

03068



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Colegio de Ciencias y Humanidades
Unidad Académica de los Ciclos Profesional
y de Posgrado
Instituto de Investigaciones Biomédicas

REGULACION NEUROENDOCRINA DEL NUMERO DE
EOSINOFILOS CIRCULANTES. PARTICIPACION DE LOS
QUIMIORRECEPTORES AORTICOS Y CAROTIDEOS, HIPO-
FISIS, MEDULA SUPRARRENAL Y PULMONES.

T E S I S

Que para optar al grado de:
MAESTRA EN CIENCIAS FISIOLÓGICAS
p r e s e n t a

MA. DEL SOCORRO RETANA MARQUEZ

México, D. F.

TESIS CON
FALDA DE ORIGEN

1987



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 está 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.

RESUMEN

La disminución del número de eosinófilos circulantes o eosinopenia en respuesta a la glucosa, la insulina, la adrenalina y los glucocorticoides parece indicar que estas células tienen cierta relación funcional con la homeostasis de la glucosa, y es probable que los mecanismos que regulan la glucemia modulen también el número de eosinófilos circulantes. En este trabajo se estudia uno de los mecanismos neuroendócrinos que intervienen en la regulación de la cantidad de eosinófilos en la sangre.

Para estudiar el componente aferente de este mecanismo, en ratas normales se estimularon los quimiorreceptores de los cuerpos aórticos y carotídeos con 15 $\mu\text{g}/100\text{g}$ de NaCN en la vena yugular externa y el resultado fue la disminución de la cantidad de eosinófilos circulantes (45%). Esta eosinopenia se observa ya a los 30 segundos, alcanza su valor mínimo a los 32 minutos y a los 64 minutos el número de eosinófilos regresa a su nivel inicial. La denervación de los quimiorreceptores carotídeos y aórticos, seccionando los nervios de Hering y los nervios depresores respectivamente, elimina la respuesta eosinopénica. La estimulación eléctrica del cabo central del nervio de Hering causa eosinopenia similar a la que se obtiene con la inyección del cianuro. Estos resultados muestran que los quimiorreceptores aórticos y carotídeos y sus nervios aferentes constituyen el componente aferente del mecanismo neuroendócrino que regula la cantidad de eosinófilos en la sangre.

Para estudiar el componente eferente de este mecanismo, se estimularon los quimiorreceptores con microdosis de cianuro en ratas con hipofisectomía total y no se observó respuesta eosinopénica. En ratas con hipófisis intacta pero sin glándulas suprarrenales también se elimina la respuesta eosinopénica. En ratas con adrenales denervadas persiste esta respuesta eosinopénica a la estimulación de los quimiorreceptores. Estos resultados muestran que los nervios aórticos y carotídeos llevan señales nerviosas al hipotálamo y éste, a través de la hipófisis, estimula a la médula suprarrenal para que secrete adrenalina, pues en ratas hipofisectomizadas y en ratas con adrenalectomía bilateral la inyección de adrenalina (5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) causa eosinopenia semejante a la obtenida con la estimulación de los quimiorreceptores en ratas normales.

En el estudio de la vía eferente, el análisis de las diferencias arteriovenosas en la cantidad de eosinófilos muestra que el bazo libera eosinófilos hacia la circulación; en el hígado no se modifica la diferencia arteriovenosa y que el pulmón retiene eosinófilos de la circulación periférica cuando se estimulan los quimiorreceptores y cuando se inyecta adrenalina. Esto se confirma con las preparaciones histológicas de pulmón.

INDICE

	PAG.
INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	4
Los eosinófilos y la glucosa.....	4
Los eosinófilos y las hormonas.....	5
Efecto eosinopénico de la insulina.....	6
Efecto eosinopénico de los glucocorticoides.....	8
Efecto eosinopénico de la adrenalina.....	12
Planteamiento del problema.....	16
MATERIAL Y METODOS.....	20
Animales experimentales.....	20
Diseño experimental.....	20
Drogas.....	23
Procedimientos quirúrgicos.....	23
Colocación de catéteres.....	23
Denervación de quimiorreceptores.....	23
Estimulación eléctrica del nervio de Hering.....	25
Adrenalectomía bilateral.....	26
Denervación de las glándulas suprarrenales.....	27
Hipofisectomía total.....	28
Cuenta de eosinófilos.....	30
Procedimientos histológicos.....	32
Métodos estadísticos.....	33
RESULTADOS.....	34
Estudio de las vías aferentes.....	34
Estudio de las vías eferentes.....	38
Destino de los eosinófilos que son retirados de la circulación. Diferencias arteriovenosas.....	47
Bazo.....	47
Hígado.....	49
Pulmones.....	49
Análisis histológico.....	53
DISCUSION.....	58
REFERENCIAS.....	76
APENDICE I.....	88
APENDICE II.....	90

INTRODUCCION

Los eosinófilos son un grupo de leucocitos polimorfonucleares que contienen en su citoplasma gránulos afines a la eosina; de ahí su nombre (Erich.1879). En los organismos adultos, la mayoría de los eosinófilos se forman en la médula ósea, aunque en el bazo también existe cierto grado de eosinopoyesis (Hudson,1960; Foot,1965). En la rata adulta, el tiempo de maduración de estas células es de 58 horas, de ahí pasan a la sangre, donde su vida media es de 8 a 12 horas (Foot, 1963; 1965; Mahmoud,1980). Posteriormente migran hacia los tejidos donde su vida media es de 22 horas (Foot,1965). El estímulo para movilizar eosinófilos de la médula ósea parece depender de un "factor liberador de eosinófilos" que es secretado por los linfocitos y cuya estructura química aún se desconoce (Mahmoud,1980).

La capacidad de los gránulos eosinofílicos para teñirse los hace fácilmente identificables y ha permitido investigar la relación de estas células con diferentes estados patológicos. Así, se ha observado que durante algunas reacciones alérgicas, inflamaciones, infecciones y parasitosis, el número de eosinófilos aumenta en la sangre (eosinofilia) y en los tejidos afectados. Por esto, se puede concluir que los eosinófilos participan en estos procesos inmunológicos (Bass y Phil,1979).

Se ha dicho que los eosinófilos forman parte de los elementos celulares de defensa del huésped, pues son capaces de destruir larvas de algunos helmintos y protozoarios in vitro.

El eosinófilo se adhiere a la cutícula del parásito, se degranula y libera entonces una proteína llamada "Proteína mayor y básica", a través de la cual se produce el daño al parásito (Wladislawosky-Waserman y Frigas, 1982; Butterworth y cols., 1975; Kasura y Grove, 1978; Villalta y Kierzenbaum, 1984). También pueden fagocitar complejos antígeno-anticuerpo y bacterias (Berrety y Cormane, 1978; Martínez-Cairo y cols., 1978); sin embargo, su capacidad para fagocitar y destruir bacterias es pobre comparada con la de los neutrófilos (Yasdanbakhsh y cols., 1986).

Se sabe también que los eosinófilos son capaces de reducir la formación local de trombos y de desactivar a la histamina liberada por las células cebadas; así reducen la respuesta inflamatoria inducida en una reacción de hipersensibilidad inmediata y minimizan el daño a los tejidos durante las respuestas alérgicas (Berrety y Cormane, 1978). Sin embargo, aún es tema de controversia si el papel de los eosinófilos es ayudar en la destrucción del agente patógeno, amplificando así la respuesta inmunológica, o bien minimizar el daño a los tejidos, contrarrestando así la respuesta inmunológica, o ambos.

Además de los procesos inmunológicos, los eosinófilos también están relacionados con otros procesos fisiológicos: se ha visto que el número de estas células en la sangre disminuye (eosinopenia) cuando la concentración de glucosa sanguínea (glucemia) aumenta, y después del ejercicio muscular (Thorn y cols., 1953; Weber, 1971; Keeney, 1960). Esta diversidad de procesos fisiológicos en los que están involucrados los eosinófilos

nófilos ha contribuido a que en la actualidad aún se desconozca la o las funciones que estas células desempeñan en el organismo.

Otro aspecto importante dentro del estudio de los eosinófilos, y que es el motivo de estudio de este trabajo, es la regulación de la cantidad de estos granulocitos en la sangre. Aunque todavía no están bien comprendidos los mecanismos fisiológicos que regulan el número de eosinófilos circulantes, hay evidencias de que estas células sanguíneas están sometidas a control hormonal. Así, se ha reportado que la insulina, la adrenalina y los glucocorticoides causan eosinopenia (Perlmutter y Mufson, 1951; Thorn y cols., 1948; Recant y cols., 1950). Estas hormonas intervienen también en la regulación de la glucemia, lo que sugiere la posibilidad de que los eosinófilos estén relacionados con la homeostasis de la glucosa. Si esto es así, es probable que los mecanismos neuroendócrinos que regulan la glucemia modulen también el número de eosinófilos circulantes.

Los estudios de Alvarez-Buylla (1981) han demostrado la participación de los quimiorreceptores aórticos (localizados en el arco aórtico) y los carotídeos (localizados en la bifurcación de la arteria carótida común en interna y externa) en la regulación de la glucemia. Con base en estos estudios y considerando que los eosinófilos tienen posible relación con la glucemia, en esta tesis se estudia la intervención de dichos quimiorreceptores como parte de la vía aferente del meca

nismo neuroendócrino que regula el número de eosinófilos circulantes. También se estudia la participación de la hipófisis y de la adrenalina secretada por la médula suprarrenal, así como de los pulmones, el hígado y el bazo como parte de la vía eferente de este mecanismo regulador.

ANTECEDENTES

Los eosinófilos y la glucosa

Diversos estudios muestran la existencia de una relación inversa entre la concentración de glucosa en la sangre y el número de eosinófilos circulantes. En 1950, Dury observó eosinopenia después de administrar glucosa directamente en el estómago de ratas anestesiadas. De manera similar, Goldraij y Alvarez-Buylla (1971) encontraron que el número de eosinófilos circulantes disminuye después de la administración intravenosa de glucosa en gatos. Observaron también que el efecto eosinopénico de la glucosa desaparece si el animal es vagotomizado o pancreatectomizado, por lo que estos autores propusieron que la insulina pancreática es el mediador del efecto eosinopénico de la glucosa.

En 1982, Cosson y colaboradores reportaron que el número de eosinófilos circulantes disminuye durante la prueba oral de tolerancia a la glucosa. Estos autores observaron que la eosinopenia fue más marcada en las personas normales que en

las diabéticas. Tomando en cuenta que el páncreas de los sujetos diabéticos secreta menos insulina que el de las personas normales, estas observaciones apoyan la conclusión de Goldraj y Alvarez-Buylla (1971) de que la insulina es el mediador de la respuesta eosinopénica a la glucosa.

Por lo anterior, se puede pensar que, si existe relación funcional entre la glucemia y el número de eosinófilos circulantes, es posible que cualquier factor, ya sea hormonal o nervioso, que afecte a la glucemia puede modificar el número de eosinófilos circulantes. Respecto a esto, existen estudios que muestran la relación de los eosinófilos con las hormonas que intervienen en la regulación de la glucemia, concretamente la insulina, la adrenalina y los glucocorticoides.

Los eosinófilos y las hormonas

Se ha observado que el número de eosinófilos circulantes disminuye cuando se administra insulina, adrenalina o glucocorticoides. Como se sabe, estas hormonas intervienen en la homeostasis de la glucosa, por lo que hablaremos primero de su función en dicho proceso.

La insulina es una hormona proteica que se sintetiza en las células beta de los islotes de Langerhans, en el páncreas. El estímulo fisiológico para que se libere la insulina es el aumento de la glucosa sanguínea (Gerich y cols., 1976). Uno de los principales efectos de la insulina es facilitar el transporte de glucosa hacia el interior de las células (Levine,

1966). En el hígado, esta hormona favorece la síntesis de glucógeno (glucogénesis) y así la concentración de glucosa en la sangre disminuye (Hedekov, 1980).

Cuando la glucemia disminuye, la médula suprarrenal libera adrenalina (Lewis, 1975). Esta hormona es una monoamina que estimula la degradación de glucógeno en el hígado (glucogenólisis) para liberar así glucosa a la sangre, y de esta forma se eleva la glucemia (Himms-Hagen, 1967).

La disminución de la glucemia estimula también la liberación de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por la hipófisis. Esta hormona estimula la síntesis y secreción de glucocorticoides en la corteza suprarrenal (Haynes, 1958). Los glucocorticoides estimulan la formación de glucosa a partir de grasas y proteínas (gluconeogénesis) en el tejido adiposo y en el hígado, aumentando la concentración de glucosa en la sangre (Yates y cols., 1969).

Efecto eosinopéxico de la insulina

El número de eosinófilos circulantes disminuye con la infusión intravenosa de insulina (Godlowski, 1948) o con la inyección de esta hormona por vía subcutánea en seres humanos (Perlmutter y Mufson, 1951) o en ratas (Dury, 1950) y por vía intramuscular o intravenosa en perros (Sendrail y Blum, 1961; Alvarez-Buylla y Alvarez-Buylla, 1964a; 1968a). La hipofisectomía en perros elimina esta respuesta eosinopélica a la insulina (Sendrail y Blum, 1961; Alvarez-Buylla y Alvarez-Buylla,

1964a; 1964b; 1968a). Pero si se les reimplanta su propia hipófisis o se les transplantan fragmentos de glándula salival o de tejido adrenal, tres meses después la inyección intravenosa de insulina provoca eosinopenia nuevamente. Si los perros son sometidos a vagotomía periesofágica, la respuesta eosinopénica también desaparece (Alvarez-Buylla y Alvarez-Buylla, 1968b).

Los estudios de estos autores demostraron que el mecanismo fisiológico por el cual la insulina produce eosinopenia es el siguiente: en la arteria gastroduodenal existen receptores vagales sensibles a la insulina; la insulina administrada estimula estos receptores, los cuales originan impulsos nerviosos aferentes que llegan al sistema nervioso central (SNC) a través del nervio vago. Estas señales causan la liberación de una sustancia (que está en estudio) al torrente venoso cefálico y al líquido cerebroespinal en el tercer ventrículo. Esta sustancia se almacena en la hipófisis, de donde se libera en respuesta al estímulo de la insulina (Alvarez-Buylla y Alvarez-Buylla, 1968b; 1968c).

Por otro lado, ha sido posible establecer reflejos condicionados con efecto eosinopénico en perros normales, en los cuales la inyección de insulina (estímulo incondicionado) se asocia con algún estímulo condicionante, como por ejemplo el sonido de una campana. Después de siete a nueve inyecciones de insulina asociadas al estímulo condicionante, se establece el reflejo. De esta forma, al aplicar solamente el estímulo

1964a; 1964b; 1968a). Pero si se les reimplanta su propia hipófisis o se les transplantan fragmentos de glándula salival o de tejido adrenal, tres meses después la inyección intravenosa de insulina provoca eosinopenia nuevamente. Si los perros son sometidos a vagotomía periesofágica, la respuesta eosinopénica también desaparece (Alvarez-Buylla y Alvarez-Buylla, 1968b).

Los estudios de estos autores demostraron que el mecanismo fisiológico por el cual la insulina produce eosinopenia es el siguiente: en la arteria gastroduodenal existen receptores vagales sensibles a la insulina; la insulina administrada estimula estos receptores, los cuales originan impulsos nerviosos aferentes que llegan al sistema nervioso central (SNC) a través del nervio vago. Estas señales causan la liberación de una sustancia (que está en estudio) al torrente venoso cefálico y al líquido cerebroespinal en el tercer ventrículo. Esta sustancia se almacena en la hipófisis, de donde se libera en respuesta al estímulo de la insulina (Alvarez-Buylla y Alvarez-Buylla, 1968b; 1968c).

Por otro lado, ha sido posible establecer reflejos condicionados con efecto eosinopénico en perros normales, en los cuales la inyección de insulina (estímulo incondicionado) se asocia con algún estímulo condicionante, como por ejemplo el sonido de una campana. Después de siete a nueve inyecciones de insulina asociadas al estímulo condicionante, se establece el reflejo. De esta forma, al aplicar solamente el estímulo

condicionado el número de eosinófilos circulantes disminuye. Estos estudios confirman que el efecto eosinopénico de la insulina está mediado por el sistema nervioso (Alvarez-Buylla y Alvarez-Buylla, 1964b).

En la actualidad no se sabe qué sucede con los eosinófilos que son retirados de la circulación en respuesta a la insulina, por lo que este aspecto de la eosinopenia sería un tema importante en otros estudios.

Efecto eosinopénico de los glucocorticoides

El efecto eosinopénico de la ACTH hipofisaria y los glucocorticoides de la corteza suprarrenal se conoce desde los estudios de Thorn y colaboradores (1948) y los de Hills y colaboradores (1948). Cuatro horas después de administrar ACTH por vía intravenosa en personas cuyas glándulas suprarrenales funcionan normalmente, el número de eosinófilos circulantes disminuye más del 45%.

Por su parte, Simms y colaboradores (1951), Speirs y Meyer (1951) y Nelson y colaboradores (1952) observaron que la cortisona, el cortisol y la corticosterona, hormonas de la corteza suprarrenal, provocan marcada eosinopenia en seres humanos, perros y ratones normales cuatro horas después de administrar estos glucocorticoides por vía oral o subcutánea. El grado de eosinopenia que se produce depende de la dosis de hormona administrada, lo que indica una relación lineal inversa entre la concentración de estas hormonas en la sangre y el

número de eosinófilos circulantes (Hortling y cols., 1964).

Se sabe que los niveles de glucocorticoides en el plasma varían a lo largo del día y se ha observado que el número de eosinófilos circulantes está estrechamente relacionado con estas variaciones. La concentración de glucocorticoides alcanza su máximo a las nueve de la mañana y el mínimo a las nueve de la noche. Por el contrario, el número de eosinófilos en la sangre es mínimo a las nueve de la mañana y máximo a las nueve de la noche (Doe y cols., 1956).

En pacientes sometidos a cirugía, durante las cuatro a doce horas posoperatorias, el nivel de cortisol plasmático se eleva 150% sobre el nivel inicial y el número de eosinófilos circulantes disminuye hasta cero durante el mismo periodo (Jensen y Blichert-Toft, 1971).

Por otra parte, los análogos sintéticos de los glucocorticoides también provocan eosinopenia cuatro horas después de ser administrados (West, 1958; Kendall y cols., 1963; Blenkinsopp y Blenkinsopp, 1967).

Estudios recientes apoyan el hecho de que los eosinófilos son células blanco de los glucocorticoides, ya que han demostrado la presencia de receptores específicos a estas hormonas en eosinófilos de seres humanos (Peterson y cols., 1981).

Todas las evidencias anteriores muestran que el eje hipofisis-corteza suprarrenal interviene en la regulación de los eosinófilos circulantes. La respuesta eosinopénica a la ACTH se debe a que esta hormona adenohipofisaria estimula en la

corteza suprarrenal la síntesis y secreción de glucocorticoides, haciendo que se incremente la concentración de estas hormonas esteroides en la sangre (Sayers y Portanova, 1975; Gill, 1972; Salas, 1982). Así, los glucocorticoides son los responsables directos de la disminución de la cantidad de eosinófilos en la sangre en respuesta a la administración de ACTH (Recant y cols., 1950). Estos datos explican la eosinopenia que se presenta en situaciones de stress causado por traumas quirúrgicos, frío, calor, etc. En estas condiciones, el hipotálamo estimula la liberación de ACTH hipofisaria y ésta a su vez activa la secreción de glucocorticoides en la corteza suprarrenal (McCann y cols., 1987).

Se ha estudiado también lo que sucede con los eosinófilos que desaparecen de la circulación en respuesta a los glucocorticoides, sin embargo, los resultados son contradictorios y se han propuesto muchas hipótesis al respecto:

Godlowski (1952) y Navarrete y Petit (1962) proponen que los eosinófilos son destruidos por los glucocorticoides in vivo e in vitro, pero los resultados de otros autores no confirman esta hipótesis, pues no encuentran cambios en el número de eosinófilos en sangre incubada con glucocorticoides durante diferentes tiempos (Essellier y cols., 1954; Coste y cols., 1952).

Otras hipótesis postulan la migración de los eosinófilos hacia tejidos hematopoyéticos como lo es el bazo. Sin embargo, las diferencias arteriovenosas en la vena esplénica y en la

arteria femoral después de administrar ACTH, demuestran que el bazo no retiene eosinófilos (Solomon y Humpreys, 1951). Además, es posible obtener respuesta eosinopénica a los glucocorticoides en animales con esplenectomía (Speirs y Meyer, 1949).

Otra posible explicación es el cambio en la distribución de eosinófilos en sectores vasculares que funcionan como depósitos de sangre, como el hígado y el pulmón. Sin embargo, en la literatura no hay reportes acerca de la posible participación de estos órganos en la eosinopenia provocada por los glucocorticoides.

Los resultados de otros autores muestran que la eosinopenia causada por los glucocorticoides se debe a la destrucción de los eosinófilos en el sistema retículoendotelial y a la inhibición de la liberación de eosinófilos maduros de la médula ósea (Essellier y cols., 1954). Estas hormonas esteroides no inhiben la proliferación normal de los eosinófilos en la médula ósea, solamente inhiben su liberación (Durgin y Meyer, 1951; Quitner y cols., 1951).

Estudios recientes proponen que los glucocorticoides producen eosinopenia y reducen la acumulación local de eosinófilos a través de inhibir su adherencia a las células endoteliales y su capacidad quimiotáctica hacia ciertas sustancias que los atraen. De esta forma, es probable que estas hormonas adrenocorticales retrasen la movilización de eosinófilos de la médula ósea y de otros tejidos en donde estén secuestrados hacia la circulación periférica (Altman y cols., 1981). Sin

embargo, el mecanismo involucrado aún no está del todo claro.

Debido a que se ha estudiado mucho la respuesta eosinopénica a los glucocorticoides, han surgido hipótesis que proponen que el efecto eosinopénico de otra hormona, la adrenalina, está mediado por los glucocorticoides. Sin embargo, esto no es así, como veremos en este trabajo.

Efecto eosinopénico de la adrenalina

La adrenalina también reduce el número de eosinófilos en la sangre, pues se ha visto que la administración intravenosa, intramuscular o intraperitoneal de esta hormona en seres humanos, en perros, en gatos y en ratas causa eosinopenia desde los primeros minutos después de inyectarse (Godlowski, 1948; Solomon y Humpreys, 1951; Lengyel, 1965a; 1965b; Koch-Weser, 1968; Goldraij y Alvarez-Buylla, 1971; Szczeklik y Podolec, 1976).

Recant y colaboradores (1950) observaron que la inyección intravenosa de adrenalina en seres humanos, perros y ratas produjo eosinopenia. Encontraron que el efecto eosinopénico de la adrenalina fue cualitativamente similar al que tienen la ACTH y los glucocorticoides, ya que su máximo efecto eosinopénico se presentó a las cuatro horas y el grado de eosinopenia que produjo fue del 50%. Además, según estos autores, la respuesta eosinopénica sólo se dio en presencia de hipófisis y suprarrenales normales. Con base en lo anterior, estos autores, lo mismo que Simms (1951) sugirieron que el efecto

de la adrenalina sobre los eosinófilos circulantes se daba a través de la liberación de glucocorticoides por la corteza suprarrenal. Su hipótesis propone que la adrenalina secretada por la médula de la glándula suprarrenal llega al cerebro y, a través del hipotálamo anterior, estimula la secreción de ACTH por la adenohipófisis. A su vez, la ACTH estimula a la corteza suprarrenal para que libere glucocorticoides, y éstos provocan la disminución del número de eosinófilos circulantes. Sin embargo, varios autores han obtenido evidencias en contra de esta hipótesis:

Best y colaboradores (1952), Thorn y colaboradores (1953) y Lengyel (1955b) observaron que en pacientes con tumores hipofisarios y en pacientes adrenalectomizados se obtenían respuestas eosinopénicas del 50% treinta minutos después de administrar adrenalina por vía intravenosa, sin que hubiera incremento en los niveles plasmáticos y urinarios de glucocorticoides. Lo mismo se ha observado en animales con hipofisectomía o adrenalectomía bilateral (Speirs y Meyer, 1949; Hungerford, 1949; Kark y Muehrke, 1952). Estos resultados contradicen la afirmación de Recant de que la respuesta eosinopénica a la adrenalina requiere de la integridad de la hipófisis y de las glándulas suprarrenales.

Por otra parte, si la adrenalina causa liberación de ACTH por la adenohipófisis, a través del hipotálamo, debería incrementarse el nivel de glucocorticoides sanguíneos después de la administración de la adrenalina. Sin embargo, al inyec-

tarse esta hormona por vía intravenosa o subcutánea en distintas dosis en sujetos normales, los cambios en los niveles de glucocorticoides en la sangre y en la orina no difieren de las variaciones diurnas normales que se han encontrado (Sandberg y cols., 1953); en contraste, la cantidad de eosinófilos en la sangre disminuye desde los primeros minutos después de administrarse la adrenalina.

