

Nicolás Achúcarro y la histopatología de la rabia: una invitación histórica de Nissl y Alzheimer

D. Ezpeleta¹, F. Morales², S. Giménez-Roldán³

¹Servicio de Neurología, Hospital Universitario Quirónsalud Madrid, España.

²Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Facultad de Medicina, Zaragoza, España.

³Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

RESUMEN

Introducción. Nicolás Achúcarro (1880-1918), discípulo aventajado de Cajal, fue invitado por Nissl y Alzheimer para escribir sobre la rabia experimental. La publicación, aparecida en 1909, nunca había sido traducida al español.

Material y métodos. El trabajo “Sobre el conocimiento de la histología patológica del sistema nervioso central en la rabia” fue obtenido a través de la Universidad de Bonn, Alemania, y traducido por uno de los autores (FM). Se investigaron las circunstancias del estudio; el interés epidemiológico, diagnóstico e histopatológico de la encefalitis rábica; y la influencia que tuvo en la carrera científica de Achúcarro.

Resultados. La investigación fue realizada en conejos, un perro, dos gallinas y un hombre fallecido por rabia. Se presentó como tesis doctoral en Madrid en diciembre de 1906. La publicación en alemán, de 1909, consiste en 51 densas páginas acompañadas de 13 ilustraciones, publicándose de forma resumida en español en 1914. Achúcarro rechaza la idea de los corpúsculos de Negri como parásitos, confirmando las observaciones de Cajal sobre la degeneración neurofibrilar de Alzheimer y las fibras argirófilas de la rabia. Subraya la transformación de las células gliales del asta de Amón en elementos alargados (células en bastoncito o *Stäbchenzellen*) para adaptarse a la disposición en paralelo de las células piramidales en el *stratum radiatum*. Sugiere que estas células participan también en la captación y eliminación de grasa y residuos degenerativos (corpúsculos granuloalipos) y, posiblemente, en el fenómeno de neuronofagia.

Conclusiones. El estudio de Achúcarro fue pionero en señalar la morfología y funciones de la microglía. Del Río Hortega identificó el “tercer elemento” de Cajal como dos células separadas (microglía y oligodendroglía), demostrando el origen mesodérmico de la microglía. El estudio sobre la rabia experimental fue determinante en la orientación de Achúcarro como neuropatólogo.

PALABRAS CLAVE

Achúcarro, rabia, células en bastoncito, corpúsculos granuloalipos, microglía, cuerpos de Negri, ovillos neurofibrilares.

Introducción

Considerando su corta vida, Nicolás Achúcarro Lund (1880-1918) quizás haya sido el personaje más brillante y productivo de la Escuela Española de Neurohistología (figura 1). Bajo Simarro como iniciador y Cajal como maestro indiscutible, Achúcarro tuvo en Madrid su asiento y en Alemania su modelo: compaginar una práctica clínica que equiparaba conocimientos neurológicos y psiquiátricos con una histopatología de

elevado nivel, sin olvidar investigaciones punteras sobre histología¹⁻⁴.

Su temprana muerte, aún no cumplidos los 38 años, conllevó que Achúcarro fuera la gran oportunidad “perdida” de la neurología española para su implantación como especialidad independiente, demorada injustificadamente durante demasiados años⁵. “La Neurología, víctima de la Historia”, solía decir Gonzalo Moya⁶. Los obituarios señalan las extraordinarias cualidades del joven

Achúcarro. “Uno de los diez o doce españoles de más alta calidad intelectual”, aseguraba Ortega y Gasset (*El Sol*, 26 de abril, 1918). “Español excepcional, apenas conocido en España, sobresalió por su fuerte originalidad”, añadía Gregorio Marañón (*El Liberal*, 25 de abril, 1918). Sus orígenes en una familia burguesa bilbaína, el curso de su vida y las cualidades que adornaban una personalidad desbordante han sido analizadas por diferentes autores⁷⁻¹⁰ (figura 2).

Licenciado en Medicina por la Universidad Central en otoño de 1904, Achúcarro emprendió una prolongada estancia por ciudades europeas, como París, Florencia y Múnich, con el propósito de formarse en neurología, psiquiatría y neuropatología. Como recordaba Gonzalo R. Lafora⁷, fue en Múnich donde comenzó a cuajar su vocación por la patología del sistema nervioso: “Inspirado por el neurólogo Lewandowsky, con quien había trabado amistad en París, marchó a Múnich [...] y en el laboratorio de Alzheimer publicó el estudio histológico más detallado que se había hecho de las lesiones nerviosas de la rabia”. En efecto, por invitación de Nissl y Alzheimer, Achúcarro había escrito en el volumen III de su magna obra en seis volúmenes *Enciclopedia de histología e histopatología de la corteza cerebral*, un estudio experimental en un conejo, un perro, dos gallinas, así como el estudio del sistema nervioso de un hombre de 26 años fallecido por rabia. El trabajo fue titulado *Sobre el conocimiento de la histología patológica del sistema nervioso central en la rabia*¹¹.

No es frecuente que figuras de la talla de Franz Nissl (1860-1919) y Alois Alzheimer (1864-1915) tuvieran la deferencia de invitar a un joven español para escribir en una obra de tal envergadura, como subrayaba don Gregorio Marañón (*El Liberal*, 25 de abril, 1918). Una de sus obras más destacadas, recordaba un discípulo de Nissl¹². Con todo, esta publicación ha sido citada en España en contadas ocasiones^{9,10} y se omite en obras extensas¹³. En 1977, Manuel Vitoria Ortiz se limitó a traducir únicamente las conclusiones en su excelente biografía⁸. Lo cierto es que el trabajo sobre la histopatología de la rabia, que sepamos, nunca había sido traducido del original en alemán.

La contribución de Nicolás Achúcarro a la enciclopédica obra de Nissl y Alzheimer fue publicada en 1909. Entre 1908 y 1911 amplió sus estudios con tres trabajos más sobre las células en bastoncito, la hipertrofia del retículo endoplásmico y los cuerpos granulo adiposos¹⁴⁻¹⁷.



Figura 1. Nicolás Achúcarro Lund (Bilbao, 14 de junio de 1880 - Neguri, 23 de abril de 1918), hacia 1910 (ilustración tomada de Vitoria⁸).

A modo de resumen, publicará finalmente como tesis doctoral una monografía en castellano en 1914¹⁸.

El objetivo de este trabajo es dar a conocer la publicación de 1909, hasta la fecha inédita en castellano, así como sucesivas aportaciones sobre encefalitis rábica, el laboratorio de Alzheimer en Múnich y su influencia en la obra de Achúcarro como neuropatólogo.

Material y métodos

El original en alemán del artículo publicado por Achúcarro en 1909 en *Histologische und histopatologische Arbeiten* (vol. III, fascículo 1)¹⁹ se obtuvo de la Universidad de Bonn, Alemania, y se tradujo al español por uno de



Figura 2. Foto de familia, hacia 1912. Don Aniceto Achúcarro (1) y doña Juana Lund (2) y los tres hermanos, Nicolás (3), Severino (4) y María (5) (ilustración tomada de Vitoria⁶).

los autores (FM). La monografía publicada como tesis doctoral en 1914 es accesible en línea (Catálogo Cisne, Biblioteca Complutense, tesis doctorales). Los trabajos publicados sobre el tema entre 1909 y 1914, aparecidos en *Laboratorio de Investigaciones Biológicas* y el *Boletín del Instituto de Sueroterapia*, se han consultado en la Biblioteca Nacional de España (BNE) y en el Instituto Cajal, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), en Madrid. Además de referencias importantes sobre la biografía de Achúcarro, se llevó a cabo una búsqueda de aspectos relevantes de la rabia, como su historia, neuropatología, fisiopatología y profilaxis.

Resultados

1906: lectura de la tesis doctoral

Contemplando una futura carrera universitaria, aprovechó la investigación sobre la rabia experimental que estaba realizando en el laboratorio de Alzheimer para hacer una escapada a España y presentarla como tesis doctoral^{10,20}. Mero trámite administrativo y de paso disfrutar de las Navidades en familia. Titulada *Contribución al estudio de la anatomía patológica de la rabia*, fue leída en la Facultad de Medicina de Madrid el

10 de diciembre de 1906. Ignoramos cómo transcurrió su disertación, pero licenciado un par de años antes, Achúcarro estaba lejos de ser un desconocido para el tribunal examinador. Su presidente, el navarro Alejandro San Martín Satrústegui (1847-1908), de quien Cajal escribió que “uniéronme estrechos lazos de afecto y franca intimidad”^{13(p.487)}; el malagueño José Gómez Ocaña (1860-1919), con quien Achúcarro había trabajado en su laboratorio de fisiología experimental; mientras que el toledano Manuel Márquez Rodríguez (1872-1962), célebre oftalmólogo, había sido colaborador de Cajal. Completaban el tribunal el catalán J. Ribera y Sanz (1852-1912), prestigioso cirujano infantil, como vocal, y J. Trigueros, vocal también. Con todo, fueron Madinaveitia, Gómez Ocaña y Simarro las personas que más le influyeron durante sus años estudiantiles en Madrid (figura 3).

