



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"**

---

---

**CARRERA DE BIOLOGÍA**

**EFECTO AGUDO DE LA OVARIECTOMÍA  
UNILATERAL EN LA RATA JUVENIL SOBRE  
LA ESTEROIDOGÉNESIS Y LA RESPUESTA  
COMPENSADORA DEL OVARIO**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**B I Ó L O G A**

P R E S E N T A

**DEYRA DE LOS ANGELES RAMÍREZ HERNÁNDEZ**

DIRECTORA DE TESIS: DRA. LETICIA MORALES LEDESMA

MÉXICO, D.F.

NOVIEMBRE DE 2007





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**

**“EFECTO AGUDO DE LA OVARIECTOMÍA UNILATERAL EN LA  
RATA JUVENIL SOBRE LA ESTEROIDOGÉNESIS Y LA  
RESPUESTA COMPENSADORA DEL OVARIO”**

Tesis que presenta:

**DEYRA DE LOS ANGELES RAMÍREZ HERNÁNDEZ**

Directora de Tesis: Dra. Leticia Morales Ledesma

Realizada en el Laboratorio de Fisiología Reproductiva de la Unidad de  
Investigación en Biología de la Reproducción. UMIEZ, FES-Zaragoza  
UNAM

Durante la realización de ésta Tesis se contó con el Apoyo Financiero de  
DGAPA-PAPIIT convenio IN-200505; IN-203307

---

---

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a cada uno de los miembros del jurado:

**Dr. Roberto Domínguez Casalá**  
**Dra. Leticia Morales Ledesma**  
**Biol. Carlos Martínez Montoya**  
**M. en IBSH. Angélica Flores Ramírez**  
**Dr. Alberto Monroy García**

Por el tiempo dedicado a la revisión de ésta tesis y enriquecerla con sus conocimientos.

En especial a la ***Dra. Leticia Morales Ledesma*** por su gran apoyo sentimental, por sus consejos, comprensión, paciencia, por compartir experiencias y conocimientos.  
*¡Gracias por su amistad!*

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

A todos mis compañeros y amigos del laboratorio que colaboraron en la parte experimental de este estudio: Bety, Adan, Rosa, Gaby, Avisahí, Vero, Andrea, Azucena, Denisse y muy en especial a **Elizabeth**.

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

Al Biol. Roberto Chavira por su ayuda en la medición hormonal.

A la Dra. Adriana Altamirano, al Dr. Román, a la secretaria Lucy y al personal técnico del Bioterio de la FES-Zaragoza, por el cuidado de los animales utilizados en el presente estudio.

## DEDICATORIAS

A mis padres:  
**María de Jesús y Roberto**

Les agradezco todos sus cuidados y el enorme apoyo por los cuales he llegado a este nivel de estudios, tal vez no me imagino cual grande y difícil debió haber sido el renunciar a sus sueños para darme educación, estoy tan *feliz y orgullosa* por tenerlos a mi lado y que juntos hayamos salido adelante ante la adversidad. Por eso dedico a ustedes esta tesis, la cual representa todo mi esfuerzo y dedicación. **Gracias Mamá y Papá**, los adoro y amo.

A mis abuelitos:  
**Papá Chucho y Mamá Fanny**

Mis segundos padres, les agradezco tanto su apoyo y conocimientos sobre la vida, los cuales me han servido para poder realizarme y valerme por mi misma como profesional. Los quiero tanto y recuerden que sin ustedes no habría llegado hasta donde estoy. Gracias por esos momentos de aliento.

**Abuelita Vice**

Gracias por acompañarme en los momentos importantes de mi vida. Te quiero mucho.

A mis hermanos:  
**Roberto, Fanny, María de Jesús, Jorge y Morin**

A todos ustedes quiero dedicarles este estudio y agradecerles por todo el apoyo que me han brindado, porque siempre me ayudaron en mis tareas que se me olvidaban y hacíamos en horas de la noche, por compartir esos momentos de tristeza y felicidad y por formar ese gran equipo en el trabajo. Los amo.

A mis tíos:  
**Tío Millo<sup>†</sup> y Tía Gela**

Por todo el apoyo que me brindaron en la escuela así como cariño y amor, espero tía que pronto estemos juntas para compartir todos estos logros. Los quiero y amo muchísimo.

**Tía Conchita e Inés**

Por asistir a los eventos de gran importancia para mí, de todo corazón les agradezco que estén cada vez más cerca de mí. Las quiero tanto.

A las Nuevas Familias:  
**Fanny, Carlos y la pequeña Stephanie**

A Carlos por la escritura de esas palabras que fueron de gran ayuda en su momento, a Fanny por ayudarme en mis tareas y por tus palabras de superación y en especial a la pequeña Phany por ser la luz en toda la casa, porque devolviste la felicidad, alegría y paz que tanto necesitábamos. Gracias bebé por esas sonrisas, te amo.

**Roberto y María de los Angeles**

A Beto, por los cuidados y ayuda en la escuela, por el apoyo económico que nos has brindado. A Angeles por su valiosa amistad, y a los dos por alentarme a terminar esta tesis. Muchas gracias.

A la **Dra. Lety** por confiar en mí, porque supo corregir mis errores y apoyarme en los momentos que más lo necesite.