Se sabe también que los efectos de la adrenalina sobre sus células blanco se manifiestan en segundos o minutos después de administrarse por vía intravenosa o intramuscular (Euler, 1946; Thorn, 1953; Witham y Fleming, 1951; Williamson, 1975), por lo que es poco probable que el tiempo de latencia para que se observen sus efectos sea de cuatro horas, como propone Recant.

Otra evidencia en contra de la hipótesis de Recant es que la adrenalina circulante en la periferia no atraviesa la barrera hematoencefálica; la adrenalina que se encuentra en el cerebro se sintetiza ahí mismo (Axelrod y Weinshilboum, 1972; Rothbailer, 1959; Weiner, 1981) por lo que es poco probable que la adrenalina liberada de la médula suprarrenal estimule la secreción de ACTH hipofisaria a través del hipotálamo, como propone Recant.

También se ha visto que, en ratas intactas, normalmente se encuentran altas concentraciones de adrenalina en el plasma portal hipofisario, la cual es sintetizada en el hipotálamo. Esta adrenalina no proviene del plasma periférico, ya que

las altas concentraciones de esta catecolamina en el plasma portal hipofisario persisten después de la adrenalectomía, que es un tratamiento que suprime completamente la adrenalina plasmática periférica (Johnson y cols., 1983).

Todas estas evidencias contradictorias han contribuido a que aún se desconozca el mecanismo por el cual la adrenalina causa disminución del número de eosinófilos circulantes, por lo que éste será uno de los propósitos del presente trabajo.

También se desconoce el destino de los eosinófilos que desaparecen de la circulación por efecto de la adrenalina, por lo que esto también es parte del propósito de este trabajo. Posiblemente estas células sean almacenadas en tejidos hematopoyéticos como el bazo, o en órganos que pueden funcionar como depósitos de sangre, como el hígado y los pulmones, pues se sabe que estos órganos son capaces de almacenar grandes cantidades de sangre. Por ejemplo, se ha demostrado que un sujeto en posición de pie, al recostarse traslada 600 ml de sangre desde las extremidades inferiores al resto del cuerpo, ubicándose alrededor de 300 ml o más en los pulmones. Por su parte, los pulmones pueden movilizar sangre depositada en ellos cuando hay pérdida de sangre en la circulación periférica (Sjostrand, 1953).

Por otro lado, la circulación pulmonar tiene la capacidad especial para remover o liberar leucocitos desde o hacia la circulación periférica, lo que indica que los pulmones funcionan como reservorio de estos elementos formes de la sangre (Heinemann y Fishman, 1969).

A pesar de las evidencias existentes, hasta la fecha no se ha propuesto cuál podría ser el significado fisiológico de la relación que los eosinófilos tienen con las hormonas antes mencionadas, por lo cual proponemos una posible explicación.

Planteamiento del problema

Es interesante que la insulina, la adrenalina y los glucocorticoides, no obstante sus diferentes efectos sobre la glucemia, provocan disminución de la cantidad de eosinófilos en la sangre. Aunado a lo anterior, el hecho de que haya eosinopenia cuando la glucemia aumenta parece indicar que estas células tienen relación funcional con la homeostasis de la glucosa. A manera de especulación, se puede decir que esta relación consiste en que los eosinófilos inhiben la captación de glucosa por las células del organismo; ésta podría ser la función que los eosinófilos desempeñan en la homeostasis de la glucosa.

Para que las células obtengan glucosa se requiere, por un lado, que la concentración de este carbohidrato en la sangre aumente; este efecto es producido, a corto plazo, por la adrenalina y, a largo plazo, por los glucocorticoides. Por otro lado, la glucosa debe ser transportada hacia el interior de las células, efecto que es estimulado por la insulina. Esto explicaría el hecho de que estas hormonas retiren a los eosinófilos de la circulación: para que éstos no inhiban la obtención de glucosa por las otras células del organismo.

Si los eosinófilos tienen relación funcional con la homeostasis de la glucosa, entonces es posible que los mecanismos reguladores de la glucemia modifiquen el número de eosinófilos circulantes. Por esto nos planteamos la hipótesis de que las vías neuroendócrinas que participan en la regulación de la glucemia regulan también la cantidad de eosinófilos circulantes.

Con respecto a lo anterior, se sabe que los quimiorreceptores de los cuerpos aórticos y carotídeos son importantes en la regulación de la glucemia. Los estudios de Alvarez-Buylla (1981) demostraron que la estimulación de estos quimiorreceptores con microcantidades de cianuro (ver Apéndice I) da como resultado aumento en la retención de glucosa por el cerebro. También aumenta la glucemia arterial debido a que se estimula la glucogenólisis en el hígado.

La denervación de los quimiorreceptores elimina la hiperglucemia en respuesta a la estimulación de éstos con cianuro, y la estimulación eléctrica del cabo central del nervio de Hering o del nervio depresor causa aumento en la glucemia arterial (Alvarez-Buylla, 1986). La movilización de glucosa por el hígado es estimulada por la adrenalina de la médula suprarrenal, pues en animales adrenalectomizados la estimulación de los quimiorreceptores no provoca hiperglucemia, mientras que la administración de adrenalina en estos animales sí eleva la glucemia (Alvarez-Buylla, 1981; Alvarez-Buylla y Alvarez-Buylla 1984). La médula suprarrenal es estimulada a través de la hi-

pófisis, ya que en ratas hipofisectomizadas se elimina la hiper glucemia en respuesta a la estimulación de los quimiorreceptores. La extirpación selectiva de la neurohipófisis hace desaparecer el reflejo hiperglucémico, lo que plantea la posibilidad de la existencia de mecanismos nerviosos que regulan la secreción de catecolaminas suprarrenales a través de la neurohipófisis (Alvarez-Buylla y Alvarez-Buylla, 1985; Alvarez Buylla, 1986).

De acuerdo con lo antes mencionado, estudiaremos si la estimulación de los quimiorreceptores aórtivos y carotídeos modifica el número de eosinófilos circulantes, y si el mecanismo efector involucra a la hipófisis y a la médula suprarrenal con la hormona que secreta, la adrenalina (figura 1).

Es interesante que la adrenalina sea parte de la vía neuroendócrina que se estudiará, ya que en la literatura aún no se ha aclarado cual es la vía en la que participa esta monoamina para producir eosinopenia, a diferencia de la insulina y de los glucocorticoides, de los cuales sí se conoce.

Como parte del componente eferente se estudiará también si los eosinófilos que desaparecen de la circulación por efecto de la adrenalina son almacenados en tejidos hematopoyéticos o se distribuyen en órganos que funcionan como depósitos de sangre.

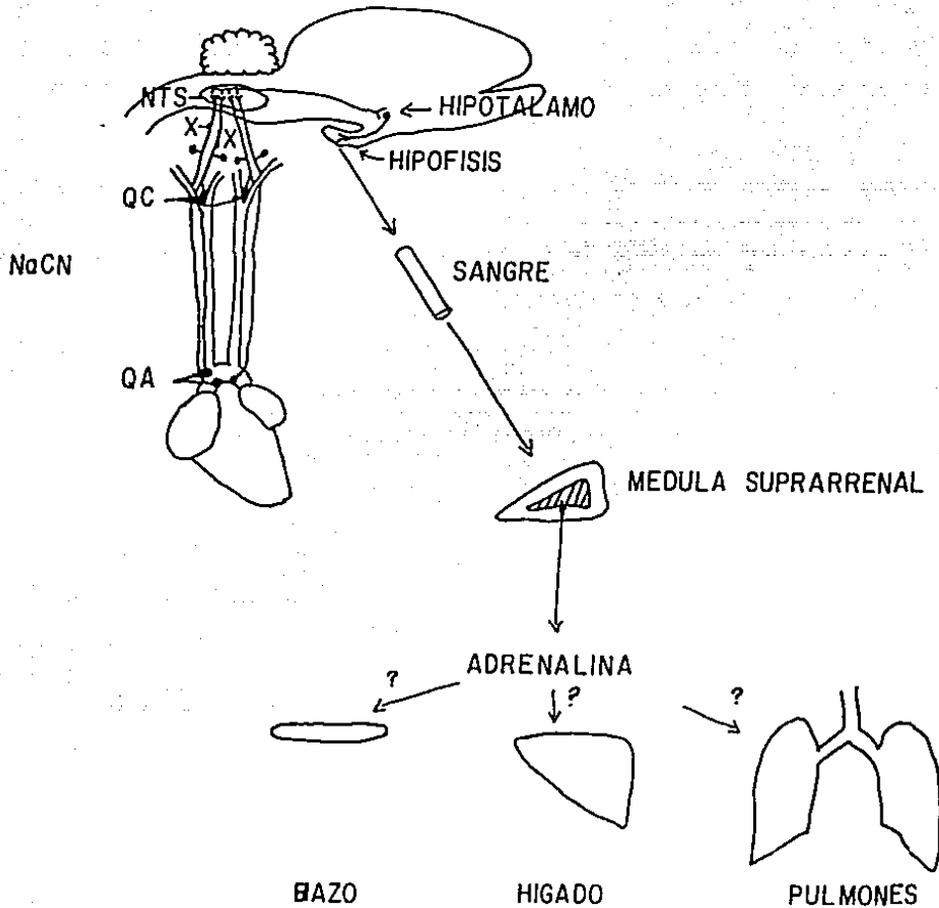


Figura 1. Esquema que ilustra las posibles vías neuroendócrinas que intervienen en la regulación del número de eosinófilos circulantes. La estimulación con cianuro (NaCN) de los quimiorreceptores aórticos (QA) y carotídeos (QC) va seguida de señales nerviosas a través de los nervios glosofaríngeo (IX) y vago (X) que llegan al hipotálamo, el cual, a través de la hipófisis, estimula a la médula suprarrenal para que libere adrenalina y ésta a su vez causa eosinopenia estimulando la captura de eosinófilos, posiblemente en el bazo, en el hígado o en los pulmones.

MATERIAL Y METODOS

Animales experimentales

Los experimentos se realizaron en ratas adultas machos, de la cepa Wistar, de 280 a 320 g, sometidas a doce horas de ayuno y con agua azucarada al 10%. Esto es con el fin de que no se le agotén las reservas de glucógeno a las ratas por causa del ayuno.

Los animales se anestesiaron con una inyección intraperitoneal de pentobarbital sódico (anestésal, 3mg/100g) y se mantuvieron con anestesia intraperitoneal continua (1 gota/minuto) de anestésal (diluido 1ml/100ml de solución salina) durante todos los experimentos. Por medio de intubación endotraqueal se les proporcionó respiración artificial con una bomba de respiración de capacidad máxima de 25 cm³ de volumen.

Diseño experimental

Se hicieron 17 grupos de cinco ratas cada uno; a cada rata se le tomaron dos muestras basales de sangre antes de la intervención experimental.

Manipulaciones experimentales para el estudio de los componentes aferentes del mecanismo neuroendócrino regulador de la cantidad de eosinófilos circulantes:

Grupo 1). Estimulación de los quimiorreceptores aórticos y carotídeos inyectando NaCN (15 µg/100g) en la vena yugular externa.

- Grupo 2). Testigo del anterior. Inyección de solución salina (0.9%) en la vena yugular externa, que es el vehiculo de inyección del NaCN. Con este mismo grupo se verificó que el número de eosinófilos no se modifica por sí solo a lo largo del tiempo de experimentación.
- Grupo 3). Inyección de NaCN en la vena yugular externa después de cortar los nervios depresores y los nervios de Hering, para denervar los quimiorreceptores.
- Grupo 4). Testigo del anterior. Estimulación de los quimiorreceptores con NaCN después de diseccionar los nervios de Hering (carotídeos) y los nervios depresores (aórticos) pero sin cortarlos. (falsa denervación).
- Grupo 5). Estimulación eléctrica del cabo central del nervio de Hering durante cinco minutos, con estímulos de 1 v, de 1.4 ms de duración y frecuencia de 20/s.

Estudio de las vías eferentes del mecanismo neuroendócrino regulador de los eosinófilos circulantes, mediante las siguientes manipulaciones experimentales:

- Grupo 6). Estimulación de los quimiorreceptores con NaCN en la vena yugular externa después de la adrenalectomía bilateral (experimento agudo).
- Grupo 7). Inyección de adrenalina (5 µg/Kg) por la vena yugular externa en ratas adrenalectomizadas.
- Grupo 8). Estimulación de quimiorreceptores con NaCN en la ve

- na yugular en ratas con glándulas suprarrenales transplantadas a la cavidad peritoneal (denervadas).
- Grupo 9). Estimulación de los quimiorreceptores con NaCN en la vena yugular externa después de la hipofisectomía total aguda.
- Grupo 10). Inyección de adrenalina por la vena yugular externa en ratas con hipofisectomía total aguda.
- Grupo 11). Estimulación de los quimiorreceptores en ratas con hipofisectomía total crónica.
- Grupo 12). Inyección de adrenalina por la vena yugular externa en ratas con hipofisectomía total crónica.
- Grupo 13). Inyección de ACTH (30 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) por la vena yugular externa en ratas normales.
- Grupo 14). Inyección de adrenalina por la vena yugular externa en ratas normales tomando las muestras de sangre igual que para los experimentos con ACTH.
- Grupo 15). Determinación de las diferencias arteriovenosas en la cantidad de eosinófilos circulantes en el hígado.
- Grupo 16). Determinación de las diferencias arteriovenosas en el número de eosinófilos circulantes en el bazo, después de estimular los quimiorreceptores con NaCN.
- Grupo 17). Determinación de las diferencias arteriovenosas en la cantidad de eosinófilos en la sangre proveniente del pulmón después de estimular los quimiorreceptores con cianuro.

Primero se tomaron dos muestras basales de sangre; des-

pués de la inyección de NaCl, NaCN, adrenalina o ACTH se tomaron muestras de sangre a los 2,4,8,16,32 y 64 minutos. En los experimentos con ACTH también se tomaron muestras de sangre a las 1.5,2,2.5 y 3 horas después de administrar la hormona.

Se hicieron cortes histológicos de pulmones de ratas normales y de ratas a las que se les estimularon los quimiorreceptores con NaCN y de ratas a las que se les inyectó adrenalina en la aurícula derecha.

Drogas

Se utilizaron las siguientes drogas: Adrenalina (Laboratorios Fustery, México); ACTH porcina (Organon, Oss, Holanda); NaCN (Merck). Las dosis empleadas de estas drogas son las que se reportan comúnmente para las ratas (Alvarez-Buylla, 1981; Tilders y cols.,1982).

Procedimientos quirúrgicos

Colocación de catéteres

Se insertaron catéteres de silastic llenos con heparina en la vena yugular externa, en dirección al corazón. Las muestras de sangre se tomaron de esta vena y por la misma se inyectaron las distintas drogas.

Denervación de quimiorreceptores

La rata anestesiada se colocó en decúbito dorsal y se sujetaron sus patas y hocico a una mesa quirúrgica. Se le dió

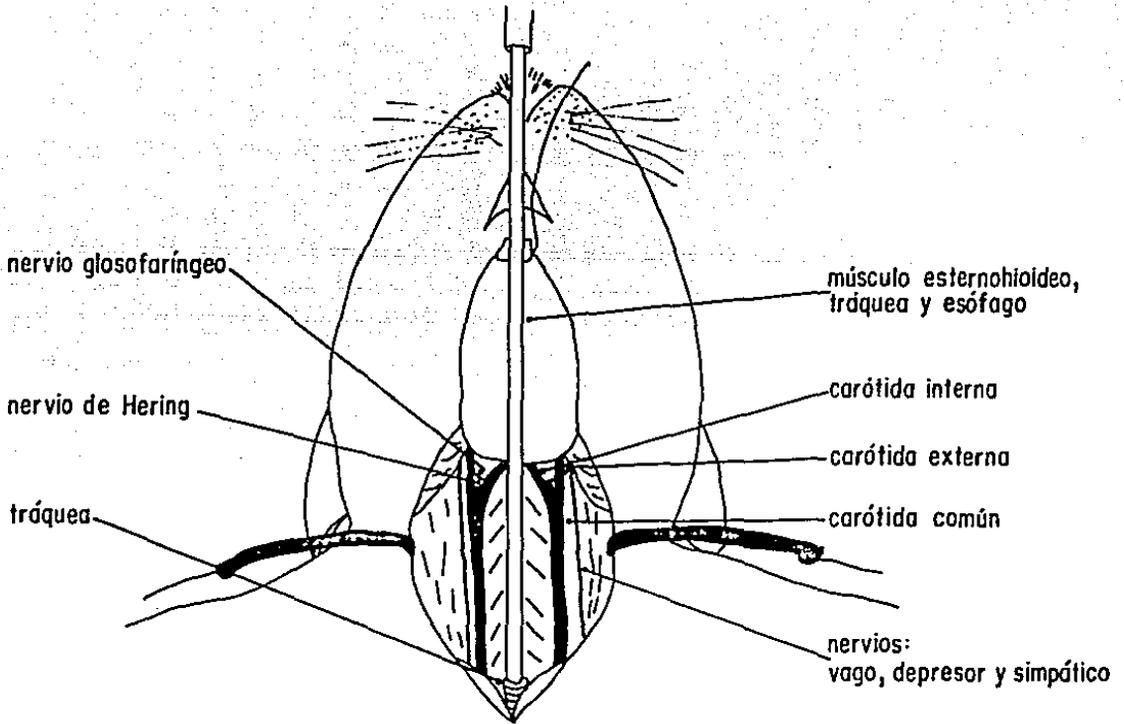


Figura 2. Vista ventral de la ratona en la que se muestra la técnica empleada para localizar y cortar los nervios de Hering y los depresores, que inervan a los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos y aórticos, respectivamente.

respiración artificial y anestesia de mantenimiento durante la cirugía, la cual se efectuó con microscopio binocular.

En la superficie ventral del cuello se hizo una incisión longitudinal por la línea media, desde la mandíbula inferior hasta el esternón. Se separaron la piel y las fascias muscula

res hasta llegar al músculo esternohioideo; a cada lado de éste se separaron y cortaron los músculos serratos ventrales cervicales. Las arterias tiroideas se cauterizaron para evitar hemorragias. Los músculos esternohioideos se separaron longitudinalmente para dejar al descubierto la tráquea y, cerca del esternón, se hizo una incisión entre dos anillos traqueales, por donde se introdujo un tubo para mantener la respiración artificial. Se pasaron dos hilos por debajo del esófago y la tráquea, quedando uno craneal y otro caudal con relación al nivel de introducción del tubo endotraqueal. Con un hilo se fijó el tubo al extremo caudal de la tráquea y con el otro hilo se ligaron el cabo cefálico de ésta con el esófago y los músculos esternohioideos; se cortó el tejido que quedó entre los dos hilos y se levantó al máximo el cabo cefálico sujetándolo a la mesa por el punto medio, por debajo de la cabeza de la rata. De esta forma quedaron visibles las arterias carótidas. Al lado de las carótidas comunes están el nervio vago, el nervio simpático y el nervio depresor. Se disecaron los nervios depresores (que son ramas del nervio vago) y se cortaron. En la bifurcación de la carótida común en carótida externa e interna se encuentra el nervio de Hering, que sale del nervio glossofaríngeo. El nervio de Hering se disecó y se cortó, quedando así denervados los quimiorreceptores (figura 2).

Estimulación eléctrica del nervio de Hering

Estos experimentos se realizaron en gatos, debido a que

el nervio de Hering en las ratas es sumamente pequeño, lo que dificulta mucho el montarlo sobre un electrodo.

Los dos nervios de Hering y los dos nervios depresores se diseccionaron y se cortaron, siguiendo la técnica para la denervación de los quimiorreceptores. El cabo central de uno de los nervios de Hering seccionados se colocó sobre un electrodo y se estimuló durante cinco minutos con pulsos de 3 voltios de 1.4 ms de duración y con una frecuencia de 20/s.

Adrenalectomía bilateral

La cirugía se realizó por vía dorsal retroperitoneal. La rata anestesiada se colocó sobre su superficie ventral en la mesa de cirugía. Se le sujetaron las patas y el hocico y se le dio respiración artificial durante la operación. Se hizo una incisión de dos centímetros por la línea media en el dorso, a nivel de las costillas falsas. Las patas posteriores se cruzaron una sobre otra, se giró el cuerpo de la rata sobre su lado derecho quedando el lado izquierdo hacia arriba. Con una tijera de punta redonda se cortó el músculo oblicuo interno, inmediatamente por debajo de la última costilla, hasta llegar a la glándula suprarrenal, la cual se extirpó sin afectar el peritoneo. La rata se giró sobre su lado izquierdo y el procedimiento se repitió sobre el lado derecho (figura 3).

Al término de la adrenalectomía, las ratas se dejaron reposar durante una hora, luego se les colocaron los catéteres en la vena yugular y se les estimularon los quimiorreceptores

con NaCN y después se les inyectó adrenalina.

Denervación de las glándulas suprarrenales

Se siguió el mismo procedimiento utilizado para la adrenalectomía, pero las glándulas, una vez extirpadas, se transplantaron inmediatamente al epíplon, en la cavidad peritoneal, quedando así denervadas.

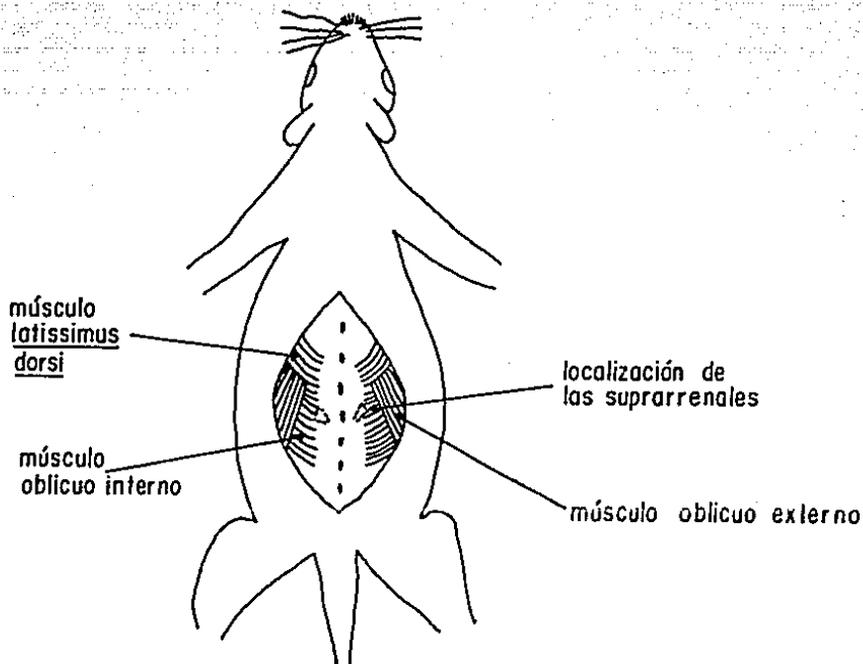


Figura 3. Adrenalectomía bilateral por vía retroperitoneal. Vista dorsal de la ratona en la que se muestra la ubicación de las glándulas suprarrenales, por debajo del músculo oblicuo interno, a nivel de la última costilla.

Las ratas se dejaron recuperar durante quince días para permitir que las glándulas se revascularizaran; Durante este tiempo se les dio agua con sal y alimento sólido ad libitum. Al término de este tiempo, las ratas se anestesiaron y se les colocaron los catéteres en la vena yugular externa para estimular los quimiorreceptores con cianuro.

Hipofisectomía total

Las ratas se anestesiaron con 25 mg/Kg de anestésico por vía intraperitoneal. El animal se colocó en decúbito dorsal en la mesa de cirugía y se le dio respiración artificial. La cirugía se realizó por vía retrofaringea y con microscopio binocular.