1909: invitación de Nissl y Alzheimer

A primeros de enero de 1907, apenas recogida su papeleta del doctorado que le calificaba de sobresaliente, Achúcarro retornó a Múnich para proseguir su estudio sobre la rabia. Nissl y Alzheimer, conocedores de su trabajo, le invitaron a escribir sobre ello en el tercer volumen de su obra magna: el capítulo “Zur Kenntnis der pathologischen Histologie des Zentralnervensystem bei Tollwut” (“Sobre el conocimiento de la histología patológica del sistema nervioso central en la rabia”) (figura 4, izquierda). La publicación de Achúcarro, redactada hace más de un siglo, contiene arcaísmos, conceptos y terminología aún por definir, que hacen de su traducción una ardua labor. Es evidente en el trabajo la mano de su maestro Alois Alzheimer, a quien agradece repetidamente sus orientaciones¹¹. La traducción íntegra, el texto en alemán y las imágenes originales pueden consultarse en el material suplementario.

1908-1911: ampliación de sus resultados sobre las células en bastoncito (*Stäbchenzellen*), cuerpos granuloaliposos y ovillos neurofibrilares

Consciente de la originalidad de su trabajo, Achúcarro amplió sus observaciones, ahora en francés y español, entre 1908 y 1911. En vez del virus rábico, empleó lesiones granulomatosas por inoculación de hongos esporótricos (*Sporothrix schenckii*) o mediante aplicación de sustancias cáusticas en distintas zonas del asta de Amón¹⁴⁻¹⁶.

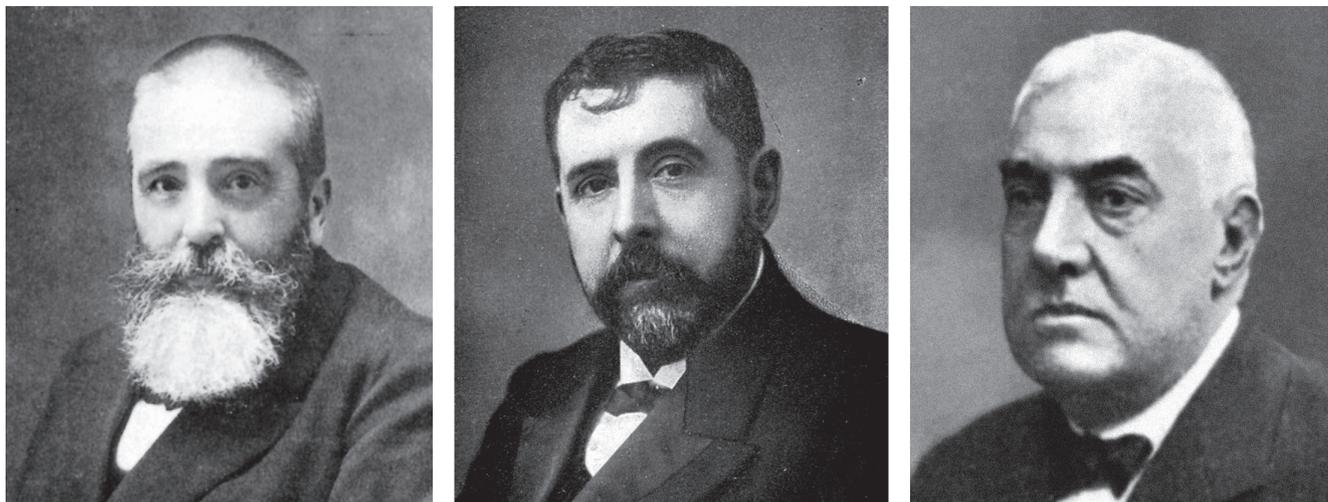


Figura 3. Tres personajes que influyeron en la formación de Achúcarro en España. Izquierda: Don Juan Madinaveitia y Ortíz de Zárate (1861-1938), profesor jefe de Medicina en el Hospital Provincial de Madrid. Llegaron a ser amigos personales. Una placa, hoy desaparecida, decía: “Aquí enseñó Medicina el gran Madinaveitia”. Centro: Don José Gómez Ocaña (1860-1919), en cuyo laboratorio de la Facultad de Medicina de San Carlos se inició Achúcarro en medicina experimental. Derecha: Don Luis Simarro Lacabra (1851-1921). En su laboratorio de la calle General Oráa se inició en la histología. Fuente: RANM.

1914: monografía sobre la neuropatología de la rabia

La monografía *Contribución al estudio de la anatomía patológica de la rabia*¹⁸ consiste en 37 páginas sin imágenes ni bibliografía (figura 4, derecha). A pie de página insertó una nota aclarando “que ha sido publicado con mayor extensión con figuras y datos bibliográficos”, refiriéndose al trabajo realizado en el laboratorio de Alzheimer. Es de subrayar que una y otra publicación están lejos de ser la misma, sin duda porque el autor deseaba incorporar avances recientes. Resume diciendo que el “virus rábico causa en todo el sistema nervioso una inflamación exudativa con degeneración hialoidea en la que participan las células ganglionares, glía y sistema vascular”. Le dedica ahora considerable extensión a la morfología normal del asta de Amón, a los numerosos métodos tintoriales disponibles y su afinidad específica para demostrar diferentes estructuras histológicas.

Encabezada como *Tesis del doctorado*, presentada y calificada ocho años antes, a estas alturas de su vida Achúcarro ya había conseguido sus metas más preciadas. Ha retornado de su “aventura norteamericana” en el St. Elizabeths Hospital, en Washington D.C., iniciada en septiembre de 1908 en el puerto de El Havre rumbo a

Nueva York¹⁰ y se ha incorporado al Laboratorio de Investigaciones Biológicas y a la cátedra de Ramón y Cajal. El 1 de enero de 1912 había ganado por oposición una plaza de “médico de número” en el Hospital Provincial de Madrid, cuyos haberes de 1760 pesetas mensuales aliviaban al matrimonio Achúcarro-Artajo de estrecheces pasadas. Más aún, la Junta de Ampliación de Estudios (JAE) le ha facilitado por recomendación de Cajal un laboratorio en la Residencia de Estudiantes al que pronto se le une toda una pléyade de excelentes becarios: Gonzalo R. Lafora, Pío del Río Hortega, Miguel Sacristán, Felipe Jiménez de Asúa, Luis Calandre y Miguel Gayarre. Achúcarro ya tiene escuela propia²⁰.

Discusión

La rabia es una encefalitis transmitida por la saliva de animales infectados por lisavirus, familia Rhabdoviridae, un virus ARN neurotrópico. Desde tiempos inmemoriales ha representado un azote para la Humanidad que aún sigue causando unas 60 000 víctimas anuales en África y Asia^{21,22}. Salvo excepciones²³, en la forma furiosa la víctima fallece invariablemente en el curso de un cuadro clínico impactante, con violentos y dolorosos espasmos característicamente