“Gracias **señor mi Dios** por haberme guiado por el camino del conocimiento y la fuerza para alcanzar el éxito”

## ÍNDICE

	<i>Páginas</i>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<i>i</i>
<b>RESUMEN</b> .....	<i>ii</i>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>3</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>27</b>
<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>28</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>29</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	<b>30</b>
<b>Procedimiento de autopsia</b> .....	<b>31</b>
<b>Cuantificación hormonal por radioinmunoanálisis (RIA)</b> .....	<b>32</b>
<b>Cálculo de la tasa de animales ovulantes</b> .....	<b>33</b>
<b>Cálculo de la respuesta compensadora del ovario</b> .....	<b>33</b>
<b>Análisis estadístico</b> .....	<b>35</b>

	<i>Páginas</i>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>36</b>
<b><u>Experimento 1.</u> Efectos de la Operación Simulada Izquierda o Derecha sobre el inicio de la pubertad, la ovulación, el peso de órganos y la concentración de hormonas esteroides</b> .....	<b>36</b>
<b><u>Experimento 2.</u> Efectos de la Ovariectomía Izquierda o Derecha sobre el inicio de la pubertad, la ovulación, el peso de órganos, la concentración de hormonas esteroides y la respuesta compensadora del ovario</b> .....	<b>43</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>55</b>
<b>MODELOS</b> .....	<b>66</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>70</b>
<b>PERSPECTIVAS</b> .....	<b>72</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>73</b>

## **A B R E V I A T U R A S**

<b>GnRH</b>	<b>Hormona liberadora de gonadotropinas</b>
<b>FSH</b>	<b>Hormona folículo estimulante</b>
<b>LH</b>	<b>Hormona luteinizante del folículo</b>
<b>GH</b>	<b>Hormona del crecimiento</b>
<b>AMPc</b>	<b>Monofosfato de adenosina cíclico</b>
<b>3<math>\beta</math>-HSD</b>	<b>3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa</b>
<b>P450<sub>arom</sub></b>	<b>Enzima aromatasa P450</b>
<b>TA</b>	<b>Testigo absoluto</b>
<b>OSI</b>	<b>Operación simulada izquierda</b>
<b>OSD</b>	<b>Operación simulada derecha</b>
<b>OUL-I</b>	<b>Ovariectomía izquierda</b>
<b>OUL-D</b>	<b>Ovariectomía derecha</b>
<b>EAV</b>	<b>Edad de apertura vaginal</b>
<b>EPEV</b>	<b>Edad del primer estro vaginal</b>
<b>PEV</b>	<b>Primer estro vaginal</b>
<b>TAO</b>	<b>Tasa de animales ovulantes</b>
<b>HCO</b>	<b>Hipertrofia compensadora del ovario</b>
<b>OC</b>	<b>Ovulación compensadora</b>

## RESUMEN

La asimetría ovárica llega a su máxima expresión en las aves, donde sólo el ovario izquierdo se desarrolla. En los mamíferos los órganos pareados presentan diferencias en su tamaño y funcionamiento. Un modelo experimental frecuentemente usado para analizar la existencia de asimetrías entre los ovarios es la ovariectomía unilateral, la cual resulta en el aumento en peso (hipertrofia compensadora) y compensación del número de ovocitos liberados (ovulación compensadora) por el ovario remanente.

Los efectos inducidos por la ovariectomía unilateral son regulados por la inervación extrínseca, la cual modula la acción de las gonadotropinas en los folículos ováricos y en la esteroidogénesis.

Debido a que existe poca información sobre las respuestas asimétricas del animal que inicia la pubertad y si ésta se presenta de manera inmediata a la ovariectomía unilateral, en el presente estudio se evaluaron los efectos de la extirpación unilateral del ovario en la rata juvenil, sobre la síntesis de hormonas esteroides y la respuesta compensadora del ovario. Para ello se utilizaron ratas hembra de 32 días de edad de la cepa CII-ZV, que fueron sometidas a una ovariectomía izquierda o derecha. Como grupos de comparación se utilizaron animales a los que se les realizó una operación simulada (laparotomía) izquierda o derecha y un grupo testigo absoluto (sin ninguna manipulación quirúrgica). Grupos de animales fueron sacrificados a los 30', 1, 5, 48, 72 horas post-cirugía o al primer estro vaginal.

La laparotomía retrasó el inicio de la pubertad y las concentraciones de progesterona y estradiol dependieron del tiempo de evolución, mientras que en todos los tiempos evaluados la concentración de testosterona incrementó. La respuesta ovulatoria y el peso de los ovarios no fueron modificados por la operación simulada. El peso del útero aumentó por la operación simulada izquierda con respecto al testigo a las 48 o 72 horas post-cirugía.

La ovariectomía izquierda o derecha no modificó la edad de apertura vaginal y del primer estro, ni la proporción de animales ovulantes. El ovario *in situ* liberó un mayor número de ovocitos que el grupo con operación simulada. El peso del útero fue menor en los animales con ovariectomía izquierda, contrario a lo que sucedió con la ovariectomía derecha.

La ovariectomía unilateral no modificó las concentraciones de progesterona y testosterona, en tanto que la concentración de estradiol se modificó de manera asimétrica, donde el ovario derecho presenta una mayor capacidad de síntesis que el izquierdo, independientemente del tiempo de evolución.

La hipertrofia y ovulación compensadora fue semejante y no dependen del ovario extirpado. Los resultados obtenidos en el presente estudio confirman que en la rata con ovariectomía unilateral en la etapa juvenil, todavía no se establece una respuesta compensadora asimétrica como la observada en la etapa adulta.