Se hizo una incisión longitudinal de dos centímetros por la línea media en la superficie ventral de la cabeza. Se separaron la piel y las fascias musculares hasta llegar a la bifurcación tendinosa del músculo digástrico. Se penetró por esta bifurcación, evitando lesionar los vasos sanguíneos y nervios que van longitudinalmente. Por procedimiento como se llegó hasta el hueso esfenoides. Con ayuda de separadores se retiraron y protegieron los músculos y el saco nasofaríngeo, dejando al descubierto la base del esfenoides, a nivel de su unión con el occipital. El hueso se limpió y se hizo una trepanación tangencial al cartilago occipito-esfenoideo, hasta dejar al descubierto el periostio y duramadre que recubren a la hipófisis. Con un microganchillo se desgarró esta cápsula de

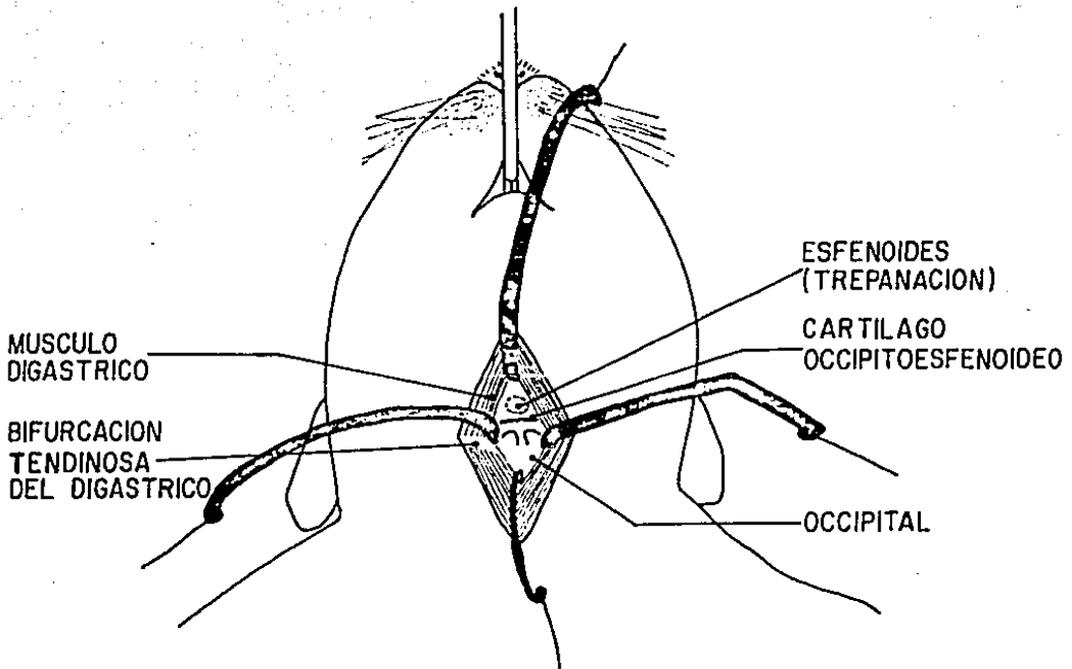


Figura 4. Hipofisectomía total. Vista ventral de la cabeza y cuello y el lugar donde se hace la incisión. Se muestran también el occipital y el esfenoides, así como el lugar de la trepanación en este último.

periostio y duramadre para dejar descubierta la hipófisis, la que se extrajo con un succionador de vacío ligero. En el hueco se colocó un pedazo de esponja estéril (gelfoam) para evitar la pérdida de líquido cefalorraquídeo (figura 4).

El tiempo empleado en cada hipofisectomía fueron veinte minutos en promedio. Las ratas con hipofisectomía aguda se

dejaron reposar durante 45 minutos y se les colocaron catéteres en la vena yugular para estimular los quimiorreceptores.

En las ratas con hipofisectomía crónica, después de la operación se dejaron recuperar; se les inyectó penicilina (5000 U) y cortisona (1 mg) por vía subcutánea durante los tres primeros días.

Las ratas se recuperaron de la operación una hora después; se les dio agua azucarada al 10% con un complejo vitamínico (vitamina A, D, E, C, K y complejo B) al 0.02% y alimento sólido ad libitum durante los siguientes 45 días. El agua azucarada se les dio debido a que la glucemia en las ratas hipofisectomizadas es menor (65 mg/dl) que en las ratas normales (85 mg/dl).

El peso de las ratas hipofisoprivas disminuyó 13% en promedio durante la primera semana posoperatoria y después se mantuvo constante hasta los 45 días después de la operación. Durante este tiempo, las ratas estuvieron en buenas condiciones de salud y al término de éste se anestesiaron con la mitad de la dosis de anestésal empleada para una rata normal, se les colocaron los catéteres en la vena yugular para estimular los quimiorreceptores con cianuro.

Cuenta de eosinófilos

La cuenta de eosinófilos se realizó de acuerdo al método reportado por Speirs y Meyer (1950). Las muestras de sangre se tomaron con pipetas para leucocitos y se diluyeron en una

proporción de 1:20 con una solución que contiene 100 mg de eosina, 17 ml de acetona y 100 ml de agua destilada. La eosina es el colorante ácido empleado para teñir los gránulos de los eosinófilos. El agua destilada causa hinchamiento y ruptura de las membranas celulares de las células sanguíneas. La acetona tiene un efecto inhibitor sobre la acción lítica del agua y su efecto es proporcional a la concentración que se emplea. El volumen de acetona que se empleó (17 ml) representa una concentración del 17% que es la adecuada en estas soluciones, ya que se encuentran todos los eritrocitos lisados, la mayoría de los leucocitos debilitados o rotos y los eosinófilos intactos y teñidos de rojo (Speirs, 1952).

Una vez diluidas las muestras de sangre, las pipetas se agitaron durante treinta segundos y las muestras se colocaron en portaobjetos especiales (marca Speirs Levy) para contar eosinófilos.

Cada portaobjetos tiene cuatro cámaras de conteo, cada una de las cuales tiene 10 cuadros de 1 mm² y cada uno está subdividido en 10 pequeñas áreas.

El número de eosinófilos por mm³ se calculó de la siguiente manera:

$$\text{eosinófilos/mm}^3 = \frac{\text{Número de eosinófilos contados} \times \text{dilución} \times 5}{\text{Número de cuadros de 1 mm}^2 \text{ contados}}$$

Procedimientos Histológicos

A dos ratas se les inyectó solución salina en la aurícula derecha y dos minutos después se sacrificaron por congelación en nitrógeno líquido durante treinta segundos. A otras dos ratas se les inyectó NaCN y a otras dos adrenalina en la aurícula derecha y se sacrificaron en la misma forma.

La finalidad de sacrificar a las ratas por congelación en nitrógeno líquido es detener instantáneamente la circulación en todo el cuerpo y no alterar el movimiento de eosinófilos desde o hacia los pulmones, como puede suceder con otros métodos de sacrificio, por ejemplo, inyectando sobredosis de anestésicos.

Se cortó la región torácica de la rata congelada y se pasó a un frasco con formalina para descongelar y fijar al mismo tiempo los pulmones. Se extrajeron éstos, se separaron los lóbulos pulmonares y se dejaron en formalina durante 48 horas. Cada lóbulo pulmonar se identificó con un número; en el pulmón derecho el número I correspondió al lóbulo superior, el II al lóbulo medio y el III al lóbulo inferior. En el pulmón izquierdo, el lóbulo superior correspondió al número IV y el lóbulo inferior al número V.

Cada lóbulo se incluyó en parafina, se obtuvieron cortes de 10 μ M cada uno y se tiñeron con la técnica de Luna, que es específica para teñir eosinófilos en tejido (Sheehan y Hrapchak, 1980). Con esta tinción los gránulos citoplásmicos de los

eosinófilos se tiñen de color rojo, los núcleos de estas células se tiñen de azul y todas las demás células se observan azules.

Otros cortes de pulmón se tiñeron con hematoxilina-eosina; con este método de tinción, los núcleos de los eosinófilos se tiñen de azul y se observan sus dos lóbulos y el citoplasma se observa acidófilo y refringente.

Se tomaron aleatoriamente cinco cortes de cada lóbulo, quedando así 10 cortes de cada lóbulo pulmonar de las dos ratas con inyección de solución salina, diez cortes de cada lóbulo pulmonar de las dos ratas con inyección de NaCN y diez cortes de cada lóbulo pulmonar de las dos ratas con inyección de adrenalina.

En cada corte se observó la localización de los eosinófilos, se contaron y se compararon estadísticamente las cantidades obtenidas en cada lóbulo con los diferentes tratamientos, solución salina, cianuro y adrenalina.

Métodos Estadísticos

Los datos están expresados como media \pm error estándar de cinco experimentos. Las diferencias estadísticas entre los grupos se determinaron con la prueba "t" Student.

En los cortes histológicos de los pulmones, las diferencias entre los distintos tratamientos se determinaron con un diseño factorial de 3 x 5 (Análisis de Varianza), (Dixon y Massey, 1977).

RESULTADOS

El número basal de eosinófilos en la sangre no fue igual en todas las ratas sino que fluctuó entre 80 y 300 células por milímetro cúbico de una rata a otra, por lo que consideramos que los cambios en el número de eosinófilos circulantes se comparan mejor si se toman como porcentaje del número inicial o basal que si se toman como diferencias en el número total de células. Los niveles basales se consideraron como el cien por ciento del número de eosinófilos en la sangre.

Estudio de las vías aferentes

Con el fin de determinar si el número de eosinófilos circulantes se modifica en respuesta a la estimulación de los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos y aórticos, se estimularon éstos con microcantidades de cianuro. Como respuesta se observó disminución en el número de estas células en la sangre desde los dos primeros minutos después de la inyección del cianuro. La velocidad con que disminuye el número de eosinófilos en la sangre es mayor durante los primeros ocho minutos. Del minuto ocho al treinta y dos, la velocidad de decaimiento es menor y la cantidad de eosinófilos alcanza el mínimo a los treinta y dos minutos en que disminuye 44%; Luego se recupera hasta alcanzar los niveles basales 64 minutos después de la estimulación de los quimiorreceptores, como se observa en la figura 5. En el grupo testigo, la inyección de solución salina, que es el vehículo de inyección del cianuro,

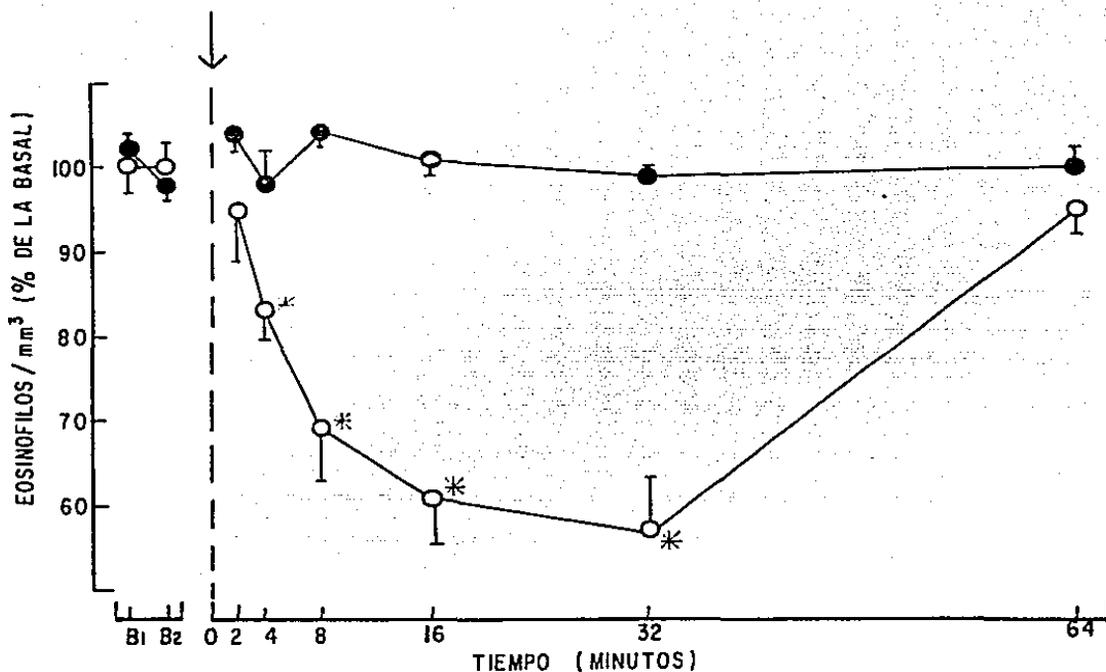


Figura 5. Cambios en el número de eosinófilos en la sangre después de estimular los quimiorreceptores (flecha) con NaCN (o-o) en ratas normales. Comparación con el efecto de la inyección de NaCl (o-●). Abcisa: tiempo en minutos; ordenada: número de eosinófilos por mm³ expresado en porcentaje. Los puntos marcados con (*) difieren significativamente de los valores testigo (p<0.05); n=5.

no modificó el número de eosinófilos en la sangre durante todo el tiempo de experimentación. Las diferencias entre estos dos grupos fueron estadísticamente significativas (p<0.05).

En ratas a las que se les denervaron los quimiorreceptores aórticos y carotídeos cortando los nervios depresores y

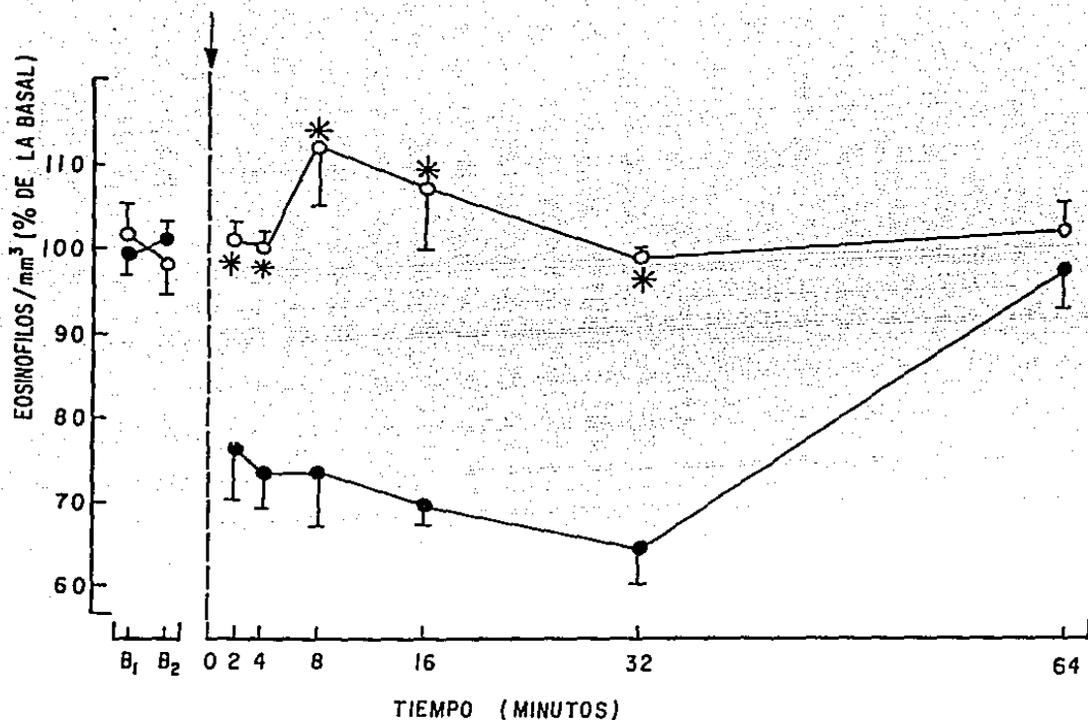


Figura 6. Efecto de la estimulación de los quimiorreceptores con NaCN (flecha) sobre el número de eosinófilos circulantes después de la denervación (o-o) y después de la falsa denervación (●-●). Abcisa: tiempo en minutos. Ordenada: número de eosinófilos por mm³ expresado en porcentaje. Los puntos marcados con (*) difieren significativamente de los valores testigo ($p < 0.05$); $n=5$.

los nervios de Hering, la estimulación de dichos quimiorreceptores con cianuro no produjo respuesta eosinopénica, sino que el número de eosinófilos circulantes se mantuvo sin cambio significativo durante los 64 minutos siguientes a la inyección

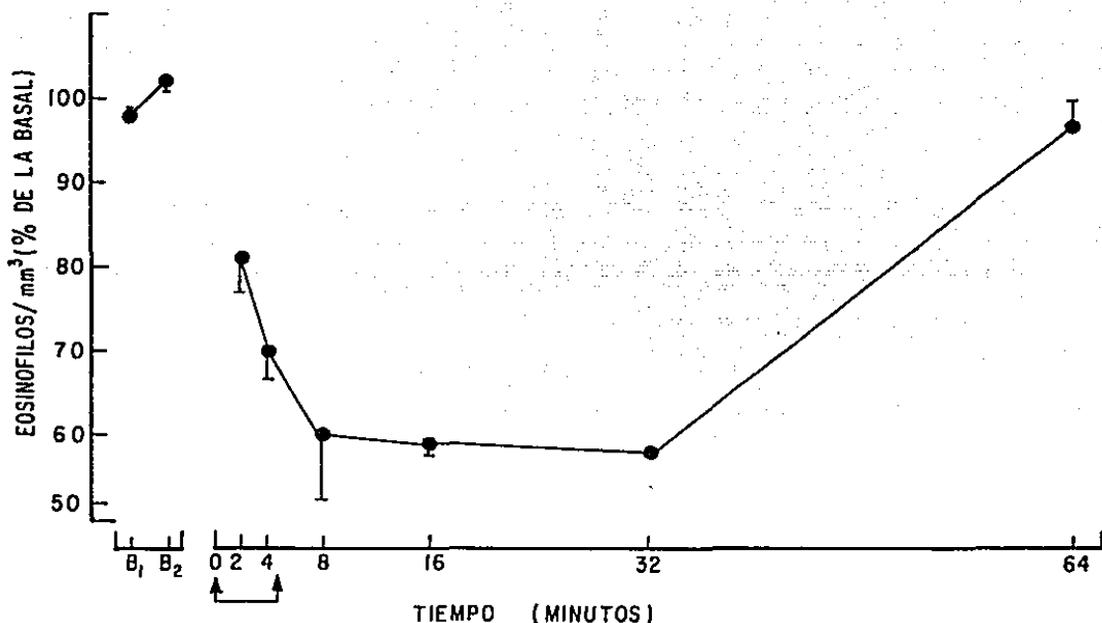


Figura 7. Efecto de la estimulación eléctrica durante cinco minutos del cabo central del nervio de Hering (●—●) sobre la cantidad de eosinófilos en la sangre. Abcisa: tiempo en minutos. Ordenada: número de eosinófilos por mm³ expresado en porcentaje; n=4.

del cianuro, como se muestra en la figura 6.

En un grupo testigo de ratas, sólo se efectuó la manipulación quirúrgica sin cortar los nervios aferentes de los quimiorreceptores, lo cual no alteró la respuesta eosinopénica a la estimulación con cianuro de los quimiorreceptores. Esto es,

el número de eosinófilos circulantes decreció desde los dos minutos después de la estimulación hasta los 32 minutos, en que disminuyó 40%, para después recuperarse y volver al nivel inicial a los 64 minutos después de inyectarse el cianuro (figura 6). Las diferencias entre estos dos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$). Estos experimentos se realizaron para determinar si los nervios de Hering y los nervios depresores conducen las señales originadas en los quimiorreceptores aórticos y carotídeos cuando éstos son estimulados con cianuro. Para comprobar esto, en un grupo de gatos se estimuló eléctricamente el cabo central del nervio de Hering durante cinco minutos; se observó que desde los dos primeros minutos de la estimulación eléctrica el número de eosinófilos circulantes fue disminuyendo hasta los ocho minutos en que la cantidad de eosinófilos en la sangre decreció 40%. De los 8 a los 32 minutos, el número de eosinófilos se mantuvo en este nivel y regresó al nivel basal a los 64 minutos (figura 7). La eosinopenia refleja a la estimulación eléctrica del nervio de Hering fue semejante a la que se obtiene estimulando los quimiorreceptores con microcantidades de cianuro (figura 5).

Estudio de las vías eferentes

Para saber si las glándulas suprarrenales intervienen en los cambios del número de eosinófilos circulantes cuando se estimulan los quimiorreceptores, se hicieron experimentos con ratas adrenalectomizadas. Se observó que la estimulación con

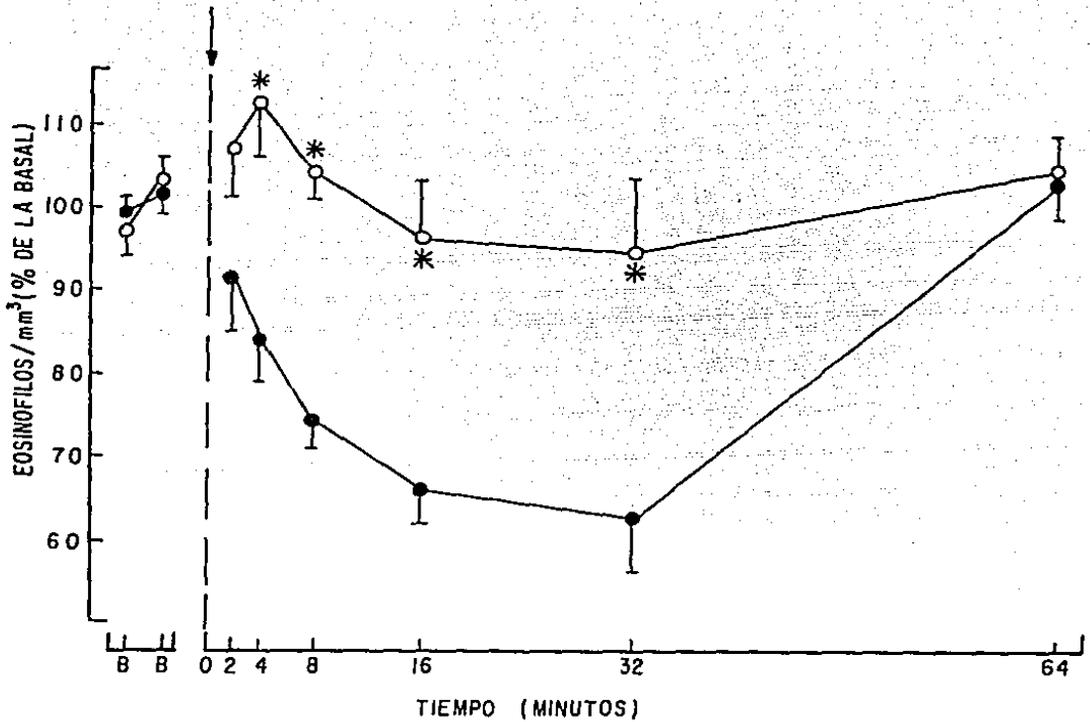


Figura 8. Efecto de la estimulación de los quimiorreceptores con NaCN (flecha) sobre el número de eosinófilos circulantes en ratas adrenalectomizadas (o-p) y en ratas con falsa adrenalectomía (●-●). Abcisa: tiempo en minutos. Ordenada: número de eosinófilos por mm³ expresado en porcentaje. Los puntos marcados con (*) difieren significativamente del grupo testigo ($p < 0.05$); $n=6$.

cianuro en estas ratas no causó eosinopenia, sino que el número de eosinófilos se elevó ligeramente, pero no significativamente, durante los primeros cuatro minutos después de la estimulación química. En los siguientes minutos, la cantidad de eosinófilos en la sangre se mantuvo sin variación (figura 8).

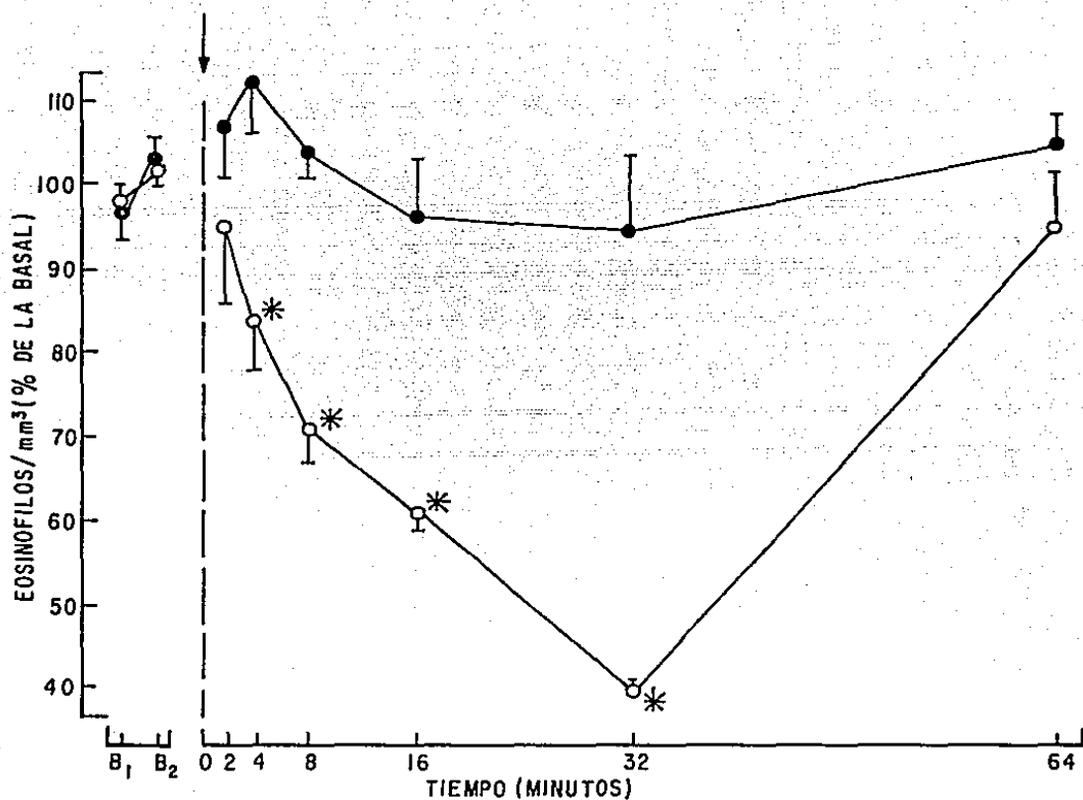


Figura. 9. Comparación de los cambios en la cantidad de eosinófilos circulantes después de la inyección (flecha) de NaCN (●●) o de adrenalina (○○) en ratas adrenalectomizadas. Los puntos marcados con (*) difieren significativamente ($p < 0.05$); $n=5$.

