

TRABAJOS DE INGRESO

Efecto de la 3-acetilpiridina sobre el sistema nervioso central*

ALFREDO FERIA-VELASCO‡ Y
GUADALUPE TAPIA-ARIZMENDI¶

Se realizó un estudio sistematizado de los cambios ultraestructurales de lesiones de la oliva bulbar, obtenidas en ratas inyectadas con 3-acetilpiridina (3-AP) (60mg./Kg.) por vía intraperitoneal y sacrificadas 0, 2, 4 y 6 horas después de la inyección.

Se encontró particular selectividad de las neuronas del núcleo olivar inferior, con alteraciones celulares progresivas. Estas consistieron en distensión de las cisternas de retículo endoplásmico, hinchamiento de mitocondrias, vacuolación citoplásmica, aparición de espacios claros citoplásmicos confluentes y destrucción de las neuronas, con retracción de las mismas.

Ciertas carencias vitamínicas dan lugar, entre otras manifestaciones, a trastornos neurológicos.¹⁻³ Esto plantea la necesidad de conocer, con más detalle, la participación de las vitaminas y sus derivados en el funcionamiento normal del sistema nervioso, así como la naturaleza y mecanismos de producción de las alteraciones neurológicas en diferentes tipos de carencias vitamínicas.

Algunos de los cuadros neurológicos producidos por hipovitaminosis, pueden ser reproducidos por la administración de los antimetabolitos de las vitaminas correspondientes.⁴⁻⁷ A su vez, aquellos cuadros

pueden ser prevenidos mediante la administración de esas vitaminas antes de la administración de los fármacos antagonistas, como se ha visto claramente en el caso de la nicotinamida (niacina) y sus antimetabolitos.^{8,9}

Entre los antimetabolitos de la nicotinamida más empleados, se encuentran la 3-acetil-piridina (3-AP), la 6-amino nicotinamida, el ácido piridín-3-sulfónico, la 6-cloro nicotinamida, la isoniazida y la tionicotinamida. La administración de estas sustancias da lugar a la aparición de manifestaciones neurológicas, en diferentes esferas. Esto posiblemente depende de la naturaleza química de los compuestos. Así, uno de los antimetabolitos más empleados por la pureza de sus manifestaciones y selectividad en la alteración de la coordinación de la marcha es la 3-AP.^{4,8,10}

El tiempo de aparición de la respuesta a la administración de 3-AP y la gravedad de aquella dependen fundamentalmente de la dosis empleada. Cuando el fármaco se administra a dosis bajas, el período de

* Trabajo de ingreso del doctor Feria Velasco a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 13 de septiembre de 1978.

‡ Académico numerario.

¶ División de Biología del Desarrollo. Unidad de Investigación Biomédica de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara.

latencia es prolongado y las manifestaciones neurológicas son mínimas; en cambio, a dosis mayores, los periodos de latencia son relativamente cortos y la sintomatología neurológica es aguda e importante, tanto que puede causar la muerte a los animales.¹¹

Las alteraciones estructurales producidas por 3-AP en el sistema nervioso son todavía motivo de controversia. Se han descrito focos de lisis celular en diferentes áreas del sistema nervioso, como hipotálamo, hipocampo, bulbo raquídeo, sustancia nigra, núcleo rojo, amígdala cerebral, médula espinal, ganglios espinales, ganglios simpáticos y médula suprarrenal.^{4, 6-8}

En un estudio más concreto, Desclín y Escubi,¹⁰ al inyectar 65 mg./Kg. de 3-AP a ratas, produjeron destrucción selectiva de las neuronas de la oliva bulbar, sin reacción glial. Estas lesiones fueron estudiadas mediante microscopía óptica en tejidos incluidos en parafina o cortados por congelación y sometidos a impregnación metálica. La argirofilia que presentaron las neuronas fueron interpretadas como degeneración de las mismas. Sin embargo, aún existen discrepancias en cuanto a la localización precisa de las lesiones producidas por los antagonistas de la nicotinamida. En otra investigación realizada con microscopio electrónico, se describen cambios degenerativos de las fibras trepadoras en la capa molecular de la corteza cerebelosa de ratas tratadas por tiempo prolongado con 3-AP, sin mencionar lesiones en la oliva bulbar.¹²

Esto plantea la necesidad de realizar estudios estructurales con metodología que permita hacer un análisis más preciso del tipo y naturaleza de las lesiones de los diferentes elementos del sistema nervioso central, causadas por administración de 3-AP, para tratar de entender los posibles mecanismos de producción de las mismas. Con tal propósito, en el presente trabajo se recurrió a técnicas de microscopía óptica, en material incluido tanto en parafina como en resinas epoxy, y a procedimientos de microscopía electrónica de transmisión.

