

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

LA ESTIMULACION DE LA ACTIVIDAD FAGOCITARIA EN RATONES ESPLENECTOMIZADOS Y ADRENALECTOMIZADOS

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a

ENRIQUETA AMELIA YAÑEZ MONDRAGON

1970



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Química

BIBLIOTECA FAC. DE QUÍMICA

LA ESTIMULACION DE LA ACTIVIDAD FAGOCITARIA
EN RATONES ESPLENECTOMIZADOS Y
ADRENALECTOMIZADOS

TESIS PROFESIONAL

ENRIQUETA AMELIA YANEZ MONDRAGON

México, D. F.

1970

PRESIDENTE

Prof. FRANCISCO GIRAL G.

VOCAL

Prof. MAGDALENA ACOSTA S.

SECRETARIO

Prof. JUAN J. MANDOKI W.

1er. SUPLENTE

Prof. CARMEN REYNA BORDES

2do. SUPLENTE

Prof. ERNESTINA BALLESTEROS R.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA DE

LA FACULTAD DE MEDICINA U.N.A.M.

SUSTENTANTE

ENRIQUETA A. YAÑEZ MONDRAGON

ASESOR DEL TEMA

JUAN J. MANDOKI W.

SUPERVISOR TECNICO

NICANDRO MENDOZA P.

A MIS PADRES

A MIS HERMANOS

A MIS MAESTROS

A MIS AMIGOS
Y COMPAÑEROS

INDICE DE CAPITULOS

- I. INTRODUCCION
- II. MATERIAL Y METODO
- III. RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONES
- V. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

INTRODUCCION

Los estrógenos son estimulantes muy eficaces del Sistema Retículo - Endotelial. (15, 16, 17, 18, 19, 20). Es por ello que Nicol ha sugerido que estas hormonas sean los estimulantes fisiológicos del Sistema Retículo Endotelial. (11, 21, 22, 23, 24, 25, 26).

Sin embargo, es posible que estos estrógenos no actúen tal como son administrados o secretados, sino que sufran algunas transformaciones metabólicas, y que el producto resultante sea el que estimule al SRE. Si la transformación de un estrógeno en la sustancia estimulante del SRE se realizara parcial o totalmente en determinado órgano, la extirpación de ese órgano impediría el efecto estimulante de los estrógenos sobre el SRE ya que en ausencia de ese órgano los estrógenos no podrían transformarse en el metabolito activo.

Para saber si el bazo pudiera llevar a cabo una transformación de los estrógenos en sustancias estimulantes de la fagocitosis se estudió en el trabajo presente si la estimulación fagocitaria por medio de estrógenos ocurre en ratones esplenectomizados.

DiCarlo et al (7), reportaron que animales hipofisectomizados, -- tratados con sustancias estimulantes del SRE (estrógenos y otras) no respondían aumentando la actividad fagocitaria a diferencia de lo que ocurre en los animales intactos. Por otra parte, vieron que al tratar los ratones hipofisectomizados con -

corticoides u hormona adrenocorticotropa (HACT), se restablecía la capacidad de estimular la actividad fagocitaria. Estas observaciones demuestran que la presencia de la hipófisis no es necesaria para estimular la actividad fagocitaria si se administra a los ratones hipofisoprivos una hormona de la corteza suprarrenal (cortisona) o la hormona hipofisiaria que estimula la secreción de hormonas corticosuprarrenales. Los experimentos realizados por Vega F. G. (Tesis) (29) en ratones suprarrenalectomizados que recibieron otro corticoide (acetato de cortisona) han demostrado que tampoco es necesaria la presencia de las suprarrenales para que los estrógenos estimulen la actividad fagocitaria y que por lo tanto la transformación de los estrógenos por las suprarrenales no sería un paso obligado para la activación de los estrógenos.

Por otra parte, se ha demostrado que para la producción "in vitro" de anticuerpos es necesario la presencia de plasma sanguíneo (5). Sin embargo cuando se agrega en lugar de plasma una pequeña cantidad de corticoides, la producción de anticuerpos se lleva a cabo. Estos hechos sugieren que el factor plasmático necesario para que se produzcan los anticuerpos "in vitro" sean los glucocorticoides. En esta Tesis se ha estudiado la estimulación de la fagocitosis en ratones suprarrenalectomizados que no recibieron un mineralocorticoide carente de oxígeno en posición 11β (11β -desoxicorticoide), para determinar si la presencia de 11β -oxicorticoides es necesaria para la estimulación de la fagocitosis mediante la administración de estrógenos.

MATERIAL Y METODO

En el estudio de la fagocitosis "in vivo" se han empleado varias técnicas, en las que se incluyen el uso de emulsiones de lípidos (8), partículas fluorescentes (27), fosfato crónico, y albumina marcada con ^{131}I (1,4). La técnica más empleada está basada en la depuración sanguínea de carbón coloidal administrado por vía intravenosa.

Este método fue desarrollado por Biozzi, Halpern, Stiffel y Benacerraf (26,28). Ellos usaron una preparación estable de carbón coloidal de partículas de diámetro muy uniforme, aproximadamente de $250\text{ \AA}$. Su administración es perfectamente tolerada y a diferencia de la tinta china comercial no causa trombosis en los vasos pulmonares.

El carbón es fijado en un 90% por las células de Von Kupffer del hígado y en 10% por los macrófagos esplénicos (2, 10).

La velocidad con que desaparecen las partículas de carbón del torrente sanguíneo depende de la actividad fagocitaria del Sistema Retículo Endotelial y la medida de la velocidad con que disminuye la concentración de carbón coloidal en la sangre circulante puede ser utilizada para estimar la magnitud de la actividad fagocitaria (10).

