

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**LA ACCION DE ALGUNOS ESTROGENOS
(NATURALES Y SINTETICOS)
SOBRE LA ACTIVIDAD FAGOCITARIA**

Margarita R. Vega Andrade

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

1971



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

PRESIDENTE	Prof. ROBERTO VELASCO OSORIO
VOCAL	Prof. MAGDALENA ACOSTA SEGURA
SECRETARIO	Prof. JUAN JOSE MANDOKI W.
1er. SUPLENTE	Prof. ERNESTINA BALLESTEROS RUEDA
2do. SUPLENTE	Prof. SOCORRO ROMERO MARTINEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

DEPTO. DE FARMACOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

SUSTENTANTE	MARGARITA R. VEGA ANDRADE
ASESOR DEL TEMA	JUAN JOSE MANDOKI W.
SUPERVISOR TECNICO	NICANDRO MENDOZA P.

A MIS PADRES

A MIS MAESTROS

A MIS AMIGOS

C A P I T U L O S

I. INTRODUCCION

II. MATERIAL Y METODO

III. RESULTADOS

IV. CONCLUSIONES

V. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

La fagocitosis, uno de los principales mecanismos de -
defensa del organismo contra la infección (13), es además consi-
derado como el más efectivo medio para eliminar de la sangre to-
do tipo de elementos extraños o impurezas que por circunstancias
diversas llegaran a penetrar al torrente circulatorio (16).

Esta defensa se efectúa en la sangre principalmente por
los leucocitos polimorfonucleares, siendo los neutrófilos los que
poseen mayor actividad fagocítica; los eosinófilos y los basófilos -
la tienen en mucho menor escala, todos estos elementos celulares
son designados con el nombre de micrófagos.

Existe también fagocitosis fuera del torrente circulatorio
y es efectuada por los macrófagos, que son las células del sis-
tema retículo endotelial. Pueden ser fijos o migratorios.

Los fijos revisten el endotelio de los capilares, encon-
trándose también en el seno de órganos como el bazo, médula -
ósea y ganglios linfáticos. Células reticulares o células de sos-
tén de diversos órganos, poseen también propiedades fagocíticas
como las del hígado (19).

Sabemos ya, gracias a innumerables estudios, que exis-
ten sustancias capaces de activar o de inhibir la fagocitosis. --

Las sustancias que con mayor intensidad estimulan la actividad fa-
gocitaria son los estrógenos; algunos de éstos son producidos en
el organismo normal del hombre; son hormonas; un ejemplo de és-
tos es el Estradiol y otros son de origen sintético como: Diethyl es-
trobesterol, 7 α -metil estrona, etc.

Debemos a Niccol (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, -- 12), el descubrimiento de la acción de los estrógenos sobre la actividad fagocitaria y ha sugerido últimamente, que estas hormonas pueden estimular fisiológicamente el sistema retículo endotelial, por lo que, el estudio detallado del modo en que actúan estas hormonas sobre el fenómeno de la fagocitosis, es de gran importancia, por la posibilidad de encontrar agentes útiles en el tratamiento de infecciones (6).

Pero a pesar de la eficacia de estas sustancias, no se han utilizado clínicamente porque las dosis requeridas producen -- efectos feminizantes en los hombres (33) y en las mujeres pueden producir tendencias a Neoplasias en los órganos reproductores; -- además de que bajo la acción de éstos, los ovarios se atrofian -- (15).

Teniendo ésto como base, se pensó en la posibilidad de obtener una hormona que siendo estimulante de los procesos inmunitarios, careciese de los efectos estrogénicos. Para lo cual se están llevando a cabo una serie de estudios en el departamento de farmacología de la Facultad de Medicina respecto a la relación existente entre la estructura química de los estrógenos y su acción estimulante de la fagocitosis (3, 10, 25, 30).

Cuando se estudia un fármaco, una hormona por ejemplo es necesario investigar la relación que guarda la magnitud de la respuesta con la magnitud de la dosis. (Relación dosis respuesta).

El presente trabajo es parte de estos estudios y en él se

Debemos a Nicol (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, -- 12), el descubrimiento de la acción de los estrógenos sobre la actividad fagocitaria y ha sugerido últimamente, que estas hormonas pueden estimular fisiológicamente el sistema retículo endotelial, -- por lo que, el estudio detallado del modo en que actúan estas hormo-- nas sobre el fenómeno de la fagocitosis, es de gran importancia, -- por la posibilidad de encontrar agentes útiles en el tratamiento de infecciones (6).

Pero a pesar de la eficacia de estas sustancias, no se -- han utilizado clínicamente porque las dosis requeridas producen -- efectos feminizantes en los hombres (33) y en las mujeres pueden producir tendencias a Neoplasias en los órganos reproductores; -- además de que bajo la acción de éstos, los ovarios se atrofian -- (15).

Teniendo ésto como base, se pensó en la posibilidad de obtener una hormona que siendo estimulante de los procesos in-- munitarios, careciese de los efectos estrogénicos. Para lo cual -- se están llevando a cabo una serie de estudios en el departamento de farmacología de la Facultad de Medicina respecto a la relación existente entre la estructura química de los estrógenos y su acción estimulante de la fagocitosis (3, 10, 25, 30).

Cuando se estudia un fármaco, una hormona por ejemplo es necesario investigar la relación que guarda la magnitud de la -- respuesta con la magnitud de la dosis. (Relación dosis respuesta).