Material y métodos

Se emplearon ratas blancas cepa Wistar, de 250 a 300 g. de peso, divididas en cuatro grupos de seis animales cada uno. El 3-AP, diluido en solución salina fisiológica, se inyectó por vía intraperitoneal, a razón de 60 mg./Kg. de peso. Los animales se sacrificaron 0, 2, 4 y 6 horas después de la inyección del fármaco. El grupo testigo estuvo constituido por cuatro ratas, a las que se inyectaron 0.5 ml. de solución salina fisiológica por vía intraperitoneal y que se sacrificaron seis horas después de la inyección.

Al momento del sacrificio, bajo anestesia general, se perfundieron todos los animales por vía de la aorta abdominal con glutaraldehído al 1.5% en Ringer-agua, de acuerdo con el método de Feria y Karnovsky.¹³ El encéfalo se extrajo previa craneotomía y se tomaron cortes del bulbo raquídeo, los cuales se tra-

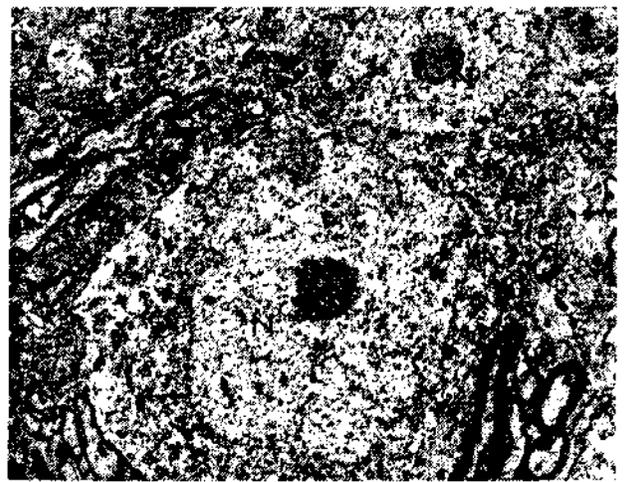


Fig. 1. Micrografía electrónica de neuronas de oliva bulbar de rata testigo. No se observan alteraciones en sus elementos. N=núcleo. Citrato de plomo y acetato de uranilo. 6, 250 X.

taron convencionalmente para ser incluidos en Epon 812, cortados y examinados en el microscopio electrónico.

Resultados

Manifestaciones clínicas. En las primeras 2.5 horas, los animales no presentaron cambios conductuales. A partir de este momento empezaron a mostrar disminución del tono muscular y de 3 a 3.5 horas después de la inyección de 3-AP, ataxia progresiva.

Estudio estructural. En los cortes de bulbo raquídeo realizados a nivel de la oliva bulbar de los animales testigo y en los experimentales inmediatamente después de la inyección de 3-AP, las células nerviosas tenían características ultraestructurales normales (fig. 1). En las muestras de oliva bulbar correspondientes a los animales sacrificados dos horas después de la administración de 3-AP, las neuronas mostraban pocos cambios estructurales, comparadas con las de los animales testigo. Estos consistieron principalmente en aumento en la cantidad de cuerpos densos esféricos u ovoides en el citoplasma (fig. 2); algunos de ellos mostraron formaciones esféricas homogéneas ligeramente electrodensas limitadas por una membrana. En algunas células nerviosas, las mitocondrias exhibían discreto grado de hinchamiento y la matriz citoplásmica era de aspecto translúcido. No se observaron anomalías en los elementos del neuropilo, a excepción de ligera dislaceración de las láminas de mielina en algunas fibras mielínicas y ligera vacuolación en algunas prolongaciones dendríticas.

Cuatro horas después de la administración de 3-AP, los cambios ultraestructurales en las células nerviosas de la oliva bulbar fueron más evidentes. Se identificaron numerosos cuerpos electrodensos en el

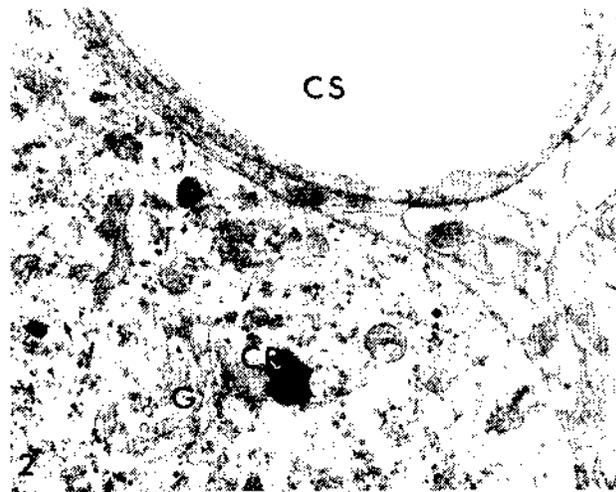


Fig. 2. Micrografía electrónica de oliva bulbar de rata, dos horas después de la administración de 3-AP. Se observa parte de una neurona en cuyo citoplasma se identifican cuerpos residuales (CR), distensión moderada de cisternas del aparato de Golgi (G) y microtúbulos (flechas). Se identifica parte de un capilar sanguíneo (CS), el cual no presenta alteraciones submicroscópicas. Citrato de plomo y acetato de uranilo. 15,650 X.