## **INTRODUCCIÓN**

La reproducción es el proceso por el cual se asegura la continuidad de la especie, aunque los mecanismos que participan en la regulación de este proceso biológico no están aun del todo entendidos (Prieto y Velásquez, 2002). Las funciones del ovario son controladas por el “sistema hipotálamo-hipófisis” (Tresguerres, 2003) y por la inervación que reciben las gónadas (Aguado, 2002; Domínguez y col., 2003; Trujillo y col., 2004).

En años recientes se han sumado las evidencias que apoyan la existencia de una vía neural entre las gónadas y el sistema nervioso central, donde el cerebro puede modular las funciones reproductivas (Aguado, 2002; Riboni, 2002a, b; Barco y col., 2003; Domínguez y col., 2003; Bolaños, 2005; Ricardo, 2005; Cruz y col., 2006; Morales y col., 2004, 2007). El sistema nervioso central envía señales neurales a los ovarios a través del nervio ovárico superior (vía simpática), el cual modula la respuesta de los folículos a las gonadotropinas. Mientras que la información que se genera en el ovario es enviada al sistema nervioso central, vía el nervio vago (vía parasimpática). De esta manera las funciones ováricas están reguladas por la inervación extrínseca (Domínguez y col., 2003).

Diversas evidencias han indicado la existencia de asimetría en el sistema reproductor de los mamíferos, específicamente en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario (Cruz y col., 2001). Incluso se sabe que la información nerviosa que reciben los órganos pareados es distinta (Klein y Burden, 1988; Gerendai y Halász, 1997; Ramírez-Pérez y col., 2006; Toth y col., 2007).

Algunos tipos de asimetrías (morfológica, neuroquímica, fisiológica, patológica o conductual) son diferentes entre la hembra y el macho, y dependen también de la edad del animal y de la especie (Gerendai y Halász, 1997), lo que hace suponer que las hormonas sexuales son elementos importantes en el establecimiento de estas diferencias entre el lado izquierdo y derecho del cerebro (Diamond y col., 1981).

En la rata de cuatro días de vida, el contenido de receptores a estrógenos en la corteza cerebral es diferente entre el macho y la hembra (Sandhu y col., 1986). Esta diferencia en la cantidad de receptores y los efectos de las hormonas gonadales en esta etapa de la vida del animal, pueden generar un efecto asimétrico en el establecimiento de patrones fisiológicos y de conducta en la etapa adulta (Cruz y col., 2001).

Por lo que se propone que las asimetrías que presentan los órganos endocrinos pareados (ovarios y adrenales) se deben a la regulación que ejercen las hormonas secretadas por la hipófisis, cuyas acciones a nivel periférico son reguladas por la inervación que reciben las glándulas (Cruz y col., 2001; Gerendai y Halász, 2001; Aguado, 2002; Barco y col., 2003; Domínguez y col., 2003; Flores y col., 2006).

Existe poca información sobre las respuestas asimétricas del ovario en la rata juvenil con ovariectomía unilateral, si éstas se producen de manera inmediata y si dependen del ovario remanente. Por lo que en el presente estudio se analizó el efecto de la ovariectomía izquierda o derecha, realizada en ratas de 32 días de edad sobre la concentración de hormonas esteroides y la respuesta compensadora del ovario en tiempos cortos de evolución.

## **MARCO TEÓRICO**

### **HISTOLOGÍA DEL OVARIO**

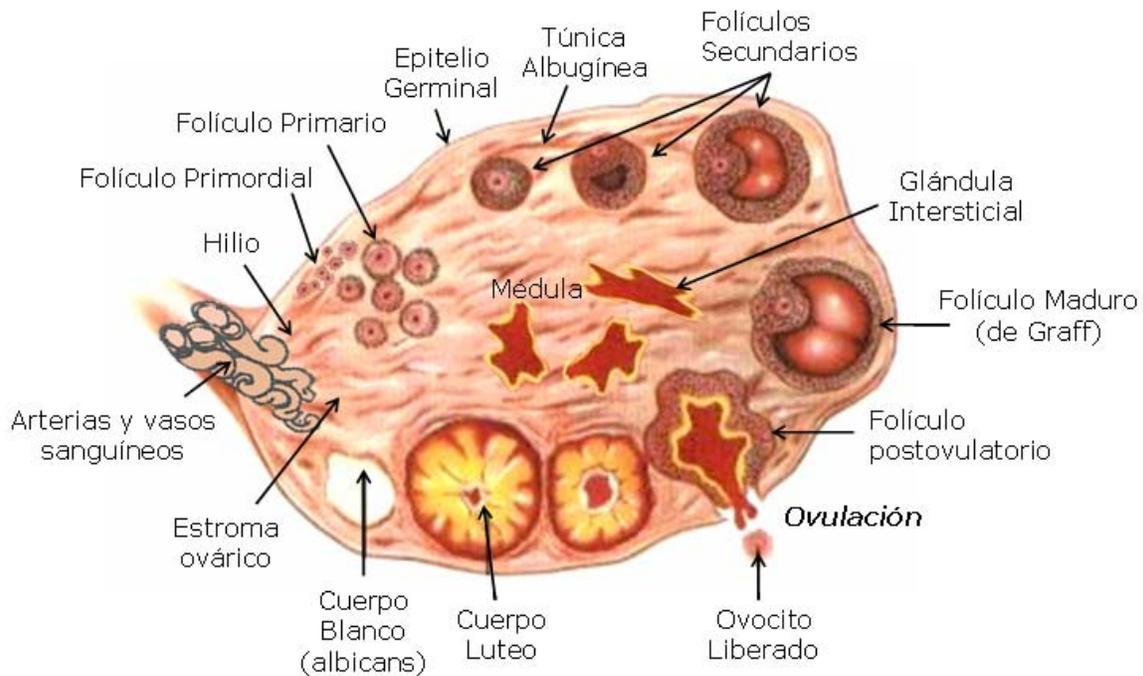
Los **ovarios** son glándulas de secreción interna, de color rosado que poseen las células germinales llamadas *óvulos* (Rodríguez, 1971). Están recubiertos por una capa de células epiteliales-cúbicas llamada *epitelio germinal* (Ross y col., 1997; Tresguerres, 2003) y se encuentran situados en la parte superior de la cavidad pélvica, uno a cada lado del útero, a corta distancia y por debajo de los riñones. Conservan su posición en la cavidad pélvica por acción de ligamentos (Tortora, 1984; Ross y col., 1997).

