



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"

PARTICIPACIÓN DE LA INERVACIÓN VAGAL EN LA  
RESPUESTA COMPENSADORA DEL OVARIO. LA RATA  
HEMICASTRADA COMO MODELO DE ESTUDIO



QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

B I O L O G O

P R E S E N T A:

BEATRIZ RICARDO GONZÁLEZ

DIRECTORA DE TESIS: DRA. LETICIA MORALES LEDESMA

MEXICO, D.F.

2005

0350235



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"**

**CARRERA DE BIOLOGÍA**

**PARTICIPACIÓN DE LA INERVACIÓN VAGAL EN LA RESPUESTA  
COMPENSADORA DEL OVARIO. LA RATA HEMICASTRADA  
COMO MODELO DE ESTUDIO**

**Tesis presentada por: Beatriz Ricardo González**

**Directora de Tesis: Dra. Leticia Morales Ledesma**

**Realizada en el Laboratorio de de Fisiología Reproductiva de la Unidad  
de Investigación en Biología de la Reproducción**

**Durante esta tesis se contó con el apoyo financiero de DGAPA-PAPIIT  
convenio IN201702; IN200505; CONACYT 40300A**

## *A G R A D E C I M I E N T O S*

A la *Dra. Leticia Morales Ledesma* por su valiosa amistad, comprensión, apoyo, paciencia y su infinita dedicación hacia mí y mis compañeros.

A los miembros del jurado:

Dr. Roberto Domínguez Casalá  
Dra. Patricia Rosas Saucedo  
Dra. Leticia Morales Ledesma  
Dra. Bertha Peña Mendoza  
Biol. Cristóbal Galindo Galindo

Por dedicar tiempo a la revisión de éste trabajo y compartir sus conocimientos para enriquecerlo.

Al Dr. Roberto Domínguez Casalá por su ayuda en la elaboración de esta tesis.

A todos mis compañeros y amigos de la unidad en Biología de la Reproducción: Lety, Ubaldo, Javier, Rosa, Gaby, Avisahi, Deyra, Elizabeth y en especial a Adan.

A María Luisa Llesca Vera por su colaboración en la realización de la técnica en el estudio histológico.

A la Dra. Adriana y al personal técnico del Bioterio de la FES Zaragoza, por el cuidado a los animales utilizados en este estudio.

*A mis padres German y Fabiana por darme la vida y brindarme su amor, apoyo incondicional y el deseo de superación con que han enfrentado los problemas a lo largo de su existencia.*

*A mi mamá y a mis hermanas Fany y Vicki por una sonrisa en los momentos difíciles y acompañarme en esas noches de desvelo.*

*A adán por ser la luz en mi camino y llenarlo de alegrías, sueños, esperanza y por que en el futuro se vuelva uno.*

*A la Dra. Leticia Morales Ledesma al preocuparse por nosotros, apoyarnos en las situaciones buenas y malas y sobre todo enseñarnos a comprender, analizar y ser autosuficientes en todo momento.*

**ÍNDICE**

<b>RESUMEN</b> .....	i
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	3
OVARIO.....	3
DESARROLLO FOLICULAR.....	4
ATRESIA FOLICULAR.....	8
PUBERTAD.....	10
FASES DEL DESARROLLO POSTNATAL.....	13
SISTEMA NERVIOSO Y NERVIOS VAGO.....	21
EFECTOS PRODUCIDOS POR LA OVARIECTOMÍA UNILATERAL.....	26
EFECTOS PRODUCIDOS POR LA SECCIÓN DEL NERVIOS VAGO.....	27
<b>PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	32
<b>HIPÓTESIS</b> .....	33
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	34
<b>OBJETIVOS PARTICULARES</b> .....	34
<b>MATERIALES Y MÉTODO</b> .....	35
PROCEDIMIENTO DE AUTOPSIA.....	37
ANÁLISIS MORFOMÉTRICO DE LA POBLACIÓN FOLICULAR.....	37
PORCENTAJE DE HIPERTROFIA COMPENSADORA.....	38
PORCENTAJE DE OVULACIÓN COMPENSADORA.....	39
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	39
<b>RESULTADOS</b> .....	40
EXPERIMENTO 1. Efectos de la ovariectomía unilateral realizada en ratas de 28 ó 32 días de edad, sobre el peso corporal, la ovulación y la respuesta compensadora del ovario.....	40
EXPERIMENTO 2. Efectos de la vagotomía, realizada a los 28 ó 32 días de edad, sobre el peso corporal y la ovulación.....	45
EXPERIMENTO 3. Efectos de la ovariectomía unilateral en animales con sección uni o bilateral del nervio vago, realizada a los 28 ó 32 días de edad, sobre el peso corporal, la ovulación y la respuesta compensadora del ovario.....	50

EXPERIMENTO 4. Efectos de la ovariectomía unilateral realizada a los 28 ó 32 días de edad sobre la dinámica del crecimiento y la diferenciación del folículo ovárico...	65
<b>DISCUSIÓN</b> .....	80
<b>MODELO</b> .....	88
<b>CONCLUSIONES</b> .....	89
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	90

## RESUMEN

Los ovarios de los mamíferos y de las aves están inervados por el sistema nervioso periférico el cual participa en la regulación de la esteroidogénesis y el desarrollo folicular. La inervación extrínseca del ovario está compuesta por fibras simpáticas y sensoriales, estas últimas aportada principalmente por el nervio vago, el cual se encarga de recoger la información generada en las gónadas y llevarla al sistema nervioso central donde se procesa y genera una respuesta. Estudios inmunohistoquímicos han mostrado que los somas neurales del nervio vago se localizan en el ganglio nodoso y a nivel de los segmentos T<sub>10</sub> y L<sub>2</sub> de la médula espinal.

En el modelo del animal con ovariectomía unilateral se presenta la hipertrofia compensadora ovárica, donde la gónada remanente aumenta de tamaño y mantiene su función a un nivel que es equivalente a cuando se encuentran los dos ovarios. Este proceso se ha explicado en función de un mecanismo hormonal, pero también como resultado de la participación de elementos neuroendócrinos.

En el presente estudio se utilizó el modelo del animal con ovariectomía unilateral para analizar el papel de la inervación vagal en los mecanismos que regulan el desarrollo de la respuesta compensadora del ovario. Para ello se utilizaron ratas hembras de la cepa CII-ZV de 28 ó 32 días de edad (inicio o final de la etapa juvenil) las cuales se mantuvieron en condiciones convencionales de bioterio. A los animales se les practicó la sección unilateral (izquierda o derecha) o bilateral (ambos nervios) del nervio vago, acompañado o no de una ovariectomía izquierda o derecha. Como grupos testigos se utilizaron hembras con operación simulada (laparotomía) o intactas (sin ningún tratamiento). Todos los animales fueron sacrificados por decapitación el día del primer estro vaginal. Se evaluó el peso corporal, la proporción de animales ovulantes, la hipertrofia y ovulación compensadora y el desarrollo folicular.

La extirpación del ovario izquierdo realizada a los 28 días de edad, resultó en un incremento del peso corporal. La vagotomía derecha o bilateral incrementó este parámetro en las ratas de 32 días de edad. En el modelo del animal con ovariectomía unilateral a los 28 días de edad, la sección bilateral del vago resultó en la disminución del peso corporal cuando el ovario *in situ* fue el derecho, mientras que en la rata de 32 días el peso corporal fue menor en los animales a los que se seccionó el nervio vago izquierdo y se extirpó la gónada derecha.

En las ratas de 28 días de edad no se modificó la proporción de animales ovulantes, mientras que en los tratados a los de 32 días de edad disminuyó en los animales con el ovario derecho *in situ* (10/13 vs. 6/11,  $p < 0.05$ ). En las ratas de 32 días de edad, la sección unilateral del nervio vago se acompañó de la disminución de la proporción de animales ovulantes, cuando el ovario *in situ* fue el izquierdo (SNVI = 4/8; SNVD = 7/16 vs. ovariectomía derecha = 9/9,  $p < 0.05$ ). En tanto que a los 28 días de edad, este efecto sólo se presentó cuando se seccionó el vago derecho (SNVD = 4/14 vs. ovariectomía derecha = 9/10,  $p < 0.05$ ).

La ovulación y la hipertrofia compensadora en los animales con ovariectomía unilateral a los 28 ó 32 días de edad fueron semejantes, independientemente de la gónada extirpada.

En los animales vagotomizados a los 28 días de edad, el mayor porcentaje de ovulación compensadora se observó en aquellos que fueron sometidos a la sección del vago izquierdo y se les extirpó el ovario ipsilateral a la sección (101.7% vs. 76.4%,  $p < 0.05$ ). El mayor porcentaje de hipertrofia compensadora lo presentaron las hembras con ovariectomía del lado derecho y con vagotomía bilateral (75.5% vs. 38.7%,  $p < 0.05$ ).

En las ratas de 32 días de edad el mayor porcentaje de ovulación y de hipertrofia compensadora se observó en las hembras con sección del vago derecho y ovario derecho *in situ* (ovulación 116.6% vs. 77.7%; hipertrofia 108.8% vs. 52.1%,  $p < 0.05$ ).

Con la ovariectomía unilateral realizada a los 28 días de edad, el peso del útero no se modificó, excepto en los animales con el ovario izquierdo *in situ* donde fue significativamente mayor que el grupo testigo. Cuando la ovariectomía unilateral se realizó del lado izquierdo en animales de 28 ó 32 días de edad y se seccionó unilateral o bilateral el nervio vago, el peso del útero no se modificó.

En las ratas con ovariectomía unilateral realizada a los 28 ó 32 días de edad no se modificó el número total de folículos sanos. En los animales que se extirpó el ovario derecho disminuyó el número total de folículos atrésicos. Cuando se analizaron los folículos de acuerdo a su tamaño se observó que en hembras con ovariectomía unilateral, practicada a los 28 ó 32 días de edad, incrementaron los folículos de reserva sanos y una disminución de los folículos atrésicos, independientemente del ovario extirpado. En los animales con vagotomía izquierda o bilateral realizada a los 28 días de edad con el ovario derecho *in situ*, se observó una disminución en los folículos de reserva y preovulatorios sanos. En los animales de 32 días de edad con ovariectomía derecha la sección del nervio vago izquierdo provocó una disminución de los folículos pequeños y aumentó los folículos preovulatorios sanos.

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten sugerir que en el animal prepúber con ovariectomía unilateral, la respuesta compensadora del ovario no depende de la gónada *in situ* ni de la edad en que se realiza la ovariectomía unilateral, si no de la información que corre por el nervio vago el cual puede modular este fenómeno de manera inhibitoria dependiendo del ovario extirpado y de la edad del animal.

## INTRODUCCIÓN

El sistema endocrino comunica a las células por medio de mensajeros químicos llamados hormonas, las que viajan por los líquidos extracelulares y llegan a su célula receptora (Hiriart, 1998). El sistema nervioso utiliza como una vía de comunicación a los neurotransmisores y las señales nerviosas que viajan por medio de las dendritas y los axones. El control de la secreción hormonal se realiza por medio de sistemas cerrados, mediante circuitos de retroalimentación (feed-back) (Tresguerres, 2003). Los sistemas nervioso y endocrino actúan coordinadamente en la regulación de los procesos reproductivos (Ruiz, 1988). En conjunto estos dos sistemas forman el sistema neuroendocrino (Guyton y Hall, 2001).

La regulación del sistema endocrino se realiza por intermedio del eje hipotálamo-hipófisis. El hipotálamo se encarga de integrar la información sensorial que se genera en otros centros cerebrales y genera señales hormonales que regulan las funciones de la hipófisis.

La hipófisis es un órgano impar que se localiza en una depresión del hueso esfenoideos, denominada silla turca. Desde el punto de vista anatómico en la hipófisis se describen tres lóbulos: la hipófisis anterior también llamada adenohipófisis, la posterior o neurohipófisis y el lóbulo intermedio. La adenohipófisis es el lóbulo más grande y responde a los factores de liberación producidos por el hipotálamo. Sintetiza y libera tres hormonas glucoproteicas, que son la hormona estimulante del folículo (FSH), la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Además de las hormonas peptídicas como son la hormona de crecimiento (GH), la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y la prolactina (PRL) (Hiriart, 1998).

El control de las funciones reproductivas se realiza por intermedio de las hormonas sintetizadas por el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. También se postula que la acción de estas hormonas es modulada por la inervación que arriba a las gónadas y de esta manera se establece una conexión neural entre el sistema nervioso central (SNC) y los ovarios (Aguado, 2002; Burden, 1985; Burden y Lawrence, 1977; Chávez y col., 1987; Domínguez y Riboni, 1971; Gerendai y col., 1998; 2002; Kawakami y col., 1981; Morales y col., 1993; 1998). Se ha sugerido que la acción de las gonadotropinas sobre el folículo ovárico es modulada por la inervación del ovario (Cruz y col., 1986; Morales y col., 1998).

El ovario de los mamíferos recibe fibras de naturaleza simpática, sensorial y parasimpática; las fibras simpáticas contienen noradrenalina (NA) y neuropéptido Y (NPY) y llegan al ovario por dos vías; el plexo ovárico y el nervio ovárico superior (Burden, 1978). Las fibras sensoriales contienen como neurotransmisores principales la sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (Ojeda y Lara, 1989; Dissen y Ojeda, 1999) y son transportados por el nervio vago y el plexo ovárico (Hill, 1972; Ojeda y col., 1983). Además de la inervación extrínseca se ha descrito la presencia de neuronas intrínsecas en el ovario, las cuales podrían participar en el mantenimiento de la homeostasis del órgano (D'Albora y col., 2002).

## MARCO TEÓRICO

### OVARIO

La capacidad de producir nuevos individuos es la característica que define a los organismos vivos. Todas las especies de animales pluricelulares tienen un período de vida limitado y la supervivencia requiere de un mecanismo que permita la producción de nuevas generaciones de la misma especie, es decir, la capacidad de reproducirse.

El aparato reproductor de las hembras, está constituido por los ovarios, las trompas uterinas, el útero, la vagina, la vulva y las glándulas mamarias en el caso de los mamíferos. En el ovario de los mamíferos se describen tres zonas: la médula, la corteza y el hilio. La médula está compuesta por tejido conectivo laxo, que contiene numerosos nervios y por la glándula intersticial formada por células provenientes de la teca de los folículos atrésicos. La corteza se compone de un estroma de tejido conectivo rico en células, en el que están incluidos los folículos ováricos en diferentes estadios de maduración (Geneser, 2000; Tresguerres, 2003). El hilio es donde se encuentra la arteria y la vena ovárica, los vasos linfáticos, las fibras nerviosas y las células intersticiales (Tresguerres, 2003).

Los ovarios cumplen dos funciones la gametogénesis (desarrollo y reclutamiento de los folículos y la ovulación) y la producción y liberación de hormonas esteroideas (progesterona, andrógenos y estrógenos) y proteicas (inhibina, activina entre otras) (Burden y col., 1983; Geneser, 2000; Ruiz, 1988), que regulan el crecimiento y la diferenciación de los órganos del aparato reproductor (Clark y Shailaja, 1994; Domínguez y col., 1991). Estas funciones del ovario están controladas por la influencia hormonal y neural que reciben (Burden, 1978).

## DESARROLLO FOLICULAR

En la rata, el comienzo de la foliculogénesis tiene lugar poco después del nacimiento (Rajah y Hirshfield, 1991) ya que durante las primeras 24 horas de vida postnatal se observan muy pocos folículos primordiales y hay un marcado incremento al día dos de vida (Malamed y col., 1992).

El folículo es la unidad anátomo-funcional del ovario y lo constituye un ovocito I, las células de la granulosa que rodean al ovocito, la membrana basal que aísla las células de la granulosa de los demás componentes del folículo y las células de la teca que rodean a la membrana basal, que se diferencian en una región interna perfectamente vascularizada y una externa. A medida que el folículo crece, aparece entre el ovocito y las células de la granulosa, espacios discontinuos llenos de líquido llamados cuerpos de Call-Exner, los que al unirse forman el antro folicular (Domínguez y col., 1991; Freeman, 1994; Gore-Langton y Armstrong, 1994) (figura 1).

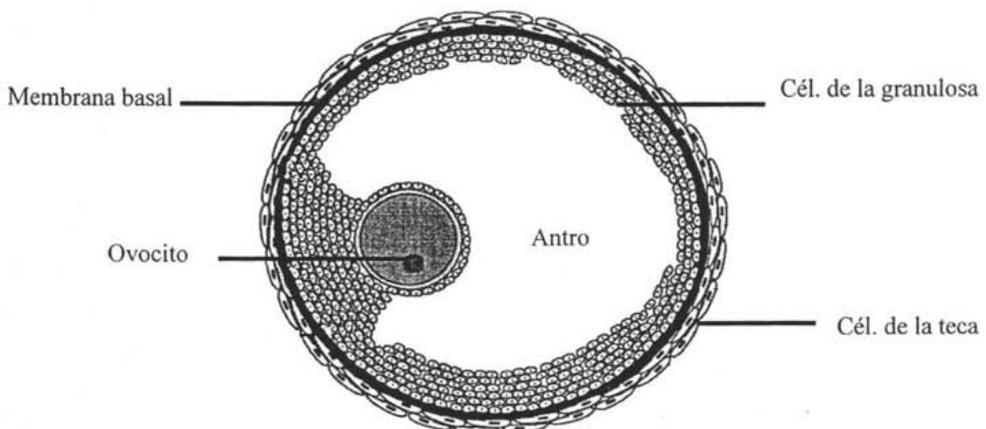


Figura 1. Esquema que muestra los componentes de un folículo. Tomado de Greenwald y Roy 1994.

**Folículo primordial** está constituido por un ovocito pequeño redondo con núcleo grande, células de la granulosa poco diferenciadas que forman un anillo completo y una membrana basal que rodea a las células de la granulosa. Los folículos primordiales se encuentran en la corteza externa por debajo de la túnica albugínea (Cormack y David, 1988; Geneser, 2000) (figura 2).

En el ovario de la rata el aumento del tamaño del ovocito es el cambio morfológico inicial que indica que el folículo primordial ha salido del depósito de folículos en reposo y reactivado el proceso de crecimiento y la formación del **folículo primario**. El folículo primordial al crecer forma una membrana compuesta de glucoproteínas (zona pelúcida), que rodea al ovocito y se separa de las células de la granulosa. Cuando el ovocito alcanza un tamaño de 80 a 100  $\mu\text{m}$  de diámetro, las células de la granulosa aplanadas y poco diferenciadas crecen en altura y se vuelven cúbicas y gradualmente cilíndricas y las células del estroma circundante se ordenan en una capa concéntrica denominada teca folicular (Geneser, 2000; Guyton y Hall, 2001; Van Voorhis B.J. 1999) (figura 2).

A medida que el folículo continúa su crecimiento alcanza un tamaño aproximado de 260  $\mu\text{m}$  de diámetro y se forma el **folículo secundario** por la proliferación de las células de la granulosa que forman capas múltiples alrededor del ovocito; se forman pequeños acúmulos de líquido entre las células de la granulosa, los cuales aumentan de tamaño y se unen formando así el antro folicular el cual contiene el líquido que es incoloro y viscoso. La teca folicular se diferencia en teca interna y teca externa. Al continuar la multiplicación de las células de la granulosa, se comienza a formar el **folículo terciario o preovulatorio**, cuyo tamaño aumenta considerablemente por la acumulación rápida de líquido folicular y alcanza un diámetro mayor a 500  $\mu\text{m}$ . En este momento el folículo está listo para la ovulación. Poco antes de la ovulación el ovocito comienza a moverse libremente en el líquido folicular y más adelante se rompe el folículo y el ovocito abandona la cavidad

folicular y por lo tanto el ovario (Cormack y David, 1988; Geneser, 2000; Guyton y Hall, 2001) (figura 2).

Las células de la granulosa y teca del folículo roto cambian después de la ovulación y se luteinizan forman otro órgano endocrino que recibe el nombre de cuerpo lúteo debido al color que le da el pigmento llamado luteína. En la mujer el cuerpo lúteo produce progesterona y estrógenos. El número de cuerpos lúteos presentes en el ovario depende del número de ovulaciones que se den y esto varía según la especie (Tresguerres, 2003). Si el óvulo liberado no es fecundado, en el cuerpo lúteo disminuye la producción de progesterona y estrógenos lo que ocasiona que en los primates se produzca la menstruación. En los primates el cuerpo amarillo involuciona y es sustituido por una zona pequeña de tejido cicatrizal blanquizca llamado cuerpo albicans o blanco (Cormack y David, 1988; Freeman, 1994; Geneser, 2000).

El ovario se encuentra innervado por el sistema simpático cuyas neuronas se localizan en la columna intermedio lateral y segmentos del cordón espinal a nivel de los segmentos T<sub>10</sub> y T<sub>11</sub>, se proyectan al ganglio celiaco donde se originan el nervio ovárico superior y el plexo ovárico (Burden, 1985; Gillian, 1954, citado por Burden 1978). Las fibras sensoriales acompañadas de fibras simpáticas entran por el cordón espinal a nivel de los segmentos T<sub>10</sub>. El ovario también se encuentra innervado por el sistema parasimpático principalmente por el nervio vago (Hill, 1949; LePere y col., 1966) y por el plexo hipogástrico que se origina en los segmentos S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub> de la médula espinal (Mitchel, 1938). Según Burden (1978) en la rata el plexo hipogástrico no participa en la innervación del ovario. El soma de las neuronas que innervan al ovario y que provienen del nervio vago, se localizan en el ganglio nodoso y en las células ganglionares de la raíz dorsal de los segmentos T<sub>10</sub> a L<sub>2</sub> (Burden y col., 1983), además de fibras aferentes que viajan por ambas rutas simpáticas y vagales (Burden y col., 1983; Klein y Burden, 1988).

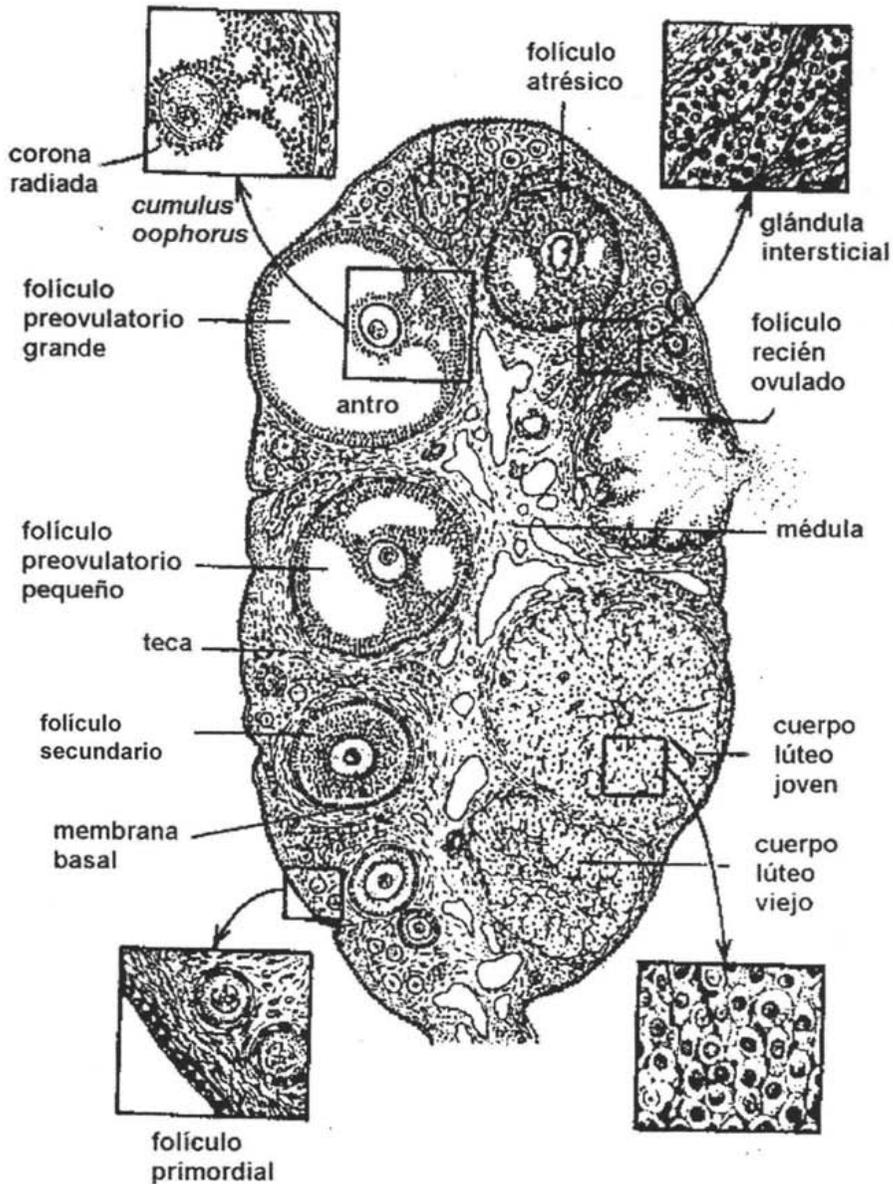


Figura 2. Esquema del ovario de los mamíferos, donde se aprecian los diferentes tipos de folículos en crecimiento. Tomado de Freeman, 1994.

## ATRESIA FOLICULAR

La palabra atresia proviene del griego *a*: no y *tresia*: perforado, se refiere a los cambios degenerativos que sufren la mayoría de los folículos antrales antes de la ovulación (Geneser, 2000; Hsueh y col., 1994). Este proceso degenerativo folicular elimina la mayoría de los folículos antes de que lleguen a ovular y es continuo durante la vida de la hembra. En el humano aproximadamente el 99 % de los folículos degeneran y en el ratón el 80 % de los folículos van a la atresia (Oliver y col., 1999).