El presente trabajo es parte de estos estudios y en él se

vieron:

Los efectos de ciertos estrógenos naturales y sintéticos sobre la actividad fagocitaria.

MATERIAL Y METODO

Entre los diversos métodos empleados para el estudio de la actividad fagocitaria "IN VIVO", (24, 34, 35, 36) se escogió para la presente investigación, el que está basado en la depuración sanguínea de carbón coloidal; depuración consecutiva a la administración, por vía intravenosa, de una suspensión acuosa de carbón coloidal (24).

La técnica para este método fue desarrollada por BIOZZI, HALPERN, STIFFEL, BENACERRAF, (17, 24) quienes observaron que con la preparación de carbón coloidal estabilizada con gelatina, se obtienen magníficos resultados:

- a) Por el tamaño de las partículas en dicha preparación (de aproximadamente 250 Å de diámetro).
- b) Por no producir trombosis en los vasos cardiopulmonares.
- c) Por permitir cuantificar la actividad fagocitaria (14).

La Técnica de BIOZZI y colaboradores, está basada fundamentalmente en la capacidad que presentan las células de VON KUPFFER del Hígado y los macrófagos del Bazo, de fagocitar las partículas de carbón coloidal, introducidas al torrente sanguíneo por inyección intravenosa.

Aproximadamente el 90% de las partículas, son fagocitadas por las células de VON KUPFFER del Hígado y el 10% restante, por los macrófagos del Bazo. La cantidad fagocitada por las células de VON KUPFFER varía con la dosis de carbón inyec-

tada (14).

Durante los experimentos efectuados, el material usado fue el siguiente:

1. - Se utilizaron ratones machos albinos adultos, de la colonia del departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la U.N.A.M. La cepa de origen de los ratones es la CF-1. El peso corporal de los ratones utilizados fue de 18 a 30 gramos.
2. - Gasa y torundas de algodón.
3. - Jeringas de plástico desechables semitransparentes de la marca BECTON DICKINSON de 1 ml. de capacidad.
4. - Aguja hipodérmica de bisel regular de calibre 22 y 32 mm. de largo.
5. - Solución acuosa 1:3 V/V de Heparina Marca Abbott.
6. - Navajas para efectuar los cortes en la cola del ratón.
7. - Tubos capilares de 20 microlitros (UNOPETTE) Beckton Dickinson desechables, de los usados para diluciones sanguíneas. Para su utilización en los experimentos estuvieron limpios, heparinizados y secos; para cada ratón se utilizaron dos capilares, uno para la toma del blanco y otro para la toma de la muestra.
8. - Cubas de plástico de 4 ml. de capacidad, las cuales llevaron 4 ml. de agua destilada, para recibir la muestra de sangre. ~~Se usaron dos cubas para cada ratón: una para la muestra y otra para el blanco.~~

9.- Una suspensión coloidal de Hnta china No. C11/1431A de - -
Gunther-Wagner Pelikan/Werke (Hannover, Alemania) la -
cual se preparó colocando en dos tubos de centrífuga el Ni-
trato de Celulosa, 100 ml. de la suspensión original, centri-
fugando por 15 minutos a 3,500 r.p.m. para eliminar las -
partículas grandes; después de decantar se tomaron del so-
brenadante 71 ml., a los cuales se agregó para estabilizar -
la suspensión 1 gramo de gelatina Difco disuelta en 29 ml. -
de agua caliente; se agitó la mezcla para homogeneizarla.
Fue necesario determinar la cantidad de sólidos totales en -
la suspensión. Esta determinación se hizo por gravimetría,
según método detallado en seguida, estableciendo para estos
experimentos, como límites de sólidos totales, la cantidad -
de 110 a 130 mg/ml. Para la determinación de los sólidos -
en la suspensión coloidal, se colocó 1 ml. de la suspensión
en un recipiente previamente tarado. A continuación, en la
estufa, se llevó a sequedad hasta peso constante. Y por di-
ferencia de pesos, se sacó la cantidad de sólidos. Como la
suspensión se usó para la administración intravenosa, fue -
necesario ajustar el PH entre 7.2 y 7.4. Esta suspensión -
fue refrigerada hasta el momento de ser utilizada.
La dilución se hizo como se explicará posteriormente.

10.- Las sustancias a probar fueron:

α Etil desoxianisoina en aceite.

α Metil desoxianisoina en aceite.

Metionina en solución salina.

Estradiol en propilenglicol.

Miroestrol* en propilenglicol.

Estrona en aceite.

7 α -Metil estrona* en aceite.

Dietil estil bestrol en aceite. (E. Merck)

4,4' Dimetoxi α / β dimetil estilbena en aceite.

- 11.- Los solventes de las sustancias que se probaron: en este caso, Aceite de Maíz, Solución salina y Propilenglicol.
- 12.- Fotocolorímetro Carl Zeiss Modelo Elko III con filtro verde S 49E, lámpara de Tungsteno y cubetas de vidrio de 4 ml.
- 13.- Cronómetros.