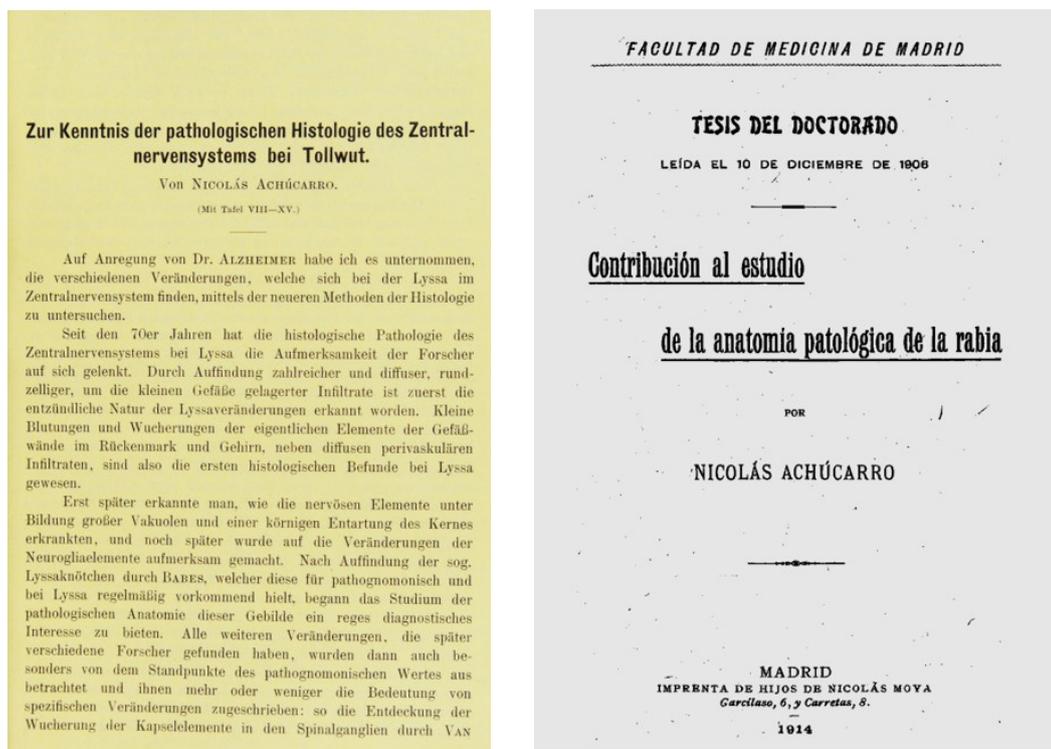


Figura 4. Izquierda: título y primera página de la obra publicada en alemán en 1909, el mismo tema que su examen de tesis doctoral (1906). Derecha: ocho años después de leer su tesis publicó una monografía en castellano algo menos extensa (1914).

desencadenados por la visión o ingesta de agua, hiperhidrosis, salivación y pupilas midriáticas, mientras que la consciencia permanece preservada hasta la fase terminal.

Entre las encefalitis víricas, la rabia ocupa una posición peculiar por las infrecuentes manifestaciones inflamatorias (manguitos perivasculares, nodulillos microgliales y neuronofagia) junto a su patogenia única. Con un tropismo especial por las glándulas salivares y receptores nicotínicos de la acetilcolina, el virus penetra en la unión neuromuscular desde donde alcanza áreas cerebrales con abundante inervación colinérgica, como la corteza y el sistema límbico en la forma hidrofóbica²¹. Secuestrado en los corpúsculos de Negri, en el soma de algunas grandes neuronas, el virus rábico es capaz de evadir la respuesta inmune manteniendo preservados los cuerpos neuronales y sus dendritas; también dentro de la barrera hematoencefálica durante incubaciones muy variables, desde semanas hasta cuatro años²⁴.

La rabia en España

El escritor valenciano Vicente Blasco Ibáñez, en 1907, en un cuento titulado precisamente *La rabia*, describió con realismo extremo la muerte inevitable del hijo de Caldera. Había sido mordido por perros que vagaban por los cañizales de la Albufera valenciana. Incapaz de contemplar al hijo moribundo y sin remedio, Caldera tomó una determinación fatal. “Pa que no pene”, repetía al tiempo que descargaba la escopeta sobre el hijo casadero²⁵. No debía de ser algo insólito: en Francia, en 1810, fue expresamente prohibido por ley el homicidio de víctimas de una enfermedad invariablemente fatal²⁶.

En Galicia fueron legendarios los ataques por manadas de lobos rabiosos, entre 1880 y 1900, en las localidades de Chantada, Tuy y Monforte de Lemos²⁷. La última epidemia en España ocurrió en 1975, en Málaga, causando tres víctimas, una de las cuales fue atendida por el neurólogo Mariano Pastor, ya fallecido (comunicación personal a

SGR). Erradicada en España desde 1978, los pocos casos notificados han estado relacionados con Marruecos, el país vecino²⁸. Como la alerta sanitaria en Madrid el 25 de junio de 2013, por la que 29 niños tuvieron que ser atendidos profilácticamente en el hospital infantil La Paz, o el caso mortal ocurrido en Baracaldo tras la mordedura de un gato (*Diario Vasco*, 16 de diciembre de 2019). Una nueva amenaza la representa la mordedura de murciélagos portadores de la variante lisavirus tipo 1 (EBLV-1), con dos personas afectadas en Huelva y Valladolid que sobrevivieron. En Alemania, una mujer de 46 años fue mordida por un zorro sospechoso, un infrecuente reservorio (*Frankfurter Allgemeine*, 24 de abril de 2017).

La rabia experimental en el conejo: antecedentes

La elección del conejo como animal de experimentación no fue simplemente por ser más manejable que los perros. Louis Pasteur (1822-1895) había desarrollado un virus rábico atenuado tras pasarlo numerosas veces de un animal a otro. Como hito histórico, fue con la médula desecada de conejos infectados con virus atenuados como se fabricaron las primeras vacunas post-exposición en humanos²⁹. En todo caso, inoculado por vía transcraneal, el “virus fijo” acorta el tiempo de incubación a siete días, ocasionando una parálisis progresiva e intensas alteraciones neuropatológicas, con predominio en el asta de Amón del hipocampo (figura 5).

En la rabia del conejo, Cajal había descrito “lesiones de Alzheimer” (degeneración neurofibrilar u ovillos neurofibrilares) en el aparato reticular en la corteza cerebral e hipocampo aplicando los métodos del óxido de plata amoniacal y Bielchowsky^{30,31}. Se conservan 18 preparaciones de esta investigación en el museo Cajal de Madrid³². El 4 de noviembre de 1906, Alois Alzheimer había presentado en Tubinga, Alemania, una conferencia titulada “Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde” (“Acerca de una peculiar enfermedad de la corteza cerebral”)³³. El hallazgo más interesante en el cerebro de Auguste Deter, de 55 años, consistía en una llamativa alteración de las neurofibrillas intraneuronales que destacaban por su gran grosor y marcada afinidad por las tinciones de plata (ovillos neurofibrilares)^{34,35}. Por su parte, Nissl había descrito las *Stäbchenzellen*, células en bastoncito, en la parálisis general progresiva³⁶.

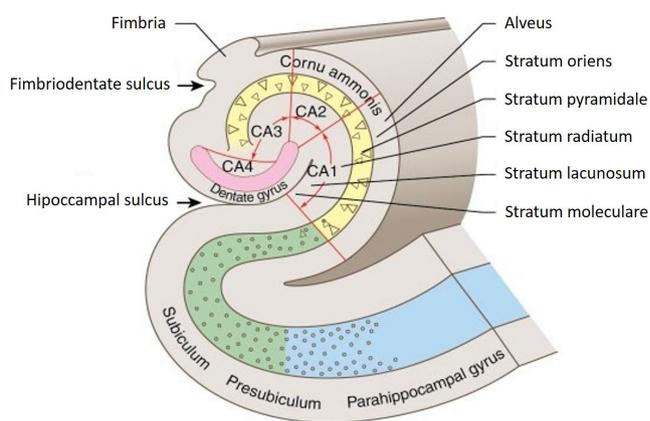


Figura 5. Dibujo esquemático de la compleja anatomía del hipocampo. Las leyendas indican el asta de Amón (*cornu Ammonis*) y el *stratum pyramidale*, sobre los que Achúcarro hizo sus observaciones de las células en bastoncito (*Stäbchenzellen*) en su trabajo experimental en conejos inoculados con el virus rábico. Figura obtenida en internet, fuente original desconocida.