Histológicamente en el ovario se distinguen tres regiones bien diferenciadas:

- La **región cortical o corteza**: está localizada en la parte periférica o externa del estroma del ovario (Figura 1), constituida por células de tipo fibroblástico. En el tejido conectivo es donde se localizan los folículos ováricos en diferentes estados de desarrollo (Ross y col., 1997).
- La **región medular o médula**: está localizada en la parte central o interna del estroma del ovario (Ross y col., 1997), es más pequeña que la corteza y está formada por tejido conjuntivo laxo con fibras elásticas, algunas fibras musculares lisas y numerosos vasos arteriales y venosos de los que se originan pequeñas ramas que se dirigen hacia la corteza (Figura 1). No existe una clara delimitación entre la corteza y la médula (Fawcett, 1995).
- El **hilio**: es el punto de entrada y salida de vasos sanguíneos, linfáticos y nervios (Tresguerres, 2003) (Figura 1).

En el ovario se describen tres compartimentos funcionales (Figura 1):

- 1) *El Folicular*, formado por los folículos en diferentes fases de desarrollo: primordial, primario, secundario y terciario (preovulatorio o de Graaf). El folículo ovárico constituye la unidad estructural y funcional del ovario.
- 2) *El Cuerpo lúteo* que se forma del folículo que expulsa el ovocito durante la ovulación.
- 3) *La Glándula intersticial*, la que se forma a partir de la teca interna de los folículos atrésicos que tienen receptores a la hormona luteinizante (LH) (Domínguez y col., 1991).



**Figura 1. Estructura histológica de un ovario de mamífero que indica sus tres regiones (corteza, médula e hilio) y compartimentos funcionales (folicular, lúteo e intersticial). Modificado de Marieb, 1992.**

El ovario realiza dos funciones: a) la maduración (*foliculogénesis*) y liberación de los gametos (*ovulación*) aptos para ser fecundados; b) la secreción de hormonas peptídicas (inhibina, activina y folistatina) y esteroideas (estrógenos, progesterona y andrógenos). Las funciones reproductora y endocrina del ovario, aunque independientes, están íntimamente relacionadas entre sí (Prieto y Velásquez, 2002; Tresguerres, 2003).

### ***FOLICULOGÉNESIS***

En la rata la foliculogénesis inicia cerca de la médula del ovario y es la región que al principio contiene la invasión en desarrollo, a diferencia del ovario de bovino y humano, donde la foliculogénesis ocurre en la corteza (Dissen y Ojeda, 1999). En los ovarios de la mujer, los folículos primordiales recién aparecen en el tercer mes de desarrollo fetal (Guyton y Hall, 2001), mientras que en la rata la foliculogénesis se inicia entre las 24 y 72 horas después del nacimiento (Malamed y col., 1992).

Desde el punto de vista histológico, se identifican cuatro tipos de folículos ováricos según el estado de desarrollo (Figura 2) (Guyton y Hall, 2001). Todos los folículos antrales y preovulatorios normales sintetizan *estrógenos*. Aquellos folículos que entran en atresia pierden la capacidad de aromatización y sintetizan andrógenos (Domínguez y col., 1991).

#### **Folículos primordiales**

Están formados por un *ovocito* esférico, rodeado por una capa de *células foliculares planas* (Fawcett, 1995). La superficie externa de las células foliculares se apoya en la *membrana basal* (Ross y col., 1997). También posee un núcleo pálido y excéntrico (contiene fina cromatina dispersa) con un nucléolo prominente (Fawcett, 1995) (Figura 2-A).