M E T O D O

La técnica empleada, es una modificación hecha en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la U.N.A.M., del método utilizado por Biozzi (21, 30) y consistente en lo siguiente:

- 1.- Se pesan y se marcan los ratones; la marca se hace con una pinza sacabocado, produciendo pequeñas horadaciones en la orilla de las orejas del ratón, de acuerdo con la clave que se acostumbra usar en el laboratorio. (Fig. 1)
- 2.- Una vez pesados y marcados los ratones se distribuyen en lotes por orden decreciente de pesos, empezando del lote primero al último y del último al primero con el objeto de

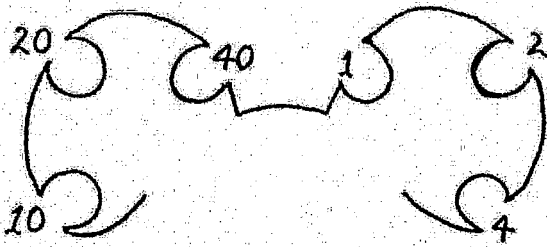


Fig. No. 1

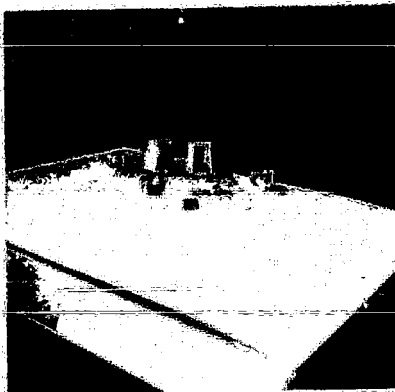


Fig. No. 2

obtener lotes homogéneos con respecto a pesos.

Ejemplo:

No. de ratón	Peso del ratón
0	30 g.
17	30 g.
11	29 g.
13	28 g.
6	28 g.
14	27 g.
3	27 g.
2	27 g.
15	26 g.
12	26 g.
4	25 g.
16	24 g.
10	24 g.
7	23 g.
5	23 g.
1	23 g.

LOTE I	LOTE II	LOTE III	LOTE IV
0 --- 30 →	17 --- 30 →	11 --- 29 →	13 --- 28 ↓
2 --- 27 ←	3 --- 27 ←	14 --- 27 ←	6 --- 28 ↓
↓			
15 --- 26 →	12 --- 26 →	4 --- 25 →	16 --- 24 ↓
1 --- 23 ←	5 --- 23 ←	7 --- 23 ←	10 --- 24 ↓
<u>Y = 26.5</u>	<u>Y = 26.5</u>	<u>Y = 26.2</u>	<u>Y = 26.0</u>

3.- Se aplica a cada ratón el tratamiento correspondiente, con excepción del lote testigo, sin tratamiento. Los ratones se pesan diariamente durante el experimento, con el objeto de que la dosis administrada esté siempre en la misma relación con su peso corporal. Las inyecciones durante el tratamiento se hacen por vía subcutánea en la región dorsal del animal. Se administran las inyecciones cada 24 horas por espacio de 72 horas en unos experimentos y de ocho para otros.

4.- Veinticuatro horas después de la última inyección del tratamiento, se determina la actividad fagocitaria de cada ratón, de la siguiente forma:

- a) Se pesan los ratones para saber la dosis adecuada de carbón coloidal que deberá inyectarse a cada uno.
- b) La suspensión de carbón coloidal se calienta a baño María, agitando constantemente, con el fin de licuar la gelatina; cuando se ha licuado, se diluye 1:3 V/V. La dosis se determina de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{DOSIS} = \frac{\text{Peso del ratón en g.} \times 1 \text{ ml.}}{100 \text{ g.}}$$

Por lo tanto, suponiendo que la concentración de carbón coloidal inicial fue de 120 mg/ml, la dosis de carbón coloidal inyectada fue de 30 mg/100 g. de peso corporal.

- c) Se toma un ratón y se envuelve en una gasa para inmobilizarlo, dejando la cola fuera de la gasa. Se hace una pequeña incisión en la vena lateral de la cola (Fig. 2) y



Fig. No. 3

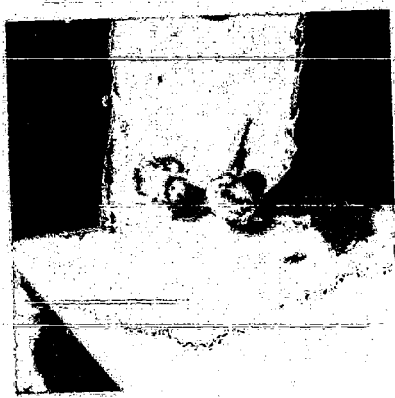


Fig. No. 4

se toma con un capilar la muestra de sangre (Fig. 3) - que servirá como blanco, la cual se deposita en una cuba que contiene 4 ml. de agua, agitándola para hemolizarla. (Fig. 4)

- d) Se inmoviliza el ratón, como se observa en las fotografías (Fig. 5 y 6) y se inyecta la suspensión de tinta china en el plexo venoso retroorbitario. (Fig. 7 y 8) La dosis que se administra ha sido determinada según el inciso a). Inmediatamente después de haber administrado la inyección se pone a funcionar un cronómetro para tomar otra muestra de sangre tres minutos más tarde.
- e) Se vuelve a tomar otra muestra de sangre en la misma forma descrita anteriormente y se diluye con 4 ml. de agua destilada, cortando la otra vena lateral para evitar la formación de coágulos. Después de haber obtenido las muestras de todos los ratones, se lee la absorbancia de éstas, en un fotocolorímetro, a una longitud de onda de 490 milimicras. El fotocolorímetro es ajustado a cero previamente a cada lectura con el blanco (la sangre obtenida con la maniobra descrita en el inciso c)). El experimento es realizado por varias personas, cada una de las cuales tiene a su cargo una función específica, lo grande de esta forma, que se ignore a qué grupo pertenece cada animal hasta el fin del experimento, o sea que se lleva a cabo en forma ciega, para evitar prejuicios -

