



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

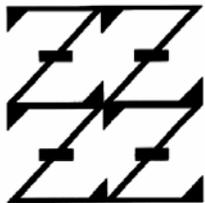
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN

“PARTICIPACIÓN DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES Y LOS
OVARIOS EN LA REGULACIÓN DE LA OVULACIÓN Y LA
CONCENTRACIÓN SÉRICA DE PROGESTERONA,
TESTOSTERONA Y 17 β -ESTRADIOL”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
B I Ó L O G O
P R E S E N T A:
K A R I N A F L O R E S O C A M P O

U N A M
F E S
Z A R A G O Z A



LO HUMANO
EJE
DE NUESTRA REFLEXION

DIRECTOR DE TESIS
M. en IBSH Angélica Flores Ramírez

MÉXICO, D.F.

2006



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

**PARTICIPACION DE LAS GLANDULAS SUPRARRENALES Y LOS OVARIOS
EN LA REGULACIÓN DE LA OVULACION Y LA CONCENTRACIÓN SÉRICA
DE PROGESTERONA, TESTOSTERONA Y 17 β -ESTRADIOL**

Tesis presentada por: Karina Flores Ocampo

Directora de Tesis: M. en IBSH. Angélica Flores Ramírez

Realizada en la Unidad de Investigación en Biología de la Reproducción

**Durante esta tesis se contó con el apoyo financiero de CONACYT 40300Q;
DGAPA – PAPIIT Convenio IN200405-3.**

DEDICATORIAS:

A Dios:

*Por darme la simple oportunidad de **vivir**. Y la perseverancia para lograr mis metas.*

A mi Padres:

Por sus consejos, apoyo y amor en los momentos mas difíciles. Muchas gracias

A mis hermanos:

Nikolai; Por el apoyo moral que me diste y Flor; por esos momentos agradables que vivimos.

A Eduardo GM:

Por tu amor y apoyo incondicional. Muchas gracias.

Agradecimientos:

A la M en IBSH. Angélica Flores Ramírez por su apoyo para realizar esta tesis.

A la Dra. Esther por aportar su conocimiento para consumir esta tesis.

A los miembros del jurado:

Dr. Roberto Domínguez Casalá
M. en IBSH Angélica Flores Ramírez
M. C. Raúl Zavala Chavero
Dra. Esther Cruz Beltrán
Dra. María Elena Ayala Escobar

Por su empeño en la revisión de la tesis y sus consejos para mejorarla

A mis compañeros de laboratorio Eduardo, Gladys, Edna, Esteban, Pamela, Alma, Cristina y Fernando por su apoyo en la practica.

A mis amigas: Paty y Liz por su apoyo moral y su gran cariño y a mis compañeras del museo; por su amistad y consejos en esos malos ratos, a mis compañeras de casa: Sehila y Rosalba por sus consejos.

ÍNDICE

RESUMEN.	1
INTRODUCCIÓN.	3
MARCO TEÓRICO.	5
Hipotálamo.	5
Hipófisis.	9
Ciclo estral.	11
Ovarios.	15
Funciones de los ovarios.	19
❖ Ovulación.	19
❖ Esteroidogénesis.	21
Asimetrías morfológicas y funcionales.	26
Relaciones funcionales entre los ovarios y las adrenales.	29
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	31
HIPÓTESIS.	32
OBJETIVOS.	33
MATERIALES Y MÉTODOS.	34
RESULTADOS.	38
❖ Efecto de la anestesia o la perforación del peritoneo.	38
❖ Efecto de la ovariectomía o la adrenalectomía unilateral.	39
❖ Efecto de la ovariectomía o la adrenalectomía bilateral.	42
❖ Efecto de la hemiovariectomía en animales con adrenalectomía.	44
DISCUSIÓN.	49
CONCLUSIONES.	56
BIBLIOGRAFÍA.	57
ANEXOS.	69
❖ ANEXO 1. Factores de crecimiento.	69
❖ ANEXO 2. Esteroidogénesis.	70
❖ ANEXO 3. Inervación de los ovarios y las adrenales.	76

RESUMEN

Estudios de varios autores muestran que los efectos agudos de la anestesia, perforación uni o bilateral del peritoneo, así como los de la ovariectomía o adrenalectomía uni o bilateral sobre las concentraciones plasmáticas de estradiol, progesterona y testosterona varían durante el ciclo estral. Además, que existe asimetría en las capacidades secretoras de hormonas por parte de los ovarios y las adrenales. Con el fin de analizar si los cambios observados en la concentración hormonal descritas anteriormente son permanentes, se evaluaron los cambios en las concentraciones hormonales 24 horas después de realizados los diversos tratamientos experimentales en el día del proestro, a fin de estudiar no sólo lo que sucede con la secreción hormonal, sino también con el proceso ovulatorio. La anestesia o perforación del peritoneo no modificaron ninguno de los parámetros evaluados.

En los animales con ovariectomía o adrenalectomía unilateral se observó disminución en la concentración sérica de progesterona (Hovx-I: 7.7 ± 0.8 vs. PPI: 11.7 ± 1.7 ng/ml, $p < 0.05$; Hovx-D: 8.1 ± 1.1 vs. PPD: 12.5 ± 1.5 ng/ml, $p < 0.05$; ADX-I: 6.1 ± 0.9 vs. PPI: 11.7 ± 1.7 ng/ml, $p < 0.001$; ADX-D: 6.3 ± 1.1 vs. PPD: 12.5 ± 1.5 ng/ml, $p < 0.001$). La concentración sérica de testosterona aumentó cuando los animales fueron sometidos a ovariectomía derecha (16.0 ± 4.0 vs. PPD: < 2.0 pg/ml, $p < 0.05$). La adrenalectomía unilateral resultó en disminución de la concentración sérica de estradiol (ADX-I; 22.7 ± 1.9 vs. PPI: 78.8 ± 4.3 pg/ml, $p < 0.001$; ADX-D: 20.1 ± 2.1 vs. PPD: 117.0 ± 15.0 pg/ml, $p < 0.001$). La falta de una gónada o una glándula adrenal no alteró el proceso ovulatorio.

En los animales adrenalectomizados con ovariectomía izquierda (ADX-B+Hovx-I; ovario derecho *in situ*) o con ovariectomía derecha (ADX-B+Hovx-D; ovario izquierdo *in situ*) se observó menor concentración sérica de progesterona (ADX-B+Hovx-I: 2.0 ± 0.2 vs. Hovx-I: 7.7 ± 0.8 ng/ml, $p < 0.001$; ADX-B+Hovx-D: 1.3 ± 0.2

vs. Hovx-D: 8.1 ± 1.1 ng/ml, $p < 0.001$), y de estradiol respecto a la de los animales con ovariectomía unilateral (ADX-B+Hovx-I: 43.1 ± 9.1 vs. Hovx-I: 74.0 ± 4.1 pg/ml, $p < 0.001$; ADX-B+Hovx-D: 34.3 ± 7.2 vs. Hovx-D: 90.8 ± 9.1 pg/ml, $p < 0.001$). La ADX-B+Hovx-I resultó en aumento en la concentración sérica de testosterona (52.8 ± 8.9 vs. Hovx-I: < 2.0 pg/ml, $p < 0.05$), mientras que los animales con ADX-B+Hovx-D tienen menor concentración de la hormona (< 2.0 vs. Hovx-D: 16.0 ± 14.0 pg/ml, $p < 0.05$).

La adrenalectomía bilateral resultó en la disminución en la concentración sérica de progesterona (3.7 ± 0.7 vs. 9.2 ± 0.9 pg/ml, $p < 0.001$), el peso de los ovarios (25.3 ± 1.4 vs. 32.5 ± 1.3 mg/100g PC, $p < 0.05$) y en la tasa de animales ovulantes ($4/10$ vs. $11/12$, $p < 0.05$) sin modificar el número de ovocitos liberados (7.0 ± 2.0 vs. 8.9 ± 1.3), lo que se acompañó de aumento en la concentración sérica de estradiol (104.9 ± 10.5 vs. 74.7 ± 5.4 , $p < 0.05$).

Los resultados obtenidos en este estudio indican que en el día del proestro, la asimetría observada en la capacidad de secreción de progesterona y estradiol por las ratas con ovariectomía o adrenalectomía uni o bilateral en el día del proestro, no son permanentes. Contrario a ello, cuando se evalúa la concentración sérica de testosterona en los animales con ovariectomía unilateral, con o sin adrenalectomía, el resultado depende de la gónada *in situ*. El ovario derecho secreta mayor cantidad de testosterona que el ovario izquierdo o las glándulas adrenales.

Las adrenales contribuyen de manera significativa al mantenimiento de la concentración de progesterona en sangre, mientras que los ovarios con la de estradiol. Las adrenales regulan en forma inhibitoria los mecanismos neuroendocrinos que forman parte de la regulación de la secreción de estradiol por los ovarios; mientras que, regulan en forma estimulante los mecanismos neuroendocrinos que están involucrados en el proceso ovulatorio.

INTRODUCCIÓN

El sistema endocrino así como los sistemas nervioso e inmunológico, regulan las actividades de todos los sistemas orgánicos lo que les permite hacer frente a las demandas cambiantes del medio interno y externo. Estas acciones las realizan las hormonas, mensajeros químicos producidos por glándulas de secreción interna, que son transportadas por el torrente sanguíneo hacia las células blanco donde regulan los procesos metabólicos. El término metabolismo que literalmente quiere decir “cambio”, se usa para referirse a todas las transformaciones químicas y energéticas que ocurren en el organismo (Ganong, 1988; Guyton y Hall, 2001).

La actividad de las glándulas endocrinas está regulada por diversas hormonas liberadoras o inhibitoras de origen hipotalámico, las cuales llegan a la hipófisis por medio de la sangre (sistema portal hipotalámico – hipofisiario) y estimulan o inhiben la síntesis y secreción de sus respectivas hormonas (Schwartz, 2000). Las hormonas de la hipófisis a su vez llegan a través del torrente circulatorio a otros órganos (“órganos blanco”), como los ovarios, los testículos, la tiroides, las adrenales y las glándulas mamarias, donde estimulan o inhiben una acción biológica determinada (Guyton y Hall, 2001).

El hipotálamo produce la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) que al pasar por el sistema portal hipotalámico-hipofisiario y llegar a la adenohipófisis estimula que las células gonadotropas liberen las hormonas folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH). Estas gonadotropinas al llegar a los ovarios estimulan sus funciones; la liberación de los óvulos (ovulación) y la secreción de hormonas esteroides (estrógenos, progesterona y andrógenos) y péptidos (inhibina, activina, entre otros) (Arimura, 2000; Fink, 2000; Halász, 2000; Levine, 2000).

La progesterona y testosterona también son secretadas por las glándulas adrenales. El hipotálamo produce la hormona liberadora de la corticotropina (CRH) que al pasar por el sistema portal hipotalámico-hipofisiario y llegar a la adenohipófisis estimula que las células corticotropas liberen la hormona adrenocorticotrópica

(ACTH), la que a su vez llega por el torrente sanguíneo a las adrenales donde estimulan la secreción de sus hormonas (Arimura, 2000; Delarue y col. 2001; Fink, 2000; Halász, 2000; Levine, 2000).

En estudios previos se ha mostrado la existencia de asimetría en las capacidades secretoras de hormonas por parte de los ovarios y las adrenales (Barco y col., 2003; Cruz y col., 2005; Flores y col., 2005; Flores y col., 2006).

Existen evidencias de que los órganos pares reciben distinta información nerviosa (Burden, 1978, 1985; Gerendai y Halasz, 1997; Gerendai y col., 1998; Gilbert y col., 1980; Klein y Burden, 1980, 1988; Dees y col., 1986; Kannisto y col., 1986; Mitchel, 1988), y por ende, para explicar las diferencias en las capacidades secretoras de los órganos pares, se ha propuesto que las funciones de los ovarios y las adrenales son reguladas por las hormonas tróficas secretadas por la hipófisis, cuyas acciones son moduladas por la inervación que recibe la glándula (Barco y col. 2003; Burden y Lawrence, 1977; Cruz y col., 2005; Chávez y col. 1989; Chávez y Domínguez, 1994; D'Albora y col. 2002; De Bortoli y col. 1998, 2000, 2002; Delarue y col. 2001; Domínguez y col. 2003, 2004; Domínguez-González y col. 1998; Flores y col., 2005; Flores y col., 2006; Gálvez y col. 1999; Gerendai y col. 2000; Ulrich-Lai y col. 2002).

Con el fin de analizar si los efectos agudos de la extirpación de un ovario o adrenal sobre las concentraciones hormonales son permanentes, se decidió realizar diversos tratamientos experimentales en el día del proestro los cuales fueron evaluados 24 horas después sobre las concentraciones hormonales y la ovulación.

MARCO TEÓRICO

HIPOTÁLAMO

El hipotálamo se localiza en la base del cerebro, debajo del tálamo y está dividido en la región izquierda y derecha por el tercer ventrículo, el cual está lleno de fluido cerebroespinal. Está constituido por conglomerados de cuerpos celulares nerviosos, llamados núcleos, que se localizan uno a cada lado del tercer ventrículo (Brown, 1994).

El hipotálamo tiene varias funciones algunas de las cuales son:

- 1) regular las funciones de la hipófisis,
- 2) modular los mecanismos que regulan la temperatura corporal,
- 3) controlar los ritmos biológicos,
- 4) regular el balance electrolítico,
- 5) controlar las conductas emocionales (miedo, ira, euforia),
- 6) regular el hambre, sed, agresión y motivación sexual (Brown, 1994).

Para la regulación de las funciones de la hipófisis, el hipotálamo mantiene una comunicación neuroendocrina con la misma por medio de neuronas secretoras que liberan neurohormonas que actúan sobre las células de la adenohipófisis o son acumuladas en la neurohipófisis. Las neurohormonas liberadas por el hipotálamo que actúan sobre la adenohipófisis son: la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH), hormona liberadora de la corticotropina (CRH), hormona liberadora de la tirotrópina (TRH), hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH), hormona inhibidora de la liberación de la hormona de crecimiento (GHIH) y el factor inhibidor de la liberación de la prolactina (PIF), (Arimura, 2000; Brown, 1994; Halász, 2000).

Las neurohormonas hipotalámicas son transportadas a lo largo de los axones y liberadas de las terminales nerviosas dentro del plexo primario de los capilares del sistema de vasos portal hipofisarios (Arimura, 2000). Estos capilares derivan de las

arterias hipofisiarias superiores, se unen y forman las venas portales hipofisiarias que corren a través del tallo hipofisiario hasta llegar a la parte distal de la adenohipófisis, donde forman un plexo secundario de vasos llamado sinusoides hipofisiarios (Fink, 2000). Una vez que las neurohormonas llegan a la parte distal de la adenohipófisis interactúan con sus respectivos receptores presentes en las células (Arimura, 2000).

La GnRH es la hormona clave en los mecanismos de regulación de la secreción de las gonadotropinas, que culminan con la secreción de las hormonas gonadales y la producción de gametos. Se trata de un decapeptido cuya estructura primaria es $\text{Glp-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH}_2$ (PM 1182.4). Mediante técnicas de histofluorescencia e inmunohistoquímica se han identificado a los núcleos preóptico medial, anterior y arcuato, así como el septo y la estría terminal como las áreas donde se concentran las neuronas secretoras de GnRH. Estas neuronas no forman agregados neuronales compactos, sino redes laxas y difusas. La red principal, por su participación en la secreción de las gonadotropinas, se extiende desde la banda diagonal de Broca hasta el área septal, atravesando el núcleo de la estría terminal y las áreas del diencefalo que incluyen a las áreas preóptica medial y lateral, hipotalámica anterior, el núcleo periventricular y la zona retroquiasmática del tracto óptico. También forman parte de este continuo las neuronas secretoras de GnRH ubicadas en el hipotálamo lateral y el núcleo supraóptico. Las neuronas GnRHérgicas (llamadas así porque secretan GnRH) de esta red principal proyectan sus axones hacia la eminencia media por las vías septo-preóptica infundibular y septo preóptica (Silverman y col., 1994).

Con base en estudios inmunohistoquímicos se ha mostrado que dos áreas del hipotálamo son ricas en neuronas GnRHérgicas. Una está conformada por el núcleo ventromedial y el núcleo arcuato, y la otra es el área preóptica (Arimura, 2000).

Las funciones de los ovarios, secreción de hormonas y ovulación, son reguladas por las gonadotropinas [hormona estimulante del folículo (FSH) y

hormona luteinizante (LH)], cuya secreción es estimulada por la GnRH (Arimura, 2000; Delarue y col. 2001; Fink, 2000; Halász, 2000; Levine, 2000).

La acción de la GnRH sobre los gonadotropos se inicia con la interacción de la neurohormona con su receptor localizado en la membrana plasmática. La GnRH regula la secreción de las gonadotropinas por un mecanismo que provoca la generación de fosfato inositol con movilización de Ca^{2+} y la formación de diacilglicerol con la activación de la proteína cinasa C. La respuesta inicial en las células de la hipófisis resulta de la activación de la fosfolifasa-C a fosfoinositedina (Arimura, 2000).

Existen numerosas células que presentan receptores a estrógenos. En el área preóptica, eminencia media y la hipófisis hay células que poseen receptores a estrógenos que participan en los mecanismos de regulación de la secreción de la GnRH y las gonadotropinas (Brown, 1994). Otras células presentan receptores a andrógenos y algunas de las neuronas localizadas en el área preóptica medial e hipotálamo anterior que poseen estos receptores participan en la regulación de la secreción de GnRH, mientras que los que se localizan en otras áreas están involucrados en la regulación de la conducta sexual (Brown, 1994). Receptores a progesterona se encuentran en el útero (endometrio y miometrio), el ovario (células de la granulosa y cuerpo lúteo), células granulosas preovulatorias, glándulas mamarias, área preóptica lateral y medial, hipotálamo ventromedial y basomedial, endotelio vascular, osteoblastos, eminencia media y la hipófisis (Brown, 1994; Brown, 1999).

En la regulación de las funciones de los ovarios, además del sistema hipotálamo-hipófisis, participan las adrenales, la tiroides, el timo, entre otros. Que las adrenales son uno de los órganos que están involucrados en dicha regulación se pone de manifiesto cuando se analizan los efectos del estrés sobre la fisiología ovárica. El estrés activa al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo que supone el aumento en la secreción de la CRH, la ACTH y los corticoides. La CRH inhibe la

secreción de la GnRH y los glucocorticoides inhiben la secreción de la LH hipofisaria y la secreción de la progesterona y los estrógenos ováricos (Kalantaridou y col., 2004).

Con base en estudios clínicos y experimentales se sabe que la CRH es un mediador crucial de las respuestas endocrinas, autonómicas, conductuales e inmunológicas relacionadas con el estrés (Yen y col., 2001). Se trata de un péptido de 41 aminoácidos: Ser-Glu-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Met-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Gln-Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Met-Glu-Ile-Ile-NH₂ (MW 4757.5) y es idéntica en el hombre y en la rata (Arimura, 2000; Yen y col., 2001). La mayor parte de las terminales nerviosas que contienen CRH en la eminencia media y el tallo hipofisario provienen de las neuronas de la porción parvocelular del núcleo paraventricular, (Arimura, 2000; Halász, 2000). Otros núcleos que tienen cuerpos celulares que contienen CRH se localizan en los núcleos supraóptico, medial, preóptico periventricular y premamilar del hipotálamo. Los somas celulares que contienen CRH en algunas regiones extrahipotalámicas están en el núcleo de la estría terminal y la comisura anterior, el núcleo acumbens, el núcleo del rafé, el *locus coeruleus*, el complejo vagal dorsal, entre otras (Arimura, 2000; Halász, 2000).