### **Folículos primarios**

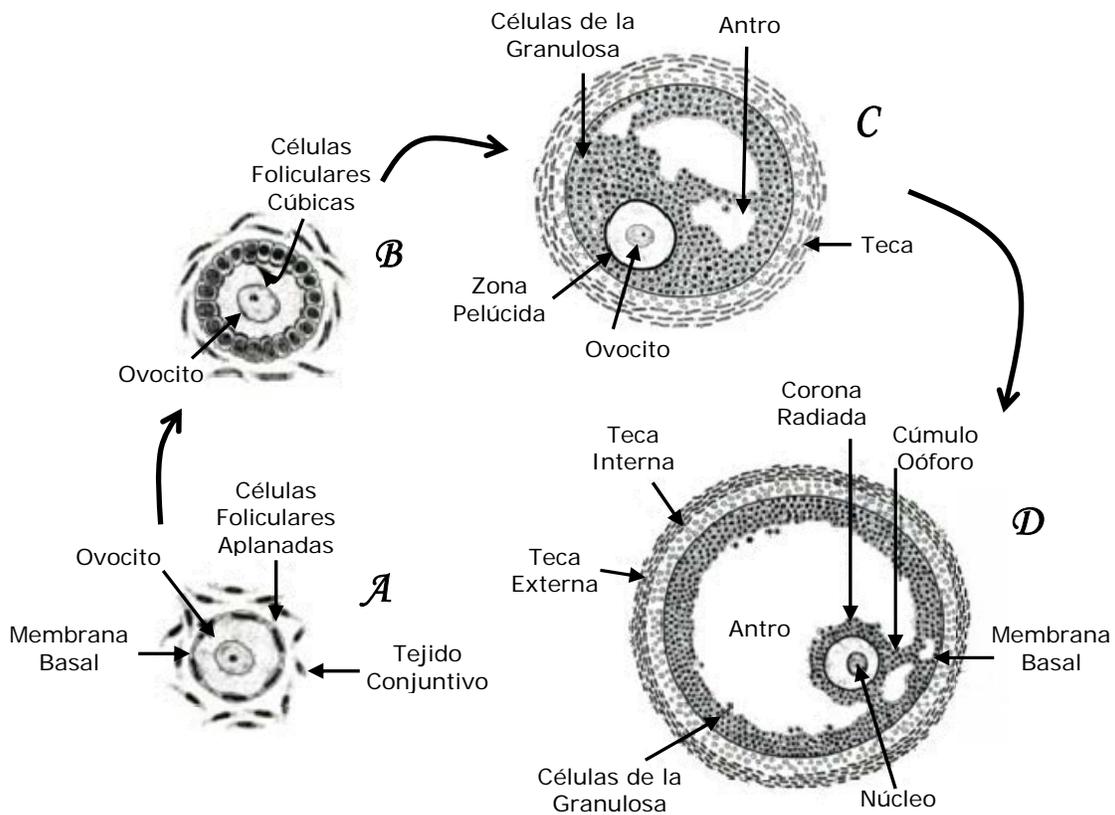
En el folículo primario, el ovocito aumenta de tamaño y proliferan las células foliculares aplanadas que lo rodean. Las células son cúbico-cilíndricas y forman un epitelio estratificado, la *membrana de la granulosa*. La proliferación celular da origen a dos o tres capas de contorno irregular (Figura 2-B). La lámina basal se ubica entre la capa más externa de las células foliculares y el estroma del tejido conectivo (Ross y col., 1997). A medida que crece el ovocito, entre éste y las células de la granulosa adyacentes aparece una capa homogénea de glucoproteínas, llamada *zona pelúcida*, donde el ovocito y las células que lo rodean proyectan microvellosidades. Las células del estroma adyacente se agrupan más estrechamente alrededor del folículo y forman una capa con límite externo mal definido, llamada *teca folicular* (Fawcett, 1995).

### **Folículos secundarios o antrales**

En los folículos secundarios las células de la granulosa proliferan rápidamente y el ovocito se encuentra rodeado de 6 a 10 filas de células de la granulosa; empieza la acumulación de un líquido claro extracelular (líquido folicular) en los espacios entre las células de la granulosa (*cuerpos de Call-Exner*) (Fawcett, 1995). A medida que el folículo crece los espacios confluyen y forman una cavidad con forma de semi luna conocida como *antro* (Ross y col., 1997). La teca folicular se hace más prominente, y se distinguen dos capas: a) la *teca interna*, capa muy vascularizada de células secretoras cúbicas, productoras de esteroides, la cual posee abundantes receptores a la LH y b) la *teca externa*, formada por células de tejido conectivo, células musculares lisas y haces de fibras de colágeno (Figura 2-C) (Ross y col., 1997).

### Folículos terciarios o de Graaf

A medida que aumenta el tamaño del folículo, aumenta también el *antro* y la cantidad de capas de células de la granulosa. Las células de la granulosa forman un montículo grueso, el *cúmulo oóforo*, que se proyecta hacia el antro. Las células que rodean al ovocito y que permanecen unidas a él durante la ovulación se denominan *corona radiada* (Ross y col., 1997) (Figura 2-D). El adelgazamiento y la pérdida de rigidez de la pared del folículo maduro en la fase previa a la ovulación, se deben a al reagrupamiento de sus células durante la fase terminal de su crecimiento y no por aumento de la presión intrafolicular (Fawcett, 1995; Ross y col., 1997).



**Figura 2.** Esquema que muestra las características del folículo ovárico en diferentes etapas de crecimiento en el ovario: (A) primordial, (B) primario, (C) secundario y (D) preovulatorio o de Graaf (Modificado de Berne y col., 1999).

## **OVULACIÓN**

La *ovulación* es el proceso por el cual el folículo de Graaf libera un ovocito, en respuesta a los aumentos bruscos en las concentraciones preovulatorias de FSH y LH secretadas por la adenohipófisis (Dissen y col., 2004). En los roedores, donde el ciclo estral es de cuatro o cinco días, la ovulación se produce en el día del estro vaginal (Tresguerres, 2003) y el folículo que va a expulsar al ovocito ha sido expuesto a por lo menos tres ciclos preovulatorios de gonadotropinas (Domínguez y col., 1991).