Durante el crecimiento del folículo se incrementa la posibilidad de que entre en atresia, de tal manera que es mayor la frecuencia de folículos antrales atrésicos que los preantrales. Con base en los criterios morfo-fisiológicos se ha dividido la atresia de los folículos antrales en tres etapas: (Greenwald y Roy, 1994; Hsueh y col., 1994).

**Etapa I:** Menos del 10% de las células de la granulosa cercanas al antro presentan núcleo picnótico. Se observa menor incorporación de la timina  $^3\text{[H]}$  en las células de la granulosa y por lo tanto disminuye la tasa de proliferación celular.

**Etapa II:** Entre el 10 y el 30 % de las células de la granulosa presentan núcleo picnótico, algunas se encuentran libres en el antro folicular (descamación). Muy pocas de ellas incorporan timina  $^3\text{[H]}$ . La membrana basal pierde su integridad y la capa de las células de la granulosa es infiltrada por linfocitos T citotóxicos. En este estado los folículos no pueden recuperarse de la atresia y degeneran.

**Etapa III:** Esta etapa se caracteriza porque se detiene la mitosis en las células de la granulosa y por lo tanto hay una disminución masiva en su número e incremento en la muerte de estas células. Las células de la teca se hipertrofian y hay separación y fragmentación de la membrana basal.

El ovocito puede tener rompimiento de la vesícula germinal (núcleo) y hay alteración de la zona pelúcida (Greenwald y Roy, 1994). En las células de la granulosa hay disminución de la síntesis de estrógenos, incremento en la producción de progesterona y disminución en el número de receptores a gonadotropinas (LH y FSH) que da como resultado la disminución en la actividad de las aromatasas. En las células de la teca se observa el aumento de la síntesis de andrógenos (Hsueh y col., 1994).

## PUBERTAD

La pubertad es el resultado de la interacción de componentes ambientales, sociales, alimenticios y neuroendocrinos. Actualmente se acepta que dentro de los mecanismos involucrados en el proceso de la canalización de la vagina están implicadas las fibras nerviosas que arriban al aparato reproductor femenino.

La pubertad se considera como una fase de transición de inmadurez hacia la etapa adulta y es en este momento de la vida cuando se producen los primeros gametos maduros y se puede iniciar la actividad reproductiva. Los cambios conductuales y fenotípicos que se presentan como indicadores del inicio de la pubertad varían entre las especies. En la mujer, el primer signo del inicio de la pubertad es el crecimiento de las mamas a lo que se denomina telarquia, en la mayoría de las niñas se produce antes de la menarquia (primera menstruación). En los roedores el inicio de esta etapa se puede evaluar por la edad en la que se presenta la canalización de la vagina, lo cual puede ir acompañado o no, por la primera ovulación (Foster y Ebling, 1999; Ojeda y Urbanski, 1994).

Estudios realizados por diversos autores muestran que en las etapas previas al inicio de la pubertad de los mamíferos, existe similitud en los circuitos de retroalimentación estimulante e inhibitoria ejercidos por los estrógenos sobre la regulación de la secreción de las gonadotropinas (Becu-Villalobos y Lacau-Mengido, 1990; Ojeda y col., 1980).

La rata nace en un estado de inmadurez equivalente a los 150 días de gestación del humano (Ojeda y col., 1980). En ese momento, tanto en la rata como en el humano, se produce la diferenciación sexual del encéfalo por la presencia o ausencia de la testosterona secretada por los testículos (Dorner, 1980).

En la rata hembra desde el nacimiento hasta el inicio de la pubertad transcurren aproximadamente 35 a 40 días. El único signo exterior que señala el comienzo de la función reproductiva es la canalización de la vagina, que normalmente permanece cerrada en ratas inmaduras (Becu-Villalobos y Lacau-Mengido, 1990).

Conforme el animal se acerca a la pubertad se producen una serie de cambios a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. Así, por parte del hipotálamo se incrementa la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), que estimula la secreción de LH y FSH por la hipófisis lo que da como resultado final un aumento de la secreción de estrógenos por parte de los ovarios (Foster y Ebling, 1999).

El inicio de la pubertad depende de varios factores entre ellos están la disponibilidad del alimento, temperatura ambiental, el fotoperíodo y las feromonas. En algunas especies animales la reproducción no se da a lo largo de todo el año, depende de los factores estacionales, tal es el caso de las aves, las cuales buscan el ambiente óptimo para procrear o en algunos ratones, en donde los machos presentan reabsorción de los testículos para que estos no se reproduzcan cuando no es favorable el ambiente que los rodea (Foster y Ebling, 1999).

La disponibilidad del alimento es un evento fundamental para el inicio de la pubertad. En la oveja una buena dieta puede acelerar el inicio de la pubertad y en roedores que han estado sometidos a dieta rigurosa se retarda su crecimiento y el inicio de la pubertad (Ruiz, 1988).

La manipulación del fotoperíodo al que son sometidos los animales puede modificar el inicio de la pubertad. En ratas hembras jóvenes que han sido mantenidas desde el nacimiento en luz continua, alcanzan su madurez sexual una semana antes que las que son mantenidas en un fotoperíodo alterno de luz/oscuridad (Ruiz, 1988).

Las feromonas son sustancias secretadas por los órganos sexuales secundarios que sirven como medio de comunicación entre machos y hembras respecto a la receptividad de estas últimas. Las feromonas también aceleran la maduración sexual de las hembras. La orina de los machos contiene feromonas que al ser liberadas influyen sobre el comportamiento y el desarrollo de otros individuos de la misma especie, lo cual resulta en la aceleración o retraso del inicio de la pubertad. La producción de las feromonas es dependiente de la densidad de la población y por lo tanto proporciona un mecanismo que modula el crecimiento de la población que puede ir en aumento o disminución (Foster y Ebling, 1999).

## FASES DEL DESARROLLO POSTNATAL

En la rata hembra, el desarrollo de los mecanismos que participan en la regulación de la pubertad se producen en un lapso de cinco semanas; en ese tiempo el peso corporal aumenta 15 veces y la longitud del cuerpo tres veces (Becu-Villalobos y Lacau-Mengido, 1990). Ramírez (1973) sugiere una clasificación de las fases de la pubertad en la rata hembra basada en parámetros fisiológicos, tales como los cambios en las concentraciones de gonadotropinas circulantes y alteraciones en los mecanismos de retroalimentación en las diferentes edades. Esta clasificación fue subsecuentemente modificada por Ojeda y Urbanski (1994), donde además incluyeron parámetros morfológicos como el peso del útero y la acumulación de líquido en este órgano. Con base en estos criterios la pubertad se divide en cuatro etapas (figura 3):

**Fase Neonatal.-** Se inicia al nacimiento y termina a los siete días de vida. En el ovario los folículos primordiales son visibles después de las primeras 24 h de vida, mientras que para el día cuatro ya se encuentran folículos en desarrollo (Ojeda y Urbanski, 1994).

Antes de la formación de los folículos, el ovario está conformado por tres componentes principales: células germinales, células mesenquimáticas y células epiteliales. Después del nacimiento el ovario es relativamente insensible a las gonadotropinas, debido a que los folículos no presentan receptores a FSH y LH. Por ello se sugiere que el inicio del crecimiento folicular es independiente de las gonadotropinas (Becu-Villalobos y Lacau-Mengido, 1990; Lunenfeld y col., 1975). Entre el cuarto y quinto día después del nacimiento, el ovario empieza a presentar receptores a la FSH y más tarde a la LH (Uilenbroek y Van der Linder, 1983). La unión de la hormona a su receptor estimula la producción de estradiol a partir de testosterona (Becu-Villalobos y Lacau-Mengido, 1990).

En esta etapa aumenta la concentración plasmática de FSH, mientras que la de LH se mantiene baja (Döhler y Whuttke, 1974). A partir del cuarto día de vida, las células de la granulosa ya presentan receptores a FSH, cuyo número aumenta hasta el día 16, lo cual induce el incremento de la actividad del complejo enzimático aromatasa que permite la síntesis de estrógenos a partir de la testosterona (Ojeda y col., 1986; Ojeda y Urbanski, 1994). Hacia el final de esta etapa se hace evidente la respuesta esteroideogénica del ovario a las gonadotropinas (Lamprecht y col., 1976).

**Fase Infantil.-** Esta fase se extiende del día 8 al 21 de vida. En estos días se da un incremento en la concentración de FSH en plasma que alcanza sus valores máximos entre los 12 y 15 días de edad, la cual disminuye hasta el final de la etapa infantil. La concentración plasmática de LH presenta aumentos bruscos (“picos”) esporádicos (Döhler y Whuttke, 1974; Ojeda y Urbanski, 1994), mientras que el hipotálamo secreta GnRH de manera pulsátil como resultado de una propiedad intrínseca de las neuronas GnRHérgicas (Melrose, 1987). La GnRH se libera en forma de descargas infrecuentes que determinan los “picos” esporádicos de LH y las altas concentraciones de FSH (Becu-Villalobos y Lacau-Mengido, 1990).

Durante la fase neonatal-infantil de la rata hembra, la concentración plasmática de alfa fetoproteína (AFP) es extremadamente alta. Esta proteína tiene gran afinidad por los estrógenos, de manera que es baja la cantidad libre de esta hormona capaz de actuar sobre el sistema nervioso. Por ello se dice que durante estas etapas del desarrollo, la retroalimentación inhibitoria ejercida por los estrógenos es relativamente ineficiente (Andrews y Ojeda, 1977; Ojeda y Ramírez, 1973). Es a partir del día 16 de vida que comienza a declinar la concentración de AFP y a operar la retroalimentación inhibitoria sobre el SNC y la secreción de las gonadotropinas (Ojeda y Urbanski, 1994).

Al inicio de la etapa infantil los folículos sólo poseen receptores a la FSH, la cual estimula en las células de la granulosa la aparición de sus propios receptores (Zeleznik y Fairchild-Benyo, 1994). Durante la segunda semana de vida postnatal el crecimiento folicular se acelera bajo un control gonadotrópico (Hage y col, 1978; Peters, 1979) y muchos de los folículos que comienzan a crecer y madurar durante este periodo pueden ovular si son estimulados adecuadamente (Ojeda y Urbanski, 1994). La elevación brusca en la concentración de FSH que se observa en esta etapa es importante para el reclutamiento y desarrollo de los folículos que llegarán a ovular (Hage y col, 1978; Ojeda y col, 1980). Al finalizar la etapa infantil la concentración plasmática de FSH disminuye significativamente (Frawley y Henricks, 1979).

**Fase Juvenil.-** El comienzo de la fase juvenil o prepuberal es en el día 22 y termina alrededor de los 30 ó 32 días de vida. En el hipotálamo el contenido de GnRH incrementa marcadamente entre el nacimiento y el final del desarrollo juvenil (Aubert y col., 1985). En esta etapa se establece definitivamente la relación funcional entre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, debido a que el mecanismo de retroalimentación inhibitoria de los estrógenos regulan la secreción tónica de las gonadotropinas (Andrews y Ojeda, 1977). En esta etapa continúa aumentando la cantidad de estrógenos libres ya que la AFP disminuye aún más que en la fase infantil (Ojeda y col., 1986).

En comparación con la fase infantil, la concentración de la FSH en el plasma es significativamente menor, mientras que la de LH es baja al comienzo de esta fase y se incrementa al final de esta etapa (Meijs-Roelofs y col., 1983). En esta etapa se hace evidente el aumento de la amplitud de los pulsos vespertinos de LH y se establece un ritmo de secreción circadiano (Becu-Villalobos y Lacau-Mengido, 1990).

Se observa disminución en la GnRH a nivel del hipotálamo, haciéndose más evidentes durante los días que preceden al “pico” preovulatorio de las gonadotropinas (Ojeda y col., 1986). En este periodo el aumento gradual de la prolactina y de hormona del crecimiento facilita la acción estimuladora de las gonadotropinas. A nivel del ovario se observa un aumento en el número de receptores a la LH (Ojeda y col., 1980).

En el ovario se observa aceleración del crecimiento folicular de manera que ya se observan folículos maduros capaces de responder pocos días después al primer surgimiento preovulatorio de gonadotropinas (Ojeda y Urbanski, 1994). Al parecer el crecimiento folicular es influido por factores hormonales y nerviosos que son reguladas por el SNC (Ojeda y col., 1986).

**Fase Peripuberal.-** Esta fase presenta una duración variable que cambia con la especie y se sitúa alrededor de la edad de la apertura vaginal e incluye los días que preceden a la primera ovulación.

En esta etapa se establece clara y regularmente el ritmo circadiano de LH, aumenta la frecuencia de sus pulsos de secreción los que estimulan un aumento en la producción de estradiol por parte de los ovarios. El aumento en la concentración de estradiol facilita un efecto estimulante sobre la secreción de gonadotropinas, que recibe el nombre de “minipicos” vespertinos. En las células de la granulosa de los folículos ováricos se observa un mayor número de receptores a la FSH y LH en comparación con las otras fases del desarrollo, lo que se refleja en una máxima respuesta esteroidogénica (Ojeda y Urbanski, 1994). Durante esta etapa aumenta la concentración de estradiol, progesterona y testosterona (Mathews y col., 1987).

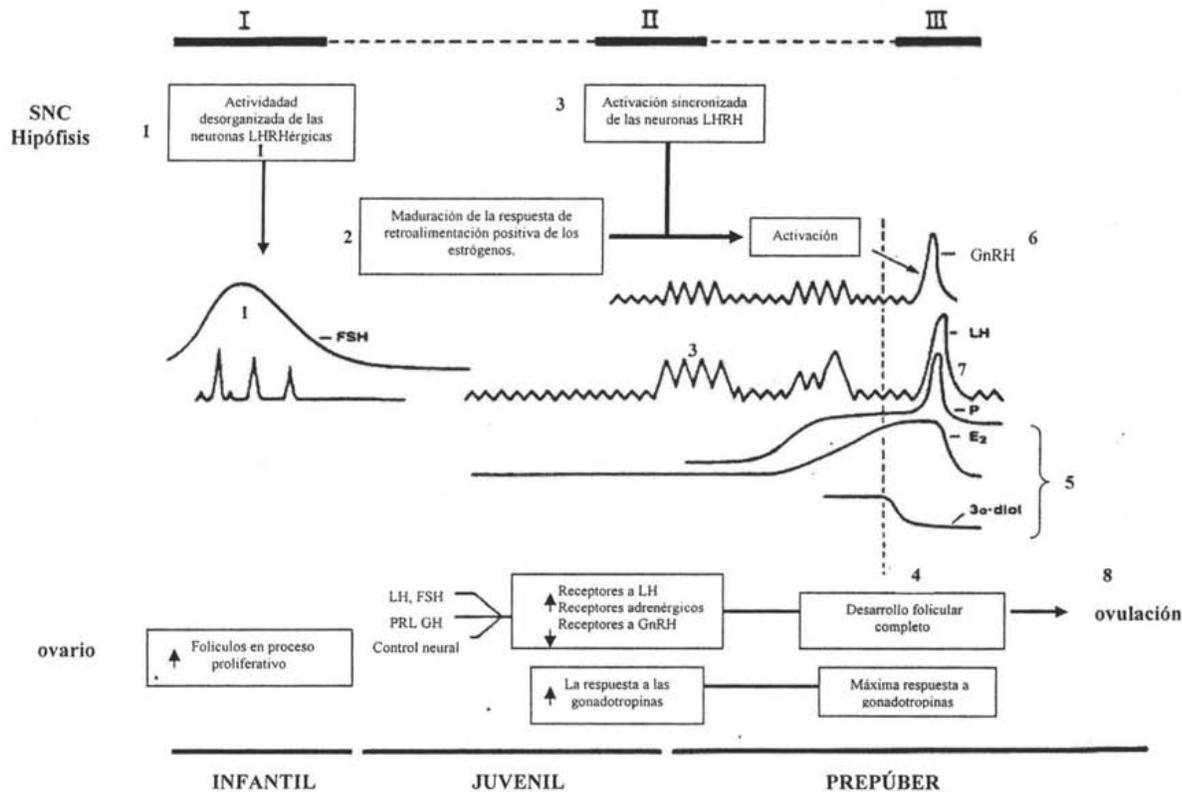


Figura 3. Secuencia de eventos que suceden en el sistema nervioso central, la hipófisis y el ovario, previos al pico preovulatorio de las gonadotropinas en la ratona hembra. Los números romanos representan la activación de varios periodos del eje hipotálamo-hipofisiario identificados durante el desarrollo postnatal. La numeración indica el orden en el que se producen estos eventos. La línea horizontal punteada representa las 12:00 hrs del día del primer estro. LHRH o GnRH: hormona liberadora de las gonadotropinas, LH: hormona luteinizante, FSH: hormona estimulante del foliculo, PRL: prolactina, GH: Hormona de crecimiento (Tomado de Ojeda y Urbanski, 1994).

Según Ojeda y col., (1976) y Advis y col., (1979) durante la etapa peripuberal la serie de eventos que culminan con la canalización de la vagina y la primera ovulación se caracterizan por los siguientes cambios fisiológicos:

- Anaestro: En esta fase el útero tiene peso bajo y carece de fluido uterino. La vagina se encuentra cerrada. En el ovario se observan folículos grandes y disminución en el número de receptores a la GnRH, mientras que aumentan los de la LH.
- Proestro temprano: En el útero comienza a aparecer fluido, lo que se acompaña del aumento de peso. Estos cambios son inducidos por incremento en las concentraciones plasmáticas de estrógenos. La vagina se encuentra aún cerrada.
- Proestro tardío: Esta fase corresponde al día del primer proestro. El peso del útero aumenta más (200 mg) y la acumulación de fluido uterino llega al máximo (útero balonado); la vagina se encuentra cerrada. En los ovarios se encuentran folículos grandes o preovulatorios. En la tarde del proestro se observa un aumento en la concentración de estrógenos que da como resultado un incremento en la secreción de la GnRH y por ende el “pico” preovulatorio de la FSH y LH, las cuales estimulan la maduración final de los folículos y la ovulación.
- Estro: Tiene lugar al día siguiente del proestro tardío, disminuye el peso del útero y no presenta líquido. La vagina esta abierta y en la mucosa vaginal se encuentran numerosas mitosis que desplazan a las capas más superficiales (epitelio escamoso y cornificado) que son exfoliadas a la luz de la vagina. En este día ocurre generalmente la primera ovulación por lo que el ovario presenta cuerpos lúteos recién formados. La concentración plasmática de estradiol y de

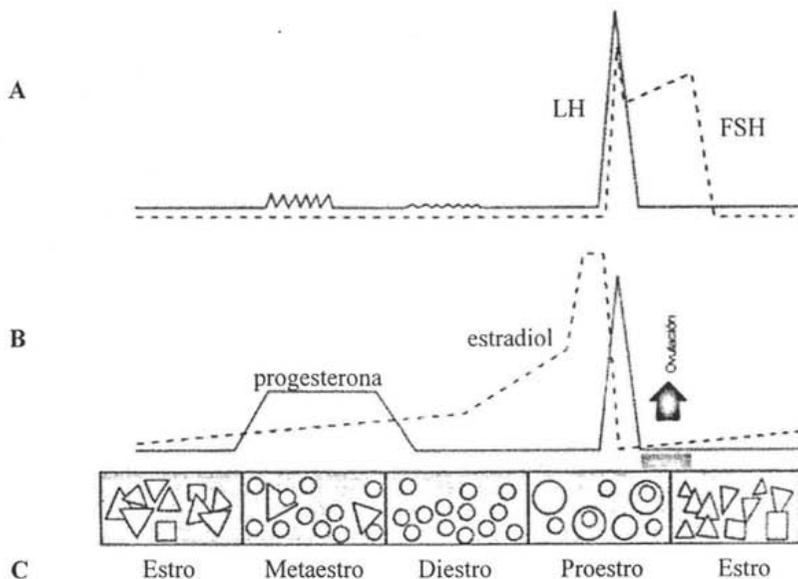
LH es menor en relación al proestro. La concentración de progesterona aumenta y la FSH presenta un segundo “pico”.

- *Primer diestro*: Tiene una duración de 1 a 2 días después de la fase estral y la citología vaginal se caracteriza por el predominio de leucocitos. En el ovario se encuentran cuerpos lúteos maduros. Las concentraciones plasmáticas de estrógenos y de gonadotropinas disminuyen.

En la figura 4 se muestran los cambios más importantes que se producen durante el ciclo estral de la rata adulta.

- *Estro*: Se presenta la ovulación y los óvulos se encuentran en el oviducto. En la mucosa vaginal se encuentran numerosas mitosis y las células tienen una forma de escamas. En este día se alcanza el umbral de los estrógenos y estos actúan sobre el hipotálamo y estimulan la descarga de GnRH (Tresguerres, 2003).
- *Metaestro*: La hembra no es receptiva y no se puede efectuar la cópula, la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo y el estradiol por los folículos inhiben la secreción de gonadotropinas. La vascularización y motilidad del útero están disminuidas. En el frotis vaginal se aprecia infiltración de leucocitos junto con algunas células cornificadas.
- *Diestro*: Dura de 60-70 horas, durante esta fase tiene lugar la regresión del cuerpo lúteo, siempre y cuando no haya habido cópula, que en algunos roedores estimula la liberación de prolactina (hormona luteotrófica). La secreción de estradiol por los folículos en crecimiento sigue aumentando, los esteroides ováricos inhiben la secreción basal de gonadotropinas que, a su vez mantienen el crecimiento folicular. El útero es pequeño y poco contráctil.

- **Proestro:** Es el periodo de celo en la que la hembra presenta los patrones de conducta sexual como la lordosis. La cópula sólo es permitida en el proestro tardío durante la fase de oscuridad. Los folículos han adquirido el estadio de folículos preovulatorios y la capacidad de secretar grandes cantidades de estradiol. Esta hormona ejerce ahora un efecto estimulante (retroalimentación estimulante) sobre la secreción de gonadotropinas. La LH estimula la ovulación y la luteinización de folículos preovulatorios. El útero por acción del estradiol, se hace extremadamente contráctil y en la vagina aparecen células epiteliales nucleadas (Tresguerres, 2003).

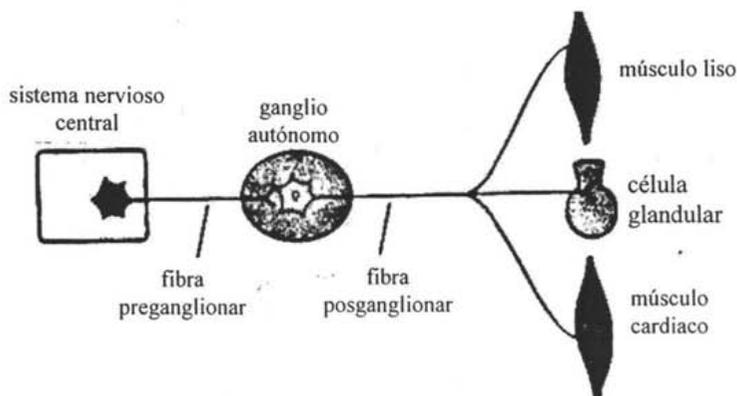


**Figura 4.** Esquema del ciclo estral de la rata, donde se aprecian A) concentraciones plasmáticas de gonadotropinas B) concentraciones plasmáticas de esteroides C) citología de frotis vaginales. Tomado de Tresguerres, 2003.

## SISTEMA NERVIOSO Y NERVIOS VAGO

El sistema nervioso es el sistema de percepción, pensamiento y control del organismo. Para realizar estas funciones recoge la información de todo el cuerpo y transmite esta información a través de nervios hacia la médula espinal y el encéfalo. El sistema nervioso central se divide en sistema nervioso periférico y sistema nervioso autónomo (Guyton, 1989). Este último regula, ajusta y coordina funciones viscerales vitales, entre las que se encuentran la digestión, el control de la temperatura corporal, la presión sanguínea y aspectos de la conducta corporal (Guyton, 1989; Novack y Demarest, 1993).

En la organización del sistema nervioso autónomo se pueden distinguir cuatro niveles: el medular, el mesencefálico, el diencefálico o hipotálamico y el límbico (Kandel y col., 2000). Las señales autonómicas son transmitidas hacia el cuerpo por tres subdivisiones principales denominadas sistema simpático, parasimpático y entérico (Guyton y Hall, 2001). Los sistemas simpático y parasimpático comprenden neuronas sensitivas (preganglionares y postganglionares) asociadas a los nervios raquídeos y craneales (Kandel y col., 2000). Las neuronas motoras autónomas conocidas como postganglionares abandonan los ganglios para llegar a los órganos efectores y las neuronas preganglionares se proyectan a los ganglios autónomos y establecen sinapsis con las neuronas postganglionares. El cuerpo celular de las neuronas se encuentra dentro del cerebro, la médula espinal o el tronco encefálico (Tresguerres, 2003) (figura 5). Mientras que la división entérica tiene mayor autonomía que las otras dos, posee un sistema independiente y las conexiones con el resto del SNC son mínimas (Kandel y col., 2000).



**Figura 5.** Sistema nervioso autónomo; la neurona preganglionar localizada en la médula espinal o en el tronco del encéfalo establece una sinapsis con la neurona postganglionar. Los ganglios autónomos son el cúmulo de somas de las neuronas postganglionares; las cuales inervan los diferentes órganos efectores. Tomado de Kandel y col., 2000.