citoplasma; casi todos medían de 1 a 3 micras pero algunos de ellos hasta 10 ó 12 micras de diámetro mayor. Se observó moderada distensión de las cisternas del aparato de Golgi y numerosas mitocondrias mostraron grados variables de hinchamiento. La matriz citoplásmica era lúcida al haz de los electrones, principalmente en la región periférica de las células, con algunos espacios vacíos que tendían a confluir (figs. 3 y 4).

En algunas neuronas se apreciaron vacuolas claras limitadas por una membrana. Varias neuronas exhibían irregularidad en el núcleo, por la presencia de invaginaciones de la envoltura nuclear. Algunas células nerviosas se observaron más lesionadas, con ruptura de la membrana y retracción parcial de la célula. En el neuropilo, las alteraciones en las fibras mielínicas y en las prolongaciones dendríticas fueron más graves (fig. 4).

En los animales sacrificados seis horas después de la administración de 3-AP, la mayoría de las neuronas de la oliva bulbar presentaron cambios estructurales graves, que fundamentalmente consistieron en destrucción de las células con retracción de las mismas, lo cual determinaba la presencia de un espacio claro amplio en el lugar que originalmente ocupaban las neuronas (fig. 5 y 6). La zona limitante con el resto de los elementos del neuropilo mostraba algunas estructuras remanentes de la porción más periférica de las neuronas y en algunos sitios, esto estaba redu-

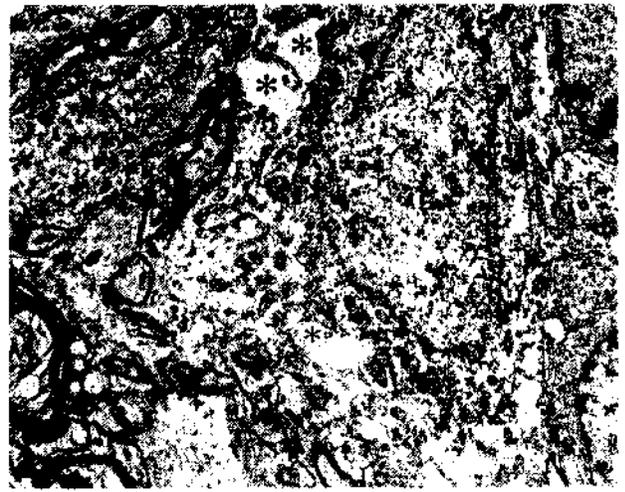


Fig. 3. Micrografía electrónica de oliva bulbar de rata, cuatro horas después de la administración de 3-AP. Se observan invaginación de la cisterna perinuclear (flecha) y numerosos espacios claros citoplásmicos limitados por membrana (asteriscos). Se identifican cambios degenerativos en algunas fibras mielínicas (M). Citrato de plomo y acetato de uranilo. 7,800 X.

cido a escasos restos de elementos citoplásmicos (fig. 6). En las células en que, a pesar de estar destruidas, era posible identificar el núcleo, se observó la invaginación de la envoltura nuclear mencionada en los experimentos de cuatro horas.



Fig. 4. Micrografía electrónica de parte de una neurona de oliva bulbar, cuatro horas después de la administración de 3-AP. Se aprecian distorsión de sus elementos citoplásmicos, espacios claros confluentes en el citoplasma (asteriscos) y vacuolas irregulares (v). CO=célula de oligodendroglia. Citrato de plomo y acetato de uranilo. 7,800 X.

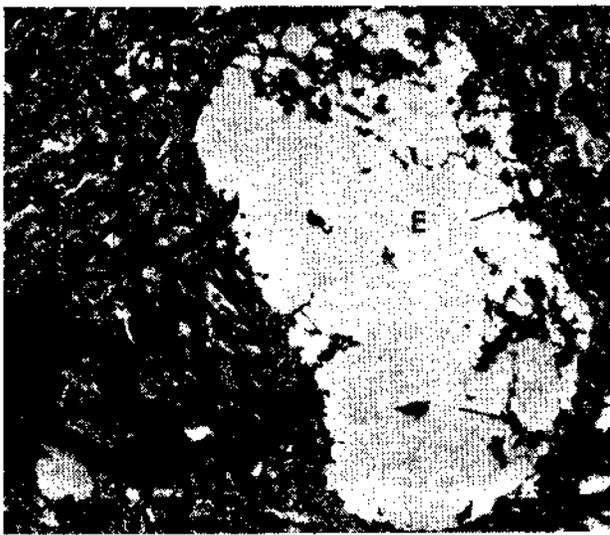


Fig. 5. Micrografía electrónica de oliva bulbar de rata, seis horas después de la administración del fármaco. Se observan restos celulares en el espacio (E) que ocupaba la neurona. Algunos de estos restos (flechas) aparecen fijados a los elementos del neuropilo. Se aprecian cambios degenerativos en fibras mielínicas del neuropilo. Citrato de plomo y acetato de uranilo. 7.800 X.