La interacción de la CRH con sus receptores sobre la membrana plasmática de los corticotropos activan la adenilciclase e incrementa la concentración de AMPc y el flujo transmembranal de Ca²⁺, lo que resulta en la estimulación de la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (Arimura, 2000). El contenido de la CRH en la eminencia media de la rata, presenta un ritmo diurno que se caracteriza por ser bajo en la mañana, incrementa gradualmente hacia la tarde y alcanza su máximo en la noche. Este ritmo se correlaciona con el ritmo diurno de la concentración de corticosterona en plasma (Arimura, 2000; Halász, 2000).

HIPÓFISIS

La hipófisis se encuentra en la base del cerebro, está alojada en el esfenoideas y cubierta por la duramadre (Fink, 1999). Es un órgano complejo que está dividido en tres partes: el lóbulo anterior (parte distal), el lóbulo intermedio (parte intermedia) y el lóbulo posterior (parte nerviosa). Las células de la parte distal sintetizan y secretan diferentes hormonas; así las adrenocorticotrópicas secretan la ACTH, las tirotropas secretan la tirotrópina u hormona estimulante de la tiroides (TSH), las gonadotropas secretan LH y FSH, las somatotropas secretan hormona de crecimiento (GH) y las mamotropas secretan prolactina (PRL). La parte intermedia sintetiza y secreta la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y en la parte nerviosa se libera oxitocina y vasopresina (Brown, 1994).

Las hormonas hipofisiarias se liberan hacia la circulación y estimulan la liberación de hormonas de otras glándulas endocrinas. La secreción de la FSH y la LH, se ve influenciada por la concentración de hormonas esteroides y el patrón de secreción de la GnRH, entre otros (Fig. 1, Arimura, 2000; Brown, 1994; Guyton y Hall, 2001).

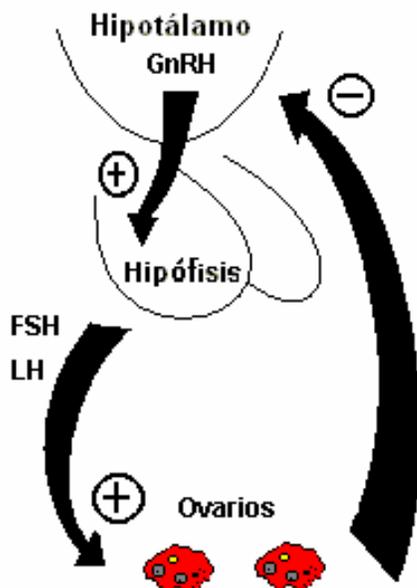


Figura 1. Eje hipotálamo – hipófisis – ovario. El hipotálamo libera la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH), y en la hipófisis estimula la liberación de la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Estas gonadotropinas llegan a los ovarios y estimulan la secreción de progesterona (P_4), testosterona (T) y estradiol (E_2) (Tomada de Ganong, 1996).

La ACTH interactúa con sus receptores en las glándulas adrenales, donde estimula la secreción de los corticosteroides. Éstos atraviesan la barrera hematoencefálica y se distribuyen uniformemente en el cerebro. La presencia de receptores a corticosteroides en las neuronas CRHérgicas del núcleo paraventricular indican que los corticosteroides pueden tener una acción de retroalimentación estimulante o inhibitoria sobre la secreción de CRH (Fig. 2; Arimura, 2000; Halász, 2000; Schwartz, 2000).

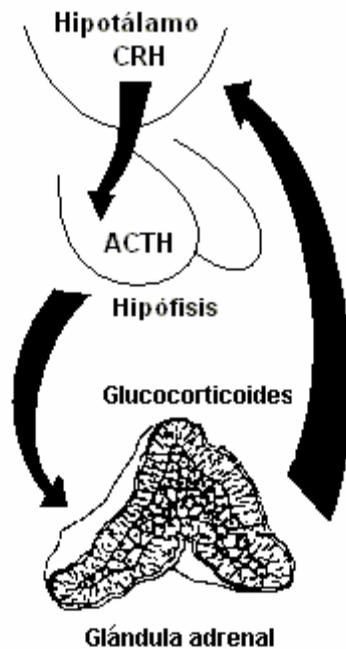


Figura 2. Eje hipotálamo -hipófisis – adrenales. Control de la secreción de cortisol y otros glucocorticoides. Las flechas indican efectos inhibitorios o efectos estimulatorios. (Tomada de Ganong, 1996).

Las hormonas elaboradas por las glándulas endocrinas dependientes funcionalmente de la hipófisis, inhiben o estimulan la secreción de las hormonas de la hipófisis y la falta de esas hormonas estimula a la hipófisis a secretar sus hormonas; estableciéndose así mecanismos que se denominan de retroalimentación inhibitoria o estimulante entre el hipotálamo, la hipófisis y las glándulas dependientes de la hipófisis (Guyton y Hall, 2001).

CICLO ESTRAL DE LA RATA

El ciclo estral es una cascada de eventos conductuales y hormonales que son progresivos, sincronizados y repetitivos que depende de la liberación cíclica de las gonadotropinas y la hormonas ováricas (Domínguez, 1993).

Durante el ciclo estral existe una interrelación de señales que provienen del medio ambiente (visual, olfatoria, auditiva, etc.), el hipotálamo, la hipófisis, los ovarios y los órganos sexuales accesorios que están bajo el control del Sistema Nervioso Central (SNC), y es lo que da la naturaleza repetitiva al ciclo. La longitud es específica de la especie, ya que puede durar desde cuatro días hasta un año (Kilen y Schwartz, 1999; Schwartz, 2000).

La rata del laboratorio es un animal poliéstrico, no estacional, que ovula espontáneamente cada 4 ó 5 días durante todo el año, a menos que se interrumpa por la preñez o la pseudopreñez. Para su estudio, se le divide en cuatro etapas: diestro-1 o metaestro (D1), diestro-2 (D2), proestro (P) y estro. El término “estro” se origina de la palabra griega “*oistros*”, que significa “frenesí” (Kilen y Schwartz, 1999).

Las etapas del ciclo estral pueden estudiarse al examinar los tipos celulares que aparecen en el frotis vaginal. En una rata cíclica de 4 días, el frotis vaginal muestra predominantemente leucocitos en los días de diestro. En el proestro, el frotis se caracteriza por células epiteliales nucleadas, que cambian por la mañana del estro a células predominantemente cornificadas, células epiteliales escamosas y algunas células nucleadas (Kilen y Schwartz, 1999).

Durante los días del estro, diestro y la mañana del P, las concentraciones plasmáticas de las gonadotropinas no presentan modificaciones significativas y son más bajas que las que se observan en la tarde del proestro. Estas diferencias se explican por las acciones de regulación inhibitoria que ejercen los estrógenos y algunas hormonas proteicas, como la inhibina durante las etapas del estro, diestro y

la mañana del proestro. Hacia el final de la mañana del proestro el aumento en la concentración de estradiol ejerce un efecto estimulante sobre la secreción de FSH y LH lo que da origen a un aumento brusco en la concentración de ambas hormonas, aumento que recibe el nombre de “pico preovulatorio de las gonadotropinas”. La concentración de FSH muestra un segundo <<pico>> de liberación en la noche del proestro y mañana del estro. Este aumento en la secreción de FSH tiene la función de reclutar un conjunto de folículos ováricos que aceleran su crecimiento y maduración en el ciclo siguiente (Fig. 3; Domínguez, 1993; Freeman, 1994).

La secreción pulsátil de GnRH es intrínseca de las neuronas productoras del decapeptido y está regula por factores neurales y endocrinos. La amplitud y la frecuencia de los pulsos dependen de las condiciones fisiológicas del animal. Por ejemplo, en la tarde del proestro aumenta la frecuencia y amplitud de los pulsos de GnRH, lo cual modifica la especificidad del efecto de la hormona sobre la proporción liberada de FSH y LH. La secreción pulsátil de GnRH es indispensable para mantener la secreción de las células blanco (Charli y col., 1991). Cada liberación episódica de LH es precedida por un pulso de GnRH, aunque no todos evocan la liberación de la LH cuando ésta es medida en la vena yugular pero sí ocurre en la sangre del sistema porta-hipofisario (Domínguez, 1993).

Los efectos estimulantes o inhibitorios que ejercen los esteroides sexuales sobre la secreción de las gonadotropinas, se llevan a cabo tanto en el hipotálamo como en la hipófisis. Sus acciones dependen de la duración y la amplitud de la exposición del hipotálamo, lo que implica la frecuencia de la liberación pulsátil de la GnRH. En la eminencia media de la rata, la concentración de la GnRH es regulada por las concentraciones plasmáticas de los esteroides sexuales (Charli y col., 1991).

Los mecanismos neuroendócrinos que regulan la secreción de la LH está bajo el control de un ritmo circadiano y existe un “periodo critico” que se presenta entre la 14:00 y 16:00 hrs del proestro. Este periodo puede ser alterado por factores externos (Kilen y Schwartz, 1999).

En la rata cíclica de 4 días, la concentración de estradiol aumenta de manera no significativa desde la tarde del día del estro hasta la mañana del día del proestro momento en el cual comienza a aumentar y culmina con el “pico preovulatorio de estradiol” que antecede al “pico preovulatorio de las gonadotropinas”. El promedio de la concentración plasmática periférica de estradiol refleja el modelo encontrado en la vena ovárica (Fig. 3; Freeman, 1994).

La concentración de progesterona incrementa en la tarde del D1 hasta alcanzar su máxima concentración en la madrugada del D2. En la tarde del proestro se presenta el segundo incremento en la concentración de la hormona, todavía aún mayor que el primero, el cual proviene de las células de la granulosa del folículo preovulatorio. La concentración sérica de prolactina se mantiene baja durante D1, D2 y la mañana del proestro, aumenta en la tarde del proestro y disminuye en las horas de la madrugada del estro (Fig. 3; Feeman, 1994).

Durante el ciclo estral de la rata, la concentración sérica de testosterona muestra un patrón similar al de la concentración de estradiol (Dupon y Kim, 1973; Gay y Tomacari, 1974). Se ha mostrado que la secreción de testosterona durante el día del proestro estimula la secreción de la segunda fase de liberación de la FSH (Gay y Tomacari, 1974).

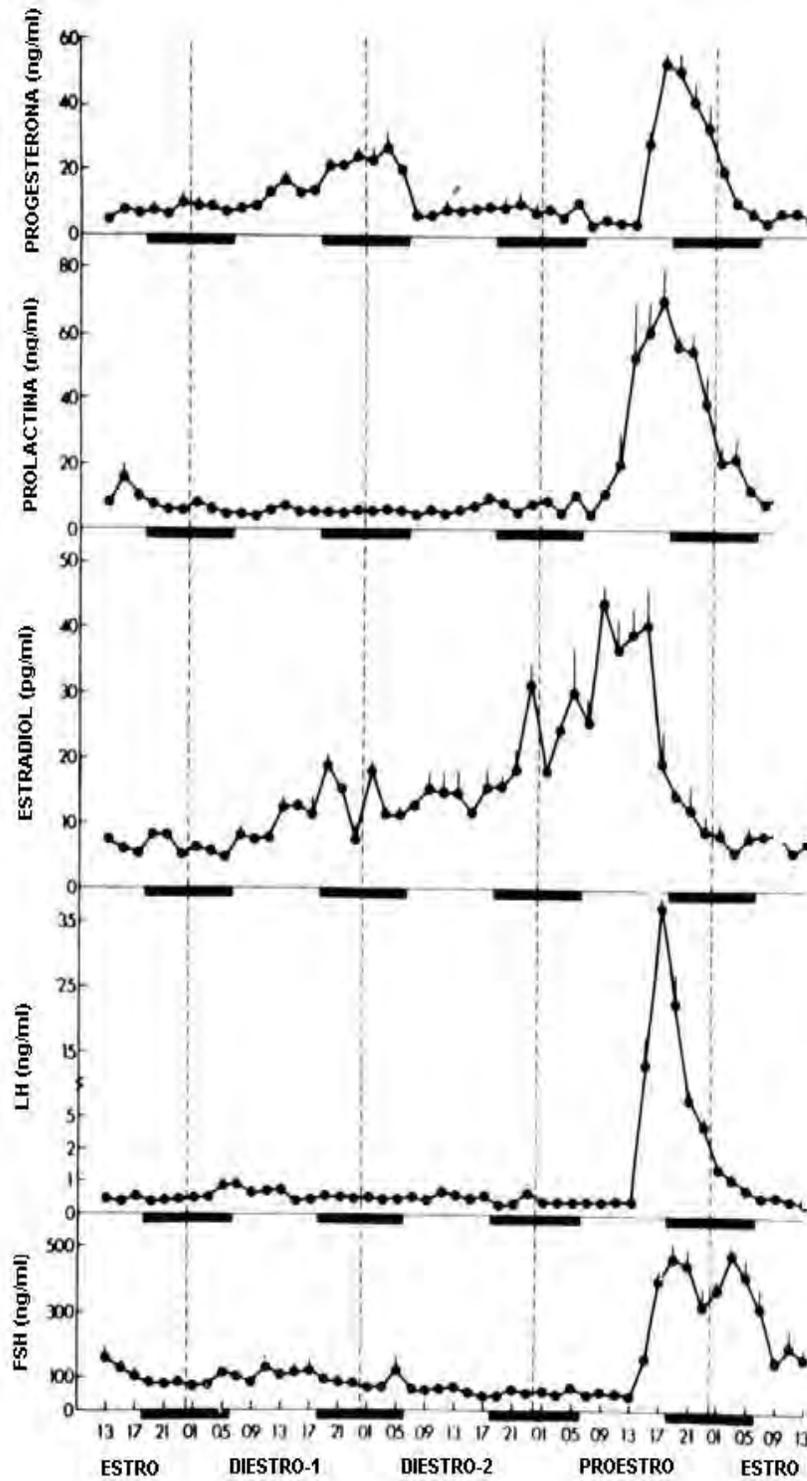


Figura 3. Concentración de progesterona, prolactina, estradiol, LH y FSH obtenido del plasma periférico cada 2 horas de intervalo en cada día del ciclo estral de la rata. Cada punto representa la media \pm e.e.m. de la concentración de hormona de 5 a 6 ratas. Las barras negras representan las horas de oscuridad en el que se encuentran los animales (18:00 – 06:00 h) (Tomada de Freeman, 1994).

OVARIOS

Los ovarios se localizan contra la pared pélvica en ambos lados de la cavidad pélvica superior (Yao y Bahr, 1999). Los ovarios son uno de los órganos mas vascularizados. La arteria ovárica (o arteria útero-ovárica), rama de la aorta abdominal, llega al ovario a lo largo del mesovario. Las ramas de la arteria ovárica entran al ovario por el hilio, el mismo sitio por donde salen las venas sanguíneas (Yao y Bahr, 1999).

El ovario está limitado por un epitelio cúbico simple derivado del peritoneo, debajo del cual se encuentra la túnica albugínea, una capa delineada escasamente formada de tejido conectivo denso que le da un color blanquecino al ovario. Debajo de la túnica albugínea se encuentra la corteza, que contiene folículos en diversas etapas de desarrollo distribuidos en el estroma. En la parte interna del ovario se localiza la médula, la cual está formada por tejido conjuntivo laxo, arteriolas, capilares, vénulas y contiene nervios (Yao y Bahr, 1999). La glándula intersticial se localiza tanto en la parte interna de la corteza como en la médula.

En el estroma se encuentra diversos tipos de células: células de tejido conectivo laxo; que realizan funciones de soporte, células del músculo liso que se localizan alrededor de los folículos en crecimiento y maduros, células pertenecientes a la glándula intersticial que se originan a partir de las células de la teca interna de los folículos atrésicos que ya han desarrollado receptores a la LH; leucocitos, macrófagos, linfocitos, mastocitos etc. (Fawcett, 1995; Yao y Bahr, 1999).

El folículo ovárico es la unidad anatómico-funcional del ovario, a partir de la cual se originan los tres compartimientos del órgano; el folicular, el luteal y el intersticial; en su evolución el compartimiento folicular da origen a los otros dos. La mayoría de los folículos son folículos primordiales que consisten de un ovocito esférico rodeado de una única capa de células foliculares planas y la membrana basal. Algunos de los folículos primordiales se desarrollan y se convierten en folículos primarios en los que el ovocito adquiere un tamaño mayor y aparece

rodeado por dos o más capas de células foliculares que ahora reciben el nombre de células de la granulosa (Fig. 4, Domínguez, 1997; Domínguez y col., 1991; Fawcett, 1995). El ovocito y las células de la granulosa adyacentes quedan separados por una estrecha hendidura en la que se proyectan microvellosidades y prolongaciones más grandes desde ambos tipos celulares. En este espacio o hendidura se acumula una glucoproteína que se condensa gradualmente y forma la zona pelúcida (Fawcett, 1995).

En el folículo en crecimiento, la FSH y los estrógenos estimulan la proliferación de las células de la granulosa, lo que resulta en aumento del diámetro del folículo. Las células del estroma adyacente se agrupan más estrechamente alrededor del folículo y forman una capa llamada teca folicular, que se divide en interna y externa. La teca interna contiene células especializadas en la producción de hormonas esteroides, mientras que la teca externa está formada por un complejo sistema de fibras colágenas, células del tejido conectivo, sustancia fundamental y fibras musculares lisas (Domínguez y col, 1991; Fawcett, 1995; Yao y Bahr, 1999). Se tienen evidencias de que además de las gonadotropinas y de las hormonas esteroides, algunos factores de crecimiento participan en la regulación de la respuesta de las células a las hormonas ya que de ellos depende el desarrollo, la función y sobrevivencia de las células (Ver anexo 1; Kim y Fazleabas, 1999).

El ovocito es desplazado hacia uno de los lados del folículo por el desarrollo de una cavidad excéntrica y llena de líquido en el interior de la masa de las células de la granulosa que se denomina antro folicular, el cual se origina por extravasación de componentes plasmáticos y por la secreción de las células de la granulosa (Fawcett, 1995). En el licor folicular se encuentran proteínas, polipéptidos, FSH, LH, prolactina, progesterona, andrógenos (DHT, 5α -androstano-3-17-diona, androsterona y epiandrosterona), estrógenos, gonadocrininas, y noradrenalina, cuyas concentraciones varían durante el ciclo estral de la rata (Domínguez y col., 1991).

La acumulación del licor folicular forma el antro folicular, el cual aumenta de tamaño con el desarrollo del folículo. En esta fase del desarrollo los folículos reciben el nombre de folículos secundarios o antrales. Algunos de estos folículos adquieren carácter dominante y continúan su desarrollo hasta alcanzar un diámetro que le hace sobresalir en la superficie del ovario (Domínguez y col., 1991; Fawcett, 1995).

Los vasos sanguíneos al igual que los nervios sólo llegan a la teca interna ya que no penetran a la granulosa en ningún estadio del desarrollo folicular. Algunas de las fibras nerviosas terminan en el músculo liso presente en la teca externa y estos nervios regulan la contractibilidad de las mismas lo que influiría en el mecanismo de la ovulación (Roby y Terranova, 1999). Las células teco-intersticiales tienen receptores a LH, prolactina, ACTH, noradrenalina, GnRH y estrógenos (Domínguez y col, 1991; Fawcett, 1995; Roby y Terranova, 1999; Yao y Bahr, 1999).