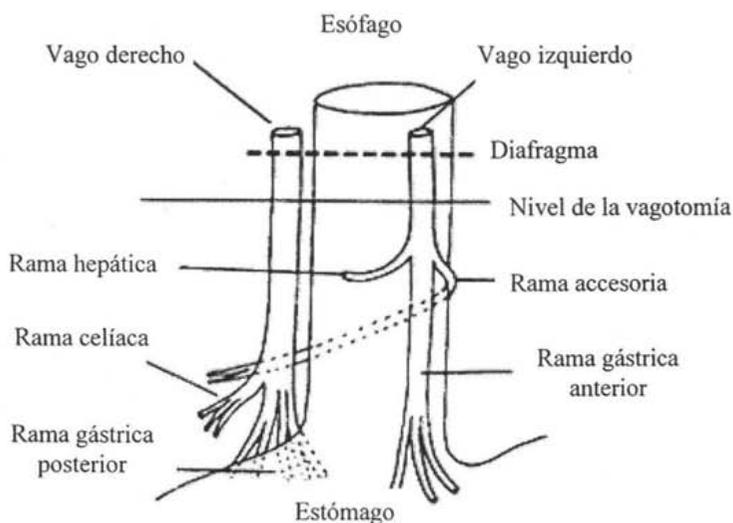
El sistema nervioso parasimpático recibe el nombre de cráneo-sacro y se encuentra asociado a nervios o pares craneales que inervan a la cabeza, las vísceras torácicas y abdominales (Novack y Demarest, 1993).

Alrededor del 75% de las fibras parasimpáticas se encuentran en el nervio vago, el cual posee además fibras sensoriales y motoras. En la médula oblonga las fibras del nervio vago están conectadas a cuatro núcleos: el núcleo dorsal del vago descrito como un núcleo mixto, el núcleo ambiguo, el núcleo del tracto solitario y el núcleo espinal del nervio trigémino. El soma de las neuronas que inervan al ovario y que provienen del nervio vago se localiza en el ganglio nodoso y en las células ganglionares de la raíz dorsal de los segmentos T<sub>10</sub> a L<sub>2</sub> (Burden y col., 1983).

El nervio vago es el décimo par craneal; es un nervio mixto, sale del borde lateral del bulbo por debajo del nervio glossofaríngeo, pasa a la región cervical a través del agujero yugular, junto con los nervios glossofaríngeo y accesorio. Se dirige en dirección caudal dentro del tórax junto a la arteria carótida primitiva y la vena yugular interna. El nervio se ramifica en el cuello y tórax que inervan a músculos de la laringe para el control del habla. Las porciones distales de los nervios vagos continúan hacia abajo del tórax al lado del esófago y pasan por el diafragma para formar los nervios gástricos anterior y posterior (Guyton, 1989).

El tronco vagal anterior o izquierdo es ovoide, se encuentra adherido a la superficie ventral del esófago. Da origen a las siguientes ramas: 1) rama hepática que corre caudalmente en dirección al hilio hepático, 2) rama celíaca accesoria, su trayectoria es opuesta a la de la rama hepática, rodea al esófago y pasa por detrás del tronco posterior, se dirige hacia la rama celíaca del nervio vago posterior y 3) rama gástrica anterior que a nivel del estómago se divide en dos o cuatro ramas (figura 6).

La forma del tronco vagal posterior o derecho varia de circular a ovoide, se encuentra poco adherido al esófago y está separado por tejido adiposo. A nivel del diafragma se bifurca dando lugar a dos ramas: 1) la rama celíaca la cual emerge junto con la arteria gástrica y se divide en paquetes separados y 2) rama gástrica posterior se divide en seis paquetes por debajo de la rama celíaca (figura 6).



**Figura 6.** Esquema de la distribución que siguen los troncos vagales a nivel subdiafrágico en la rata. Tomada de Powley y col., 1983.

Como se muestra en el cuadro 1, se estima que el número de axones en el nervio vago es diferente dependiendo de la especie.

Cuadro 1. Número de axones en diferentes especies (Tomado de Gabella y Pease, 1973).

ANIMAL	NÚMERO DE AXONES A NIVEL		AUTOR
	CERVICAL	ABDOMINAL	
Gato	30, 420	31, 244	Agostoni y col., 1957
Conejo	23, 000	26, 000	Evans y Murria, 1954

Se ha reportado además que a nivel abdominal existe diferencia en el porcentaje de axones mielínicos y amielínicos (Gabella y Pease, 1973).

En la rata, el nervio vago a nivel abdominal presenta el 0.9% de axones mielínicos (Gabella y Pease, 1973), mientras que en el gato los axones mielinizados representan el 1.3% (Agostoni y col., 1957) y en el conejo el 0.25% (Evans y Murria, 1954).

El diámetro de los axones amielínicos se encuentra entre el rango de 0.25 y 1.0  $\mu\text{m}$ ; los axones se encuentran en grupos que están recubiertos por células de Schwann y una lámina basal. En raras ocasiones el axolema hace contacto con la lámina basal (Gabella y Pease, 1973).

Gerendai y col., (2000) mostraron que la inyección del virus de pseudorabia en el ovario de ratas adultas resulta en el marcaje de varias estructuras del SNC, pero que después de la vagotomía el marcaje desaparece, por lo que proponen que existe una ruta de comunicación entre el ovario y el hipotálamo que transcurre por el nervio vago.

---

---

## EFFECTOS PRODUCIDOS POR LA OVARIECTOMÍA UNILATERAL

Después de realizar la ovariectomía unilateral, que consiste en remover un ovario, en la gónada *in situ* se promueve la ovulación compensadora (OC) y la compensación en peso llamada hipertrofia compensadora ovárica (HCO) (Burden y Lawrence, 1977; Burden y col., 1986; Edgren y col., 1965; Gerendai y Hálasz, 1997; Gerendai y col., 2000).

La ganancia en peso en respuesta a la ovariectomía unilateral se ha explicado como resultado del aumento tanto en el número de folículos en crecimiento, como al número de cuerpos lúteos formados (Meredith y Butcher, 1985). El aumento del peso del ovario remanente, puede ser semejante al de ambas gónadas (Burden y Lawrence, 1977; Edgren y col., 1965; King y col., 1995).

La ovulación compensadora resulta en un incremento en el número de folículos pequeños que entran en crecimiento y que responden al aumento en la disponibilidad de las gonadotropinas y culminan con la ovulación (Burden y col., 1986; Edgren y col., 1965).

La ovariectomía unilateral es un modelo experimental que se emplea para analizar si la respuesta fisiológica entre los ovarios es igual. En la rata adulta la ganancia en peso y la ovulación compensadora del ovario dependen de la gónada extirpada y del día del ciclo estral en el que se realice la cirugía (Chávez y col., 1987; Chávez y Domínguez, 1994; Domínguez y col., 1985; Flores y col., 1990).

Actualmente se acepta que el proceso de hipertrofia compensadora del ovario no depende exclusivamente del aumento en la disponibilidad de gonadotropinas, si no que al parecer la inervación extrínseca del ovario participa en dicho proceso (Chávez y Domínguez, 1994; Flores y col., 1990).

---

---

## EFFECTOS PRODUCIDOS POR LA SECCIÓN DEL NERVIIO VAGO

A partir de los resultados obtenidos en animales a los que se les inyecta un trazador transneuronal, Gerendai y col., (1998) describen una conexión multisináptica entre el ovario y el SNC en el cual participan los nervios vago. Numerosos estudios han mostrado que al parecer el nervio vago es una de las vías utilizadas para llevar la información proveniente del ovario hacia el SNC (Burden y Lawrence, 1977; Burden, 1978; Chávez y col., 1987; Cruz y col., 1986; Hill, 1972).

El papel de la inervación que recibe el ovario por parte del nervio vago, del nervio ovárico superior y de la inervación sensorial en la regulación de las funciones de los ovarios, se ha analizado principalmente utilizando como modelo experimental a la rata adulta entera o con ovariectomía unilateral. A continuación se describen los resultados obtenidos en algunos de los parámetros estudiados:

### ❖ Respuesta compensadora del ovario

En la regulación de la OC y la HCO participa la inervación aportada por el vago y por el nervio ovárico superior (NOS) (Burden y Lawrence, 1977; Chávez y col., 1987; Chávez y Domínguez, 1994; Morales y col., 1993). La denervación noradrenérgica del ovario producida por la aplicación de 6-hidroxidopamina (agente neurotóxico que destruye fibras nerviosas adrenérgicas) en el ovario *in situ* bloquea la hipertrofia compensadora (Gerendai y col., 1978).

La vagotomía abdominal inhibe la HCO independientemente del ovario extirpado, efecto que no se produce si la vagotomía se practica a nivel cervical (Burden y col., 1986).

Al parecer el efecto de la vagotomía sobre los mecanismos que desencadenan el proceso de HCO dependen del tiempo que transcurre entre la ovariectomía unilateral y la vagotomía. Trkulja y Lackovic (2001) mostraron que la vagotomía bilateral a nivel abdominal, bloquea la HCO siempre y cuando se realice inmediatamente después de la ovariectomía unilateral, ya que cuando han transcurrido más de cuatro horas, no se bloquea la HCO.

Existen algunas evidencias que señalan que la participación del nervio vago izquierdo en la regulación de las funciones ováricas es diferente a la del derecho. Cuando en la rata adulta el ovario remanente es el izquierdo, la sección del nervio vago izquierdo resulta en un aumento de la respuesta de la OC. Estos resultados han sido interpretados como indicadores que la información neural que transcurre por el nervio vago izquierdo está más comprometida en la regulación del proceso de OC (Chávez y col., 1987).

#### ❖ Desarrollo folicular

En las últimas décadas se han sumado las evidencias que permiten sugerir que la inervación extrínseca de las gónadas participa en la modulación del inicio del crecimiento del folículo ovárico (Malamed y col., 1992; Ojeda y col., 1995).

Cruz y col., (1986) mostraron que en la rata adulta la sección del nervio vago izquierdo resulta en un aumento en el número de folículos preovulatorios, el cual es mayor en el ovario derecho que en el izquierdo por lo que sugieren que la información que corre por el nervio vago izquierdo esta más relacionada con la regulación del proceso de crecimiento folicular que el nervio vago derecho.

La sección bilateral del nervio vago realizada en la mañana del proestro, resulta en el aumento de la población de folículos medianos sanos (151-394  $\mu\text{m}$  de diámetro) que se observa 24 y 48 h después de la cirugía, mientras que estos folículos se tornan atrésicos a las 96 h y 8 días después de haber realizado la desnervación. Estas evidencias apuntan a que el nervio vago participa en la regulación del reclutamiento folicular y probablemente modula la formación de la glándula intersticial (Leonard y col., 1984).

En la rata juvenil la sección bilateral del nervio vago resulta en un incremento en el número de folículos pequeños tanto en el ovario izquierdo como en el derecho. Dado que son estos folículos los que van a responder a los siguientes “picos” preovulatorios de gonadotropinas, es probable que este incremento explique el aumento en la cuota ovulatoria observada al primer estro vaginal (Betanzos, 2001).

#### ❖ Estudios realizados en el animal prepuber

Estudios realizados en diferentes modelos experimentales muestran que el nervio vago, del cual aproximadamente el 90 % de sus fibras son de naturaleza sensorial (Gabella y Pease, 1973; Agostoni y col., 1957), participa en la regulación del inicio de la pubertad (Morales y col., 2004; Ojeda y col., 1983).

La vagotomía bilateral realizada a los 24 días de edad induce retraso en el inicio de la pubertad (Ojeda y col., 1983), efecto que también se observa en los animales con la sección del nervio vago izquierdo o derecho practicada a la misma edad. Si la sección vagal se realiza a los 28 días de edad, dicho retraso sólo se observa en los animales con la sección del nervio vago derecho o cuando se cortan ambos vagos, lo que podría indicar que la participación del vago está en función de la edad del animal en estudio (Morales y col., 2004).

❖ **Secreción hormonal**

En la rata el nervio vago modula de manera estimulante la secreción de las gonadotropinas. En la rata adulta, la vagotomía abdominal resulta en una disminución en la concentración sérica de LH y FSH cinco horas después de la cirugía (Burden y Lawrence 1977). Otro estudio mostró que la disminución en la secreción de LH se mantiene incluso ocho días después de realiza la vagotomía (Leonard y col., 1984).

Cuando se realiza la vagotomía bilateral en la mañana del proestro no se bloquea el “pico” preovulatorio de LH característico de la tarde del proestro. Sin embargo, la concentración de la hormona disminuye a partir del día siguiente y así se mantiene durante la primera semana post-denervación (Allen y col., 1985). Estos cambios hormonales repercuten en el ciclo estral, de manera que los animales presentan períodos prolongados de diestro (Allen y col., 1985; Burden y col., 1981).

En la rata preñada la vagotomía bilateral aumenta el número de fetos muertos y el índice de reabsorciones, efecto atribuido a la disminución en la secreción de LH en el torrente sanguíneo. Por ello, se sugiere que la información aportada por el nervio vago modula la síntesis de LH necesaria para mantener la preñez (Burden y col., 1980; Lawrence y col., 1978).

La vagotomía bilateral practicada en la mañana del proestro, no modifica la concentración sérica de progesterona (Burden y col., 1983) ni la de testosterona (Leonard y col., 1984). Sin embargo, en la rata preñada parece regular la secreción de progesterona ya que se observa que después de la vagotomía, hay un descenso en la actividad de la 3  $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa y como consecuencia de la progesterona.

Ojeda y col., (1983) por estudios *in vitro* mostraron que los ovarios de rata, a las que se les realizó la vagotomía bilateral a los 24 días de edad, disminuye la concentración de progesterona y estradiol, evaluado 7 días post-denervación. Cuando se realiza la evaluación de las hormonas *in vivo* se observa que los estrógenos disminuyen ante la sección unilateral o bilateral del nervio vago, en tanto que la de progesterona incrementa con la sección bilateral (Morales y col., 2004).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A partir de las evidencias experimentales reseñadas se sugiere que las funciones ováricas (esteroidogénesis y desarrollo folicular) son reguladas por la inervación sensorial, la cual es aportada principalmente por el nervio vago. Además, que la participación de este nervio en los mecanismos de regulación depende de la edad del animal en estudio, del modelo utilizado (con ovariectomía unilateral o con ambas gónadas) y del tiempo transcurrido entre la denervación y la autopsia.

En el modelo de la rata adulta se ha postulado que el nervio vago modula el ciclo estral, la ovulación y la hipertrofia compensadora. Sin embargo, pocos son los estudios en los que se ha analizado el papel de la inervación vagal en la fisiología del ovario del animal prepúber. Por lo que en el presente estudio, se analizó la participación del nervio vago izquierdo y derecho en la respuesta compensadora del ovario y el crecimiento y diferenciación del folículo ovárico al primer estro vaginal, para lo que se utilizó como modelo experimental a ratas con ovariectomía unilateral en la etapa juvenil.

## **HIPÓTESIS**

En la rata con ovariectomía unilateral, el proceso de hipertrofia y ovulación compensadora serán regulados de manera estimulante por la información neural que viaja por el nervio vago. La respuesta compensadora del ovario dependerá del nervio seccionado (izquierdo, derecho o ambos nervios), del ovario *in situ* y de la edad en que se realice la cirugía.

## **OBJETIVO GENERAL**

- Analizar los efectos de la sección unilateral o bilateral del nervio vago en el periodo juvenil sobre la hipertrofia compensadora, la primera ovulación espontánea y el crecimiento folicular.

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

- Estudiar los efectos de la vagotomía unilateral o bilateral realizada a los 28 ó 32 días de edad, sobre la hipertrofia y ovulación compensadora del ovario en ratas con ovariectomía unilateral.
- Analizar los efectos de la vagotomía unilateral o bilateral realizada a los 28 ó 32 días de edad sobre la dinámica del crecimiento y diferenciación del folículo ovárico en ratas con ovariectomía unilateral.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Ratas hembras adultas preñadas de la cepa CII-ZV se mantuvieron bajo condiciones controladas de iluminación con 14 h de luz y 10 h de oscuridad (luces encendidas de 5:00 a 19:00 h). Desde el nacimiento (designado como día cero), los animales se colocaron en grupos de seis crías por camada (cinco hembras y un macho) con la finalidad de evitar alteraciones en la maduración del sistema nervioso central (Salas y col., 1991). El destete se realizó el día 21 de vida, a partir de este momento los animales tuvieron libre acceso al agua y alimento.

Las cirugías se realizaron a los 28 ó 32 días de edad, entre las 10:00 y las 12:00 h bajo anestesia con éter. Antes de iniciar se registró el peso corporal de los animales. Los animales se asignaron al azar en alguno de los siguientes grupos experimentales, cada uno de ellos formado de 8 a 10 animales.

### **Grupo Testigo**

Se utilizaron animales intactos que fueron sacrificados en el día del primer estro vaginal.

### **Operación Simulada (OS) o Laparotomía**

Animales de 28 ó 32 días de edad se anestesiaron con éter y se procedió a realizar una incisión ventral de la piel y del músculo de aproximadamente 2 cm, a lo largo de la línea media del cuerpo y sin tocar ningún órgano se suturó la herida inmediatamente.

### **Sección Unilateral o Bilateral del Nervio Vago**

Se procedió como en el caso anterior, pero en ésta ocasión una vez que se realizó la incisión, se exteriorizó el estómago, se desplazó el hígado y se expuso el esófago. A nivel subdiafragmático se localizaron los troncos vagales y se procedió a seccionar con pinzas de microdissección, el nervio vago izquierdo (SNVI) o el derecho (SNVD) según la metodología habitual del laboratorio y se suturó la herida. En los grupos con sección bilateral del nervio vago (SBNV) se cortaron ambos nervios.

### **Ovariectomía Izquierda (OUL-I) o Derecha (OUL-D)**

En este grupo experimental se realizó una incisión ventral, donde se localizó y extirpó uno de los ovarios y se suturó la herida.

### **Sección Uni- o Bilateral del Nervio Vago y Ovariectomía Unilateral**

Se procedió a realizar la vagotomía unilateral o bilateral y en el mismo acto, se extirpó el ovario izquierdo o derecho.

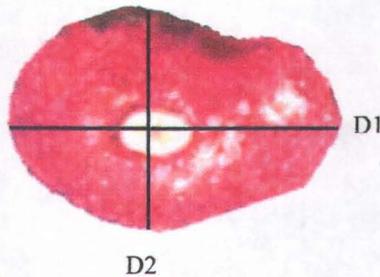
En todos los grupos experimentales una vez terminadas las cirugías los animales se regresaron a condiciones de bioterio. Al día siguiente de la operación se procedió a revisar la vagina y en el momento en que se registró la canalización, se inició la toma de frotis vaginales que se tiñeron con la técnica de hematoxilina-eosina y se observaron al microscopio.

### PROCEDIMIENTO DE AUTOPSIA

Entre las 10:00 y las 14:00 h del día en que se observó el primer estro vaginal, el cual se caracteriza por la presencia de células sin núcleo y en forma de escamas, los animales fueron sacrificados por decapitación. A la autopsia se disecaron los ovarios, las adrenales y el útero y se pesaron en una balanza analítica. En el oviducto se buscó la presencia de ovocitos, los que se cuantificaron con la ayuda de un microscopio estereoscópico. Los ovarios se fijaron en Bouin por 24 h, se colocaron después en alcohol al 70%, para su posterior inclusión en parafina, se cortaron en forma seriada a 10  $\mu\text{m}$  y se tiñeron con hematoxilina-eosina.

### ANÁLISIS MORFOMÉTRICO DE LA POBLACIÓN FOLICULAR

En los folículos que presentaron núcleo y nucleolo bien definidos se midió “con la ayuda de un ocular micrométrico de 1/100 divisiones” el diámetro mayor y el perpendicular a éste, que corresponden a la distancia de membrana basal a membrana basal,. Con estos datos se calculó el diámetro promedio del folículo ovárico.



D1 = Diámetro mayor

D2 = Diámetro perpendicular al mayor

Dp = Diámetro promedio

$$Dp = \frac{D1 + D2}{2}$$

Los folículos fueron clasificados en sanos o atrésicos siguiendo los parámetros aceptados en el laboratorio. Se consideró a un folículo como atrésico cuando presento al menos una de las siguientes características: picnosis nuclear de las células de la granulosa, descamación de éstas en el antro folicular o hiperplasia de las capas tecales.

### **PORCENTAJE DE HIPERTROFIA COMPENSADORA OVÁRICA**

Dado que la ovariectomía unilateral se realizó antes de que el animal llegara a la pubertad, para el calculo de la HCO y OC se consideró el promedio del peso del ovario y del número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo o derecho, según sea el caso, de un animal que fue sometido a la operación simulada y sacrificado en el día del primer estro vaginal.

En los animales con ovariectomía unilateral el porcentaje de hipertrofia compensadora ovárica (HCO) se calculó por la siguiente formula:

$$\% \text{ HCO} = \frac{\text{A} - \text{B}}{\text{B}} \times 100$$

**A** = Peso del ovario *in situ* de un animal con ovariectomía unilateral.

**B** = Promedio del peso del ovario al primer estro vaginal de un animal con operación simulada.

### PORCENTAJE DE OVULACIÓN COMPENSADORA

En los animales con ovariectomía unilateral, el porcentaje de ovulación compensadora (OC) se calculó de la siguiente fórmula:

$$\% \text{ OC} = \frac{\text{A} - \text{B}}{\text{B}} \times 100$$

**A** = Número de ovocitos liberados por el ovario *in situ* de un animal con ovariectomía unilateral.

**B** = Promedio del número de ovocitos liberados por el ovario al primer estro vaginal, de un animal con operación simulada

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados del peso corporal, el peso absoluto y relativo de los ovarios, del útero y las adrenales se analizaron por la prueba de Análisis de Varianza Multifactorial (ANDEVA) seguida por la prueba de Tukey.

La edad del primer estro vaginal (edad a la autopsia), el número de ovocitos liberados, el porcentaje de la hipertrofia compensadora ovárica, la ovulación compensadora y el número de folículos se analizaron por la prueba de Kruskal-Wallis, seguida por la prueba de U de Mann-Whitney.

La tasa de animales ovulantes se analizó con la prueba de probabilidad exacta de Fisher o de  $J_i^2$ . Cuando se compararon dos grupos experimentales, se utilizó la prueba de "t" de Student. Se consideraron como estadísticamente significativas aquellas diferencias cuya probabilidad fue igual o menor a 0.05.

## RESULTADOS

### EXPERIMENTO 1. Efectos de la ovariectomía unilateral realizada en ratas de 28 ó 32 días de edad, sobre el peso corporal, la ovulación y la respuesta compensadora del ovario.

La ovariectomía unilateral realizada en ratas de 28 días de edad, no alteró la proporción de animales que ovularon espontáneamente en el día del primer estro vaginal. En cambio, la OU-I realizada a los 32 días de edad resultó en una disminución significativa del número de animales que ovularon espontáneamente (cuadro 2).

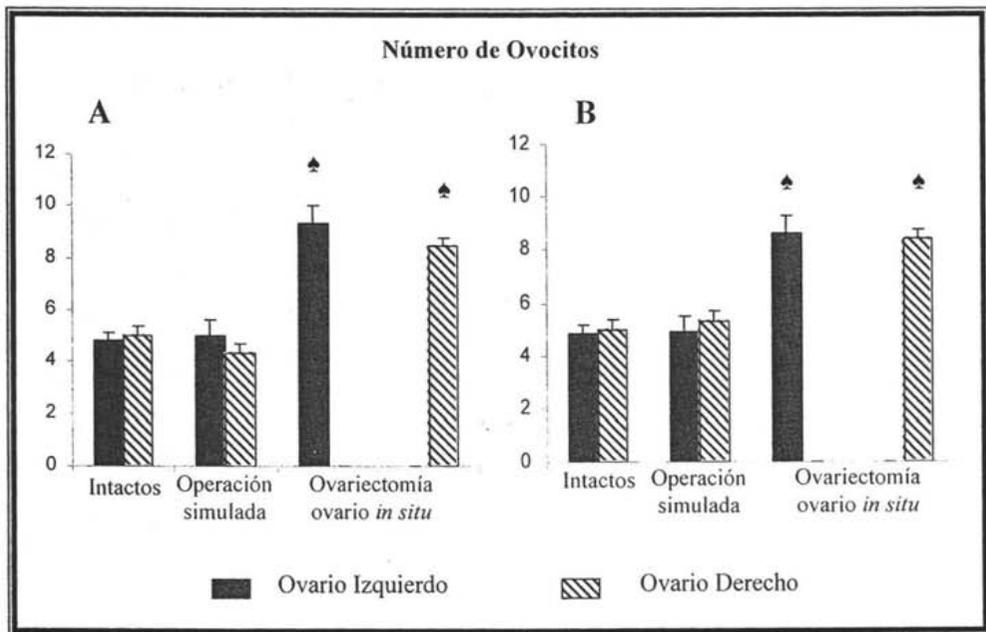
**Cuadro 2.** Proporción de animales ovulantes en hembras intactas, con operación simulada o con ovariectomía del lado derecho (OUL-D) o izquierdo (OUL-I), realizada a los 28 ó 32 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

GRUPO	28 días	32 días
Intactos	13/15	13/15
Operación simulada	12/15	8/8
OUL-D	9/10	9/9
OUL-I	10/13	6/11*

\* $p < 0.05$  vs. operación simulada y OUL-D (prueba exacta de Fisher).

En comparación con los ovocitos liberados por el ovario izquierdo o derecho de los animales intactos o con operación simulada, en las ratas con ovariectomía unilateral realizada a los 28 (figura 7A) ó 32 días de edad (figura 7B), el número de ovocitos liberados por el ovario *in situ* fue significativamente mayor.

Figura 7. Media  $\pm$  e.e.m. del número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo o derecho de animales intactos, con operación simulada o con ovariectomía del lado derecho o izquierdo, realizada a los 28 (A) ó 32 (B) días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.



♣  $p < 0.05$  vs. el mismo ovario de animales intactos o con operación simulada (prueba de Kruskal-Wallis, seguida por la prueba de U de Mann-Whitney).

En los animales con ovariectomía unilateral realizada a los 28 ó 32 días de edad, el porcentaje de hipertrofia y ovulación compensadora del ovario fue semejante independientemente de la gónada *in situ* (cuadro 3).

