

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

LOS ANTITIROIDEOS Y LA ESTIMULACION FAGOCITARIA POR EL DIETILESTILBESTROL

TESIS PROFESIONAL

Gloria Maria Auld Quevaza

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

1748

197



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.

Sitio donde se desarrolló el tema:

***DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA DE
LA FACULTAD DE MEDICINA U.N.A.M.***

<i>Presidente</i>	PROFA. MAGDALENA ACOSTA SEGURA
<i>Vocal</i>	PROF. OSCAR AMOR DODERO
<i>Secretario</i>	PROF. JUAN JOSÉ MANDOKI WEISTNER
<i>1er. Suplente</i>	PROFA. ANA LUCÍA VALERO IBARRA
<i>2do. Suplente</i>	PROFA. CONSUELO RUBIO POO

<i>Sustentante</i>	GLORIA MARÍA AULD GUEVARA
<i>Asesor del Tema</i>	JUAN JOSÉ MANDOKI WEISTNER
<i>Asesor Técnico</i>	NICANDRO MENDOZA PATIÑO

A mis padres

A mi esposo

A mi hija

A mis hermanos

A mis maestros

A mis amigos

A mis compañeros

CAPITULOS

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

I. INTRODUCCION

La fagocitosis es uno de los principales mecanismos de defensa corporal contra la infección ³ y uno de los grandes mecanismos de depuración de la sangre.⁴ Este fenómeno se realiza por medio de los micrófagos y macrófagos sésiles y circulantes del Sistema Reticulo Endotelial (S.R.E.). Los más activos se encuentran en áreas especializadas del endotelio vascular o linfático.¹ Sumamente importantes son las células de Von Kupffer, de los capilares del hígado y las de la médula de los huesos.

Siendo la fagocitosis tan importante en la resistencia a muchas infecciones,⁴ se han buscado agentes que tengan la capacidad de estimular el S.R.E., Nicol y colaboradores ^{20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29} han descubierto que las hormonas estrogénicas y ciertos estrógenos sintéticos son capaces de estimular la fagocitosis siendo este efecto muy pronunciado. Basado en sus estudios Nicol a postulado que las hormonas estrogénicas son los estimulantes fisiológicos de la actividad fagocitaria.

Desgraciadamente estas sustancias no se han podido utilizar en la clínica por requerirse dosis muy elevadas para estimular la fagocitosis, dosis que producen efectos estrogénicos muy pronunciados;²² tienen efectos feminizantes y producen impotencia en el hombre y en la mujer producen trastornos en el ciclo menstrual pudiendo favorecer la producción de neoplasias uterinas y mamarias.

En un estudio muy amplio Nicol y colaboradores²² investigaron la acción de la tirotrofina hipofisiaria y de la tiroxina sobre la actividad fagocitaria y sobre el efecto fagocito-estimulante de la estrona. Observaron que ambas hormonas estimulan la actividad fagocitaria normal y aumentan la estimulación de la fagocitosis producida por la estrona. Aparentemente el efecto de la tirotrofina fue mayor que el de la tiroxina. La acción de la tirotrofina pudiera ser debida a una acción propia de la tirotrofina, al aumento en la secreción de las hormonas tiroideas calorigénicas como son la tiroxina y la 3, 5, 3' triyodotironina o a la combinación de ambos efectos.

En el estudio que se presenta se investigó la influencia del propil tiouracilo y del metil tiouracilo, sustancias que bloquean la síntesis de hormonas tiroideas calorigénicas, sobre la actividad fagocitaria tanto en ratones normales como en aquellos que recibieron dietil-estilbestrol para estimular la actividad fagocitaria. El bloqueo en la síntesis y secreción de estas hormonas produce un aumento en la secreción de la tirotrofina hipofisiaria. En caso de que el efecto de la tirotrofina hipofisiaria fuera debido exclusivamente a la estimulación de la síntesis y de la secreción de hormonas tiroideas calorigénicas, la administración de bloqueadores de la secreción tiroidea debería disminuir en forma importante la actividad fagocitaria, y sobre todo, debería reducir en forma pronunciada el efecto estimulante de los estrógenos.

II. MATERIAL Y METODO

En el estudio de la fagocitosis se han usado varias técnicas basadas en la captación por el sistema retículo endotelial de partículas coloidales inyectadas en la sangre circulante.