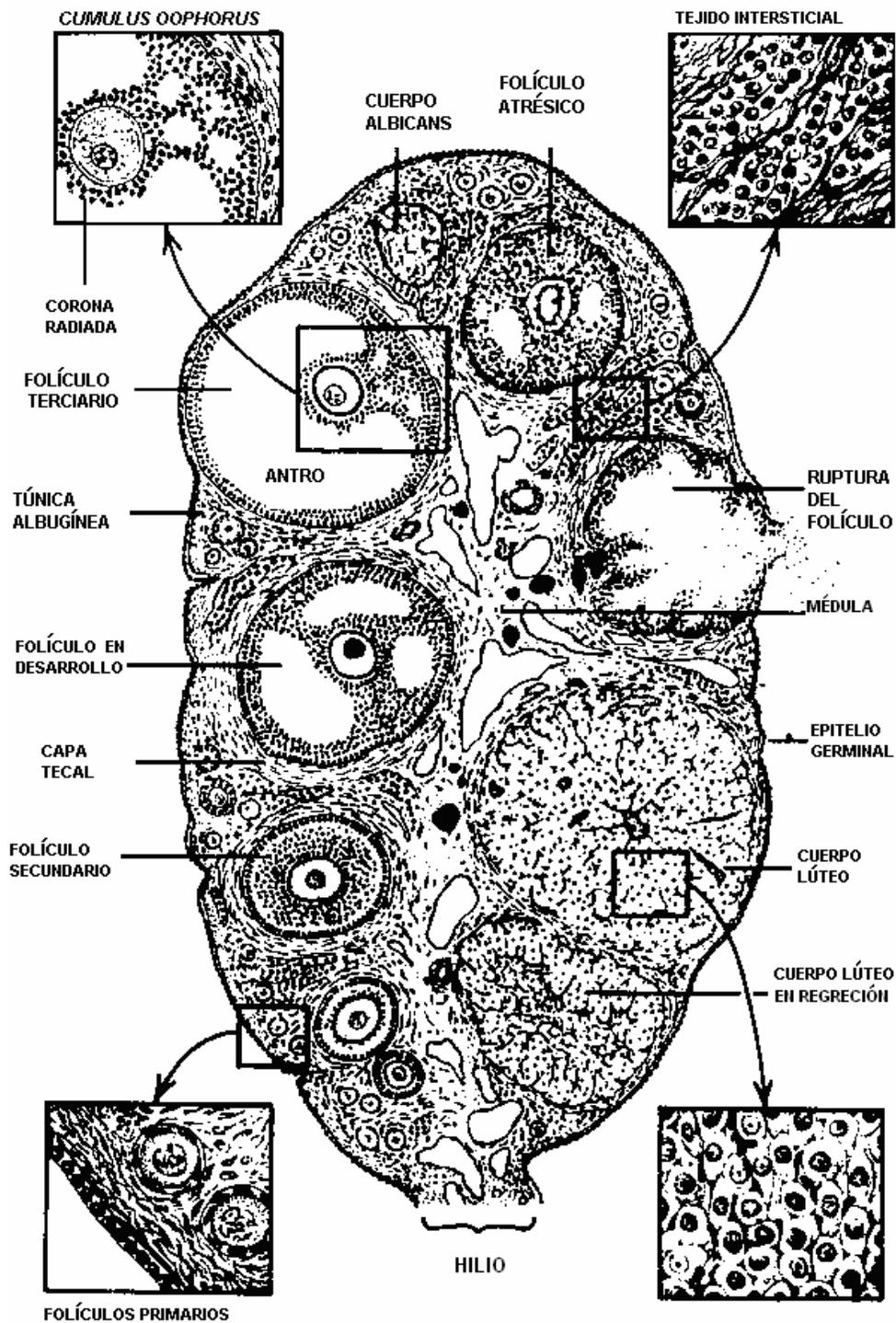


Figura 4. Esquema de la morfología de un ovario de la rata durante el periodo de desarrollo folicular, formación del cuerpo lúteo y su regresión (Tomada de Yao y Bahr, 1999).

Funciones de los ovarios

Las funciones de los ovarios son liberar ovocitos capaces de ser fecundados y producir hormonas esteroideas sexuales (progesterona, andrógenos y estrógenos) y péptidos (inhibina, activina, entre otros) que preparan a la hembra adulta para la reproducción y regulan el metabolismo general de la hembra (Espey, 1999; Domínguez, 1997; Yao y Bahr, 1999).

Ovulación

Una vez iniciado el crecimiento folicular no se detiene y culmina en la ovulación o en la atresia, proceso que puede presentarse en cualquier etapa del desarrollo folicular. En la rata, el crecimiento del folículo dura 19 días, desde que pasa del estado de reposo hasta que culmina con la ovulación. Éste cálculo indica que durante la vida del folículo en crecimiento, se ve expuesto al menos a cuatro <<picos>> de concentraciones plasmáticas de gonadotropinas (Domínguez y col., 1991).

La ovulación se considera como el resultado de un proceso inflamatorio localizado, ya que antes que se produzca la salida del ovocito hay edema en la teca interna, muerte celular y aumento en las prostaglandinas en el área. Para que se produzca la ovulación son necesarios varios cambios en la pared del folículo y en las relaciones entre las células de la granulosa y las tecales. Se piensa que las células musculares de la teca juegan un papel en la contracción del folículo y la expulsión del ovocito durante la ovulación. Durante la última etapa del crecimiento y la diferenciación folicular, se produce la desaparición de los desmosomas que presentan las células de la granulosa y de la teca, así como la degradación de las fibras colágenas, provocada por la fibrinolisis sintetizada por las células de la granulosa. Esta enzima es activada por el plasminógeno, producto de las células de la granulosa (Domínguez y col., 1991).

La desaparición de los desmosomas y los nexos entre las células de la granulosa es consecuencia de la disminución de la concentración de estrógenos en el licor folicular, ya que después del <<pico de LH>>, la capacidad de síntesis de estrógenos por las células de la granulosa disminuye rápidamente, mientras que aumenta la de progesterona (Domínguez y col., 1991).

La síntesis y liberación del plasminógeno es estimulada por las gonadotropinas y la GnRH, las que también regulan la síntesis de un inhibidor de la fibrinólisis sintetizado por las células de la granulosa. La estimulación de la síntesis del plasminógeno por la LH parece estar mediado por las prostaglandinas, principalmente por la prostaglandina E (PGE), ya que si se inhibe su síntesis con indometacina se bloquea la ovulación (Domínguez y col., 1991). La plasmina degrada la colágena de la pared folicular y en consecuencia disminuye su rigidez. La actividad de esta enzima es estimulada directamente por la LH y los efectos de esta hormona sobre el plasminógeno son incrementados por los estrógenos. La colagenasa es producida por los fibroblastos de la teca interna y su actividad es estimulada por el ácido ascórbico y la plasmina. La ovulación se produce 10 a 14 horas después de la liberación preovulatoria de las gonadotropinas; una vez que éste ha alcanzado el tamaño y el grado de diferenciación adecuado, según la especie en estudio (Domínguez y col., 1991; Espey, 1999; Roby y Terranova, 1999).

Luego de la ovulación, la sangre de los vasos sanguíneos de la pared folicular infiltra a los folículos colapsados y resulta en la formación de un cuerpo hemorrágico, el cual se reorganiza para convertirse en cuerpo lúteo. Las células luteinizadas de la granulosa y las células de la teca se dividen de manera acelerada e invaden la cavidad antral. Desde la teca interna los vasos sanguíneos crecen y penetran la masa de células luteales. Si la preñez no ocurre, el cuerpo lúteo degenera. (Yao y Bahr, 1999). Las células de la teca interna de aquellos folículos que van a la atresia y que ya tienen receptores a la LH forman la glándula intersticial (Domínguez, 1997).

El inicio de la atresia parece estar determinado por alteraciones del ovocito, el cual pierde su capacidad para mantener el control metabólico del folículo. Esta alteración es seguida por modificaciones de las células de la granulosa; pierden gradualmente los receptores a las gonadotropinas, disminuye la capacidad de aromatización de los andrógenos y por lo tanto su concentración aumenta dentro y fuera del folículo. La atresia folicular puede ocurrir en cualquier momento del desarrollo folicular (Domínguez y col., 1991; Wong y Adashi, 1999).

Esteroidogénesis

Las hormonas esteroides son sintetizadas en tejidos endocrinos como las gónadas, las adrenales y la placenta; y en sitios extraglandulares que incluyen el cerebro, tejido adiposo, hueso, piel, hígado y numerosos tejidos fetales (Brown, 1999; Hinshelwood, 1999). Los tipos de esteroides producidos y secretados dependerán de la naturaleza de la célula esteroidogénica y de la actividad de los sistemas enzimáticos intrínsecos (Yen y col., 2001). En los ovarios, el colesterol es metabolizado en progestinas, andrógenos y estrógenos; mientras que en las adrenales es transformado en mineralocorticoides, glucocorticoides y gonadocorticoides (progesterona y andrógenos) (Ver anexo 2; Yao y Bahr, 1999).

Las hormonas esteroides tienen las siguientes funciones:

- La progesterona, en la mucosa del útero estimula cambios necesarios para la implantación del embrión, en la glándula mamaria el desarrollo de la capacidad secretora del epitelio y la secreción de la leche, en el cerebro modula el comportamiento sexual (Brown, 1999).
- La testosterona es el precursor en la síntesis de estrógenos (Loza y col., 1985; Wilson, 1991), y en varias especies juega un papel en la regulación de la conducta sexual (Fortman y col., 1992).

- Los estrógenos estimulan el crecimiento de los folículos ováricos, incrementan el flujo uterino, estimulan el crecimiento de las fibras musculares lisas del útero donde se presenta un aumento en la cantidad de proteínas contráctiles e incrementan la excitabilidad uterina, ya que aumentan la frecuencia de los potenciales de acción de las fibras musculares individuales. La administración de estrógenos disminuye la secreción de las gonadotropinas. Los estrógenos tienen también una función importante para promover el estro en los animales a través de un efecto estimulante directo sobre las neuronas hipotalámicas (Loza, 1995).
- Los glucocorticoides regulan el metabolismo y las respuestas al estrés, mientras que los mineralocorticoides regulan la resorción tubular de sodio, secreción de potasio y el volumen del líquido extracelular, entre otros (Yen y col., 2001).

Regulación de la esteroidogénesis

En los ovarios, la síntesis de los estrógenos es regulada por varias hormonas y neurohormonas; cada una estimula o inhibe algunos pasos específicos de la biosíntesis en las células teco-intersticiales, en las células de la granulosa o en ambas (Domínguez y col., 1991).

La LH regula la síntesis de estrógenos por sus efectos sobre la producción de andrógenos en las células tecaes. La gonadotropina estimula selectivamente el complejo enzimático que separa la cadena colateral del colesterol y las actividades de la 17 α hidroxilasa y la C 17-20 desmolasa, las que provocan la conversión de colesterol a pregnenolona, paso limitante en la síntesis de progesterona y por lo tanto de andrógenos. Los efectos de la LH son mimetizados por el AMPc (Domínguez y col., 1991).

Los efectos de la LH sobre la síntesis de estrógenos son amplificados por su liberación pulsátil, ya que la respuesta secretora es regulada tanto por la amplitud como por la frecuencia de los pulsos de la LH. Asimismo, estimula la actividad de la aromatasa en aquellas células de la granulosa que fueron previamente estimuladas por la FSH. En el caso de la rata adulta esto ocurre en la tarde del diestro 2. En los folículos preantrales, la FSH y los estrógenos estimulan los receptores a LH en las células de la granulosa (Domínguez y col., 1991).

Según Hsueh y colaboradores (1983), la LH es la hormona más importante en la regulación de la producción de estrógenos, ya que estimula la síntesis de andrógenos, la de sus propios receptores en las células de la teca (regulación estimuladora o “up regulation”) y la actividad aromatásica en las células de la granulosa. Después del <<pico de LH>>, esta hormona inhibe a sus propios receptores en las células de la granulosa (regulación inhibidora o “down regulation”), lo que resulta en disminución en la síntesis de estrógenos (Domínguez y col., 1991).

La FSH estimula la síntesis de estrógenos por las células de la granulosa, al unirse a su receptor en la membrana celular. El complejo receptor –hormona actúa sobre el sistema de la adenilato ciclasa, induce el aumento de AMPc y estimula la síntesis de la actividad de la aromatasa. Esto explica que los efectos de la FSH sobre la síntesis de estrógenos sea mimetizado por el AMPc. Estudios *in vitro* muestran que existe un lapso de 18 horas entre el estímulo de las células de la granulosa con la FSH y el aumento en la secreción de estrógenos, además que dicho aumento se inhibe al bloquear la síntesis de ARNm y de proteínas. La FSH estimula no sólo la producción de estrógenos desde las células de la granulosa en cada etapa de desarrollo folicular, sino también la síntesis de progesterona por los folículos maduros antes de la ovulación. La gonadotropina no tiene efectos sobre la síntesis de andrógenos en las células tecales (Domínguez y col., 1991).

La acción de la LH sobre la producción de andrógenos en las células de la teca, junto con la acción de la FSH en la síntesis de estrógenos de las células de la

granulosa, forma la base de la teoría de la doble célula doble hormona en el control de la esteroidogénesis en el ovario (Figura 7; Erickson, 1987; Yao y Bahr, 1999).

El número de receptores a FSH en las células de la granulosa es constante durante el ciclo estral de la rata, mientras que los de LH aparecen en D1, aumentan en la tarde del D2 y alcanzan su máximo antes del <<pico de LH>> y no a consecuencia de éste. En la tarde del D2 y la mañana del P, en las células de la granulosa aparecen receptores a prolactina, cuya síntesis es estimulada por la FSH, la LH y la propia prolactina. Las células de la granulosa de los folículos pequeños preantrales también presentan receptores a prolactina (Domínguez y col., 1991).

La prolactina inhibe la actividad de la aromatasa de las células de la granulosa y bloquea los efectos de la FSH sobre las mismas, lo que resulta en disminución de la producción de estrógenos. Además actúa en las células tecaes donde bloquea la síntesis de andrógenos al disminuir la formación de AMPc y la escisión de la cadena colateral de colesterol (Domínguez y col., 1991).

Además de las gonadotropinas y la prolactina, la secreción de estrógenos por los folículos es regulada por otros factores cuyos efectos en general van acoplados a los de la FSH y la LH: a) la GnRH inhibe la síntesis de andrógenos en las células tecaes e impide los efectos estimulantes de la FSH sobre la actividad aromatásica en las células de la granulosa, b) la oxitocina, inhibe la actividad de la 17 α -hidroxilasa y la 20-22 desmolasa, c) el factor de crecimiento epidermal bloquea los efectos de la FSH sobre la aromatasa y la síntesis de receptores a LH en las células de la granulosa, d) la vasopresina y la arginina-vasopresina (secretadas por el cuerpo lúteo), también inhiben la secreción de estrógenos por un mecanismo semejante al de la oxitocina, e) los estrógenos y los corticoides adrenales inhiben la síntesis y secreción de estradiol, al modificar la síntesis andrógenos por las células de la teca. Además los corticoides bloquean el desarrollo de los receptores a la LH, inducidos por la FSH, en las células de la granulosa (Domínguez y col., 1991).

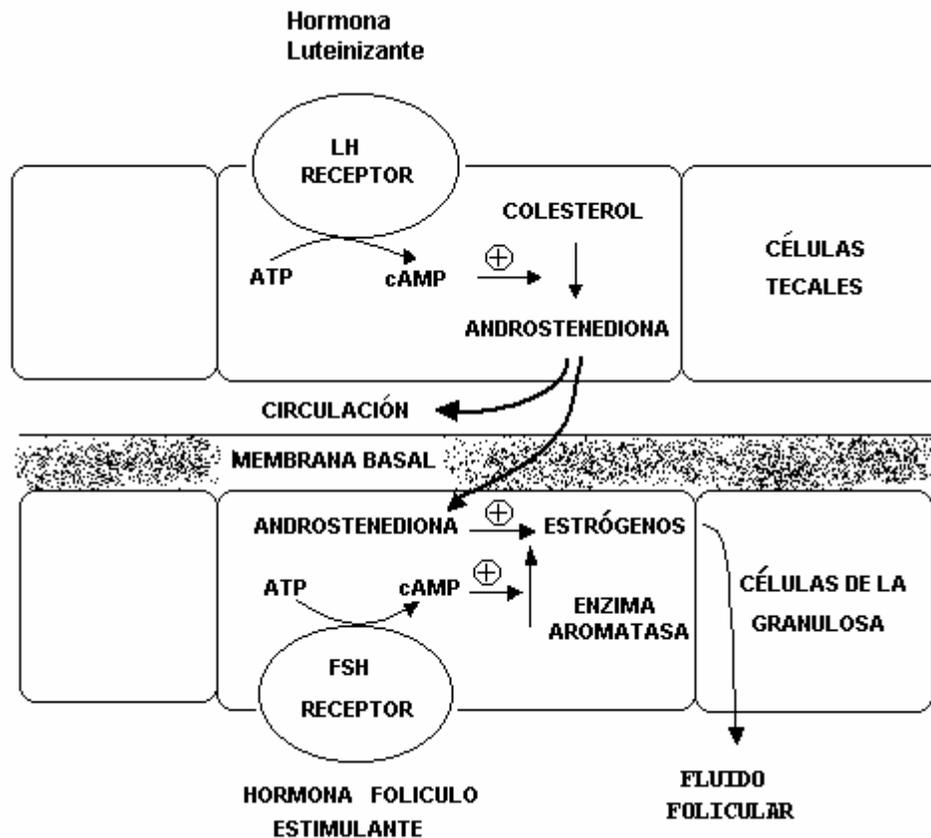


Figura 8. Teoría de la doble célula-doble hormona que explica la estroïdogénesis folicular. La LH se une a receptores específicos en la membrana de las células de la teca y estimula la producción de AMP cíclico (AMPc) y la conversión de colesterol a andrógenos, androstenediona y testosterona. Esos andrógenos se difunden a la circulación y atraviesan la membrana basal hasta llegar al interior de las células de la granulosa. La FSH se une a receptores específicos sobre la membrana de las células de la granulosa y estimula al Adenosin trifosfato (ATP) que sirve para producir el Adenosin monofosfato AMPc, el cual permite que se incremente la actividad de las enzimas aromatasas y la conversión de los andrógenos tecales a estrógenos (Tomada de Yao y Bahr, 1999).

En cambio, la síntesis de estrógenos es regulada de manera estimulante por la noradrenalina y la PGE2. Los efectos de la noradrenalina sobre las células de la granulosa no son directos sino que requieren de la interacción con la FSH o LH. En las células teca la estimulación de los receptores beta provoca el aumento en la síntesis de progesterona y de andrógenos. La PGE2 estimula la síntesis de estrógenos por las células de la granulosa y de progesterona por las células teca que han sido activadas por la FSH (Domínguez y col., 1991).

ASIMETRÍAS MORFOLÓGICAS Y FUNCIONALES

Hay evidencias de que la mayor parte de los órganos endocrinos pares presentan asimetría. El término asimetría funcional hace referencia a las diferentes respuestas que presentan el órgano derecho y el izquierdo ante el mismo estímulo. Tales diferencias entre los órganos derecho e izquierdo, pueden observarse en humanos y animales. También se ponen de manifiesto en condiciones patológicas o cuando los animales son sometidos a algún tipo de experimento (Domínguez y col., 2003).

Algunas de las asimetrías, morfológicas, neuroquímicas y conductuales son distintas entre la hembra y el macho lo que hace suponer que las hormonas sexuales son elementos importantes en el establecimiento de estas diferencias entre el lado izquierdo y el derecho del cerebro (Cruz y col., 2001).

Es bien conocido que el tracto reproductivo de las aves se caracteriza por un desarrollo asimétrico ya que sólo el oviducto y el ovario izquierdo son funcionales. La gónada derecha está reducida a una cuerda celular estrecha localizada en contra de la vena cava inferior. La extirpación del ovario izquierdo resulta en la activación de la gónada derecha (Gerendai y Halász, 1997).

En el murciélago *Taphozous melanopogon melanopogon* la ovulación ocurre predominantemente en el ovario derecho. El ovario contralateral tiene capacidad funcional sólo si el ovario dominante es removido. En la musaraña (*Crocidura russula monacha*), el ovario izquierdo juega un papel dominante sobre el ovario derecho (Domínguez y col., 2003; Gerendai y Halász, 1997).

