1963. p. 138-234.
32. Blackwood W, McMenemy WH, Meyer A, Norman RM, Russell DS. Greenfield's neuropathology. 2.ª ed. Londres: Arnold; 1963.
33. Falconer MA, Meyer A, Hill D, Mitchell W, Pond DA. Treatment of temporal-lobe epilepsy by temporal lobectomy: a survey of findings and results. Lancet. 1955;1:827-35.
34. Bladin PF. Murray Alexander Falconer and The Guy's-Maudsley Hospital seizure surgery program. J Clin Neurosci. 2004;11:577-83.
35. Kasper BS, Taylor DC, Janz D, Kasper EM, Maier M, Williams MR, Crow TJ. Neuropathology of epilepsy and psychosis: the contributions of J.A.N. Corsellis. Brain. 2010;133:3795-805.
36. Meldrum BS, Corsellis JAN. Epilepsy. En: Adams JH, Corsellis JAN, Duchen LW, eds. Greenfield's neuropathology. Londres: Edward Arnold; 1984. p. 921-50.
37. Malmgren K, Thorn M. Hippocampal sclerosis--origins and imaging. Epilepsia. 2012;53(supl 4):19-33.
38. Thorn M. Review: hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. Neuropathol Appl Neurobiol. 2014;40:520-43.
39. Oikawa H, Sasaki M, Tamakawa Y, Kamei A. The circuit of Papez in mesial tempral sclerosis: MRI. Neuroradiology. 2001;43:205-10.
40. Kremer S, Braun M, Kahane P, Teil E, Pasquier B, Benabid AL, Le Bas J. Anomalies morphologiques des structures limbiques dans les épilepsies partielles temporales. J Radiol. 2001;82:481-7.
41. Chan S, Erickson J, Yoon S. Limbic system abnormalities associated with mesial temporal sclerosis: a model of chronic cerebral changes due to seizures. Radiographics. 1997;17:1095-110.
42. Kuzniecky R, Bilir E, Gilliam F, Faught E, Martin R, Hugg J. Quantitative MRI in temporal lobe epilepsy: evidence for fornix atrophy. Neurology. 1999;53:496-501.
43. Sinjab B, Martinian L, Sisodiya SM, Thom M. Regional thalamic neuropathology in patients with hippocampal sclerosis and epilepsy: a postmortem study. Epilepsia. 2013;54:2125-33.
44. Nieto D. La anatomía de la esquizofrenia y la teoría dopaminérgica. Salud Mental. 1978;1(3):12-8 [consultado 1 jun 2024]. Disponible en: http://www.revistasaludmental.mx/index.php/salud_mental/issue/view/3
45. Averback P. Lesions of the nucleus ansae peduncularis in neuropsychiatric disease. Arch Neurol. 1981;38:230-5.
46. Stevens JR. Neuropathology of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1982;39:1131-9.
47. Weinberger DR, Wagner RL, Wyatt RJ. Neuropathological studies of schizophrenia: a selective review. Schizophr Bull. 1983;9:193-212.
48. Roberts GW, Colter N, Lofthouse R, Bogerts B, Zech M, Crow TJ. Gliosis in schizophrenia: a survey. Biol Psychiatr. 1986;21:1043-50.
49. Roberts GW, Colter N, Lofthouse R, Johnstone EC, Crow TJ. Is there gliosis in schizophrenia? Investigation of the temporal lobe. Biol Psychiatry. 1987;22:1459-68.
50. Casanova MF, Stevens JR, Bigelow LB. Gliosis in schizophrenia. Biol Psychiatry. 1987;22:1172-3.
51. Kleinman JE, Casanova MF, Jaskiw GE. The neuropathology of schizophrenia. Schizophr Bull. 1988;14:209-16.
52. Pakkenberg B. Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. Arch Gen Psychiatry. 1990;47:1023-8.
53. Pakkenberg B. The volume of the mediodorsal thalamic nucleus in treated and untreated schizophrenics. Schizophr Res. 1992;7:95-100.
54. Jones EG. Cortical development and thalamic pathology in schizophrenia. Schizophr Bull. 1997;23:483-501.
55. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. Brain. 1999;122:593-624.
56. Powers RE. The neuropathology of schizophrenia. J Neuropathol Exp Neurol. 1999;58:679-90.
57. Cullen TJ, Walker MA, Parkinson N, Craven R, Crow TJ, Esiri MM, Harrison PJ. A postmortem study of the mediodorsal nucleus of the thalamus in schizophrenia. Schizophr Res. 2003;60:157-66.
58. Iritani S. Neuropathology of schizophrenia: a mini review. Neuropathology. 2007;27:604-8.
59. Schnieder TP, Dwork AJ. Searching for neuropathology: gliosis in schizophrenia. Biol Psychiatry. 2011;69:134-9.
60. Schmitt A, Falkai P. The neuropathology of schizophrenia: new insights from postmortem studies. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2014;264:269-70.
61. Williams M, Pearce RKB, Hirsch SR, Ansorge O, Thom M, Maier M. Fibrillary astrocytes are decreased in the subgenual cingulate in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2013;263:41-52.

62. Williams MR, Marsh R, MacDonald CD, Jain J, Pearce RKB, Hirsch SR, et al. Neuropathological changes in the nucleus basalis in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2013;263:485-95.
63. Williams MR, Galvin K, O'Sullivan B, MacDonald CD, Ching EWK, Turkheimer F, et al. Neuropathological changes in the substantia nigra in schizophrenia but not depression. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2014;264:285-96.
64. Bakhshi K, Chance SA. The neuropathology of schizophrenia: a selective review of past studies and emerging themes in brain structure and cytoarchitecture. Neuroscience. 2015;10:82-102.
65. Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL, Carr VJ, Green MJ. Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. Neurosci Biobehav Rev. 2012;36:1342-56.
66. Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A, Craddock N. Neurodevelomental hypothesis of schizophrenia. Br J Psychiatry. 2011;198:173-5.
67. Dorph-Petersen KA, Lewis DA. Postmortem structural studies of the thalamus in schizophrenia. Schizophr Res. 2017;180:28-35.
68. Anticevic A. Understanding the role of thalamic circuits in schizophrenia neuropathology. Schizophr Res. 2017;180:1-3.