MATERIAL

1. Ratones machos adultos, albinos, de cepa de origen CF_1 de 16 a 32 g. de peso corporal.

Estos animales provenían de la colonia del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

2. Éter anestésico (Squibb).

3. Conos de plástico para la anestesia

4. Rasuradora eléctrica

5. Equipo de disección.

6. Tabla de operaciones cubierta de corcho.

7. Gasa y Algodón

8. Jeringa de tuberculina, desechable, de plástico semitransparente de la marca Becton-Dickinson.

9. Aguja hipodérmica de bisel regular número 22 x 32.

10. Heparina (Abbott) a una dilución de 1:2 (V/V).

11. Tubos capilares de 20 mcl de capacidad (Unopette-Becton Dickinson) desechables, de los utilizados en biometrías hemáticas. Deben estar limpios, secos y heparinizados, se emplean dos capilares por ratón.

12. Navajas para efectuar la incisión en la cola del animal.

13. Cubas de plástico (Unopette-Becton-Dickinson número 2705) que acompañan a los capilares utilizados para las diluciones de sangre. Deben contener 4 ml de agua destilada, se ocupan dos cubas por cada ratón.

14. Una suspensión de carbón coloidal número CII - 1431A

(Gunther-Wagner, Pelikan Werke; Hannover, Alemania). Para utilizarla se preparó de la siguientes manera: En dos tubos de centrífuga de nitrato de celulosa, se colocaron aproximadamente 100 ml de la suspensión original y se centrifugaron a 3500 - rpm durante 15 minutos, con el fin de separar las partículas grandes, se tomaron - por decantación 71 ml., los cuales se midieron en una probeta.

Por otro lado, se pesó 1g de grenetina y se disolvió en 29 ml de agua destilada caliente, se mezclaron las 2 suspensiones y se agitaron. De esta suspensión se tomó 1 ml al que se le hizo una prueba gravimétrica de sólidos, teniendo aproximadamente 130 mg/ml. El pH debe ajustarse a 7.3.

La suspensión así preparada se conservó en refrigeración hasta el - momento de utilizarse, entonces se calienta en baño maría y se prepara la dilución requerida, con solución salina isotónica, 1:2 (V/V).

15. Dos cronómetros para medir el tiempo en que debe tomarse la muestra después de aplicarse la dosis de carbón coloidal.

16. Aceite de Maiz (Mazola).

17. Soluciones de Estradiol, Dietilestilbestrol y Desoxicorticosterona en aceite de maíz. Las dos primeras se usaron en concentraciones de 100 mg/kg. y de manera tal que el volumen de las inyecciones fuera de 1 ml/100 g de peso corporal. La última, a una concentración de 10 ó 5 mg/Kg y a igual volumen - que las anteriores.

18. Suero fisiológico y suero glucosado.

19. Un fotolorímetro Carl Zeiss modelo ELKO III, con filtro - verde S49E, lámpara de tungsteno y cubetas de vidrio de 4 ml de capacidad.

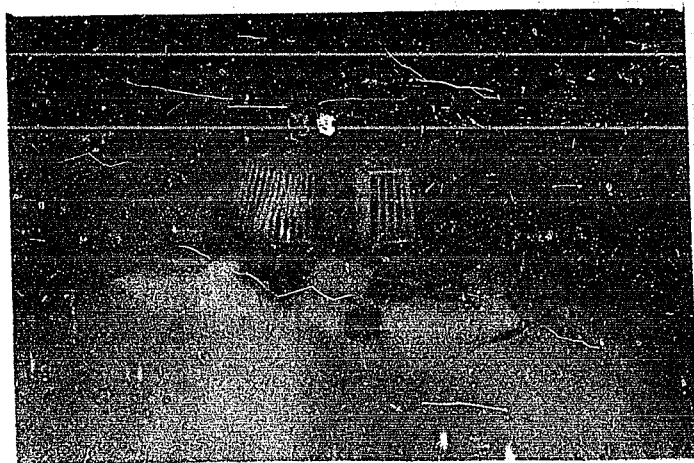


Figura 1. Material

METODO

Para llevar a cabo los estudios realizados en esta tesis se practica-
ron dos tipos de operaciones, la esplenectomía y la suprarrenalectomía, previas al
tratamiento con estrógenos.

I. Esplenectomía.

Para someter a los ratones a la esplenectomía se siguió la siguien
te técnica:

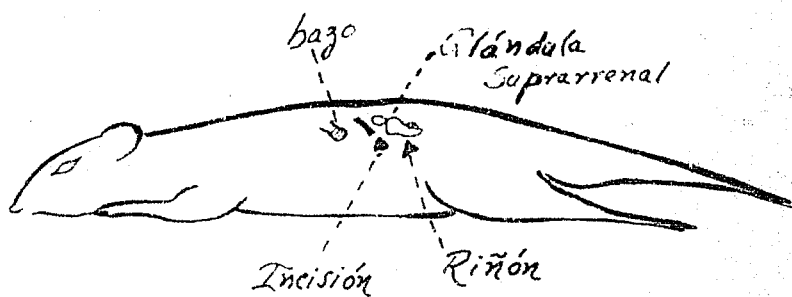
Se anestesió el ratón y se fijó en la tabla de operaciones, des-
cansando sobre la cara dorsal y se le rasuró el abdomen. (Véase dibujo).