Existen datos que muestran que el riego sanguíneo que reciben los ovarios es diferente entre uno y otro; las venas sanguíneas del ovario derecho drenan directamente dentro de la vena cava inferior, mientras que las venas del ovario izquierdo usualmente lo hacen dentro de la vena renal izquierda. Asimismo, el ovario derecho se desarrolla antes que el ovario izquierdo (Gerendai y Halász, 1997).

Desde el punto de vista funcional, en la rata el número de ovocitos que libera el ovario izquierdo es mayor que en el derecho (Domínguez y col., 1988) y la síntesis de hormonas esteroides es diferente entre los ovarios, lo cual es más evidente cuando se eliminan otras fuentes de producción de hormonas esteroides, como son las adrenales (Barco y col., 2003; Cruz y col., 2005; Domínguez y col., 2004; Flores y col., 2005).

La extirpación de un ovario se utiliza frecuentemente como una herramienta experimental para analizar la existencia de asimetría entre ellos. En ratas adultas con ovariectomía unilateral, el ovario derecho tiene mayor capacidad ovulatoria que el izquierdo. En estos animales, la sección unilateral o contralateral del nervio vago restaura la ovulación en el ovario izquierdo y no en el derecho. Estos resultados apoyan la existencia de asimetría entre los ovarios y los autores sugieren que el nervio vago participa en forma inhibitoria en los mecanismos neuroendocrinos que regulan la ovulación (Chávez y col., 1987).

La ovariectomía izquierda (ratas con el ovario derecho *in situ*) realizada a las 13:00 h del día del estro resulta en incremento en concentración sérica de testosterona evaluada una hora después de la cirugía, sin que se observen cambios en la concentración sérica de progesterona o estradiol; mientras que, la ovariectomía derecha (ratas con el ovario izquierdo *in situ*) no resulta en cambios en la concentración sérica de las hormonas (Barco y col., 2003).

Cuando las concentraciones séricas de las hormonas esteroides se evalúan 24 horas después de que se realizaron las cirugías, se observa que en las ratas con el ovario derecho *in situ* (ratas con ovariectomía izquierda) se presenta reducción de la concentración de progesterona y testosterona, sin cambios en la de estradiol; mientras que en las ratas con el ovario izquierdo *in situ* (ratas con ovariectomía derecha) hay disminución de la concentración sérica de progesterona, sin cambios en la de testosterona o estradiol (Barco, 2003). Estos resultados muestran que en el día del estro los ovarios secretan testosterona en forma asimétrica, mientras que la

secreción de progesterona o estradiol es simétrica. Asimismo, que los resultados dependen del tiempo que transcurre entre la cirugía y el momento en que se sacrifican los animales.

Los resultados observados en el día del estro son diferentes a los obtenidos cuando las ovariectomías unilaterales se realizan a las 13:00 h del día del proestro y se evalúa la concentración de las hormonas una hora después de la cirugía. Cuando se extirpa el ovario izquierdo (ovario derecho *in situ*) se observa disminución en la concentración de testosterona y estradiol, sin modificaciones en la concentración sérica de progesterona; mientras que, la extirpación del ovario derecho (ovario izquierdo *in situ*), resulta en aumento en la concentración sérica de progesterona y estradiol, sin cambios en la de testosterona (Cruz y col., 2005; Flores y col., 2005, 2006).

Para explicar las diferencias observadas en las capacidades funcionales del ovario derecho e izquierdo (número de ovocitos liberados y secreción de hormonas) se ha propuesto que ellas se deben al tipo de información nerviosa que recibe cada ovario (Ver Anexo 3: Burden, 1978; Dees y col, 1986; Domínguez y Riboni, 1971; Gerendai y Halász, 1997; Gerendai y col., 1998; Gilbert y col., 1980; Kannisto y col., 1986; Klein y Burden, 1980, 1988; Mitchel, 1988). Ello implica que las funciones de los ovarios son reguladas por las hormonas tróficas secretadas por la hipófisis, cuyas acciones a nivel periférico son moduladas por la inervación que recibe la glándula (Barco y col. 2003; Burden y Lawrence, 1977; Chávez y col. 1989; Chávez y Domínguez, 1994; De Bortoli y col., 1998, 2000, 2002; Delarue y col. 2001; Domínguez y col. 2003, 2004; Domínguez-González y col., 1998; Galvez y col. 1999; Gerendai y col. 2000).

La existencia de asimetría en las adrenales es bien conocida. En la rata, la glándula izquierda pesa más que la derecha (Gerendai y Halász, 1997). Lo mismo ocurre en el cobayo. Algunos estudios clínicos en humanos indican que la presencia de alteraciones morfofuncionales las que son diferentes en las adrenales derecha e

izquierda. Así, los tumores que se acompañan de hiperaldosteronismo son más frecuentes en la adrenal izquierda que en la derecha, mientras que los tumores adrenales que resultan en la aparición del síndrome de Cushing son más frecuentes en la adrenal derecha. La inervación de las adrenales participa en la regulación de sus funciones (Ver anexo 3; Gerendai y Halász, 1997).

RELACIONES FUNCIONALES ENTRE LOS OVARIOS Y LAS ADRENALES

Jacobs y Pepler (1980) mostraron que la adrenalectomía bilateral a ratas hembra resulta en disminución del número de ovocitos liberados, cuantificados 30 días después de la intervención quirúrgica. Este resultado pone de manifiesto que las adrenales tienen un papel de tipo estimulador sobre la liberación de los ovocitos por parte de los ovarios.

La adrenalectomía bilateral realizada a las 13:00 h del día del estro y evaluada una hora después de la cirugía resulta en disminución de la concentración sérica de progesterona e incremento en la de testosterona y estradiol. Si a los animales adrenalectomizados se les extirpa el ovario izquierdo (ovario derecho *in situ*) se observa disminución en la concentración sérica de progesterona y testosterona, sin cambios en la concentración sérica de estradiol. En cambio, si se les extirpa el ovario derecho (ovario izquierdo *in situ*) se presenta disminución en la concentración sérica de progesterona, pero incremento en la concentración sérica de testosterona; mientras que la de estradiol no se altera. Estos resultados muestran que las adrenales en el día del estro contribuyen de manera importante con concentraciones de progesterona a la circulación (Barco y col., 2003).

En la rata adrenalectomizada y hemiovariectomizada, 24 horas después de efectuada la cirugía, el ovario izquierdo secreta más testosterona y estradiol que el ovario derecho (Cruz y col., 2001).

En los animales castrados en la tarde del día del proestro sacrificados una hora después de la cirugía, se observó aumento en la concentración de progesterona y disminución de la de testosterona y estradiol. A diferencia de ello, la adrenalectomía bilateral resultó en disminución de la concentración sérica de progesterona, sin cambios en la concentración de testosterona o estradiol. Estos resultados nos llevan a sugerir que en el día del proestro, las adrenales son la principal fuente de progesterona que llega a la circulación, mientras que los ovarios son quienes sintetizan testosterona y estradiol (Cruz y col., 2005; Flores y col., 2005, 2006).

La adrenalectomía bilateral en las ratas con hemiovariectomía izquierda o derecha, indujo disminución en la concentración de progesterona respecto a la del grupo de animales hemiovariectomizados. Estos resultados apoyaron la idea de que en el día del proestro, la secreción de progesterona proviene principalmente de las adrenales (Flores y col., 2005).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mayoría de los estudios realizados sobre los mecanismos de adaptación de un animal a la falta de un ovario, se refieren a cambios agudos (una hora) o cambios crónicos (15-30 días). En estos últimos en general no se tomó en cuenta que los mecanismos involucrados en la regulación de la secreción de hormonas esteroides y la ovulación, varían durante el ciclo estral. En general, los estudios realizados sobre las interacciones de los ovarios y las adrenales sobre la secreción de hormonas esteroides también se han realizado en experimentos a largo plazo.

Por ello, en el presente estudio se decidió analizar si los cambios observados en la concentración hormonal en animales con ovariectomía unilateral descritas anteriormente, se mantienen más allá de la hora y antes de que se hayan establecido todos los mecanismos de compensación que ocurren cuando los animales son estudiados después de 15 días de haber sido tratados. Por lo que se decidió analizar los cambios en las concentraciones hormonales 24 horas después de realizados los diversos tratamientos experimentales, sólo en el día del proestro, ya que de esa manera podemos analizar no sólo lo que sucede con la secreción hormonal, sino también con la ovulación.

HIPÓTESIS

Dado que existe una relación funcional entre los ovarios y las adrenales en la regulación de las funciones de los ovarios (secreción de hormonas y ovulación), y que en el animal con extirpación unilateral de un ovario o una adrenal se producen cambios en los mecanismos neuroendocrinos que regulan las funciones de las glándulas, entonces las relaciones funcionales entre los ovarios y las adrenales en los animales con extirpación de una gónada o una adrenal dependerán del ovario o adrenal remanente, tanto en la secreción hormonal como a la capacidad ovulatoria.

OBJETIVO GENERAL:

Estudiar los efectos de la extirpación uni o bilateral de los ovarios o de las adrenales realizadas en el día del proestro sobre la ovulación y la concentración sérica de progesterona, testosterona y 17 β -estradiol.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- En ratas con ovariectomía uni o bilateral llevadas a cabo en el día del proestro, cuantificar las concentraciones séricas de progesterona, testosterona y 17- β estradiol y la ovulación en el día del estro.
- En ratas con adrenalectomía uni o bilateral realizadas en el día del proestro, cuantificar las concentraciones séricas de progesterona, testosterona y 17- β estradiol y la ovulación en el día del estro.
- En ratas adrenalectomizadas a las que se les realiza la ovariectomía unilateral en el día del proestro cuantificar las concentraciones séricas de progesterona, testosterona y 17- β estradiol y la ovulación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron ratas hembra adultas vírgenes (200 a 280 g) de la cepa CIIZ-V, mantenidas en condiciones controladas de iluminación, 14 horas de luz y 10 horas de oscuridad (luces encendidas de 5:00 a 19:00 h), con libre acceso al agua y al alimento (Purina). A los animales se les tomó el frotis vaginal diariamente, los cuales se tiñeron con la técnica de hematoxilina-eosina y se analizaron por medio del microscopio electrónico. Sólo se utilizaron aquellos animales que presentaron, al menos, dos ciclos consecutivos de cuatro días. A las 13:00 horas del día del proestro los animales fueron asignados a alguno de los siguientes grupos experimentales y se sacrificaron 24 horas después de la intervención quirúrgica (13:00 h).

Grupos experimentales: (10 animales en cada grupo):

Testigo absoluto: Ratas cíclicas intactas se sacrificaron a las 13:00 horas del día del estro.

Efectos de la anestesia: Con el fin de analizar los efectos provocados por la anestesia sobre las concentraciones séricas de las hormonas esteroides y la ovulación, un grupo de ratas fue anestesiado con éter durante 8 a 10 minutos, que es el tiempo que se necesita para realizar cualquiera de las operaciones quirúrgicas.

Efectos de la perforación del peritoneo (operación falsa): Para estudiar los efectos que provoca la incisión de la piel, el músculo y el peritoneo (PP), las ratas fueron anestesiadas y se les realizó una incisión en el dorso (aproximadamente 2 cm. por debajo de la última costilla) en el lado izquierdo (PPI), derecho (PPD) o bilateral (PPB) atravesando la piel, el músculo y el peritoneo. Una vez terminada la operación, se cerró la piel con una grapa.

Efectos de la ovariectomía unilateral: Con el propósito de analizar los efectos de la extirpación de un ovario sobre las concentraciones plasmáticas de las hormonas esteroides y la ovulación, a ratas en las mismas condiciones experimentales que el grupo con PP se les ligó el pedículo ovárico y extirpó el ovario izquierdo (Hovx-I, ovario derecho *in situ*) o el ovario derecho (Hovx-D, ovario izquierdo *in situ*).

Efectos de la ovariectomía bilateral: A fin de conocer la contribución de los ovarios a la concentración de progesterona, testosterona o estradiol en la circulación, a ratas en las mismas condiciones experimentales que el grupo con PP se les ligó el pedículo ovárico y extirparon ambos ovarios (Castración, CAS).

Efectos de la adrenalectomía unilateral: Con el propósito de analizar los efectos de la extirpación de una adrenal sobre las concentraciones plasmáticas de las hormonas esteroides y la ovulación, a ratas en las mismas condiciones experimentales que el grupo con PP se les extirpó la adrenal izquierda (ADX-I, adrenal derecha *in situ*) o la adrenal derecha (ADX-D, adrenal izquierda *in situ*).

Efectos de la adrenalectomía bilateral: A fin de conocer la contribución de las adrenales a la concentración de progesterona, testosterona o estradiol en la circulación, a ratas en las mismas condiciones experimentales que el grupo con PP se les extirparon ambas adrenales (ADX-B).

Efectos de la adrenalectomía bilateral en animales con ovariectomía unilateral: A fin de conocer la ovulación y la capacidad secretora de uno u otro ovario, se utilizaron animales a los cuales se les extirparon ambas adrenales y enseguida se realizó la ovariectomía unilateral (Adx-B + Hovx).

Procedimiento de autopsia:

Todos los animales fueron sacrificados por decapitación en el día del estro a las 13:00 h. Se colectó la sangre del tronco y se mantuvo a temperatura ambiente por 30 minutos, se le centrifugó a 3000 rpm durante 15 minutos, se separó el suero del botón celular y se almacenó a -20° C, hasta que la cuantificación de progesterona, testosterona y 17β -estradiol.

En los oviductos (izquierdo y derecho) se verificó la presencia de ovocitos y se les contó con la ayuda de un microscopio estereoscópico. Los resultados del número de ovocitos se expresaron como los correspondientes a cada ovario o como totales (los liberados por el ovario izquierdo más los del derecho).

Se disecaron los ovarios, el útero y las adrenales y se pesaron en balanza de precisión. El peso de los órganos se expresó en miligramos por 100 gramos de peso corporal (mg/100g PC).

Cuantificación de hormonas esteroideas en suero:

La cuantificación de progesterona, testosterona y estradiol se realizó por radioinmunoanálisis de fase sólida, para lo cual se utilizó un estuche (Coat-A-Count, USA), que consiste de tubos de polipropileno impregnados con anticuerpos de coneja, viales de hormona marcada (125 I-Progesterona, 125 I-Testosterona y 125 I-Estradiol) y calibradores para la realización de la curva patrón (Progesterona: 0.1, 0.5, 2, 10, 20 y 40 *ng/ml*; Testosterona: 100, 200, 500, 1000, 2000, 4000, 8000 *pg/ml*; Estradiol: 10, 20, 50, 150, 250, 500 *pg/ml*). A cada tubo se le adicionaron 100 μ l de suero problema, mas 1000 μ l de la hormona marcada, todos los tubos se agitaron y se incubaron a temperatura ambiente durante tres horas. Posteriormente se decantó el sobrenadante de cada tubo, se secaron las paredes del mismo y se colocaron en un contador de centelleo gama para su análisis. La

concentración de la progesterona se expresa en *ng/ml* y la de testosterona y estradiol en *pg/ml* de suero.

Análisis Estadístico:

El número de ovocitos liberados fue analizado por la prueba de Kruskal-Wallis, seguida de la prueba “U” de Mann-Whitney. La tasa de animales ovulantes definida como el número de animales que ovulan/número total de animales tratados, fue analizada por la prueba de probabilidad exacta de Fisher. Los resultados de las concentraciones de progesterona, testosterona, estradiol en suero y el peso de los órganos se analizaron por la prueba de análisis de varianza múltiple (ANDEVA), seguida de la prueba de Tukey. Cuando fue necesario comparar los resultados de dos grupos se utilizó la prueba “t” de Student. En todos los casos, se consideraron significativas aquellas diferencias en las cuales la probabilidad fue menor o igual al 5%.

RESULTADOS

Efectos de la anestesia o la perforación del peritoneo:

La anestesia con éter o la perforación del peritoneo, unilateral o bilateral, en la tarde del día del proestro no resultó en cambios en la concentración sérica P_4 o E_2 (Fig. 9). La concentración de testosterona estuvo por debajo de la sensibilidad del método. No se observaron diferencias significativas en la tasa de animales ovulantes o en el número de ovocitos liberados (Tabla 1). En los animales sometidos a la PP derecha, el peso del útero fue mayor que en los animales intactos o sometidos a anestesia. No se observaron otras diferencias significativas en el peso de los órganos (Tabla 2).

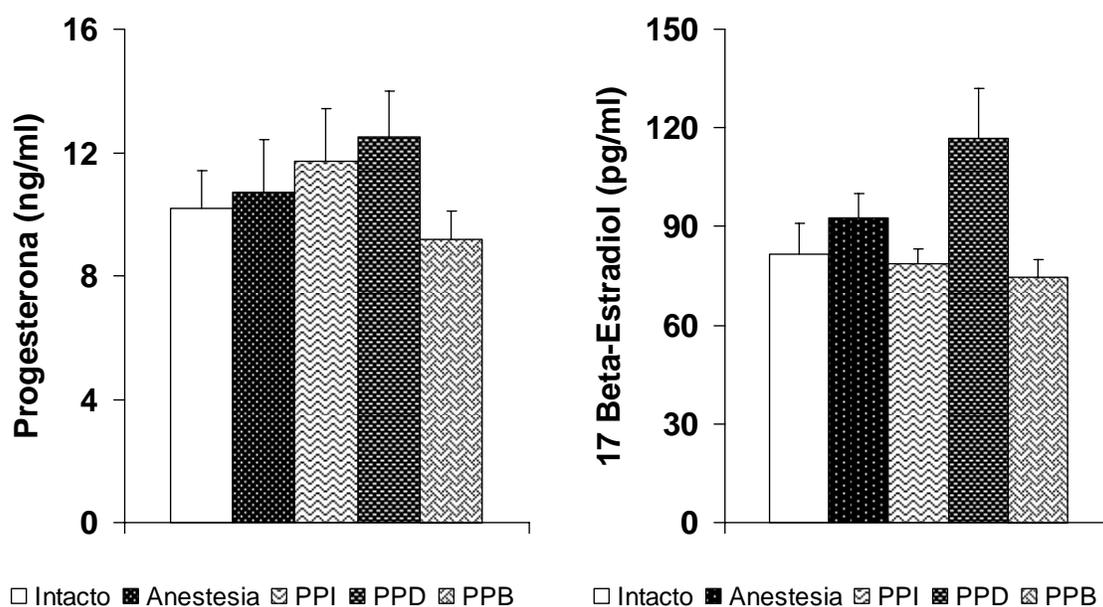


Figura 9. Media \pm e.e.m. de la concentración sérica de progesterona y 17- β estradiol en animales intactos, sometidos a anestesia, perforación del peritoneo del lado izquierdo (PPI), perforación del peritoneo del lado derecho (PPD) o perforación del peritoneo bilateral (PPB) realizada a las 13:00 h del proestro y sacrificados 24 horas después de la cirugía.

Tabla 1: Tasa de animales ovulantes (número de animales ovulantes/número total de animales tratados) y media \pm e.e.m. del número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo y el ovario derecho en animales intactos, sometidos a anestesia, a perforación del peritoneo del lado izquierdo (PPI), del lado derecho (PPD) o bilateral (PPB) a las 13:00 h del proestro y sacrificados a las 24 horas después de la cirugía.