El laboratorio de Alzheimer en Múnich

Entre 1870 y 1914, Alemania y Austria se habían convertido en el centro mundial de la neurociencia en general y, en particular, de la neuropatología. Muestra de ello fue el establecimiento en 1917 de tres unidades de histopatología en el Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie (más tarde, Instituto Max Planck) dirigidas por Franz Nissl (1860-1919), Korbinian Brodmann (1869-1918) y Walther Spielmeier (1879-1935)³⁷. No se equivocó Lewandowsky en recomendar a Achúcarro visitar el Instituto de Emil Kraepelin (1856-1926) en Múnich y su aproximación innovadora a la histopatología de las enfermedades mentales. El concepto revolucionario sobre las “demencias orgánicas” había arrancado a partir de los hallazgos histopatológicos en la parálisis general progresiva, prototipo de la aplicación del método anatomoclínico en psiquiatría³⁸. Faltaban por investigar las nuevas entidades nosológicas descritas por Kraepelin, como la *dementia praecox* (esquizofrenia) y la enfermedad bipolar. “Yo quiero servir a la Psiquiatría con el microscopio”, era su lema^{39,40}. Imprescindible disponer para ello de un laboratorio histopatológico bien dotado y nadie mejor que Alzheimer para dirigirlo, ya por entonces con amplia experiencia en procesos patológicos de la corteza cerebral⁴⁰. En otoño de 1903,

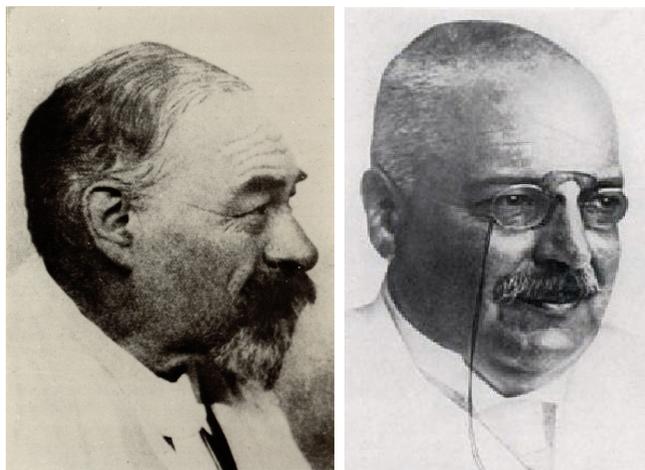


Figura 6. Los dos personajes que invitaron al joven Nicolás a participar en su magna obra *Enciclopedia de histología e histopatología de la corteza cerebral*. Izquierda: Franz Nissl (1860-1919); derecha: Alois Alzheimer (1864-1915).

Alzheimer había abandonado el Asilo Municipal de Frankfurt, donde había trabajado durante quince años, para irse con Kraepelin a Múnich, ahora como director del laboratorio de neuropatología de la Nervenclinic, el nuevo y flamante Instituto⁴¹.

Nissl (1860-1919) y Alzheimer (1864-1915) se habían conocido en diciembre de 1888, Alzheimer como ayudante de Nissl, en el Stätischen Heilanstalt für Irre und Epileptische (Sanatorio municipal para locos y epilépticos), en Frankfurt-am-Main, donde trabajaron juntos por un espacio de siete años. Se hicieron buenos amigos, pero debieron separarse en 1895 cuando Nissl decidió trasladarse a Heidelberg para trabajar con Kraepelin, quedando Alzheimer a cargo del Asilo^{42,43} (figura 6). Nissl le había orientado en el estudio de la patología cerebral y la aplicación de diferentes técnicas histopatológicas, como su método tintorial a base de eosina y azul de metileno capaz de demostrar los cuerpos de Negri y las *Stäbchenzellen* (células en bastoncito) en la rabia, además de facilitar a Brodmann sus importantes trabajos sobre citoarquitectura cerebral⁴⁴.

Pese a su talento como escritor e indiscutible inteligencia, Kraepelin era tiránico y engreído, además de escasamente empático con sus pacientes. El ambiente en el Instituto estaba lejos de ser relajado. “Los asistentes eran más

o menos invisibles, totalmente subordinados, pese a que llevaran la mayor parte del trabajo del laboratorio. Apenas se reconocían sus méritos y prácticamente nunca aparecía su nombre en las publicaciones ni se les permitía presentar los resultados. El único visible era el director”^{39,45}. Nada que ver con Alzheimer. Quienes le conocieron subrayan su carácter creativo, afable, optimista, cariñoso y divertido⁴², a diferencia del frío y distante Pierre Marie, a quien Achúcarro había conocido en París. Estas circunstancias facilitaron que al laboratorio de Alzheimer acudieran estudiosos de todo el mundo (figura 7), sin exclusiones por su origen, credo o color. El caso de Solomon Carter Fuller (1872-1953), originario de Monrovia y pionero de las neurociencias en Estados Unidos de América, es representativo⁴⁵. Llevó a cabo una revisión bibliográfica de los ovillos neurofibrilares en 1912⁴⁶, posiblemente con imágenes cedidas por Alzheimer⁴².

Aportaciones histopatológicas de Achúcarro a la rabia (1906-1914)

Los corpúsculos eosinófilos de la encefalitis rábica fueron descritos en 1903 por el italiano Adelchi Negri (Perugia, 1875 - Pavía, 1912), discípulo de Camillo Golgi⁴⁷. Especialmente frecuentes en el asta de Amón del hipocampo y aceptados como patognomónicos, se trata de formaciones redondeadas en el interior de neuronas de gran tamaño, por lo demás sorprendentemente bien preservadas (figuras 8 y 9). Actualmente se demuestran mediante anticuerpos fluorescentes específicos⁴⁸. Negri los consideraba protozoos, en los que suponía ver sus etapas de diferenciación e incluso esporas, una teoría sostenida largo tiempo⁴⁹. No son abundantes en el conejo, a diferencia de otras especies como el perro⁵⁰, si bien Achúcarro tuvo a su disposición el cerebro de varios animales y el cerebro de un joven fallecido con la enfermedad. Fue en el caso humano donde describió abundantes corpúsculos de Negri en las células de Purkinje, descartando su supuesta naturaleza parasitaria. La estructura de los cuerpos de Negri está relacionada con la síntesis y acumulación de RNA vírico, RNA genómico y RNA antígenómico, una “fábrica de virus” en el interior de las neuronas que permite su replicación sin desencadenar una respuesta inmune^{51,52}.

La hipertrofia de las neurofibrillas se asocia a la expresión aumentada de dos proteínas del citoesqueleto: MAP2 y neurofilamentos de alto peso molecular.



Figura 7. El Dr. Alois Alzheimer con su grupo de colaboradores en 1909-1910. Achúcarro, a su lado, es fácilmente reconocible.

Descartó Achúcarro que los infiltrados de células inflamatorias perivasculares tuvieran relación con la puerta de entrada del virus, como entonces se defendía. Tras observar una gallina inoculada que sobrevivió 42 días con infiltrados perivasculares masivos, dedujo que los infiltrados inflamatorios podían estar relacionados con la duración del proceso. Los “nódulos de Babes”, considerados por el médico y biólogo rumano Victor Babeş (1854-1926) patognomónicos de la rabia⁵³, se interpretan hoy como nodulillos microgliales. Achúcarro dedujo erróneamente que serían agrupaciones de nucléolos de células degeneradas, posiblemente por el pequeño tamaño y la morfología redondeada de la microglía normal.

Cajal había descrito en la rabia experimental del conejo como “lesión de Alzheimer” engrosamientos del aparato reticular con marcada argemofilia^{30,31}. Achúcarro demostró estos cambios neurofibrilares en fases precoces del proceso, con engrosamientos sinuosos del retículo endoplásmico especialmente demostrativos

en la porción apical de las pirámides del asta de Amón. Rechazaba que fueran exclusivos de la encefalitis rábica, como había demostrado Francisco Tello en reptiles durante la hibernación⁵⁴.

El *stratum oriens*, donde se produce la proliferación glial más intensa, es precisamente la capa del asta de Amón donde la desintegración de las células piramidales es más marcada. Algunas células gliales, no así las células ganglionares, se van cargando de grasa al tiempo que se desplazan hacia la adventicia de los vasos. Propuso así una hipótesis novedosa, según la cual determinadas formaciones de la glía tendrían como función aproximarse y fagocitar productos de desintegración tisular, transformándose en corpúsculos granuloadiposos.

Marinesco en 1905 y Cerletti en 1907 habían sugerido el papel de la glía en el fenómeno de la neuronofagia. Propuso Achúcarro que, en ocasiones, podían observarse células gliales que se aproximaban al soma de los elementos ganglionares, adosadas a su membrana, e