Se efectuó una incisión longitudinal al lado izquierdo de la línea
media y abajo de la última costilla, evitando cortar la capa muscular. Se separa
la piel del músculo y se hace un corte sobre la capa muscular, con unas pinzas
se abre la incisión hasta tener a la vista el bazo, se ~~extrae~~ extrae con cuidado para no
romperlo, se ligan los vasos con la grasa a la que están unidos y se cortan ---
(30).

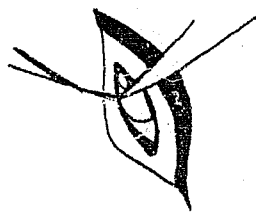
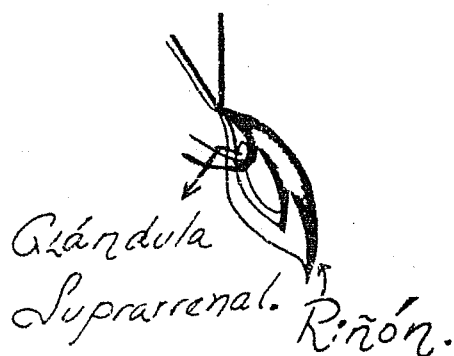
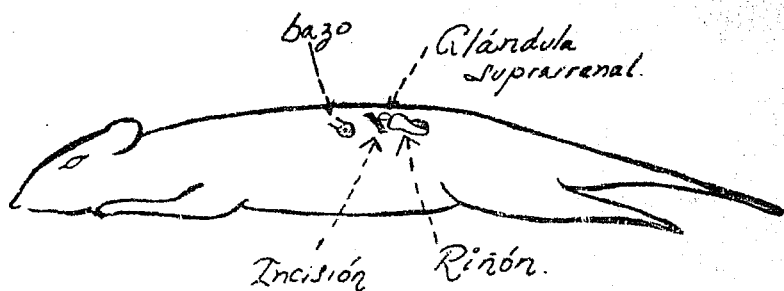
Una vez hecha la extirpación se suturó la herida quirúrgica del
animal y se le inyectó penicilina (10,000 UI) y se colocó en una jaula, dejándo
se en reposo durante una semana.

II.- Suprarrenalectomía.

Los ratones sometidos a la suprarrenalectomía se anestesiaron de -
igual manera que los anteriores. Se les rasuró la región dorsal y se le practicó una
incisión transversal en la piel sobre la línea media, a la altura de la última cos
tilla. A uno y a otro lado de la columna vertebral se efectuó un pequeño cor-
te a través de la capa muscular en el ángulo entre la última costilla y la co-
lumna, entonces se abre cuidadosamente la abertura hasta tener a la vista el po-
lo superior del riñón y la glándula suprarrenal que está situada en dicho polo. -



ESPLENECTOMÍA.



SUPRARRENALECTOMÍA.

(Véase dibujo). Se presionó con unas pinzas la grasa que une la glándula suprarrenal con el riñón y con otras pinzas se separa teniendo cuidado de no romper la glándula ya que es de estructura frágil y podría entonces resultar incompleta la suprarrenalectomía (30).

Después de la operación se les administró desoxicorticosterona (DOC) durante una semana, por vía subcutánea, en dosis de 10 ó 5 mg/kg de peso corporal. Durante todo este tiempo, además de agua, se les proporcionó suero glucosado al 5% y suero fisiológico.

Una vez concluida la semana, tanto los ratones esplenectomizados como los suprarrenalectomizados, se pesaron y distribuyeron en grupos, para esto, primero se ordenaron en orden decreciente de peso, en la siguiente forma:

No. de ratón	Peso en g.
27	27
33	26
15	26
10	25
7	24
3	23
0	23
1	21
22	21
13	20
5	20

Después se distribuyeron los ratones en grupos, en la forma especificada a continuación, de acuerdo con su peso corporal para obtener grupos semejantes en relación a su peso:

Lote No. I	Lote No. II	Lote No. III	Lote No. IV
27 - 27 g	33 - 26 g	15 - 26 g	10 - 25 g
1 - 21 "	0 - 23 "	3 - 23 "	7 - 24 "
22 - 21 "	13 - 20 "	5 - 20 "	17 - 20 "
<u>69 g</u>	<u>69 g</u>	<u>69 g</u>	<u>69 g</u>

(Véase dibujo). Se presionó con unas pinzas la grasa que une la glándula suprarrenal con el riñón y con otras pinzas se separa teniendo cuidado de no romper la glándula ya que es de estructura frágil y podría entonces resultar incompleta la suprarrenalectomía (30).

Después de la operación se les administró desoxicorticosterona -- (DOC) durante una semana, por vía subcutánea, en dosis de 10 ó 5 mg/kg de peso corporal. Durante todo este tiempo, además de agua, se les proporcionó suero-glucosado al 5% y suero fisiológico.

Una vez concluida la semana, tanto los ratones esplenectomizados como los suprarrenalectomizados, se pesaron y distribuyeron en grupos, para -- ésto, primero se ordenaron en orden decreciente de peso, en la siguiente forma:

No. de ratón	Peso en g.
27	27
33	26
15	26
10	25
7	24
3	23
0	23
1	21
22	21
13	20
5	20

Después se distribuyeron los ratones en grupos, en la forma especi-
ficada a continuación, de acuerdo con su peso corporal para obtener grupos se-
mejantes en relación a su peso:

Lote No. I	Lote No. II	Lote No. III	Lote No. IV
27 - 27 g	33 - 26 g	15 - 26 g	10 - 25 g
1 - 21 "	0 - 23 "	3 - 23 "	7 - 24 "
22 - 21 "	13 - 20 "	5 - 20 "	17 - 20 "
<u>69 g</u>	<u>69 g</u>	<u>69 g</u>	<u>69 g</u>

A cada grupo se le aplicó el tratamiento indicado (Ver tablas). Los ratones se pesaron cada día durante el período de tratamiento para poder administrar la dosis diaria proporcional a su peso corporal. Las inyecciones se aplicaron por vía subcutánea durante dos o tres días.