Grupos	Tasa de animales ovulantes	Número de ovocitos liberados
Intacto	9/10	8.6 \pm 1.2
Anestesia	8/10	7.0 \pm 1.2
PPI	10/10	10.1 \pm 1.1
PPD	8/10	9.4 \pm 1.0
PPB	11/12	8.9 \pm 1.3

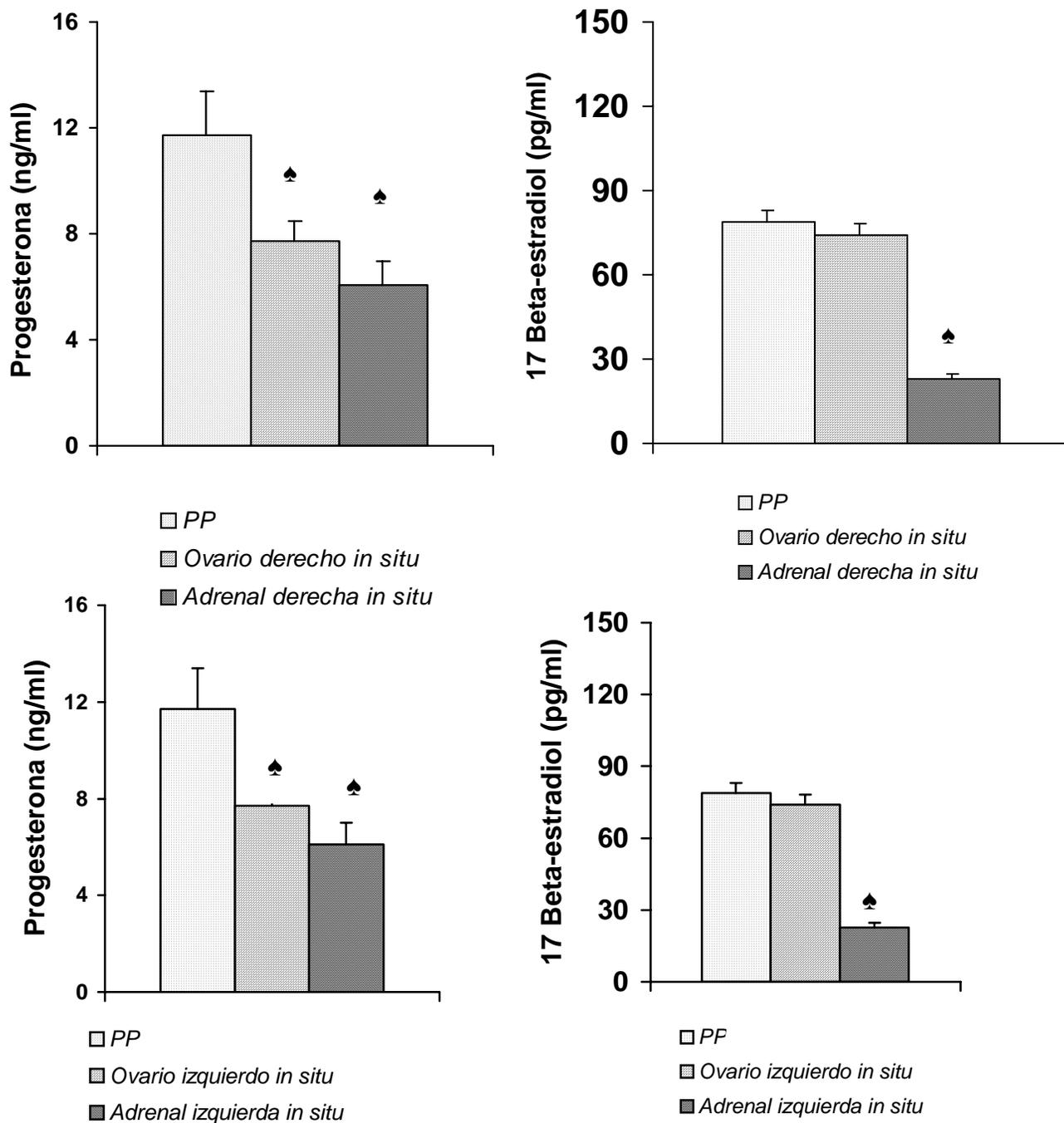
Tabla 2. Media \pm e.e.m. del peso de los órganos ((mg/100 g PC) de animales intactos, sometidos a anestesia, a perforación del peritoneo del lado izquierdo (PPI), del lado derecho (PPD) o bilateral (PPB) a las 13:00 h del proestro y sacrificados 24 horas después de la cirugía.

Grupos	n	Ovarios	Útero	n	Adrenales
Intacto	10	26.9 \pm 2.4	141.3 \pm 8.0	8	23.3 \pm 2.7
Anestesia	10	27.6 \pm 2.8	137.9 \pm 11.6	9	23.4 \pm 1.9
PPI	10	26.5 \pm 1.7	149.7 \pm 9.1	9	20.3 \pm 1.5
PPD	10	31.3 \pm 2.3	166.2 \pm 10.5 ♠	9	26.5 \pm 1.5
PPB	12	32.5 \pm 1.3	154.4 \pm 5.5	12	26.0 \pm 1.1

♠ $p < 0.05$ vs grupo intacto o con anestesia (Prueba de "t" de Student).

Efectos de la ovariectomía o la adrenalectomía unilateral:

La ovariectomía y la adrenalectomía unilaterales resultaron en una menor concentración de P_4 que en los animales con PP. La extirpación de la adrenal izquierda o la derecha resultó en una menor concentración de estradiol que en el grupo con PP (Fig. 10). La concentración de testosterona fue mayor en los animales a los que se extirpó el ovario derecho (OI *in situ*: 16.0 \pm 4.0 vs. PPD; <2.0 pg/ml, $p < 0.05$).



♣ $p < 0.05$ respecto al grupo con PP (Prueba de "t" de Student).

Figura 10. Media \pm e.e.m. de la concentración sérica de progesterona y 17- β estradiol en animales con perforación unilateral del peritoneo (PP), ovariectomía izquierda (ovario derecha *in situ*), adrenalectomía izquierda (adrenal derecha *in situ*), ovariectomía derecha (ovario izquierdo *in situ*) o adrenalectomía derecha (adrenal izquierda *in situ*) a las 13:00 h del proestro y sacrificados 24 horas después de la cirugía.

La extirpación de las glándulas izquierdas o derechas no modificó la tasa de animales ovulantes, ni el número de ovocitos liberados respecto a la del grupo con PP (Tabla 3).

Tabla 3: Tasa de animales ovulantes (número de animales ovulantes/número total de animales tratados) y media \pm e.e.m. del número de ovocitos liberados por los ovarios de los animales con perforación unilateral del peritoneo (PP), ovariectomía izquierda (ovario derecho *in situ*), adrenalectomía izquierda (adrenal derecha *in situ*), ovariectomía derecha (ovario izquierdo *in situ*) o adrenalectomía derecha (adrenal izquierda *in situ*) a las 13:00 h del proestro y sacrificados 24 horas después de la cirugía.

Grupos	Tasa de animales ovulantes	Número de ovocitos liberados por el ovario <i>in situ</i>	Número de ovocitos liberados por ambos ovarios
PP	10/10	4.8 \pm 0.8	10.1 \pm 1.1
Ovario derecho <i>in situ</i>	9/10	7.1 \pm 1.2	-----
Adrenal derecha <i>in situ</i>	8/10	-----	8.6 \pm 1.4
PP	8/10	5.4 \pm 0.6	9.4 \pm 1.0
Ovario izquierdo <i>in situ</i>	10/10	5.1 \pm 0.6	-----
Adrenal izquierda <i>in situ</i>	9/10	-----	9.3 \pm 1.3

La extirpación de las glándulas izquierdas (ovarios o adrenales), no resultó en cambios en el peso de los órganos respecto al de los animales con PP. Por el contrario, la eliminación de las glándulas derechas resultó en disminución del peso del ovario izquierdo y del útero respecto al observado en los animales con PP (Tabla 4).

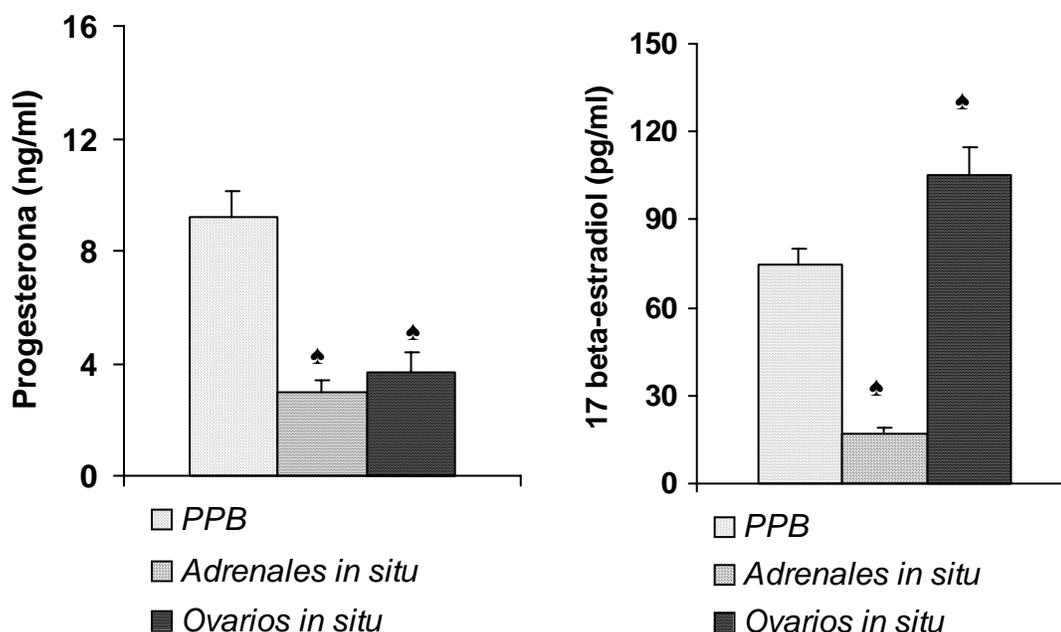
Tabla 4. Media \pm e.e.m. del peso de los órganos (mg/100 g PC) en animales con perforación unilateral del peritoneo (PP), ovariectomía izquierda (ovario derecho *in situ*), adrenalectomía izquierda (adrenal derecha *in situ*), ovariectomía derecha (ovario izquierdo *in situ*) o adrenalectomía derecha (adrenal izquierda *in situ*) a las 13:00 h del proestro y sacrificados 24 horas después de la cirugía.

GRUPOS	n	Ovario	Útero	Adrenal
PP	10	13.2 \pm 0.9	149.7 \pm 9.1	9.7 \pm 1.0
Ovario derecho <i>in situ</i>	10	13.3 \pm 1.3	132.9 \pm 4.9	10.5 \pm 1.0
Adrenal derecha <i>in situ</i>	10	13.6 \pm 1.0	141.4 \pm 4.8	11.9 \pm 0.8
PP	10	15.9 \pm 1.4	166.2 \pm 10.5	13.0 \pm 0.6
Ovario izquierdo <i>in situ</i>	10	12.5 \pm 1.0	137.9 \pm 8.1 ♠	11.2 \pm 0.9
Adrenal izquierda <i>in situ</i>	10	11.8 \pm 0.5 ♠	138.9 \pm 5.5 ♠	12.7 \pm 0.5

♠ p<0.001 respecto al grupo con PP (Prueba de "t" de Student).

Efectos de la ovariectomía o la adrenalectomía bilateral:

La ovariectomía bilateral (CAS) resultó en disminución de la concentración de P₄ y de E₂ respecto a la del grupo con PPB. La adrenalectomía bilateral (ADX-B) resultó en una menor concentración de P₄, y un aumento en la de E₂ (Fig. 11). La concentración de testosterona fue mayor en los animales sometidos a CAS o a ADX-B que en los animales con PPB (CAS: 3.6 \pm 1.9 vs. <2.0 pg/ml, p<0.05; ADX-B: 3.8 \pm 2.1 vs. <2.0 pg/ml, p<0.05).



* $p < 0.05$ respecto a la del grupo con PPB. (Prueba de "t" de Student)

Figura 11. Efectos de la castración (adrenales *in situ*) o de la adrenalectomía bilateral (ovarios *in situ*) realizada a las 13:00 h del proestro, sobre la concentración sérica de progesterona y 17- β estradiol en animales sacrificados 24 horas después de la cirugía.

La falta de adrenales (ADX-B) resultó en disminución de la tasa de animales ovulantes, sin alterar el número de ovocitos liberados por animal ovulante respecto a la del grupo con PPB (Tabla 5).

Tabla 5: Tasa de animales ovulantes (número de animales ovulantes/número total de animales tratados) y media \pm e.e.m. del número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo y el ovario derecho en animales con perforación bilateral del peritoneo (PPB) o con adrenalectomía bilateral (ADX-B; ovarios *in situ*) a las 13:00 del proestro y sacrificados 24 horas después de la cirugía.

GRUPOS	Tasa de animales ovulantes	Número de ovocitos liberados
PPB	11/12	8.9 \pm 1.3
ADX-B (ovarios <i>in situ</i>)	4/10 [*]	7.0 \pm 2.0

^{*} $p < 0.05$ respecto a los animales con PPB (Prueba de Fisher).

La eliminación de los ovarios no modificó el peso de los órganos respecto al observado en animales con PPB. En cambio, la extirpación de las adrenales resultó en disminución del peso de los ovarios respecto al de los animales con PPB (Tabla 6).

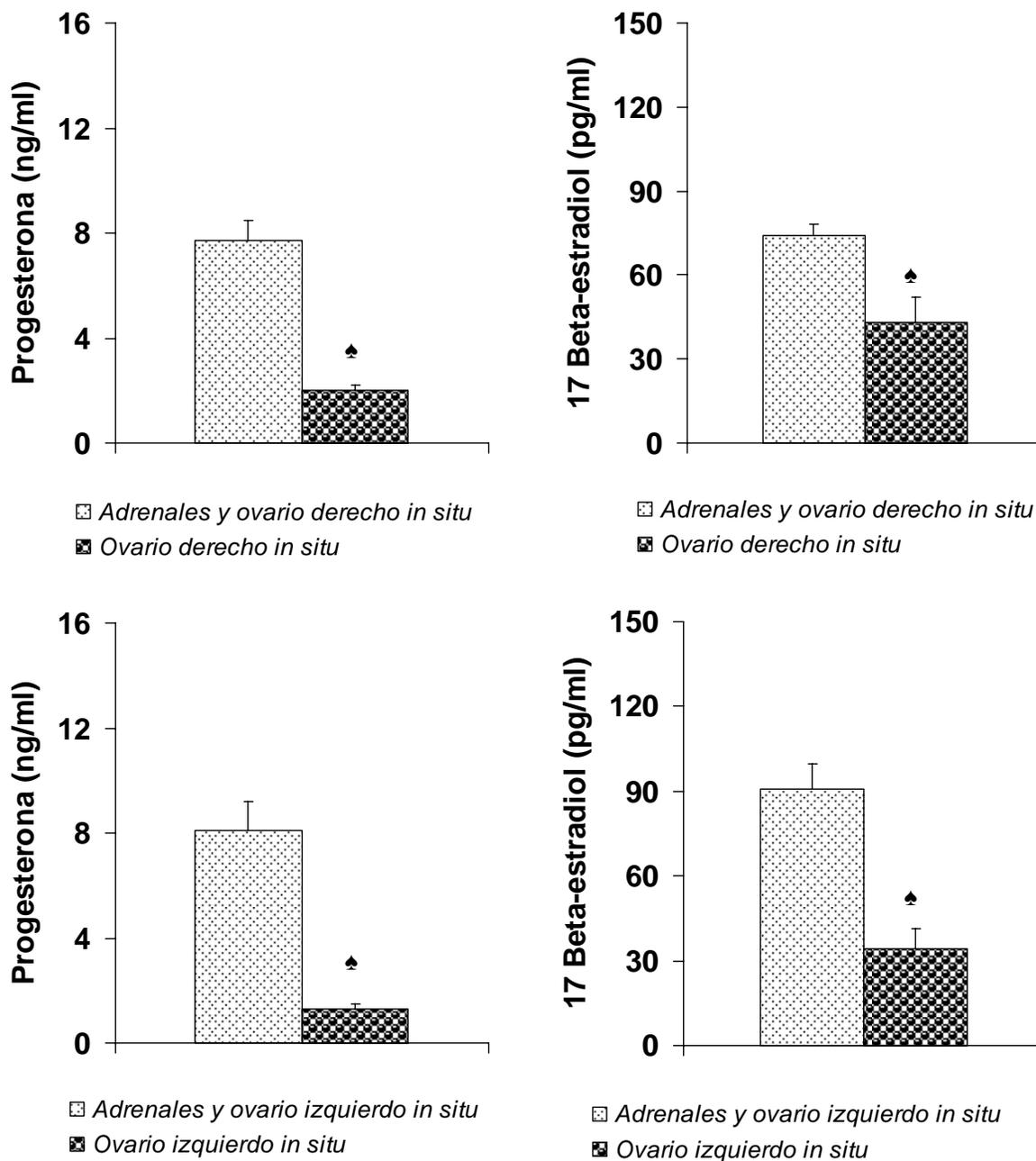
Tabla 6. Media \pm e.e.m. del peso de los órganos (mg/100 g PC) en animales a los que se les eliminó los ovarios (CAS; adrenales *in situ*) o las adrenales (ADX-B; ovarios *in situ*) a las 13:00 h del proestro y fueron sacrificados 24 horas después de la cirugía.

Grupos	n	Ovarios	Útero	Adrenales
PPB	12	32.5 \pm 1.3	154 \pm 5.5	26.0 \pm 1.1
CAS	10	-----	147 \pm 5.0	28.7 \pm 1.6
ADX-B	10	25.3 \pm 1.4 [♣]	152 \pm 7.1	-----

♣ p<0.05 vs. animales con PPB (Prueba de "t" de Student).

Efectos de la adrenalectomía en los animales con ovariectomía unilateral

La falta de adrenales en los animales con ovariectomía unilateral resultó en disminución de la concentración sérica de P₄ y E₂ respecto a la del grupo con ovariectomía unilateral (Fig. 12). En los animales adrenalectomizados, la extirpación del ovario izquierdo (ADX-B + Hovx-I; ovario derecho *in situ*) resultó en aumento en la concentración sérica de testosterona (52.8 \pm 8.9 vs. <2.0pg/ml, p<0.05); mientras que, si se elimina el ovario derecho (ADX-B + Hovx-D; ovario izquierdo *in situ*) disminuye dicha concentración respecto a los animales con ovariectomía derecha (<2.0 vs 16.0 \pm 4.0 pg/ml).



* $p < 0.05$ respecto al grupo con Hovx (Prueba "t" de Student)

Figura 12. Efectos de la adrenalectomía bilateral y hemiovariectomía izquierda (ovario derecho *in situ*) y adrenalectomía bilateral y hemiovariectomía derecha (ovario izquierdo *in situ*) realizada a las 13:00 h del proestro sobre la concentración sérica de progesterona y 17- β estradiol a las 24 horas después de la cirugía.

La tasa de animales ovulantes y en el número de ovocitos liberados por animal ovulante en los animales adrenalectomizados que mantuvieron el ovario derecho *in situ* fue menor que la del grupo con ovariectomía unilateral. Cuando se mantiene el ovario izquierdo *in situ* en los animales adrenalectomizados disminuyó la tasa de animales ovulantes y no se modificó el número de ovocitos liberados (Tabla 7).

Tabla 7: Tasa de animales ovulantes (número de animales ovulantes/número total de animales tratados) y media \pm e.e.m. del número de ovocitos liberados por el ovario remanente en animales con adrenalectomía bilateral y ovariectomía izquierda (ADX-B + Hovx-I; ovario derecho *in situ*) o adrenalectomía bilateral y ovariectomía derecha (ADX-B + Hovx-D; ovario izquierdo *in situ*) realizada a las 13:00 h del proestro y sacrificados 24 horas después.