La ovulación depende de la combinación de cambios hormonales y efectos enzimáticos. La hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) actúan sinérgicamente en el folículo lo que resulta en un aumento de tamaño. Pocas horas antes de que se produzca la ovulación, la concentración tanto de la FSH como de la LH incrementa y disminuye bruscamente (debido a la disminución en la secreción de estradiol). La teca externa comienza a liberar enzimas proteolíticas de los lisosomas que causan el debilitamiento de la pared folicular y la formación del *estigma*. Simultáneamente hay crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en el folículo y secreción de prostaglandinas (hormonas que provocan vasodilatación), lo que induce trasudación de plasma al interior del folículo, el que finalmente se rompe y *expulsa el ovocito* acompañado de células del cúmulo oóforo y la corona radiada (Guyton y Hall, 2001).

La rata y el ratón son especies poli-ovulantes, es decir que liberan varios ovocitos al día del estro vaginal, los dos ovarios liberan sus ovocitos al mismo tiempo (Domínguez y col., 1991).

## ***CUERPO LÚTEO***

En la rata, después de la ovulación y eliminación del líquido folicular, las capas de células de la granulosa y de la teca del folículo pos-ovulatorio forman pliegues, el folículo se colapsa y se forma el *cuero lúteo*. La nueva estructura adquiere su máximo tamaño en el día del diestro y se mantiene en el metaestro del siguiente ciclo estral (Freeman, 1994). Esta estructura vascularizada secreta principalmente *progesterona* (Guyton y Hall, 2001).

En la rata, el hámster y el ratón, la fase lútea es corta (1 a 2 días) y secreta poca *progesterona* a diferencia de otros mamíferos donde ésta es relativamente larga (11 a 14 días) con secreciones mayores de la hormona (Freeman, 1994).

Si no se produce la fertilización del ovocito, el cuerpo lúteo sufre regresión, la que coincide con la ruptura de los vasos sanguíneos procedentes de la teca, infiltración de leucocitos e incremento en el contenido de colesterol. Si se produce fertilización del ovocito e implantación del huevo, el cuerpo lúteo persiste durante la gestación (que dura 20-22 días) por las altas concentraciones de LH liberadas por la hipófisis (Freeman, 1994). El número de cuerpos lúteos presentes en el ovario indica el número de ovulaciones, que a su vez varía según la especie (Tresguerres, 2003).

### ***ATRESIA FOLICULAR***

El proceso natural de degeneración por el cual se eliminan los folículos antes de alcanzar la ovulación es llamado *atresia folicular* (Hsueh y col., 2005). La rata al nacer presenta aproximadamente unos 35,000 ovocitos, a los 20 días de vida ya se fueron a la atresia unos 20,000. La atresia es un proceso que se va a observar durante el desarrollo del animal (Freeman, 1994).

La selección de folículos que van a crecer y madurar hasta alcanzar el tamaño preovulatorio se cree que empieza como un evento aleatorio. Los primeros signos que denotan que un folículo va a la atresia es el rompimiento del núcleo y condensación de la cromatina de las células de la granulosa (picnosis), algunas células de la granulosa con picnosis se encuentran libres en el líquido folicular (descamación), tales desprendimientos producen ruptura del cúmulo oóforo y de la zona pelúcida. La teca interna persiste como una masa intersticial la cual se fragmenta en pequeños grupos de células que se difunden en la médula (Freeman, 1994; Hsueh y col., 2005). La atresia folicular se inicia en cualquier fase de maduración de los folículos (Fawcett, 1995).

### ***GLÁNDULA INTERSTICIAL***

Las células de la glándula intersticial son grandes, esféricas y contienen pequeñas gotas de lípidos (Ross y col., 1997). La *glándula intersticial* se forma a partir de células de la teca de los folículos atrésicos que ya presentan receptores a LH (Domínguez y col., 1991). Ésta es más abundante en las etapas con mayor atresia (Ross y col., 1997; Freeman, 1994). La glándula intersticial secreta *andrógenos* como testosterona y androstenediona (Fawcett, 1995; Ross y col., 1997; Tresguerres, 2003).

***CONTROL ENDÓCRINO DEL DESARROLLO POSNATAL DE LA RATA  
HEMBRA***

El uso de la rata hembra como modelo experimental en el estudio del control endocrino del desarrollo puberal ha proporcionado información interesante y aplicable a otras especies (Becú-Villalobos y Lacau -Mengido, 1990).

Entre la rata y el hombre hay similitudes en el control de la secreción de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas). Estas similitudes se encuentran en el tipo de neurotransmisores vinculados con la iniciación de la secreción gonadotrópica, en los componentes celulares de los circuitos de retroalimentación inhibitoria y estimulante por esteroides, en el desarrollo folicular ovárico y en la participación de la hormona de crecimiento (GH) en la regulación del inicio de la pubertad (Becú-Villalobos y Lacau -Mengido, 1990).

La rata nace en un estado de inmadurez equivalente a los 150 días de gestación humana (Ojeda, col., 1980). En estos momentos, la diferenciación del encéfalo tanto en la rata como en el humano, se produce por la presencia o ausencia de la testosterona secretada por los testículos (Becú-Villalobos y Lacau-Mengido, 1990).