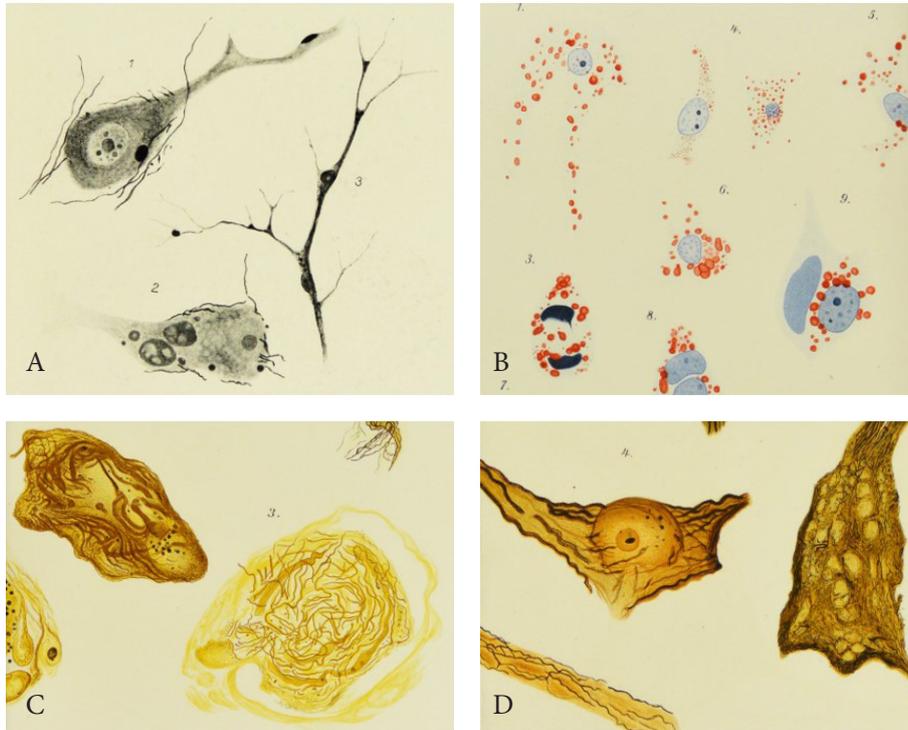


Figura 8. A) Variedades morfológicas de corpúsculos de Negri (lámina XIII, fig. 8). B) Células gliales cargadas de grasa en diferentes estadios (lámina IX, figs. 1-20). C) Método de la plata de Cajal. Células ganglionares en el ganglio de Gasser, con intensa impregnación de los cambios neurofibrilares (lámina X, figs. 1 y 2). D) Método de la plata de Cajal. Conejo muerto con rabia. Cambios neurofibrilares de diferente intensidad (lámina XI).

incluso observarse en su interior. Siempre prudente, no se atrevió a confirmar su aparente papel como elementos neuronofágicos.

En lo que respecta a las *Stäbchenzellen*, o células en bastoncito, refutó la hipótesis de Nissl y Alzheimer sobre su génesis en las células conectivas de la adventicia vascular^{19,36}, favoreciendo inicialmente, al menos, la teoría glial de Cerletti. Las células en bastoncito son elementos alargados, fusiformes a veces, que se infiltran en los intersticios que van dejando las células piramidales degeneradas a nivel del *stratum radiatum* (figura 10). Ambos elementos celulares mantienen en esta localización una disposición perpendicular a la corteza amónica. Es algo que no ocurre en el *stratum moleculare*, donde se encuentra el árbol protoplásmico de las células piramidales, a pesar de la intensa proliferación neuróglia, como demostró Achúcarro en su caso de rabia humana. Para el discípulo cajaliano, la rabia atacaría primariamente al núcleo de las células

ganglionares (neuronas) y, de manera especialmente intensa, a las células piramidales del asta de Amón. En suma, dependiendo de la localización precisa de la lesión en la corteza, varía el aspecto de la glía que prolifera en sus márgenes. Así, en el *stratum radiatum*, donde una decena de células piramidales configuran un denso enrejado en paralelo, las células gliales se alargan para ocupar las cisuras que dejan las células degeneradas. Por el contrario, en el *stratum ambiens*, carente del enrejado característico, las mismas células adoptan formas estrelladas o globosas¹⁵⁻¹⁷ (figura 11).

El “tercer elemento” de Cajal

Pronto se dio cuenta Achúcarro de la necesidad de hallar un método de tinción capaz de diferenciar distintas modalidades de la glía. Fue este el camino que le llevó a descubrir el método tintorial del tanino y plata amoniaca⁵⁵. Le permitía distinguir astrocitos hipertróficos con fibrillas modificadas en su interior (gliofibrillas) y grandes “pies chupadores” adheridos

a la adventicia vascular. Algo diferente de las células en bastoncito (elementos microgliales de origen mesodérmico) capaces de mantener su morfología alargada en el *stratum pyramidale*, carentes de gliofibrillas y sin relación con los vasos.

En la época de Achúcarro, los astrocitos solamente eran conocidos como “neuroglía”. Años después, Cajal se refirió a un indefinido “tercer elemento”, células apolares, diferentes de neuronas y glía astrocitaria, que teñía exclusivamente con su método de formol-urano^{56,57}, uno de los supuestos “errores” del sabio español⁵⁸. Para su aclaración habría que esperar a Pío del Río Hortega y su método del carbonato de plata. Niega que existan “células apolares”, en tanto que el “tercer elemento”, la oligodendroglía, mostraba sutiles brazos protoplásmicos⁵⁹. Don Pío había obtenido la plaza de histopatología del Hospital Provincial de Madrid y, fallecido Achúcarro, dirigió el Laboratorio de Histología Normal y Patológica en la Residencia de Estudiantes⁶⁰. La quietud del laboratorio en el Museo Antropológico del doctor Velasco se perturba cuando del Río Hortega le muestra sus conclusiones. Cajal se siente molesto. Se entrecruzan duras cartas y se rompe la amistad^{57,61}. Del Río Hortega se ve forzado a abandonar el laboratorio, un lamentable episodio de la Escuela Española de Neurohistología⁵⁷. En realidad, el “tercer elemento” no era uno, sino dos clases de células bien diferenciadas: la oligodendroglía en la sustancia blanca, de un lado, y la microglía en la corteza cerebral, del otro.

Actualmente se considera a la microglía un fagocito mononuclear intrínseco del sistema nervioso relacionado con la primera línea defensiva, además de poseer un papel inmunorregulador. Es responsable de la neuronofagia, elemento diagnóstico neuropatológico en procesos neurodegenerativos, y adapta su morfología dependiendo de las condiciones anatómicas próximas. La Escuela Española de Neurohistología, con Achúcarro y del Río Hortega, fue clave en desarrollar su conocimiento⁶².

Achúcarro, clínico y neuropatólogo

Quizás no haya sido subrayada suficientemente la faceta vocacional de Achúcarro como clínico en neurología y psiquiatría y, a la vez, neuropatólogo. Siendo aún estudiante, el catedrático don Juan Madinaveitia le confió unos seminarios sobre exploración neurológica para adiestrar a sus compañeros⁶³. Recordaba Javier

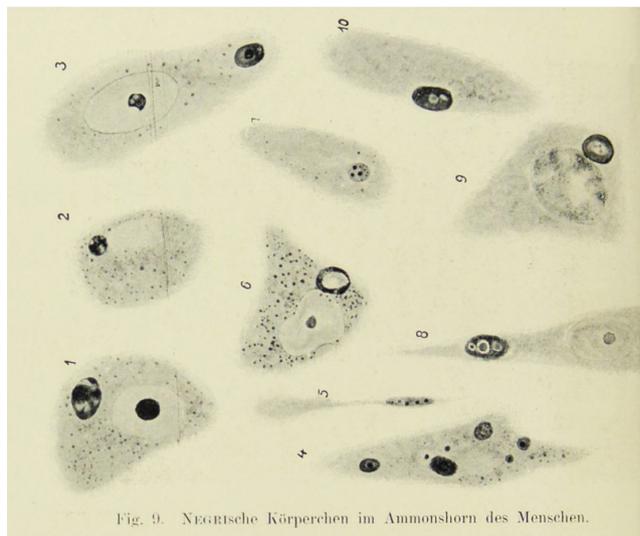


Figura 9. Corpúsculos de Negri en el asta de Amón de un ser humano (lámina XIV, fig. 9).

Martín Artajo cuando, siendo niño, “su tío Nicolás le auscultaba en una consulta de neurología y psiquiatría que había instalado con gran ilusión en la acera del sol de la calle Lista” (hoy, Ortega y Gasset)^{64,65}. Llegó a alcanzar reconocida fama como clínico, como cuando Cajal, desesperado por un insomnio rebelde y cefalalgias insoportables, decidió consultar con “el amistoso y sabio Achúcarro”, ya prestigioso neurólogo⁶⁶.