Grupos	Ovario <i>in situ</i>	Tasa de animales ovulantes	Número de ovocitos liberados
Hovx-I	Derecho	9/10	7.1 \pm 1.2
ADX-B+Hovx-I	Derecho	3/10 [♠]	3.3 \pm 0.9 ^b
Hovx-D	Izquierdo	10/10	5.1 \pm 0.6
ADX-B+Hovx-D	Izquierdo	1/10 [♠]	5.0

[♠] p<0.05 vs grupo con Hovx-I o con Hovx-D, respectivamente (Prueba de Fisher). ^b p<0.05 vs grupo Hovx-I (Prueba de Kruskal-Wallis seguida de "U" Mann-Whitney).

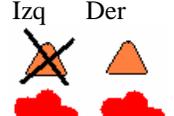
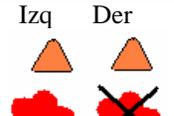
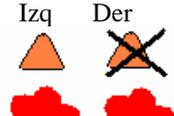
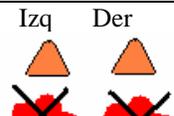
La extirpación del ovario izquierdo en los animales adrenalectomizados (ovario derecho *in situ*) resultó en un mayor peso del útero que en el grupo con ovariectomía unilateral; cuando se eliminó el ovario derecho en los animales adrenalectomizados (ovario izquierdo *in situ*) no se presentó cambios respecto al de los animales con ovariectomía unilateral (Tabla 8).

Tabla 8. Media \pm e.e.m. del peso de los órganos (mg/100 g PC) en animales con adrenalectomía bilateral y hemicastración izquierda o derecha (ADX-B + Hovx-I; Ovario derecho *in situ* o ADX-B + Hovx-D; Ovario izquierdo *in situ*) realizada a las 13:00 h del proestro y sacrificados 24 horas después de la cirugía.

Grupos	n	Ovario <i>in situ</i>	Útero
Hovx-I (Ovario derecho <i>in situ</i>)	10	13.3 \pm 1.3	132.9 \pm 4.9
ADX-B + Hovx- I (Ovario derecho <i>in situ</i>)	10	12.8 \pm 0.7	154.1 \pm 4.7 [♠]
Hovx-D (Ovario izquierdo <i>in situ</i>)	10	12.5 \pm 1.0	137.9 \pm 8.0
ADX-B + Hovx-D (Ovario izquierdo <i>in situ</i>)	11	13.4 \pm 1.5	158.5 \pm 11.6

[♠] p<0.02 respecto a los animales con Hovx (Prueba "t" de Student).

CUADRO DE RESULTADOS

GRUPOS	P ₄	T	E ₂	TAO	# ovocitos	Peso de Ovarios	Peso de Útero	Peso de Adrenales
INTACTO	-	-	-	-	-	-	-	-
ANESTESIA	--	--	--	--	--	--	--	--
PPB	--	--	--	--	--	--	--	--
PPI	--	--	--	--	--	--	--	--
PPD	--	--	--	--	--	--	↑	--
Izq 	↓	--	--	--	--	--	--	--
Izq 	↓	--	↓	--	--	--	--	--
Izq 	↓	↑	--	--	--	--	↓	--
Izq 	↓	--	↓	--	--	↓	↓	--
Izq 	↓	↑	↓	↓	--	--	--	--
Izq 	↓	↑	↑	↓	--	↓	--	--
Izq 	↓	↑	↓	↓	↓	--	↑	--
Izq 	↓	↑	↓	↓	--	--	--	--

En el cuadro de resultados obtenidos en cada cirugía las líneas (--) indica que no hubo diferencias, la flecha hacia arriba (↑) hacia abajo (↓) indican aumento o disminución en el parámetro comparado con su correspondiente grupo testigo.

DISCUSION

Los resultados obtenidos en este estudio indican que en el día del proestro, la asimetría observada en la capacidad de secreción de progesterona y estradiol por las ratas con ovariectomía o adrenalectomía uni o bilateral, no se mantiene cuando los resultados se evalúan 24 horas después de la cirugía. Contrario a ello, cuando se evalúa la concentración sérica de testosterona en los animales con ovariectomía unilateral, con o sin adrenalectomía, se mantiene la asimetría y este depende de la gónada *in situ*. El ovario derecho secreta mayor cantidad de testosterona que el ovario izquierdo.

Los animales que fueron sometidos a anestesia o a la perforación del peritoneo (unilateral o bilateral) en el día del proestro y que fueron sacrificados 24 horas después de la cirugía, no presentaron cambios en los parámetros que fueron cuantificados en este estudio, respecto a la de los animales intactos. Estos resultados difieren de lo reportado previamente (Cruz y col.; 2005, Flores y col., 2005, 2006) donde mostramos que los efectos agudos de la anestesia y la perforación del peritoneo (uni o bilateral) realizadas en animales en el día del proestro resultaron en modificaciones en la concentración de las hormonas esteroides que dependieron del lado y de la hormona que se analizó. Dado que éstas no se observaron en los animales sacrificados 24 horas después de la cirugía, suponemos que los mecanismos de compensación funcionaron normalmente en las 24 horas siguientes a la cirugía o la anestesia.

Nuestros resultados son congruentes con lo observado por Shors y col. (1999), quienes describen que hay factores estresantes que resultan en alteraciones en los mecanismos neuroendocrinos que regulan la secreción de las hormonas sólo a corto plazo. El hecho de que a las 24 horas no se observen dichos cambios implicaría que ya se llevó a cabo un reajuste de dichos mecanismos neuroendócrinos.

Los resultados de este estudio mostraron que los ovarios aportan concentraciones similares de progesterona y estradiol a la circulación; mientras que su capacidad de secretar testosterona es asimétrica; el ovario derecho secreta más testosterona que el ovario izquierdo. Estos resultados son diferentes a lo reportado previamente (Cruz y col., 2006; Flores y col. 2005, 2006), ya que se observó que una hora después de la cirugía, la ovariectomía izquierda resulta en disminución de la concentración sérica de testosterona y estradiol, sin cambios en la concentración de progesterona; sin embargo, cuando eliminó el ovario derecho observó aumento en las concentraciones de progesterona y estradiol, sin alteraciones en la concentración sérica de la testosterona. Por ende, cuando los resultados son evaluados a una hora después de la cirugía, la respuesta que presenta la gónada remanente es de tipo asimétrico y depende de la hormona que se cuantifica. Esta respuesta asimétrica deja de existir cuando la progesterona y el estradiol son evaluados a las 24 horas del tratamiento experimental.

La diferencia puede atribuirse a que los cambios que se presentan una hora después de la cirugía no pueden ser explicados sólo por respuestas hormonales sino que también estaría involucrada la participación de la inervación extrínseca a los ovarios. Algunas de las neuronas en el ovario de la rata son catecolaminérgicas y otras inmuno-reactivas al neuropéptido Y (NPY). Algunos de los neurotransmisores que llegan al ovario (noradrenalina y péptido intestinal vasoactivo (VIP), vía inervación extrínseca de la glándula están involucrados en la regulación de la esteroidogénesis ovárica (Dissen y Ojeda, 1999). Así, noradrenalina y VIP estimulan la síntesis de progesterona, mientras que VIP estimula la de estrógenos (Burden, 1985; Dees y col., 1986; Dissen y Ojeda, 1999; Domínguez y col., 2003).

La respuesta asimétrica en la secreción de progesterona nuevamente desaparece cuando la concentración de la hormona se evaluó 24 horas después de la cirugía. Además, cuando falta una adrenal los ovarios responden secretando concentraciones similares de estradiol y testosterona. Previamente mostramos (Cruz y col., 2005, Flores y col., 2005, 2006) que la falta de la adrenal izquierda se

acompaña de disminución en la concentración de progesterona, sin que se observen cambios en la de testosterona o estradiol; mientras que la ausencia de la glándula derecha no alteró la secreción de hormonas esteroides. Los resultados con adrenalectomía unilateral nos llevan a pensar que las adrenales contribuyen con similares concentraciones séricas de progesterona a la circulación en el día del proestro. El hecho de que la adrenalectomía unilateral resulta en disminución significativa de la concentración de estradiol, sin que se modifique la ovulación, indica que la falta de una adrenal no afecta los mecanismos neuroendocrinos que regulan la ovulación, pero regula en forma estimulante la secreción de estradiol por parte de los ovarios.

La disminución en la concentración sérica de estradiol en los animales que se les extirparon las adrenales puede ser explicada por la existencia de una regulación inhibitoria entre las adrenales y los ovarios en los mecanismos neuroendócrinos que regulan la secreción de estradiol. Es posible que en tal comunicación esté implícita la inervación que reciben los ovarios y las adrenales y por ende, modulen la respuesta de las glándulas. La regulación de las funciones de los ovarios por parte de las adrenales, podría depender en parte, de la inervación de las adrenales, en particular la que recibe del nervio vago, y su vinculación con el sistema nervioso central (Gerendai y Halasz, 1997, Domínguez y col. 2003).

Cuando se eliminaron ambas adrenales, como era de esperarse, disminuyó aún más la concentración sérica de progesterona. Esta es una evidencia más que muestra que el aporte de progesterona a la circulación en el día del proestro, se da principalmente por las adrenales (Flores y col., 2005).

Nuestro estudio muestra que los ovarios son la fuente principal de la producción de estradiol. El aumento en la concentración de estradiol en los animales con adrenalectomía bilateral nos lleva a pensar que ambas adrenales ejercen una regulación inhibitoria sobre la secreción de los estrógenos por parte de los ovarios. La disminución en la concentración de estradiol observada en los animales con

adrenalectomía unilateral resultaría de la modificación de la comunicación nerviosa existente entre la glándula adrenal y el ovario, la cual podría ejercerse por medio del ganglio celíaco (Gabella, 1985). Morán y col. (2005), mostraron que durante el ciclo estral existen variaciones en la actividad de las neuronas del ganglio celíaco que reciben información de los ovarios, lo que pudiera estar relacionado con variaciones en las concentraciones circulantes de hormonas esteroideas. Tanto el ganglio izquierdo como el derecho reciben información del ovario izquierdo, mientras que el ovario derecho sólo se comunica con el ganglio ipsilateral.

El aumento de la concentración de E_2 en los animales con adrenalectomía bilateral indica que en el día del proestro las adrenales modulan de manera inhibitoria la secreción de estrógenos por parte de los ovarios, posiblemente por un efecto neuroendocrino. Moran y col. (2005), mostraron que la inervación que recibe el ovario proveniente del ganglio celíaco-mesentérico superior está vinculado a los efectos tróficos de las hormonas ováricas; en particular del estradiol, ya que en el animal adulto la mayor cantidad de neuronas marcadas se observa cuando los animales fueron estudiados en el día del proestro, momento en el cual existe un aumento significativo en la concentración de esta hormona.

La disminución de la tasa de animales ovulantes observada en los animales sin adrenales o en los animales sin adrenales y un ovario *in situ* indica que las adrenales regulan de manera estimulante el proceso ovulatorio. Esta regulación parece estar vinculada a la caída en la concentración de progesterona de origen adrenal, ya que existen evidencias de que la progesterona actúa de manera estimulante en la regulación de la secreción preovulatoria de la GnRH (Fink, 2000), LH (Salicioni y col., 1993) y FSH (Mahesh y Brann, 1992). Aunado a ello, estudios con canulación de la vena adrenal han mostrado que la elevación en la concentración de progesterona de origen adrenal precede a la elevación de progesterona de origen ovárico (Shaikh y Shaikh, 1975).

Otra posibilidad, no excluyente, es que la eliminación de las adrenales estimula la secreción de la CRH hipotalámica y la de ACTH hipofisaria, las que a su vez inhiben parcialmente la secreción de LH (Jacobs y Pepler, 1980). Mahesh y Brann, (1992) mostraron que la inyección de 100 µg de ACTH en ratas adrenalectomizadas disminuye la concentración sérica de LH; por lo que concluyen que el efecto de ACTH sobre la secreción de gonadotropinas parece estar mediado por las adrenales.

Almeida y col (1984) mostraron que la CRH estimula la liberación de péptidos opioides hipotalámicos, los cuales en turno inhiben la secreción de GnRH y por ende la secreción de LH que conlleva a la ovulación. Petraglia y col. (1987), observaron que la disminución en la secreción de LH cuando se administra CRF puede estar mediada por la activación de beta endorfinas.

La disminución del peso de los ovarios en los animales con adrenalectomía bilateral observada en este estudio y la ovulación parcial en los animales nos lleva a pensar en la posibilidad de modificaciones en el crecimiento folicular. Este resultado es similar a lo encontrado por Jacobs y Pepler (1980) y Mahesh y Brann (1992). Jacobs y Pepler (1976) observaron que en animales con el mismo esquema experimental, disminuyó el número de folículos maduros.

La falta de adrenales en el animal hemiovariectomizado se acompaña de disminución en la concentración sérica de progesterona evaluada a corto (Flores y col., 2005) y largo plazo (el presente estudio). Esta es una evidencia más que muestra que el aporte de progesterona a la circulación en el día del proestro, se da principalmente por las adrenales. Este resultado es más marcado cuando se realiza la adrenalectomía bilateral a un animal con hemiovariectomía derecha (ovario izquierdo *in situ*) y se sacrifican 24 horas después de la cirugía.

En los animales con ovariectomía unilateral estudiados una hora después de la cirugía, se observó que la capacidad secretora de estradiol es diferente para cada

ovario (Cruz y col., 2005), diferencia que desaparece cuando los animales son estudiados 24 horas después de la cirugía. Esta respuesta es contraria a lo que se observa cuando se cuantificó la concentración de testosterona; si se evalúa a una hora los ovarios secretan las mismas cantidades de la hormona, pero a las 24 horas los ovarios tienen respuesta asimétrica. Por ende, podemos señalar que la falta de adrenales y una gónada resultaron en concentraciones séricas de hormona que varían dependiendo de la gónada remanente y del tiempo que transcurre entre la operación quirúrgica y el día de sacrificio de los animales.

La disminución en el número de ovocitos liberados por los animales con adrenalectomía bilateral y ovariectomía unilateral puede deberse a que en ausencia de las adrenales, el metabolismo de las hormonas ováricas causan una modificación en la secreción de gonadotropinas endógenas que están involucradas en la regulación del desarrollo de los folículos ováricos y la ovulación (Fink, 2000; Jacobs y Peppler, 1980; Salicioni y col., 1993). Se ha mostrado que los estrógenos inducen la síntesis de progesterona de novo a partir del colesterol en el hipotálamo, lo cual estimula la liberación de la LH requerida para la ovulación (Soma y col., 2005). Además, Micevych y col. (2003) mostraron que los estrógenos inducen la síntesis de receptores a progesterona en el hipotálamo.

Con base en los resultados obtenidos sugerimos que hay una relación funcional entre los ovarios y las adrenales; las adrenales contribuyen al mantenimiento de la concentración de progesterona, mientras que los ovarios con la de estradiol. Las adrenales participan en forma inhibitoria en los mecanismos neuroendocrinos que regulan la secreción de estradiol por los ovarios; mientras que regulan en forma estimulante los mecanismos neuroendocrinos que están involucrados en el proceso ovulatorio.

Tomados en conjunto, nuestros resultados apoyan la hipótesis de que en el día del proestro de la rata hembra, se presentan interacciones neuroendócrinas entre los ovarios y las adrenales que regulan la secreción de las hormonas esteroides, el

proceso ovulatorio y el peso de los ovarios y el útero. Es posible que en tal comunicación esté implícita la inervación que reciben los ovarios y las adrenales y por ende modulen la respuesta de glándulas (Diseen y Ojeda, 1999; Domínguez y col. 2003, Domínguez y col., 2004; Flores y col., 2005; Flores y col., 2006; Gabella, 1985; Gerendai y Halasz, 1997).

CONCLUSIONES

- ❖ La anestesia y la perforación del peritoneo realizadas en el día del proestro, no alteran las concentraciones séricas de progesterona, testosterona o 17β -estradiol, la tasa de animales ovulantes, el número de ovocitos liberados o el peso de los ovarios y las adrenales.
- ❖ En el día del proestro, los ovarios son la principal fuente de estradiol y testosterona
- ❖ Las glándulas adrenales y los ovarios contribuyen de forma similar en el mantenimiento de la concentración de progesterona.
- ❖ Los ovarios aportan cantidades similares de progesterona y estradiol a la circulación; mientras que su capacidad de secretar testosterona es asimétrica; el ovario derecho secreta más testosterona que el ovario izquierdo.
- ❖ La ovariectomía unilateral no altera la tasa de animales ovulantes ni el número de ovocitos liberados.
- ❖ La presencia de una adrenal en el organismo regula en forma estimulante la secreción de estradiol ovárico.
- ❖ Ambas adrenales regulan en forma inhibitoria la secreción de estradiol ovárico.
- ❖ Las adrenales regulan en forma estimulante la ovulación.

BIBLIOGRAFÍA

Acebes VC, Martinez BT, Valverde RC (1993). Aspectos neuroendocrinos y metabólicos de la lactación y hormonas tiroideas En: Tópicos Selectos de de Biología de la Reproducción. Pp 257-294.

Almeida OF, Nikolarakis KE, Herz A. (1984). Evidence for the involvement of endogenous opioids in the inhibition of luteinizing hormone by corticotrophin-releasing factor. *Endocrinology* 122(3): 1034-1041.

Arimura A. (2000). Hypothalamic hormones. En: *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine*, Editores: Conn PM, Freeman ME. Humana Press Inc., Totowa, N.J., capítulo 3: 41-58.

Barco AI, Flores A, Chavira R, Damian-Matsumura P, Domínguez R, Cruz ME. (2003). Asymmetric effects of acute hemiovariectomy on steroid hormone secretion by the in situ ovary. *Endocrine* 21(3): 209-215.

Berne RM, Levy MN. (1992). Revisión de la función reproductora. En: *Fisiología*. 1a Ed. Mosby/Doyma Libros, España, 579-589.

Borel JP, Randoux A, Maquart FX, Le Peuch C, Valiere J. (1989). Bioquímica Dinámica. Editorial Medica Panamericana, Argentina, 417-422.

Brown RE. (1994). The hypothalamic hormones. En: *Introduction to neuroendocrinology*, Cambridge University Press, Great Britain, 40-55.

Brown RE. (1994). The pituitary gland and its hormones En: *Introduction to neuroendocrinology*. Cambridge University Press; 30-39.

Brown TR. (1999). Steroid hormones, overview. En: *Encyclopedia of Reproduction*, Editores: Knobil E, Neill JD. Academic Press, USA, vol. 4: 634-644.

Burden HW, Lawrence IE, Jr. (1977). The effects of denervation on compensatory hypertrophy. *Neuroendocrinology* 23(6): 360-378.

Burden WH. (1978). Ovarian innervation. En: *The Vertebrate Ovary: Comparative Biology*. Editor: Jones R. Plenum Press, New York USA: 615-638.

Burden WH. (1985). The adrenergic innervation on mammalian ovaries. En: *Catecholamines as hormone regulator*. N.Ben-Jonathan, J.M Bahr, R.I Weiner (Eds). Raven Press New York. 261-278.

Charli JL, Ponce G, Joseph-Bravo P (1993). Los mecanismos de la actividad de las neuronas LHRH-érgicas hipotálamicas En: *Temas Selectos de la Biología de la Reproducción*. Pp 57-72.

Chávez R, Cruz ME, 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. *J Endocrinol*. 113(3): 397-401.

Chávez R, 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. *Journal of Endocrinology* 140(2): 197-201.

Chávez R, Sánchez S, Ulloa-Aguirre A, Domínguez R. (1989). Effects on oestrous cyclicity and ovulation of unilateral section of the vagus nerve performed on different days of the oestrous cycle in the rat. *Journal of Neuroendocrinology* 123(3): 441- 444.