En este trabajo se usó la técnica de Biozzi, Halpern, Staffel y Benacerraf, modificada en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina. Esta modificación consiste en la toma de una sola muestra de sangre, tres minutos después de la administración intravenosa del carbón coloidal. Se utilizó este método en lugar de la determinación del tiempo de vida media ya que, de acuerdo con los estudios de Fred y Shore,¹⁴ la caída de la concentración del carbón coloidal en la sangre en función del tiempo es lineal de orden cero y no exponencial de primer orden dentro de un rango muy amplio de concentraciones. Al tomar una sola muestra era posible aumentar considerablemente el número de animales estudiados en un tiempo dado.

Se utilizó una preparación especial de carbón coloidal estable en el torrente sanguíneo cuyas partículas son bastante uniformes en tamaño, miden aproximadamente 250 Å. Esta suspensión se estabiliza mediante una pequeña cantidad de gelatina que se diluye a una concentración adecuada y que se inyecta por vía intravenosa. La inyección se tolera bien y el carbón es fijado en un 90% en las células de Von Kupffer,

del hígado y en un 10% por los macrófagos del bazo. La concentración sanguínea de carbón coloidal 3 minutos después de inyectados es una medida de la velocidad de desaparición del carbón coloidal y por tanto de la actividad fagocitaria.

Material:

1. Se usaron ratones machos, albinos de la capa de origen CF₁, del Departamento de Farmacología, con pesos comprendidos entre 16 y 34 gramos.

2. Una jeringa de tuberculina de plástico semitransparente de tipo desechable de la marca Becton-Dickinson.

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

4. Gasa y algodón.

5. Una parrilla eléctrica.

6. Heparina (Abbott) que contiene 1000 de unidades de heparina por milímetro. De esta solución se hace una dilución acuosa (1:3 v/v).

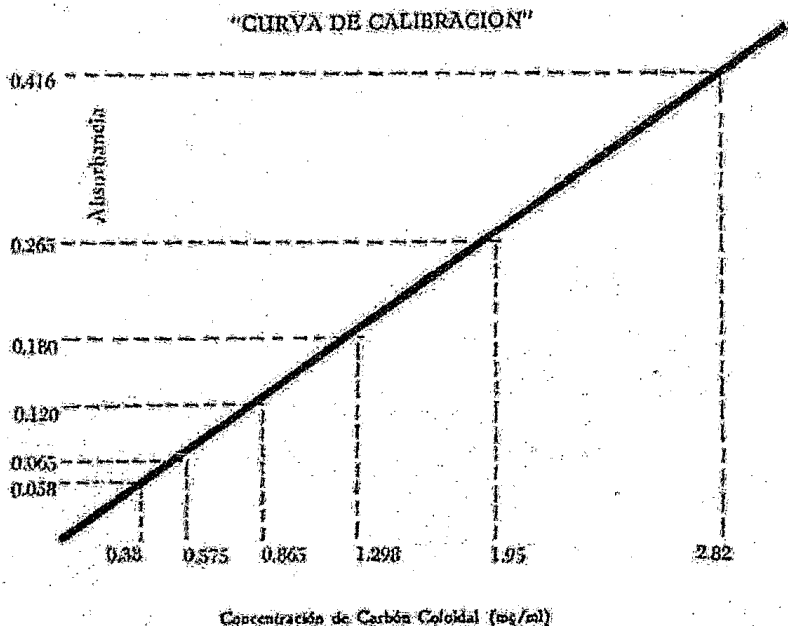
7. Tubos capilares de 20 microlitros de capacidad (Unopette) de los empleados para diluciones de sangre, de la marca Becton-Dickinson, desechables. Se emplearon dos capilares por cada animal. Estos capilares deben estar limpios, heparinizados y secos.

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

9. Cubas de plástico (Unopette, Becton-Dickinson N° 2705) que acompañan a los capilares utilizados para diluciones de sangre. Estas cubas originalmente contienen solución salina, la cual se desecha; las cubas se lavan con agua destilada, se secan y se llenan después con 4 mililitros de agua destilada y se colocan en una gradilla. Son necesarias dos cubas para cada animal utilizado.

10. Una suspensión de carbón coloidal N° C¹¹ 431 (Gunther Warner Warke) Hannover, Alemania, empleada de la manera siguiente: se tomaron aproximadamente 100 ml y se colocaron en tubos de nitrato de celulosa. Se centrifugaron a 3500 r.p.m. durante 15 minutos con el fin de separar las partículas grandes. Se tomaron por decantación 71 ml del sobrenadante que se midieron con probeta.

Por otra parte se disolvió un gramo de gelatina Difco en 29 ml de agua destilada caliente agregándose a los 71 ml de la suspensión obtenida anteriormente y se agitó para lograr una suspensión homogénea, la gelatina tiene por objeto estabilizar la suspensión de carbón coloidal.