**Cuadro 3.** Media  $\pm$  e.e.m. del porcentaje de hipertrofia y ovulación compensadora del ovario *in situ* de animales con ovariectomía del lado derecho o izquierdo, realizada a los 28 ó 32 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

GRUPO	28 días (OVARIO <i>in situ</i> )		32 días (OVARIO <i>in situ</i> )	
	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho
Hipertrofia Compensadora				
Ovariectomía	48.0 $\pm$ 10.1	67.0 $\pm$ 14.4	50.8 $\pm$ 6.3	52.7 $\pm$ 11.2
Ovulación Compensadora				
Ovariectomía	76.4 $\pm$ 6.6	86.7 $\pm$ 10.0	84.6 $\pm$ 5.2	77.8 $\pm$ 5.1

La edad del primer estro vaginal presentó un retraso significativo tanto en los animales con operación simulada, como en aquellos con ovariectomía unilateral. El peso corporal de las hembras con OUL-I realizada a los 28 días de edad, fue significativamente mayor que en los grupos testigo absoluto y con operación simulada. En comparación con el grupo testigo absoluto, el peso del útero de los animales con ovariectomía unilateral fue significativamente mayor (cuadro 4).

**Cuadro 4.** Media  $\pm$  e.e.m. de la edad a la autopsia, del peso corporal (PC), del peso absoluto (mg) y relativo (mg/100g de peso corporal) del útero de animales intactos, con operación simulada o con ovariectomía del lado derecho (OUL-D) o izquierdo (OUL-I), realizada a los 28 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

GRUPO	n	Edad a la Autopsia	PC (g)	Útero	
				(Absoluto)	(Relativo)
Intactos	15	36.7 $\pm$ 0.6	112.4 $\pm$ 2.9	163.0 $\pm$ 7.5	146.1 $\pm$ 6.5
Operación simulada	15	40.1 $\pm$ 0.9*	109.7 $\pm$ 3.2	169.0 $\pm$ 6.7	155.9 $\pm$ 6.2
OUL-D	10	40.5 $\pm$ 1.1*	116.8 $\pm$ 5.1	204.7 $\pm$ 13.5♣	178.2 $\pm$ 12.8♣
OUL-I	13	41.8 $\pm$ 0.6*	130.0 $\pm$ 5.2♣	204.7 $\pm$ 14.6♣	157.6 $\pm$ 9.5

\*  $p < 0.05$  vs. intactos (prueba de Kruskal-Wallis, seguida por la prueba de U de Mann-Whitney).

♣  $p < 0.05$  vs. intactos y operación simulada (prueba de ANDEVA, seguida por la prueba de Tukey).

La extirpación de un ovario en los animales tratados a los 28 días de edad, no resultó en modificaciones significativas del peso de las adrenales cuando los animales fueron sacrificados el día del primer estro vaginal (cuadro 5).

**Cuadro 5.** Media  $\pm$  e.e.m. del peso absoluto (mg) y relativo (mg/100g de peso corporal) de la masa adrenal de animales intactos, con operación simulada o con ovariectomía del lado derecho (OUL-D) o izquierdo (OUL-I), realizada a los 28 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

GRUPO	n	Masa Adrenal	
		(Absoluto)	(Relativo)
Intactos	15	27.8 $\pm$ 1.7	24.6 $\pm$ 1.2
Operación simulada	15	33.1 $\pm$ 2.3	30.6 $\pm$ 2.4 $\clubsuit$
OUL-D	13	31.1 $\pm$ 2.9	26.4 $\pm$ 1.8
OUL-I	10	30.8 $\pm$ 1.6	24.0 $\pm$ 1.5

$\clubsuit$   $p < 0.05$  vs. intactos (prueba "t" de Student).

Comparado con el grupo testigo absoluto, en los animales con ovariectomía unilateral o con operación simulada, realizadas a los 32 días de edad, se observó un retraso significativo de la edad del primer estro vaginal, sin que se presentaran modificaciones significativas en el peso corporal y del útero (cuadro 6).

El peso absoluto y relativo de las adrenales de animales con OUL-D realizada a los 32 días de edad, fue mayor que en los animales testigo absoluto o con operación simulada, mientras que en ratas con OUL-I el peso de las adrenales fue significativamente menor (cuadro 7).

**Cuadro 6.** Media  $\pm$  e.e.m. de la edad a la autopsia, del peso corporal (PC), del peso absoluto (mg) y relativo (mg/100g de peso corporal) del útero de animales intactos, con operación simulada o con ovariectomía del lado derecho (OUL-D) o izquierdo (OUL-I), realizada a los 32 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

GRUPO	n	Edad a la Autopsia	PC (g)	Útero	
				(Absoluto)	(Relativo)
Intactos	15	36.8 $\pm$ 1.4	112.4 $\pm$ 2.9	163.0 $\pm$ 7.5	146.1 $\pm$ 6.5
Operación simulada	8	40.8 $\pm$ 1.2*	114.8 $\pm$ 2.9	188.4 $\pm$ 14.5	163.8 $\pm$ 11.6
OUL-D	9	41.0 $\pm$ 0.9*	119.1 $\pm$ 4.5	179.8 $\pm$ 15.8	150.1 $\pm$ 10.5
OUL-I	11	39.9 $\pm$ 0.6*	115.6 $\pm$ 4.2	179.4 $\pm$ 14.7	155.7 $\pm$ 12.2

\*  $p < 0.05$  vs. intactos (prueba de Kruskal-Wallis, seguida por la prueba de U de Mann-Whitney).

**Cuadro 7.** Media  $\pm$  e.e.m. del peso absoluto (mg) y relativo (mg/100g de peso corporal) de la masa adrenal de animales intactos, con operación simulada o con ovariectomía del lado derecho (OUL-D) o izquierdo (OUL-I), realizada a los 32 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

GRUPO	n	Masa Adrenal	
		(Absoluto)	(Relativo)
Intactos	15	27.8 $\pm$ 1.7	24.6 $\pm$ 1.2
Operación simulada	8	32.0 $\pm$ 0.4	28.1 $\pm$ 0.5
OUL-D	9	37.0 $\pm$ 3.2♣	31.1 $\pm$ 2.3♣
OUL-I	11	23.5 $\pm$ 2.5♦	20.7 $\pm$ 2.3♦

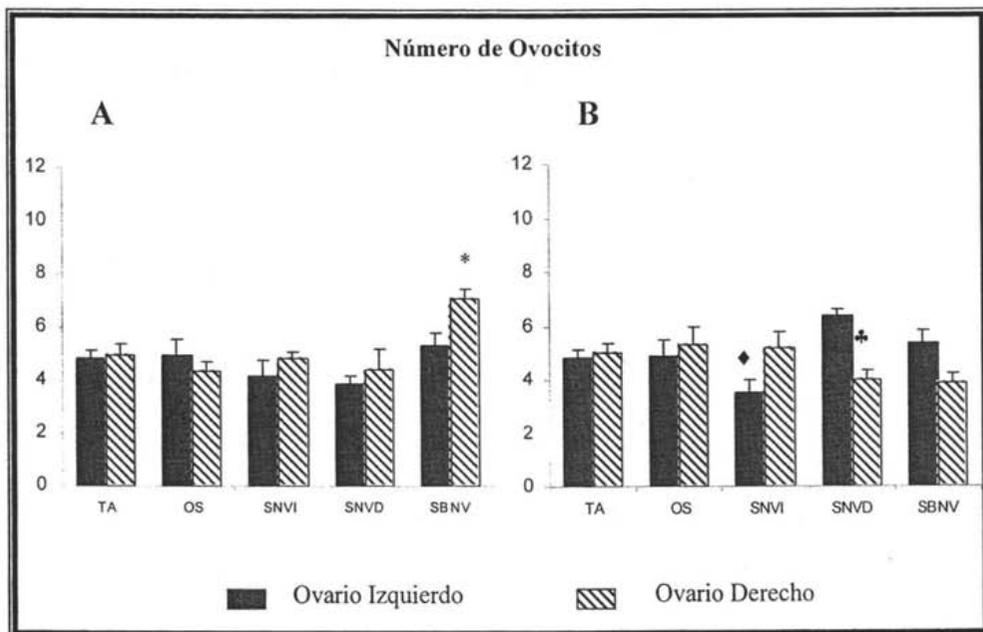
♣  $p < 0.05$  vs. intactos (prueba "t" de Student).

♦  $p < 0.05$  vs. operación simulada (prueba "t" de Student).

## EXPERIMENTO 2. Efectos de la vagotomía, realizada a los 28 ó 32 días de edad, sobre el peso corporal y la ovulación.

Cuando la sección bilateral del nervio vago se realizó en ratas de 28 días de edad, el número de ovocitos liberados por el ovario derecho fue significativamente mayor que el grupo con operación simulada (figura 8A). Cuando se realizó la sección unilateral del nervio vago en animales de 32 días de edad, el número de ovocitos liberados por el ovario ipsilateral a la sección fue significativamente menor (figura 8B).

**Figura 8.** Media  $\pm$  e.e.m. del número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo o derecho de animales intactos (TA), con operación simulada (OS), con sección del nervio vago izquierdo (SNVI), derecho (SNVD) o de ambos nervios (SBNV), realizada a los 28 (A) ó 32 (B) días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.



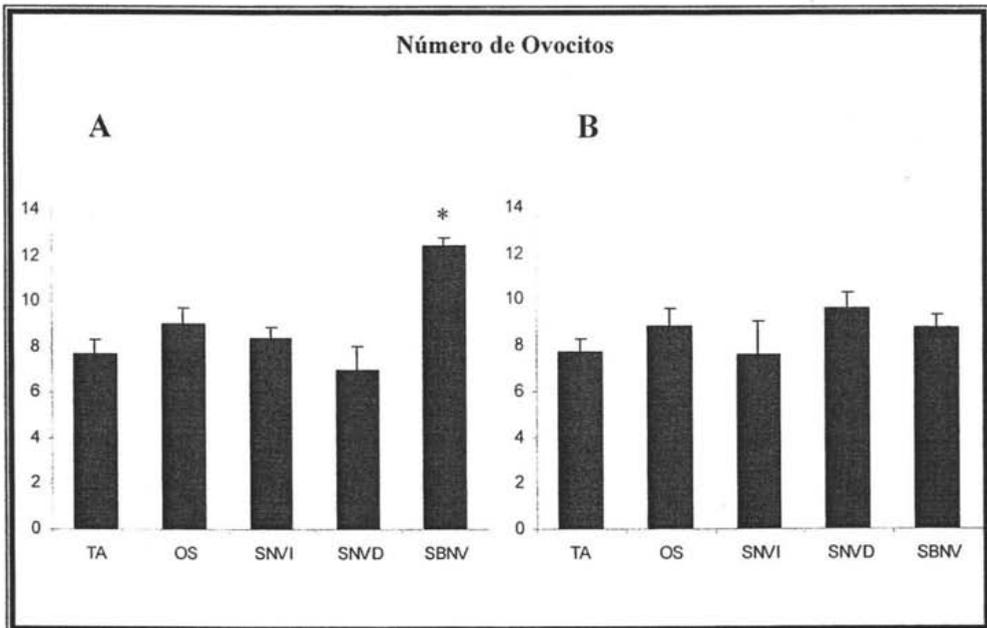
\*  $p < 0.05$  vs. OS (prueba de Kruskal-Wallis, seguida por la prueba de U de Mann-Whitney).

♦  $p < 0.05$  vs. ovario derecho de los grupos TA, SNVI (prueba de Kruskal-Wallis, seguida por la prueba de U de Mann-Whitney).

♣  $p < 0.05$  vs. ovario izquierdo de los animales con SNVD (prueba "t" de Student).

Cuando se analizan los resultados del número de ovocitos liberados por ambos ovarios, la sección bilateral del nervio vago realizada a los 28 días de edad resulta en un aumento significativo del número de ovocitos liberados (figura 9A). Esta diferencia no se observó cuando la cirugía se realizó a los 32 días de edad (figura 9B).

**Figura 9.** Media  $\pm$  e.e.m. del número total de ovocitos liberados por ambos ovarios de animales intactos (TA), con operación simulada (OS), con sección del nervio vago izquierdo (SNVI), derecho (SNVD) o de ambos nervios (SBNV), realizada a los 28 (A) ó 32 (B) días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.



\*  $p < 0.05$  vs. TA y SNVD (prueba de Kruskal-Wallis, seguida por la prueba de U de Mann-Whitney).

La operación simulada o la sección uni o bilateral del nervio vago realizada a los 28 días de edad, resultó en un retraso significativo de la edad del primer estro vaginal. En los animales con la sección bilateral del vago se observó aumento del peso corporal. La vagotomía derecha o bilateral resultó en el aumento del peso absoluto del útero, sin que se observaran cambios en el peso relativo (cuadro 8).

**Cuadro 8. Media  $\pm$  e.e.m. de la edad a la autopsia, del peso corporal (PC), del peso absoluto (mg) y relativo (mg/100g de peso corporal) del útero de animales intactos, con operación simulada, con sección del nervio vago izquierdo, derecho o de ambos nervios, realizada a los 28 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.**

GRUPO	n	Edad a la Autopsia	PC (g)	Útero	
				(Absoluto)	(Relativo)
Intactos	15	36.8 $\pm$ 1.4	112.4 $\pm$ 2.9	163.0 $\pm$ 7.5	146.1 $\pm$ 6.5
Operación Simulada	15	40.1 $\pm$ 0.9*	109.7 $\pm$ 3.2	169.0 $\pm$ 6.7	155.9 $\pm$ 6.2
Sección del Nervio Vago Izquierdo	11	42.4 $\pm$ 1.1*	119.7 $\pm$ 4.7	194.6 $\pm$ 7.4	164.5 $\pm$ 8.1
Sección del Nervio Vago Derecho	9	48.3 $\pm$ 1.8*	119.7 $\pm$ 0.8	213.8 $\pm$ 12.0♣	168.3 $\pm$ 8.4
Sección Bilateral del Nervio Vago	9	44.8 $\pm$ 1.3*	126.8 $\pm$ 1.9♣	219.9 $\pm$ 14.2♣	173.3 $\pm$ 7.8

\*  $p < 0.05$  vs. intactos (prueba de Kruskal-Wallis, seguida por la prueba de U de Mann-Whitney).

♣  $p < 0.05$  vs. intactos (prueba "t" de Student).

En comparación con lo observado en los animales con operación simulada, la vagotomía uni o bilateral realizada en ratas de 28 días de edad, no modificó el peso absoluto de las adrenales, aunque el peso relativo de los órganos es mayor (cuadro 9).

**Cuadro 9.** Media  $\pm$  e.e.m. del peso absoluto (mg) y relativo (mg/100g de peso corporal) de la masa adrenal de animales intactos, con operación simulada, con sección del nervio vago izquierdo, derecho o de ambos nervios, realizada a los 28 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

GRUPO	n	Masa Adrenal	
		(Absoluto)	(Relativo)
Intactos	15	27.8 $\pm$ 1.7	24.6 $\pm$ 1.2
Operación Simulada	15	33.1 $\pm$ 2.3	30.7 $\pm$ 2.4
Sección del Nervio Vago Izquierdo	11	28.2 $\pm$ 1.5	23.5 $\pm$ 0.8*
Sección del Nervio Vago Derecho	9	30.9 $\pm$ 2.0	24.2 $\pm$ 1.1*
Sección Bilateral del Nervio Vago	9	28.8 $\pm$ 1.8	23.1 $\pm$ 1.9*

\*  $p < 0.05$  vs. operación simulada (ANDEVA seguida por la prueba de Tukey).

Cuando los animales de 32 días de edad fueron sometidos a una operación simulada o a una vagotomía uni o bilateral se observó retraso en la edad del primer estro vaginal. La sección del nervio vago derecho o la sección bilateral resultó en el aumento del peso corporal y del peso absoluto del útero, por lo que no se observaron cambios en el peso relativo (cuadro 10).

En los animales con operación simulada o vagotomía bilateral realizadas en ratas de 32 días de edad, se observó un aumento en el peso absoluto de la masa adrenal, sin que se modificara el peso relativo (cuadro 11).

**Cuadro 10.** Media  $\pm$  e.e.m. de la edad a la autopsia, del peso corporal (PC), del peso absoluto (mg) y relativo (mg/100g de peso corporal) del útero de animales intactos, con operación simulada, con sección del nervio vago izquierdo, derecho o de ambos nervios, realizada a los 32 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

GRUPO	n	Edad a la Autopsia	PC (g)	Útero	
				(Absoluto)	(Relativo)
Intactos	15	36.8 $\pm$ 1.4	112.4 $\pm$ 2.9	163.0 $\pm$ 7.5	146.1 $\pm$ 6.5
Operación Simulada	8	40.8 $\pm$ 1.2*	114.8 $\pm$ 2.9	188.4 $\pm$ 14.5	163.9 $\pm$ 11.6
Sección del Nervio Vago Izquierdo	13	41.0 $\pm$ 1.1*	116.9 $\pm$ 2.8	183.9 $\pm$ 8.6	157.7 $\pm$ 6.9
Sección del Nervio Vago Derecho	11	39.6 $\pm$ 0.3*	123.6 $\pm$ 4.2♣	205.8 $\pm$ 9.6♣	168.3 $\pm$ 8.9
Sección Bilateral del Nervio Vago	8	40.4 $\pm$ 0.9*	123.3 $\pm$ 6.1♣	204.4 $\pm$ 12.5♣	167.1 $\pm$ 10.0

\*  $p < 0.05$  vs. intactos (prueba de Kruskal-Wallis, seguida por la prueba de U de Mann-Whitney).

♣  $p < 0.05$  vs. intactos (prueba "t" de Student).

**Cuadro 11.** Media  $\pm$  e.e.m. del peso absoluto (mg) y relativo (mg/100g de peso corporal) de la masa adrenal de animales intactos, con operación simulada, con sección del nervio vago izquierdo, derecho o de ambos nervios, realizada a los 32 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

GRUPO	n	Masa Adrenal	
		(Absoluto)	(Relativo)
Intactos	15	27.8 $\pm$ 1.7	24.6 $\pm$ 1.2
Operación Simulada	8	32.0 $\pm$ 1.3*	28.1 $\pm$ 1.6
Sección del Nervio Vago Izquierdo	13	29.8 $\pm$ 1.8	25.6 $\pm$ 1.6
Sección del Nervio Vago Derecho	11	27.7 $\pm$ 2.3	22.7 $\pm$ 2.0
Sección Bilateral del Nervio Vago	8	32.7 $\pm$ 4.2*	26.8 $\pm$ 3.7

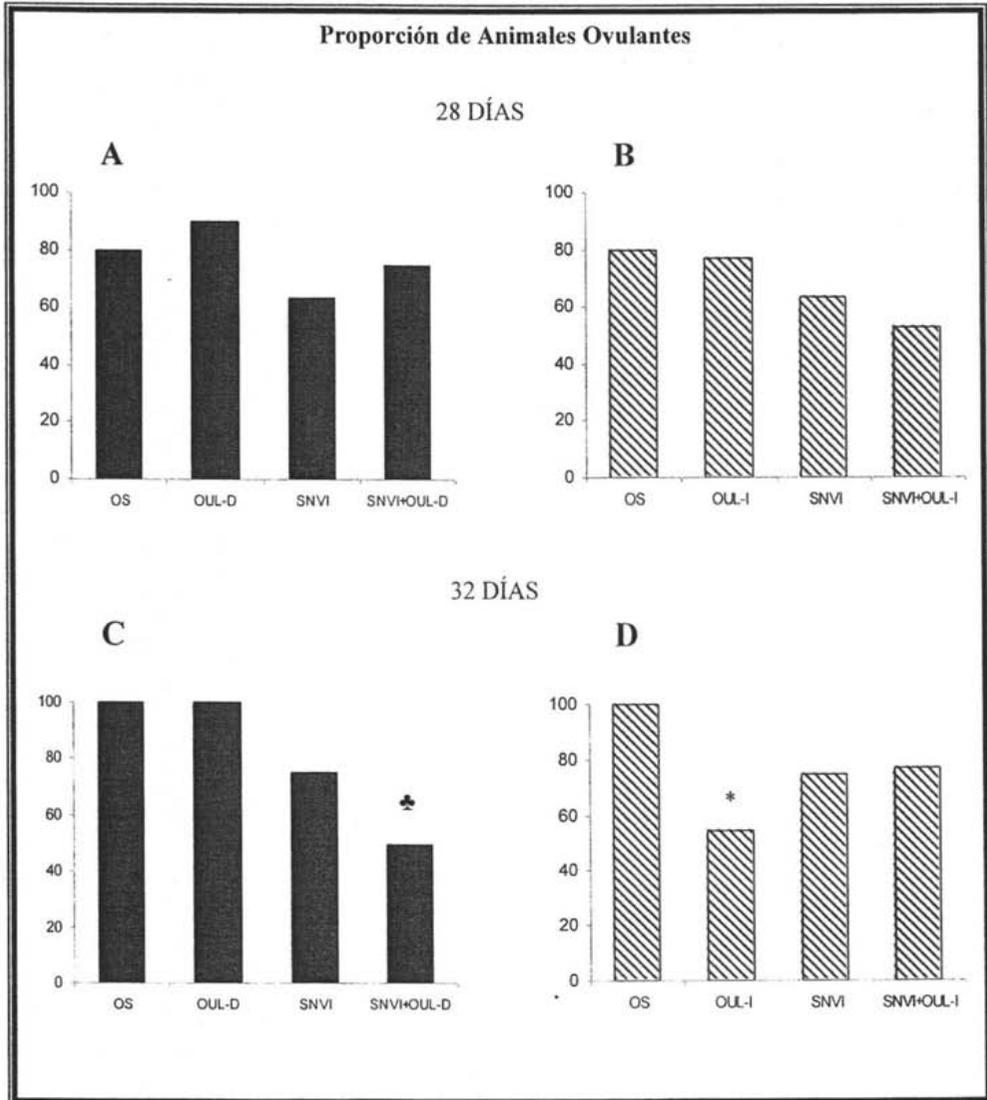
\*  $p < 0.05$  vs. intactos (prueba "t" de Student).

**EXPERIMENTO 3. Efectos de la ovariectomía unilateral en animales con sección uni o bilateral del nervio vago, realizada a los 28 ó 32 días de edad, sobre el peso corporal, la ovulación y la respuesta compensadora del ovario.**

La sección del nervio vago izquierdo realizada en ratas de 28 días de edad, no modificó de manera significativa la proporción de animales ovulantes comparado con el grupo con operación simulada (figura 10A), efecto semejante en animales con sección del nervio vago izquierdo con ovariectomía unilateral (figura 10B).

En animales con vagotomía izquierda y ovariectomía derecha realizada a los 32 días de edad, provocó una disminución en el porcentaje de animales ovulantes (figura 10C). En cambio, no se observaron diferencias significativas en los animales que mantuvieron el ovario derecho *in situ* (figura 10D).

**Figura 10.** Proporción de animales ovulantes, de hembras con operación simulada (OS), con ovariectomía del lado derecho (*OUL-D*) (A;C) o izquierdo (*OUL-I*) (B;D), con o sin sección del nervio vago izquierdo (SNVI), realizada a los 28 ó 32 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.



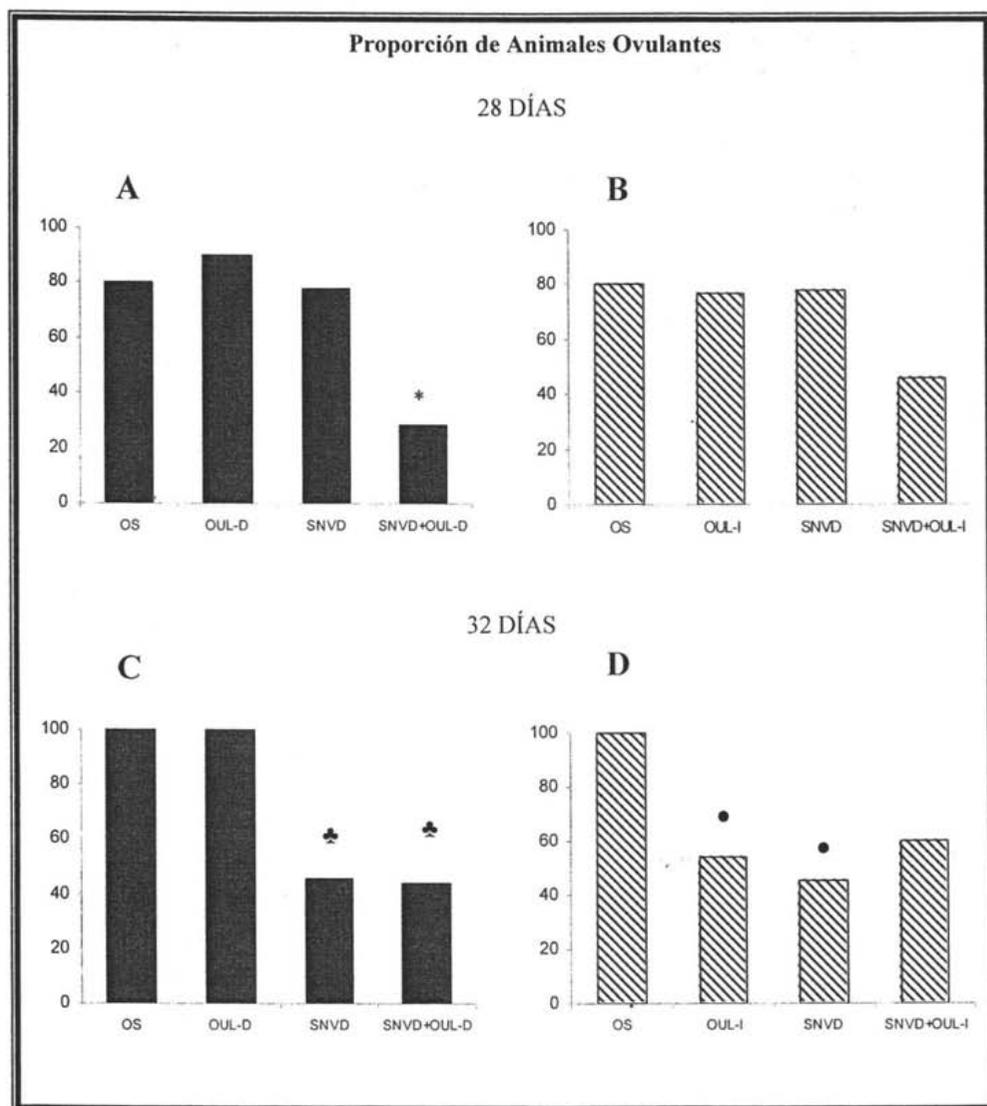
♣  $p < 0.05$  vs. OS y ULO-D (prueba exacta de  $J^2$ ).