Tras superar las consabidas oposiciones, en 1912 se le adjudicó una sala del Hospital Provincial de Madrid como “médico de número”. El título no conllevaba dedicación especial a determinada rama de la medicina, aunque había alguna permisividad en este sentido. Alzheimer había examinado a la célebre Auguste Deter en 1901 y recibió su cerebro en 1906 desde el hospital donde entonces trabajaba³⁵. Pensaría Achúcarro que podría seguir los pasos de su maestro: compaginar clínica neuropsiquiátrica y neuropatología. Pero Alemania no era España, y Achúcarro recibió una seria advertencia oficial del director del Hospital Provincial, hasta ahora inédita^a:

El Sr. Serra pide a los señores Visitadores del Hospital le faciliten una nota del número de enfermos asistidos en la sala a cargo del doctor Achúcarro y clase de enfermedades que padecen,

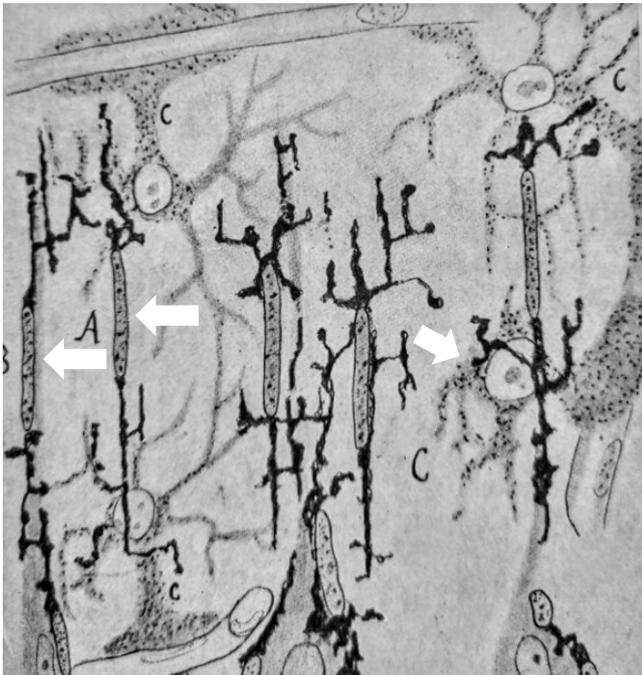


Figura 10. Dibujo semiesquemático de Achúcarro mostrando, a la izquierda, sendas células en bastoncito (flechas largas), alargadas y paralelas al enrejado de las células piramidales del asta de Amón. A la derecha, un astrocito de gran tamaño proyecta su "pie chupador o trompa" a la adventicia de un vaso (flecha corta) (Achúcarro y Gayarre, 1914)⁷⁶.

con objeto de poder comprobar si efectivamente se encuentran en dicha sala, que es solo para enfermos agudos, enfermos del aparato nervioso, algunos de los cuales son dementes que han perturbado la sala y en algunos momentos han hecho temer que ocurriera alguna desgracia.

En suma, lo que sería hoy un problema de estancia media y el ingreso de enfermos neurológicos en vez de urgencias de medicina general. La respuesta tardó algún tiempo, se supone que tras las comprobaciones exigidas a los visitantes del hospital^b.

Según el Sr. Prida, tras minuciosa visita, "la mayoría ingresaron en el año en curso, pero tres ingresaron en 1913". Aunque aceptaba que "la estancia no debe de prolongarse tanto tiempo", se aduce como disculpa que "la enfermedad no permite ponerles en la calle y

que carecen de familia". Retorna el Sr. Serra con sus duras advertencias, recordando al neuropsiquiatra que "la sala es una más de Medicina para enfermos agudos, no de enfermedades nerviosas, donde algunos enfermos han sido diagnosticados de dementes".

Es sabido que Achúcarro "había montado en su pequeño servicio una sala de Neurología"⁸, que Dionisio Nieto recordaba instalada en la planta baja del Hospital Provincial de Madrid⁶⁷. No pudo ser: una administración cerril y ordenancista, incapaz de reconocer los méritos con los que había triunfado en Alemania y Estados Unidos, ya experto neuropsiquiatra y a la par capaz de aplicar las técnicas histopatológicas aprendidas con Cajal, Nissl y Alzheimer. Ramón y Cajal⁶⁸ enumeró algunas de sus investigaciones neuropatológicas con motivo de la muerte de quien había sido su discípulo: rabia, enfermedad de Alzheimer, parálisis general progresiva, reblandecimiento cerebral, alcoholismo, coreas, demencia precoz y demencia senil, tabes, gliomas y neurogliomas; entre otras, como el latirismo.

Su primera experiencia neuropatológica fue en la clínica neurológica de Pierre Marie, en el Hospital Bicêtre de París. Le llevó tiempo tener el honor de ser recibido por su director, pero la entrevista estuvo lejos de ser satisfactoria. Pierre Marie no era de trato fácil^{69,70}. "Algo formalista y frío [...] fuerte, autoritario y orgullosamente independiente". Le advirtió al español, frustrado por la ausencia de facilidades, "que su trabajo debería ser serio y continuado". No del todo distante, en julio de 1905 le facilitó la presentación ante la Société Française de Neurologie de un caso anatomoclínico de siringomielia supuestamente postraumática^{71,72}. Hizo en París buenos amigos, como el italiano Catola, con quien inició un trabajo sobre los corpúsculos amiloides en la Clínica Psiquiátrica de Florencia, y el alemán Lewandowsky, quien no dudó en recomendarle a la Clínica Psiquiátrica de la ciudad de Múnich⁷³.

Pero sería el propio Alois Alzheimer quien refrendaría a Achúcarro como neuropatólogo cuando le recomendó al director del St. Elizabeths Hospital de Washington D.C. para dirigir el nuevo laboratorio de histopatología del viejo asilo⁷⁴. Todo un compromiso dar una conferencia como presentación ante los 34 psiquiatras del centro, muchos de ellos psicoanalistas declarados, como el superintendente Williams A. White y el patólogo oficial del centro, el doctor Blackburn. Aclaró el patólogo

^a Boletín Oficial de la Provincia de Madrid, jueves 1 de enero de 1916. Sesión del 14 de mayo de 1915 (p. 2).

^b Boletín Oficial de la Provincia de Madrid, miércoles 23 de febrero de 1916. Sesión del 19 de junio de 1915.

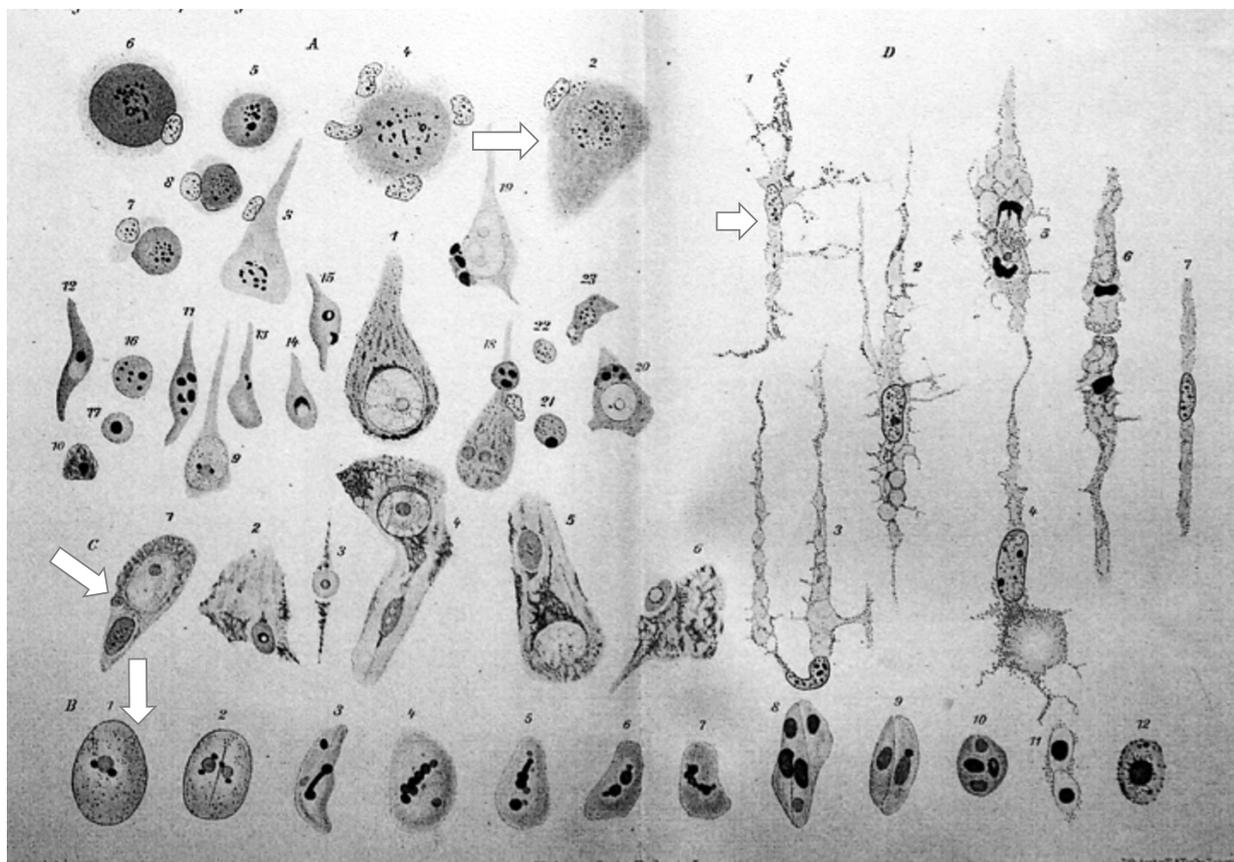


Figura 11. Lámina VIII, visión panorámica. A, 2 (flecha horizontal). Conejo rábico. Cambios degenerativos en una célula ganglionar: pérdida de la sustancia de Nissl, fragmentación del núcleo, membrana celular parcialmente visible. B, 1-12 (flecha vertical). Conejo rábico. Células gliales del asta de Amón en diferentes etapas degenerativas. C (flecha inclinada). Perro rábico. Asta de Amón. Corpúsculos de Negri en una célula ganglionar. D (flecha horizontal corta). Conejo rábico. Células en bastoncito; a la derecha (3), una célula piramidal. La lámina en color y otros detalles de las imágenes pueden consultarse en el material suplementario.