Por último de la suspensión obtenida se tomó un ml y se efectuó una determinación gravimétrica de sólidos, que tuvo

ron habitualmente una concentración aproximada de 130 mg/ml, de los que 10 mg correspondían a la gelatina, y 120 al carbón coloidal. Se determinó el pH que fue de 7.35 a 7.40.

La suspensión de carbón coloidal así preparada se mantuvo refrigerada hasta el momento de usarse; entonces se calentó a baño maría, agitando constantemente con el fin de licuar la gelatina: se tomó la cantidad que iba a ser utilizada en el experimento y se efectuó una curva de calibración con diferentes concentraciones de carbón coloidal, que se diluyeron con agua destilada en la misma proporción que las muestras de sangre de los animales inyectados con carbón coloidal. 20 μ l (microlitros) se agregaron a 4 ml de agua destilada (dilución 1:200). Dentro del rango de concentraciones experimentales, se obtuvo una relación lineal entre las absorbancias y la concentración de carbón coloidal, véase figura 1. El factor de conversión de absorbancias a concentración de carbón coloidal en mg por ml varió alrededor de 7.4.

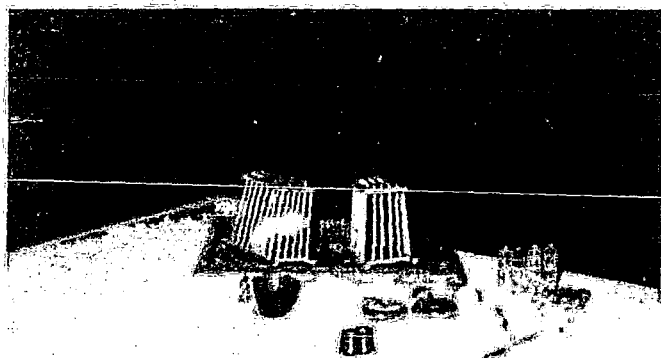


Figura 1. Material.

La dosis inyectada de carbón coloidal fue de 40 mg por 100 gr de peso corporal, dosis que permitía detectar claramente el carbón coloidal en la sangre tres minutos después de inyectada por vía intravenosa.

La velocidad con que desaparecen las partículas de carbón coloidal del torrente circulatorio dependen de la actividad fagocitaria del sistema retículo endolial y la concentración de carbón coloidal a los tres minutos de la inyección puede ser utilizada para medir la magnitud de esta actividad.

11. Dos cronómetros, que sirven para indicar el tiempo en que debe tomarse la muestra después de aplicarse la dosis de carbón coloidal.

12. Un fotolorímetro, Carl Zeiss modelo ELKO III N° 37375 con filtro verde S49E, lámpara de tungsteno y cubetas de vidrio de 4 ml de capacidad.

13. Solución de Dietilestilbestrol (DEB) en aceite de maíz. La concentración usada fue de 10 mg por ml de aceite.

14. Solución de propil tiouracilo y metil tiouracilo en solución salina. La concentración usada fue de 0.5 mg por ml de solución salina.

15. Aceite de maíz de la marca Mazola sirvió como solvente.

16. Solución salina usada como solvente.

Se hicieron curvas de calibración con cantidades adecuadas de la suspensión de carbón coloidal que se agregaron a una mezcla de sangre heparinizada de ratón.

III. METODO

Se pesaron y se marcaron los animales haciendo pequeñas muescas en los bordes de las orejas. Se distribuyeron los animales en grupos de forma que éstos fueron semejantes en lo que respecta a pesos de los animales que forman los grupos.

Se ordenaron en forma creciente o decreciente de pesos según el ejemplo:

Nº	Peso en gr
3	21
6	21
8	21
13	21
4	22
15	22
5	22
11	23
7	24
12	24
9	25
14	25
2	26
16	26
1	27
10	27

Se distribuyeron los ratones en grupos de acuerdo con las flechas del diagrama siguiente (se tomaron como ejemplo 4 lotes):

Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4
3	6	8	13
11	5	15	4
7	12	9	14
10	1	16	2

Esto permitió obtener grupos balanceados de ratones con relación a su peso corporal y con pesos promedios semejantes, como se puede observar en la siguiente tabla:

Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4
21	21	21	21
23	23	22	22
24	24	25	25
27	27	26	26
—	—	—	—
95	95	94	94
$\bar{Y} = 23.7$	$\bar{Y} = 23.7$	$\bar{Y} = 23.6$	$\bar{Y} = 23.6$

El propósito de este procedimiento es lograr una homogeneidad entre los grupos formados, de acuerdo con el peso corporal de los animales para que los grupos sean comparables.

En seguida se aplicó el tratamiento, correspondiente a cada grupo.