En contraste, la estimulación de los quimiorreceptores con cianuro en ratas con falsa adrenalectomía sí motivó eosinopenia desde los dos hasta los 32 minutos en que disminuyó 40%, para luego recuperarse y volver al nivel inicial a los 64 mi-

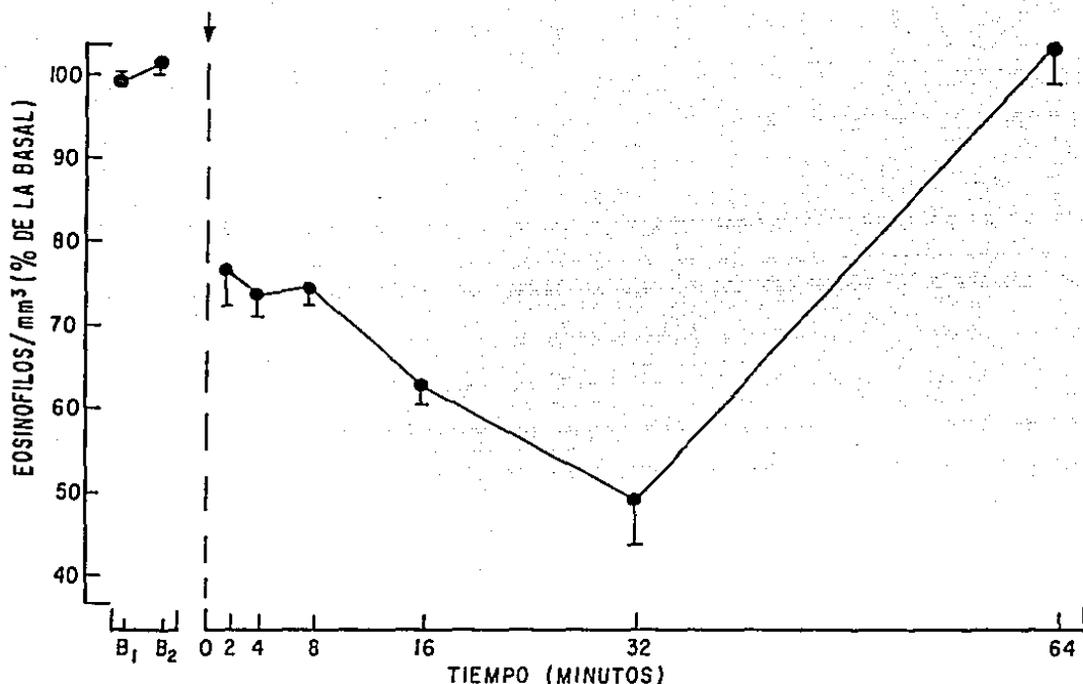


Figura 10. Efecto de la estimulación de los quimiorreceptores con NaCN (flecha) en ratas con glándulas suprarrenales denervadas (●—●). Abcisa: tiempo en minutos. Ordenada: número de eosinófilos por mm³ expresado en porcentaje; n=5.

nutos. Las diferencias entre los grupos fueron significativas estadísticamente ($p < 0.05$).

Para comprobar si la adrenalina participa como mediador en la respuesta eosinopénica a la estimulación de los quimiorreceptores aórticos y carotídeos, se inyectó adrenalina (5 µg/Kg) en ratas adrenalectomizadas. Se obtuvo una respuesta

eosinopénica desde los dos hasta los 32 minutos en que el número de eosinófilos disminuyó 60%; éste regresó al nivel basal 64 minutos después de la inyección de adrenalina, como se muestra en la figura 9. Las diferencias entre las ratas adrenalectomizadas con inyección de adrenalina y las ratas adrenalectomizadas a las que se les estimularon los quimiorreceptores con cianuro fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Con el fin de ver si las glándulas suprarrenales son estimuladas por vía humoral o nerviosa, se estimularon los quimiorreceptores con NaCN en un grupo de ratas con las suprarrenales transplantadas a la cavidad peritoneal (denervadas). Se obtuvo una respuesta eosinopénica desde los dos hasta los 32 minutos en los que el número de eosinófilos alcanzó el mínimo (52%) y regresó al nivel basal a los 64 minutos (figura 10).

Después de cada experimento, se hicieron cortes histológicos de las glándulas adrenales para comprobar la revascularización y el estado de las glándulas denervadas (Apéndice II).

Para saber si la hipófisis también participa en los cambios en el número de eosinófilos circulantes, en un grupo de ratas hipofisoprivas se estimularon los quimiorreceptores con cianuro y no se observó respuesta eosinopénica. El número de eosinófilos se elevó, no significativamente, durante los primeros cuatro minutos y después se mantuvo cercano al nivel basal durante los siguientes minutos.

Para comprobar la participación de la adrenalina como mediador de la respuesta eosinopénica a la estimulación de los

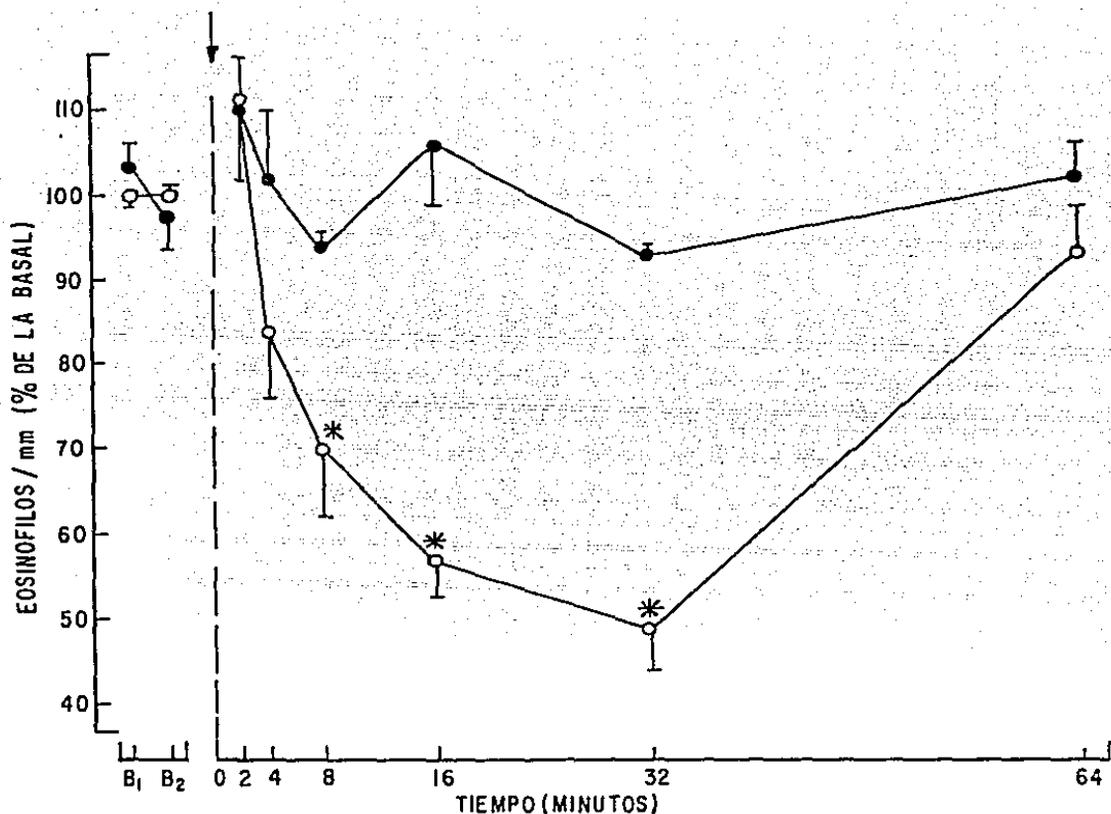


Figura 11. Comparación de los cambios en el número de eosinófilos circulantes después de la inyección (flecha) de NaCN (●-●) o de adrenalina (○-○) en ratas con hipofisectomía total aguda. Los puntos marcados con (*) difiere significativamente ($p < 0.05$); $n = 5$.

quimiorreceptores, a las ratas con hipofisectomía se les inyectó adrenalina (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$). El número de eosinófilos circulantes disminuyó en respuesta a la adrenalina desde los cuatro hasta los 32 minutos en los que alcanzó el mínimo (50%) y regresó al nivel basal a los 64 minutos. Las diferencias entre

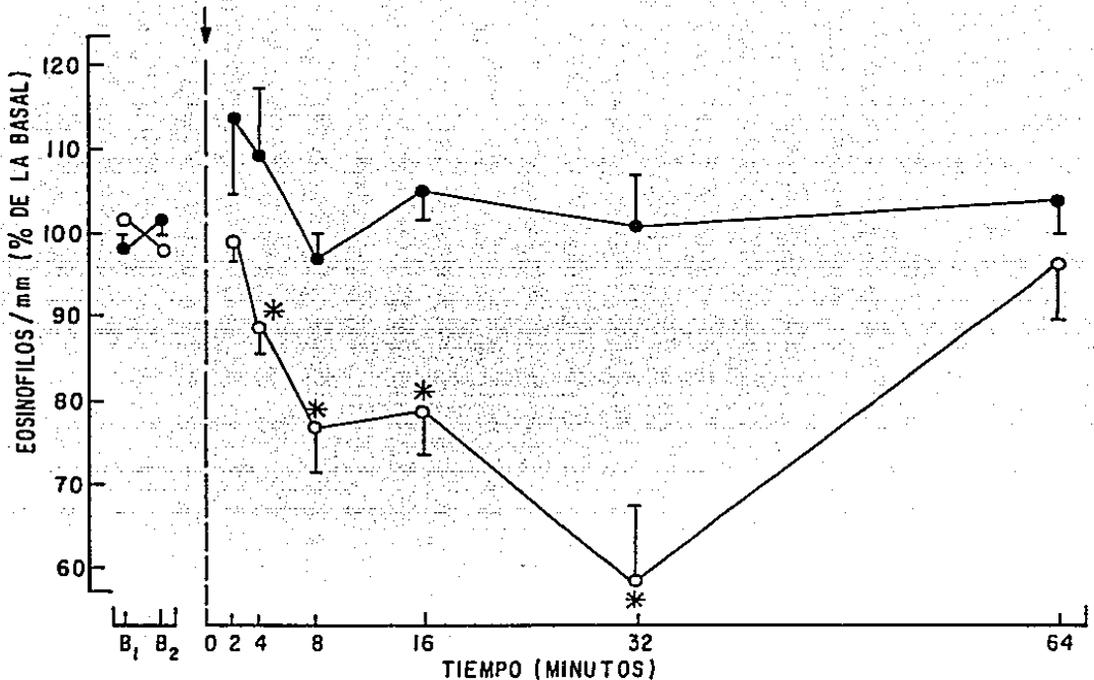


Figura 12. Comparación de los cambios en la cantidad de eosinófilos en la sangre después de la inyección (flecha) de NaCN (●-●) o de adrenalina (○-○) en ratas con hipofisectomía total crónica. Los puntos marcados con (*) difieren significativamente de los valores testigo ($p < 0.05$); $n=5$.

el número de eosinófilos en las ratas hipofisoprivas a las que se les inyectó cianuro y las ratas hipofisectomizadas a las que se les inyectó adrenalina fueron estadísticamente significativas (figura 11).

En ratas con hipofisectomía crónica, que tenían 45 días de operadas, la estimulación de los quimiorreceptores con cianuro

nificativas ($p < 0.05$), como se muestra en la figura 12.

Se comprobó que las hipofisectomías fueron totales con cortes histológicos seriados de cerebros de ratas con hipofisectomía total y se compararon con los cortes de cerebro de ratas normales, como se indica en el apéndice II. También se compararon los pesos de los testículos, suprarrenales y tiroides (que son glándulas blanco de algunas de las hormonas hipofisarias) de las ratas hipofisectomizadas con los de las ratas normales y se hicieron cortes histológicos de estos órganos, como se muestra en el apéndice II.

Para excluir la participación de la ACTH en este mecanismo neuroendócrino en estudio, se inyectaron 30 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de esta hormona en la vena yugular de ratas normales. Se observó que el número de eosinófilos circulantes no se modifica durante los primeros 96 minutos (hora y media) después de administrarse la ACTH. El efecto de esta hormona sobre los eosinófilos comienza a observarse dos horas después de administrarse (figura 13).

En otros experimentos, la inyección de adrenalina causó eosinopenia durante los primeros 32 minutos después de administrarse, regresó a los niveles basales una hora después y se mantuvo en este nivel hasta la hora y media. A las dos horas, el número de eosinófilos en la sangre comenzó a disminuir nuevamente y continuó descendiendo a las tres horas.

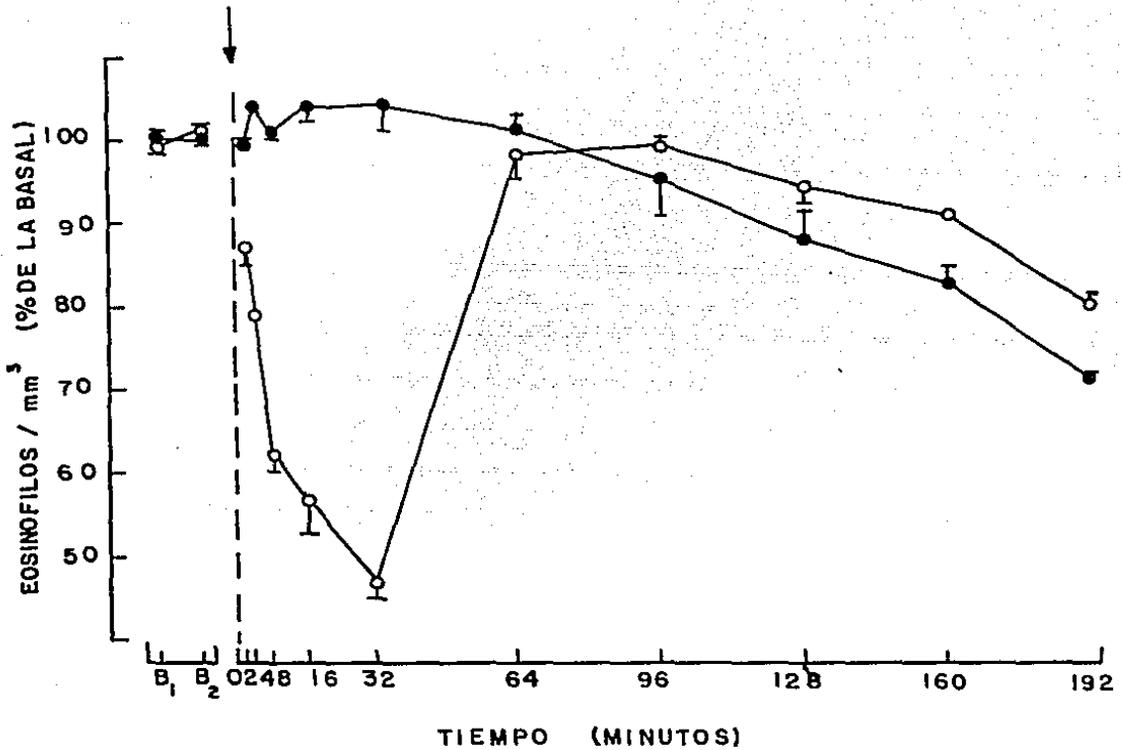


Figura 13. Comparación de los cambios en la cantidad de eosinófilos en la sangre después de la inyección (flecha) de ACTH (●-●) o de adrenalina (○-○) en ratas normales. Abcisa: tiempo en minutos. Ordenada: número de eosinófilos por mm³ expresado en porcentaje; n=5.

nuro no modificó el número de eosinófilos circulantes. La inyección de adrenalina a estas ratas causó eosinopenia desde los cuatro hasta los 32 minutos en los que alcanzó el 60% del nivel basal y regresó al nivel inicial a los 64 minutos. Las diferencias entre estos dos grupos fueron estadísticamente sig

Destino de los eosinófilos que son retirados de la circulación. Diferencias arteriovenosas

Se determinaron las diferencias arteriovenosas en el número de eosinófilos circulantes en el hígado, el bazo y los pulmones, para saber en cuál de estos órganos se quedan los eosinófilos que son retirados de la circulación cuando se estimulan los quimiorreceptores aórticos y carotídeos.

Las diferencias arteriovenosas se obtuvieron restando a la cantidad de eosinófilos en la sangre arterial el número de eosinófilos en la sangre venosa. Si la diferencia arteriovenosa es positiva, significa que hay más eosinófilos en la arteria que en la vena, es decir, entran más eosinófilos que los que salen y entonces se considera que el órgano bajo estudio está reteniendo eosinófilos de la circulación. Por el contrario, si la diferencia arteriovenosa es negativa, significa que hay menos eosinófilos en arteria que en vena, es decir, entran menos eosinófilos que los que salen y entonces el órgano en cuestión está dando eosinófilos a la circulación.

Bazo

Para determinar las diferencias arteriovenosas en el bazo, se colocó un catéter en la vena porta, a la altura de la vena gastroesplénica (que lleva sangre del bazo) y otro en la arteria femoral. Después de inyectar el NaCN, la disminución en el número de eosinófilos fue más marcada en la sangre arterial que en la sangre venosa (figura 14-A), por lo que la di-

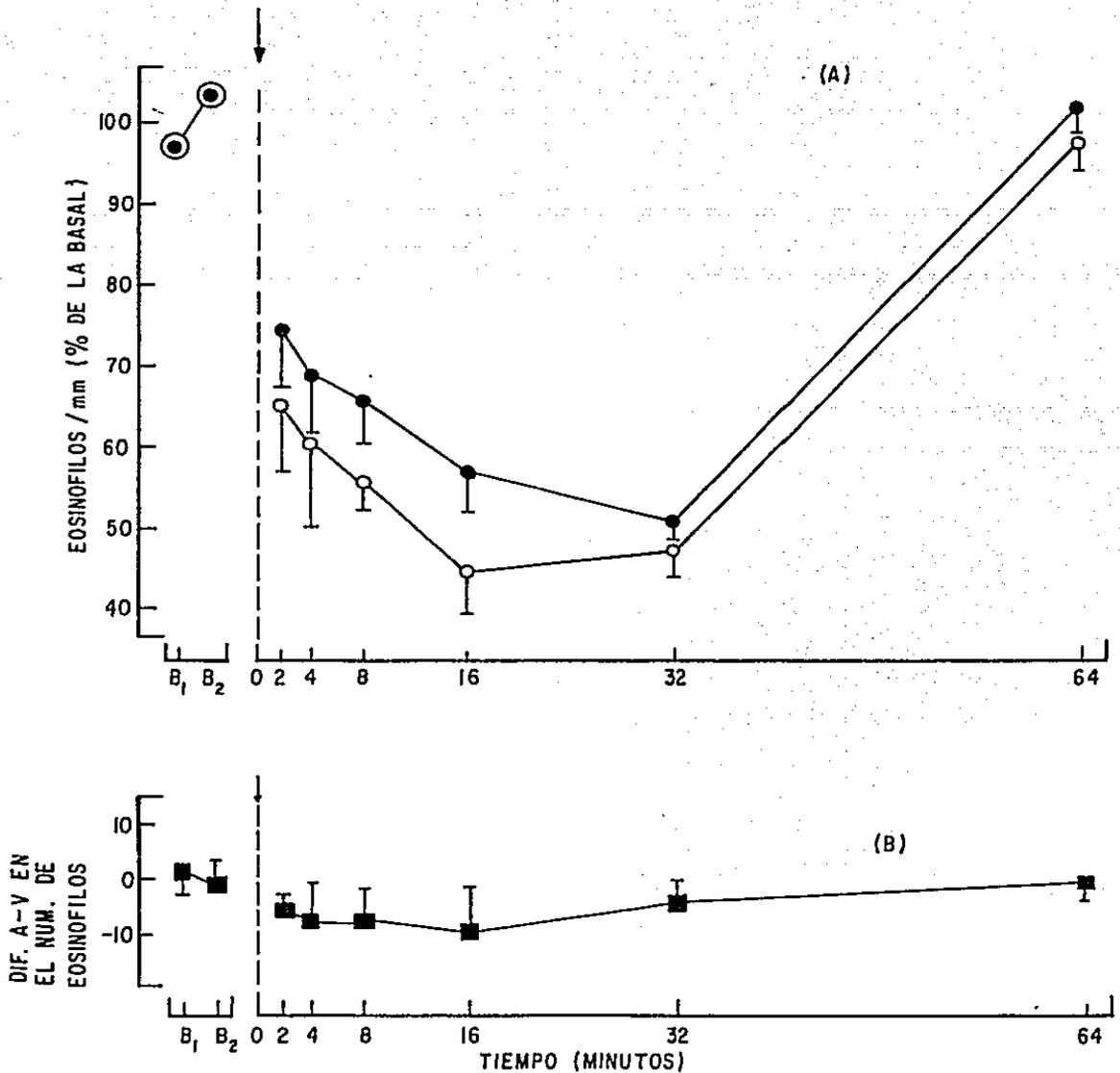


Figura 14. A) Cambios en el número de eosinófilos circulantes en la arteria femoral (o-o) y en la vena porta (●-●) después de estimular los quimiorreceptores con NaCN (flecha). B) Diferencia arteriovenosa (■-■) en el número de eosinófilos en el bazo después de la estimulación de los quimiorreceptores. n=5.

ferencia arteriovenosa fue negativa (figura 14-B), pero no es estadísticamente significativa. Estos resultados muestran que el bazo no retiene eosinófilos, sino que aumenta ligeramente la liberación de estas células hacia la circulación cuando se estimulan los quimiorreceptores aórticos y carotídeos.

Hígado

Para el análisis de las diferencias arteriovenosas en el hígado, se colocó un catéter en la vena suprahepática y otro en la arteria femoral. Después de estimular los quimiorreceptores carotídeos y aórticos con microcantidades de cianuro, la magnitud de la eosinopenia en la arteria y en la vena suprahepática fue muy parecida (figura 15-A), por lo que la diferencia arteriovenosa en el hígado prácticamente no se modificó (figura 15-B), lo que muestra que el hígado no retiene eosinófilos cuando se estimulan los quimiorreceptores.

Pulmones

En los pulmones, las diferencias arteriovenosas se obtuvieron restando el número de eosinófilos que hay en la sangre arterial al número que hay en la sangre de la aurícula derecha, debido a que la arteria femoral lleva sangre que sale de los pulmones y la aurícula derecha lleva sangre que va hacia los pulmones.

Treinta segundos después de la estimulación de los quimiorreceptores con cianuro, el número de eosinófilos circulantes

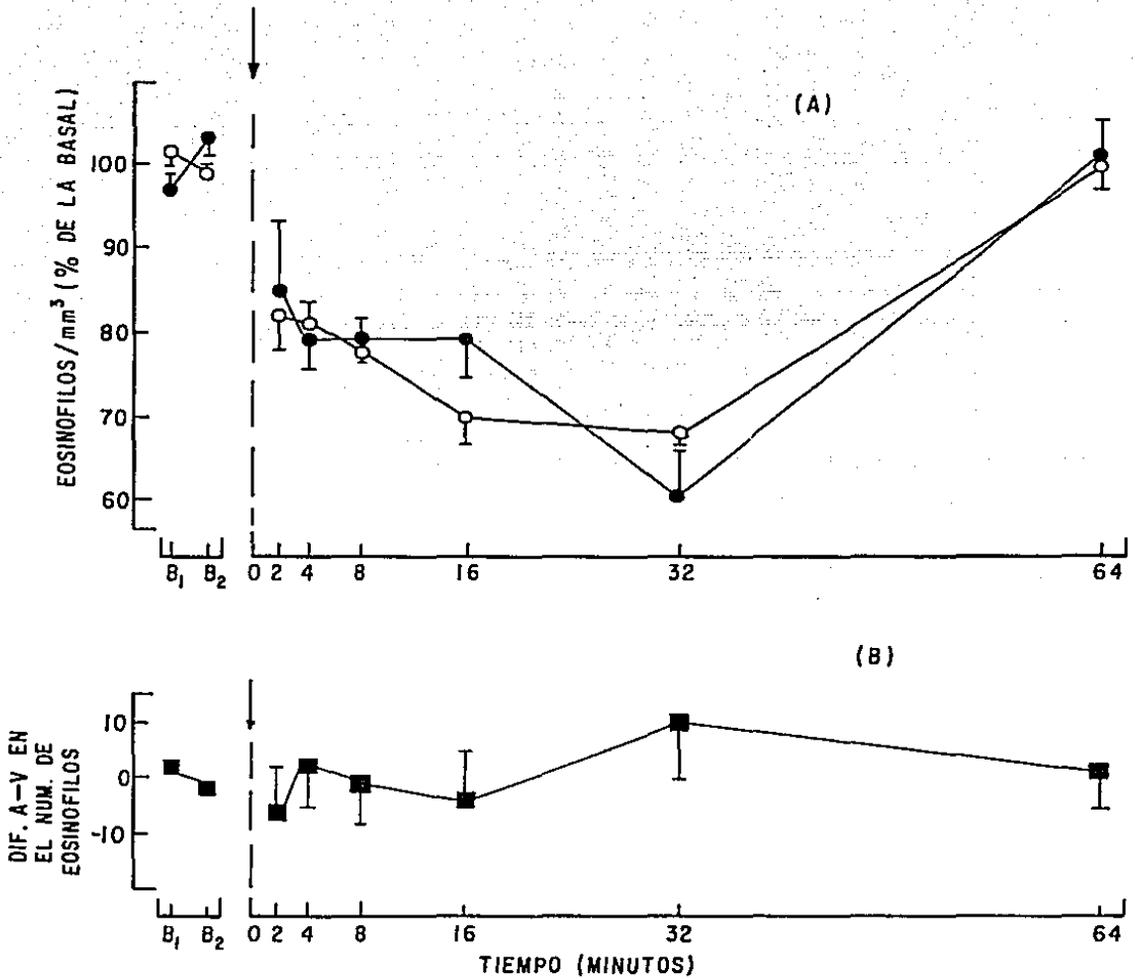


Figura 15. A) Comparación de los cambios en el número de eosinófilos en la arteria femoral (o-o) y en la vena suprahepática (●-●) después de estimular los quimiorreceptores con cianuro (flecha). B) Diferencia arteriovenosa (■-■) en la cantidad de eosinófilos en el hígado después de la estimulación de los quimiorreceptores (flecha). Abscisa: tiempo en minutos. Ordenada: diferencia en el número de eosinófilos en arteria y en vena. n=5.

disminuyó marcadamente en la arteria y alcanzó su valor mínimo (50%) a los dos minutos; a los treinta y dos minutos el número de eosinófilos comenzó a recuperarse y 64 minutos después de la inyección del cianuro el número de eosinófilos volvió a los niveles iniciales (figura 16-A). En la aurícula derecha, la respuesta eosinopénica fue menos marcada y las diferencias en el número de eosinófilos en la sangre arterial y en la aurícula derecha fueron estadísticamente significativas desde los 30 segundos hasta los 32 minutos ($p < 0.05$). Estos resultados muestran que cuando se estimulan los quimiorreceptores, aumenta significativamente la retención de eosinófilos en el pulmón, pues la diferencia arteriovenosa fue positiva (figura 16-B).