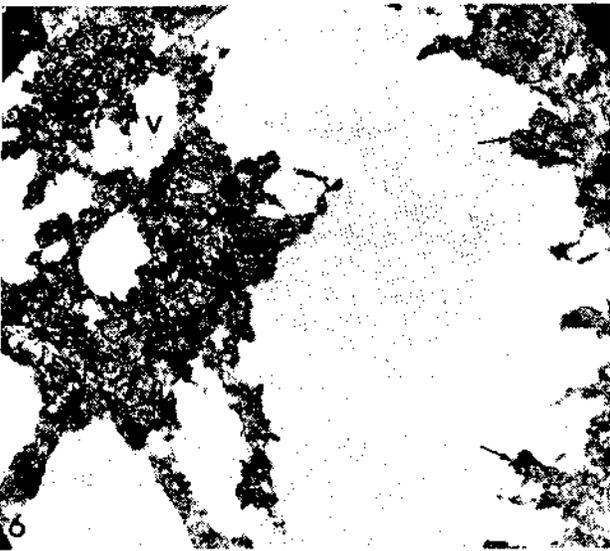


Fig. 6. Micrografía electrónica de oliva bulbar de rata, seis horas después de la administración de 3-AP. Se observa una parte del citoplasma de una neurona destruida y retraída, en que se identifican espacios vacuolares confluentes (v). Flechas=restos celulares fijados a los elementos del neuropilo. Citrato de plomo y acetato de uranilo. 7, 800 X.

En las escasas neuronas no tan gravemente lesionadas, a pesar de estar parcialmente destruidas y retraídas, se pudo observar el aspecto locular confluyente en la matriz citoplásmica, que se describió en los cortes estudiados dos y cuatro horas después de la administración de 3-AP. Los organelos citoplásmicos presentaban grados variables de destrucción, desplazamiento y compresión. Los cambios degenerativos en las fibras mielínicas y en las prolongaciones dendríticas del neuropilo fueron más graves que los encontrados cuatro horas después de la administración de 3-AP.

Comentarios

La importancia primordial de los estudios realizados en el presente trabajo se refiere al enfoque estructural, con metodología reciente, de un modelo de lesión neuronal selectiva por la administración de un antimetabolito de la niacina. No obstante que en todos los trabajos en que se ha empleado 3-AP se hace mención de los efectos conductuales o neurológicos del antimetabolito, en algunos de ellos se da mayor importancia al enfoque bioquímico de los efectos¹⁴⁻¹⁶ y en otros, se centra el estudio alrededor de los hallazgos estructurales.^{4, 8, 10}

En estos últimos trabajos llama la atención, que si bien las lesiones se hallan localizadas principalmente en el complejo olivar inferior, también se les encuentra en otras áreas del sistema nervioso central. Se han estudiado los cambios morfológicos en las neuronas de oliva bulbar y las lesiones degenerativas en las fibras olivo-cerebelosas y los botones sinápticos sobre células de Purkinje, con impregnaciones argentícas y en material incluido en parafina. A pesar de que la descripción de las lesiones es muy detallada, los autores no tratan de establecer los mecanismos de producción de las mismas, por la limitación propia de la naturaleza de la metodología utilizada.¹⁰

Resulta interesante conocer que la 3-AP lesiona en forma selectiva las neuronas de la oliva bulbar. Con la dosis empleada y las demás condiciones experimentales que prevalecieron en el presente estudio, no se encontraron alteraciones estructurales en las otras áreas del sistema nervioso central que se examinaron.