Los grupos de ratones en distintas jaulas tuvieron libre acceso al agua y al alimento, durante el experimento.

Los animales se pesaron diariamente para administrar a cada grupo la dosis proporcional a su peso corporal.

Al terminar el período de tratamiento se determinó la actividad fagocitaria de cada ratón empleando la técnica que se describe a continuación:

a) Se tomó al ratón y se envolvió en una gasa dejando la cola libre y se le hizo una pequeña incisión con una navaja de afeitar. Se absorbió la sangre con un tubo capilar de 20 microlitros de capacidad de los descritos anteriormente y la muestra (blanco) se depositó en una cubeta de plástico que contenía agua destilada (4 ml). El agua destilada sirvió tanto para diluir la muestra de sangre, como para hemolizarla, para poder determinar su absorbancia en el fotocolorímetro. Esta muestra tomada antes de la inyección de carbón coloidal sirvió de blanco, o sea con ella se ajustó el colorímetro al cero de absorbancia.

b) Se descubrió al ratón y se le sujetó por la parte posterior de la cabeza con el fin de inmovilizarlo y así poder aplicarle la inyección de carbón coloidal.

c) Se inyectó al ratón en el plexo venoso retroorbitario para lo cual se introdujo la aguja entre el ojo y la pared orbitaria interna.

La dosis de carbón coloidal se calculó según la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis} = \frac{\text{Peso del ratón en gr} \times 1 \text{ ml}}{100 \text{ gr}}$$

La dosis utilizada es considerablemente mayor a las utilizadas por otros autores (8 mg/100 y 16 mg/100) ya que aparentemente los ratones de nuestra colonia tienen una actividad fagocitaria mayor.

d) Inmediatamente después de que se inyectó el carbón coloidal se puso a funcionar el cronómetro y mientras transcurría el tiempo deseado, se dejó al ratón en una rejilla a mane-

ra de jaula donde se pudo mover; a los dos minutos de inyectado el carbón coloidal se envolvió al ratón y se le hizo otra incisión en la cola en una vena diferente a la primera de donde se había tomado el blanco, para evitar la formación de coágulo y se tomó 3 minutos después de la inyección la muestra de sangre (20 microlitros).

e) A la muestra así obtenida se le diluyó en 4 ml de agua destilada que hemolizó los glóbulos rojos. Se determinó su absorbancia en el fotocolorímetro usando para ello una lámpara de tungsteno y un filtro verde que permite el paso de la luz a 490 milimicras, después de ajustar la absorbancia a cero con la muestra inicial (blanco).

f) Estas operaciones se repitieron con cada uno de los ratones, se hizo la prueba con un ratón de cada lote antes de que el segundo ratón fuera sometido a la prueba, siguiendo un orden semejante al utilizado para distribuir los ratones en diferentes grupos. Esto asegura que cualquier factor que actúe sobre la fagocitosis, como por ejemplo la hora del día, lo hará en la misma forma sobre todos los grupos y no afectará los resultados obtenidos.

Para trabajar en condiciones óptimas que permitan hacer un gran número de determinaciones, es conveniente trabajar con un equipo constituido por cuatro personas. Una de ellas debe sacar los ratones de sus jaulas y anotar en una libreta le número correspondiente al ratón.

La segunda debe ir envolviendo los ratones en una gasa y efectuará la incisión en la cola para la toma de la muestra testigo. La tercera persona debe tomar la muestra con el capilar y aplicar la inyección de carbón coloidal.

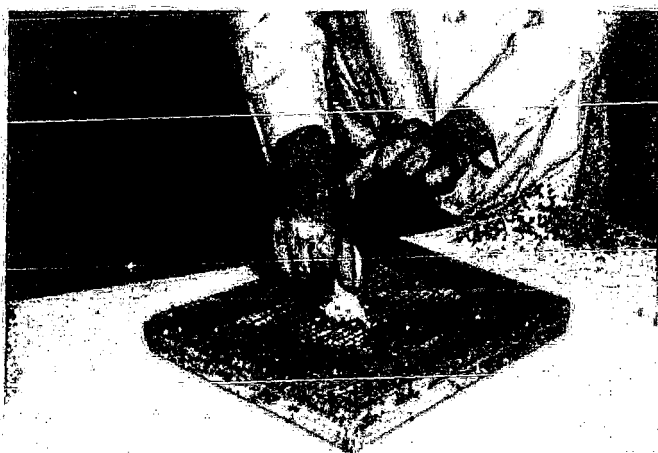
Por último la cuarta persona hace las lecturas en el fotocolorímetro y anota los resultados.