\*  $p < 0.05$  vs. OS (prueba exacta de  $J^2$ ).

En los animales con vagotomía derecha realizada a los 28 días de edad, que mantuvieron el ovario izquierdo *in situ*, se observó una disminución significativa en la proporción de animales ovulantes (figura 11A), mientras que no se observaron modificaciones en aquellas ratas que mantuvieron al ovario derecho *in situ* (figura 11B).

En comparación con el grupo con operación simulada, la vagotomía derecha realizada en animales de 32 días de edad, resultó en la disminución del número de animales ovulantes, resultado semejante se observó en los animales con vagotomía derecha y OUL-D (figura 11C y figura 11D).

**Figura 11.** Proporción de animales ovulantes, de hembras con operación simulada (OS), con ovariectomía del lado derecho (OUL-D) (A;C) o izquierdo (OUL-I) (B;D), con o sin sección del nervio vago derecho (SNVD), realizada a los 28 ó 32 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.



\*  $p < 0.05$  vs. OUL-D (prueba exacta de  $J^2$ ).

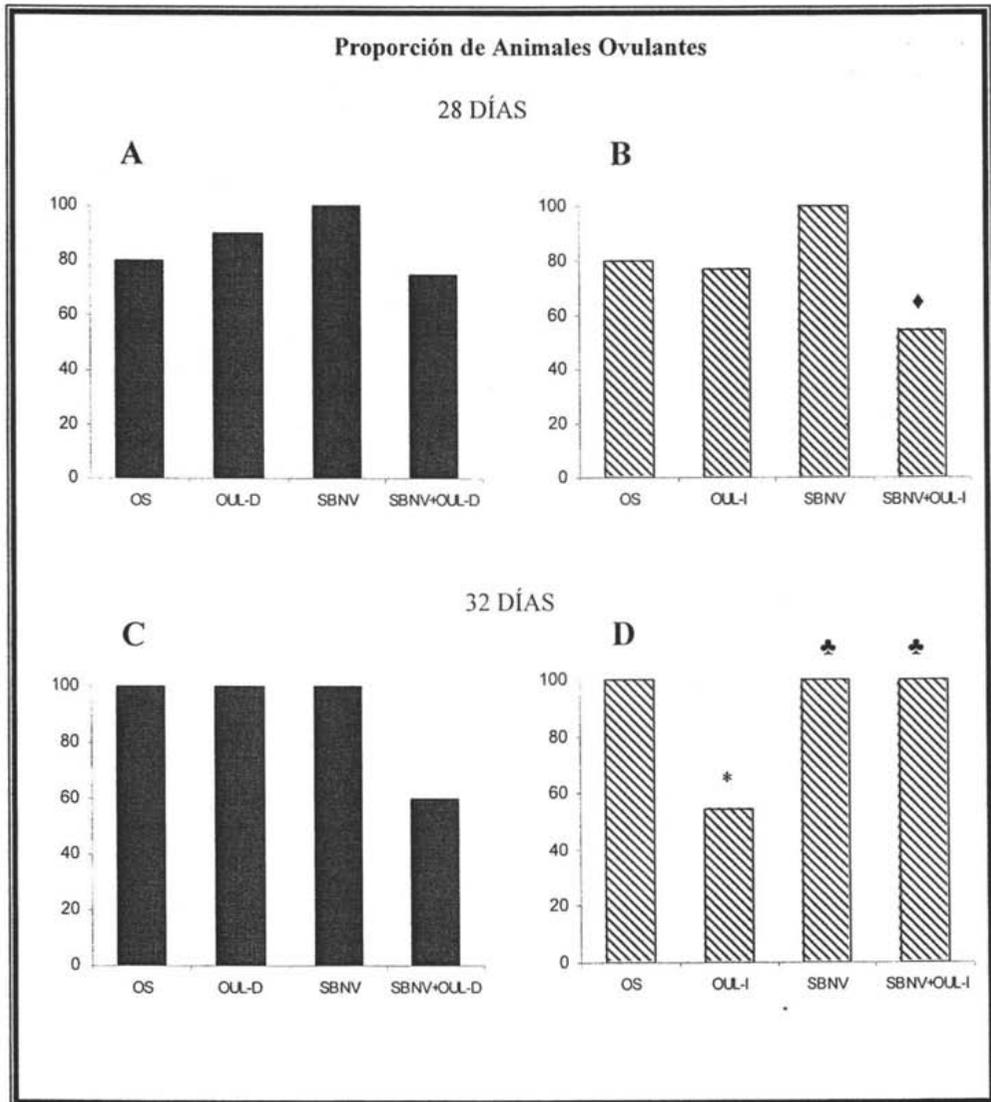
♣  $p < 0.05$  vs. OS y OUL-D (prueba exacta de  $J^2$ ).

●  $p < 0.05$  vs. OS (prueba exacta de  $J^2$ ).

En los animales de 28 días de edad a los que se les realizó una vagotomía bilateral y que mantuvieron el ovario izquierdo *in situ*, no se observaron cambios significativos en la proporción de animales ovulantes (figura 12A). En cambio, en las ratas con vagotomía bilateral que mantuvieron el ovario derecho *in situ*, se observó una disminución significativa comparado con animales que únicamente fueron vagotomizados (figura 12B).

La proporción de animales ovulantes no fue modificada por la vagotomía bilateral efectuada a los 32 días de edad, en aquellos animales con ovariectomía derecha (figura 12C). En cambio, cuando los animales mantuvieron al ovario derecho *in situ*, la vagotomía bilateral resultó en un aumento significativo de la tasa de animales ovulantes, comparado con el grupo que únicamente fue ovariectomizado del lado izquierdo (figura 12D).

**Figura 12.** Proporción de animales ovulantes, de hembras con operación simulada (OS), con ovariectomía del lado derecho (OUL-D) (A;C) o izquierdo (OUL-I) (B;D), con o sin sección bilateral del nervio vago (SBNV), realizada a los 28 ó 32 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.



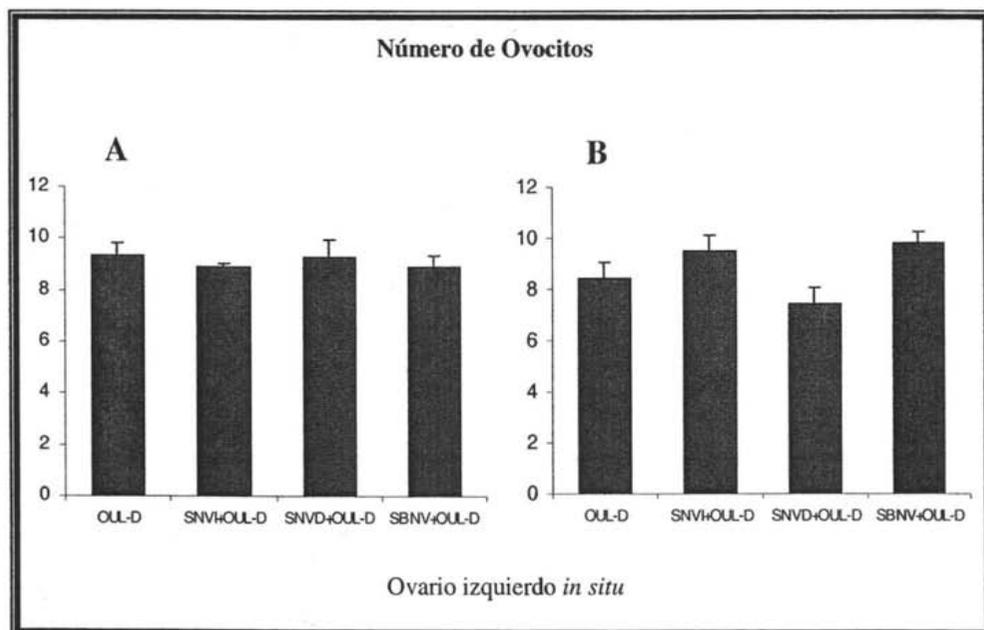
♦  $p < 0.05$  vs. SBNV (prueba exacta de  $J^2$ ).

\*  $p < 0.05$  vs. OS (prueba exacta de  $J^2$ ).

♣  $p < 0.05$  vs. OUL-I (prueba exacta de  $J^2$ ).

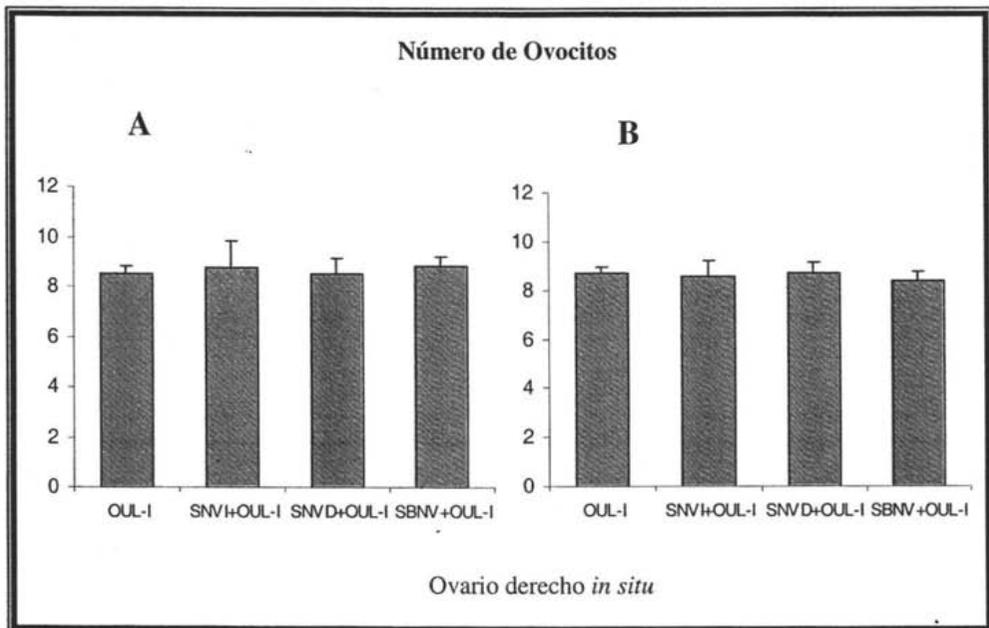
No se observaron modificaciones el número de ovocitos liberados por las hembras que mantuvieron el ovario izquierdo *in situ*, a las que se les realizó una vagotomía uni o bilateral, tanto en los tratados a los 28 (figura 13A) como a los 32 días de edad (figura 13B).

**Figura 13.** Media  $\pm$  e.e.m. del número de ovocitos liberados por el ovario *in situ* de animales con ovariectomía del lado derecho (*OUL-D*), con o sin sección del nervio vago izquierdo (SNVI), derecho (SNVD) o de ambos nervios (SBNV), realizada a los 28 (A) ó 32 (B) días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.



En los animales con ovariectomía del lado izquierdo (ovario derecho *in situ*) realizada a los 28 ó 32 días de edad, la sección uni o bilateral del nervio vago no modificó el número de ovocitos liberados (figura 14A y 14B).

**Figura 14.** Media  $\pm$  e.e.m. del número de ovocitos liberados por el ovario *in situ* de animales con ovariectomía del lado izquierdo (*OUL-I*), con o sin sección del nervio vago izquierdo (SNVI), derecho (SNVD) o de ambos nervios (SBNV), realizada a los 28 (A) ó 32 (B) días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.



La vagotomía bilateral realizada a los 28 días de edad en los animales con el ovario izquierdo *in situ*, resultó en un incremento de la hipertrofia compensadora ovárica. Cuando en los animales de 32 días de edad, se seccionó el nervio vago derecho y el ovario izquierdo permaneció *in situ*, la hipertrofia compensadora fue significativamente menor que en los animales que no fueron vagotomizados. En cambio, cuando el ovario derecho permaneció *in situ*, la hipertrofia compensadora fue significativamente mayor que en los animales con OUL-I sin vagotomía (cuadro 12).

**Cuadro 12.** Media  $\pm$  e.e.m. del porcentaje de hipertrofia compensadora del ovario *in situ* de animales con ovariectomía unilateral (OUL) del lado derecho o izquierdo, con o sin sección del nervio vago izquierdo (SNVI), derecho (SNVD) o de ambos nervios (SBNV), realizada a los 28 ó 32 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

GRUPO	28 días (OVARIO <i>in situ</i> )		32 días (OVARIO <i>in situ</i> )	
	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho
OUL	48.0 $\pm$ 10.1	67.0 $\pm$ 14.4	50.9 $\pm$ 9.5	52.9 $\pm$ 13.9
SNVI + OUL	54.5 $\pm$ 11.8	59.7 $\pm$ 6.6	23.9 $\pm$ 11.4	78.9 $\pm$ 15.2
SNVD + OUL	51.9 $\pm$ 7.9	48.1 $\pm$ 7.5	-27.4 $\pm$ 5.3*	108.9 $\pm$ 16.9 *
SBNV + OUL	75.5 $\pm$ 19.5♦	38.7 $\pm$ 9.8	28.0 $\pm$ 6.6	18.8 $\pm$ 1.1

♦  $p < 0.05$  vs. SBNV+OUL con OD *in situ* (prueba de Kruskal Wallis, seguida por la prueba de U de Mann Whitney).

\*  $p < 0.01$  vs. todos los grupos de la misma columna (prueba de Kruskal Wallis, seguida por la prueba de U de Mann Whitney).

En los animales a los que se les realizó la vagotomía izquierda a los 28 días de edad y se les extirpó el ovario izquierdo, se observó un aumento de la ovulación compensadora. En cambio, cuando el tratamiento se realizó en animales de 32 días de edad, la ovulación compensadora fue significativamente mayor cuando se seccionó el vago ipsilateral al ovario remanente (cuadro 13).

**Cuadro 13.** Media  $\pm$  e.e.m. del porcentaje de *ovulación compensadora* del ovario *in situ* de animales con ovariectomía unilateral (OUL) del lado derecho o izquierdo, con o sin sección del nervio vago izquierdo (SNVI), derecho (SNVD) o de ambos nervios (SBNV), realizada a los 28 ó 32 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

GRUPO	28 días (OVARIO <i>in situ</i> )		32 días (OVARIO <i>in situ</i> )	
	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho
	OUL	86.7 $\pm$ 10.0	76.4 $\pm$ 6.6	84.6 $\pm$ 5.2
SNVI + OUL	90.0 $\pm$ 7.1	101.7 $\pm$ 5.2*	94.9 $\pm$ 13.2	114.3 $\pm$ 12.0
SNVD + OUL	85.0 $\pm$ 5.0	89.6 $\pm$ 21.4	72.3 $\pm$ 5.0	116.7 $\pm$ 15.4*
SBNV + OUL	77.8 $\pm$ 9.1	83.3 $\pm$ 8.3	101.7 $\pm$ 8.2	72.3 $\pm$ 6.9

\*  $p < 0.01$  vs. OUL y SBNV+OUL de la misma columna (prueba de Kruskal Wallis, seguida por la prueba de U de Mann Whitney).

En las ratas sometidas a vagotomía izquierda y ovariectomía derecha el peso absoluto del útero fue significativamente menor que en aquellos animales con OUL-D y que mantuvieron su inervación vaginal (cuadro 14).

**Cuadro 14.** Media  $\pm$  e.e.m. de la edad a la autopsia, del peso corporal (PC), del peso absoluto (mg) y relativo (mg/100g de peso corporal) del útero de animales con ovariectomía del lado derecho (OUL-D), con o sin sección del nervio vago izquierdo (SNVI), derecho (SNVD) o de ambos nervios (SBNV), realizada a los 28 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

GRUPO	n	Edad a la Autopsia	PC (g)	Útero	
				(Absoluto)	(Relativo)
OUL-D	10	40.5 $\pm$ 1.1	116.8 $\pm$ 5.1	204.7 $\pm$ 13.5	178.2 $\pm$ 12.8
SNVI	11	42.4 $\pm$ 1.1	119.7 $\pm$ 4.7	194.6 $\pm$ 7.4	164.5 $\pm$ 8.1
SNVI + OUL-D	12	41.3 $\pm$ 0.9	115.2 $\pm$ 5.8	164.4 $\pm$ 12.9♣	147.2 $\pm$ 14.2
OUL-D	10	40.5 $\pm$ 1.1	116.8 $\pm$ 5.1	204.7 $\pm$ 13.5	178.2 $\pm$ 12.8
SNVD	9	48.3 $\pm$ 1.8*	119.7 $\pm$ 0.8	213.8 $\pm$ 12.0	168.3 $\pm$ 8.4
SNVD + OUL-D	14	40.0 $\pm$ 1.1	118.0 $\pm$ 3.3	192.8 $\pm$ 15.5	164.6 $\pm$ 12.8
OUL-D	10	40.5 $\pm$ 1.1	116.8 $\pm$ 5.1	204.7 $\pm$ 13.5	178.2 $\pm$ 12.8
SBNV	9	44.8 $\pm$ 1.3	126.8 $\pm$ 1.9	219.9 $\pm$ 14.2	173.3 $\pm$ 7.8
SBNV + OUL-D	12	39.8 $\pm$ 1.0	119.5 $\pm$ 4.4	178.8 $\pm$ 14.7	147.9 $\pm$ 9.9

\*  $p < 0.05$  vs. OUL-D (prueba de Kruskal-Wallis, seguida por la prueba de U de Mann-Whitney).

♣  $p < 0.05$  vs. OUL-D (prueba "t" de Student).

La vagotomía uni o bilateral en animales con ovariectomía unilateral no modificó el peso absoluto o relativo de las adrenales (cuadro 15).

**Cuadro 15. Media  $\pm$  e.e.m. del peso absoluto (mg) y relativo (mg/100g de peso corporal) de la masa adrenal de animales con ovariectomía del lado derecho (OUL-D), con o sin sección del nervio vago izquierdo (SNVI), derecho (SNVD) o de ambos nervios (SBNV), realizada a los 28 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.**

GRUPO	n	Masa Adrenal	
		(Absoluto)	(Relativo)
OUL-D	10	31.1 $\pm$ 2.9	26.5 $\pm$ 1.8
SNVI	11	28.2 $\pm$ 1.5	23.5 $\pm$ 0.8
SNVI + OUL-D	12	31.1 $\pm$ 2.4	27.2 $\pm$ 1.7
OUL-D	10	31.1 $\pm$ 2.9	26.5 $\pm$ 1.8
SNVD	9	30.9 $\pm$ 2.0	24.2 $\pm$ 1.1
SNVD + OUL-D	14	32.4 $\pm$ 1.4	27.7 $\pm$ 1.2
OUL-D	10	31.1 $\pm$ 2.9	26.5 $\pm$ 1.8
SBNV	9	28.8 $\pm$ 1.8	23.1 $\pm$ 1.9
SBNV + OUL-D	12	33.5 $\pm$ 1.9	28.1 $\pm$ 1.3

En los animales que se les practicó la sección del nervio vago izquierdo a los 32 días de edad y que mantuvieron el ovario izquierdo *in situ*, se observó que el peso corporal fue significativamente menor que en los animales que mantuvieron la inervación vagal, sin que se observaran modificaciones en el peso absoluto y relativo del útero (cuadro 16).

En las ratas que se les realizó una vagotomía derecha o bilateral y que mantuvieron el ovario izquierdo *in situ*, el peso absoluto de las adrenales fue significativamente menor que en los animales testigo absoluto. Respuesta semejante en los animales que además de la ovariectomía unilateral fueron sometidos a la sección del vago derecho (cuadro 17).

**Cuadro 16.** Media  $\pm$  e.e.m. de la edad a la autopsia, del peso corporal (PC), del peso absoluto (mg) y relativo (mg/100g de peso corporal) del útero de animales con ovariectomía del lado derecho (OUL-D), con o sin sección del nervio vago izquierdo (SNVI), derecho (SNVD) o de ambos nervios (SBNV), realizada a los 32 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

GRUPO	n	Edad a la Autopsia	PC (g)	Útero	
				(Absoluto)	(Relativo)
OUL-D	9	41.0 $\pm$ 0.9	119.1 $\pm$ 4.5	179.7 $\pm$ 15.8	150.1 $\pm$ 10.5
SNVI	13	41.0 $\pm$ 1.1	116.9 $\pm$ 2.8	183.9 $\pm$ 8.7	157.6 $\pm$ 6.9
SNVI + OUL-D	8	40.3 $\pm$ 1.1	106.0 $\pm$ 3.6*	161.2 $\pm$ 18.6	150.5 $\pm$ 15.6
OUL-D	9	41.0 $\pm$ 0.9	119.1 $\pm$ 4.5	179.7 $\pm$ 15.8	150.1 $\pm$ 10.5
SNVD	11	39.6 $\pm$ 0.3	123.5 $\pm$ 4.2	205.9 $\pm$ 9.6	168.3 $\pm$ 8.9
SNVD + OUL-D	16	38.1 $\pm$ 0.8	112.7 $\pm$ 3.9	156.6 $\pm$ 11.6	137.9 $\pm$ 8.2
OUL-D	9	41.0 $\pm$ 0.9	119.1 $\pm$ 4.5	179.7 $\pm$ 15.8	150.1 $\pm$ 10.5
SBNV	8	40.4 $\pm$ 0.8	123.2 $\pm$ 6.1	204.4 $\pm$ 12.5	167.1 $\pm$ 10.2
SBNV + OUL-D	10	41.3 $\pm$ 1.2	116.8 $\pm$ 3.7	202.2 $\pm$ 13.6	173.2 $\pm$ 10.4

\*  $p < 0.01$  vs. OUL-D (prueba "t" de Student).

**Cuadro 17.** Media  $\pm$  e.e.m. del peso absoluto (mg) y relativo (mg/100g de peso corporal) de la masa adrenal de animales con ovariectomía del lado derecho (OUL-D), con o sin sección del nervio vago izquierdo (SNVI), derecho (SNVD) o de ambos nervios (SBNV), realizada a los 32 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

GRUPO	n	Masa Adrenal	
		(Absoluto)	(Relativo)
OUL-D	10	37.0 $\pm$ 3.2	31.1 $\pm$ 2.3
SNVI	11	29.8 $\pm$ 1.8*	25.6 $\pm$ 1.6
SNVI + OUL-D	12	30.5 $\pm$ 1.4	28.9 $\pm$ 1.1
OUL-D	10	37.0 $\pm$ 3.2	31.1 $\pm$ 2.3
SNVD	9	27.7 $\pm$ 2.3	22.7 $\pm$ 2.0*
SNVD + OUL-D	14	25.3 $\pm$ 1.2*	22.6 $\pm$ 1.1*
OUL-D	10	37.0 $\pm$ 3.2	31.1 $\pm$ 2.3
SBNV	9	32.7 $\pm$ 4.2	26.8 $\pm$ 3.7
SBNV + OUL-D	12	29.8 $\pm$ 1.7*	26.5 $\pm$ 1.4

\*  $p < 0.05$  vs. OUL-D (ANDEVA seguida por la prueba de Tukey).

La vagotomía bilateral en los animales a los que se les extirpó el ovario izquierdo, se acompañó de un menor crecimiento corporal. Cuando a los animales con OUL-I se les seccionó el vago ipsilateral al ovario remanente, se observó que el peso absoluto del útero fue significativamente menor que en los animales sin vagotomía (cuadro 18).

**Cuadro 18.** Media  $\pm$  e.e.m. de la edad a la autopsia, del peso corporal (PC), del peso absoluto (mg) y relativo (mg/100g de peso corporal) del útero de animales con ovariectomía del lado izquierda (OUL-I), con o sin sección del nervio vago izquierdo (SNVI), derecho (SNVD) o de ambos nervios (SBNV), realizada a los 28 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

GRUPO	n	Edad a la Autopsia	PC (g)	Útero	
				(Absoluto)	(Relativo)
OUL-I	13	41.8 $\pm$ 0.6	130.0 $\pm$ 5.2	204.7 $\pm$ 14.6	157.6 $\pm$ 9.5
SNVI	11	42.4 $\pm$ 1.1	119.7 $\pm$ 4.7	194.6 $\pm$ 7.4	164.5 $\pm$ 8.1
SNVI + OUL-I	17	40.8 $\pm$ 0.9	119.2 $\pm$ 3.9	186.4 $\pm$ 9.7	157.3 $\pm$ 6.9
OUL-I	13	41.8 $\pm$ 0.6	130.0 $\pm$ 5.2	204.7 $\pm$ 14.6	157.6 $\pm$ 9.5
SNVD	9	48.3 $\pm$ 1.8*	119.7 $\pm$ 0.8	213.8 $\pm$ 12.0	168.3 $\pm$ 8.4
SNVD + OUL-I	13	41.2 $\pm$ 1.0	115.6 $\pm$ 3.6	164.5 $\pm$ 11.9♣	142.4 $\pm$ 9.2
OUL-I	13	41.8 $\pm$ 0.6	130.0 $\pm$ 5.2	204.7 $\pm$ 14.6	157.6 $\pm$ 9.5
SBNV	9	44.8 $\pm$ 1.3	126.8 $\pm$ 1.9	219.9 $\pm$ 14.2	173.3 $\pm$ 7.8
SBNV + OUL-I	11	41.7 $\pm$ 0.9	108.2 $\pm$ 2.9♣	178.6 $\pm$ 8.4	165.5 $\pm$ 8.8

\*  $p < 0.05$  vs. OUL-I (prueba de Kruskal-Wallis, seguida por la prueba de U de Mann-Whitney).