Se explica que exista ataxia como principal alteración neurológica, ya que en la vía sinérgica o extrapiramidal principal para la regulación de los movimientos voluntarios y la marcha, la mayor parte de las fibras descendentes de la corteza cerebral hacen su primera sinapsis en el núcleo olivar inferior; los cilindroejes de estas neuronas se proyectan al hemisferio contralateral de cerebelo, para hacer sinapsis con las células de Purkinje.^{17, 18} Al estar destruidas las neuronas del núcleo olivar inferior, la vía motora voluntaria queda prácticamente sin la regulación que le proporciona la vía sinérgica. Esto encuentra apoyo en datos obtenidos en lesiones por corte del sis-

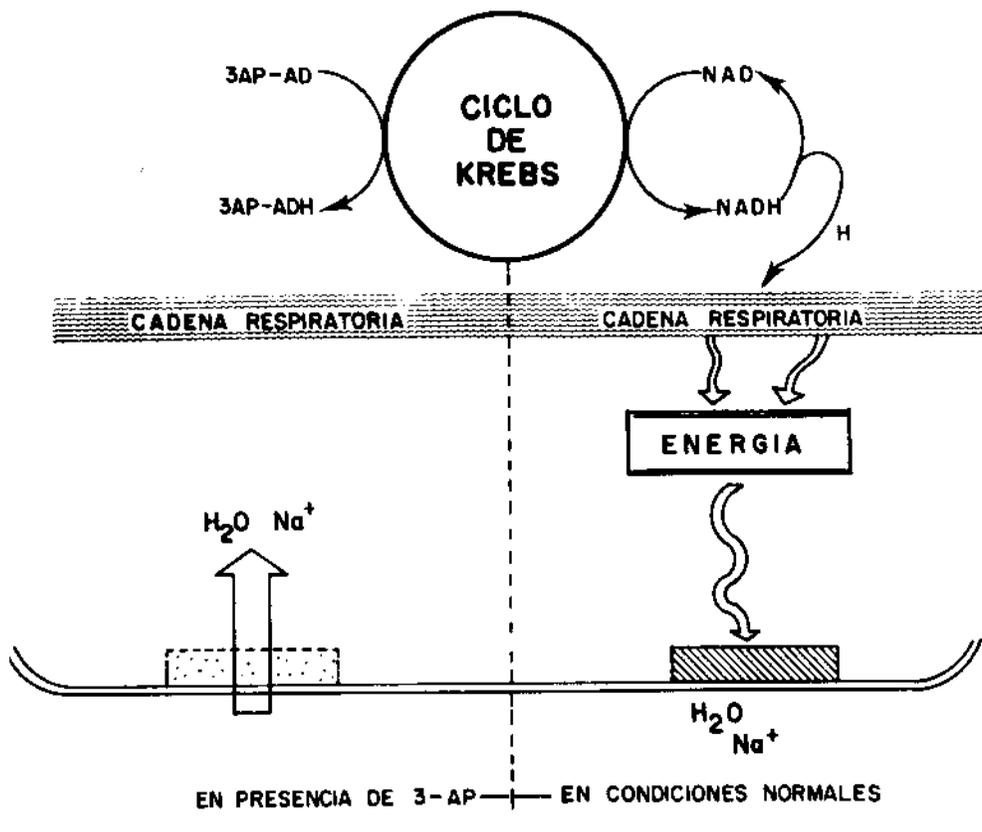


Fig. 7. Esquema que muestra el posible mecanismo de la entrada indiscriminada de agua y electrolitos a la célula en base a la formación propuesta de análogos de NAD a partir de 3-AP.

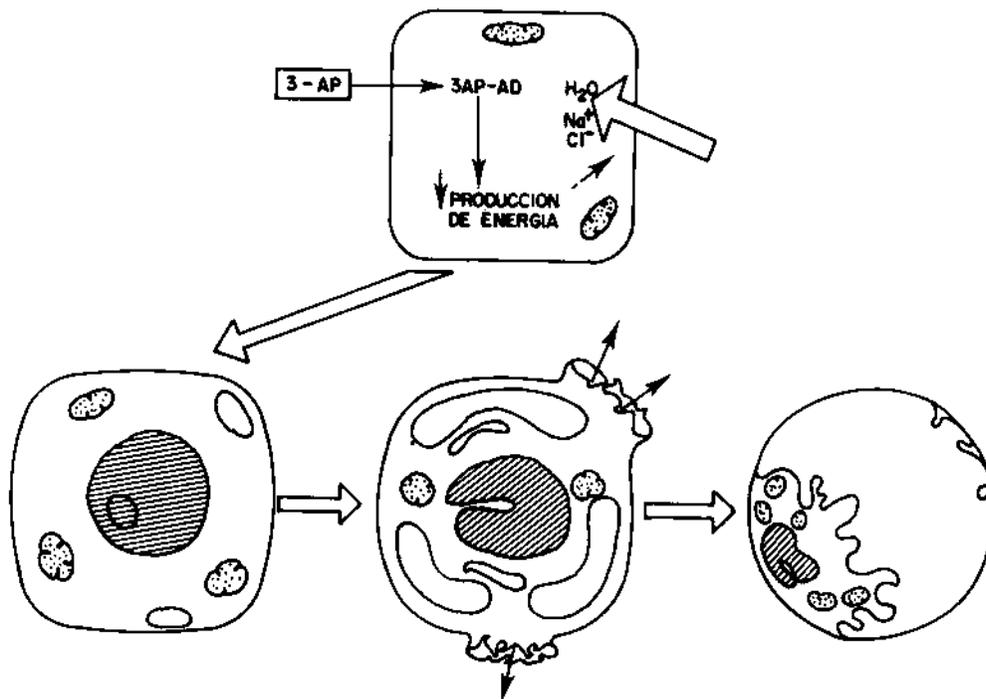
tema olivo-cerebeloso en gatos,^{19,20} o con el empleo de la harmalina para producir temblor en ratas.¹⁴ El efecto de la harmalina parece ser mediado por estimulación de las fibras trepadoras que provienen de las neuronas del complejo olivar inferior, en cuyas sinapsis sobre células de Purkinje se encuentra aparentemente involucrado el guanidin-monofosfato (GMP) cíclico, como "segundo mensajero" en la región postsináptica.¹⁴