Cruz María Esther, María T Palafox, Jorge O. Rodríguez, Griselda Meléndez, Ana I. Barco, Chavira R, Angelica Flores y Roberto Domínguez (2005). Papel del sistema muscarínico en la regulación de la secreción de estradiol durante el ciclo estral de la rata.

En: XXX Reunión Anual de la Academia de Investigación en Biología de la Reproducción, A.C. 1-11.

Cruz María Esther, Sánchez Marco Antonio, Domínguez Roberto (2001). Asimetría funcional del sistema reproductor En: Biología de la reproducción II. Ed. Javier Velázquez Moctezuma; 75–91.

D'álbora y Barcia (1996). Intrinsic neuronal cell bodies in the ovary. *Neuroci Lett* 205: 65-67.

Dallman MF, Engeland WC, Shinsako J. (1976). Compensatory adrenal growth: A neurally mediated reflex. *Am J Physiol* 231(2): 408 – 414.

De Bortoli MA, Garraza MH y Aguado LI (1998). Adrenergic intracerebroventricular stimulation affects progesterone concentration in the ovarian of the rat: participation of the superior ovarian nerve. *Journal of Endocrinology* 159: 61-68.

De Bortoli MA, Garraza MH, Aguado LI. (2000). Epinephrine intracerebroventricular stimulation modifies the LH effect on ovarian progesterone and androstenedione release. *J Steroid Biochem Mol Biol* 74(1-2): 19-24.

De Bortoli MA, Garraza MH, Aguado LI. (2002). Involvement of beta-adrenoceptors in a central regulation of the ovarian progesterone release in rats. *Neuroendocrinol Lett* 23(1): 27-31.

Dees WL, Ahmed CE, Ojeda SR. (1986). Substance P and Vasoactive Intestinal Peptide- containing fibres reach the ovary by independent routes. *Endocrinology* 119:638-641.

Delarue C, Contesse V, Langlet S, Sicard F, Perraudin V, Lefebvre H, Kodjo M, Leboulenger F, Yon L, Gallo-Payet N, Vaudry H. (2001). Role of neurotransmitters and

neuropeptides in the regulation of the adrenal cortex. *Rev Endocr Metab Disord* 2(3): 253-267.

Dijkstra I, Binnekade R, Tilders FJ. (1996). Diurnal variation in resting levels of corticosterone is not mediated by variation in adrenal responsiveness to adrenocorticotropin but involves splanchnic nerve integrity. *Endocrinology* 37(2): 540-547.

Dissen GA, Ojeda SR. (1999). Ovarian innervation. En: *Encyclopedia of Reproduction*, Editores: Knobil E, Neill JD. Academic Press, USA, vol. 3: 583-589.

Domínguez R, Chávez R, Cruz ME. (1991). La regulación del crecimiento y del desarrollo del folículo ovárico. En: *Tópicos Selectos en Biología de la Reproducción*. Editor: Domínguez R. Ed. UNAM-Porrúa, México, capítulo 7: 161-192.

Domínguez R, Cruz ME, Chávez R. (1988). Differences in the ovulatory ability between the right and left ovary are related to ovarian innervation. In: *Growth Factors and the Ovary*: Editor: Hirshfield AN. Plenum Press: New York. 39: 321-325.

Domínguez R, Cruz ME, Palafox MT, Meléndez G, Rodríguez J, Flores A, Barco AI. (2004). Differential effects of unilateral hemiovariectomy (Hovx) performed at the day of proestrus, on progesterone (P₄), testosterone (T) or estradiol (E₂) serum levels. Thirty-Seventh annual meeting of the Society for the study of reproduction. Publicado en las memorias de la sociedad: p.119 (No.117). Vancouver, Canadá.

Domínguez R, Morales L, Cruz ME (2003). Ovarian Asymmetry. *Annu Rev Biomed Sci* 5: 95-104.

Domínguez R, Morales L, Cruz ME, Flores A. (2004). Asimetrías Ováricas. XXIX Reunión anual de la Academia de Investigación en Biología de la Reproducción, A.C. y

IV Reunión de la Sociedad Mexicana de Biología de la reproducción Humana, A.C. Publicado en las Memorias de la Sociedad 62-63. Oaxaca, Oax.

Domínguez R, Riboni L (1971). Failure of ovulation in autografted ovary of hemispayed rat. *Neuroendocrinology* 7(3): 164-170.

Domínguez R. (1993). Las secreciones periódicas y la regulación de la ovulación, En: *Comunicación Neuroendocrina. Bases Celulares y moleculares.* Editor: Domínguez R. Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, A.C., México, 251-258.

Domínguez R. (1997) Endocrinología de las gónadas. En: *Curso internacional Precongreso. Actualización en Fisiología.* Ed. SMCF y PUIS-UNAM, México, pp 271-279.

Domínguez-González A, Cruz ME, Domínguez R. (1998). Effects of hemiovariectomy and unilateral mechanical stimulation of the ovarian pedicle performed on ovulation rate and monoamine neural activity in the preoptic-anterior hypothalamic area. *Medical Science Research* 26; 545-547.

Dupon C, Kim MH. (1973). Peripheral plasma levels of testosterone, androstenedione, and oestradiol during the rat oestrous cycle. *Journal Endocrinology* 59(3), 653-654.

Erickson GF. (1987). The ovarian biochemistry of the menstrual cycle In: *Ovulation.* The Parthenon Publishing Group Printed in Great Britain: 3-23.

Espey LL. (1999). Ovulation. En: *Encyclopedia of Reproduction,* Editores: Knobil E, Neill JD. Academic Press, USA, En: *Enciclopedia of Reproduction,* , vol. 3: 605-614.

Fawcett DW. (1995). *Tratado de Histología.* Duodécima Edición. McGraw-Hill interamericana, Madrid, pp: 885-893.

Fink G. (2000). Neuroendocrine regulation of pituitary function. En *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine*. Editores: PM Conn, ME Freeman. Humana Press Inc. Totowa, N.J. 107-133.

Flores A, Flores K, Madrigal G, Orozco EM, Everardo PM, Chavira R, Cruz ME Domínguez R. (2005). Interacciones entre las adrenales y los ovarios en la regulación de la secreción de progesterona, estrógenos y la ovulación. En: XXXreunión anual de la academia de investigación en biología de la reproducción, A.C. pp: 306-319.

Flores A, Meléndez G, Rodríguez J, Palafox MT, Barco AI, Chavira R, Domínguez R, Cruz ME. (2004). Efectos de la hemiovariectomía realizada durante el ciclo estral de la rata sobre la concentración plasmática de hormonas esteroides. XXIX Reunión anual de la Academia de Investigación en Biología de la Reproducción, A.C. y IV Reunión de la Sociedad Mexicana de Biología de la reproducción Humana, A.C. Publicado en las Memorias de la Sociedad 121-137. Oaxaca, Oax.

|

Flores A, Meléndez G, Palafox MT, Rodríguez JO, Barco AI, Chavira R, Domínguez R, Cruz ME. (2005). The participation of the cholinergic system in regulating progesterone secretion through the ovarian-adrenal crosstalk varies along the estrous cycle. *Endocrine* 28(2); 145-151.

Flores A, Rodríguez JO, Palafox MT, Meléndez G, Barco AI, Chavira R, Cruz ME, Domínguez R (2006). The acute asymmetric effects of hemiovariectomy on the testosterone secretion vary along the estrous cycle. Participation of the cholinergic system. *Reprod Biol Endocrinol.* 4(1); 11

Fortman M, Dellovade TL, Rissman EF. (1992). Adrenal contribution to the induction of sexual behavior in the female musk shrew. *Horm Behav* 26(1): 76-86.

Freeman ME. (1994). The neuroendocrine control of the ovarian cycle of the rat. En: The Physiology of reproduction. 2a. ed. Editores: Knobil E, Neill JD. Raven Press, New York, USA, vol. 2, capítulo 46: 613-658.

Gabella G. (1985). Autonomic nervous system. En: The Rat Nervous System, George Paxinos. Academic Press; vol 2 capítulo 15, pp: 325 – 323.

Galvez A, Paredes A, Fiedler JL, Venegas M, Lara HE. (1999). Effects of adrenalectomy on the stress-induced changes in ovarian sympathetic tone in the rat. Endocrine 10(2): 131-135.

Ganong WF (1996). Fisiología Médica. Editorial El manual moderno, S.A. Capítulo 20: 397– 424.

Gay VL, Tomacari RL (1974). Follicle –Stimulating hormone secretion in the female rat; cyclic release is dependent on circulating androgen. Science, 184; 75–76.

Gerendai I, Halasz B. (1997). Neuroendocrine Asymmetry. Frontiers in neuroendocrinology 18: 354-381.

Gerendai I, Toth IE, Boldogkoi Z, Medveczky I, Halasz B. (1998). Neuronal labeling in the rat brain and spinal cord from the ovary using viral transneuronal tracing technique. Neuroendocrinology 68(4): 244-256.

Gerendai I, Toth IE, Boldogkoi Z, Medveczky I, Halasz B. (2000). CNS structures presumably involved in vagal control of ovarian function. Journal Autonomical Nervous System 80(1-2): 40-45.

Gilbert RFT, Emson PC, Fahrenkrug J, Lee CM, Penman E, Wass J. (1980). Axonal transport of neuropeptides in the cervical vagus nerve of the rat. J.Neurochem. 1980; 34(1):108-113.

Gonzales F (1999) Adrenarcho En: Encyclopedia of Reproduction, Editores: Knobil E, Neill JD. Academic Press, USA. pp: 51-61.

Guyton AC, Hall JE (2001). Tratado de Fisiología Médica. Décima edición, McGraw-Hill Interamericana. México. pp: 100 -110.

Halász B. (2000). The Hypothalamus as an endocrine organ. En: Neuroendocrinology in Physiology and Medicine. Editores: Conn PM, Freeman ME. Humana Press Inc, Totowa, New Jersey, USA, capítulo 1: 3-21.

Hinshelwood MM. (1999). Steroidogenesis, overview En: Encyclopedia of Reproduction, Editores: Knobil E, Neill JD. Academic Press, USA, 4: 644-653.

Jacobs JJ, Pepler RD. (1976). The effect of adrenalectomy on ovulation and follicular development in the rat. Biology of reproduction 15(173-178).

Jacobs JJ, Pepler RD. (1980). Adrenalectomy has a differential effect on the ovarian response of the two strains of rat. J Endocr. 87:241-246.

Kalantaridou SN, Makriganakis A, Zoumakis E, Chrousos GP. (2004) Stress and the female reproductive system. En: Journal of Reproductive Immunology: 62(1-2): 61-68.

Kannisto P, Ekblad E, Helm G, Owman CH, Sjöberg NO, Stjernquist, Sundler F, Wallis B. (1986). Existence and coexistence of peptides in nerves of mammalian ovary and oviduct demonstrated by immunocytochemistry. Histochemistry 86(1): 25-34.

Kilen SM, Schwartz NB. (1999). Estrous cycle: En: Enciclopedia of reproduction, Editores: E Knobil, JDNeill. Academic Press, USA, vol. 2: 127–135.

Kim JJ, Fazleabas TA (1999). Growth Factors En: Encyclopedia of Reproduction, Editores: Knobil E, Neill JD. Academic Press, USA, En: Encyclopedia of Reproduction Vol. 2 Pp 573-583.

Klein CM, Burden HW. (1980). The origin of the extrinsic adrenergic innervation to the rat ovary. Anat. Rec. 196(1): 51-59.

Klein CM, Burden HW. (1988). Anatomical localization of afferent and postganglionic sympathetic neurons innervating the rat ovary. Neurosc. let. 85: 217- 222.

Lawrence IE y Burden HW. (1980). The origin of the extrinsic adrenergic innervation to the rat ovary. The anatomical record. 196: 51-59.

Levine JE. (2000). The hypothalamus as a major integrating center. En Neuroendocrinology in Physiology and Medicine. Editores: Conn PM, Freeman ME. Humana Press Inc, Totowa, New Jersey, USA, capítulo 5: 75-93.

López-Calderón Barreda A. (1999). Glándulas suprarrenales. En: Fisiología Humana. Editor: Tresguerres JAF. 2ª Ed. McGraw-Hill Interamericana, España, 947-967.

Loza MC, Lemus AE, Pérez G. (1995). Metabolismo de hormonas esteroideas. En: Bioquímica, 2ª Ed. Editores: Díaz JC, Hicks JJ, Ed. McGraw-Hill Interamericana, México, capítulo 32: 605-639.

Mahesh VB, Brann DW. (1992). Interaction between ovarian and adrenal steroids in the regulation of gonadotropin secretion. J. Steroid Biochem Molec. Biol 41(3-8): 495-513.

Mayerhofer A, Dissen GA, Costa ME, Ojeda SR. (1997). A role for neurotransmitters in early follicular development: induction of functional follicle-stimulating hormone receptors in newly formed follicles of the rat ovary. Endocrinology 138(8):3320-3329.

Melendez RG. (2005). Papel de las glándulas suprarrenales y los ovarios en la secreción de progesterona durante el ciclo estral de la rata. Tesis para obtener el título de Biólogo. México D.F. 50 pp.

Micevich P, Sinchack K, Mills RH, Tao L, LaPolc P, Lu JK. (2003). The luteinizing hormone surge is preceded by an estrogen-induced increase of hypothalamic progesterone in ovariectomized and adrenalectomized rats. En: *Neuroendocrinology* 78(1): 29-35.

Mitchel GAG. (1988). The innervation of the ovary, uterine tube, testis and epididymus. *J.Anat.* 72: 508-517.

Morán C. Franco A, Morán JL, Nadal A, Morales L, Domínguez R. (2005). Neural activity between ovaries and the prevertebral celiac-superior mesenteric ganglia varies during the estrous cycle of the rat. *Endocrine* 26(2); 147-152.

Palafox T. (2003). Papel de las glándulas suprarrenales en la secreción de hormonas ováricas esteroides en el día del proestro. Servicio Social. FES Zaragoza, UNAM.

Pedernera E. (1993). Cooperación celular en la biosíntesis de hormonas esteroides. En: *Comunicación neuroendocrina. Bases Celulares y moleculares.* Editor: Pedernera E. Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, A.C., México, 33-46.

Pérez PG, Larrea F, Cerbón MA, Vilchis F. (1995). Mecanismo de acción de hormonas esteroides. En: *Bioquímica, 2ª Ed.* Editores: Díaz JC, Hicks JJ. Ed. McGraw-Hill Interamericana, México, capítulo 33: 640-666.

Petraglia F, Sutton S, Vale W, Plotsky P. (1987). Corticotropin-releasing factor decreases plasma luteinizing hormone levels in female rats by inhibiting gonadotropin-releasing hormone release into hypophysial-portal circulation. *Endocrinology* 120(3): 1083-1088.

Roby KF, Terranova F. (1999). Theca cells. En: Encyclopedia of Reproduction, Editores: Knobil E, Neill JD. Academic Press, USA, En: Encyclopedia of Reproduction Eds. Academic pp: 790–803.

Salicioni AM, Carón RW, Deis RP. (1993). Adrenal progesterone facilitates the negative feedback of oestrogen on LH release in ovariectomized rats. Journal of Endocrinology 139, 253–258.

Schwartz, N. (2000). Neuroendocrine regulation of reproductive ciclicity. En: Neuroendocrinology in physiology and medicine. Editores; M. Conn y M. Freeman. Humana Press. U.S.A., 135 – 145.

Shaikh A, Shaikh S. (1975). Adrenal and ovarian steroid secretion in the rat estrous cycle temporally related to gonadotropins and steroid levels found in peripheral plasma. Endocrinology 96: 37-44.

Shors TJ, Pickett J, Wood G, Paczynski M. (1999). Acute stress persistently enhances estrogen levels in the female rat. Stress 3: 162-171.

Silverman AJ, Livne I, Witkin WJ (1994). The gonadotropin-releasing hormone (GnRH), neural systems: Immunocytochemistry and In situ hybridisation. En: Physiology of Reproduction. 2a. ed. Editores: Knobil E, Neill JD. Raven Press, New York, USA, vol. 2 cap. 28 pp 1683-1709.

Smith LC. (1999). Estrogens, Ovariew En: Encyclopedia of Reproduction, Editores: Knobil E, Neill JD. Academic Press, USA. pp 119-126

Soma KK, Sinchak K, Lakhter A, Schlinger BA, Micevych PE. (2005). Neurosteroids and female reproduction: estrogen increases 3beta-HSD mRNA and activity in rat hypothalamus. Endocrinology 146(10): 4386-4390.

Wong KHH, Adashi EY (1999). Granulosa Cells. En: Encyclopedia of Reproduction, Editores: Knobil E, Neill JD. Academic Press, USA, vol. 3: 569-571.

Yao HHC, Bahr JM. (1999). Ovary, overview. En: Encyclopedia of Reproduction, Editores: Knobil E, Neill JD. Academic Press, USA, vol. 3: 590-597.

Yen SS, Jaffe RB, Barbieri RL. (2001). Neuroendocrinología de la reproducción En: Endocrinología de la reproducción. Ed. Panamericana Pp: 31–85.

ANEXO 1. FACTORES DE CRECIMIENTO

Hay mensajeros químicos que son sintetizados en diferentes tipos de células y que juegan un importante papel en la regulación de las funciones del ovario. En la rata, el factor de crecimiento epidermal (EGF) puede inhibir la diferenciación de las células de la granulosa estimulada por la FSH. Estudios *in vitro* muestran que ese factor en conjunto con el factor de crecimiento transformante β (TGF β) disminuyen la capacidad de las células de la granulosa para expresar el AMPc inducido por LH. También tiene receptores para el factor de crecimiento parecido a insulina (IGF-I); el receptor del tipo 1 se localiza en las células de la granulosa y el del tipo 2 se localiza en las células de la granulosa y la teca. IGF es capaz de estimular la proliferación celular y la esteroidogénesis en las células de la granulosa y de la teca interna en los folículos inmaduros hasta los preovulatorios de los ovarios en el humano. Dichos efectos son estimulados por las gonadotropinas (Kim y Fazleabas, 1999).

Las células de la granulosa y las de la teca secretan TGF- β y ambos tipos celulares tienen receptores al mismo. La maduración de las células de la granulosa involucra la producción de AMPc, esteroidogénesis y síntesis de receptores a la LH. Cuando la concentración de FSH es baja, como ocurre en la etapa de diestro, el TGF- β aumenta la acción estimulante de la FSH, pero inhiben selectivamente el desarrollo de las células de la granulosa y la inducción de los receptores a la LH cuando las concentraciones de FSH son más elevadas como ocurre en la tarde del proestro. El TGF- β actúa sinérgicamente con la FSH en el estímulo de los receptores a EGF, regular la acción inhibitoria de EGF durante la diferenciación de las células de la granulosa, participa en la regulación del crecimiento folicular y la esteroidogénesis, e *in vitro* estimula la maduración de los ovocitos de la rata (Kim y Fazleabas, 1999). El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se localiza en las células de la teca de los folículos sanos y es detectado en pocas cantidades en las células de la granulosa. Puede estar involucrado en la regulación de la angiogénesis que ocurre durante el crecimiento y la regresión del cuerpo lúteo (Kim y Fazleabas, 1999).

ANEXO 2: ESTEROIDOGÉNESIS

El núcleo básico de los esteroides son cuatro anillos aromáticos, tres ciclos hexanos y un ciclo pentano; molécula conocida como ciclo pentanoperhidrofenantreno. Sobre este núcleo se agregan cadenas laterales que determinan las distintas clases de esteroides (Pedernera, 1993).

El colesterol (C27) es el precursor de la síntesis de las hormonas esteroides. La síntesis, las enzimas y los genes que la dirigen son las mismas en las gónadas (Fig. 5) y en las adrenales (Fig. 6) (Berne y Levy, 1992).