Dependiendo de la especie, en la rata hembra transcurren aproximadamente entre 35 a 40 días entre el nacimiento y el inicio de la pubertad. En la rata, las etapas por las que pasa el animal desde el nacimiento hasta llegar a la pubertad son cortas y ocurren muchos cambios en la regulación de la secreción de FSH y LH. Ojeda y colaboradores (1980) han propuesto una clasificación del período prepuberal en cuatro etapas, en función de parámetros morfológicos y fisiológicos relacionados con los distintos componentes del eje hipotálamo-hipófisis-gónada.

Estas etapas son:

- a) neonatal (desde el nacimiento hasta el día 7).
- b) infantil (de 8 a 21 días).
- c) juvenil (del 22 a 30-32 días).
- d) peripuberal (su duración es variable y culmina con la primera ovulación).

En la fase **neonatal** se inicia el crecimiento folicular, el cual durante los primeros cinco días de vida es independiente de las gonadotropinas (Ross y col., 1997; Kilen y Schwartz, 1999), ya que los folículos no presentan receptores a LH y FSH. A partir del quinto día se inicia la síntesis de receptores a FSH, la que estimula la síntesis de aromatasas y comienza la producción de estradiol a partir de testosterona (Ojeda y Urbanski, 1994). A partir del día 7 las células de la teca presentan receptores a LH (Becú-Villalobos y Lacau-Mengido, 1990).

Las altas concentraciones séricas de la  $\alpha$ -feto proteína no permiten que se establezca el control inhibitorio de los estrógenos en la regulación de la secreción de gonadotropinas, debido a que la proteína tiene gran afinidad por el estradiol (Raynaud, 1973). Las concentraciones de FSH, bajas antes del nacimiento, empiezan a aumentar y la LH sérica se mantiene en concentraciones semejantes a las presentes durante la gestación (Doler y Wuttke, 1974).

En la rata hembra las concentraciones de prolactina son bajas desde el nacimiento, en comparación con las registradas en la etapa juvenil. La prolactina es un factor luteotrófico importante, capaz de mantener altas concentraciones de receptores ováricos a LH previamente inducidos por la FSH (Becú-Villalobos y Lacau-Mengido, 1990).

A principios de la fase **infantil**, la concentración de FSH comienza a aumentar y alcanza su máximo a los 12 días de edad, hecho fundamental en el reclutamiento y crecimiento folicular (Prieto y Velásquez, 2002) y la LH presenta elevaciones bruscas y esporádicas (al que nos referiremos como “pico”) (Doler y Wuttke, 1974). A partir del día 15 de vida disminuye la concentración de FSH y desaparecen los “picos” de LH; se empieza a detectar la inhibina en suero (Sander y col., 1987) y la desaparición de la  $\alpha$ -feto proteína la cual condiciona la retroalimentación inhibitoria del estradiol sobre las gonadotropinas (Lamprecht y col., 1976). La concentración de prolactina es menor que en la etapa anterior y se mantienen dentro de ese rango hasta el final de esta etapa (Becú-Villalobos y Lacau-Mengido, 1990).

En el periodo **juvenil**, la concentración FSH es menor que en la etapa anterior y al comienzo la concentración de LH es baja y constante. Más adelante, la secreción de LH se da en forma pulsátil y hacia el final del periodo incrementa sus valores y la amplitud de sus pulsos durante la tarde, estableciéndose un ritmo de secreción circadiano (Urbanski y Ojeda, 1983). El aumento gradual de la concentración de prolactina y GH facilitan la acción estimuladora de las gonadotropinas (Ojeda y col., 1980).

En la etapa **peripuberal**, se establece claramente el patrón circadiano de la LH y este ritmo al igual que el de prolactina, presenta un “pico” en la tarde que es independiente del control esteroideo (Urbanski y Ojeda, 1987). Cuando aumenta la concentración de LH, el ovario secreta una mayor cantidad de estradiol. Estos estrógenos establecen una retroalimentación positiva a nivel del hipotálamo y la hipófisis, regulando la secreción de las gonadotropinas (Prieto y Velázquez, 2002). En el ovario se observa un número máximo de receptores para FSH y LH, lo que se traduce en una máxima respuesta esteroidogénica del ovario. Consecuentemente aumentan las concentraciones de progesterona, estradiol y testosterona (este último responsable de estimular la canalización de la vagina) (Mathews y col., 1987). Las concentraciones altas de esteroides afectan el hipotálamo y cuando llega a concentraciones adecuadas comienza la descarga de GnRH que culmina con el “pico” de gonadotropinas y la consecuente primera ovulación (Becú-Villalobos y Lacau-Mengido, 1990).

La **pubertad** es la etapa de transición de inmadurez a la madurez sexual (Ojeda y Urbanski, 1994), momento en que el animal comienza a ser fértil: el macho produce espermatozoides maduros y la hembra empieza a ovular (Goldman, 1981).