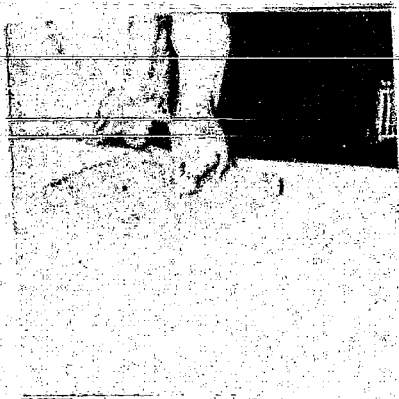


Fig. No. 5



Fig. No. 6



Fig. No. 7

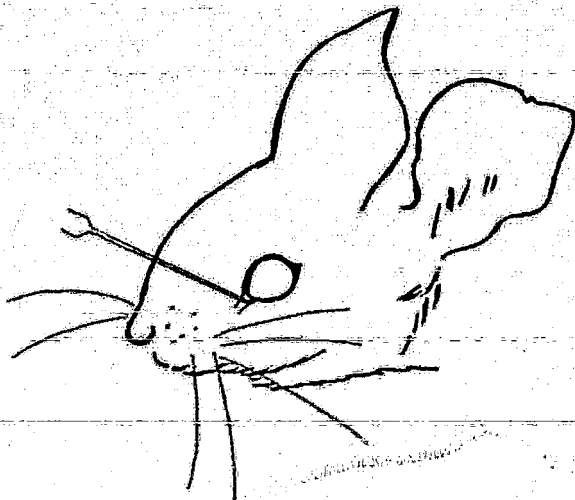


Fig. No. 8

que podrían conducir a alteraciones en los resultados --
obtenidos.

Los cálculos efectuados fueron:

1. - El valor medio de la concentración de carbón en mg/ml encontrada 3 minutos después de la inyección.
2. - La dispersión de los valores.
3. - La prueba de F, con el fin de comparar las varianzas de los grupos tratados con las del grupo testigo y así saber si el tratamiento hizo variar la -- dispersión de los valores.
4. - La prueba de Student-Fisher para comparar pro-- medios, en los casos en que las varianzas fueron homogéneas y la modificación de Cochran cuando las varianzas fueron heterogéneas. (18)

Se llevaron a cabo cuatro experimentos siguiendo la técnica expuesta con anterioridad.

A.- Estudio con Miroestrol, Estrona y 7α metil estrona.

Se utilizaron 45 ratones de las características descritas en el capítulo anterior, los cuales se distribuyeron en seis grupos homogéneos con respecto a su peso corporal y a los que se les administró el siguiente tratamiento durante tres días:

- Grupo 1. - Aceite de Maíz (testigo tratado con solvente 10 ml/Kg/día.
- Grupo 2. - Estrona en aceite (testigo positivo) 100 mg/Kg/día.
- Grupo 3. - 7α Metil estrona en aceite 100 mg/Kg/día.
- Grupo 4. - Propilenglicol (testigo tratado con solvente) 8 ml/Kg/día.
- Grupo 5. - Estradiol en propilenglicol (testigo positivo) 125 mg/Kg/día.
- Grupo 6. - Miroestrol en propilenglicol 125 mg/Kg/día.

a) En el grupo que se trató con estrona se observó una disminución de la concentración de carbón coloidal de 61 por ciento en comparación con el grupo testigo -- tratado con aceite; esta respuesta es estadísticamente muy significativa. ($P < 0.001$)

En el grupo de ratones tratados con 7α metil estrona se observó una disminución en la concentración de carbón coloidal de un 45 por ciento, en comparación con el grupo de ratones testigo. La diferencia obser

vada fue también muy significativa. ($P < 0.01$).

Con respecto a dispersión de los valores de las concentraciones de carbón coloidal en mg/ml las varianzas no fueron significativamente diferentes ($F=1.08$, $P > 0.5$).

- b) La administración de Estradiol en propilenglicol en los ratones produjo una disminución de la concentración de carbón coloidal de un 75 por ciento, siendo esta respuesta estadísticamente muy significativa. ($P < 0.001$)

Con respecto a la dispersión de los valores de la concentración de carbón coloidal en mg/ml se presenta una diferencia significativa ($F=8.93$, $P < 0.05$) al comparar el grupo de ratones tratados con Estradiol y el grupo tratado con disolvente.

- c) En el grupo de ratones tratados con Miroestrol se observó una disminución en la concentración de carbón coloidal de 75 por ciento ($P < 0.01$). El Miroestrol produjo una estimulación mayor de la actividad fagocitaria de la que se vió en el grupo tratado con Estradiol. Ver tabla No. 1

B.- Estudio de α etil desoxianisoina, α metil desoxianisoina y Metionina.