La administración de 3-AP, al destruir las neuronas del núcleo olivar inferior con la resultante degeneración de las fibras trepadoras, previene la aparición del temblor inducido por harmalina, así como la elevación de la concentración de GMP cíclico en la corteza cerebelosa, en esas condiciones experimentales.^{14, 21-23}

No se conoce, hasta el momento actual, la razón de la selectividad de la lesión de las neuronas de oliva bulbar por 3-AP. Solamente cabría plantear la hipótesis de que esas neuronas tuviesen mayor vulnerabilidad a la disminución de los metabolitos derivados de la nicotinamida, que el resto de las neuronas del sistema nervioso central. Entre estos metabolitos se hallan las coenzimas nicotín-adenín-dinucleótido (NAD) y nicotín-adenín-dinucleótido-fosfato

(NADP), importantes cofactores involucrados en diversas reacciones de óxidoreducción.

De las observaciones estructurales realizadas en el presente trabajo se puede concluir que la administración de 3-AP determina entrada indiscriminada de líquido y material intercelular al interior de las células nerviosas y al interior de los organelos de éstas, como mitocondrias y cisternas del retículo endoplásmico. Este proceso fue progresivo; en el estudio secuencial del material examinado con el microscopio electrónico, se pudieron observar sus diferentes fases, desde la aparición de pequeñas vacuolas que fueron progresivamente mayores y confluentes, hasta el estallamiento de las células con retracción de las mismas. Es posible que la 3-AP haya determinado la formación de análogos de NAD y NADP, como ha sido sugerido por algunos autores¹¹ y que éstos análogos hubiesen interferido con la producción de energía, ya que son capaces de reducirse, más no de ceder los electrones a los elementos de la cadena respiratoria (fig. 7). Esta disminución en la producción de energía, reduce la semipermeabilidad selectiva de la membrana al agua y a los electrolitos, lo cual explica el hinchamiento de las mitocondrias y de las cisternas del retículo endoplásmico y la aparición de lagu-



8

Fig. 8. Representación esquemática de la hipótesis planteada en el presente trabajo para explicar la secuencia de cambios estructurales que lleva a la destrucción y retracción de las neuronas del núcleo olivar inferior por la administración sistémica de 3-AP.

nas confluentes y vacuolas en el citoplasma de las neuronas, con el consecuente aumento de volumen de las células. En grados más avanzados del fenómeno, se rompe la membrana plasmática, se destruye la célula y se retrae, lo cual deja un espacio claro, como se observó en el material examinado cuatro y principalmente seis horas después de la administración del antimetabolito (fig. 8).

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a la Sección de Audiovisual de la Unidad de Investigación Biomédica de Occidente, I.M.S.S. por la elaboración de los dibujos; y a la Srta. Judith Barba Borrego por su labor secretarial.

NOTA BIOGRAFICA

El doctor Alfredo Feria Velasco recibió su título de médico cirujano de la Facultad Nacional de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, en 1964, con la tesis "Estructura histológica del sistema nervioso autónomo; estudio del ganglio cervical superior y del ganglio ciliar", que mereció mención honorífica. De 1972 a 1975 cursó la maestría en ciencias químicas (bioquímica), obteniendo su grado con la tesis "Marcage de cargas eléctricas de superficie en la membrana sinaptosomal. Estudio bioquímico y citoquímico de alta resolución". Previamente realizó su residencia en patología en instituciones del extranjero y en el Hospital Ge-

neral del Centro Médico Nacional, seguido de adiestramiento en investigación en patología experimental en la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard.

Ha sido profesor titular de patología general en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional y en la Facultad Nacional de Medicina de la U.N.A.M. Actualmente es coordinador de la maestría en biología celular de la Escuela de Graduados de la Universidad de Guadalajara y de varios cursos permanentes de graduados. Ejerce el cargo de jefe de la División de Biología del Desarrollo de la Unidad de Investigación Biomédica de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social. Su muy abundante producción científica ha aparecido en la literatura periódica nacional y extranjera. La Academia Nacional de Medicina lo aceptó como socio el día 18 de mayo de 1978.