Veinticuatro horas después de practicada la última inyección se procedió a la determinación de la actividad fagocitaria en cada ratón, empleando la técnica de la tinta china de Biozzi et al (28), modificada por el Departamento de Farmacología (13, 14), la cual se describe a continuación:

El ratón se envolvió en una gasa, dejándole la cola libre donde se le practicó una pequeña incisión y se le absorbió la sangre con una pipeta capilar de 20 mcl de capacidad, heparinizada. (Fig. 2).

La muestra obtenida se colocó en una de las cubas, las cuales -- contenían 4 ml de agua destilada y se agitó con el fin de hemolizarla.

Una vez tomada esta primera muestra se colocó una torunda de algodón en el lugar de la herida para evitar que siguiera sangrando.

Se descubrió al ratón y se colocó sobre una rejilla de alambre -- para poder sujetarlo por la parte posterior de la cabeza (Figs. 3 y 4) y se le inyectó la dosis de carbón coloidal en el plexo venoso retroorbitario (Fig. 5).

Inmediatamente después se accionó un cronómetro para tomar la segunda muestra en el tiempo deseado, éste puede ser a los tres minutos de inyectado el carbón coloidal. Esta muestra se tomó de igual manera que la anterior, haciendo la incisión en la vena opuesta para evitar la formación de coágulos.

Todas estas operaciones se hicieron en cada uno de los ratones siguiendo un orden semejante al utilizado para la distribución en grupos.

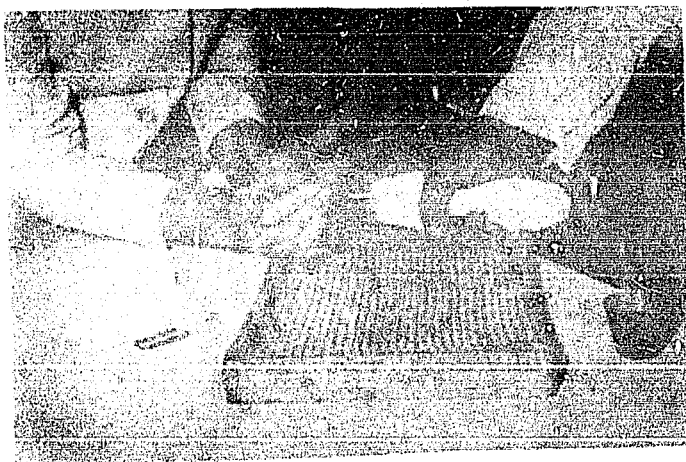


Figura 2. Toma de la muestra

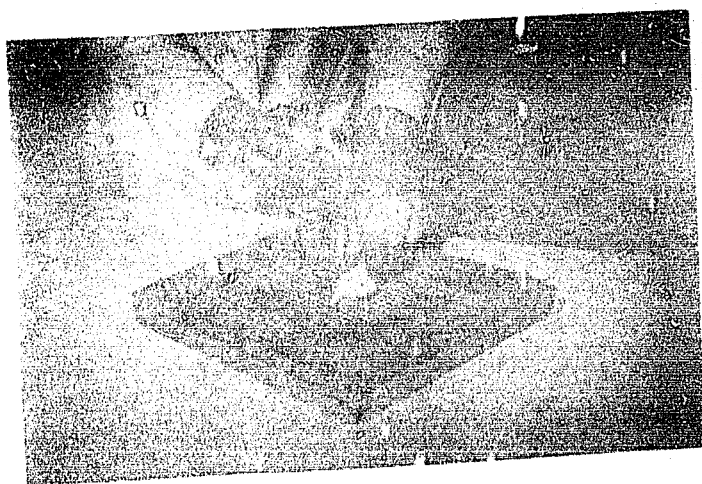


Figura 3. Forma de sujetar al ratón



Figura 4. Forma de inmovilizar al ratón para la inyección en el plexo-retroorbitario.

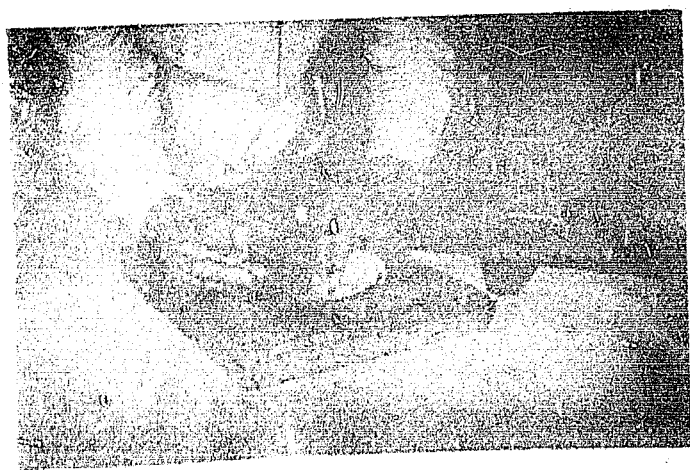


Figura 5. Inyección en el plexo retroorbitario.

A las muestras obtenidas se les determinó la absorbancia en el fot colorímetro.

En cada experimento se comparó primero las varianzas (Prueba de - F). Cuando las varianzas resultaron homogéneas se hizo la prueba de t de Student-Fisher para comparar promedios. En los casos contrarios se utilizó la modificación - de CoChran. (3,6).