De esta manera las personas que realizaron el experimento ignoran el tratamiento que recibió cada uno de los ratones

o sea el experimento se lleva a cabo en forma ciega para evitar los factores psicológicos que pueden influir en los resultados.



Toma de la muestra.

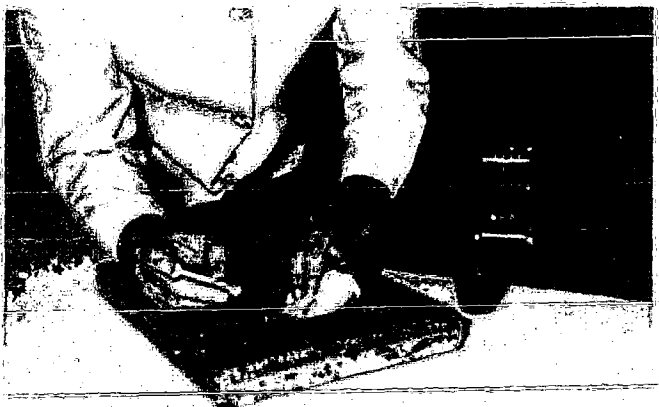


Forma de sujetar al ratón.



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

En cada experimento antes de comparar los promedios se comparan las varianzas (prueba de F) para ver si son homogéneas. Cuando las varianzas son homogéneas se comparan los valores promedio de un grupo tratado con su grupo testigo mediante la prueba de "t" de Stundet-Fisher. En los casos en que las varianzas resultaron heterogéneas se utilizó la modificación de Cochran en la prueba de "t".



Inyección en el plexo retroorbitario.

IV. RESULTADOS

En el primer experimento se emplearon 34 animales de un peso promedio de 26 ± 1.3 gr que se distribuyeron en 4 grupos, con pesos corporales balanceados (véase método); al primer grupo se le trató con propil tiouracilo (10mg/kg día) disuelto en solución salina (0.5mg/Kg día) durante 7 días y los 3 últimos días recibieron además dietilestilbestrol (DEB) (100mg/Kg día) disuelto en aceite de maíz (10mg de DEB/ml). El segundo grupo sirvió de testigo y se le trató durante 7 días con propil tiouracilo (10mg/Kg día) disuelto en solución salina (0.5 mg/ml) y además con aceite de maíz (10ml/Kg día) durante los últimos 3 días. Al tercer grupo se le trató con solución salina (20ml/Kg día) durante 7 días y DEB (100mg/Kg día) disuelto en aceite (100mg de DEB/ml) durante los últimos 3 días. Este grupo sirvió de testigo para estimar la actividad fagocitaria en ratones tratados con DEB y los solventes. El cuarto grupo fue tratado durante 7 días con solución salina (20ml/Kg día) y los días 5, 6 y 7 con aceite de maíz (10ml/Kg día). Este grupo tratado solamente con los solventes aceite y solución salina nos sirvió de testigo. Estas sustancias se aplicaron en inyecciones subcutáneas en regiones diferentes cada una. El tratamiento duró 7 días y el octavo día se determinó la actividad fagocitaria en la forma descrita (método).

La actividad fagocitaria del grupo tratado con propil tiouracilo y aceite fue mayor que la del grupo (IV) que recibió

sólo los solventes, como puede apreciarse por la concentración de carbón coloidal que fue menor en un 31% en el grupo que recibió propil tiuracilo que en el grupo testigo (IV), tratado con solución salina y aceite. Sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($P > 0.3$). La actividad fagocitaria de los animales tratados con propil tiouracilo y DEB fue mayor que la del grupo testigo tratado con propil tiouracilo y aceite, esto se comprueba al comparar las concentraciones sanguíneas de carbón coloidal en ambos grupos; el grupo tratado con propil tiuracilo y DEB presentó una concentración de 0.68 ± 0.5 mg/ml ($n=9$) y el tratado con propil tiouracilo y aceite una concentración de 1.5 ± 0.26 mg/ml ($n=9$). Se observó una diferencia en la concentración de carbón coloidal de 53% siendo dicha diferencia significativa ($P < 0.02$). La concentración de carbón coloidal del grupo de animales tratados con solución salina y DEB fue menor en un 81% a la del grupo testigo tratado con solución salina y aceite. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($P < 0.02$) y muestra la pronunciada estimulación de la fagocitosis producida por el DEB.

El diseño del segundo experimento fue semejante al primero, excepto que se utilizó como agente antitiroideo el metil tiouracilo en lugar del propil tiouracilo.