♣  $p < 0.05$  vs. OUL-I (ANDEVA seguida por la prueba de Tukey).

En los animales de 28 días de edad con el ovario derecho *in situ*, la vagotomía derecha resultó en el aumento significativo del peso relativo de la masa adrenal, sin que se observaran cambios en el peso absoluto (cuadro 19).

El peso absoluto del útero de animales a los que se les realizó una vagotomía derecha seguida de una ovariectomía izquierda realizada a los 32 días de edad, fue significativamente mayor que en los animales que mantuvieron intacta la inervación vagal (cuadro 20).

**Cuadro 19.** Media  $\pm$  e.e.m. del peso absoluto (mg) y relativo (mg/100g de peso corporal) de la masa adrenal de animales con ovariectomía del lado izquierdo (*OUL-I*), con o sin sección del nervio vago izquierdo (SNVI), derecho (SNVD) o de ambos nervios (SBNV), realizada a los 28 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

GRUPO	n	Masa Adrenal	
		(Absoluto)	(Relativo)
OUL-I	13	30.8 $\pm$ 1.6	24.0 $\pm$ 1.5
SNVI	11	28.2 $\pm$ 1.5	23.5 $\pm$ 0.8
SNVI + OUL-I	17	29.8 $\pm$ 1.2	25.3 $\pm$ 1.1
OUL-I	13	30.8 $\pm$ 1.6	24.0 $\pm$ 1.5
SNVD	9	30.9 $\pm$ 2.0	24.2 $\pm$ 1.1
SNVD + OUL-I	13	33.5 $\pm$ 2.1	28.9 $\pm$ 1.6*
OUL-I	13	30.8 $\pm$ 1.6	24.0 $\pm$ 1.5
SBNV	9	28.8 $\pm$ 1.8	23.1 $\pm$ 1.9
SBNV + OUL-I	11	26.6 $\pm$ 1.4	24.5 $\pm$ 1.3

\*  $p < 0.05$  vs. OUL-I (prueba "t" de Student).

**Cuadro 20.** Media  $\pm$  e.e.m. de la edad a la autopsia, del peso corporal (PC), del peso absoluto (mg) y relativo (mg/100g de peso corporal) del útero de animales con ovariectomía del lado izquierdo (*OUL-I*), con o sin sección del nervio vago izquierdo (SNVI), derecho (SNVD) o de ambos nervios (SBNV), realizada a los 32 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

GRUPO	n	Edad a la Autopsia	PC (g)	Útero	
				(Absoluto)	(Relativo)
OUL-I	11	39.9 $\pm$ 0.6	115.6 $\pm$ 4.2	179.4 $\pm$ 14.7	155.7 $\pm$ 12.2
SNVI	13	41.0 $\pm$ 1.1	116.9 $\pm$ 2.8	183.9 $\pm$ 8.6	157.6 $\pm$ 6.9
SNVI + OUL-I	9	42.1 $\pm$ 1.2	127.7 $\pm$ 6.4	210.6 $\pm$ 13.8	164.6 $\pm$ 6.9
OUL-I	11	39.9 $\pm$ 0.6	115.6 $\pm$ 4.2	179.4 $\pm$ 14.7	155.7 $\pm$ 12.2
SNVD	11	39.6 $\pm$ 0.3	123.5 $\pm$ 4.2	205.9 $\pm$ 9.6	168.3 $\pm$ 8.9
SNVD + OUL-I	10	43.0 $\pm$ 0.9	125.6 $\pm$ 4.6	227.4 $\pm$ 15.7*	183.0 $\pm$ 15.0
OUL-I	11	39.9 $\pm$ 0.6	115.6 $\pm$ 4.2	179.4 $\pm$ 14.7	155.7 $\pm$ 12.2
SBNV	8	40.4 $\pm$ 0.8	123.2 $\pm$ 6.1	204.4 $\pm$ 12.5	167.1 $\pm$ 10.2
SBNV + OUL-I	10	42.5 $\pm$ 1.4	118.3 $\pm$ 4.4	171.8 $\pm$ 9.3	145.3 $\pm$ 6.7

\*  $p < 0.05$  vs. OUL-I (ANDEVA seguida por la prueba de Tukey).

No se observaron diferencias significativas en el peso absoluto y relativo de la masa adrenal en los animales con el ovario derecho *in situ* y con vagotomía uni o bilateral (cuadro 21).

**Cuadro 21.** Media  $\pm$  e.e.m. del peso absoluto (mg) y relativo (mg/100g de peso corporal) de la masa adrenal de animales con ovariectomía del lado izquierdo (OUL-I), con o sin sección del nervio vago izquierdo (SNVI), derecho (SNVD) o de ambos nervios (SBNV), realizada a los 32 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

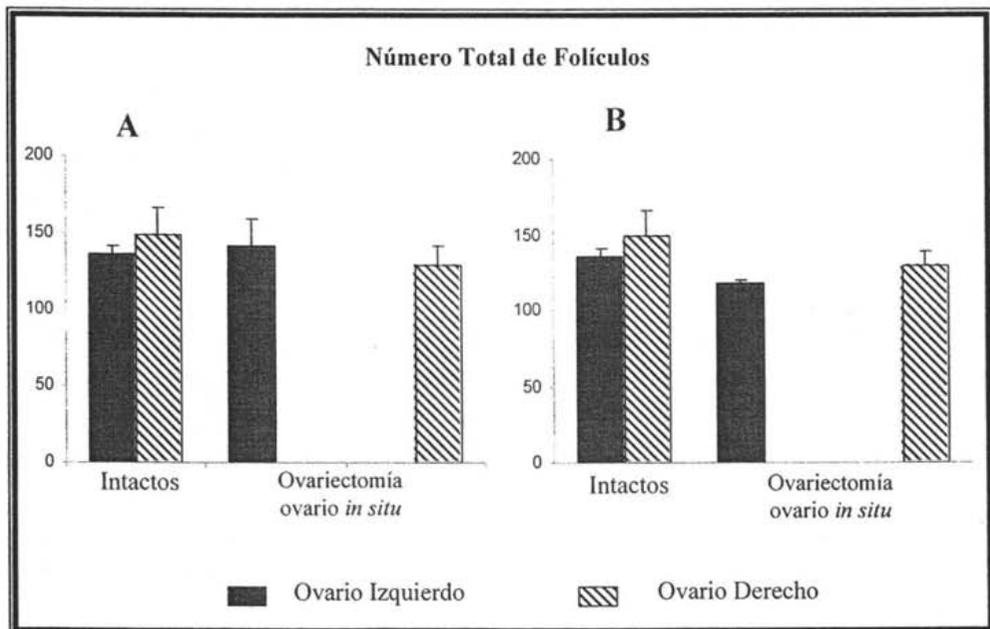
GRUPO	n	Masa Adrenal	
		(Absoluto)	(Relativo)
OUL-I	11	30.2 $\pm$ 2.7	20.7 $\pm$ 2.3
SNVI	13	29.8 $\pm$ 1.8	25.6 $\pm$ 1.5
SNVI + OUL-I	9	30.9 $\pm$ 2.2	24.9 $\pm$ 2.0
OUL-I	11	30.2 $\pm$ 2.7	20.7 $\pm$ 2.3
SNVD	11	27.7 $\pm$ 2.3	22.7 $\pm$ 2.0
SNVD + OUL-I	10	31.9 $\pm$ 2.2	25.3 $\pm$ 1.2
OUL-I	11	30.2 $\pm$ 2.7	20.7 $\pm$ 2.3
SBNV	8	32.7 $\pm$ 4.2	26.8 $\pm$ 3.6
SBNV + OUL-I	10	27.9 $\pm$ 1.4	23.5 $\pm$ 1.2

**EXPERIMENTO 4. Efectos de la ovariectomía unilateral realizada a los 28 ó 32 días de edad sobre la dinámica del crecimiento y la diferenciación del folículo ovárico.**

Para poder explicar si la falta de ovulación en las hembras sometidas a la vagotomía unilateral o bilateral a los que se les extirpó un ovario, se debe a una alteración en el patrón de crecimiento y diferenciación del folículo ovárico, se analizó la distribución de la población folicular de tres ovarios por grupo experimental. Los resultados obtenidos se presentan a continuación.

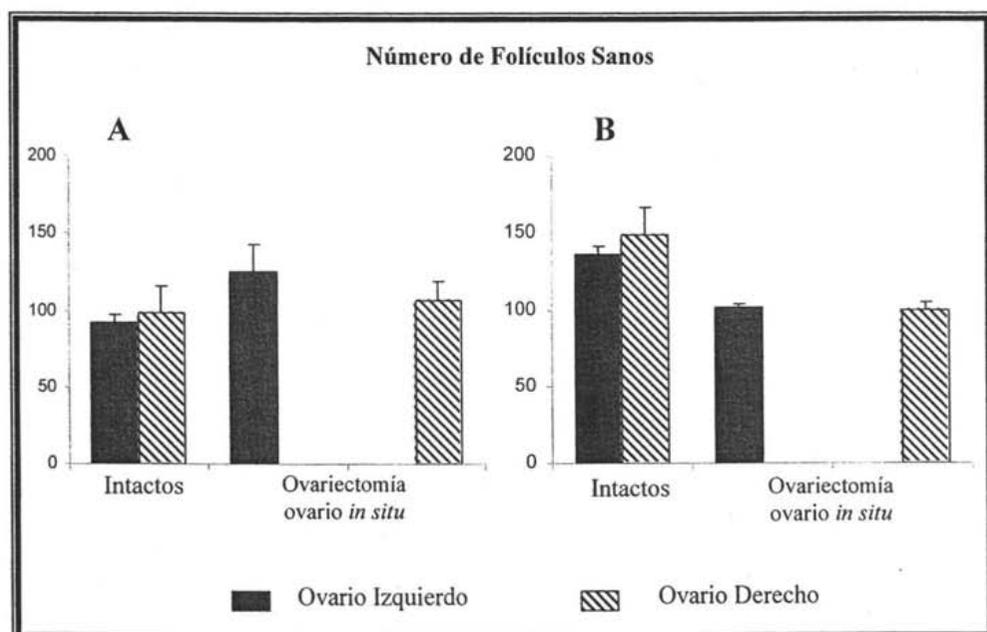
El número total de folículos en el ovario remanente de los animales con ovariectomía unilateral, realizada a los 28 ó 32 días de edad, fue semejante a lo observado en el ovario de los animales testigo (figura 15A y 15B).

**Figura 15.** Media  $\pm$  e.e.m. del número total de folículos del ovario de animales intactos, con ovariectomía del lado derecho o izquierdo, realizada a los 28 (A) ó 32 (B) días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.



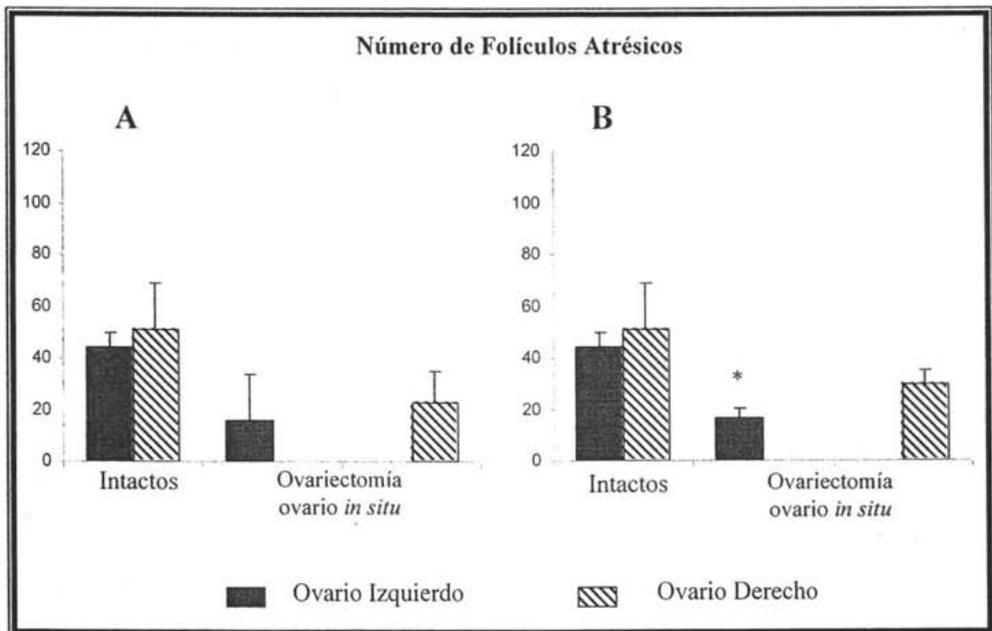
No se observaron diferencias significativas en la población de folículos sanos en el ovario *in situ* de los animales con ovariectomía unilateral realizada a los 28 ó 32 días de edad (figura 16A y 16B).

**Figura 16.** Media  $\pm$  e.e.m. del número total de folículos sanos del ovario de animales intactos, con ovariectomía del lado derecho o izquierdo, realizada a los 28 (A) ó 32 (B) días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.



En los animales con ovariectomía derecha realizada a los 28 días de edad, la población de folículos atrésicos fue significativamente menor que su grupo testigo, sin modificaciones en los animales de 32 días de edad (figura 17A y 17B).

**Figura 17.** Media  $\pm$  e.e.m. del número total de folículos *atrésicos* del ovario de animales intactos, con ovariectomía del lado derecho o izquierdo, realizada a los 28 (A) ó 32 (B) días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.



\* $p < 0.05$  vs. ovario izquierdo de animales intactos (prueba "t" de Student).

En el cuadro 22 se representa la media del número de folículos sanos distribuidos en diferentes rangos. Se puede observar que en los animales con ovariectomía unilateral realizada a los 28 días de edad, el número de folículos primarios (50-200  $\mu\text{m}$  de diámetro) fue significativamente mayor que en el grupo testigo absoluto, independientemente del ovario extirpado. En los animales que mantuvieron el ovario derecho *in situ* se incrementó el número de folículos preovulatorios (> 450  $\mu\text{m}$  de diámetro).

**Cuadro 22.** Media  $\pm$  e.e.m. del número de folículos sanos del ovario de animales intactos, con ovariectomía del lado derecho (OUL-D) o izquierdo (OUL-I), realizada a los 28 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

	Diámetro folicular ( $\mu\text{m}$ )			
	50-200	201-349	350-449	>450
Intacto OI	54.3 $\pm$ 1.4	27.7 $\pm$ 5.2	6.7 $\pm$ 2.3	3.3 $\pm$ 1.9
OUL-D (OI <i>in situ</i> )	99.0 $\pm$ 12.4*	34.0 $\pm$ 5.5	6.7 $\pm$ 1.9	2.5 $\pm$ 0.5
Intacto OD	56.7 $\pm$ 5.0	30.7 $\pm$ 6.1	10.0 $\pm$ 3.6	2.0 $\pm$ 0.0
OUL-I (OD <i>in situ</i> )	90.3 $\pm$ 8.99*	24.0 $\pm$ 4.0	7.3 $\pm$ 4.1	11.5 $\pm$ 2.5*

\*  $p < 0.05$  vs. el ovario de animales intactos (prueba "t" de Student).

En los animales con ovariectomía unilateral realizada a los 32 días de edad, el número de folículos sanos (50-200  $\mu\text{m}$  de diámetro) fue significativamente mayor que en el grupo testigo absoluto, independientemente de la gónada extirpada (cuadro 23).

**Cuadro 23.** Media  $\pm$  e.e.m. del número de folículos sanos del ovario de animales intactos, con ovariectomía del lado derecho (OUL-D) o izquierdo (OUL-I), realizada a los 32 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

	Diámetro folicular ( $\mu\text{m}$ )			
	50-200	201-349	350-449	$\geq 450$
Intacto OI	54.3 $\pm$ 1.4	27.7 $\pm$ 5.2	6.7 $\pm$ 2.3	3.3 $\pm$ 1.9
OUL-D (OI <i>in situ</i> )	73.0 $\pm$ 2.9*	33.3 $\pm$ 3.5	9.3 $\pm$ 1.2	3.6 $\pm$ 0.3
Intacto OD	56.7 $\pm$ 5.0	30.7 $\pm$ 6.1	10.0 $\pm$ 3.6	2.0 $\pm$ 0.0
OUL-I (OD <i>in situ</i> )	91.3 $\pm$ 8.1*	21.3 $\pm$ 1.7	12.3 $\pm$ 1.8	4.7 $\pm$ 2.2

\*  $p < 0.05$  vs. el ovario de animales intactos (prueba "t" de Student).

En los ovarios de los animales con ovariectomía realizada a los 28 días de edad, el número de folículos atrésicos fue significativamente menor que en los animales testigo absoluto (cuadro 24).

**Cuadro 24.** Media  $\pm$  e.e.m. del número de folículos atrésicos del ovario de animales intactos, con ovariectomía del lado derecho (OUL-D) o izquierdo (OUL-I), realizada a los 28 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

	Diámetro folicular ( $\mu\text{m}$ )			
	50-200	201-349	350-449	$\geq 450$
Intacto OI	11.0 $\pm$ 4.2	14.3 $\pm$ 1.2	16.3 $\pm$ 5.6	2.7 $\pm$ 0.7
OUL-D (OI <i>in situ</i> )	3.3 $\pm$ 1.2*	9.3 $\pm$ 2.2*	3.0 $\pm$ 2.0*	2.0 $\pm$ 0.0
Intacto OD	13.0 $\pm$ 3.2	18.3 $\pm$ 2.9	14.0 $\pm$ 1.5	6.0 $\pm$ 2.5
OUL-I (OD <i>in situ</i> )	13.7 $\pm$ 8.7	5.0 $\pm$ 0.0*	4.0 $\pm$ 2.0*	2.0 $\pm$ 1.0

\*  $p < 0.05$  vs. el ovario de animales intactos (prueba "t" de Student)

En los animales con ovariectomía unilateral que mantuvieron el ovario izquierdo *in situ* se observó una disminución significativa del número de folículos atrésicos cuyos diámetro promedio fue  $< 450 \mu\text{m}$ . Cuando el ovario remanente fue el derecho, la población de folículos atrésicos medianos y preovulatorios fue significativamente menor que en el grupo testigo absoluto (cuadro 25).

**Cuadro 25. Media  $\pm$  e.e.m. del número de folículos *atrésicos* del ovario de animales intactos, con ovariectomía del lado derecho (OUL-D) o izquierdo (OUL-I), realizada a los 32 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.**

	Diámetro folicular ( $\mu\text{m}$ )			
	0-200	201-349	350-449	$\geq 450$
Intacto OI	11.0 $\pm$ 4.2	14.3 $\pm$ 1.2	16.3 $\pm$ 5.6	2.7 $\pm$ 0.7
OUL-D (OI <i>in situ</i> )	5.3 $\pm$ 2.0*	6.3 $\pm$ 1.5*	4.0 $\pm$ 1.7*	1.0 $\pm$ 0.0
Intacto OD	13.0 $\pm$ 3.2	18.3 $\pm$ 2.9	14.0 $\pm$ 1.5	6.0 $\pm$ 2.5
OUL-I (OD <i>in situ</i> )	17.7 $\pm$ 4.3	7.7 $\pm$ 0.9*	3.3 $\pm$ 0.8*	3.0 $\pm$ 0.0*

\*  $p < 0.05$  vs. el ovario de animales intactos (prueba "t" de Student).

En el ovario izquierdo de los animales con vagotomía derecha y extirpación del ovario derecho, el número de folículos preovulatorios fue mayor que en el grupo testigo absoluto. Una respuesta inversa se observó en los animales que mantuvieron el ovario derecho *in situ* y fueron sometidos a la vagotomía izquierda o bilateral (cuadro 26).

En los animales de 32 días de edad, que mantuvieron el ovario izquierdo *in situ* y fueron sometidos a *vagotomía derecha*, el número de folículos pequeños sanos (50-200  $\mu\text{m}$  de diámetro) cuantificados fue mayor que en el grupo testigo absoluto. Cuando a los animales con OUL-D y *vagotomía izquierda*, la población de folículos pequeños fue significativamente menor que el grupo testigo, mientras que incrementó la población de folículos preovulatorios (cuadro 27).

**Cuadro 26.** Media  $\pm$  e.e.m. del número de folículos sanos de animales con ovariectomía del lado derecho (OUL-D) o izquierdo (OUL-I) con o sin sección del nervio vago izquierdo (SNVI), derecho (SNVD) o de ambos nervios (SBNV), realizada a los 28 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

Diámetro Folicular ( $\mu\text{m}$ )				
	50 - 200	201 - 349	350 - 449	$\geq 450$
OUL-D	95.7 $\pm$ 11.3	24.7 $\pm$ 7.7	4.7 $\pm$ 1.7	1.0 $\pm$ 0.0
SNVD + OUL-D	103.0 $\pm$ 16.8	30.3 $\pm$ 3.7	7.0 $\pm$ 1.7	13.0 $\pm$ 1.0 $\clubsuit$
OUL-I	76.7 $\pm$ 5.9	19.0 $\pm$ 4.0	4.7 $\pm$ 2.3	9.5 $\pm$ 1.5
SNVI + OUL-I	96.7 $\pm$ 15.5	13.3 $\pm$ 0.9	4.5 $\pm$ 1.5	2.0 $\pm$ 0.6*
SNVD + OUL-I	100.0 $\pm$ 16.2	25.7 $\pm$ 5.7	5.3 $\pm$ 0.3	15.0 $\pm$ 3.1
SBNV + OUL-I	74.7 $\pm$ 2.4	15.0 $\pm$ 4.0	4.0 $\pm$ 0.6	2.0 $\pm$ 0.6*

$\clubsuit$   $p < 0.05$  vs. OUL-D (prueba "t" de Student).

\*  $p < 0.05$  vs. OUL-I (prueba "t" de Student).

**Cuadro 27.** Media  $\pm$  e.e.m. del número de folículos sanos de animales con ovariectomía del lado derecho (OUL-D) o izquierdo (OUL-I) con o sin sección del nervio vago izquierdo (SNVI), derecho (SNVD) o de ambos nervios (SBNV), realizada a los 32 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

Diámetro Folicular ( $\mu\text{m}$ )				
	50 - 200	201 - 349	350 - 449	$> 450$
OUL-D	66.7 $\pm$ 5.8	27.0 $\pm$ 2.7	5.3 $\pm$ 0.7	2.7 $\pm$ 0.3
SNVI + OUL-D	25.7 $\pm$ 4.9*	26.3 $\pm$ 2.7	4.3 $\pm$ 1.3	12.0 $\pm$ 4.9*
SNVD + OUL-D	102.7 $\pm$ 16.1*	24.3 $\pm$ 7.2	4.0 $\pm$ 0.6	5.0 $\pm$ 1.0
SBNV + OUL-D	72.0 $\pm$ 18.2	20.7 $\pm$ 6.3	11.0 $\pm$ 5.7	2.3 $\pm$ 0.9
OUL-I	73.7 $\pm$ 4.1	13.7 $\pm$ 0.9	9.0 $\pm$ 2.1	3.7 $\pm$ 1.2
SNVD + OUL-I	56.7 $\pm$ 4.5	19.3 $\pm$ 2.2	6.0 $\pm$ 2.7	5.0 $\pm$ 1.5

\*  $p < 0.05$  vs. OUL-D (prueba "t" de Student).

En los animales que mantuvieron el ovario derecho *in situ* y que fueron sometidos a la sección bilateral del nervio vago a los 28 días de edad, el número de folículos atrésicos pequeños (50-200  $\mu\text{m}$  de diámetro) fue significativamente menor que en los animales testigo. En cambio, cuando se realizó la vagotomía izquierda en animales que mantuvieron el ovario derecho *in situ*, se observó un aumento en el número de folículos de 201-349  $\mu\text{m}$  de diámetro. No se observaron cambios en el índice de atresia de los demás grupos (cuadro 28).

**Cuadro 28. Media  $\pm$  e.e.m. del número de folículos *atrésicos* de animales con ovariectomía del lado derecho (OUL-D) o izquierdo (OUL-I) con o sin sección del nervio vago izquierdo (SNVI), derecho (SNVD) o de ambos nervios (SBNV), realizada a los 28 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.**

	Diámetro Folicular ( $\mu\text{m}$ )			
	50 - 200	201 - 349	350 - 449	$\geq 450$
OUL-D	3.3 $\pm$ 1.2	9.3 $\pm$ 2.2	3.0 $\pm$ 2.0	2.0 $\pm$ 0.0
SNVD +OUL-D	7.7 $\pm$ 4.1	10.7 $\pm$ 3.8	5.0 $\pm$ 1.0	3.3 $\pm$ 0.7
OUL-I	13.6 $\pm$ 8.7	5.0 $\pm$ 0.0	4.0 $\pm$ 2.0	2.0 $\pm$ 1.0
SNVI +OUL-I	14.0 $\pm$ 5.7	18.7 $\pm$ 2.9*	8.7 $\pm$ 2.4	5.0 $\pm$ 1.2
SNVD +OUL-I	27.0 $\pm$ 7.6	8.7 $\pm$ 1.4	1.0 $\pm$ 0.0	6.3 $\pm$ 1.2
SBNV +OUL-I	5.7 $\pm$ 1.9*	9.3 $\pm$ 1.3	2.0 $\pm$ 1.0	2.5 $\pm$ 0.5

\*  $p < 0.05$  vs. OUL-I (prueba "t" de Student).