Los 40 ratones que se utilizaron en este experimento se distribuyeron en cinco grupos homogéneos con respecto a peso por

EXPERIMENTO N° 1

N° Grupo	TRATAMIENTO	Dosis	n	Peso Promedio en gramos ± e. s. m.	Concentración de Capsoyl Coxi- dase en mg/ml ± e. s. m.	Liquor con el que se cont. PARA	Disyuntiva en %	P
I	ACEITE	10 ml/kg/día	7	20 ± 0.70	1.8 ± 0.17			
II	ESTRONA en aceite	100 mg/kg/día	7	23 ± 1.3	0.71 ± 0.12	I	61	< 0.001
III	4α METIL ESTRONA en aceite	100 mg/kg/día	7	25 ± 1.1	1.0 ± 0.20	I	45	< 0.01
IV	PROPILEN GLICOL	8 ml/kg/día	10	23 ± 1.2	1.7 ± 0.20			
V	ESTRANOL en propilenglicol	125 mg/kg/día	10	24 ± 1.2	0.73 ± 0.06	IV	57	< 0.001
VI	MIPREDROL en propilenglicol	125 mg/kg/día	4	21 ± 1.2	0.42 ± 0.13	IV	75	< 0.01

Duración: 72 horas

poral y se les aplicó el siguiente tratamiento durante tres días:

- Grupo 1. - Aceite de Maíz (testigo tratado con disolvente 10 ml/
Kg/día.
- Grupo 2. - α etil desoxianisoina 100 mg/Kg/día.
- Grupo 3. - α metil desoxianisoina 100 mg/Kg/día.
- Grupo 4. - Solución salina (testigo tratado con disolvente) 10 ml/
Kg/dos veces al día.
- Grupo 5. - Metionina en solución salina 1600 mg/Kg/día.

- a) α etil desoxianisoina y α etil desoxianisoina administrado a los ratones provocó un aumento de la concentración de carbón coloidal de 3.8 por ciento, no siendo esta respuesta estadísticamente significativa ($P > 0.9$) por lo que se consideró como inactiva.
- b) El tratamiento con el α metil desoxianisoina a los animales, causó un aumento en la concentración de carbón coloidal de 27 por ciento, tampoco fue estadísticamente significativa ($P > 0.5$) por lo cual puede considerarse inactiva también.

Con respecto a la dispersión de los valores de la concentración de carbón coloidal en mg/ml las varianzas no son significativamente diferentes ($F=2.04$, $P > 0.5$) al compararse con el grupo tratado con disolvente.

- c) La metionina en solución salina inyectada a los ratones causó un aumento en la concentración de carbón

poral y se les aplicó el siguiente tratamiento durante tres días:

- Grupo 1. - Acelta de Maíz (testigo tratado con disolvente 10 ml/
Kg/día.
- Grupo 2. - α etil desoxianisoina 100 mg/Kg/día.
- Grupo 3. - α metil desoxianisoina 100 mg/Kg/día.
- Grupo 4. - Solución salina (testigo tratado con disolvente) 10 ml/
Kg/dos veces al día.
- Grupo 5. - Metionina en solución salina 1600 mg/Kg/día.

- a) α etil desoxianisoina y α etil desoxianisoina admi--
nistrado a los ratones provocó un aumento de la con--
centración de carbón coloidal de 3.8 por ciento, no --
siendo esta respuesta estadísticamente significativa
($P > 0.9$) por lo que se consideró como inactiva.
- b) El tratamiento con el α metil desoxianisoina a los --
animales, causó un aumento en la concentración de --
carbón coloidal de 27 por ciento, tampoco fue estadís--
ticamente significativa ($P > 0.5$) por lo cual puede --
considerarse inactiva también.

Con respecto a la dispersión de los valores de la con--
centración de carbón coloidal en mg/ml las varian--
zas no son significativamente diferentes ($F=2.04$, P
 > 0.5) al compararse con el grupo tratado con disol--
vente.

- c) La metionina en solución salina inyectada a los rato--
nes causó un aumento en la concentración de carbón

coloidal de 38 por ciento al ser hecha la determinación en el fotocolorímetro, no siendo esta respuesta estadísticamente significativa. ($P > 0.5$)

Con respecto a la dispersión de los valores de la concentración de carbón coloidal en mg/ml las varianzas no son significativamente diferentes ($F=3.14$, $P > 0.5$) al compararse con el grupo testigo al que se le aplicó el disolvente. Ver tabla No. 2

C. - Estudio de 4,4' dimetoxi α / β dimetilestilbena, α etil desoxianisoina y Dietilestilbestrol.

Los animales de experimentación, en este caso fueron 45 ratones que se distribuyeron en cinco grupos homogéneos con respecto a peso corporal y a los cuales se les administró el siguiente tratamiento durante tres días:

Grupo 1. - Testigo sin tratamiento.

Grupo 2. - Aceite de Maíz (testigo tratado con solvente) 20 ml/Kg/día.

Grupo 3. - Dietilestilbestrol (testigo positivo) 100 mg/Kg/día.

Grupo 4. - 4,4' dimetoxi α / β dimetilestilbena 100 mg/Kg/día.

Grupo 5. - α etil desoxianisoina 100 mg/Kg/día.

- a) El dietilestilbestrol administrado en los ratones produjo una disminución en la concentración de carbón coloidal de 81 por ciento, por lo cual es estadísticamente muy significativa ($P < 0.001$) considerándose así estimulante de la actividad fagocitaria.