Se emplearon 34 ratones de un peso promedio de 29 ± 2.5 gr que se distribuyeron en 4 grupos, con pesos corporales comparables; al primer grupo se le trató con metil tiouracilo (10mg/Kg/día) durante 7 días y recibieron además DEB (100mg/Kg/día) disuelto en aceite de maíz (10mg de DEB/ml) durante los últimos 3 días. El segundo grupo sirvió de testigo y se le trató durante 7 días con metil tiouracilo (10mg/Kg/día) disuelto en solución salina (0.5mg de metil tiuracilo/ml) y con aceite de maíz (10ml/Kg/día) durante los últimos 3 días. Al tercer grupo se le trató con solución salina (20ml/Kg/día) durante 7 días y DEB (100mg/Kg/día) disuelto en

aceite (10mg de DEB/ml) durante los últimos 3 días, este grupo sirvió de testigo para estimar la actividad fagocitaria, en ratones tratados con DEB y los solventes. El cuarto grupo que sirvió como testigo recibió solamente los solventes (solución salina y aceite de maíz); fue tratado con solución salina (20ml/Kg día) durante 7 días y aceite de maíz (10mg/Kg día) durante los últimos 3 días. Estas sustancias se aplicaron en inyecciones subcutáneas en regiones separadas. El tratamiento duró 7 días y el octavo día se determinó la actividad fagocitaria en la forma descrita (método).

La actividad fagocitaria del grupo tratado con metil tiouracilo y aceite fue mayor que la del grupo (IV) que recibió sólo los solventes como puede apreciarse; la concentración de carbón coloidal fue menor en un 24% en el grupo que recibió metil tiouracilo que el grupo testigo (IV), tratado con solución salina y aceite. Sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($P > 0.1$). La actividad fagocitaria de los animales tratados con metil tiouracilo y DEB fue mayor que la del grupo testigo tratado con metil tiouracilo y aceite, esto se comprueba al comparar las concentraciones de carbón coloidal medias de ambos grupos; el grupo tratado con metil tiouracilo y DEB presentó una concentración de 2.1 ± 0.35 mg/ml ($n=10$). La diferencia en la concentración de carbón coloidal es de 63% siendo dicho efecto significativo ($P < 0.02$). Al comparar la actividad fagocitaria del grupo tratado con solución salina y aceite con el grupo de animales tratados con solución salina y DEB, se puede ver que el grupo tratado con solución salina y DEB presentó una actividad fagocitaria aumentada en un 61% y esta diferencia fue estadísticamente significativa.

En ambos experimentos se observó una marcada estimulación de la actividad fagocitaria en ratones tratados con los antitiroideos como resultado del tratamiento con DEB. Dicha estimulación fue un poco menor en los animales tratados con propil tiouracilo con relación a los animales tratados solamente con DEB y no hubo diferencia en los ratones que recibieron metil tiouracilo.

Grupo	Dosis	Peso promedio en gramos $\pm$ error tipo	N	Concentración de carbón coloidal en mg/ml de sangre	Grupo con que se compara	Cambio en porcentaje	P
	Propil Tiouracilo 10 mg/Kg	27 $\pm$ 2.6	9	0.68 $\pm$ 0.15	II	-53	0.02
					IV	-68	0.05
I	DEB 100 mg/Kg						
	Propil Tiouracilo 10 mg/Kg	24 $\pm$ 1.2	9	1.5 $\pm$ 0.26	IV	-31	0.3
II	Aceite 10 ml/Kg						
	Solución Salina 20 ml/Kg	24 $\pm$ 1.3	8	0.36 $\pm$ 0.11	IV	-81	0.02
III	DEB 100 mg/Kg						
	Solución Salina 20 ml/Kg	26 $\pm$ 1.3	8	1.9 $\pm$ 0.52	—	—	—
IV	Aceite 10 ml/Kg						

Grupo	Dosis	Peso promedio en gramos $\pm$ error tipo	N	Concentración de carbono coloidal en mg/ml de sangre	Grupo con que se compara	Cambio en potencial	p
I	Metil Tiouracilo 10 mg/Kg	29 $\pm$ 1.9	9	0.78 $\pm$ 0.12	II	-63	0.02
	DEB 100 mg/Kg				III	20	0.4
II	Metil Tiouracilo 10 mg/Kg	29 $\pm$ 1.2	10	2.1 $\pm$ 0.35	IV	24	0.10
	Acetate 10 ml/Kg						
III	Solución Salina 20 ml/Kg	28 $\pm$ 0.77	10	0.59 $\pm$ 0.081	IV	-61	0.01
	DEB 100 mg/Kg						
IV	Solución Salina 20 ml/Kg	28 $\pm$ 0.85	9	1.6 $\pm$ 0.28	—	—	—
	Acetate 10 ml/Kg						

V. DISCUSION Y CONCLUSIONES

1. Efecto de los antitiroideos sobre la actividad fagocitaria.

La administración de propil tiouracilo o de metil tiouracilo durante una semana a la dosis de 10 mg/Kg/día no produjo cambios estadísticamente significativos en la actividad fagocitaria. El metil tiouracilo, produce una disminución no significativa de la actividad fagocitaria mientras que el propil tiouracilo produce un aumento en esta actividad que tampoco fue significativo.