RESULTADOS

1. Respuesta en ratones esplenectomizados.

Se utilizaron 12 ratones esplenectomizados y 12 ratones íntegros, repartidos en cuatro grupos. Un grupo íntegro y otro esplenectomizado recibieron únicamente el solvente (aceite 10 mg/Kg/día), durante tres días, y sirvieron de testigos. Dos grupos de ratones, uno íntegro y otro constituido por ratones esplenectomizados, recibieron el estrógeno (DEB 100 mg/Kg/día), durante tres días.

Se observó un aumento en la actividad fagocitaria del grupo de ratones con DEB, comparado con el de su grupo testigo tratado con aceite. La concentración sanguínea de carbon sólido en los ratones esplenectomizados tratados con DEB fue menor en un 25% ($P < 0.001$) a la de su grupo testigo, mientras que en los ratones íntegros la diferencia observada fue de 71% ($P < 0.001$). La esplenectomía por lo tanto no interfirió con la estimulación de la fagocitosis al administrar DEB. (Véase tabla 1).

En otro experimento, se utilizó el estradiol para estimular la fagocitosis. Se emplearon 36 ratones, 12 esplenectomizados y 12 íntegros. Se dividieron en cuatro grupos. De estos grupos, uno, constituido por ratones íntegros y otro por ratones esplenectomizados, recibieron el solvente (grupos testigos). Mientras que otros grupos, uno íntegro y otro esplenectomizado recibieron estradiol a una

GRUPO	TRATAMIENTO	Dosis diaria durante tres días.	PESO PROMEDIO en gramos $\pm$ error tipo	n	ABUNDANCIA PROMEDIO $\times 100 \pm$ error tipo	GRUPO CON EL QUE SE COMPARA	DIFERENCIA %	P
I	ESPLENECTOMIAZAS (ACEITE)	10 ml/Kg	27 ± 0.66	9	36 ± 3.0	-	-	-
II	ESPLENECTOMIAZAS (DEB)	100 mg/Kg	26 ± 0.55	9	6.1 ± 1.1	I	83	<0.001
III	INTACTAS (ACEITE)	10 ml/Kg	29 ± 1.8	9	34 ± 3.2	-	-	-
IV	INTACTAS (DEB)	100 mg/Kg	28 ± 1.6	9	9.7 ± 1.4	III	71	<0.001

TABLA I

GRUPO	TRATAMIENTO	Dosis diaria durante tres días	PESO PROMEDIO en gramos $\pm$ error tipo	n	ABSORBANCIA PROMEDIO $\pm$ error tipo	GRUPO CON EL QUE SE COMPARA	VALOR SIGNIFICACION 47% χ^2	P
I	ESPLENECTOMIZADOS (ACEITE)	10 ml/Kg	25 ± 7.8	9	26 ± 3.9	-	-	-
II	ESPLENECTOMIZADOS (ESTRADIOL)	100 mg/Kg	24 ± 7.7	9	76 ± 7.9	I	38	<0.05
III	INTACTOS (ACEITE)	10 ml/Kg	23 ± 7.7	9	37 ± 2.7	-	-	-
IV	INTACTOS (ESTRADIOL)	100 mg/Kg	22 ± 7.2	9	12 ± 1.5	III	67	<0.001

TABLA II

dosis de 100 mg/Kg/día durante tres días.

En el grupo esplenectomizado tratado con estradiol se produjo una disminución en la absorbancia de 38%, comparada con la de su grupo testigo tratado con aceite, siendo esta diferencia significativa ($P < 0.05$). La disminución en la absorbancia promedio en los ratones intactos tratados con estradiol fué de 61% ($P < 0.001$), en comparación con su grupo testigo. (Véase tabla II).

II. Influencia de los corticoides sobre la estimulación al administrar estrógenos.

1). Experimento con ratones intactos.

Se realizó un experimento con ratones intactos para ver la influencia de la desoxicorticosterona (DOC, corticoide no oxigenado en el carbón 11), en la estimulación de la fagocitosis producida por la administración de estrógenos en ratones intactos. Los ratones se distribuyeron en cuatro grupos. Un grupo recibió el solvente (aceite) y DOC (10 mg/Kg/día) disuelta en aceite. Otro grupo recibió el estrógeno (estradiol 100 mg/Kg/día), durante dos días, y DOC a la misma dosis que el grupo anterior. Los otros dos grupos recibieron, uno, el solvente y el otro, el estrógeno. (Véase tabla III).

No se observaron diferencias en la actividad fagocitaria de los grupos que recibieron el tratamiento con DOC con respecto a los que no recibieron el corticoide. Las absorbancias promedio de los grupos que no recibieron estrógeno fueron de 28 ± 2.5 ($n=8$) y 28 ± 3.8 ($n=8$) mientras que los grupos tratados con estradiol dieron absorbancias 19 ± 4.3 ($n=8$) y 18 ± 2.2 ($n=8$). (Véase tabla III). La administración de desoxicorticosterona no interfirió por tanto con la estimulación de la fagocitosis producida por la administración de estrógenos.