En las ratas con el ovario izquierdo *in situ* sometidas a vagotomía izquierda, realizada a los 32 días de edad, se observó un aumento en el número de folículos atrésicos pequeños (50-200  $\mu\text{m}$  de diámetro), contrario a lo observado en animales con vagotomía derecha y con ovariectomía izquierda (cuadro 29).

**Cuadro 29.** Media  $\pm$  e.e.m. del número de folículos *atrésicos* de animales ovariectomía del lado derecho (OUL-D) o izquierdo (OUL-I) con o sin sección del nervio vago izquierdo (SNVI), derecho (SNVD) o de ambos nervios (SBNV), realizada a los 32 días de edad y sacrificados el día del primer estro vaginal.

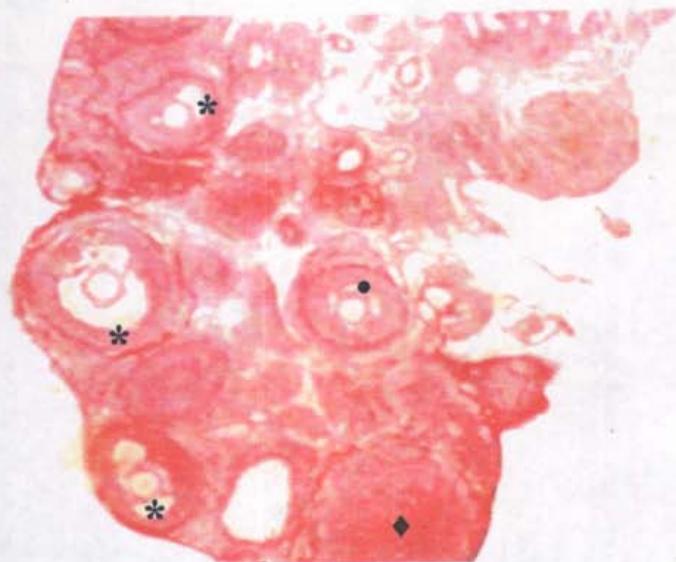
<i>Diámetro Folicular (<math>\mu\text{m}</math>)</i>				
	50 - 200	201 - 349	350 - 449	$\geq 450$
OUL-D	5.3 $\pm$ 2.0	6.3 $\pm$ 1.5	4.0 $\pm$ 1.7	1.0 $\pm$ 0.0
SNVI + OUL-D	62.7 $\pm$ 8.4*	9.3 $\pm$ 6.3	2.5 $\pm$ 1.5	3.0 $\pm$ 1.5
SNVD + OUL-D	6.7 $\pm$ 1.3	8.0 $\pm$ 1.5	3.0 $\pm$ 1.0	4.0 $\pm$ 2.0
SBNV + OUL-D	6.3 $\pm$ 2.2	1.5 $\pm$ 0.5	3.0 $\pm$ 1.0	3.0 $\pm$ 2.0
OUL-I	17.7 $\pm$ 4.3	7.7 $\pm$ 0.9	3.3 $\pm$ 0.8	3.0 $\pm$ 0.0
SNVD + OUL-I	5.0 $\pm$ 1.5*	2.7 $\pm$ 0.7	1.0 $\pm$ 0.0	5.0 $\pm$ 1.5

\*  $p < 0.05$  vs. OUL-D (prueba "t" de Student).

Figura 18 (A) corte histológico a 10  $\mu\text{m}$  de grosor del ovario remanente de un animal con ovariectomía del lado izquierdo a los 28 días de edad y sacrificado al primer estro vaginal, donde se muestra que la mayor parte de folículos corresponden a los de tamaño preovulatorio.

La figura 18 (B) corresponde a un corte histológico a 10  $\mu\text{m}$  de grosor, de un ovario remanente de un animal con vagotomía bilateral y con ovariectomía del lado izquierdo, donde el número de folículos pequeños, alrededor de las 100  $\mu\text{m}$  de diámetro, aumentan en comparación con un animal con ovariectomía unilateral.

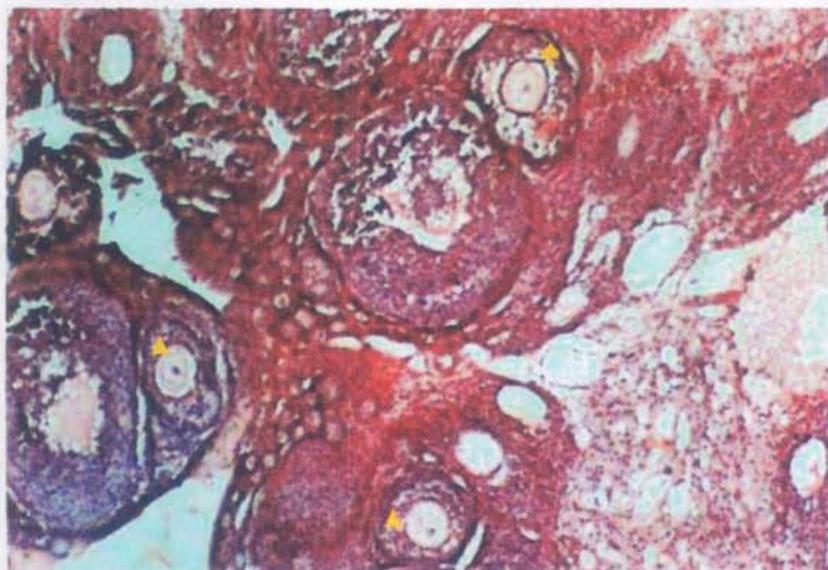
18A



4 X

Con un \* se señalan los folículos en etapa *preovulatoria*, con ● un folículo *secundario* y con un ◆ cuerpo lúteo recién formado.

18B



10 X

Con un ▲ folículos *primarios sanos* y con ◆ se señala un folículo *primario atrésico*.

La figura 19 (A) corresponde al corte histológico del ovario remanente de un animal con ovariectomía del lado derecho, a los 28 días de edad y sacrificado al primer estro vaginal, donde se observan varios folículos grandes sanos, además de un cuerpo lúteo recién formado.

La figura 19 (B) muestra el corte de un ovario remanente de un animal vagotomizado del lado derecho y con ovariectomía ipsilateral, donde el número de folículos pequeños mayores a 100  $\mu\text{m}$  de diámetro aumenta en comparación con un animal con ovariectomía unilateral.

19A

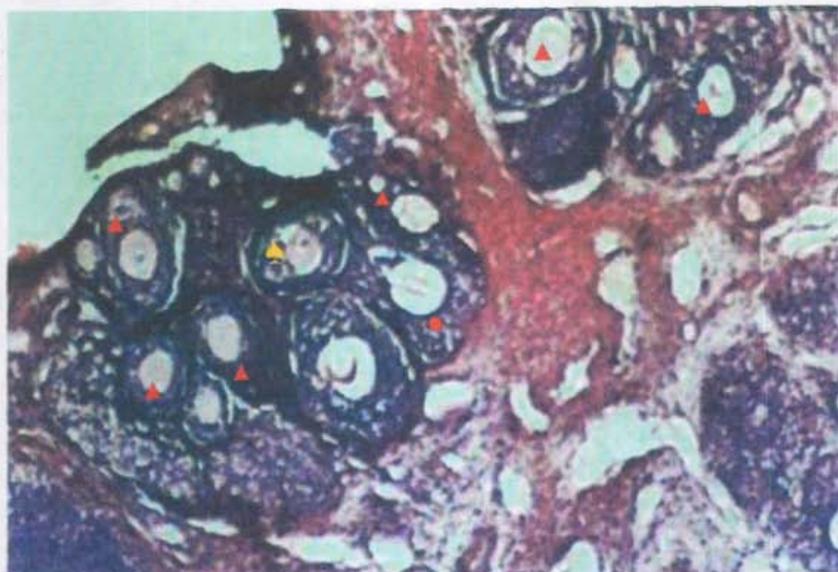
4 X



Con un \* se señalan los folículos en etapa *preovulatoria*, con ● un folículo *secundario* y con ◆ cuerpo lúteo recién formado.

19B

10 X

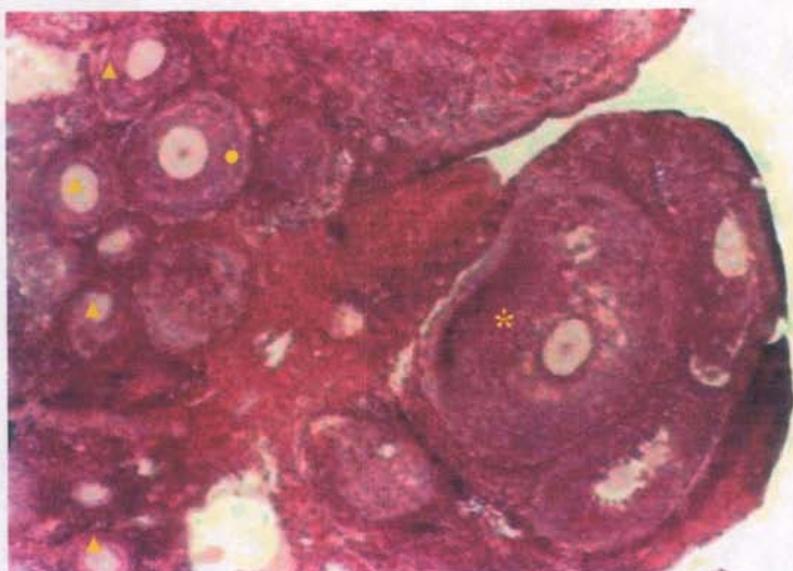


Con un ● un folículo *secundario*, con ▲ folículos *primarios sanos* y con ◆ se señala un folículo *primario atrésico*.

Figura 20 (A) corte histológico a 10  $\mu\text{m}$  de grosor del ovario remanente de un animal con ovariectomía del lado derecho realizada a los 32 días de edad y sacrificadas al primer estro vaginal, donde se observa un mayor número de folículos que corresponden a los de tamaño preovulatorio.

La figura 20 (B) corresponde a un ovario remanente de un animal con vagotomía derecha y con ovariectomía ipsilateral, donde el número de folículos pequeños, alrededor de las 100  $\mu\text{m}$  de diámetro aumentan en comparación con un animal con ovariectomía unilateral.

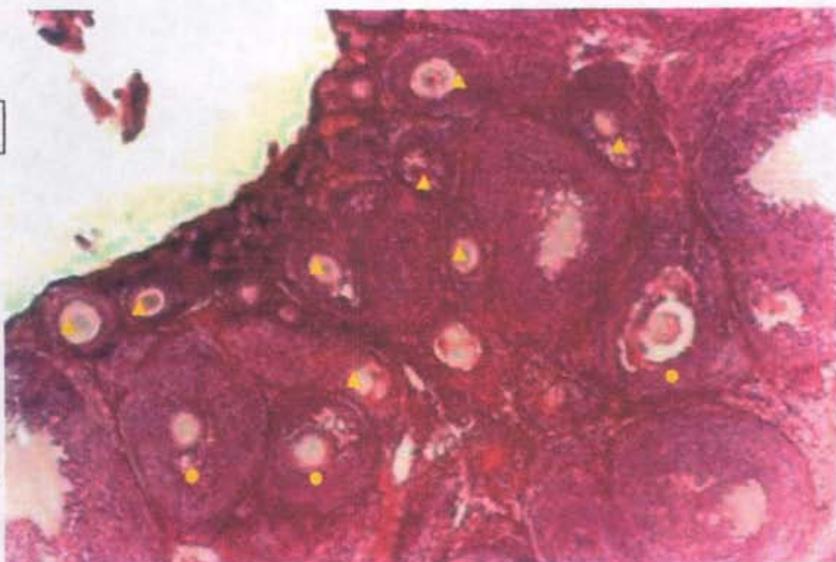
20A



10 X

Con un \* se señalan los folículos en etapa *preovulatoria*, con ● un folículo *secundario* y con ▲ folículos *primarios sanos*.

20B



10 X

Con un ● se señalan folículos *secundarios* y con ▲ folículos *primarios*.

## DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio permiten sugerir que en la rata hembra prepúber con ovariectomía unilateral, la respuesta compensadora del ovario remanente no presenta asimetría y es independiente de la edad en la cual se realiza la cirugía. Además, que la participación de la información neural que transcurre por los nervios vago es asimétrica y varía con la edad del animal.

La ovariectomía bilateral en animales adultos se acompaña de un incremento significativo en el peso corporal como respuesta a la caída en la concentración de estradiol (Leshner y Collier, 1973; Wade, 1976). En cambio, el implante de estradiol en el hipotálamo ventromedial suprime la ingesta de alimento y como resultado disminuye el peso corporal (Blaustein y Wade, 1976; Jankowiak y Stern, 1974). En el presente estudio observamos que el incremento en la tasa de crecimiento se presentó sólo cuando se extirpó el ovario izquierdo a los 28 días de edad. El aumento del peso corporal en estos animales puede ser explicado por la disminución en la concentración sérica de estradiol en esos animales (datos no publicados).

En la rata adulta la vagotomía bilateral subdiafragmática provoca descenso en la ingesta de alimento, producida probablemente por una disfunción motora del esófago o del estómago, lo que acelera la pérdida de líquidos que conlleva a un descenso en el peso corporal (Carpenter y col., 1978; Clarkson y col., 1982; Davis y Booth 1974; Mordes y col., 1977). Estudios previos del laboratorio indican que la vagotomía bilateral en la rata adulta no resulta en modificaciones significativas del peso corporal (Cruz y col., 1986). En el presente estudio observamos que la sección unilateral o bilateral del nervio vago resulta en un aumento del peso corporal, por lo que es posible que en la rata prepúber la información que transcurre por este nervio participe de manera inhibitoria en la regulación de la ingesta de alimento, que se podría traducir en una mayor masa corporal. En este caso el incremento de la masa

corporal no puede ser explicado en función de la concentración sérica de estradiol, ya que en estos animales la concentración fue más alta que la registrada en el grupo testigo (datos no publicados).

En el modelo del animal con ovariectomía unilateral es suficiente que uno de los nervios vago quede intacto para mantener el peso corporal, ya que cuando se eliminan ambos troncos vagales éste disminuye. Esto podría deberse a que el nervio vago contiene fibras eferentes que regulan la actividad digestiva del estómago y del intestino (Schwartz y col., 1993).

Cuando en el animal adulto se realiza la ovariectomía derecha, disminuye la tasa de animales que los que ovulan por el ovario izquierdo (Chávez y col., 1987). En cambio, en la rata de 32 días de edad esta respuesta se observa cuando se extirpa el ovario izquierdo y no hay cambios en la tasa ovulatoria si el mismo tratamiento se practica a los 28 días. A partir de estos resultados sugerimos que la respuesta fisiológica a la falta de un ovario depende del ovario remanente y de la edad en la que fue tratado el animal.

Chávez y col., (1987) mostraron que en hembras adultas con ovariectomía unilateral y vagotomía izquierda, la tasa ovulatoria depende de la gónada *in situ* y no tanto del nervio vago seccionado. En el presente estudio en la rata juvenil sometida a una vagotomía, la tasa ovulatoria depende no sólo del nervio seccionado, si no también del ovario *in situ* y de la edad en la que se realice la operación. Con base en nuestros resultados proponemos que al primer estro vaginal el nervio vago regula de manera estimulante este parámetro.

En respuesta a la extirpación de uno de los ovarios se presenta el fenómeno de hipertrofia y ovulación compensadora. A principios de los 60's el grupo de Edgren postuló que la ovulación compensadora se producía por un incremento en las gonadotropinas circulantes, las cuales actuarían sólo en el ovario remanente, estimulando la liberación del doble de ovocitos y como consecuencia el incremento de cuerpos lúteos (Burden y Lawrence, 1977; Burden y col., 1986). Sin embargo, se han sumando las evidencias que apoyan la idea de que la respuesta compensadora es modulada además por la inervación extrínseca de las gónadas (Burden y Lawrence, 1977; 1986; Chávez y col., 1987; Chávez y Domínguez, 1994; Gerendai y col., 1978; Morales y col., 1993; 2004; Morán y col., 2003).

Previamente se ha mostrado que la ovariectomía unilateral realizada en la rata de 28 días de edad, se acompaña de una ovulación compensadora independientemente del ovario remanente, es decir que al momento de la pubertad aún no existe una asimetría por parte de las gónadas (Apolonio, 2001). En el presente estudio se confirma que la ovariectomía unilateral realizada en animales de 28 ó 32 días de edad, resulta en una ovulación compensadora semejante independientemente del ovario extirpado y de edad en que se efectuó la cirugía. Al parecer en el animal púber aún no se establece la respuesta asimétrica del ovario, que caracteriza a la hembra adulta, ya que en el animal adulto la ovulación compensadora depende del día del ciclo en el que se extirpe uno de los ovarios y del período post-cirugía (Flores y col., 1990).

En el presente estudio se muestra que en la rata con ovariectomía unilateral, la ovulación compensadora es regulada de manera asimétrica por el nervio vago más que por el ovario remanente, ya que se alcanza el mayor porcentaje de ovulación compensadora cuando el ovario *in situ* es el derecho. Esta respuesta es semejante al principio y al final del período juvenil. Estos resultados apoyan la idea de que la ovulación compensadora es modulada por la inervación extrínseca al ovario más

que por la concentración de gonadotropinas. Bolaños y col. (2004) mostraron que en la rata con ovariectomía unilateral la vagotomía uni- o bilateral no modifica las concentraciones séricas de FSH y LH. Chávez y col., (1987) mencionan que en la rata adulta la ovulación compensadora es regulada por la información que llega al ovario por intermedio del nervio vago, pero al parecer la respuesta depende más del ovario *in situ* que del nervio seccionado. Estas evidencias permiten indicar que en la rata adulta y prepúber a las que se les ha extirpado un ovario, la regulación de la ovulación por parte del nervio vago es diferente.

Es importante remarcar que en el animal con ovariectomía unilateral la sección de los dos nervios vago no modificó la respuesta compensadora del ovario *in situ*. Esto indica que existen otras vías neurales que regulan dicho proceso; un posible candidato es el nervio ovárico superior, tal y como se ha sugerido previamente (Chávez y Domínguez, 1994; Morales y col., 1993).

Con base en nuestros resultados y los obtenidos en otros estudios, proponemos que el nervio vago es una de las vías nerviosas que modulan los mecanismos que conllevan a la primera ovulación espontánea, tanto en el modelo del animal con ovariectomía unilateral como el que mantiene ambas gónadas (Morales y col., 2004; Ricardo y col., 2003).

La ovariectomía unilateral realizada al inicio o final de la etapa juvenil resulta en una ganancia en peso por parte del ovario *in situ*, la cual no depende del ovario remanente ni de la edad en la que se practica la cirugía. Sin embargo, al final del período juvenil el nervio vago derecho modula de manera diferencial la hipertrofia compensadora, ya que al seccionar dicho nervio y extirpar el ovario izquierdo incrementa la hipertrofia, respuesta inversa a la observada cuando se elimina la gónada derecha. Este resultado nos lleva a sugerir que la respuesta de los ovarios

ante la ovariectomía unilateral es diferente al igual que la información que corre por los nervios vago durante el periodo juvenil.

Burden y col., (1977; 1986), postulan que en el animal adulto, la vagotomía bilateral es capaz de bloquear la hipertrofia compensadora, independientemente del ovario extirpado y que al parecer esta respuesta es observada sólo si la vagotomía se realiza inmediatamente después de la ovariectomía unilateral (Trkulja y Lackovic, 2001). En el presente estudio se observó que en la rata de 28 días de edad, la sección unilateral del nervio vago no modifica la hipertrofia compensadora, mientras que con la sección bilateral la ganancia en peso del ovario remanente depende del ovario *in situ*. Estos resultados permiten indicar que en la rata púber la hipertrofia compensadora es modulada por la información que transcurre por el nervio vago y por el ambiente endocrino del animal.

La ovariectomía unilateral no modificó el peso del útero, excepto cuando ésta se practicó a los 28 días y el ovario izquierdo permaneció *in situ*, donde el peso del órgano incrementó. Dado que el útero es un órgano blanco de los estrógenos y que en los animales con ovariectomía unilateral se observa aumento de la concentración sérica de estradiol independientemente del ovario remanente (datos no publicados) suponemos que hay un componente que inerva al útero y que es alterado al extirpar el ovario derecho y no el izquierdo y que dicha información nerviosa modula la respuesta del útero a los estrógenos.

El nervio vago inerva al útero y se encarga de llevar la información de este órgano hacia el sistema nervioso central (Burden, 1985; Burden y Lawrence, 1977; Gerendai y col., 2002; Komisaruk y Sansone, 2003; Ortega-Villalobos y col., 1990). La vagotomía bilateral realizada en ratas de 24 días de edad resulta en un menor peso del útero cuando el animal llega a su pubertad (Ojeda y col., 1983), efecto

similar a cuando se realizó la vagotomía izquierda (Morales y col., 2004). En el presente estudio, la vagotomía unilateral o bilateral en los animales de 28 días de edad, resultó en un incremento del peso del útero, lo que podría indicar que la información que transporta el nervio vago actúa de manera inhibitoria en la respuesta del órgano a los estrógenos, de manera que si en estos animales aumenta el estradiol entonces se daría una mayor mitosis en el útero y como resultado mayor peso.

La participación del nervio vago en la regulación del crecimiento del útero parece depender de la edad del animal, ya que la vagotomía uni o bilateral realizada en los animales de 32 días de edad, no resultó en modificaciones significativas del peso del útero, lo cual indicaría que conforme el animal se acerca a la pubertad la participación del nervio vago en la regulación del crecimiento del órgano es diferente a lo que ocurre en el animal de 28 días.

El efecto inhibitorio del nervio vago sobre el crecimiento del útero es revertido por la ovariectomía unilateral, ya que la extirpación de uno de los ovarios resulta en la disminución del peso del útero. Esto puede ser debido a que al remover una gónada disminuye inmediatamente la concentración de estradiol, tal y como se ha sugerido que ocurre en el animal adulto (Barco y col., 2003).

En el presente estudio observamos que en la rata con ovariectomía unilateral, el número total de folículos sanos es semejante al animal testigo independientemente del ovario *in situ*. Contrario a estos resultados, Buchanan (1974) mostró que en ratas intactas adultas, existen más folículos sanos en el ovario derecho que en el izquierdo y este comportamiento se mantiene aún después de una ovariectomía izquierda.

Cuando los folículos se analizaron en función de su tamaño se observó que en respuesta a la ovariectomía unilateral realizada al inicio o final de la etapa juvenil, aumenta el número de folículos con diámetro de 50-200  $\mu\text{m}$ . En el animal adulto cíclico la extirpación de un ovario resulta en el incremento del número de folículos antrales (Hatai, 1913), lo cual es atribuido a la proliferación de folículos pequeños y a una disminución de la atresia folicular (Pepler y Greenwald, 1970) gracias al incremento en la concentración de gonadotropinas que se produce inmediatamente después de realiza la ovariectomía unilateral (Hirshfield, 1989).

Cruz y col. (1986) mostraron que la vagotomía en el animal adulto con ovariectomía unilateral resulta en un aumento en la proporción de folículos preovulatorios presentes en los ovarios. En nuestro estudio observamos un efecto inverso cuando el mismo tratamiento se realizó en animales de 28 días de edad. Este resultado confirma nuestra apreciación de que la participación de la inervación que llega al ovario por intermedio del nervio vago varía con la edad del animal.

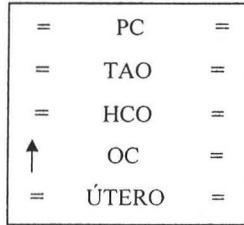
En el presente estudio, el índice de atresia observado en el ovario izquierdo de los animales con extirpación del ovario derecho fue menor que el observado en aquellos animales que mantuvieron el ovario derecho *in situ*, lo cual indica una capacidad de respuesta diferente entre ambos ovarios. Esta menor atresia folicular puede ser atribuida a varios factores, entre ellos a una menor secreción de andrógenos por parte del ovario izquierdo, a una mayor aromatización de éstos o bien, que se de una modificación en el número o sensibilidad de los receptores a la FSH, por lo que la respuesta a las gonadotropinas circulantes sea mayor para esta gónada (Hsueh y col., 1994).

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que en el animal con ovariectomía unilateral el nervio vago modula el proceso de atresia y este efecto presenta lateralización. Es probable que los cambios en el índice de atresia se puedan atribuir a modificaciones inmediatas en la secreción de FSH. En apoyo a esta hipótesis se ha mostrado que en la rata adulta la vagotomía bloquea el aumento que se produce en la concentración de FSH en respuesta a la ovariectomía unilateral (Burden y Lawrence, 1977; Butcher, 1977).

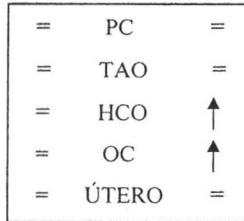
En resumen, a partir de los resultados obtenidos en el presente estudio postulamos que en la rata prepúber con ovariectomía unilateral, el nervio vago participa en la regulación de la respuesta compensadora del ovario, en la tasa de crecimiento corporal y en la respuesta ovulatoria, la cual depende del nervio seccionado, del ovario remanente y de la edad del animal.

En el siguiente modelo se ilustra nuestra hipótesis para explicar los resultados obtenidos en el presente estudio.