REFERENCIAS

1. Flek, H.: *Introduction to nutrition*. 3a. ed. Nueva York, MacMillan Publishing Co. 1976, p. 163.
2. Harper, H. A.: *Physiological chemistry*. 13a. ed. Los Altos, Lange Medical Publications. 1971, p. 99.
3. Meyer, A.: *Nutritional deficiencies and disorders*. En: Greenfield's neuropathology. Blackwood, W.; McMenemey, W. H.; Meyer, A.; Norman, R. M. y Russell, D. S. (Eds.). Londres. Edward Arnold Publ. Ltd. 1963, p. 288.
4. Coggeshall, R. E. y MacLean, P. D.: *Hippocampal lesions following administration of 3-acetylpyridine*. Proc. Soc. Exp. Biol. 98: 687, 1958.

5. Chamberlain, J. G.: *Early neurovascular abnormalities underlying 6-aminonicotinamide (6-AN)-induced congenital hydrocephalus in rats*. *Teratology* 3: 377, 1970.
6. Niklowitz, W. J.: *The effects of several chemicals, drugs, and toxic metals on the hippocampus*. (Res.) APhA Academy of Pharmaceutical Sciences. Chicago, 1972.
7. Sternberg, S. S. y Philips, F. S.: *6-aminonicotinamide and acute degenerative changes in the central nervous system*. *Science* 127: 644, 1958.
8. Hicks, S. P.: *Pathological effects of antimetabolites. I. Acute lesions in the hypothalamus, peripheral ganglia and adrenal medulla caused by 3-acetylpyridine and prevented by nicotinamide*. *Amer. J. Pathol.* 31: 189, 1955.
9. Wolley, D. W.; Strong, F. M.; Madden, R. S. y Elvehjem, C. A.: *Antiblacktongue activity of various pyridin derivatives*. *J. Biol. Chem.* 124: 715, 1938.
10. Desclin, J. C. y Escubi, J.: *Effects of 3-acetylpyridine on the central nervous system of the rat, as demonstrated by silver methods*. *Brain Res.* 77: 349, 1974.
11. Coper, H.: *Disturbances in pyridine nucleotide metabolism of the central nervous system caused by nicotinamide antimetabolites*. *Biochem. J.* 160: 7P, 1968.
12. Sotelo, C.; Hillman, D. E.; Zamora, A. J. y Llinás, R.: *Climbing fiber deafferentation: its action on Purkinje cell dendritic spines*. *Brain Res.* 98: 574, 1975.
13. Feria-Velasco, A. y Karnovsky, M. J.: *Preservación óptima del sistema nervioso central por perfusión con glutaraldehído para estudio ultraestructural*. *Arch. Invest. Méd. (Méx.)* 1: 201, 1970.
14. Guidotti, A.; Biggio, G. y Costa, E.: *3-acetylpyridine: A tool to inhibit the tremor and the increase of cGMP content in cerebellar cortex elicited by harmaline*. *Brain Res.* 96: 201, 1975.
15. Pérez de la Mora, M.; Tapia, R. y Massieu, G.: *Study on the effects of 3-acetylpyridine on blood glucose concentration*. *Biochem. Pharmacol.* 17: 899, 1968.
16. Thomas, L. P.; MacLean, L.; Thomas, L. P. Jr. y Shirley, H.: *Effects of 3-acetylpyridine on putative neurotransmitter amino acids in rat cerebellum*. *Brain Res.* 109: 632, 1976.
17. VanGilder, J. C. y O'Leary, J. L.: *Topical projection of the olivocerebellar system in the cat: an electrophysiological study*. *J. Comp. Neur.* 140: 69, 1970.
18. Desclin, J. C.: *Histological evidence supporting the inferior olive as the major source of cerebellar climbing fibers in the rat*. *Brain Res.* 77: 365, 1974.
19. Grant, G.: *Demonstration of degenerating climbing fibres in the molecular layer of the cerebellum*. *Brain Res.* 22: 236, 1970.
20. Murphy, G. M. y O'Leary, J. L.: *Neurological deficit in cats with lesions of the olivocerebellar system*. *Arch. Neurol.* 24: 145, 1971.
21. De Montigny, C. y Lamarre, Y.: *Rhythmic activity induced by harmaline in the olivocerebellar system of the cat*. *Brain Res.* 53: 81, 1973.
22. Mao, C. C.; Guidotti, A. y Costa, E.: *Inhibition by diazepam of the tremor and increase of cerebellar cGMP content elicited by harmaline*. *Brain Res.* 83: 516, 1975.
23. Mao, C. C.; Guidotti, A. y Landis, S.: *Cyclic GMP: reduction of cerebellar concentrations in nervous mutant mice*. *Brain Res.* 90: 335, 1975.