EXPERIMENTO N° 2

Grupo	TRATAMIENTO	Dosis	n	Peso Promedio en gramos \pm e.s.m.	Concentración de carboxión coloidal en mg/ml \pm e.s.m.	Grupo en el que se comparó papa	Cambio en %	P
I	ACEITE	10 ml/kg/día	8	22 \pm 1.1	2.6 \pm 0.24			
II	α -ETIL DESOXIANCININA	100 mg/kg/día	8	24 \pm 0.94	2.7 \pm 0.33	I	3.8	>0.9
III	α -METIL DESOXIANCININA	100 mg/kg/día	8	21 \pm 1.2	3.3 \pm 0.31	I	27	>0.1
IV	SOLUCIÓN SALINA	20 ml/kg/día	8	19 \pm 0.82	1.6 \pm 0.23			
V	METIONINA en solución salina	1600 mg/kg/día	8	20 \pm 0.83	2.2 \pm 0.14	IV	38	>0.05

Duración: 72 horas

Con respecto a la dispersión de los valores de la concentración de carbón coloidal en mg/ml, encontramos una diferencia significativa al comparar el dietilbestrol con el disolvente ($F=10.12$, $P < 0.05$).

b) El 4,4' dimetoxi α/β dimetilestilbeno que se inyectó a los animales produjo una respuesta muy significativa siendo sin embargo su acción menor que la del dietilbestrol. La disminución en la concentración de carbón coloidal fue de 46 por ciento. ($P < 0.02$)

c) En los animales tratados con α etil desoxianisoina, ésta provocó un cambio en la concentración de carbón coloidal de 5 por ciento ($P > 0.5$). No se observó por lo tanto estimulación en la actividad fagocitaria. Con respecto a la dispersión de los valores de la concentración de carbón coloidal hubo una diferencia significativa ($F=6.31$, $P < 0.05$), al compararse la dispersión en el grupo tratado con α etil desoxianisoina con el disolvente. Ver tabla No. 3

D. - Estudio de 4,4' dimetoxi α/β dimetilestilbeno, dietilbestrol y α etil desoxianisoina.

Con el objeto de estudiar la acción de estas sustancias en un tiempo más prolongado, se hizo un experimento de 8 días.

Los animales de experimentación fueron en este caso ratones distribuidos en 5 grupos homogéneos con respecto a peso corporal y se les administró el siguiente tratamiento durante 8 --

EXPERIMENTO N° 3

Grupo	Tratamiento	Dosis	n	Peso Promedio en gramos \pm e.s.m.	Concentración de Caspoflo. en mg/ml \pm e.s.m.	Grupo con el que se compara	Cambio en %	P
I	CONTROL ABSOLUTO		7	26 \pm 0.75	1.9 \pm 0.21			
II	CONTROL ACEITE	10 ml/Kg/día	9	25 \pm 1.2	2.2 \pm 0.77	I	16	>0.50
III	METH. ESTIL BETAPOL	100 mg/Kg/día	8	25 \pm 0.75	0.43 \pm 0.09	II	-81	<0.001
IV	4,4' DIMETIL α -B. DIMETIL ESTILBENZO	100 mg/Kg/día	8	27 \pm 1.00	1.2 \pm 0.16	II	-46	<0.02
V	4,4' ESTIL DE JORDANSONIA	100 mg/Kg/día	8	28 \pm 0.92	2.1 \pm 0.11	II	-5	>0.50

Duración: 72 horas

días:

- Grupo 1. - Testigo sin tratamiento.
- Grupo 2. - Aceite de Maíz (testigo tratado con solvente) 10 ml/
Kg/día.
- Grupo 3. - Dietilestilbestrol (testigo positivo) 100 mg/Kg/día.
- Grupo 4. - 4,4' dimetoxi α,β dimetilestilbena 100 mg/Kg/día.
- Grupo 5. - etil desoxianisoina 100 mg/Kg/día.

a) El 4,4' dimetoxi α,β dimetilestilbena inyectado en los ratones produjo una disminución en la concentración de carbón coloidal de 83 por ciento, siendo esta respuesta significativa ($P < 0.05$) pero a diferencia del dietilestilbestrol que presenta un ligero aumento, éste presenta una disminución de la actividad.

Con respecto a la dispersión de los valores de la concentración de carbón coloidal en mg/ml se encontró una diferencia significativa al comparar la dispersión del grupo tratado con el dietilestilbestrol con el disolvente ($F=5.39$, $P < 0.05$).

b) La α etil desoxianisoina administrada al grupo 5 produjo una disminución en la concentración de carbón coloidal de 30 por ciento, respuesta que no es estadísticamente significativa ($F > 0.05$), por lo que se puede decir que aún en mayor tiempo es inactiva.

Con respecto a la dispersión de los valores de la concentración de carbón se encontró diferencia significativa

EXPERIMENTO N° 4

Grupo	TRATAMIENTO	Dosis	n	PESO PROMEDIO en gramos \pm e.s.m.	CONCENTRACION de CARBON CONTENIDA en mg/ml \pm e.s.m.	GRUPO en el que se com- para	CAMBIO en %	P
I	CONTROL ABSOLUTO		10	24 \pm 1.7	2.0 \pm 0.28			
II	CONTROL ACEITE	10 ml/kg/día	10	28 \pm 1.6	2.3 \pm 0.21	I	15	>0.4
III	DIETIL ESTIL BESTROL	100 mg/kg/día	8	20 \pm 1.0	0.39 \pm 0.10	II	-83	<0.05
IV	4,4'-DIMETOXI 2,3-DIMETIL ESTILBENO	100 mg/kg/día	9	29 \pm 1.8	1.5 \pm 0.18	II	-35	<0.05
V	2-ETIL DESOXIANCOSTONA	100 mg/kg/día	10	29 \pm 1.4	1.6 \pm 0.31	II	-30	>0.50

Duración: 8 días

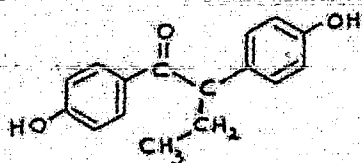
tiva ($F=1.20$, $P > 0.5$), al comparar la dispersión del grupo tratado con etil desoxianisoina con el disolvente. Ver la tabla No. 4

CONCLUSIONES

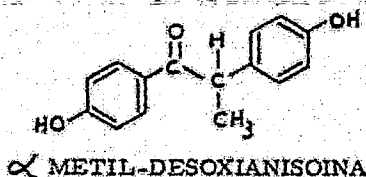
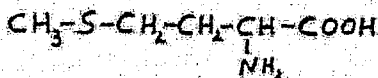
Conociendo ya el efecto de los estrógenos, naturales o sintéticos sobre la actividad fagocitaria (3, 11, 17, 26, 29, 32) y considerando la importancia de la relación que existe entre su estructura química y la estimulación producida sobre la actividad fagocitaria, se estudió en el presente trabajo, el efecto, que un cambio con variaciones en la estructura química de algunos estrógenos naturales o sintéticos puede producir sobre la actividad fagocitaria.