GRUPO	TRATAMIENTO	ANÁLISIS durante dos días	PESO PROMEDIO en gramos ± error tipo	n	ABSORBANCIA PROMEDIO ± error tipo	GRUPO CON CLASIFICACIÓN COMPARATIVA	DISMINUCIÓN en %	P
I	SOC + ACEITE	70mg/Kg 70ml/Kg	24 ± 0.75	8	28 ± 2.5	-	-	-
II	SOC + ESTRASIOL	70mg/Kg 70ml/Kg	24 ± 1.0	8	79 ± 4.3	I	32	> 0.05
III	ACEITE	70ml/Kg	22 ± 0.67	8	28 ± 3.8	-	-	-
IV	ESTRASIOL	70mg/Kg	24 ± 0.72	8	78 ± 2.2	III	36	< 0.05

TABLA III

GRUPO	TRATAMIENTO	Dosis diaria durante dos días	HLIC PROMEDIO en gramos ± error tipo	η	MEJORANCIA PROMEDIO ± error tipo	GRUPO CON EL QUE SE COMPARA	DISMI- NUCIÓN EN %	P
I	SUPRARRENA- TONIZASOL + ACEITE	10 mg/Kg 10 ml/Kg	22 ± 1.7	10	26 ± 2.9	-	-	-
II	SUPRARRENA- TONIZASOL + ESTERASOL	10 mg/Kg 100 mg/Kg	23 ± 0.86	9	22 ± 2.5	I	15	>0.20
III	SUPRARRENA- LECTONIZASOL + ACEITE	10 ml/Kg	22 ± 0.86	14	27 ± 2.5	-	-	-
IV	SUPRARRENA- LECTONIZASOL + ESTERASOL	100 mg/Kg	27 ± 1.3	11	16 ± 1.3	III	47	<0.001

TABLA IV

2. Experimento con ratones suprarrenalectomizados.

Se utilizaron cuatro grupos con ratones suprarrenalectomizados. El primer grupo recibió el solvente y DOC (10 mg/Kg/día, durante dos días). El segundo grupo, recibió estradiol y DOC (10 mg/Kg/día), durante dos días. El tercer grupo recibió únicamente el solvente (aceite) y el cuarto grupo, el estradiol (100 mg/Kg/día), durante dos días. (Véase tabla IV).

En los ratones suprarrenalectomizados tratados con estrógeno y DOC se observó solo un pequeño aumento de la actividad fagocitaria (disminución en la absorbancia de un 15%) con respecto a los ratones suprarrenalectomizados tratados con aceite y DOC. Sin embargo el grupo de ratones que únicamente recibió el estrógeno aumentó en forma considerable la actividad fagocitaria (disminución de la absorbancia de un 41%, $P < 0.001$), con respecto al grupo testigo - tratado con aceite. (Véase tabla IV).

La estimulación de la actividad fagocitaria del grupo tratado con estrógeno fue, por tanto, mayor a la del grupo que recibió DOC además del estrógeno, pero la diferencia entre las absorbancias de los grupos tratados con estradiol (27%) no llegó a ser estadísticamente significativa ($P > 0.05$).

Se repitieron estos experimentos con el objeto de ver si un tratamiento con DOC más prolongado (tres días), producía alguna alteración en la actividad fagocitaria en ratones intactos y si en ratones suprarrenalectomizados bloqueaba la estimulación de la fagocitosis. Para estos experimentos se disminuyó la dosis de DOC administrada a 5 mg/Kg/día.

Grupos	Tratamiento	Dosis durante tres días	Peso promedio en gramos ± error tipo	N	Absorbancia promedio 100 ± error tipo	Grupo con el que se compara	Signif. estadística	p
I	DOC + ACEITE	500 mg 10 ml/Kg	25 ± 0.78	8	24 ± 3.9	-	-	-
II	DOC + ESTEROL	5 mg/Kg 100 mg/Kg	22 ± 0.60	7	11 ± 2.4	I	54	<0.02
III	ACEITE	10 ml/Kg	24 ± 0.78	6	26 ± 2.7	-	-	-
IV	ESTEROL	100 mg/Kg	22 ± 1.1	8	14 ± 1.6	III	46	<0.01

TABLA V

Grupo	Tratamiento	Dosis diaria durante tres días	Peso promedio en gramos $\pm$ error tipo	n	ABSORBANCIA promedio $\pm$ error tipo	GRUPO CON EL QUE SE COMPARA	Significación en %	P
I	SUPRARENALINA MIZANOL AOC ACEITE	5 mg/Kg 10 ml/Kg	25 ± 1.1	11	25 ± 3.0	-	-	-
II	SUPRARENALINA MIZANOL AOC ESTRADIOL	5 mg/Kg 10 mg/Kg	24 ± 1.1	10	17 ± 2.2	I	32	>0.05
III	SUPRARENALINA MIZANOL ACEITE	10 ml/Kg	24 ± 0.87	12	31 ± 3.2	-	-	-
IV	SUPRARENALINA MIZANOL ESTRADIOL	100 mg/Kg	25 ± 1.4	9	14 ± 3.3	III	55	<0.01

TABLA VI

3). Experimento con ratones intactos.

Se utilizaron 29 ratones intactos repartidos en cuatro grupos. Un grupo se trató con aceite y otro con estradiol. Los otros dos grupos recibieron, uno, DOC (5 mg/Kg/día, durante tres días) y aceite, el otro, DOC y estradiol (100 mg/Kg/día). (Véase tabla V).

El estradiol produjo un aumento en la actividad fagocitaria en el grupo de ratones tratados con DOC (disminución en la absorbancia de 54%, $P < 0.02$), en comparación con su grupo testigo que recibió aceite y DOC.

El aumento obtenido de la actividad fagocitaria en el grupo tratado con estradiol y DOC, fué semejante al observado en el grupo que no recibió DOC (disminución de la absorbancia de un 48%, $P < 0.01$). (Véase tabla V).

4). Experimento con ratones suprarrenalectomizados.