La retención de eosinófilos en los pulmones alcanzó su máximo a los dos minutos, luego fue decreciendo y a los 64 minutos la diferencia arteriovenosa fue negativa, lo que muestra que, después de retenerlos temporalmente, los pulmones liberan a los eosinófilos hacia la circulación periférica (figura 16-B).

La inyección de adrenalina (5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) directamente a la aurícula derecha produjo una respuesta eosinopénica semejante a la que se obtiene con la estimulación de los quimiorreceptores con cianuro. La magnitud de la eosinopenia fue mayor en la sangre arterial que proviene del pulmón que en la sangre de la aurícula derecha, lo que indica que los pulmones retuvieron eosinófilos en respuesta a la adrenalina (figura 17-A). A los 30 segundos, el número de eosinófilos ya estaba disminuyendo, y alcanzó el mínimo (50%) a los dos minutos; a los 32 minutos co

disminuyó marcadamente en la arteria y alcanzó su valor mínimo (50%) a los dos minutos; a los treinta y dos minutos el número de eosinófilos comenzó a recuperarse y 64 minutos después de la inyección del cianuro el número de eosinófilos volvió a los niveles iniciales (figura 16-A). En la aurícula derecha, la respuesta eosinopénica fue menos marcada y las diferencias en el número de eosinófilos en la sangre arterial y en la aurícula derecha fueron estadísticamente significativas desde los 30 segundos hasta los 32 minutos ($p < 0.05$). Estos resultados muestran que cuando se estimulan los quimiorreceptores, aumenta significativamente la retención de eosinófilos en el pulmón, pues la diferencia arteriovenosa fue positiva (figura 16-B).

La retención de eosinófilos en los pulmones alcanzó su máximo a los dos minutos, luego fue decreciendo y a los 64 minutos la diferencia arteriovenosa fue negativa, lo que muestra que, después de retenerlos temporalmente, los pulmones liberan a los eosinófilos hacia la circulación periférica (figura 16-B).

La inyección de adrenalina (5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) directamente a la aurícula derecha produjo una respuesta eosinopénica semejante a la que se obtiene con la estimulación de los quimiorreceptores con cianuro. La magnitud de la eosinopenia fue mayor en la sangre arterial que proviene del pulmón que en la sangre de la aurícula derecha, lo que indica que los pulmones retuvieron eosinófilos en respuesta a la adrenalina (figura 17-A). A los 30 segundos, el número de eosinófilos ya estaba disminuyendo, y alcanzó el mínimo (50%) a los dos minutos; a los 32 minutos co

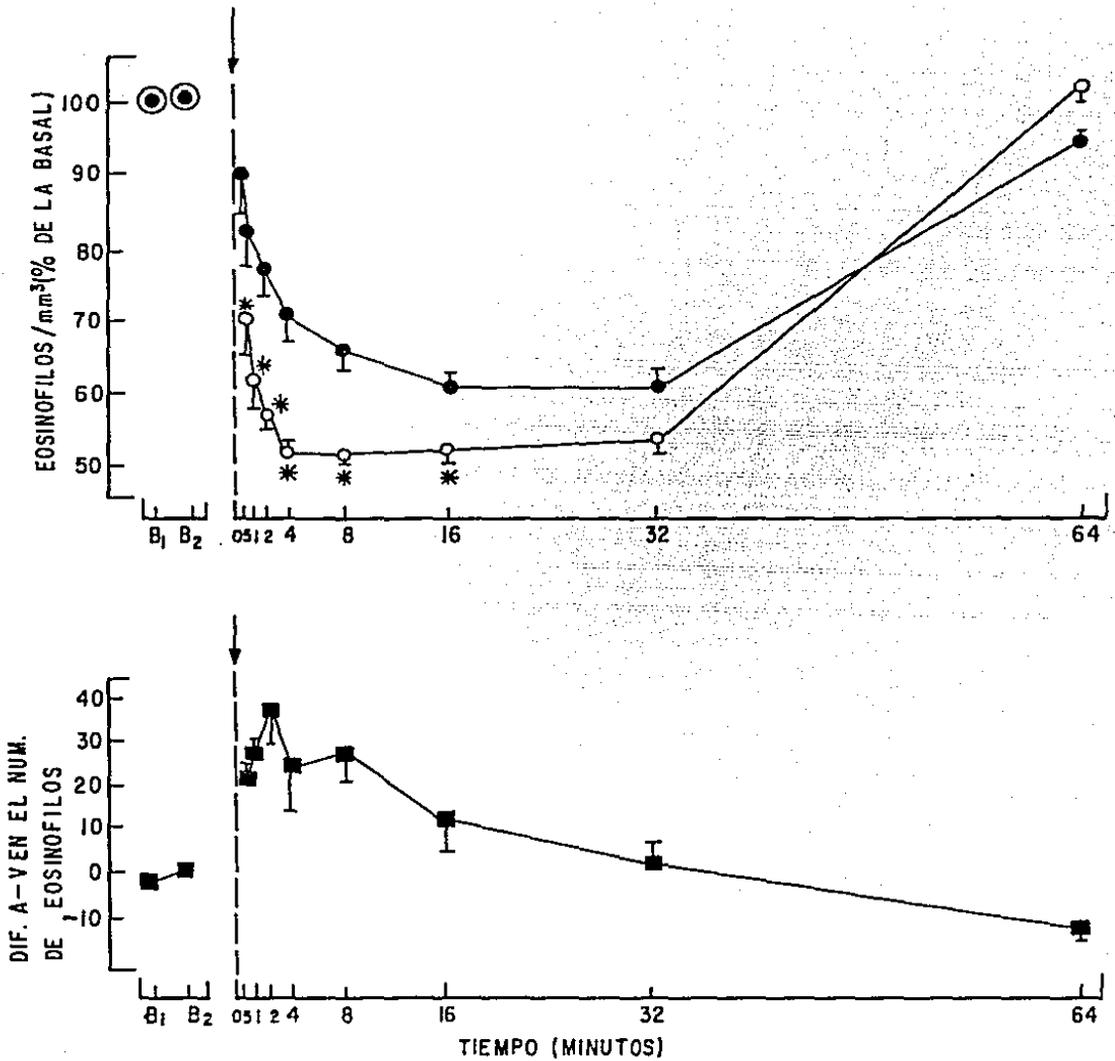


Figura 16. A) Cambios en la cantidad de eosinófilos en la arteria femoral (o-o) y en la aurícula derecha (●-●) después de estimular los quimiorreceptores con NaCN (flecha). B) Diferencia arteriovenosa (■-■) en el número de eosinófilos en el pulmón después de estimular los quimiorreceptores (flecha). La cantidad de eosinófilos en la arteria difiere significativamente (*) de la cantidad de eosinófilos en la aurícula derecha ($p < 0.05$); $n=5$.

menzó a aumentar su número y a los 64 minutos ya estaba cercano al nivel basal. Las diferencias entre el número de eosinófilos en la arteria femoral y en la aurícula derecha fueron estadísticamente significativas desde los 30 segundos hasta los 32 minutos ($p < 0.05$). La retención de eosinófilos en los pulmones comenzó desde los 30 segundos y alcanzó el máximo a los dos minutos después de la inyección de la adrenalina; después, la diferencia arteriovenosa disminuyó y a los 64 minutos fue negativa, lo que muestra que los eosinófilos regresan a la circulación periférica provenientes del pulmón (figura 17-B).

Análisis histológico

En los cortes histológicos de los pulmones de ratas normales se observaron eosinófilos localizados principalmente alrededor de las paredes de los grandes y medianos vasos, tanto arterias como venas. En los casos en que las arteriolas o vénulas se encontraban junto a un bronquiolo, los eosinófilos se localizaron acumulados en dirección a los bronquiolos, en el tejido intersticial que queda entre el bronquiolo y los vasos, algunos eosinófilos también alrededor de las paredes de las arteriolas y de las vénulas. Esta distribución se observó en todos los lóbulos pulmonares de las ratas testigo, a las que se les inyectó solución salina (figura 18 A y B).

Esta misma distribución de los eosinófilos alrededor de las paredes vasculares y bronquiolares se observó en los pulmones de las ratas a las que se les estimularon los quimiorre-

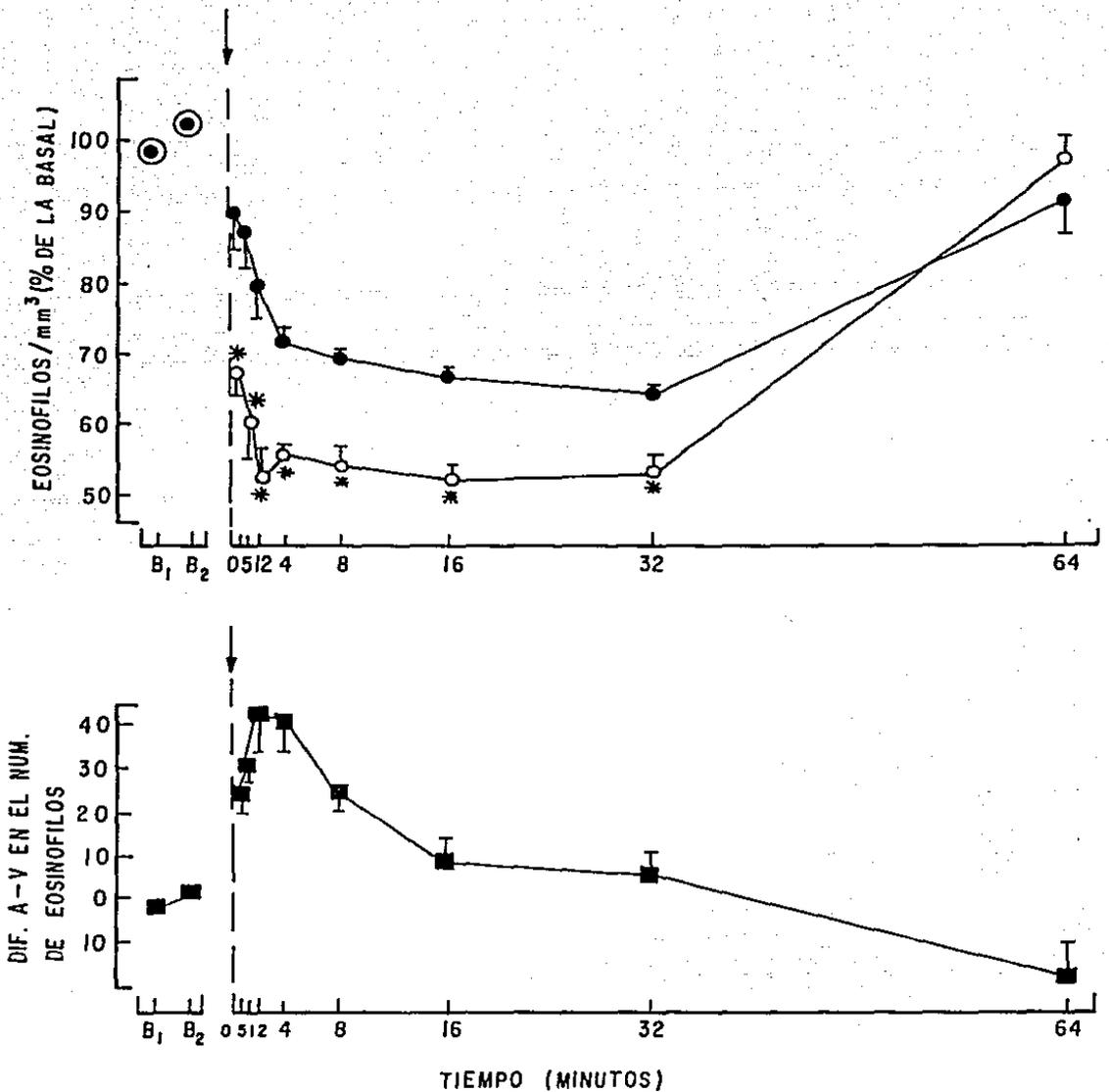


Figura 17. A) Cambios en el número de eosinófilos en la arteria femoral (○—○) y en la aurícula derecha (●—●) después de administrar adrenalina en la aurícula derecha (flecha). B) Diferencias arteriovenosas (■—■) en el número de eosinófilos en el pulmón. La cantidad de eosinófilos en la arteria difiere significativamente (*) de la cantidad en la aurícula derecha después de la inyección de la adrenalina ($p < 0.05$); $n=5$.



100 μ M

Figura 18. Fotomicrografías de pulmón de rata dos minutos después de la inyección de adrenalina en la aurícula derecha. Los eosinófilos (flecha) se acumulan en el tejido intersticial entre los bronquiolos y los vasos. (a) arteriola; (b) bronquiolos. A) Tinción de Luna; 320x. B) Hematoxilina-Eosina; 320x.

Tabla I. Comparación del número de eosinófilos* en los pulmones de ratas testigo, ratas con estimulación de quimiorreceptores y ratas con inyección de adrenalina.

	Lóbulos pulmonares					n
	I	II	III	IV	V	
C	203 _{+2.56}	145 _{+1.87}	266 _{+16.68}	333 _{+3.18}	112 _{+4.86}	10
CN	311 _{+5.45}	243 _{+6.08}	491 _{+4.94}	549 _{+7.63}	281 _{+4.98}	10
A	336 _{+10.42}	252 _{+3.33}	430 _{+6.00}	500 _{+5.22}	210 _{+3.38}	10

C = ratas testigo; CN = estimulación de quimiorreceptores con cianuro; A = inyección de adrenalina.

En todos los lóbulos las diferencias con el grupo testigo fueron estadísticamente significativas ($p < 0.01$)

* Media ₊ error estándar de 10 cortes histológicos

ceptores con cianuro y en los pulmones de las ratas a las que se les inyectó adrenalina. En los cortes histológicos de los lóbulos pulmonares de estas ratas se observó que la cantidad de eosinófilos fue mayor que en los pulmones de las ratas testigo. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$), como se muestra en la tabla I.

En las ratas testigo, la mayor cantidad de eosinófilos se encontró en los lóbulos III (266) y IV (333), que son los de mayor tamaño en estos animales; la menor cantidad de estas células se localizó en los lóbulos II (145) y V (112), que son los de menor tamaño (figura 19).

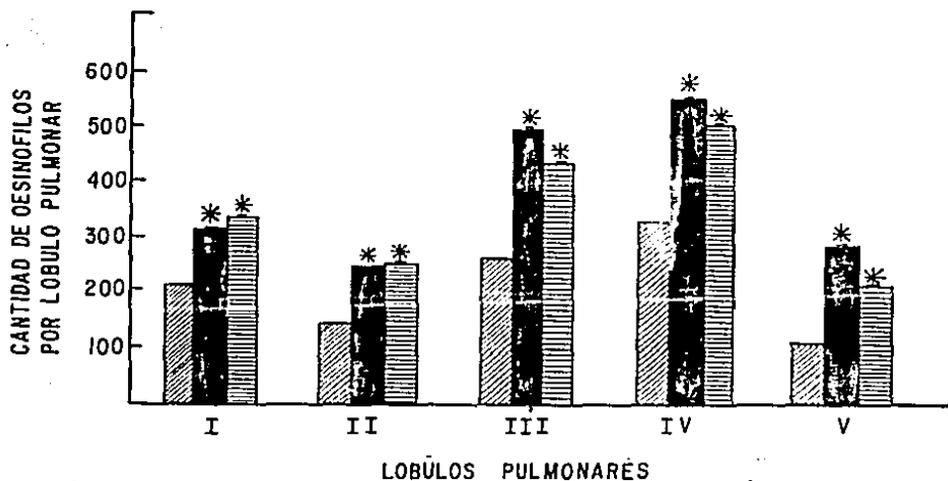


Figura 19. Distribución de eosinófilos en los lóbulos pulmonares de ratas testigo (▨), ratas con estimulación de quimiorreceptores (■) y de ratas con inyección de adrenalina (▤). Las barras representan la media + D.S. para cada lóbulo pulmonar. Los valores experimentales difieren significativamente de los valores del grupo testigo (*); n = 10 cortes por cada lóbulo.

En las ratas a las que se les estimularon los quimiorreceptores con cianuro, el número de eosinófilos aumentó casi al doble en todos los lóbulos pulmonares; la distribución de los eosinófilos siguió el mismo patrón, esto es, la mayor cantidad se concentró en los lóbulos pulmonares de mayor tamaño y se concentraron menos en los lóbulos más pequeños. En las ratas a las que se les inyectó adrenalina se observó lo mismo (figura 19).

DISCUSION

La regulación de la cantidad de eosinófilos en la sangre es un aspecto importante dentro del estudio de estas células y del cuál aún se sabe poco. Es por esto que en este trabajo se estudia uno de los mecanismos neuroendócrinos que controla el número de eosinófilos circulantes.

La relación que el número de estas células en la sangre tiene con la concentración de glucosa en la sangre y con la adrenalina, la insulina y los glucocorticoides, hormonas que intervienen en la regulación de la glucemia sugiere que los eosinófilos participan en la homeostasis de la glucosa; por lo tanto, es posible que los mecanismos que regulan la glucemia modulen también el número de eosinófilos circulantes.

Se sabe que los quimiorreceptores de los cuerpos aórticos y carotídeos, la hipófisis y la médula de las glándulas suprarrenales intervienen en la regulación de la glucemia (Alvarez-Buylla, 1981; 1986). Es por esto que en el presente trabajo se estudió la participación de estos quimiorreceptores y glándulas en la regulación de la cantidad de eosinófilos circulantes.

Los resultados de este trabajo muestran que los quimiorreceptores aórticos y carotídeos intervienen en la regulación del número de eosinófilos circulantes, pues la estimulación de dichos quimiorreceptores con microcantidades de cianuro produce eosinopenia refleja (figura 5). El cianuro aumenta la actividad de las neuronas quimiorreceptoras, las cuales liberan un

neurotransmisor, probablemente acetil colina, que stimula la terminal postsináptica de los nervios de Hering y de los nervios depresores (Eyzaguirre y Zapata, 1968; 1984). La frecuencia de descarga de estos nervios aferentes aumenta entonces a 50 impulsos por segundo, iniciándose así las señales nerviosas que llegan al cerebro (Mulligan y Lahiri, 1981; Alvarez-Buylla, 1951; 1954).

Los cuerpos carotídeos reciben su inervación aferente a través del nervio de Hering o nervio carotídeo (Hering, 1924), que es una rama del nervio glossofaríngeo o IX par craneal (Hering, 1927) y los impulsos originados en los cuerpos carotídeos llegan al cerebro a través de las fibras aferentes del nervio IX. Por su parte, los cuerpos aórticos están inervados por el nervio depresor, que es una rama del nervio vago o X par craneal (Cyon, 1886), y los impulsos originados en las células quimiorreceptoras de los cuerpos aórticos llegan al cerebro a través de las fibras aferentes del nervio vago. Estas fibras aferentes de los nervios IX y X penetran al tallo cerebral y forman el fascículo llamado haz solitario, que termina en los dos tercios caudales del núcleo del haz solitario, en el bulbo raquídeo (Torvik, 1956) y de esta parte caudal del núcleo salen proyecciones ascendentes que llegan directamente al hipotálamo, sin ninguna interrupción sináptica (Ricardo y Koh, 1978).

Los resultados de este trabajo muestran también que la respuesta eosinopénica a la estimulación de los quimiorreceptores se elimina al cortar los nervios de Hering y los nervios

depresores y que la estimulación eléctrica del cabo central del nervio de Hering causa eosinopenia. Calaresu y Ciriella (1980) han demostrado que la estimulación eléctrica de los nervios de Hering y de los nervios depresores, así como del núcleo del haz solitario causa aumento en la actividad de varios núcleos hipotalámicos. Estos resultados demuestran que las señales originadas en las células quimiorreceptoras llegan al hipotálamo a través de estos nervios, los cuales constituyen una vía aferente del mecanismo neuroendócrino que regula la cantidad de eosinófilos circulantes.

Se sabe que el hipotálamo controla la síntesis y secreción de las hormonas hipofisarias, constituyendo así una unidad funcional con la glándula hipofisaria (Guillemin, 1964; Schally y cols., 1973), por lo que es muy probable que las señales originadas en los quimiorreceptores aórticos y carotídeos, al llegar al hipotálamo estimulen la síntesis de alguna sustancia que es almacenada y liberada por la hipófisis. Nuestros resultados apoyan esta posibilidad, pues la estimulación de los quimiorreceptores con cianuro en ratas con hipofisectomía total, aguda y crónica, no provoca eosinopenia. La administración de adrenalina en estas mismas ratas sí causa disminución de la cantidad de eosinófilos circulantes. Estos resultados coinciden con los de otros autores que han observado disminución significativa en el número de eosinófilos en la sangre después de administrar adrenalina en animales hipofisectomizados (Speirs y Meyer, 1949; Hungerford, 1949; Kark y Muehrcke,

1952).

La respuesta eosinopénica que observamos al estimular los quimiorreceptores no se debe a que la hipófisis libera ACTH y estimula así la secreción de glucocorticoides en la corteza suprarrenal, pues observamos que la administración de esta hormona hipofisaria por vía intravenosa comienza a producir eosinopenia dos horas después, y el efecto se prolonga hasta las tres horas después de inyectarse. En contraste, la estimulación de los quimiorreceptores y la administración de adrenalina causa eosinopenia desde los primeros treinta segundos hasta los treinta y dos minutos y la cantidad basal de eosinófilos se recupera una hora después.

Como se sabe, la ACTH estimula, más que la liberación, la síntesis de glucocorticoides (esteroidogénesis) en las células de la corteza suprarrenal. Esta hormona hipofisaria se une a un receptor específico en la membrana de la célula de la corteza suprarrenal, y a través de la síntesis de AMPc (3'5' monofosfato cíclico de adenosina) estimula la esteroidogénesis en estas células (Haynes, 1958; Salas, 1982). El principal sitio metabólico en el cual la ACTH regula la síntesis de estos esteroides es el rompimiento oxidativo de la cadena lateral del colesterol, iniciándose así la secuencia de reacciones que conducen a la síntesis de glucocorticoides (Stone y Hechter, 1954; Delofsen, 1975).

Diversos estudios muestran, sin embargo, que cuando se administra adrenalina por vía intravenosa, en dosis moderadas

(1 - 10 µg/Kg) en infusión lenta o en una sola inyección rápida en gatos, puede penetrar a la hipófisis, la cual es una de las pocas regiones cerebrales que están fuera de la barrera hematoencefálica (Axelrod y cols., 1959; Steinman y cols., 1959). Inclusive se han detectado receptores adrenérgicos del tipo beta-2 en la hipófisis (Petrovic y cols., 1983). De esta forma, la adrenalina podría estimular directamente la secreción de ACTH en la hipófisis. En efecto, se ha visto que la adrenalina estimula la liberación de ACTH en cultivos de células de hipófisis anterior de rata cuatro horas después (Giguerè y cols., 1981) y el receptor adrenérgico que media este efecto es del tipo alfa-1 (Giguerè y cols., 1982). Otros estudios muestran que la adrenalina exógena estimula in vivo la secreción de ACTH y glucocorticoides en la rata a través de receptores beta-adrenérgicos (Tilders y cols., 1982).