Con el fin de apreciar mejor la propiedad estimulante de los estrógenos, se estudiaron primero los efectos de sustancias diversas, tales como la α etil y la α metil desoxianisoina, así como la metionina.

α ETIL-DESOXIANISOINA



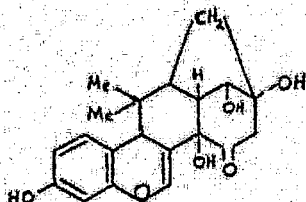
METIONINA



Encontrándose que no produjeron ningún efecto apreciable sobre la actividad fagocitaria.

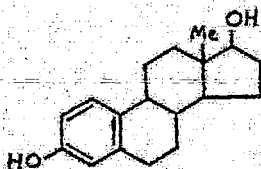
Estudiamos después los efectos de los estrógenos como el Mircéstról, resultando altamente estimulante de la actividad fagocitaria.

MIROESTROL



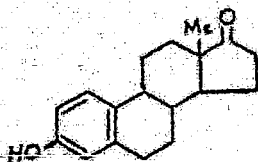
Mayor aún que la actividad del Estradiol, la cual es ya bastante elevada.

ESTRADIOL



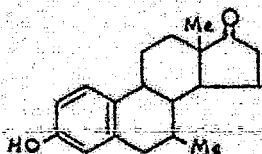
La Estrona que también tuvo un estímulo mayor que el Estradiol.

ESTRONA



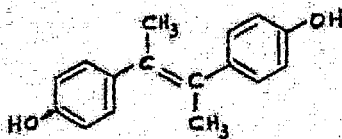
La 7α metil estrona cuya actividad resultó un poco menor.

7α METILESTRONA

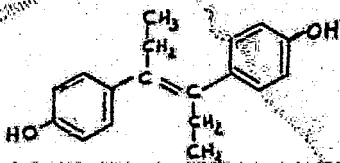


Y el 4,4' dimetoxi $\alpha\beta$ dimetil estilbena el cual se comparó con el dietilestilbestrol y se encontró que es menos activo - siendo sin embargo su actividad considerable.

4,4' DIMETOXI $\alpha\beta$ DIMETILESTILBENO



DIETILESTILBESTROL



BIBLIOGRAFIA

- 1o. Nicol T. y Bilbey D. L. J.
Reversal by Diethyl-Stilbestrol of Depressant Effect. of - -
cortisone on the phagocytic Activity of the Reticulo endothe-
lial System.
Nature 179, 1137-1138, (1957).
- 2o. Nicol T., Bilbey D. L. J.
Druce C. G. Response of the R. E. S. to Stimulation with --
Oestrogens.
Nature 192, 978-980, (1961).
- 3o. Nicol T., Bilbey D. L. J.
The effect of Various Steroids on the Phagocytic Activity --
of the Reticulo Endothelial System.
Ent Reticulo-endothelial Structure and Function, 301-320.
Heller J. H. The Ronald Press Co. New York 1960.
- 4o. Nicol T., Druce C. y Ware C. G.
Effect of some Aromatic Hidroxy Compounds on the Phago-
cytic Activity of the Reticulo-endothelial System.
Nature 187, 422, 423, (1960).
- 5o. Nicol T., y Helvey I. D.
Influence of oestrogenic Hormones on the Reticulo-endothe-
lial System in the Guinea pig.
Nature 167, 199-200, (1951).
- 6o. Nicol T., Mc, Kelvie P., Druce C. G.
Phagocytic Activity of the Reticulo-endothelial System.
Nature 190, 428-419, (1961).

- 7o. Nicol T., y Ware C. C.
 Minimum Dose of Diethyl-Stilboestrol Required to Stimulate
 the Phagocytic Activity of the Reticulo-endothelial System.
 Nature 185, 42-43, (1960).
- 8o. Nicol T., Bilbey D. L. J., Charles L. M. Cordingley J. L.
 y Vernon-Roberts B.
 Oestrogen: The natural Stimulant of Body Defence.
 J. Endocrin., 30, 277-291, Great Britain (1964).
- 9o. Nicol T., Vernon-Roberts B. y Quantock D. C.
 The influence of various Hormones on the Reticulo-endothe-
 lial System:
 Endocrine control of Body Defence.
 J. Endocrin., 33, 365-383. Great Britain (1965).
- 10o. Nicol T., Quantock D. C. y Vernon Roberts B.
 The effects of Steroid Hormones on local and General.
 Reticulo-endothelial Activity:
 Relation of Steroid Hormones Structure to Function.
 En: the Reticulo-endothelial System and Atherosclerosis.
 Vol. I, 221-241.
 Ed: Di Luzio N. R. y Faoletti R. Plenum Press. New - -
 York 1967.
- 11o. Nicol T., Vernon-Roberts B. y Quantock D. C.
 The effects of oestrogen Androgen Interaction of the Re-
 ticulo-endothelial System and Reproduction Tract.
 J. Endocrin., 34, 163-178, (1966).