En este experimento se utilizaron ratones suprarrenalectomizados de peso uniforme distribuidos en cuatro grupos. Un grupo recibió aceite y DOC a dosis de 5 mg/Kg/día durante tres días. Otro de los grupos, estradiol y DOC (5 mg/Kg/día). De los grupos restantes, uno, recibió el solvente y el otro, el estradiol (100 mg/Kg/día).

En el grupo de ratones tratado con estrógeno y DOC, se produjo una disminución en la absorbancia de 32%, con respecto a la del grupo tratado con aceite y DOC. Esta disminución no llegó a ser estadísticamente significativa ($P > 0.05$). (Véase tabla VI.) Mientras que en el grupo tratado únicamente con estrógeno, se produjo un aumento mayor en la actividad fagocitaria (disminución en la absorbancia de 55%, $P < 0.01$), con respecto al grupo tratado con aceite.

3). Experimento con ratones intactos.

Se utilizaron 29 ratones intactos repartidos en cuatro grupos. Un grupo se trató con aceite y otro con estradiol. Los otros dos grupos recibieron, uno, DOC (5 mg/Kg/día, durante tres días) y aceite, el otro, DOC y estradiol (100 mg/Kg/día). (Véase tabla V).

El estradiol produjo un aumento en la actividad fagocitaria en el grupo de ratones tratados con DOC (disminución en la absorbancia de 54%, $P < 0.02$), en comparación con su grupo testigo que recibió aceite y DOC.

El aumento obtenido de la actividad fagocitaria en el grupo tratado con estradiol y DOC, fue semejante al observado en el grupo que no recibió DOC (disminución de la absorbancia de un 46%, $P < 0.01$). (Véase tabla V).

4). Experimento con ratones suprarrenalectomizados.

En este experimento se utilizaron ratones suprarrenalectomizados de peso uniforme distribuidos en cuatro grupos. Un grupo recibió aceite y DOC a dosis de 5 mg/Kg/día durante tres días. Otro de los grupos, estradiol y DOC (5 mg/Kg/día). De los grupos restantes, uno, recibió el solvente y el otro, el estradiol (100 mg/Kg/día).

En el grupo de ratones tratado con estrógeno y DOC, se produjo una disminución en la absorbancia de 32%, con respecto a la del grupo tratado con aceite y DOC. Esta disminución no llegó a ser estadísticamente significativa ($P > 0.05$). (Véase tabla VI.) Mientras que en el grupo tratado únicamente con estrógeno, se produjo un aumento mayor en la actividad fagocitaria (disminución en la absorbancia de 55%, $P < 0.01$), con respecto al grupo tratado con aceite.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

ESPLENECTOMIA.

En los experimentos realizados con ratones esplenectomizados, tratados con estrógenos (DEB y estradiol), la estimulación de la actividad fagocitaria fue semejante a la observada en los grupos intactos que recibieron igual tratamiento. La esplenectomía no influyó en forma importante sobre la estimulación de la actividad fagocitaria producida por la administración de estrógenos.

11-OH CORTICOIDES.

En ratones suprarrenalectomizados no es necesario administrar 11-Oxicorticoides para permitir la estimulación de la fagocitosis por tratamiento con estrógenos. Tanto en ratones sin tratamiento de 11-Oxicorticoides como en animales tratados con DOC (11-Desoxicorticoide), el estradiol estimuló la actividad fagocitaria. Sin embargo con la evidencia obtenida no se puede esperar que no se requiere la presencia de 11-Oxicorticoides, ya que esta no fue estimada en plasma sanguíneo y cabe la posibilidad, aunque remota de que quedaran pequeñas concentraciones de estos corticoides en plasma.

DESOXICORTICOSTERONA.

La administración de desoxicorticosterona a la dosis de 10mg/Kg/día durante dos días o de 5mg/Kg/día durante tres días a ratones intactos no modi-

ficó apreciablemente la actividad fagocitaria basal ni interfirió con la estimulación producida por la administración de estradiol. Hay datos que sugieren que en ratones suprarrenalectomizados la administración de dosis elevadas de DOC (10mg/ — Kg/día) podría retardar o interferir con la estimulación de fagocitosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1). Benacerraf B., Biozzi G., Halpern B. N., Stiffe C. and Mouton D. Phagocytosis of Heat Denaturated Serum Albumin Labeled with 131 and its Use as Means of Investigating Liver Blood Flow. J. Ex. Brit. Path. 35 38 (1957).
- 2). Benacerraf B. Functions of the Kupffer Cells. The Liver Morphology Biochemistry Physiology. Raviller C.H. Academic Press New York, 13 (II) (1964).
- 3). Bennet C.A. and Franklin N.L. Statical Analysis in Chemistry and Chemical - Industry. John Wiley and Sons. 105-107 (1954).
- 4). Biozzi G., Benacerraf B., Halpern B.N., Stiffel C. and Hillemand B. Explo-ration of the Phagocytic Function of the Reticulo Endothelial System, with Heat Denaturated Serum Albumin Labeled with 131 and Aplication to Liver - Blood Flow in Normal Man and in Some Pathologic Conditions. J. Lab. Clin. Med. 51, 230 (1958).
- 5). Charles T. Ambrose, M. D. The requirement for Hydrocortisone in Antibody -- Forming Tissue Cultivated in Serum Free Medium. J. Exp. Med. 119, 1027- - 1049 (1964).
- 6). CoChran W.G. Biometrika 36, 290. 1949. Snedecor J.W. and CoChran W.G. Statistical Methods. 114-119. Ed. Iowa State University Press. Ames Iowa - - - U.S.A. (1967).
- 7). DiCarlo J.P., Beach L.V., Haynes J. L., Sliver J.N. and Steinetz G.B. -- Effect of Hypophysectomy upon Phagocytosis in the Mouse. Endocrin. 73, 170 - 170 - 173 (1963).
- 8). DiLuzio N.R. and Riggi S. J. The Development of Lipid Emulsion for Mesu-urement of Reticulo Endothelial System and Function. J. of the Reticulo Endo-thelial Society. 1, 136 (1964).
- 9). Flemming B.P. K. Pharmacological Stimulation and Depression of the Fagocytic-function of the RES. The Reticulo Endothelial System and Atherosclerosis. 1, - 188-196; DiLuzio N.R. and Paoletti R. Plenum Press New York (1967).