COMENTARIO OFICIAL

AMADOR GONZÁLEZ-ÁNGULO*

Resulta especialmente grata para mí la tarea que se me ha encomendado, de hacer el comentario oficial al trabajo de ingreso del doctor Alfredo Feria Velasco a nuestra Academia.

En primer lugar, porque Alfredo Feria Velasco, ha formado parte de nuestro grupo de trabajo en microscopía electrónica, al principio en el Hospital General del Centro Médico Nacional y posteriormente como investigador asociado y jefe de la Sección de Neurobiología y Neuropatología en la División de Patología de la Unidad de Investigación Biomédica del propio Centro Médico Nacional. En segundo lugar, porque la naturaleza de su trabajo de ingreso corresponde a una actividad de investigación en donde se emplea un modelo experimental muy adecuado, que va encaminado a dilucidar mecanismos etiopatogénicos de enfermedades que ocurren en el humano.

Me voy a permitir analizar en primer término el modelo de investigación que nos presenta el doctor Feria Velasco.

El esquema experimental en la rata permite un con-

trol estricto de la dosis por kilogramo de peso y del tiempo de administración de un fármaco que proporciona datos precisos con los grupos testigo adecuados del daño neuronal que ocurre a diferentes tiempos.

Destaca en forma importante, en este modelo, la introducción del método de fijación por perfusión al través de la aorta. Esto asegura una excelente preservación del tejido cerebral como se advierte en las electromiografías que presenta el autor. Con este último método el autor revela una gran experiencia, resultado de estudios y experimentos realizados durante su estancia en la Universidad de Harvard, con el doctor Morris Karnovsky.

Con esta técnica no se presentan los artificios que el observador habitualmente nota durante la fijación por inmersión de tejido cerebral y a los que en forma natural ya se había acostumbrado. Queda bastante claro que para el estudio de cualquier lesión del sistema nervioso central producida en el animal experimental, debe utilizarse de preferencia el método de fijación por perfusión.

El estudio sistematizado de microscopía óptica en material incluido en resinas de un modelo experimental previamente establecido por otros autores, permitió hacer las observaciones con mejor resolución.

El estudio con el microscopio electrónico permitió

* Académico numerario. Unidad de Investigación Biomédica del Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

conocer los cambios estructurales finos del conjunto de cambios que originaron la lesión de las neuronas del complejo olivar inferior, para poder establecer una hipótesis sobre los mecanismos de producción de estos daños.

En las condiciones experimentales empleadas en el presente trabajo, se encontró una enorme selectividad del daño de las neuronas del núcleo olivar inferior, causado por la administración de 3-acetilpiridina. Sin embargo, es de señalar que en el hombre, las alteraciones neuronales de la pelagra ocurren también en otros grupos neuronales; de hecho se presentan principalmente en las células gigantes piramidales de Betz de la corteza motora; en los núcleos del puente, en el núcleo dorsal del vago, en el núcleo ambiguo, en el núcleo del trigémino, en los núcleos oculomotores y aun en neuronas de las astas anteriores de la médula espinal. Esto puede deberse a que en la rata ocurre un bloqueo total de la nicotinamida por la dosis única de 3-acetilpiridina, tratándose de un experimento relativamente agudo realizado en pocas horas. En el humano, la avitaminosis que conduce a cambios semejantes, tiene una duración hasta de varios años.

Este trabajo experimental representa muchas ventajas

en neurobiología, ya que contar con un modelo de esta naturaleza permite realizar estudios más detallados de ciertas vías o sistemas neurológicos, tanto en lo que se refiere a su trayecto como a la naturaleza de los neurotransmisores involucrados en las mismas.

Es necesario continuar el estudio de este modelo desde diferentes puntos de vista, ya que en la investigación de otros agentes farmacológicos causantes de lesión selectiva de grupos neuronales específicos, se contaría con diseños de investigación más puros que los que se poseen ahora con la transección de vías nerviosas o la destrucción electrolítica de núcleos particulares.

Siempre es agradable escuchar en el seno de esta Academia trabajos como el presente, que pone de manifiesto el espíritu inquisitivo y la curiosidad de un investigador en la elaboración de un trabajo experimental. Lo poco común que son estas características, constituye la más seria limitación para que nuestro país contribuya en forma importante a la investigación científica mundial.

A nombre de la Academia Nacional de Medicina, tengo el honor de brindar al doctor Ferial Velasco la más cordial bienvenida. Al mismo tiempo hago votos porque su fructífera labor se desarrolle en igual forma en el seno de nuestra agrupación.