Sin embargo, se ha visto que la capacidad de la adrenalina exógena para liberar ACTH se anula cuando se inmunoneutraliza el factor liberador de la adrenocorticotropina (FLC) endógeno, lo que indica que este FLC, sintetizado en el hipotálamo, es el principal regulador de la liberación de ACTH hipofisaria (Rivier y Vale, 1985; McCann y cols., 1987).

Nuestros resultados muestran además que el efecto eosinopéptico inmediato de la adrenalina no se da a través de la secreción de ACTH hipofisaria, sino que es un efecto directo, pues la administración de la adrenalina causa eosinopenia durante los primeros treinta y dos minutos, mientras que la ACTH

comienza a producir eosinopenia dos horas después de administrarse. Nuestros resultados muestran también que la adrenalina exógena tiene un segundo efecto eosinopénico en la rata; esta respuesta eosinopénica comienza a presentarse dos horas después de administrarse la adrenalina y probablemente se da a través de estimular, junto con el FLC, la secreción de ACTH y de glucocorticoides.

Por otra parte, se ha visto que la acción de las catecolaminas sobre el sistema pituitaria-corteza suprarrenal difiere de una especie a otra, pues mientras que en el gato y en la rata la adrenalina causa liberación de ACTH hipofisaria y aumento en el nivel de glucocorticoides circulantes dos a tres horas después (Weiner y Ganong, 1978; Tilders y cols., 1982), en otras especies sucede lo contrario. Hay evidencias de que en el perro, en el mono y en el ser humano, la adrenalina administrada sistémicamente no modifica la secreción de ACTH por la hipófisis in vivo (Sandberg, 1953; Weiner y Ganong, 1978); lo mismo sucede cuando se incubaba adrenalina con tejido adenohipofisario de perro in vitro (Weiner y Ganong, 1978). En estas especies se ha visto que la adrenalina inhibe, a nivel central, la secreción del factor liberador de la ACTH en el hipotálamo, inhibiendo así la secreción de ACTH y de glucocorticoides (Weiner y Ganong, 1978; MacLeod, 1982).

Los estudios de Alvarez-Buylla y Alvarez-Buylla (1985), demostraron que cuando se estimulan los quimiorreceptores aórticos y carotídeos con cianuro, en ausencia de la neurohipófisi-

sis, no se obtiene hiperglucemia. Por el contrario, en presencia de la neurohipófisis y ausencia de la adenohipófisis sí se obtiene el reflejo hiperglucemiante en respuesta a la estimulación de los quimiorreceptores.

Recientemente se ha demostrado que el hipotálamo interviene en la regulación de las diferentes células del sistema inmunológico a través de la hipófisis y de sistema simpático-adrenal. Esta estructura cerebral parece tener una acción supresora sobre las respuestas inmunológicas que está mediada por receptores beta-adrenérgicos (Sanders y Munson, 1985; McCann y cols., 1987). Es posible que el hipotálamo sintetice una sustancia que se almacena en la neurohipófisis, pues como se sabe, ésta almacena y libera las neurosecreciones producidas en el hipotálamo (Bargman, 1966; Chord, 1975; Alvarez-Buylla y cols., 1973). Muy probablemente esta neurosecreción, aún desconocida, se libera a la llegada de las señales nerviosas al hipotálamo, cuando la actividad de los quimiorreceptores aumenta, y estimula a su vez la secreción de adrenalina en la médula suprarrenal.

La participación de las glándulas suprarrenales en la regulación de la cantidad de eosinófilos en la sangre se demuestra en los experimentos con ratas adrenalectomizadas, en las cuales la estimulación de los quimiorreceptores con cianuro no causa eosinopenia. Como ya se discutió anteriormente, la respuesta eosinopénica a la estimulación de los quimiorreceptores no está mediada por los glucocorticoides de la corteza supra-

renal, ya que la inyección de ACTH comienza a producir eosinopenia dos horas después. Además, en la literatura se ha establecido que el máximo efecto eosinopénico de los glucocorticoides se presenta cuatro horas después de administrarse (Thorn y cols., 1948; Altman y cols., 1981; Hills y cols., 1948; Simms y cols., 1951).

Por otro lado, observamos que la inyección de adrenalina en las ratas con adrenalectomía bilateral provoca una respuesta eosinopénica semejante en tiempo de latencia y magnitud a la que se obtiene cuando los quimiorreceptores se estimulan con cianuro. Nuestros resultados concuerdan con los de Best y colaboradores (1952) y con los de Thorn y colaboradores (1953), quienes observaron que la cantidad de eosinófilos en la sangre disminuye 50% treinta minutos después de administrar adrenalina por vía intravenosa en pacientes con adrenalectomía bilateral. Con base en estos resultados concluimos que la adrenalina es el efector de este mecanismo neuroendócrino que interviene en la regulación de la cantidad de eosinófilos circulantes.

La participación de la adrenalina en este mecanismo regulador se confirma con los estudios de Anichkov y colaboradores (1960) y con los de Critchley y colaboradores (1980), quienes observaron que la estimulación de los quimiorreceptores carotídeos con cianuro o en condiciones de hipoxia en gatos, causa la liberación selectiva de adrenalina de la médula suprarrenal.

Se ha visto que la noradrenalina y la dopamina, hormonas que también sintetiza y libera la médula suprarrenal, no tienen

efecto sobre la cantidad de eosinófilos circulantes (Szczeklik y Podolec, 1976; Lengyel, 1965b). Con respecto a las encefalinas no hay reportes en la literatura que indiquen su relación con los eosinófilos circulantes.

Se ha demostrado que el efecto eosinopénico de la adrenalina está mediado por receptores beta-adrenérgicos, pues los agentes estimulantes de estos receptores, como el isoproterenol, causan una respuesta eosinopénica similar a la de la adrenalina (Szczeklik y Podolec, 1976). Por el contrario, los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos como el propranolol inhiben el efecto eosinopénico de la adrenalina (Koch-Weser, 1968; Szczeklik y Podolec, 1976; Bass, 1980; Reed y cols., 1970). Los fármacos estimulantes de los receptores alfa adrenérgicos como la fenilefrina casi no tienen efecto eosinopénico (Koch-Weser, 1968) y los bloqueadores alfa-adrenérgicos como la ergotamina no inhiben la respuesta eosinopénica a la adrenalina (Lengyel, 1965a; 1965b).

Los resultados de este trabajo muestran que la médula suprarrenal no es estimulada por los nervios espláncnicos, de los cuales recibe inervación, ya que en los experimentos en ratas con las suprarrenales denervadas observamos que la estimulación de los quimiorreceptores aórticos y carotídeos con cianuro causa una respuesta eosinopénica igual a la que se obtiene en el animal intacto. Nuestros resultados son congruentes con los de otros autores que muestran que la médula suprarrenal no está completamente controlada neuralmente, ya que después de

la denervación crónica, ésta continúa secretando tanto adrenalina como noradrenalina; además, la proporción de las dos catecolaminas parece seguir siendo la misma que en condiciones normales (Vogt, 1952; Weiner, 1975; Donovan, 1977). Se sabe también que la médula adrenal libera catecolaminas en respuesta a la hipoxia en el cuerpo carotídeo y que esta respuesta persiste después de la denervación adrenal (Critchley y cols., 1982), lo que indica que la secreción de catecolaminas adrenales también está regulada hormonalmente (Ungar y Phillips, 1983). Estos datos favorecen la hipótesis de que cuando se estimulan los quimiorreceptores, la médula de la glándula suprarrenal es estimulada por vía humoral, a través de una sustancia sintetizada en el hipotálamo y liberada por la neurohipófisis, manteniéndose así la función secretora de la médula adrenal.

Resumiendo, los quimiorreceptores de los cuerpos aórticos y carotídeos regulan el número de eosinófilos circulantes iniciando señales nerviosas que, a través de los nervios de Hering y de los nervios depresores, llegan al hipotálamo y éste, a través de la neurohipófisis, estimula en la médula suprarrenal la secreción de adrenalina. Esta hormona es la que causa la disminución en el número de eosinófilos en la sangre.

Se han propuesto diversas hipótesis para explicar la eosinopenia que causa la adrenalina: que la formación de eosinófilos en la médula ósea disminuye (Jakobson y Hortling, 1954); que estas células son destruidas en la sangre (Godlowski, 1952);

que migran hacia los tejidos o bien que se distribuyen en sectores vasculares que funcionan como depósitos de sangre (Solomon y Humpreys, 1951).

Analizando estas proposiciones podemos afirmar que: la eosinopenia producida por la adrenalina no puede explicarse por disminución en la velocidad de formación o liberación de eosinófilos en la médula ósea, ya que el tiempo de latencia y la duración de la respuesta eosinopénica que observamos en nuestros experimentos es mucho menor que el ciclo de vida de los eosinófilos. Como ya se mencionó anteriormente, la maduración de los eosinófilos en la médula ósea tarda 58 horas y su vida media en la sangre es de 8 a 12 horas (Foot, 1963; 1965; Mahmoud, 1980), y nuestros resultados muestran que el número de eosinófilos está disminuyendo ya a los 30 segundos después de estimular los quimiorreceptores con cianuro o de inyectar la adrenalina, y regresa al nivel basal una hora después.

Tampoco es posible que la adrenalina destruya a los eosinófilos en la sangre, pues para que el número de eosinófilos se restableciera, se necesitaría más de una hora, debido a que el tiempo que los eosinófilos tardan en madurar en la médula ósea es de 58 horas (Foot, 1963; 1965; Mahmoud, 1980).

Las opciones que pueden explicar la eosinopenia que observamos son que los eosinófilos migren hacia los tejidos y/o que se distribuyan temporalmente en sectores vasculares que funcionan como depósitos de sangre. Estas dos opciones son congruentes con el pronto restablecimiento de la cantidad de eo-

sinófilos después de la máxima eosinopenia a los 32 minutos después de que se estimulan los quimiorreceptores o se inyecta adrenalina.

La posibilidad de que los eosinófilos se almacenen en el bazo, que es un órgano hematopoyético se descarta, pues nuestros resultados muestran que la diferencia arteriovenosa es ligeramente negativa en este órgano, lo que muestra que el bazo libera eosinófilos hacia la circulación cuando se estimulan los quimiorreceptores. El que la cantidad de eosinófilos en la vena gastroesplénica sea más elevado que en la sangre arterial que recibe este órgano, puede deberse a que la adrenalina que libera la médula suprarrenal cuando se estimulan los quimiorreceptores, causa contracción en el bazo, lo que hace que éste libere eosinófilos hacia la sangre (Archer y Feldberg, 1963; Lengyel y Tóth, 1965).

Nuestros resultados coinciden con los de Solomon y Humphreys (1951), quienes administraron adrenalina en perros y analizaron la cantidad de eosinófilos en la vena esplénica y en la arteria femoral y no encontraron diferencias significativas. Además, se ha visto que la esplenectomía no interfiere con la respuesta eosinopénica a la adrenalina (Lucia y cols., 1937; Recant y cols., 1950; Dury, 1950; Lengyel y Toth, 1965).

El hígado funciona como depósito de sangre, pues cuando aumenta la presión en las venas que drenan a este órgano, se acumula sangre en los sinusoides hepáticos, y entonces puede almacenar entre 200 y 400 ml de sangre (Braver, 1963).

Sin embargo, en este trabajo, el análisis de las diferencias arteriovenosas en el hígado muestra que el número de eosinófilos en la vena suprahepática no difiere del número encontrado en la sangre arterial que recibe este órgano. Con estos resultados descartamos que los eosinófilos se acumulen en el hígado cuando se estimulan los quimiorreceptores aórticos y carotídeos. Los estudios de Gross (1962) y los de Foot (1965) apoyan nuestros datos, pues han observado que el hígado contiene muy pocos eosinófilos, a pesar de que una parte de la sangre que llega a él proviene del intestino y del bazo, que son dos órganos que contienen gran número de eosinófilos.

En el caso del pulmón, el hecho de que los vasos pulmonares poseen paredes más delgadas y distensibles que las de los vasos sistémicos, permite que el circuito pulmonar tenga en diferentes regiones distintas velocidades de circulación y se comporte como reservorio de sangre de capacidad variable. De esta forma, un aumento de presión a nivel del ventrículo izquierdo o un relativo incremento de presión desde el ventrículo derecho, provoca la acumulación de grandes cantidades de sangre en los pulmones, sin que se eleve la presión en el circuito pulmonar (Sjostrand, 1953). Además, se ha visto que en los pulmones normalmente se concentra un número relativamente grande de eosinófilos alrededor de los bronquiolos y de los vasos sanguíneos (Gross, 1962; Foot, 1965).

El análisis de las diferencias arteriovenosas en el pulmón muestra que este órgano retiene eosinófilos en respuesta

a la estimulación de los quimiorreceptores. Lo mismo sucede cuando se inyecta adrenalina en la aurícula derecha. Esto significa que la adrenalina, liberada de la médula suprarrenal en respuesta a la estimulación de los quimiorreceptores, es la que promueve la retención temporal de los eosinófilos en los pulmones.

Otros autores han demostrado también que los pulmones son capaces de retener leucocitos: Weisberger y colaboradores (1951) observaron que diez minutos después de la inyección intravenosa de linfocitos marcados radioactivamente en ratas, la mayoría de la radioactividad se recupera en los pulmones. Lo mismo sucede cuando se inyectan neutrófilos por esta misma vía en conejos; treinta minutos después, el 60% de estas células se localiza en los pulmones (Shaw y Henson, 1982). Otros estudios muestran que la administración intravenosa de histamina en pacientes es seguida de la disminución en el número de leucocitos, principalmente de granulocitos, en la sangre arterial entre 20 y 60 segundos antes de que la cuenta en la sangre de la aurícula derecha decaiga, lo que muestra la capacidad de remoción de leucocitos de la sangre periférica por la circulación pulmonar (Bierman y cols., 1951).

El análisis de los cortes histológicos de los lóbulos pulmonares confirma la intervención de los pulmones en el almacenamiento temporal de los eosinófilos. Nuestros resultados demuestran que la cantidad de eosinófilos en los pulmones aumenta significativamente cuando se estimulan los quimiorrecepto-

res y cuando se administra adrenalina directamente a la aurícula derecha.

El hecho de que el número de eosinófilos en la sangre se recupere una hora después de estimular los quimiorreceptores o de administrar adrenalina, indica que cuando pasa el efecto de esta hormona, los eosinófilos que fueron retenidos en los pulmones regresan a la circulación periférica, como lo muestra la diferencia arteriovenosa negativa a los 64 minutos en este órgano.

Estos hechos están de acuerdo con la hipótesis de Heine-
mann y Fishman (1969), quienes afirman que la circulación pul-
monar es un reservorio potencial para los elementos formes de
la sangre, los cuales pueden ser retenidos o liberados rápida-
mente desde o hacia la circulación periférica.

El aumento en la retención de eosinófilos en el pulmón
en respuesta a la adrenalina puede deberse a que esta hormona
estimule la liberación de alguna sustancia que tenga propieda-
des quimiotácticas para los eosinófilos en el tejido pulmonar.
Con respecto a esto, se conocen diversos factores humorales
que se sabe atraen a los eosinófilos; entre éstos se encuen-
tran principalmente los derivados del ácido araquidónico: las
prostaglandinas PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, y el HETE (ácido eicosatetraenoí-
co), los cuales se encuentran contenidos en los eosinófilos
localizados en los pulmones (Ogushi y cols., 1987; Goetzl, 1980).
Otros son la histamina y el factor quimiotáctico de los eosí-
nófilos en la anafilaxia, contenidos en las células cebadas

que también se encuentran en los pulmones (Wasserman y cols., 1974; Gallin y cols., 1980; Goetzi y Austen, 1980; Clark y cols., 1975). Estos factores se encuentran normalmente en grandes cantidades en el pulmón (Goetzi y Austen, 1980) y es probable que al liberarse, éstos o cualquier otro factor quimiotáctico específico, estimulen la marginación de eosinófilos en los vasos sanguíneos pulmonares y su adherencia a las superficies endoteliales. Lo anterior, aunado a la fuerte atracción que estas sustancias ejercen sobre los eosinófilos, puede hacer posible que estas células atraviesen las paredes vasculares (diapedesis) y se distribuyan alrededor de los vasos y bronquiolos pulmonares. Esta hipótesis sobre el fenómeno de diapedesis hacia los tejidos está basada en estudios in vitro sobre la quimiotaxis y adherencia de los eosinófilos en presencia de diversos factores quimiotácticos (Clark y cols., 1975; Altman y cols., 1981; Gallin y cols., 1980; Goetzi y Austen, 1980; Zucker-Franklin, 1974; 1980).

Es posible que el paso de los eosinófilos a través de los vasos pulmonares también sea favorecido por un efecto vasodilatador de la adrenalina, pues se sabe que existen receptores beta-adrenérgicos en las arteriolas pulmonares, que causan vasodilatación en respuesta a esta hormona (Dickinson y Nohorski, 1981; Stiles y cols., 1984; Minemann y cols., 1979; Rug y cols., 1978; Aviado, 1960; Mayer, 1981; Weiner, 1980).

Podemos concluir entonces que los pulmones funcionan como un depósito temporal de eosinófilos y que constituyen par-

te importante del mecanismo neuroendócrino que regula la cantidad de eosinófilos en la sangre.

De lo anteriormente dicho, concluimos que el número de eosinófilos en la sangre está regulado constantemente a través de mecanismos neuroendócrinos, tanto en forma aguda, a través de la adrenalina y de la insulina, como tónicamente, por medio de los glucocorticoides (figura 20).

El hecho de que estos mecanismos neuroendócrinos que intervienen en la regulación de la glucemia modulen también la cantidad de eosinófilos en la sangre, indica que estas células tienen estrecha relación funcional con la homeostasis de la glucosa. Posiblemente esta relación consiste en que los eosinófilos desempeñan un papel inhibitorio en la retención de glucosa por las células del organismo. Esta capacidad inhibitoria tal vez resida en el contenido de los gránulos eosinofílicos, el cual al ser liberado hacia la sangre, inhibe el transporte de glucosa hacia el interior de las células. Esto podría explicar el que los eosinófilos sean retirados de la circulación por las hormonas antes mencionadas, para evitar que estas células disminuyan la captación de glucosa por las otras células del organismo.

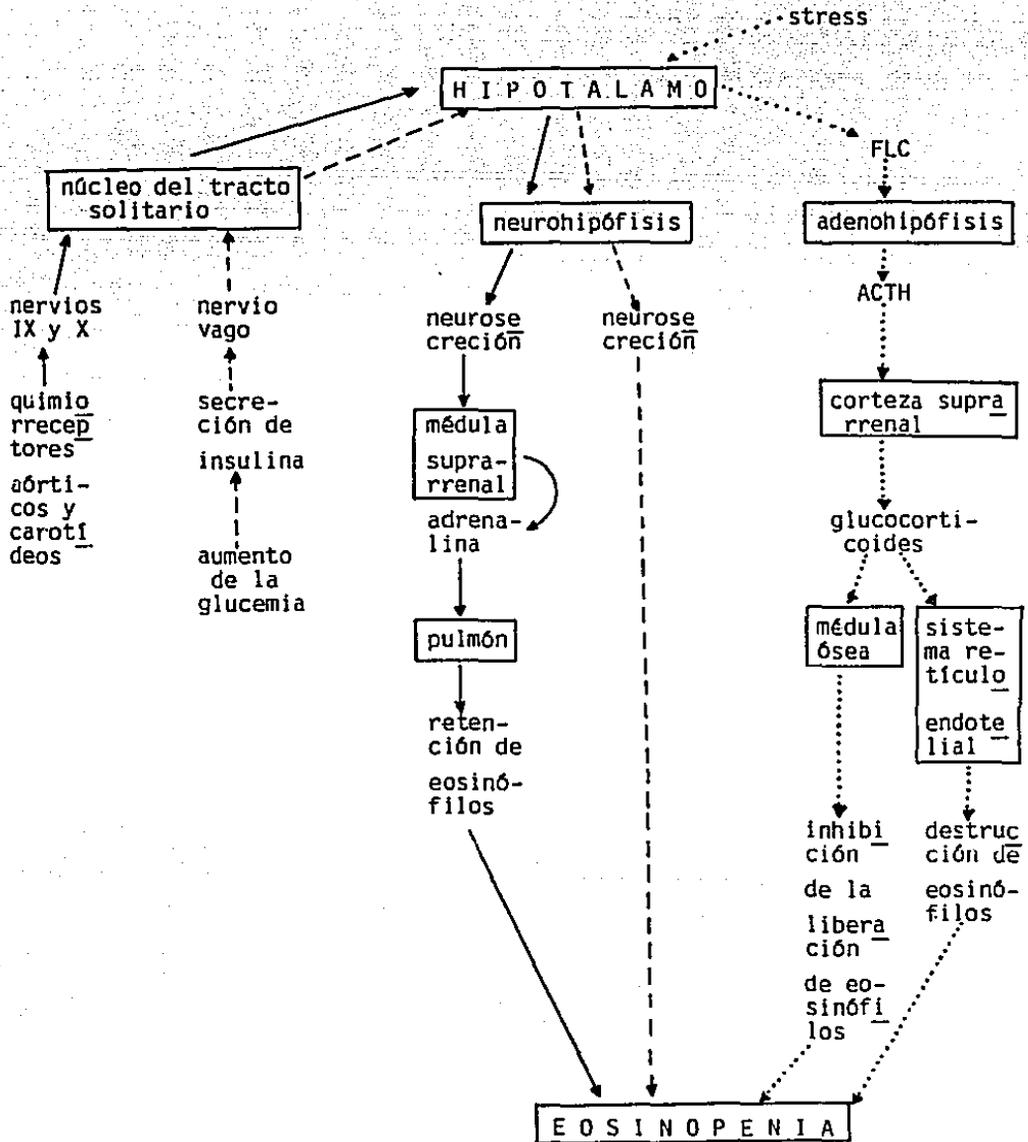


Figura 20. Esquema que muestra el control agudo (a través de la insulina y de la adrenalina) y el control tónico (a través de los glucocorticoides) a que está sometido el número de eosinófilos en la sangre.

REFERENCIAS

Alnaraz, L., Obeso, A. and González, G. (1984). Metabolic dissociation of carotid body chemoreceptors responses to different types of stimulation: Preliminary findings, 141-151. In: Pallot, D.J. (Ed.), Arterial Chemoreceptors, Oxford University Press New York.

Altman, L.C., Hill, H.S., and Hairfield, W. (1981). Effects of corticosteroids on eosinophil chemotaxis and adherence. J. Clin. Invest. 67:23-36

Alvarez-Buylla (1951). Actividad quimiorreceptora del seno carotídeo. Arch. Inst. Cardiol. Méx. 21:408-421

Alvarez-Buylla, R. (1954). Disociación de las actividades quimiorreceptoras y barorreceptoras en gatos. Arch. Inst. Cardiol. Méx. 24:26-37

Alvarez-Buylla, R. (1981). Glucose influence on carotid sinus chemoreceptors function, 327-335. In: Belmonte, C., Pallot, D., Acker, H., Fidone, S. (Eds) Arterial Chemoreceptors, Licaster University Press. Great Britain.

Alvarez-Buylla (1986). Fisiología de la respiración y de la glucosa XXIX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas.

Alvarez-Buylla, R. y Alvarez-Buylla, E. de (1964a). Eosinopenia provoked by insulin in dogs in which the hypophysis has been substituted by transplants of salivary gland or adrenal tissue Acta physiol. lat.-amer. 14:245-250

Alvarez-Buylla, R. y Alvarez-Buylla, E. de (1964b). The reflex mechanism which controls the release of ACTH stored in the hypophysis. Acta physiol. lat.-amer. 14:251-254

Alvarez-Buylla, R. y Alvarez-Buylla, E. de (1968a). The insulin eosinopenic response and its changes after hypophysectomy and glandular transplants into the sella turcica. Acta physiol. lat.-amer. 18:1-6

Alvarez-Buylla, R. and Alvarez-Buylla, E. de (1968b). Physiological mechanism of eosinopenia produced by insulin. Part I. Acta physiol. lat.-amer. 18:7-12

Alvarez-Buylla, R. and Alvarez-Buylla, E. de (1968c). Physiological mechanism of eosinopenia produced by insulin. Part II. Acta physiol. lat.-amer. 18:13-18

Alvarez-Buylla, R. y Alvarez-Buylla, E. de (1984). Estimulación de quimiorreceptores aórticos y carotídeos y homeostasis de la

glucosa. Resúmenes del XXVII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas.

Alvarez-Buylla, R. y Alvarez-Buylla, E. de (1985). Mecanismos e factores en el reflejo hiperglucemiante provocado por estimulación quimiorreceptora. Resúmenes del XXVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas.