Las células con función esteroidogénica pueden obtener el colesterol de tres fuentes: a) incorporarlo de la sangre a partir de las lipoproteínas circulantes, b) utilizar el colesterol almacenado bajo la forma de ésteres presentes en las inclusiones de lípidos del citoplasma, y c) sintetizarlo de “*novo*” a partir de acetato. En general, las células esteroidogénicas del ovario obtienen el colesterol de las lipoproteínas circulantes (Pedernera, 1993).

La etapa inicial en la biosíntesis de los esteroides es la conversión del colesterol en pregnenolona. Las progestinas (con 21 átomos de carbono) son producidas por los folículos en desarrollo y como un producto secretor del cuerpo lúteo; la más abundante es la progesterona. En los folículos, la teca interna es el primer sitio de producción de progestinas (Yao y Bahr, 1999).

Los folículos son fuente de andrógenos ováricos (con 19 átomos de carbono). La pregnenolona y la progesterona son convertidas en dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, respectivamente. Estos metabolitos son transformados en testosterona. Las células teco-intersticiales de los folículos son la primera fuente de andrógenos ováricos. En el SNC algunas células poseen el complejo enzimático de aromatización, por lo que convierte a los andrógenos en estrógenos (Domínguez, 1997; Yao y Bahr, 1999).

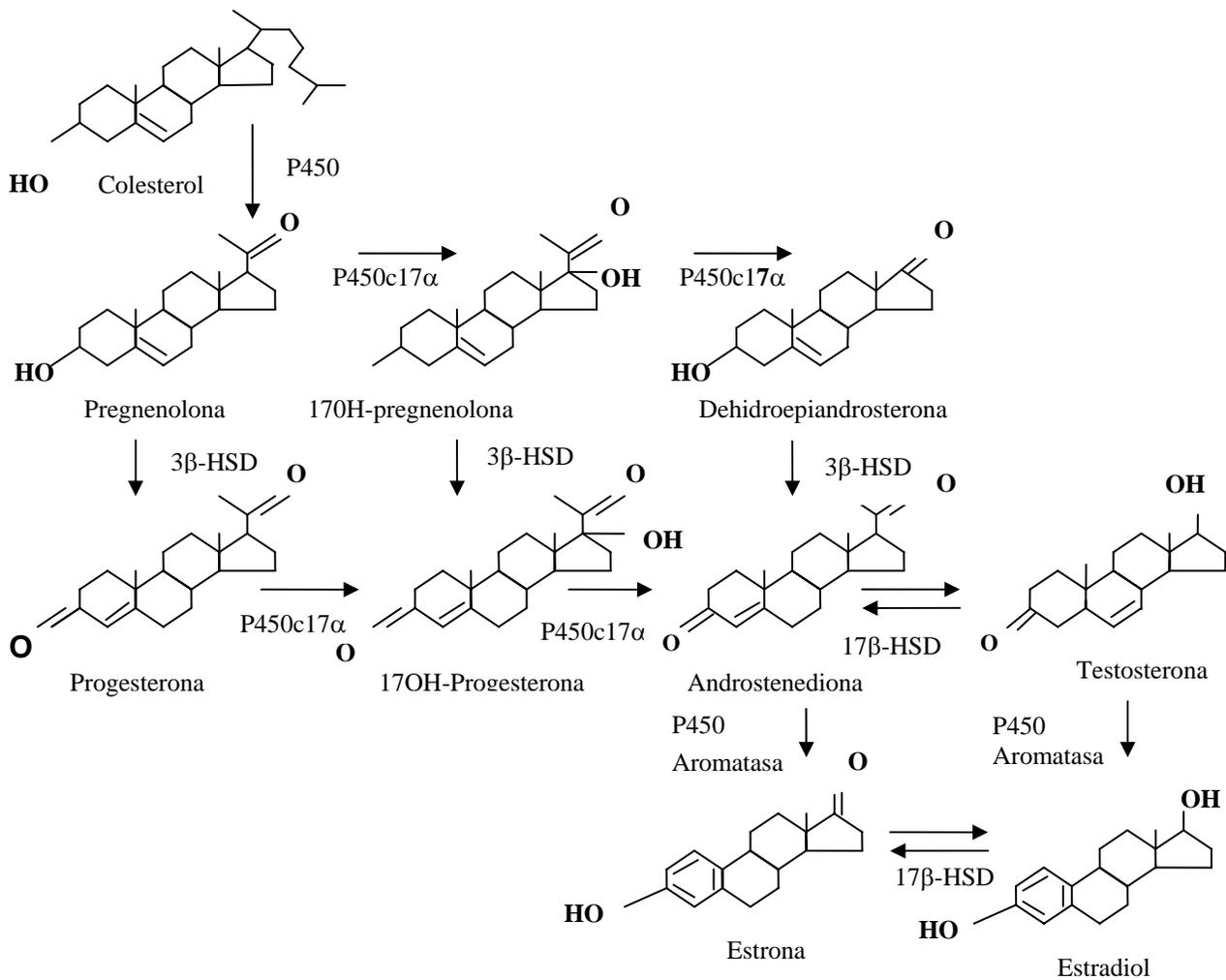


Figura 5. Biosíntesis de hormonas esteroides en el ovario (Tomada de Smith, 1999).

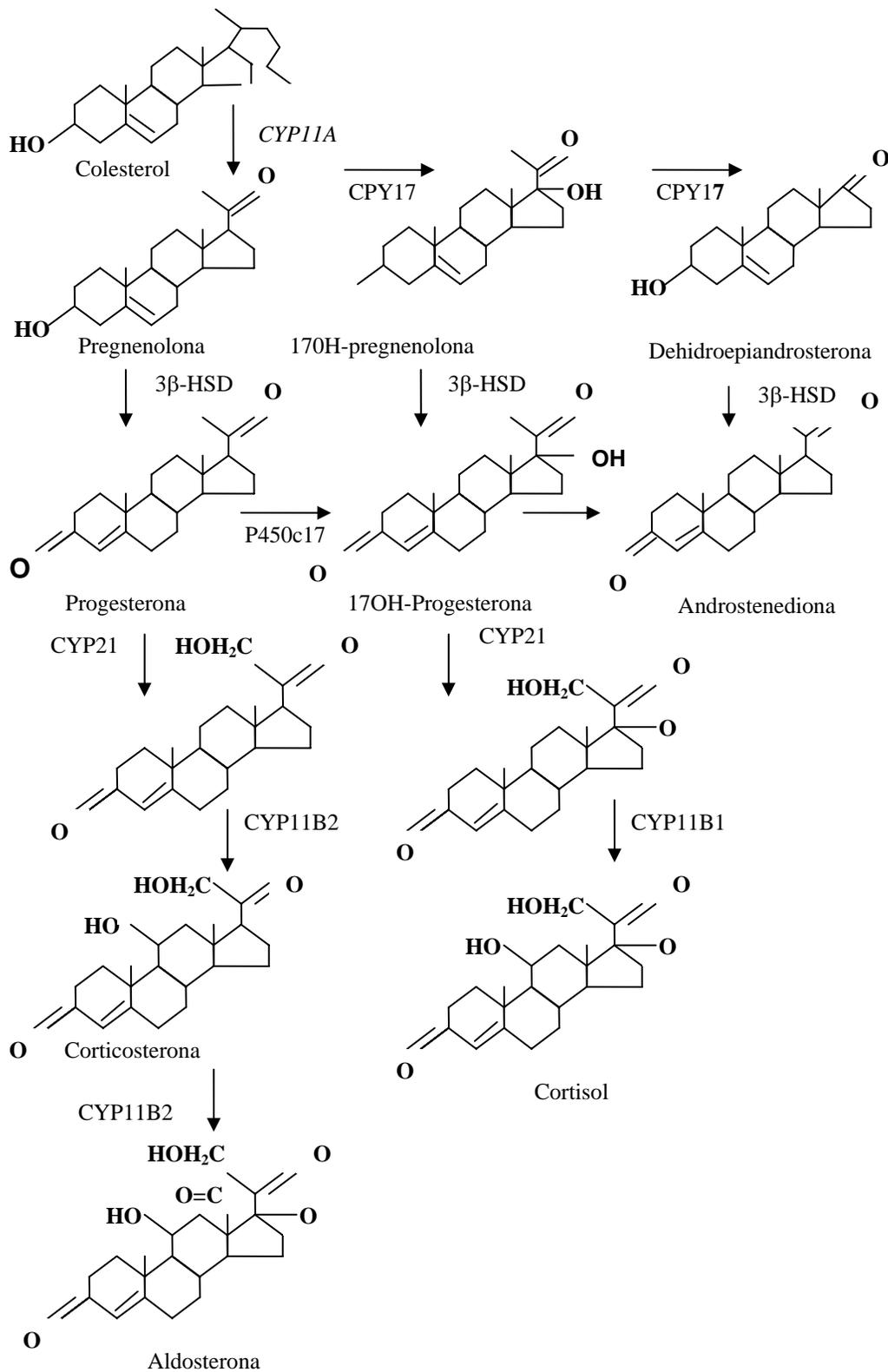


Figura 6. Esbozo de la biosíntesis de las hormonas en las zonas fasciculada y reticular de la corteza suprarrenal. (Tomada de Hinshelwood, 1999).

Los estrógenos (con 18 átomos de carbono), especialmente estrona y estradiol son los más importantes esteroides ováricos. La androstenediona y testosterona son los precursores biosintéticos inmediatos de estrona y estradiol, respectivamente. En el ovario, la capa de la granulosa es el sitio con mayor síntesis de estrógenos (Yao y Bahr, 1999).

La corteza adrenal secreta hormonas esteroides no sexuales (mineralocorticoides y glucocorticoides) y esteroides sexuales (progesterona y andrógenos) (Fig. 7). Los mineralocorticoides se producen en la zona glomerular. Los glucocorticoides y andrógenos se sintetizan en la zona fascicular y la zona reticular, sin embargo, el 93% de los glucocorticoides se producen en la zona fascicular, mientras que, el 66% de los andrógenos en la zona reticular. Los andrógenos principales de origen adrenal son: DHEA, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), 11 β -hidroxiandrostenediona (Gonzalez, 1999).

La médula sintetiza catecolaminas, epinefrina y norepinefrina, que son almacenadas en gránulos secretores. Sus células son invadidas por fibras preganglionares del nervio esplácnico, el ganglio celiaco y el plexo subsidiario. La estimulación neuronal conduce a la liberación de las catecolaminas por exocitosis (González, 1999).

Aunque las células adrenales son capaces de sintetizar colesterol, la mayor parte de éste llega a la suprarrenal unido a las lipoproteínas de baja densidad. El colesterol es metabolizado en progestinas y andrógenos por diferentes enzimas oxidativas de la familia citocromo P₄₅₀ que intervienen en la síntesis de los esteroides suprarrenales (López-Calderón, 1999).

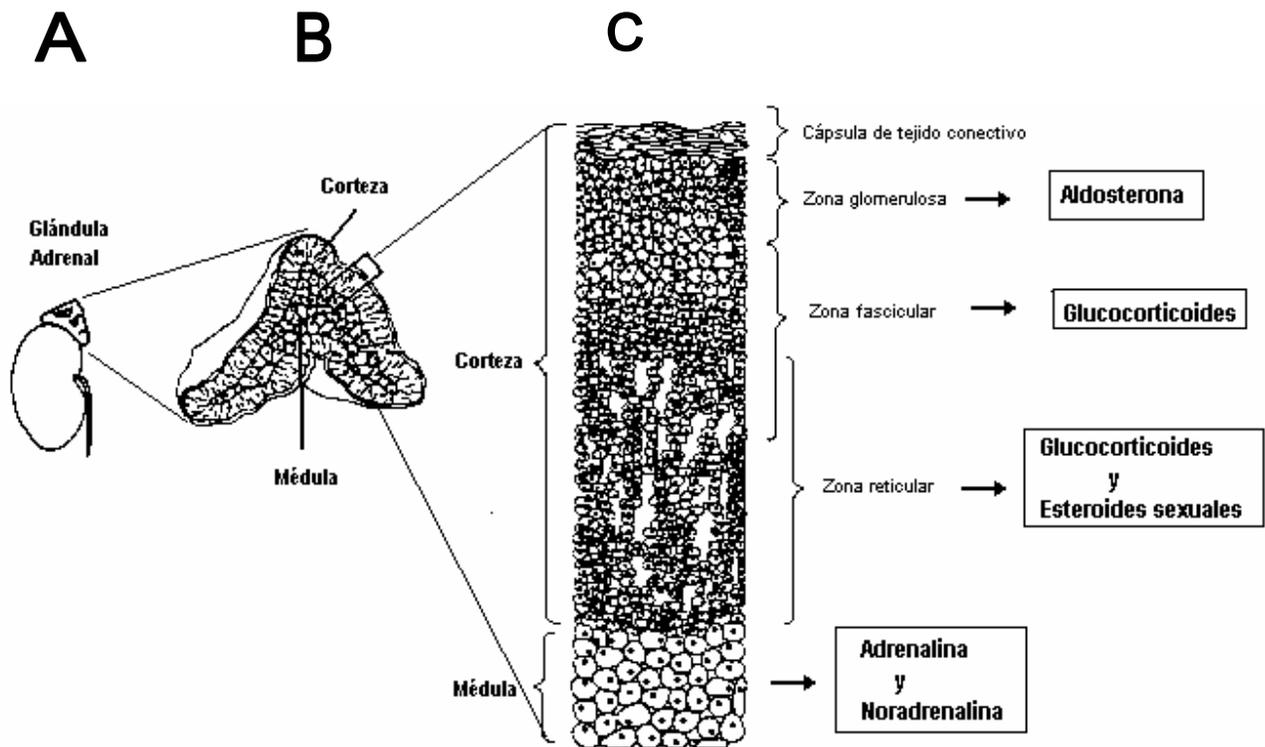


Figura 7. Las glándulas adrenales se encuentran por encima de los riñones (A). Son una combinación de dos entidades funcionales diferentes, rodeadas por una cápsula. El área externa es la corteza de origen ectodérmico y constituye el 90% de la glándula, mientras que el tejido localizado centralmente se conoce como médula, de origen mesodérmico y ocupa el 10% de la glándula (B). En la figura se muestra las hormonas que secretan las zonas de la corteza adrenal y las de la médula adrenal (C) (Brown, 1994).

Los andrógenos de la corteza adrenal, tienen una actividad biológica muy débil. Después de circular por vía sanguínea se convierten en andrógenos activos en distintos tejidos blanco como el tejido adiposo o el hígado (Berne y Levy, 1992; Borel y col., 1989).

Fijación de las hormonas esteroideas a las proteínas plasmáticas

Las hormonas esteroideas tienen naturaleza lipofílica y son parcialmente insolubles en medio acuoso. Una vez que se sintetizan en los diferentes órganos

esteroidogénicos, se secretan a la circulación general o al sistema linfático donde se ligan a proteínas específicas, como la globulina fijadora de testosterona-estradiol (TEBG), la globulina fijadora de corticosteroides (CBG o transcortina) entre otras, que actúan como transportadores en el torrente circulatorio. La unión de las hormonas esteroides a las proteínas plasmáticas les confiere su naturaleza hidrosoluble (Pérez y col., 1995; Yen y col., 2001).

El hecho de que las hormonas esteroides se unan a las proteínas plasmáticas circulantes las presenta en dos formas en la circulación: ligadas y no ligadas. La fracción no ligada es biológicamente importante porque puede difundir libremente en el tejido durante el tránsito por el lecho capilar. Por otra parte, la fracción ligada a las proteínas plasmáticas actúa como reservorio de las hormonas esteroides (Yen y col., 2001).

Depuración metabólica

Un esteroide es secretado, ingresa en el compartimiento sanguíneo y a medida que la sangre fluye a través de cada tejido del cuerpo cierta cantidad del esteroide será removida o extraída. El hígado es el tejido principal que depura los esteroides de la sangre y los transforma en metabolitos conjugados que son excretados en la orina sobre todo como glucoronatos y como ésteres sulfatados (Yen y col., 2001).

Receptores de las hormonas esteroides

Las hormonas esteroides no ligadas a las proteínas plasmáticas se difunden hacia el interior de las células y se unen a sus receptores específicos. Estos sufren un cambio conformacional (alostérico) de estructura que los convierte

de inactivos a activos. La forma activa afecta la transcripción nuclear de los genes que a su vez median las respuestas finales biológicas (Yen y col., 2001).

ANEXO 3: INERVACIÓN DE LOS OVARIOS Y LAS ADRENALES

El ovario de los mamíferos recibe innervación simpática y parasimpática (Diseen y Ojeda, 1999). La innervación simpática esta dada por el Nervio ovárico superior (NOS) que esta asociado con el ligamento suspensorio y el plexo ovárico (PO) que viaja a lo largo de la vena ovárica (Lawrence y Burden, 1980; Diseen y Ojeda, 1999; De Bortoli y col., 1998). Mientras que la innervación parasimpática es aportada por el nervio vago (Chávez y col., 1987). La innervación del ovario se origina del ganglio celiaco, ganglio mesentérico y el nervio esplácnico lumbar (Diseen y Ojeda, 1999).

La innervación simpática contiene neuronas catecolaminérgicas y peptidérgicas (NPY), mientras que la innervación sensorial contiene sustancia P y el gen relacionado con la calcitonina (Diseen y Ojeda, 1999).

La innervación de los ovarios no solo esta involucrada en la regulación del flujo sanguíneo sino que también participa directamente en el control de la esteroidogénesis y desarrollo folicular (Diseen y Ojeda, 1999) y la posible participación en el proceso ovulatorio (Burden, 1978).

Los nervios ováricos contienen neurotransmisores entre los cuales se encuentra la norepinefrina (NE) y el péptido vasoactivo intestinal (VIP) que estimulan la producción de esteroides en el ovario. Tanto la NE y el VIP estimulan la secreción de progesterona y andrógenos, mientras que el VIP estimula la producción de estradiol (Diseen y Ojeda, 1999).

Estudios realizados en animales hipofisectomizados indican que el inicio de este proceso no depende de la presencia de las gonadotropinas. Mayerhofer y col. (1997) mostraron que en la rata, el desarrollo de la innervación ovárica precede al

inicio de la foliculogénesis y sucede antes de que los folículos adquieran la capacidad de respuesta a las gonadotropinas. El VIP y la NE actúan sobre los folículos que inician su crecimiento, donde estimulan el proceso de diferenciación molecular, acoplándose al sistema generador del AMPc, lo que contribuye al proceso de diferenciación por el cual los folículos primarios (que han sido recientemente formados), adquieren receptores a FSH y por lo tanto su capacidad de respuesta a la hormona.

El crecimiento compensatorio de la adrenal en respuesta a la extirpación de una de ellas, es modulado por la inervación que recibe la glándula. Este proceso puede ser bloqueado por lesiones en el hipotálamo ipsilateral de la adrenal extirpada, por hemitransecciones del cordón espinal contralateral a la altura de la segunda vértebra torácica y por la simpatectomía química (Gerendai y Halász, 1997).

La manipulación de la adrenal (pinchar el pedículo adrenal; que contiene numerosos vasos sanguíneos y nervios), estimula la síntesis de ADN en la glándula contralateral, lo que es interpretado como una respuesta rápida proliferativa mediada por un reflejo neural autónomo, que involucra un componente neural aferente que proviene de la adrenal manipulada y un componente neural eferente de la glándula contralateral. La estimulación del nervio esplácnico en una rata a la que se extirpó una adrenal, afecta significativamente la actividad adrenocortical (Dallman y col., 1976). Asimismo, la sección del nervio esplácnico realizada en la tarde resulta en la reducción de la concentración de corticosterona, lo que no ocurre si el tratamiento se realiza en la mañana (Dijkstra y col., 1996).