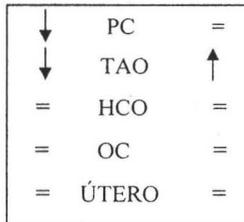
28 días      32 días



SNVI + OUL-I

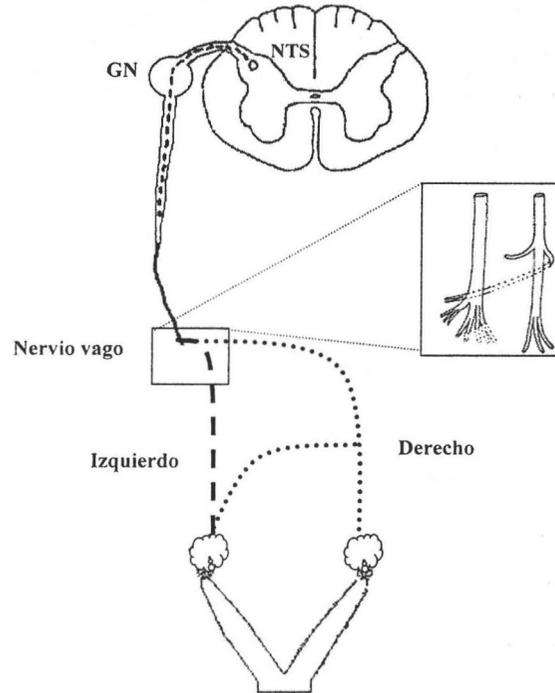


SNVD + OUL-I

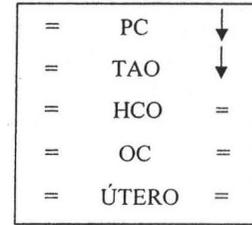


SBNV + OUL-I

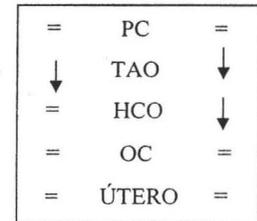
## MODELO



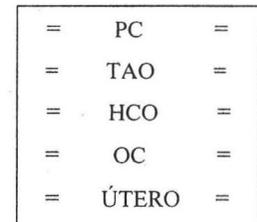
28 días      32 días



SNVI + OUL-D



SNVD + OUL-D



SBNV + OUL-D

Figura 21. Representación esquemática de las fibras vagales que llegan al ovario, cuyos somas se localizan en el núcleo del tracto solitario (NTS) y ganglio nodoso (GN). En esta figura se representa los efectos de la sección del nervio vago izquierdo (SNVI), derecho (SNVD) o bilateral (SBNV) y ovariectomía izquierda (OUL-I) o derecha (OUL-D) realizada a los 28 ó 32 días de edad.

## CONCLUSIONES

- En la rata prepúber con ovariectomía unilateral, los mecanismos que regulan la ovulación y la hipertrofia compensadora del ovario no dependen de la gónada *in situ* ni de la edad en que se practica la ovariectomía unilateral.
  
- La participación de la inervación vagal en el modelo del animal con ovariectomía unilateral en la modulación de la hipertrofia y la ovulación compensadora del ovario, dependen de la gónada remanente, del nervio involucrado y de la edad en que se realiza la cirugía.
  
- En los animales de 28 días de edad la información neural que transcurre por el nervio vago regula de manera inhibitoria el peso del útero.
  
- La información que corre por ambos nervios vago regula el fenómeno de atresia folicular, el cual depende del ovario *in situ*.

## BIBLIOGRAFÍA

- Advis J.P, Andrew W.W, Ojeda S.R. (1979). Changes in ovarian steroidal and prostaglandin E responsiveness to gonadotropins during the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology*. 104: 653-658.
- Agostoni E, Chinnock J.E, Daly M.B, Murray J.G. (1957). Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lung and abdominal viscera in the cat. *Journal Physiology*. 135: 182-205.
- Aguado L.I. (2002). Role of the central nervous system in the ovarian function. *Microscopy Research and Technique*. 59: 462-473.
- Allen L.G, Lawrence I.E, Burden H.W, Hodson C.A. (1985). Effects of abdominal vagotomy on serum LH concentrations in female rats. *Journal of Reproduction and Fertility*. 74: 87-94.
- Andrews W.W y Ojeda S.R. (1977). On the feedback actions of estrogen on gonadotropins and prolactin release in infantile female rats. *Endocrinology*. 109: 1404-1413.
- Apolonio J. (2001). Participación de la inervación sensorial sobre el inicio de la pubertad en la rata hemicastrada. Tesis de Licenciatura. UNAM, FES Zaragoza.
- Aubert M.L, Begeot M, Winiger B.P, Morel G, Sizonenko P.C, Dubois P.M. (1985). Ontogeny of hypothalamic luteinizing hormone releasing hormone (GnRH) and pituitary GnRH receptors in fetal and neonatal rats. *Endocrinology*. 116: 1565-1576.
- Barco A.I, Flores A, Chavira R, Damián-Matsumura P, Domínguez R, Cruz, M.E. (2003). Asymmetric effects of acute hemiovariectomy on steroid hormone secretion by the *in situ* ovary. *Endocrine*. 21: 209-215.

- Becu-Villalobos D y Lacau Mengido M. (1990). Control hormonal del desarrollo puberal en la rata hembra. *Acta Physiology Pharmacology Latinoamerican*. 40, Pp. 1-17.
- Betanzos G.R. (2001). Estudio de la participación del nervio vago en los mecanismos neuroendocrinos que regulan el inicio de la pubertad espontánea de la rata hembra. Tesis de Licenciatura. UNAM, FES Zaragoza.
- Blaustein J.D y Wade G.N. (1976). Ovarian influences on the meal patters of female rats. *Physiology and Behavior*. 17: 201-208.
- Bolaños G.A, Quiróz L.U, Ricardo G.B, Domínguez C.R, Morales L.L. (2004). Efectos de la denervación simpática sobre la concentración de catecolaminas en hipotálamo y ovario, el crecimiento folicular y la concentración de hormonas esteroideas en la rata prepúber. XLVII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, A.C. Celebrado en Veracruz, México
- Buchanan G.D. (1974). Asymmetrical distribution of implantation sites in the rat uterus. *Biology Reproduction*. 11: 611-618.
- Burden H.W y Lawrence Jr. (1977). The Effect of denervation on compensatory ovarian hypertrophy. *Neuroendocrinology*. 23: 368-378.
- Burden H.W. (1978). Ovarian innervation. En: *The Vertebrate Ovary Comparative Biology*. Pp. 615-628. Jones R.E. (Ed.) New York: Plenum Press.
- Burden H.W, Lawrence Jr, Hodson C. (1980). Effect of abdominal vagotomy of the pregnant rat on pituitary content of prolactin and gonadotropins. *IRCS Medical Science*. 8: 809.
- Burden H.W, Lawrence I.E, Louis T.M, Hodson C.A. (1981). Effects of abdominal vagotomy on the estrous cycle of the rat and the induction of pseudopregnancy. *Neuroendocrinology*. 33: 218-222.

- Burden H.W, Leonard M.J, Smith C, Lawrence Jr. (1983). The sensory innervation of the ovary: A horseradish peroxidase study in the rat. *The Anatomical Record*. 207: 623-627.
- Burden H.W. (1985). The adrenergic innervation of mammalian ovaries. En: *Catecholamines as Hormone Regulator*. Pp. 261-278. Ben-Jonathan N, Barh J.M, Weiner R.I. (Eds). New York: Raven Press.
- Burden H.W, Leonard M.J, Hotson C.A, Louis T.M, Lawrence JR. (1986). Effect of abdominal vagotomy at proestrus on ovarian weight, ovarian antral follicles, and serum levels of gonadotropins, estradiol and testosterone in the rat. *Neuroendocrinology*. 42: 449-455.
- Butcher R.L. (1977). Changes in gonadotropins and steroids associated with unilateral ovariectomy of the rat. *Endocrinology*. 101: 830-840.
- Carpenter R.G, King B.B, Stamoutsos B.A, Grossman S.P. (1978). VMH lesions in vagotomized rats: A note of Caution. *Physiology and Behavior*. 21: 1031-1035.
- Clark J y Shailaja k (1994). Actions of ovarian steroid hormones. En: *The Physiology of Reproduction*. Pp. 1011-1012. Knobil E, Neill J.D. (Eds). New York: Raven Press.
- Clarkson D.B, King B.M, Hemmer R.C, Olson G.A, Kastin A.J, Olson R.D. (1982). Naloxone decreases consumption of liquid and solid sucrose in vagotomized rats. *Physiology and Behavior*. 29: 927-930.
- Chávez R, Cruz Ma.E, Domínguez R. (1987). Differences in the ovulation rate of the right or left ovary in unilaterally ovariectomized rats: effect of ipsi- and contralateral vagus nerves on the remaining ovary. *Endocrinology*. 113, 397-401.

- Chávez R y Domínguez R. (1994). Participation of the superior ovarian nerve in the regulation of compensatory ovarian hypertrophy: the effects of its section performed on each day of the oestrous cycle. *Endocrinology*. 140: 197-201.
- Cormack P y David H. (1988). *Histología de HAM*. Ed. Harla. 9° edición México DF: Pp. 762 – 775.
- Cruz Ma.E, Chávez R, Domínguez R. (1986). Ovulation, follicular growth and ovarian reactivity to exogenous gonadotropins in adult rats with unilateral or bilateral section of the vagi nerves. *La Revista Investigación Clínica*. 38: 167-171.
- Davis J.D y Booth D.A. (1974). Vagotomy in the rat reduce meal size of diets containing fat. *Physiology and Behavior*. 12: 685-688.
- D'Albora H, Anesetti G, Lombide P, Dees W.L, Ojeda S.R. (2002). Intrinsic neurons in the mammalian ovary. *Microscopy Research and Technique*. 15: 484-9.
- Dissen G.A y Ojeda S.R. (1999). Ovarian innervation. En: *The Physiology of Reproduction*. Vol. 3. Pp. 583-589. Second. Edition. Knobil, E., Neill, J. (Eds). New York: Raven Press.
- Döhler KD y Whuttke W. (1974). Serum LH, FSH, prolactin and progesterone from birth to puberty in female and male rats. *Endocrinology*. 94: 1003-1008.
- Domínguez R y Riboni L (1971). Failure of ovulation in autografted ovary of hemispayed rat. *Neuroendocrinology*. 7: 164-170.
- Domínguez R, Zipitría D, Riboni L, Revilla R, (1985). Differences in the ability of reserpine and chlorpromazine to block ovulation throughout the oestrus cycle of the rat. *Journal of Interdisciplinary Cycle Research*. 16: 63-72

- Domínguez R, Chávez R, Cruz Ma.E. (1991). La regulación del crecimiento y del desarrollo del folículo ovárico. En: Domínguez, R., (Coordinador). *Tópicos Selectos de Biología de la Reproducción*. Universidad Nacional Autónoma de México. Coordinación de la Investigación científica. Programa Universitario de investigación en salud. Pp. 163-188.
- Dorner G. (1980). Sexual differentiation of the brain. *Vitamins Hormone*. 38: 325-334.
- Edgren R.A, Parlow A.F, Peterson D.L, Jones R.C. (1965). On the mechanism of ovarian hypertrophy following hemicastration in rats. *Endocrinology*. 76: 97-102.
- Evans D.H y Murria J.G. (1954). Histological and functional studies on the fibres composition of the vagus nerve of the rabbit. *Journal Autonomic*. 88: 320-337.
- Flores A, Morales L, Ulloa-Aguirre, Domínguez R. (1990). Acute changes in serum levels of luteinising hormone and follicle stimulating hormone, ovulation and follicular growth induced by stress, unilateral ovariectomy or mechanical stimulation of the ovarian pedicle at different stages of the oestrous cycle of the rat. *Medical Science Research*. 18: 819-821.
- Foster, L.D y Ebling F.J. (1999). Puberty, in nonprimate mammals. En: *The Physiology of Reproduction*. Vol. 5. Pp. 142-151. Second. Edition. Knobil, E., Neill, J. (Eds). New York: Raven Press.
- Frawley L.S y Henricks D.M. (1979). Mode the gonadotropin secretion in infantile female rats and the role of estrogen in feedback regulation. *Endocrinology*. 105: 1064-1072.
- Freeman M. (1994). The neuroendocrine control of the ovarian cycle of the rat. En: *The Physiology of Reproduction*. Vol. 2. Pp. 613-658. Second Edition. Knobil E, Neill J.D. (Eds). New York: Raven Press.

- Gabella G y Pease H.L. (1973). Number of axon in the abdominal vagus of the rat. *Brain Research*. 58: 465-469.
- Geneser F. (2000). *Histología*. 3a edición. Ed. Médica Panamericana. México DF. Pp 615-621.
- Gerendai I, Marchetti B, Maugery S, Amico R.M, Scapagnini U. (1978). Prevention of compensatory ovarian hypertrophy by local treatment of the ovary with 6-OHDA. *Neuroendocrinology*. 27: 272-278.
- Gerendai I y Halász B. (1997). Neuroendocrine Asymmetry. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 18:354-381.
- Gerendai I, Tóth I.E, Boldogkoi Z, Medveczky I, Halász B. (1998). Neural labeling in the rat brain and spinal cord from the ovary using viral transneuronal tracing technique. *Neuroendocrinology*. 68: 244-256.
- Gerendai I, Tóth I.E, Boldogkői Z, Medveczky I, Halász B. (2000). CNS structures presumably involved in vagal control of ovarian function. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 80: 40-45.
- Gerendai I, Kocsis K, Halász, B. (2002). Supraspinal connections of the ovary: Structural and functional aspects. *Microscopy Research and Technique*. 59: 474-483.
- Gillian L.A. (1954). *Clinical Aspect of the Autonomic System*. Little, Brown, Boston. Citado en Burden H.W. (1978).
- Gore-Langton R y Armstrong, D.T (1994). Follicular steroidogenesis and its control. En: *The Physiology of Reproduction*. vol. 1. Pp. 571-627. Second Edition. Knobil E. Neill J.D. (Eds) New York: Raven Press.
- Greenwald G.S y Roy S.K. (1994): Follicular development and its control. En: *The Physiology of Reproduction*. Vol. 1. Pp. 629-724. Second Edition. Knobil E, Neill J.D. (Eds). New York: Raven Press.

- Guyton A.C. (1989). *Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso*. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires. Pp. 54, 59- 61.
- Guyton A.C y Hall J.E. (2001). *Tratado de Fisiología Médica*. Ed. Interamericana MacGraw-Hill. México DF. Pp: 837- 838; 1116 -1120.
- Hage A.J, Groen-Klevant A.C, Welschen R. (1978). Follicle growth in the immature rat ovary. *Acta Endocrinol.* 88: 375-382.
- Hatai S. (1913). The effect of castration, spaying or semi-spaying on the weight of the central nervous system and of the hypophysis of the albino rat; also the effect of semi-spaying on the remaining ovary. *Journal of Experimental Zoology.* 15: 297-314.
- Hill R.T. (1949). Adrenal cortical physiology of spleen grafted and denervated ovaries in the mouse. *Experimental Medical Surgery.* 7: 86-98.
- Hill R.T. (1972). Paradoxical effect of ovarian secretions. En: *The ovary*. Vol. 2. Pp. 231-261. Zuckerman S. (Ed). New York: Academic Press.
- Hiriart M. (1998). Mensajeros químicos y regulación neuroendocrina. En: *Biología Funcional de los Animales*. Pp. 209-278. Fanjul ML, Hiriart M, Fernández F. (Eds). Siglo XXI editors.
- Hirshfield A.N. (1989). Rescue of atretic follicles in vitro and in vivo. *Biology of Reproduction.* 40: 181-190.
- Hsueh A.W, Billig H, Tsafiriri A. (1994). Ovarian follicle atresia: a hormonally controlled apoptotic process. *Endocrine Reviews.* 15: 707-724.
- Jankowiak R y Stern J.J. (1974). Food intake and body weight modifications following medial hypothalamic hormone implant in female rats. *Physiology and Behavior.* 12: 875-879.
- Kandel E.R, Schwartz J.H, Jessell T.M. (2000). *Principios de Neurociencia*. Tomo 2. Ed. McGraw-Hill Panamericana. 4º edición. España: Pp. 960-967.

- Kawakami M, Kubo K, Uemura T, Nagase M, Hayashi R. (1981). Involvement of ovarian innervation in steroid secretion. *Endocrinology*. 109: 136-145.
- King B.F, Britt J.H, Esbenshade K.L, Flowres W.L, Ireland J.J. (1995). Evidence for a local role of inhibin subunits  $\alpha$  in compensatory ovarian hypertrophy. *Journal of Reproduction and Fertility*. 104: 291-295.
- Klein C.M y Burden H.W. (1988). Anatomical localization of afferent and postganglionic sympathetic neurons innervating the rat ovary. *Neuroscience Letters*. 85: 217-222.
- Komisaruk R.B y Sansone G. (2003). Neural pathways mediating vaginal function: the vagus nerves and spinal cord oxytocin. *Scandinavian Journal of Psychology*. 44: 241-250.
- Lamprecht S.A, Kohen F, Ausher J, Zor U, Lindner H.R. (1976). Hormonal stimulation of oestradiol-17 $\beta$  release from the rat ovary during early postnatal development. *Journal Endocrinology*. 68: 343-344.
- Lawrence I.E, Burden H.W, Louis T.M. (1978). Effect of abdominal vagotomy of the pregnant rat on LH and progesterone concentration and fetal resorption. *Journal of Reproduction and Fertility*. 53: 131-136.
- Leonard M.J, Smith C.P, Hodson C.A, Louis T.M, Lawrence Jr, Allen L.G, Burden H.W. (1984). The effect of vagotomy on ovarian follicular development. *Anatomic Record*. 208: 471-472.
- LePere R.H, Benoit P.E, Hardy R.C, Goldzieher J.W. (1966). The origin and function of the ovarian nerve supply in the baboon. *Fertility Sterile*. 17: 68-75.
- Leshner A.I y Collier G. (1973). The effects of gonadectomy on the sex differences in dietary self-selection patterns and carcass composition of rats. *Physiology and Behavior*. 11: 671-676.
- Lunenfeld B, Kraiem Z, Eshkol A. (1975). The function of the growing follicle. *Journal Reproduction Fertility*. 45: 567-574.

- Malamed S, Gibney J.A, Ojeda S.R. (1992). Ovarian innervation develops before initiation of folliculogenesis in the rat. *Cell and Tissue Research*, 270: 87-93.
- Mathews D, Andrews, W.W, Parker R. Jr, Ojeda S.R. (1987). A role for aromatizable androgens in female puberty. *Biology of Reproduction*. 36: 836-843.
- Meredith S y Butcher R.L. (1985). Role of decreased numbers of follicles on reproductive performance in young and aged rats. *Biology of Reproduction*. 32: 788-794.
- Meijs-Roelofs H.M, Kramer P, Sander H.J. (1983). Changes in serum concentrations of luteinizing hormone in the female rat approaching puberty. *Journal Endocrinol*. 98: 241-249.
- Melrose P. (1987). Steroid effects on the secretory modalities of gonadotropin-releasing hormone. *Endocrinology*. 121: 190-199.
- Mitchel G.A.G. (1938). Innervation of ovary, uterine tube, testis and epididymis. *Journal Anatomic*. 72: 508-517.
- Morales L, Chávez R, Ayala M.E, Domínguez R. (1993). Effects of the unilateral or bilateral superior ovarian nerve section in prepubertal rats, on the ovulatory response to gonadotrophins administration. *Journal Endocrinol*. 158: 213-219.
- Morales L, Chávez R, Ayala M.E, Domínguez R. (1998). Effects of unilateral or bilateral superior ovarian nerve section in prepubertad rats on the ovulatory response to gonadotrophin administration. *Journal Endocrinol*. 158: 213-219.
- Morales L, Betanzos R, Domínguez R. (2004). Unilateral or bilateral vagotomy performed on prepubertal rats at puberty onset of female rat deregulates ovarian function. *Archives of Medical Research*. 35: 279-283.
- Mordes J.P, Guillermo H.M, Silen W. (1977). Decreased weight gain and food intake in vagotomized rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 156: 257-260.

- Morán C. Morales L. Razo R.S. Apolonio J. Quiróz U. Chavira R. Domínguez R. (2003). Effects of sensorial denervation induced by capsaicin injection at birth or on day three of life, on puberty, induced ovulation and pregnancy. *Life Sciences*. 73: 2113-2125.
- Novack C.R y Demarest R.J. (1993). *Sistema Nervioso Humano: Fundamentos de Neurobiología*. Ed. Interamericana. México, 4ª Ed. Pp. 133, 338, 339, 182, 183.
- Oliver R.H, Chen G.D, Yeh J. (1999). Follicular atresia. En: *The Physiology of Reproduction*. Vol. 2. Pp. 373-375. Second. Edition. Knobil, E., Nelly, J. (Eds).New York: Raven Press.
- Ojeda S.R y Ramírez V.D. (1973). Short-term steroid treatment on plasma LH and FSH in castrated rats from birth to puberty. *Neuroendocrinology*. 13: 100-114.
- Ojeda S.R, Wheaton J.E, Jameson H.E, McCann S.M. (1976). Onset of puberty in the female rat: changes in plasma prolactin, gonadotropins luteinizing-releasing hormone (LHRH) and hipotalamic LHRH content. *Endocrinology*. 98: 630-638.
- Ojeda S.R, Andrew W.W, Advis J.P, Smith-White S. (1980). Recent advances in the endocrinology of puberty. *Endocrine Reviews*. 1: 228-257.
- Ojeda S.R, White S.S, Aguado L.I, Advis J.P, Andersen J.M. (1983). Abdominal vagotomy delays the onset of puberty and inhibits ovarian function in the female rat. *Neuroendocrinology*. 36: 261-267.
- Ojeda S.R, Urbanski H.F, Ahmed C.E. (1986). The onset of female puberty. Studies in the rat. Recent. *Program Hormone Research*. 42: 385-442.
- Ojeda S.R y Lara H.E. (1989). Role of the sympathetic nervous system in the regulation of ovarian function. En: *The Mestrual Cicle and Its Disorders*. Pp. 26-32. Pirke, K.M, Wuttke, W, Schweiger, U. (Eds). Berlin: Springer-Verlag.

- Ojeda S.R y Urbanski H.F. (1994). Puberty in the rat. En: *The Physiology of Reproduction*. vol. 2 Pp. 363-382. Second Edition. Knobil E, Neill J. M. (Eds.) New York: Raven Press.
- Ojeda S.R, Mayerhofer A, Dissen G.A, Hill D.F, Smith G.D, Wolf P.D, Dees W.L, Skinner M.K, (1995). The neuroendocrine trophic control of ovarian development. International Symposium on Life Cycle of the Ovarian Follicle. Celebrado en Fort Lauderdale, Florida.
- Ortega-Villalobos M, García-Bazán M, Solano-Flores L.P, Ninomiya-Alarcón J.G, Guevara-Guzmán R. (1990). Vagus nerve afferent and efferent innervation of the rat uterus: an electrophysiological and HRP study. *Brain Research bulletin*. 25: 365-371.
- Pepler R.D y Greenwald G.S. (1970). Effects of unilateral ovariectomy on follicular development and ovulation in cycling, aged rats. *American Journal of Anatomy*. 132: 423-428.
- Peters H. (1979). Some aspects of early follicular development. En: *Ovarian Follicular Development and Function*. Pp. 1-13. Midgley A.R, Sadler W.A, (Eds). New York: Raven Press.
- Powley T.L, Prechtel J.C, Fox E.A, Berthoud H.R. (1983). Anatomical considerations for surgery of the rat abdominal vagus: distribution, paraganglia and regeneration. *Journal of Autonomic Nervous System*. 9: 79-97.
- Rajah R y Hirshfield A.N. (1991). The changing architecture of the rat ovary during the immediate postpartum period: a three dimensional (3D) reconstruction. *Biology of Reproduction*. 44-152.
- Ramírez V.D. (1973). Endocrinology of puberty. En: *Handbook of Physiology*. Vol. 2. Sec 7. Pp. 1-28. Greep R.O, Astwood E.B. (Eds.). Washington: American Physiological Society.

- Ricardo B, Bolaños A, Domínguez R, Morales L. (2003). Efecto de la vagotomía en la rata juvenil sobre la respuesta compensadora del ovario. XLVI Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, A.C. Celebrado en Aguascalientes, México.
- Ruiz D.F. (1988). *Fundamentos de Embriología y Fisiología de la Reproducción*. Ed. Universidad Autónoma de México. México DF. Pp: 81-103.
- Salas M, Torrero C, Pulido S, Pérez H. (1991). Acciones neurotrópicas de las hormonas tiroideas durante la ontogenia neuronal. En: *Ontogenia Neural Aspectos Comparativos y Mecanismos de Regulación*. Pp.177-198. Salas M. (Ed.) México: Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Coordinación de Investigación Científica.
- Schwartz G.J, Berkow G, McHugh P.R, Morán T.H. (1993). Gastric Branco vagotomy blocks nutrient and cholecystokinin-induced suppression of gastric emptying. *American Journal of Physiology*. 264: R630-R637.
- Tresguerres J.A. (2003). *Fisiología Humana*. Ed. McGraw Hill, Interamericana. Madrid. 2da. Ed. Pp: 1036-1048.
- Trkulja V y Lackovic Z. (2001). Vagal influence on compensatory ovarian grown is important only briefly alter hemicastration. *Experimental Biological. Medical*. 8: 776-781.
- Uilenbroek J.T y Van der Linder R. (1983). Changes in gonadotrophin binding to rat ovaries during sexual maturation. *Acta Endocrinol*. 103: 413-419.
- Van Voorhis B.J. (1999). Follicular development. En: *The Physiology of Reproduction*. Vol. 2. Pp. 376-389. Second. Edition. Knobil E., Neill J. (Eds).New York: Raven Press.
- Wade G.N. (1976). Sex hormones, regulation behavior and body weight. *Advance Study Behavior*. 6: 201-279.

- Zeleznik J y Fairchild-Benyo D. (1994). Control of follicular development, corpus luteum function, and the recognition on pregnancy in primates. En: *The Physiology of Reproduction*. Vol. 2. Pp. 751-782. Second Edition. Knobil E, Neill J.M. (Eds). New York: Raven Press.