Alvarez-Buylla, R., Livett, B., Uttenthal, L., Hope, D. and Milton, S. (1973). Immunochemical evidence for the transport of Neurophysin in the hypothalamus-neurohypophyseal system of the dog. Z. Zelforsch. 137:435-450

Anichkov, S.V., Malyghina, E., Poskalenko, A. and Ryzhentov, V. (1960). Reflexes from carotid bodies upon the adrenals. Arch. Pharmacodyn. Ther. 129:156-165

Archer, R.K. and Feldberg, W. (1963). The eosinophil leucocytes Blackwell Scientific Publications. Oxford, Great Britain

Aviado, D.M. (1960) The pharmacology of the pulmonary circulation. Pharmacol. Rev. 12:159-239

Axelrod, J., Weil-Malherbe, H. and Tomchick, (1959). The physiological disposition of ³H-epinefrine and its metabolite metaneprine. J. Pharmacol. 127:251-256

Axelrod, J. and Weinshilboum, R. (1972). Catecholamines. New Engl. J. Med. 287:237-242

Bargman, W. (1966). Neurosecretion. Int. Rev. Cytol. 19:183-201

Bass, D.A. (1980). Eosinopenia, 275-291. In: Mahmoud, A.F., Austen, K.F., Stolper, A. (Eds.). The eosinophil in health and disease. GRune and Stratton, U.S.A.

Berrety, P. and Cormane, R. (1978). The eosinophilic granulocyte. Int. J. Dermatol. 17:776-784

Best, W., Muercke, R. and Kark, R. (1952). Studies on adrenocortical eosinopenia: a clinical and statistical evaluation of four hours eosinophilic response tests. J. Clin. Invest. 31:733-742

Bierman, H.R., Kelly, K., Petrakis, N., Cordes, F., Foster, M. and Lose, E. (1951). The effect of intravenous histamine administration on the level of white blood count in the peripheral blood. Blood, 6:926-935

Blenkinsopp, E. and Blenkinsopp, W. (1967). Effects of a glucocorticoid (DEXamethasone) on the eosinophil of the rat. J. Endocrinol. 37:463-469

Braver, R.W. (1963). Liver circulation and function. Physiol. Rev. 43:115-138

Butterworth, A., Sturrok, R. and Rees, P. (1975). Eosinophils as mediators of antibody-dependent damage to Schistosomula. Nature (London). 256:727-729

Calaresu, F. and Ciriello, J. (1980). Projections to the hypothalamus from buffer nerves and nucleus tractus solitarius in the cat. Am. J. Physiol. 239 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 8): R130-R136

Clark, R., Gallin, J. and Kaplan, A. (1975). The selective eosinophil chemotactic activity of histamine. J. Exp. Med. 142: 1462-1476

Chord, I. (1975). The posterior pituitary gland. Clin. Endocr. 4:89-96

Cosson, G., Dimitriou, V. et Leclerc, M. (1982). Hyperglycémie provoquée et granulocytes éosinophiles. Ann. Pharm. Fr. 40:33-35

Coste, F., Delbarre, F. and Basset, G. (1952). Essais de mise en évidence dans le sang des sujets traités par la cortisone d'une substance anti-inflammatoire. Rev. rhum. 19:327-334

Critchley, J., Ellis, H. and Ungar, A. (1980). The reflex release of adrenaline and noradrenaline from the adrenal glands of cats and dogs. J. Physiol. (London) 298:71-78

Cyon, E. und Ludwig, C. (1886). Die reflexe cines der sensiblen nerven des Herzen auf die motorischen nerven der blutgefäße Ber. Saechs. Ges. Wiss. 18:307

Delofsen, W. (1975). The chemistry of adrenocorticotropin and of the melanotropins. Pharmacol. Ther. (B). 1:459-463

Dickinson, K.E. and Nahorski, S.R. (1981). Identification of solubilized beta-1 and beta-2 adrenoceptors in mammalian lung. Life Sci. 29:2527-2533

Dixon, W.J. y Massey, F.J. (1977). Introducción al análisis estadístico. McGraw-Hill. México

Doe, R., Flink, E. and Godsell, M. (1956). Relationship of diurnal variation in 17-hydroxycorticosteroid levels in blood and urine to eosinophils and electrolyte excretion. J. Clin. Endocr. and Metab. 16:196-206

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Donovan, B.T. (1977). La médula adrenal, 55-62. En: Manual de Neuroendocrinología. El Manual Moderno, México

Durgin, M.L. and Meyer, R.K. (1951). Effect of adrenocortical extracts on bone marrow eosinophils of mice. Endocrinology 48:518-524

Dury, A. (1950). Changes in circulating eosinophils and adrenal ascorbic acid concentration after agents altering blood sugar levels and after surgical condition. Amer. J. Physiol 162:96-103

Erllich, P. (1879). Über die speziellen granulationen del blutes Arch. Anat. Physiol. Abt. 571

Essellier, A., Jeanneret, R. and Morandi, L. (1954). The mechanism of glucocorticoid eosinopenia. Contribution to the physiology of the eosinophil granulocytes. Blood, 9:531-549

Euler, U.S. (1946). A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibers (Simpethin) and its relation to adrenaline and Nor-adrenaline. Acta Physiol. Scandinav. 12:73-79

Eyzaguirre, C. and Zapata, P. (1968). A discussion of posible transmitter or generator substances in carotid body chemoreceptors, 213-251. In: Torrance, R.W. (Ed.) Arterial Chemoreceptors. Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburg.

Eyzaguirre, C. and Zapata, P. (1984). Perspectives in carotid body research. J. Appl. Physiol.: Respirat. Environt. Exercise Physiol. 57:931-957

Eyzaguirre, C., Leitner, L., Nishi, K. and Fidone, S. (1970). Depolarization of chemosensory nerve endings in carotid body of the cat. J. Neurophysiol. 33:685-696

Foot, E. (1963). Eosinophil turnover in the rat. Nature. 198:297-298

Foot, E. (1965). Eosinophil turnover in the normal rat. Brit. J. Hematol. 2:439-445

Gallin, J.I., Weinstein, A.M., Cramer, E.B. and Kaplan, A.P. (1980) Histamine modulation of human eosinophil locomotion in vitro and in vivo, 185-205. In: Mahmoud, A.F., Austen, K.F., Stoiper, A. (Eds.) The eosinophil in health and disease. Grune and Stratton, U.S.A.

Gerich, J.E., Charles, M.A. and Grodsky, G.M. (1976). Regulation of pancreatic insulin and glucagon secretion. Annu. Rev. Physiol. 38:353-361

Gill, E. (1972). Mechanism of ACTH action Metabolism. 21: 571-594.

Giguère, A., Côté, J. and Labrie, F. (1981). Characteristics of the alpha-adrenergic stimulation of adrenocorticotropin secretion in rat anterior pituitary cells. Endocrinology, 109: 757-762

Giguère, V., Côté, J. and Labrie, F. (1982). Specific inhibition by glucocorticoids of the alpha-adrenergic stimulation of adrenocorticotropin release in rat anterior pituitary cells. Endocrinology, 110:1225-1230

Godlowski, Z.Z. (1948). Eosinopenia caused by adrenaline infusion and by insulin hypoglycemia. Brit. Med. J. 1:46-48

Godlowski, Z.Z. (1952). The fate of eosinophils in hormonally induced eosinopenia and its significance. J. Endocrinol. 8: 102-107.

Goetzl, E.J. (1980). The unique roles of monohydroxyeicosatetraenoic acids (HETEs) in the regulation of human eosinophil function, 167-184. In: Mahmoud, A.F., Austen, K.F., Stolper, A. (Eds.), The eosinophil in health and disease. Grune and Stratton, U.S.A.

Goetzl, E.J. and Austen, K.F. (1980). Natural eosinophilotactic peptides: evidence of heterogeneity and studies of structure and function, 149-165. In: Mahmoud, A.F., Austen, K.F., Stolper, A. (Eds.), The eosinophils in health and disease. Grune and Stratton, U.S.A.

Goldraij, A. and Alvarez-Buylla, R. (1971). Eosinopenic response to glucose. Acta physiol. lat.-amer. 21:40-47

Gross, R. (1962). The eosinophils, 1-45. In: Braunsteiner, M.D. and Zucker-Franklin, D. (Eds.) The physiology and pathology of leucocytes. Grune and Stratton. London

Guillemin, R. (1964). Hypothalamic factors releasing pituitary hormones. Rec. Progr. Hormone Res. 20:89-121

Haynes, R.C. (1958). The activation of adrenal phosphorilase by the adrenocorticotropic hormone. J. Biol. Chem. 233:1220-1222.

Hedekov, C. (1980). Mechanism of glucose-induced insulin secretion. Physiol. Rev. 60:442-509

Heinemann, H.O. and Fishman, A.D. (1969). Nonrespiratory function of mammalian lung. Physiol. Rev. 49:1-47

Hering, H.E. (1924). Der sinus carotian an der ursprungsstelle der carotis interna als reflexes. Munich Med. Wochenschr. 71: 182-204

Hering, H.E. (1927). Die Karotissinusreflexe auf Herz and Gefäße. Steinkopf, Dresden, Leipzig

Heymans, C., Boukaert, J.J. and Dautrebande, L. (1930). Sinus carotidien et réflexes respiratoires II. Influences respiratoires réflexes de l'acidose, de l'alcalose, de l'anhydride carbonique, de l'ion hydrogène et de l'anoxémie: sinus carotidiens et échanges respiratoires dans le poumons et au delà des mons. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 39:400-408

Hills, A., Forsham, P. and Finch, C. (1948). Changes in circulating leukocytes induced by the administration of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in man. Blood, 3:755-768

Himms-Hagen, J. (1967). Sympathetic regulation of metabolism. Pharmacol. Rev. 19:367-461

Hortling, H., Pekkarinen, A. and Puupponen, (1964). Free 17-hydroxycorticosteroid level and eosinophil cell count during corticotropin test. Acta Endocr. 47:209-222

Hudson, G. (1960). Eosinophil populations in blood and bone marrow normal guinea pigs. Am. J. Physiol. 198:1171-1173

Hungerford, G.F. (1949). Effect of epinephrine in decreasing number of circulating mononuclear leukocytes in the rat. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 70:356-364

Jakobson, T. and Hortling, H. (1954). Studies on the endocrine regulation of the number of circulating eosinophil cells in the rat. Acta endocr. 15:265-281

Jensen, H. and Blichert-Toft, M. (1971). Investigation of pituitary-adrenocortical function in the elderly during standardized operations and postoperative intravenous metyrapone test assessed by plasma cortisol, plasma compound S and eosinophil cell determinations. Acta Endocr. 67:495-507

Johnson, C., Gibbs, D., Negro-Vilar, A. (1983). High concentration of epinephrine derived from a central source and of 5-hydroxyindole in hypophyseal portal plasma. Endocrinology, 113: 819-821.

Kark, R.M. and Muehrcke, R.C. (1952). Does adrenaline eosinopenia reflect pituitary adrenal function in man?. Lancet, 1: 1189-1194

Kazura, J.W. and Grove, D.I. (1978). Stage-specific antibody-dependent eosinophil-mediated destruction of Trichinella spiralis. Nature, (London) 247:588-590

Keeney, C. (1960). Effect of training on eosinophil response of exercised rats. J. Appl. Physiol. 15:1046-1048

Kendall, J., Liddle, G., Federspiel, F. and Corfiels, J. (1963). Dissociation of corticotropin-suppressing activity from the eosinopenic and hyperglycemic activities of corticosteroids analogues. J. Clin. Invest. 42:396-403

Kock-Weser, J. (1968). Beta-adrenergic blockade and circulating eosinophils. Arch. Intern. Med. 121:255-258

Lengyel, L. (1965a). Neurovegetative system and circulating eosinophils, II. A working hypothesis and its experimental confirmation for the explanation of the alterations of the number of the circulating eosinophils. Acta neuroveget. 27: 212-218

Lengyel, L. (1965b). Neurovegetative system and circulating eosinophils, III. An alternative mechanism of action of some drugs which cause eosinophil changes with excluded hypothalamus-pituitary-adrenal axis. Acta Neuroveget. 27:219-228

Lengyel, L. and Tóth, V. (1965). Neurovegetative system and circulating eosinophils, I. Relation between the number of the circulating eosinophils and neurovegetative system. Acta Neuroveget. 27:207-211

Levine, R. (1966). The action of insulin at the cell membrane Am. J. Med. 40:691-709

Lewis, G. (1975). Physiological mechanism controlling secretory activity of adrenal gland. In: Blascko, G., Sayers, and Smith, A. (Eds.) Handbook of Physiology. Adrenal Gland. Washington, D.C. Am. Soc. Physiol.

Lucia, S., Leonard, M. and Falconer, E. (1937). The effect of subcutaneous injection of adrenaline on the leucocyte count of splenectomized patients and of patients with certain diseases of haemopoietic and lymphatic systems. Am. J. Med. Sci. 194 35-43

MacLeod, R. (1982). Monoaminas hipotalámicas y secreción de hormonas hipofisarias en condiciones normales y patológicas, 103-134. En: Valverde, C., Fanghanel, G. y mena, F. Nuevos conceptos sobre fisiología y patología hipotálamo-hipofisaria. CONACYT, México.

McCann, S., Ono, N., Khorram, O., Kentroti, S. and Aguila, C. (1987) The role of brain peptides in neuroimmunomodulation, 173-181. In: Jankovic, B.D., Markovic, B.M. and Spector, N.H. (Eds.). Proceedings of the second interaction workshop on neuroimmunomodulation. Annals of the New York Academy of Sciences, v.496. U.S.A.

Mahmoud, A. (1980). Eosinophilopoiesis, 61-65. In: Mahmoud, A., Austen, F., Stolper, A. The eosinophil in health and disease. Grune and Stratton, U.S.A.

Martínez-Cairo, S. Frati, A., Espinosa, J. (1978). Biología del eosinófilo. Prensa Med. Mex. 43:3-10

Mayer, S. (1981). Transmisión neurohumoral y sistema nervioso autónomo, 72-104. En: Goodman, A., Goodman, L. y Gilman, A. (Eds) Las bases farmacológicas de la terapéutica. 6ª ed. Editorial Médica Panamericana, México.

Minneman, K., Hegstrand, L. and Molinoff, P. (1979). The pharmacological specificity of Beta-1 and Beta-2 adrenergic receptors in the rat heart and lung in vitro. Mol. Pharmacol. 16: 21-33

Mulligan, E. and Lahiri, S. (1981). Mitochondrial oxidative metabolism and chemoreception in the carotid body, 316-326. In: Belmonte, C., Pallot, D. Acker, H. and Fidone, S. (Eds.). Arterial Chemoreceptors. Leicester University Press, Great Britain

Navarrete, V. and Petit, D. (1962). Induced eosinopenia and basophilopenia by "free" steroids in vitro. Acta Endocr. 39: 135-144

Nelson, D., Sandberg, A., Palmer, J. and Tyler, F. (1952). Blood levels of 17-hydroxycorticosteroids following administration of adrenal steroids and their relation to levels of circulating leukocytes. J. Clin. Invest. 31:843-849

Ogushi, F., Ozaki, T., Kawano, T. and Yasuoka, S. (1987). PGE₂ and PGF₂ content in bronchoalveolar lavage fluid obtained from patients with eosinophilic pneumonia. Chest, 91:204-206

Ohnishi, T. (1973). Mechanism of electron transport and energy conservation in the site I region. Biochem. Biophys. Acta 301:105-128

Perlmutter, M. and Mufson, M. (1951). The hypoglycemic and eosinopenic response to insulin: A test for pituitary-adrenal insufficiency. J. Clin. Endocr. and Metab. 11:277-288

Peterson, A., Altman, L., Hill, J., Gosney, K. and Kadin, M (1981) Glucocorticoid receptors in normal human eosinophils: comparison with neutrophils. J. Allergy Clin. Immunol. 68:212-217

Petrovic, S., McDonald, J., Snyder, G. and McCann, S. (1983). Characterization of Beta-adrenergic receptors in ¹²⁵I brain and pituitary using a new high-affinity ligand, (¹²⁵I)iodocyanopindolol. Brain Research 261:249-259

- Quittner, H., Wald, N., Sussman, L. and Antopol, W. (1951). The effect of massive doses of cortisone on the peripheral blood and bone marrow of the mouse. Blood. 6:513-521
- Recant, L., Hume, D., Forsham, P. and Thorn, G. (1950). Studies on the effect of epinephrine on the pituitary adrenocortical system. J. Clin. Endocr. and Metab. 10:187-229
- Reed, C., Cohen, M. and Enta, T. (1970). Reduced effect of epinephrine on circulating eosinophils in asthma and after Beta-adrenergic blockade or Bordetella pertussis vaccine. J. Allergy 46:90-102
- Ricardo, J. and Koh, E. (1978). Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amigdala and other forebrain structures in the rat. Brain Res. 153:1-26
- Rivier, C. and Vale, W. (1985). Effects of corticotropin-releasing factor, neurohypophyseal peptides and catecholamines on pituitary function. Fed. Proc. 44:189-195
- Rothballer, A. (1959). The effects of catecholamines on the central nervous system. Pharmacol. Rev. 11:494-547
- Rugg, E., Barnett, D. and Nahorski, S. (1978). Coexistence of Beta-1 and Beta-2 adrenoceptors in mammalian lung. Evidence from direct binding sites. Mol. Pharmacol. 14:996-1005
- Salas, A. (1982). Aspectos bioquímicos y correlación estructura-función de las hGH, hPRL y hACTH, 39-58. En: Valverde, C., Fanghanel, G. y Mena, F. (Eds.). Nuevos conceptos sobre fisiología y patología hipotálamo-hipofisaria. CONACYT, México.
- Sandberg, A., Nelson, D., Palmer, J., Sammuels, L. and Tyler, F. (1953). The effects of epinephrine on the metabolism of 17-hydroxycorticosteroids in the human. J. Clin. Endocr. and Metab. 13:629-647
- Sanders, V.M. and Munson, A.E. (1985). Norepinephrine and the antibody response. Pharmacol. Rev. 37:229-248
- Sayers, G. and Portanova, H. (1975). Regulation of the secretory activity of the adrenal cortex: cortisol and corticosterone 41-53. In: Blaschko, H., Sayers, G. and Smith, D. Handbook of Physiology. Sect. 7. Endocrinology. Adrenal Gland. Amer. Physiol.
- Schally, A.V., Arimura, A. and Kastin, A.J. (1973). Hypothalamic regulatory hormones. Science, 179:341-367
- SEndrail, M. et Blum, C. (1961). Eosinopénie post-insulinique chez le chien entier et chez le chien hypophyséoprivé. Ann. Endocr. (Par.) 22:945-949

Shaw, J.O. and Henson, P.M. (1982). Pulmonary intravascular sequestration of activated neutrophils. Am. J. Pathol. 108:17-23

Sheehan, D., Hrapchak, B. (1980). Theory and practice of histotechnology. 2nd. ed. The Mosby Company

Simms, E., Pfeiffenberger, M. and Heinbecker, P. (1951). Neuro-endocrine and endocrine influences on the circulating blood elements. Endocrinology. 49:45-66

Sjostrand, T. (1953). Volume and distribution of blood and the its significance in regulating the circulation. Physiol. Rev. 33:202-228

Solomon, D.H. and Humpreys, S.R. (1951). Splenic arteriovenous differences in blood cells during the hematologic reaction to adrenal cortical stimulation. Blood, 9:824-831

Speirs, R.S. (1952). The principles of eosinophil diluents. Blood. 7:550-554

Speirs, R.S. and Meyer, R.K. (1949). The effect of stress, adrenal and adrenocorticotrophic hormones on the circulating eosinophils of mice. Endocrinology. 45:403-408

Speirs, R.S. and Meyer, R.K. (1950). A new method of assaying adrenal cortical hormones based on a decrease in the number of circulating eosinophils in the mouse. Anat. Rec. 106:83-87

Speirs, R.S. and Meyer, R.K. (1951). A method of assaying adrenal cortical eosinophil cells of adrenalectomized mice. Endocrinology. 48:316-326

Steinman, P., Poeck, K. and Santibañez, H. (1959). The action of adrenaline and noradrenaline on the cortical electrical activity of the "encephalé isolé" cat. Arch. Ital. Biol. 97:222-242

Stiles, G.L., Caron, M.G. and Lefkowitz, R.J. (1984). Beta-adrenergic receptors: Biochemical mechanisms of physiological regulation. Physiol. Rev. 64:661-743

Stone, D. and Hechter, O. (1954). Studies on ACTH action in perfused bovine adrenals: the site of action of ACTH in the corticosteroidogenesis. Arch. Biochem. Biophys. 51:457-469

Szczeklik, A. and Podolec, A. (1976). Central regulation of blood eosinophilia by beta-adrenergic system in rats. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 50:329-340

Thorn, G., Forsham, P., Prunty, F. and Hills, A. (1948). A test for adrenal insufficiency. The response to pituitary adrenocorticotrophic hormone. J. Am. Med. Assoc. 137:1005-1009

Thorn, G., Jenkins, and Laidlaw, (1953). The adrenal response to stress in man. Rec. Progr. Hormone Res. 9:171-215

Tilders, F.J., Berkenbosch, F. and Smelik, G. (1982). Adrenergic mechanisms involved in the control of pituitary-adrenal activity in the rat: a beta-adrenergic stimulatory mechanism. Endocrinology, 110:114-120

Torvik, A. (1956). Afferent connections to the sensory trigeminal nuclei, the nucleus of the solitary tract and adjacent structures. An experimental study in the rat. J. Comp. Neur. 106:51-141

Ungar, A. and Phillips, J.H. (1983). Regulation of the adrenal medulla. Physiol. Rev. 63:787-843

Villalta, F. and Kierszenbaum, F. (1984). Role of inflammatory cells in Chaga's disease I. Uptake and mechanism of destruction of intracellular (amastigote) forms of Tripanosoma cruzi by human eosinophils. J. Immunol. 133:2053-2058

Vogt, M. (1952). The secretion of the denervated adrenal medulla of the cat. Brit. J. Pharmacol. Chemotherap. 7:325-330

Waserman, S., Goetzl, E., Austen, K. (1974). Preformed eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis (ECF-A). J. Immunol. 112:351-355

Weber, H. (1971). A quantitative study of eosinopenia and other stress indices. J. Sports Med. Phys. Fitness 11:12-23

Weiner, R.I. and Ganong, W.F. (1978). Role of brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion. Physiol. Rev. 58:905-976

Weiner, N. (1981). Noradrenalina, adrenalina y aminas simpaticomiméticas, 150-186. En Goodman, A., Goodman, L. y Gilman, A. (Eds.). Las Bases farmacológicas de la terapéutica. 6ª ed. Editorial Médica Panamericana, México.

Weisberger, A.S., Guyton, R.A., Heinle, R.V. and Storaosli, J.P. (1951). The role of the lungs in the removal of transfused lymphocytes. Blood. 6:916-925

West, K. (1958). Relative eosinopenic and hyperglycemic potencies of glucocorticoids in man. Metabolism. 7:441-456

Witham, A.C. and Fleming, J. (1951). The effect of epinephrine on the pulmonary circulation in man. J. Clin. Invest. 30:707-717

Williamson, J.R. (1975). Effects of epinephrine on glycogenoly

sis and myocardial contractility. In: Blashcko, H., Sayers, G. and Smith, A.D. (Eds.). Handbook of physiology. Adrenal Gland vol. 6 sect. 7 Endocrinology. Amer. Physiol. Soc. Washington

Wlaidslavosky-Waserman, P. y Frigas, E. (1982). Algunas funciones del eosinófilo en la enfermedad. Rev. Invest. Clin. (Méx.). 34:361-367

Yates, F.E., Brennan, R.D. and Urquhart, J. (1969). Adrenal glucocorticoid control system. fed. Proc. 28:71-83

Yazdanbakhsh, M., Eckmann, C.M., Bot, A. and Roos, D. (1986). Bactericidal action of eosinophils from normal human blood. Infect. Immun. 53:192-198

Zucker-Franklin, D. (1974), Eosinophil function and disorders. Adv. Intern. Med. 19:1-25

Zucker-Franklin, D. (1980). Eosinophil structure and maturation 43-59. In: Mahmoud, A., Austen, F., Stölper, A. The eosinophil in health and disease. Grune and Stratton, U.S.A.

APENDICE I

La función de los quimiorreceptores de los cuerpos aórticos y carotídeos es detectar cambios químicos en la sangre: son estimulados cuando disminuye la presión arterial de oxígeno (hipoxia), cuando aumenta la presión arterial de dióxido de carbono (hipercapnia) y con pH ácido (Heymans y cols., 1930). Pero también son sensibles a la concentración de glucosa en el medio, pues su actividad aumenta cuando disminuye la concentración de glucosa en el medio (Almaraz y cols., 1984) y su actividad disminuye cuando aumenta la concentración de glucosa en la sangre (Alvarez-Buylla, 1981).