- 10). Halpern B.N., Biozzi B., Nicol T., Bilbey D. L.J. Effect of Experimental Obstruction on the Phagocytic Activity of reticulo Endothelial System. *Nature*, 180, 503-505 (1957).
- 11). Heller J.H., Aeier R.N., Zucker R. and Mast G.N. The Effect of Natural and Synthetic Estrogens on the RES Function. *Endocrin.* 61, 235-241 (1957).
- 12). Jadresic A. *Endocrinología Fundamentos y Clínicos*. 56 59. Ed. de la Universidad de Chile, Santiago de Chile (1968).
- 13). Gamboa E. F. Estimulación de la Fagocitosis por medio del Estradiol en el - Ratón. Relación Dosis-Respuesta. Tesis Depto. de Farmacología de la Fac. de Med. de la U.N.A.M. (1969).
- 14). Mendoza P.N., Gamboa E.F., Covarrubias E.B., Vega F. G. y Mandoki - J.J. Un método Rápido para medir la Actividad Fagocitaria. Depto. de Farmacología de la Fac. de Med. de la U.N.A.M. (1969).
- 15). Nicol T., Bilbey D.L.J., Charles L.M., Cordingley J.L. and Vernon-Roberts B. Oestrogen: The Natural Stimulation of Body Defence. *J. Endocrin* 30, 277-291 (1964).
- 16). Nicol T., Druce C. and Ware C.C. Effect of Some Aromatic Hidroxy Compounds on the Fagocytic Activity. *Nature*, 183, 422-423 (1960).
- 17). Nicol T., Veron-Roberts B. and Quantock D.C. The Effect of Oestrogen: - Androgen Interaction on the Reticulo Endothelial System and Reproductive -- Tract. *J. Endocrin.* 34, 253-241 (1966).
- 18). Nicol T., Vernon-Roberts B. and Quantock D.C. The Influence of Various = Hormones on the Reticulo Endothelial System Control of Body Defence. *J. - Endocrin.* 33, 365-383 (1965).
- 19). Nicol T., Helmy I.D. Influence of Oestrogenic Hormones on the Reticulo - Endothelial System in the Ginea Pig. *Nature*, 167, 199-200 (1951).
- 20). Nicol T., Bilbey D.L.J., Codingley J., Druce C. Response of the Reticulo Endothelial System to Stimulation with Oestrogen. *Nature* 192, 978-979 (1961).
- 21). Nicol T., Kelvie P.M.C., Druce C.G. Fagocytic Activity of the Reticulo - Endothelial System. *Nature* 190, 418-419 (1961).
- 22). Nicol T., Quantock D.C., Vernon-Roberts B. Stimulation of Phagocytosis in Relation to the Mechanism of Action of Adjuvants. *Nature* 209, 1142-1143 (1966).

- 23). Nicol T., and Bilbey D.L.J. The Effect of Various Steroids of the Phagocytic Activity of the RES. Reticulo Endothelial Structure to Function. 301-320, Ed. Heller J.H. The Ronald Press Co. New York (1960).
- 24). Nicol T., Quantock D.C. and Vernon-Roberts B. The Effect of Steroids Hormones on Local and General Reticulo Endothelial Activity: Relation of Steroid Structure to Function. The Reticulo Endothelial System and Atherosclerosis. -- 221-241. Luzio N.R. y Poolerti R. Ed. Plenum Press New York (1967).
- 25). Nicol T., Snell R.S. Effect of Ethisterone, B-Oestradiol and Progesterone on the Phagocytic Activity of the RES. Nature 179, 261-279 (1957).
- 26). Nicol T., Kelvie P.M.C., Druce C.G. Effect of Tripani silychloroethylene Diencestrol Diphosphate. Nature 190, 419-420 (1961).
- 27). Snell J.F. Relationship of Chromium phosphate Clearance Rates to Resistance: Effects of Some Corticosteroids on Blood Clearance Rates in Mice. Reticulo - Endothelial Structure and Function. Heller J.H. Ed. The Renold Press Co. - New York (1960).
- 28). Stuart A.E. Techniques for the Study of Phagocytic. Hand Book of Experimental Immunology. 1035-1053. Blackwel Scientific Publications, Oxford England- (1967).
- 29). Vega Franco G. Estimulación de la Fagocitosis por Estradiol en Ratones Suprarenalectomizados. Tesis. Depto. de Farmacología de la Fac. de Med. de la U.N.A.M. (1969).
- 30). Zarrow M.X., Yachim J.M. and McCarthy. Experimental Endocrinology a -- Sourcebook of Basis Techniques. 194-7 Academic Press New York, London -- (1964).



IMPRESO EN
EDITORIAL QUETZALCOATL
PASEO DE LAS FACULTADES
NO. 37
FRENTE A LA FACULTAD DE
MEDICINA DE C.U.
TELS. 548-58-56 548-61-80
MEXICO 20 D.F.