2. La influencia de los antitiroideos sobre la estimulación de la fagocitosis producida por dietilestilbestrol.

La administración de propil tiouracilo o de metil tiouracilo no interfirieron con la estimulación de la fagocitosis producida por dietilestilbestrol aunque la estimulación fue ligeramente menor en los animales tratados con los antitiroideos la diferencia no fue estadísticamente significativa. Estos resultados no son incompatibles con la hipótesis de que la tirotrófina hipofisaria pudiera tener un efecto directo sobre la actividad fagocitaria y sobre la respuesta fagocitaria a la administración de estrógenos, independientemente del aumento de secreción de hormonas tiroideas que produce. Sin embargo conclusiones definitivas a este respecto podrán obtenerse sólo cuando se lleven a cabo estudios con tirotrófina en animales a los que se les haya extirpado totalmente la tiroides.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BENACERRAF B.
Functions of the Kuffer Cell.
En: *The Liver Morphology, Biochemistry Physiology*, 13 11. Ed.
Reville Ch. Academic Press London (1964).
2. BIOZZI G., HALPERN B. N., BILBY D., STAFFELD C., BENACERRAF B.
y MORTON D.
Estrogènes et Fonction Phagocytaire du Systeme Reticulo endothelial
(S. R. K.).
Societe de Biologie, 1326-2331
Paris, 1937.
3. BOUS L., KESSEL R. W. I., PRITE G.
The Action of Some Natural Substances on the Reticulo endothelial
System.
En: *The Reticulo Endothelial System and Atherosclerosis*, I, 197-202.
Ed. Di Luzio N. R. y Paolotti R.
Plenum Press, N. Y., 1967.
4. BOYD, W. C.
Fundamentals of Immunology
Interscience Publishers, John Wiley & Sons, Inc.
U.S.A. (1966), 9-19.
5. CARPENTER, P. L.
Immunology and Serology
Ed. W. B. Saunders Co, Philadelphia (1965), 296-316.
6. COCHRAN W. G.
Biometrika, 36, 290, (1949)
Ed: Snedecor G. N. y Cochran W. G.
Statistical Methods, 6a. Ed. 144-149.
Iowa State University Press, Ames, Iowa (1957).
7. CHEALMONT, M.
Le Systeme Histocytaire du Reticulo-endothelial
Biol. Reus, Cambridge Phil. soc., 23 267-267, (1948).

8. DI CARLO, J. F., BEACH L. V., HAYNESS J. I., SILVER J. N. y STEINATZ G. B.
Effect of Hypophysectomy upon Phagocytosis in the Mouse.
Endocrinology, 73, 170-173, (1963).
9. DI LUZIO N. R. AND BIGGT S. J.
The Development of Lipid Emulsion for Measurement of Reticulo Endothelial System and Function.
J. of the Reticulo Endothelial Society. 1, 136 (1964).
10. DRILL.
Farmacologia en Medicina.
Ed. McGraw-Hill Book Company, New York (1965)
1146-1155.
11. DORSON, E. L. AND JONES, H. B.
The Behavior of intravenously injected particulate material.
Acta Med. And., 145 Suppl. 273, 1-17, (1951).
12. FLEMING B. P. K.
Pharmacological Stimulation and Depression of the Phagocytic Function of the RES.
En: *The Reticulo Endothelial System and Atherosclerosis*
188-196. Ed. Di Luzio N. R., y Paoletti R. Plenum Press, N. Y., 1967.
13. FOLEY G. E. y AYCOCK W. L.
The Effect of stilbestrol on Experimental Streptococcal Infection in Mice.
Endocrinology, 35, 139 (1944).
14. FRED, R. K. OF M. L. SHORE.
Application of a Mathematical Model to the Study of RES Phagocytosis in Mice en the Reticulo Endothelial System and Atherosclerosis.
págs. 1-17. Eds. N. R. Di Luzio y R. Paoletti
Plenum Press, N. York, 1967.
15. HALPERN B. N., BIOZZI B., NICOL T., BILBEN D. L. J.
Effect of Experimental Obstruction on the Phagocytic Activity of Reticulo Endothelial System.
Nature, 1180, 503-505 (1957).
16. HELLER H. J., MEIER R. M. ZUCKER R. y MAST G. N.
The Effect of Natural and Synthetic Estrogens of the Reticulo-Endothelial System Function.
Endocrinology, 61, 235-241, 1957.
17. HILLER H. J.
Pharmacologic Stimulation and Inhibition of the Phagocytic Function of the Reticulo-endothelial System.
En: *Pharmacology of the R. E. S. A*

Symposium, 43-51.
 Ed: Halpern B. N. Blackwell Scientific Publications
 Oxford, England, 1957.