La actividad de estos quimiorreceptores también aumenta con agentes farmacológicos como el cianuro y la nicotina (Eyzaguirre y cols., 1970; Eyzaguirre y Zapata, 1984).

El cianuro estimula la actividad de los quimiorreceptores carotídeos y aórticos a través de alterar su equilibrio $ATP/ADP + P_i$, como veremos.

Se ha demostrado que la actividad aferente de los quimiorreceptores mencionados se incrementa a medida que decrece el contenido de compuestos de fosfato de alta energía, como el ATP (Adenosín Trifosfato) formados en la fosforilación oxidativa (Mulligan y Lahiri, 1981). Estas moléculas de ATP se forman en la cadena respiratoria de las mitocondrias celulares a partir de ADP (Adenosín Difosfato) (Ohnishi, 1973). El NaCN inhibe a la enzima citocromo oxidasa y bloquea el transporte de electrones del citocromo (a) al citocromo (a₃) en la cadena respiratoria mitocondrial (Mulligan y Lahiri, 1981). De esta manera, el cianuro

evita la formación de una molécula de ATP en las células quimiorreceptoras (figura 1). Estas células son muy activas metabólicamente, pues tienen un alto consumo de oxígeno y glucosa (Eyzaguirre y Zapata, 1984; Almaraz y cols., 1984), lo que las hace muy sensibles a los cambios en su equilibrio $ATP/ADP+P_i$. Es por esto que el NaCN puede estimular la actividad aferente de los quimiorreceptores aórticos y carotídeos.

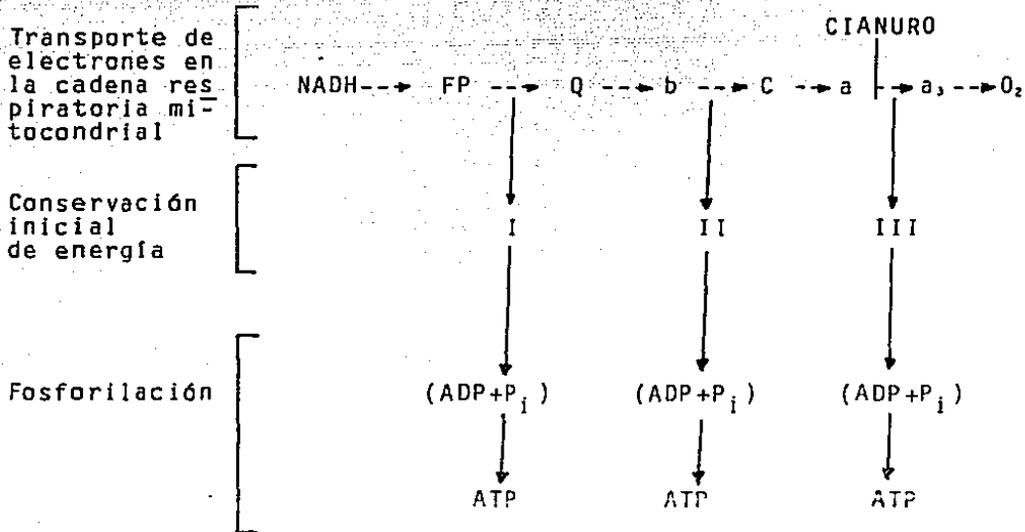


Figura 1. El cianuro inhibe la formación de una molécula de ATP bloqueando el transporte de electrones del citocromo (a) al citocromo (a₁) en la cadena respiratoria mitocondrial. (Tomado de Mulligan, E. y Lahiri, S., Arterial Chemoreceptors, 1981).

APENDICE II

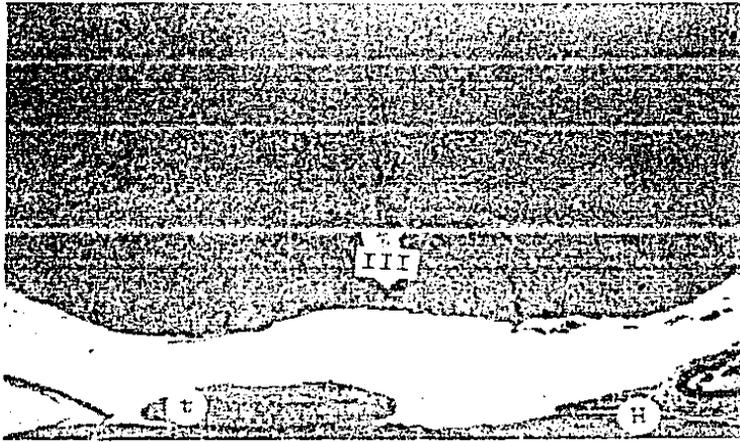
Del total de ratas con hipofisectomía crónica, sobrevivieron en buenas condiciones de salud el 95% de ellas.

Después de extirpar la hipófisis, se verificó la totalidad de la hipofisectomía examinando microscópicamente la glándula extirpada y el hueco que queda en el lugar ocupado anteriormente por la hipófisis.

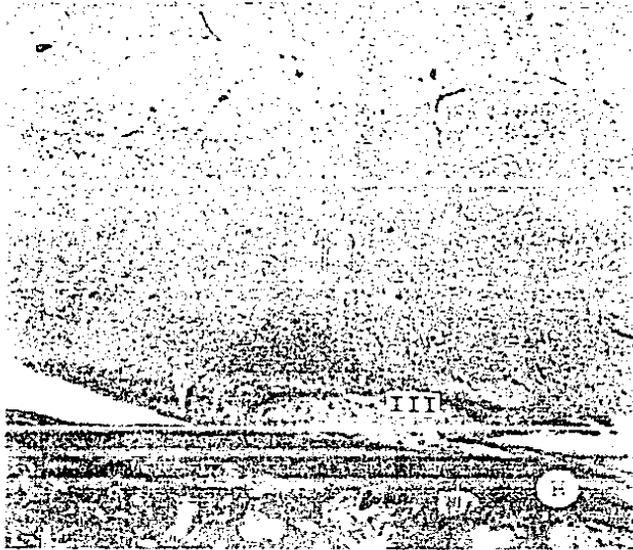
Después de los experimentos, las ratas se sacrificaron y se obtuvieron cortes histológicos del cerebro, para comprobar la totalidad de la hipofisectomía. No se encontraron restos de tejido hipofisario en los cortes seriados de cerebro de las ratas hipofisectomizadas (figura 1).

También se hicieron cortes seriados de cerebro de ratas normales para compararlos con los de las ratas con hipofisectomía (figura 2).

A las ratas con hipofisectomía crónica se les extirparon las glándulas suprarrenales, la tiroides y los testículos, que son glándulas blanco de las hormonas hipofisarias y se pesaron; estos pesos se compararon con los de las glándulas de las ratas normales. Se observó que en las ratas con hipofisectomía crónica el peso de los testículos disminuyó 82%, el de las suprarrenales disminuyó 65% y el de la tiroides disminuyó 23% con respecto a los pesos de las glándulas de las ratas normales. En la tabla I se muestran los pesos obtenidos de las glándulas de las ratas normales y los de las ratas con hipofisectomía crónica (con 45 días de operadas).



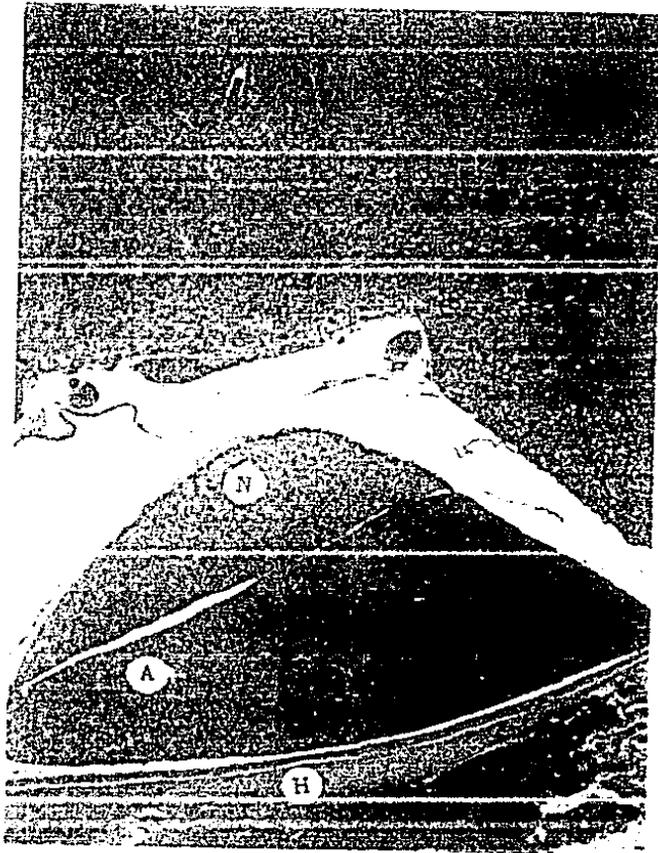
(A)



(B)

100 μ M

Figura 1.- Cerebro de rata con hipofisectomía crónica (45 días). A). Corte a nivel del tercer ventrículo (III). B). Corte de cerebro en dirección caudal al anterior; (t) tallo hipofisario; (H) hueso. Hematoxilina-eosina, 80x



100 μ m

Figura 2. Cerebro de rata normal; corte a nivel de la hipófisis. (N) neurohipófisis; (A) adenohipófisis; (H) Hueso. Hematoxilina-eosina, 80x.

Tabla 1. Efecto de la hipofisectomía sobre el peso de las glándulas blanco cuarenta y cinco días después de la operación.

	peso tiroides (mg)	peso supra- rrenales (mg)	peso tes- tículos (mg)
ratas normales (n=4)	16.25 <u>+4.92</u>	40.28 <u>+9.4</u>	3223.93 <u>+454.93</u>
ratas hipox. (n=8)	12.63 (a) <u>+3.62</u>	13.87 (b) <u>+3.63</u>	588.75 (b) <u>+97.94</u>
disminuc. del peso en %	23	65	82

(a) $p < 0.1$
(b) $p < 0.005$

Se hicieron preparaciones histológicas de las glándulas blanco de las hormonas hipofisarias de ratas normales y de ratas hipofisectomizadas.

En los testículos de las ratas normales se observó espermatogénesis normal, con abundantes espermatozoides en la luz de los túbulos seminíferos (figura 3A). En contraste, en los cortes histológicos de los testículos de las ratas hipofisectomizadas se observó marcada atrofia; no se encontraron espermatozoides ni espermátidas en la luz de los túbulos seminíferos (figura 3B).

En las preparaciones histológicas de las glándulas supra-
rrenales normales, la capa glomerular es la más estrecha y las

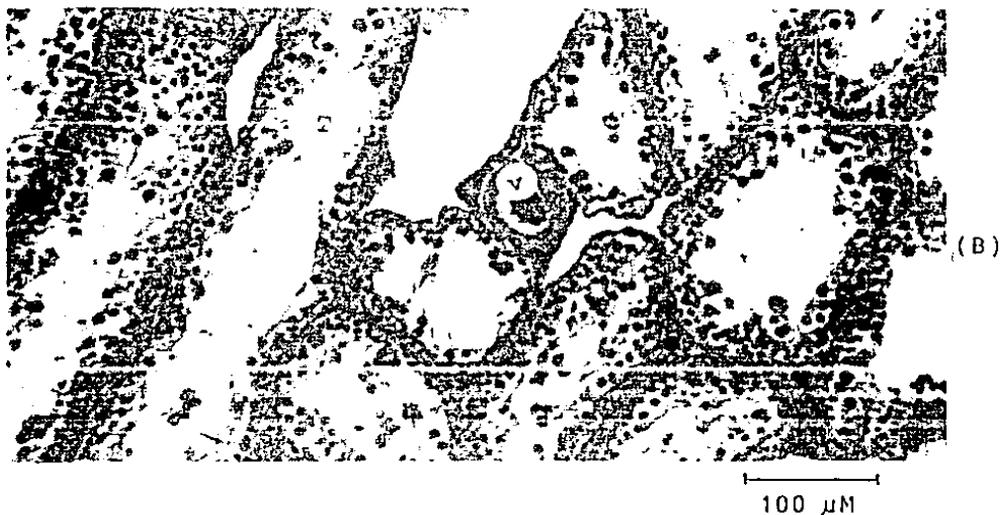
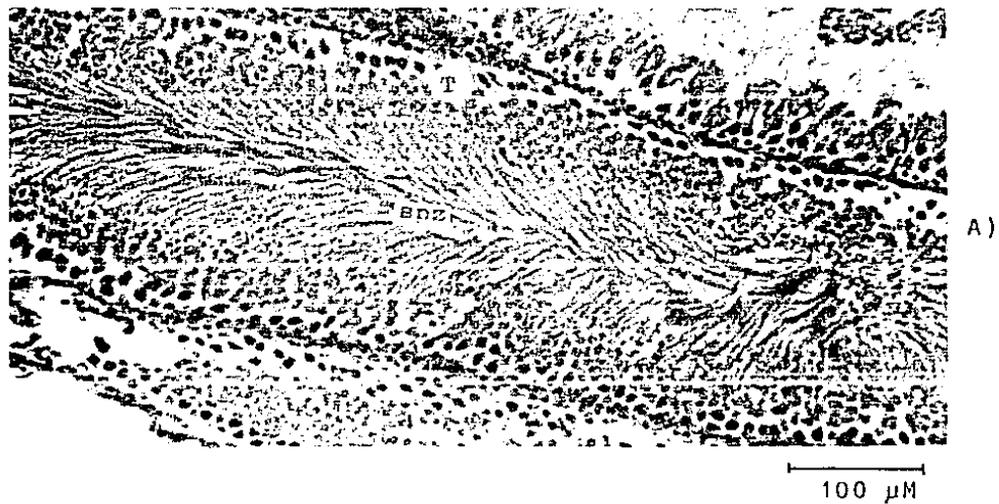


Figura 3. A) Testículo de rata normal. B) Testículo de rata con hipofisectomía crónica. (T) túbulo seminífero; (v) vaso sanguíneo; (spz) espermatozoides. Hematoxilina-eosina, 320x.

capas fasciculada y la reticular son más grandes y llenas de granulaciones (figura 4A).

En las glándulas suprarrenales de las ratas con hipofisectomía crónica, la capa glomerular se observó sin cambio o ligeramente hipertrofiada, mientras que las zonas fasciculada y reticular se encontraron marcadamente atrofiadas y con pocas granulaciones (figura 4B).

En los cortes histológicos de las tiroides normales se encontró abundante formación de coloide. El epitelio de los folículos es cúbico (figura 5A).

En las tiroides de las ratas hipofisectomizadas se observó disminución de los folículos, pérdida de coloide. Las células del epitelio se encontraron escamosas y con sus núcleos aplanados (figura 5B).

Cortes histológicos de glándulas suprarrenales transplantadas a la cavidad peritoneal (denervadas).

Las glándulas se observaron al microscopio bien vascularizadas y con las tres capas de la corteza suprarrenal normales, sin atrofia, con granulaciones en el citoplasma, lo que muestra su funcionamiento normal (figura 6).

Las células de la médula suprarrenal también mostraron buena vascularización y gránulos de secreción en el citoplasma, indicadores de funcionamiento (figura 7)

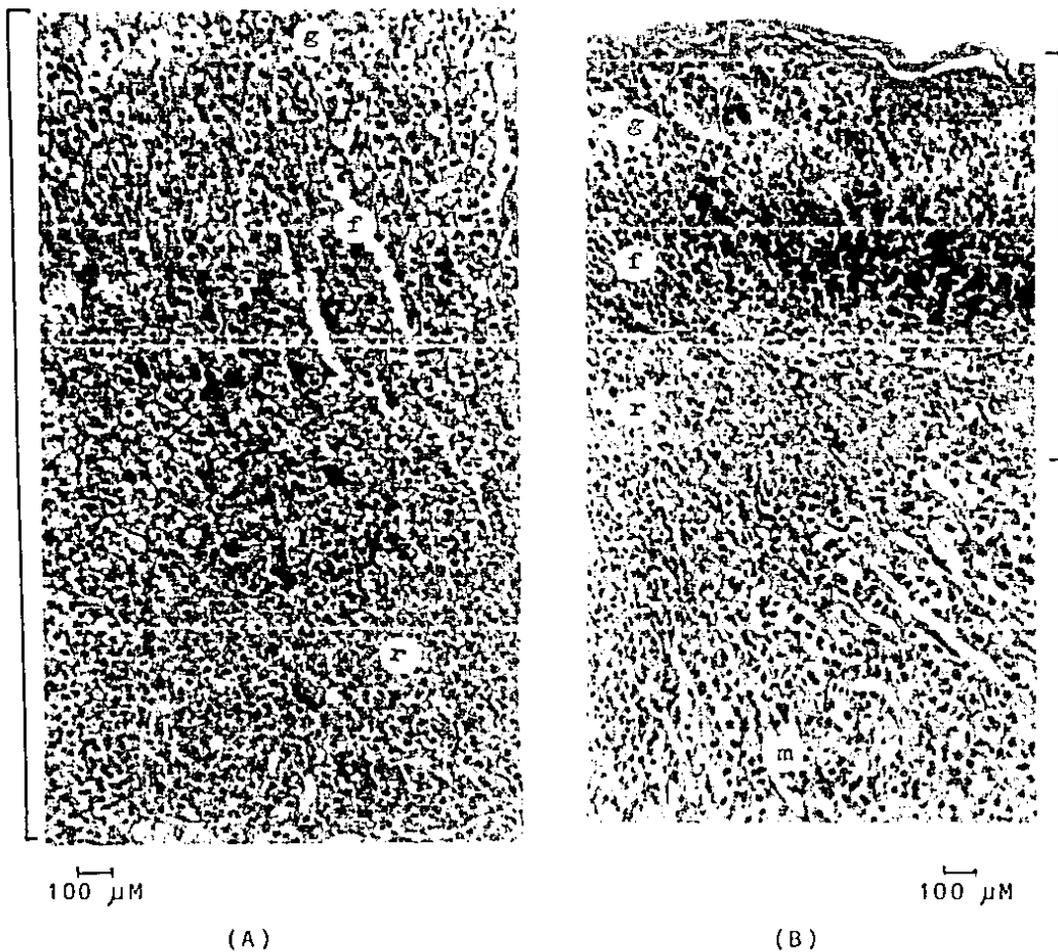


Figura 4. A) Corteza suprarrenal de rata normal. B) Corteza suprarrenal de rata con hipofisectomía crónica (45 días). Las barras verticales representan el ancho de la corteza. (g) Zona glomerular; (f) zona fasciculada; (r) zona reticulada; (m) médula suprarrenal. Hematoxilina-eosina, 80x.

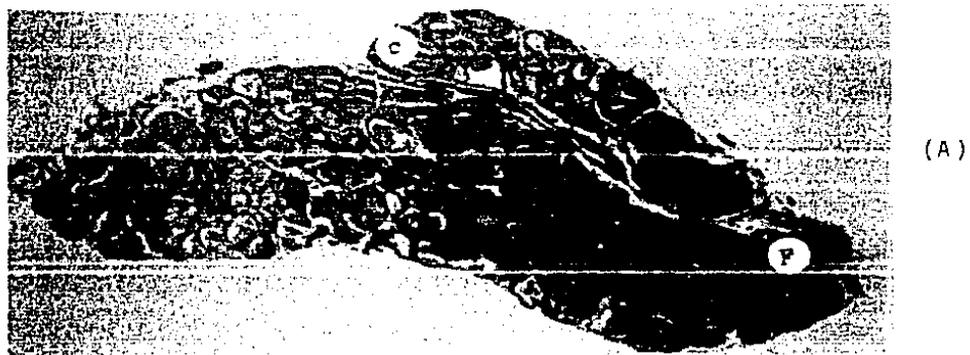


Figura 5. A) Tiroides de rata normal. B) Tiroides de rata con hipofisectomía crónica (45 días). (F) folículos; (c) coloi de. A) Hematoxilina-eosina, 80x; B) Hematoxilina-eosina, 320x.

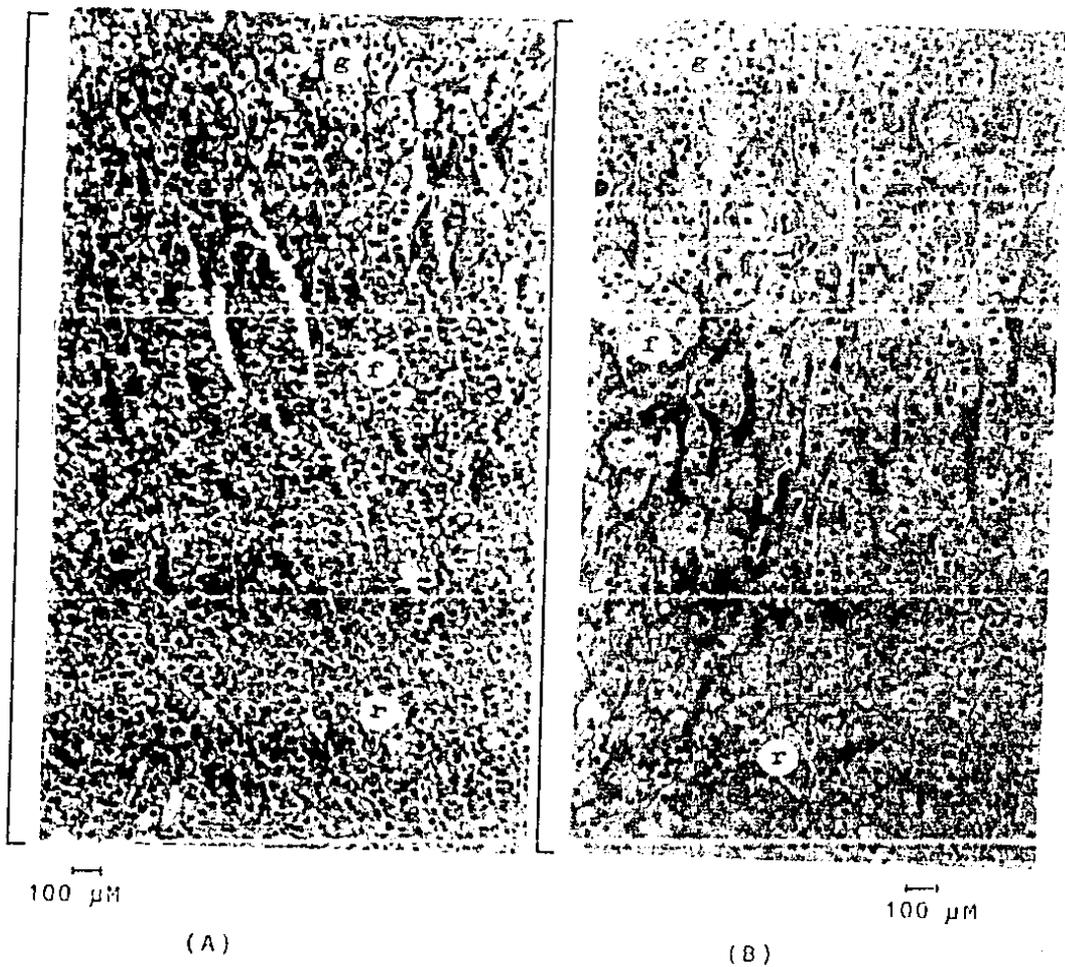
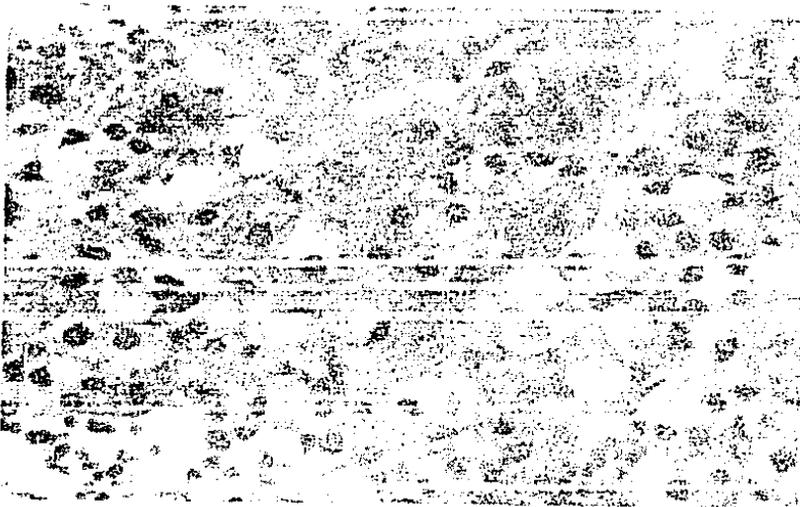


Figura 6. Glándula suprarrenal. A) Corteza suprarrenal normal. B) Corteza de glándula suprarrenal denervada. Las barras verticales indican el ancho de la corteza. (g) zona glomerular (f) zona fasciculada; (r) zona reticulada. Hematoxilina-eosina, 80x.



(A)

100 μ M



(B)

100 μ M

Figura 7. A) Médula de glândula suprarrenal normal. B) Médula de glândula suprarrenal denervada. 320x