español que serían excesivas las expectativas si se pensara que la histopatología podría resolver la esencia de la enfermedad mental, pero promete que es una ciencia con aplicaciones prácticas, como diferenciar la parálisis general progresiva de otros procesos sifilíticos o las psicosis seniles de la arterioesclerosis cerebral.

Consideraciones finales

Cabe hacerse una última y quizás enigmática pregunta: ¿qué movió a Achúcarro a publicar como tesis su monografía de 1914, ocho años después de haber superado el doctorado? Precisamente en ese año le restaban tan solo cuatro de vida, y se sabía “que estaba enfermo desde hacía algún tiempo” (Gregorio Marañón, *El Liberal*, 25 de abril de 1918). Un año antes, en marzo de 1913, declinó sin razones claras la invitación del

renombrado psiquiatra Adolf Meyer a participar en la inauguración de la clínica Henry Phipps de Baltimore, que habría sido su tercer viaje a Estados Unidos⁷⁵. Aquejaba “molestias y tiranteces abdominales”⁵⁵ que reiteraba en las cartas a su madre, doña Juana Lund Ugarte —“las tripas”, bromeaba—, desde los Estados Unidos⁵. Ignoramos la respuesta, pero cabe que, preocupado por el rumbo que tomaba su enfermedad, quizás quisiera en 1914 legarnos una puesta a punto de lo que pensaba había sido su aportación más importante a la histopatología: un compendio de lo iniciado en Múnich, cuando trabajaba feliz junto al bondadoso Alzheimer.

Agradecimientos

Nuestro especial agradecimiento al Dr. Pawel Tacik, quien amablemente se prestó a buscar el capítulo de

Achúcarro sobre la rabia en la obra de Nissl y Alzheimer. A Vanessa Cisteré, del Archivo Histórico de la SEN, por la paciente búsqueda en las actas de la Sociedad Española de Neurología de una posible comunicación del Dr. Mariano Pastor sobre casos de rabia ocurridos en Málaga en 1975.

Material suplementario

1. Traducción al español del capítulo de Nicolás Achúcarro: "Zur Kenntnis der pathologischen Histologie des Zentralnervensystem bei Tollwut" [Sobre el conocimiento de la histología patológica del sistema nervioso central en la rabia]. En: *Histologische und histopathologische Arbeiten über die Grosshirnrinde*. F. Nissl y A. Alzheimer (eds). Jena: Gustav Fischer; 1909. Vol. 3, p. 143-194.

2. Portada, índice y texto original en alemán de Nicolás Achúcarro de una edición de 1910: *Histologische und histopathologische Arbeiten über die Grosshirnrinde mit besonderer Berücksichtigung der pathologischen Anatomie der Geisteskrankheiten*. Herausgegeben von Franz Nissl und Alois Alzheimer. Jena: Verlag von Gustav Fischer; 1910. Copia digitalizada accesible en: <https://archive.org/>

3. Láminas originales de la edición de 1910. Las explicaciones de las láminas y figuras se encuentran al final del material suplementario 1, después de la bibliografía, respetando la distribución de los textos y la iconografía del trabajo original.

Bibliografía

- Rodríguez Arias B. Historia de la neurología española. *Arch Neurobiol*. 1961;24:181-96.
- Izquierdo Rojo JM. Historia de la neurología clínica española: 1882-1936 [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 1977. II. Escuela de Madrid; p. 67-72.
- Moya G. La neurología española, víctima de la historia. *Triunfo*. 1977;775:32-3.
- Giménez-Roldán S. The Madrid school of neurology (1885-1939). *Rev Neurol*. 2014;171:5-15.
- Moya G. Nicolás Achúcarro: su vida y su obra. Madrid: Taurus Ediciones; 1968.
- Moya G. Servicio de neurología "Nicolás Achúcarro". Madrid: A. G. Ibarra; 1967.
- Lafora GR. Mis recuerdos de Nicolás Achúcarro. En: Moya G. Nicolás Achúcarro: su vida y su obra. Madrid: Taurus Ediciones; 1968.
- Vitoria Ortiz M. Vida y obra del doctor Achúcarro. Bilbao: Editorial La Gran Enciclopedia Vasca; 1977.
- Zarranz JJ. Nicolás Achúcarro Lund (1880-1918). *Neurosci Hist*. 2014;2:74-8.
- Gondra JM. Nicolás Achúcarro (1880-1918): first histopathologist of the Government Hospital for the Insane in Washington, D.C. *Rev Hist Psicol*. 2019;40:2-12.
- Achúcarro N. Zur Kenntnis der pathologischen Histologie des Zentralnervensystem bei Tollwut. En: Nissl F, Alzheimer A (eds). *Histologische und histopathologische Arbeiten über die Grosshirnrinde*. Jena (DE): Gustav Fischer; 1909. Vol. 3. p. 143-94.
- Farrar CB. I remember Nissl. *Am J Psychiatry*. 1954;110:621-4.
- Fernández Santarén J (ed). Santiago Ramón y Cajal. *Recuerdos de mi vida*. Barcelona: Ed. Crítica; 2015.
- Achúcarro N. Sur la formation des cellules à bâtonnet (Stäbchenzellen) et d'autres éléments similaires dans le système nerveux central. *Travaux du Laboratoire des Recherches Biologiques de l'Université de Madrid (Madrid)*. 1908;6:97-122.
- Achúcarro N. Cellules allongées et stäbchenzellen, cellules névrogliales: et cellules granulo-adipeuses á la corne d'Ammon du lapin. *Trab Lab Inv Bio*. 1909;7:201-13.
- Achúcarro N. Algunos datos relativos a la naturaleza de las células en bastoncitos de la corteza cerebral humana obtenidos con el método de Cajal. *Trab Lab Inv Bio*. 1910;8:169-76.
- Achúcarro N. Alteraciones nucleares de las pirámides en la rabia y en las esporotricosis experimentales. *Trab Lab Inv Bio*. 1911;9:97-112.
- Achúcarro N. Contribución al estudio de la anatomía patológica de la rabia. Tesis del doctorado, leída el 10 de diciembre de 1906. Madrid: Imprenta e Hijos de Nicolás Moya; 1914.
- Nissl F, Alzheimer A (eds). *Histologische und histopathologische Arbeiten über die Großhirnrinde unter besonderer Berücksichtigung der Pathologie psychisch Grosshirnrinde mit besonderer Berücksichtigung der pathologischen Anatomie der Geisteskrankheiten*. Jena (DE): Gustav Fisher; 1909. Vol III, fasc. 1, p. 145-94.
- Laín Entralgo P. Vida y significación de Nicolás Achúcarro. *Medicamenta*. 1962;375:36-43.
- Mahadevan A, Suja MS, Mani RS, Shankar SK. Perspectives in diagnosis and treatment of rabies viral encephalitis: insights from pathogenesis. *Neurotherapeutics*. 2016;13:477-92.
- Velasco-Villa A, Escobar LE, Sánchez A, Shi M, Streiker DG, Gallardo-Romero NF, et al. Successful strategies implemented towards the elimination of canine rabies in the Western hemisphere. *Antiviral Res*. 2017;143:1-12.
- De Souza A, Narayan S, Madhusudana SP. Survival from rabies encephalitis. *J Neurol Sci*. 2014;339:8-14.
- Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Shuangts S, Shuangosthy S, et al. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2013;12:498-513.
- Blasco Ibáñez V. La rabia. *Obras completas*. 5ª ed. Madrid: Ed. Aguilar; 1968. Tomo II, p. 462-6.