- 12o. Nicol T., Vernon-Roberts B. J. Quantock D. C.
The effect of Testosterone and Progesterone on the Response of the Reticulo-endothelial System and Reproductive --tract to Oestrogen in the Male Mouse.
- 13o. Carpenter, P. L.
Immunology and Serology.
Ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia (1965), 223-241.
- 14o. Benacerraf B.
Functions of the Kupffer Cells.
En: The liver morphology, Biochemistry physiology, 13 II.
Ed. Romiller Ch. Academic Press. London (1964).
- 15o. Allen, E. & Diddle A. W.
Awer. J. Obst. Gyn., 29, 85, (1965).
- 16o. Boyd, W. C.
Fundamentals of Immunology Interscience Publishers.
John Willey & Sons, Inc.
U.S.A. (1966), 9-19.
- 17o. Biozzi G., Halpern B. N., Bilbey D. Stillfel C., Benacerraf B. y Mouton D.
Estrogenos et fonction phagocytaire du systeme Reticulo-endothelial (S.R.E.)
Societe de Biologie, 1326-1331 Paris, 1957.
- 18o. Cochran W. G.
Biometrika, 36, 290, (1949)
En: Snedecor G. N. y Cochran W. G. Statistical Methods,

- 6a. Ed, 114-117
IOWA State University Press, Ames, IOWA (1957).
- 19o. Chevrement, M.
Le Systeme Histiocytaire ou Reticulo-endothelial, Biol. --
Revs. Cambridge Phil.
Soc., 23 267-295, (1948).
- 20o. Fleming B, P, K.
Pharmacological Stimulation and Depression of the phago-
cytic function of the R. E. S.
En: The Reticulo-endothelial System and atherosclerosis,
188-196 Ed.
Di Luzio N. R. y Paoletti R., Plenum Press New York --
1967.
- 21o. Gamboa, E. F.,
Estimulación de la fagocitosis por medio del Estradiol en -
el Ratón. Relación Dosis-Respuesta.
Tesis Facultad de Química U.N.A.M. (1969).
- 22o. Lurie, Max B.
Mechanisms Affecting Spread in Tuberculosis.
Ann N. Y. Acad. Sc. 52, 1074-1090 (1950).
- 23o. Poth, D. O., Kaliski S. R.
Estrogen Therapy of Tinea Capitis. Arch. Dermatol, and
Syphilol.
45, 121-126, (1942).
- 24o. Stuart A. E.

U.S. Dept. of
Health, Education
and Welfare

U. S. A. M. I.

U. S. A. M. I.

U. S. A. M. I.

U. S. A. M. I.

Techniques for the Study of Phagocytes.

Handbook of Experimental Immunology, 1034-1053.

Blackwell Scientific Publications Oxford, England, (1967).

25o. Ito y Kikuchi Flora.

La acción algunos compuestos (Estrógenos y flavonoides -- sobre la actividad fagocitaria.

Tesis Facultad de Química, U.N.A.M. (1969).

26o. Ware G. C., Nicol T.

Duration of Stimulation of phagocytic Activity of the Reticulo-endothelial System after cessation of treatment with -- diethyl-stilboestrol.

Nature, 186, 974-975, (1960).

27o. Vetter H., Flkner R. and Newmayer A.

The disappearance the of colloidal radiogold from the circulation and its application to the stimulation of liner blood flow in normal and cirrhotic Subjects.

J. Clin Invest., 33, 1594-1602, (1954).

28o. Ven Haam E., Rosenfeld I.

The effect of the various sex hormones upon experimental pneumococcus Infections.

J. Infections Diseases, 70, 243-247 (1942).

29o. Von Haam E. Rosenfeld I.

J. Amer Med. Ass. 118, 1002, (1942).

30o. Zentella C.B.A.

Acción de Diversos Estrógenos sobre la fagocitosis.

Facultad de Química, U. N.A.M. (1969).

- 31b. Reiss Frederick
The effect of Sex Hormones on the Experimental Trichophyton purpureum Infection in Rabbits.
J. Invest Dermatol., 5, 25a-253 (1947).
- 32a. Heller J. H. Meier R. M., Zucker R. y Mast G. N.
The effect of natural and synthetic Estrogens on the Reticulo-endothelial System Function.
Endocrinology, 61, 235-241, (1957).
- 33a. Frazier C. N. y Mu J. W.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 32, 997, (1935).
- 34a. Boris L., Kessel R.W.I., Pette G.
The action of some natural Substances on the Reticulo-endothelial System.
En: The Reticulo-endothelial System and Atherosclerosis, I, 197-202.
Ed. Di Luzio N. R. y Paoletti R. Plenum Press, N. Y. -- 1967.
- 35a. Gabrieli E. R., Pyzikiewice F., y Moldozenicc.
Comments on the India Ink Clearance as a Reticulo-endothelial Test.
J. Of Reticulo-endothelial Society, 4, No. 2-3, 232, (1967).
- 36a. Heller H. S.
~~Physiologic Stimulation and Inhibition of the phagocytic - -~~
Functions of the Reticulo-endothelial System.

Ent. Physiopathology of the R. E. S. A. Symposium, 43-51.
Ed. Halpern B. N. Blackwell Scientific Publications Oxford,
England, 1957.