18. JADRESIC A.
Endocrinologia Fundamentos Clinicos. 56-59.
 Ed. de la Universidad de Chile, Santiago de Chile (1968).
19. MENDOZA P. N., GAMBOA E. F., COVARRUBIAS E. B., VEGA F. G.
 Y MANDORI J. J.
Un Método Rápido para medir la Actividad Fagocitaria.
 Depto. de Farmacología de la Fac. de Medicina de la
 U. N. A. M. (1969).
20. NICOL T., BILBEY D.L.S., CHARLES I.M., CORDINGLEY J.L. Y VERMON-ROBERTS B.
Oestrogen: The Natural Stimulant of Body Defence
J. Endocrin., 30, 288-291 Great Britain (1964)
21. NICOL T., QUANTOCK D. C. Y VERMON-ROBERTS B.
The Effects of Steroid Hormones on local and General Reticulo-endothelial Activity: Relation of Steroid Hormones Structure to Function.
 En: *The Reticulo-endothelial System and Atherosclerosis.*
 Ed. Di Luzzio N. R. y Paletti R. Plenum Press, New York, 1967.
22. NICOL T., VERMON-ROBERTS B. Y QUANTOCK D. C.
The influence of various Hormones on the Reticulo-endothelial System: Endocrine Control of Body Defence.
J. Endocrin., 33, 365-368, Great Britain (1965).
23. NICOL T., Mc. KELVIE P., DRUCE C. G.
Phagocytic Activity of the Reticulo endothelial System Nature 190, 418-419, (1961).
24. NICOL T., DRUCE C. Y WARE C. G.
Effect of Some Aromatic Hydroxy Compound on the Phagocytic Activity of the Reticulo-endothelial System.
Nature, 187, 422-423, (1960).
25. NICOL T., BILBEY D.L.S.
The Effect of various Steroids on the Phagocytic Activity of the Reticulo-endothelial System.
 En: *Reticulo-endothelial Structure and Function*, 301-320.
 Heller J. H. the Ronald Press so, New York (1960) 25.
26. NICOL T., BILBEY D.L.S. DRUCE C.G.
Response of the R.E.S. to Stimulation with Oestrogenes
Nature, 182, 982-983, (1961).

27. NICOL T. WARE C. C.
Minimum Dose of Diethyl-Stilboestrol Required to Stimulate the Phagocytic Activity of the Reticulo-endothelial System Nature.
185, 42-43, (1960).
28. NICOL T. y BILBEY D.L.S.
Reversal by Diethyl-Stilboestrol of the Depressant Effect of Cortisone on the Phagocytic Activity of Reticulo-endothelial System.
Nature, 179, 1137-1138 (1957).
29. NICOL T., y HELMY I.D.
Influence of Oestrogenic Hormones on the Reticulo-endothelial System in the Guinea Pig.
Nature, 167, 199-200, (1951).
30. NICOL T., VERNON ROBERTS B., y QUANTOCK D.C.
The Effects of Oestrogen: Androgen Interaction of the Reticulo-endothelial System and Reproduction tract.
J. Endocrin., 37, 17-21, (1967).
31. POTHL D.O., KALISKI S.R.
Estrogen Therapy of Genia Capitis
Arch. Dermatol and Philol., 45, 121-1128 (1942).
32. STUART A.E.
Techniques for the Study of Phagocytic
Hand book of Experimental Immunology, 1034-1053.
Blackwell Scientific Publications Oxford, England, (1967).
33. VON HAAM E., y ROSENFELD I.
The Effect of the Various Sex Hormones Infections in Mice.
J. Infectious Diseases 70, 243-247 (1942).
34. WARE C. C. y NICOL T.
Duration of Stimulation of Phagocytic Activity of the Reticulo-endothelial System after Cessation of Treatment With Diethyl-Stilboestrol
Nature, 186, 974-975, (1960).
35. ZENTILLA C. B. A.
Acción de diversos Estrógenos sobre la Fagocitosis.
Tesis Facultad de Química de la U.N.A.M. (1969).