26. Schneider MC, Santos-Burgoa C. Tratamiento contra la rabia humana: un poco de su historia. *Rev Saúde Pública*. 1994;28:454-63.
27. Leira Abella MC, Saura Leira MT. Situación de la rabia en Galicia entre 1880-1900. *Cad Aten Primaria*. 2015;21:69-73.
28. Pérez de Diego AC, Vigo M, Monsalve J, Escudero A. The one health approach for the management of an imported case of rabies in mainland Spain in 2013. *Euro Surveill*. 2015;20:21033.
29. Hoenig LJ, Jackson AC, Dickinson GM. The early use of Pasteur's rabies vaccine in the United States. *Vaccine*. 2018;36:4576-81.
30. Ramón y Cajal S, García D. Las lesiones del retículo de las células nerviosas en la rabia. *Trab Lab Inv Bio*. 1904;3:213-66.
31. Ramón y Cajal S. Diagnóstico histológico de la rabia. *Boletín del Instituto de Sueroterapia, Vacunación y Bacteriología de Alfonso XIII*. 1905;1:3-7.
32. García-Marín V, García-López P, Freire M. Cajal's contributions to the study of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2007;12:161-74.
33. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychist-Gerichtlich Medizin*. 1907;64:146-8.
34. Wilkins RH, Brody IA. Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1960;21:108-10.
35. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1997;349:1546-9.
36. Nissl F. Über einige Beziehungen zwischen Nervenzellerkrankungen und gliösen Erscheinungen bei verschiedenen Psychosen. *Arch F Psychiatr*. 1899;32:656-76.
37. Jellinger K. A short history of neurosciences in Austria. *J Neural Transm*. 2006;113:271-82.
38. Villasante Armas O. La introducción del concepto "parálisis general progresiva" en la psiquiatría decimonónica española. *Asclepio*. 2000;52:53-72.
39. Decker HS. The psychiatric works of Emil Kraepelin: a many-faceted story of modern medicine. *J Hist Neurosci*. 2004;13:248-76.
40. Géraud M. Emil Kraepelin: a pioneer of modern psychiatry. On the occasion of the hundred and fiftieth anniversary of his birth. *L'Encephale*. 2007;33:561-7.
41. Vishal S, Sourabh A, Harkirat S. Alois Alzheimer (1864-1915) and the Alzheimer syndrome. *J Med Biograph*. 2011;19:32-3.
42. Pérez-Trullén JM. A brief biography of Alois Alzheimer. *Neurosci Hist*. 2013;1:125-36.
43. Shampo MA, Kyle RA, Steensma DP. Alois Alzheimer-Alzheimer disease. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:e155.
44. Olry R, Haines DE. Neurowords Korbinian Brodmann: the Victor Hugo of cytoarchitectonic brain maps. *J Hist Neurosci*. 2010;19:195-8.
45. Kaplan M, Henderson AR. Solomon Carter Fuller, M.D. (1872-1953): American pioneer in Alzheimer's disease research. *J Hist Neurosci*. 2000;9:250-61.
46. Fuller S. Alzheimer's disease (senium precoz): the report of a case and review of published cases. *J Nerv Ment Dis*. 1912;39:50-6.
47. Kristensson K, Dastur DK, Manghani DK, Tsiang H, Bentivoglio N. Rabies: interaction between neurons and viruses. A review of the history of Negri inclusion bodies. *Neuropath Appl Neurobiol*. 1996;22:179-87.
48. Gadre G, Satishchandra O, Mahadevan A, Suja MS, Madhusana SN, Sundarm C, Shankar SK. Rabies viral encephalitis: clinical determinants in diagnosis with special reference to paralytic form. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2010;81:812-20.
49. Watson EM. The Negri bodies in rabies. *J Exp Med*. 1913;17:29-42.
50. Mugate M, Sandhu BS, Sing CK, Sood NK. Histopathological alterations in nervous system of rabid animals. *Int J Animal Sci*. 2013;83:130-8.
51. Nikolic J, Lagaudrière-Gesbert C, Scrima N, Blondel D, Gaudin Y. Structure and function of Negri bodies. En: Greber U (ed). *Physical virology. Virus structure and mechanisms*. *Adv Exp Mol Biol*. 2019;1215:111-27.
52. Monroy-Gómez J, Santamaria G, Torres-Fernández O. Overexpression of MAP2 and NH-H associated with dendritic pathology in the spinal cord of mice infected with rabies virus. *Viruses*. 2018;6:112-23.
53. Babes V. Les nodules rabiques et le diagnostique rapide de la rage. *Presse Med*. 1900;75:8.
54. Tello Muñoz JF. Las neurofibrillas en los vertebrados inferiores. *Trab Lab Inv Bio*. 1904;3:113-52.
55. De Castro F. La obra científica histopatológica de Nicolás Achúcarro. En: G. Moya. *Nicolás Achúcarro: su vida y su obra*. Madrid: Taurus Ediciones; 1968. p. 68-105.
56. Ramón y Cajal S. Contribución al conocimiento de la neuroglía del cerebro humano. *Trab Lab Inv Bio*. 1913;11:255-315.
57. Río-Hortega J. The discoveries of microglia and oligodendroglia: Pío del Río-Hortega and his relationships with Achúcarro and Cajal (1914-1934). *Neurosci Hist*. 2013;1:176-90.
58. Fraidakis MJ. Lugaro's forgotten legacy: the hypothesis of negative neurotropism. *J Hist Neurosci*. 2010;19:239-52.
59. Del Río-Hortega P. Estudios sobre la neuroglía. La microglía y su transformación en células en bastoncito y en cuerpos gránulo adiposos. *Trab Lab Inv Bio*. 1920;18:37-82.
60. Barona JL. Los laboratorios de la Junta de Ampliación de Estudios Científicas (J.A.E.) y la Residencia de Estudiantes (1912-1939). *Asclepio*. 2007;59:87-114.
61. Ortiz Picón JM. Cinco ensayos históricos sobre biología. Madrid: Editorial Garsi; 1988. Disidencia de Cajal con Río-Hortega a propósito del tercer elemento de los centros nerviosos; p. 50.
62. Rezaie P, Male D. Mesoglia & microglia. A historical review of the concept of mononuclear phagocytes within the central nervous system. *J Hist Neurosci*. 2002;11:325-74.
63. Marañón G. Vida y significado de Nicolás Achúcarro. En: Moya G. *Nicolás Achúcarro: su vida y su obra*. Madrid: Taurus Ediciones; 1968. p. 53-68.
64. Marañón G. Psiquiatras de España. En: *Raíz y decoro de España. Obras completas*. Madrid: Espasa Calpe; 1984.

65. Martín Artajo J. El mensaje de Nicolás Achúcarro. En: Moya G. Nicolás Achúcarro: su vida y su obra. Madrid: Taurus Ediciones; 1968. p. 123-6.
66. Giménez-Roldán S. Cajal's unbearable cephalalgias: the consequences of a misdiagnosis. *Rev Neurol*. 2016;172:680-8.
67. Giménez-Roldán S. Dionisio Nieto (1908-1985). *Arch de Neurobiol (Madrid)*. 1985;48:99-112.
68. Ramón y Cajal S. Oración fúnebre. Nicolás Achúcarro. En: Moya G. Nicolás Achúcarro: su vida y su obra. Madrid: Taurus Ediciones; 1968. p. 23-30.
69. Guillain G. Les travaux et mémoires du Professeur Pierre Marie. *Rev Neurol (Paris)*. 1928;1:691-4.
70. Cohen H. Pierre Marie (1853-1940). *Proc Roy Soc Med*. 1953;46:1047-54.
71. Achúcarro N. Syringomyélie traumatique avec hydrocephalie. *Rev Neurol (Paris)*. 1905;13:650-1.
72. Zarranz JJ. Nicolás Achúcarro's 1905 communication to the Société Française de Neurologie. *Neurosci Hist*. 2019;7:53-61.
73. Catola G, Achúcarro N. Ueber die Entstehung der Amyloidkörperchen im Zentralnervensystem. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*. 1906;184:454-69.
74. Achúcarro N. The standpoint of histopathology in the study of mental diseases. *Bull Saint Elizabeth Hosp*. 1909;1:43-54.
75. Sánchez N. Adolf Meyer and Spain: a historical account gleaned through his correspondence. *Psychologia Latina*. 2011;2:115-31.
76. Achúcarro N, Gayarre M. La corteza cerebral en la demencia parálitica con el nuevo método del oro sublimado de Cajal. *Trab Lab Inv Bio*. 1914;12:37-8.