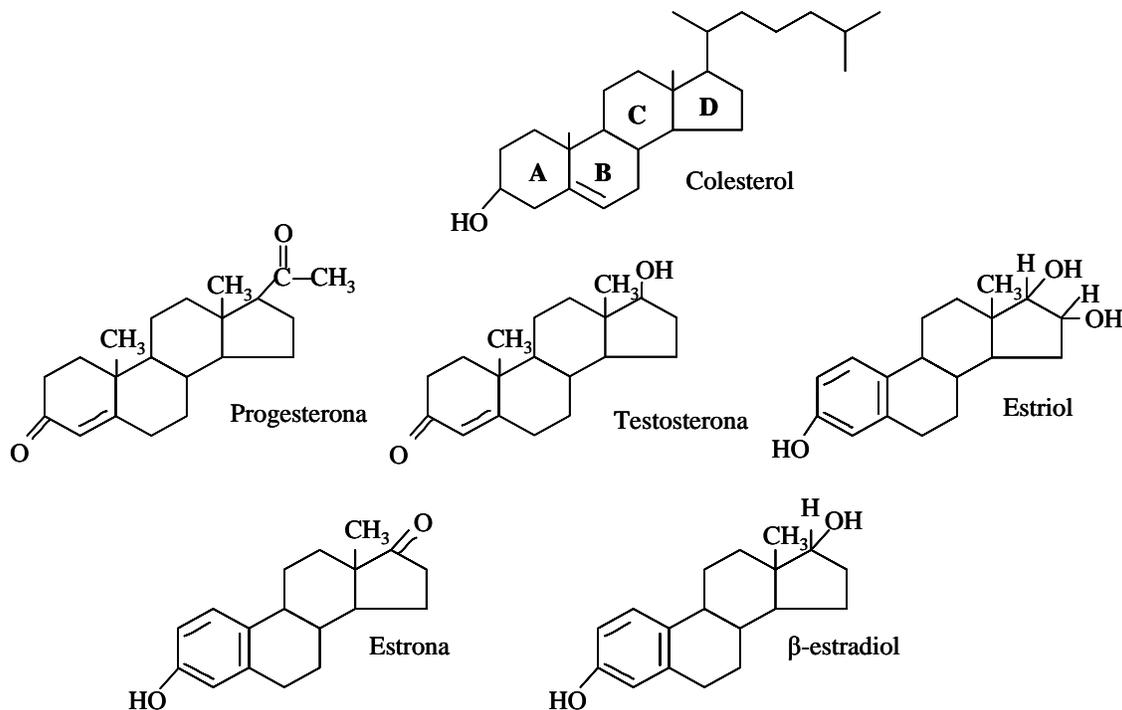
En la rata hembra el único signo exterior que señala el comienzo de la función reproductora es la canalización de la vagina, la que normalmente permanece cerrada en ratas inmaduras. La apertura vaginal generalmente ocurre el día posterior a la elevación brusca de las gonadotropinas y los frotis vaginales muestran células correspondientes a un primer estro (Becú-Villalobos y Lacau-Mengido, 1990). Es una etapa muy crítica en cuanto a la regulación de las gonadotropinas (Becú-Villalobos y Lacau-Mengido, 1990) y de la creciente madurez del sistema hipotálamo-hipófisis-ovario (Berne y col., 1999).

**ESTEROIDOGÉNESIS**

Los esteroides son derivados del colesterol (Figura 3). Las células productoras de esteroides obtienen el colesterol de tres fuentes:

- a) el colesterol almacenado en el ovario en forma esterificada
- b) la síntesis *de novo* a partir de acetato
- c) del colesterol plasmático, que viaja en forma de lipoproteínas (Domínguez, 1997).

En los roedores, el colesterol viaja unido principalmente a lipoproteínas de alta densidad, mientras que en primates humanos y no humanos, lo hacen ligado a lipoproteínas de baja densidad (Domínguez, 1997).



**Figura 3. Fórmula química de las principales hormonas esteroides derivadas del colesterol, las cuales mantienen el núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno típico de los esteroides (Tomado y modificado de Guyton y Hall, 2001).**

El paso limitante de colesterol a esteroides es la ruptura de la ligadura C<sub>20</sub>-C<sub>22</sub> por efecto de un complejo multienzimático [P-450scc (20,22-desmolasa) que cataliza la eliminación de la cadena lateral del colesterol] (Berne y col., 1999), localizado en la cara matricial de la membrana interna de la mitocondria y es estimulado por la LH, lo que da como resultado a la pregnenolona o progesterona (Domínguez, 1997) (Figura 3).

El proceso de biosíntesis de hormonas esteroides en el ovario ha sido explicado por la teoría de la “*doble célula-doble hormona*” (Tresguerres, 2003) (Figura 4).

La teca interna desarrolla receptores específicos para LH, pero no para FSH. La LH al unirse a su receptor y vía un segundo mensajero (AMPC), estimula la biosíntesis de andrógenos (androstenediona y testosterona) en el retículo endoplásmico liso, al incrementar la actividad de la 17 $\alpha$ -hidroxilasa/C17-20 liasa, que metaboliza la progesterona en androstenediona. Los andrógenos difunden al compartimiento plasmático o bien al compartimiento de células granulosas del folículo, donde son aromatizados a estrógenos (Yoshinaga, 1999).

Las células de la granulosa de todos los folículos tienen receptores para FSH, la glicoproteína al unirse a su receptor y a través de un segundo mensajero (AMPC), induce la actividad de la enzima aromatasa P450, que es fundamental para la transformación de los andrógenos a estrógenos (Figura 4). El estradiol incrementa a sí mismo el número de sus receptores así como los de FSH y ésta a su vez induce la formación de receptores a LH (Yoshinaga, 1999).

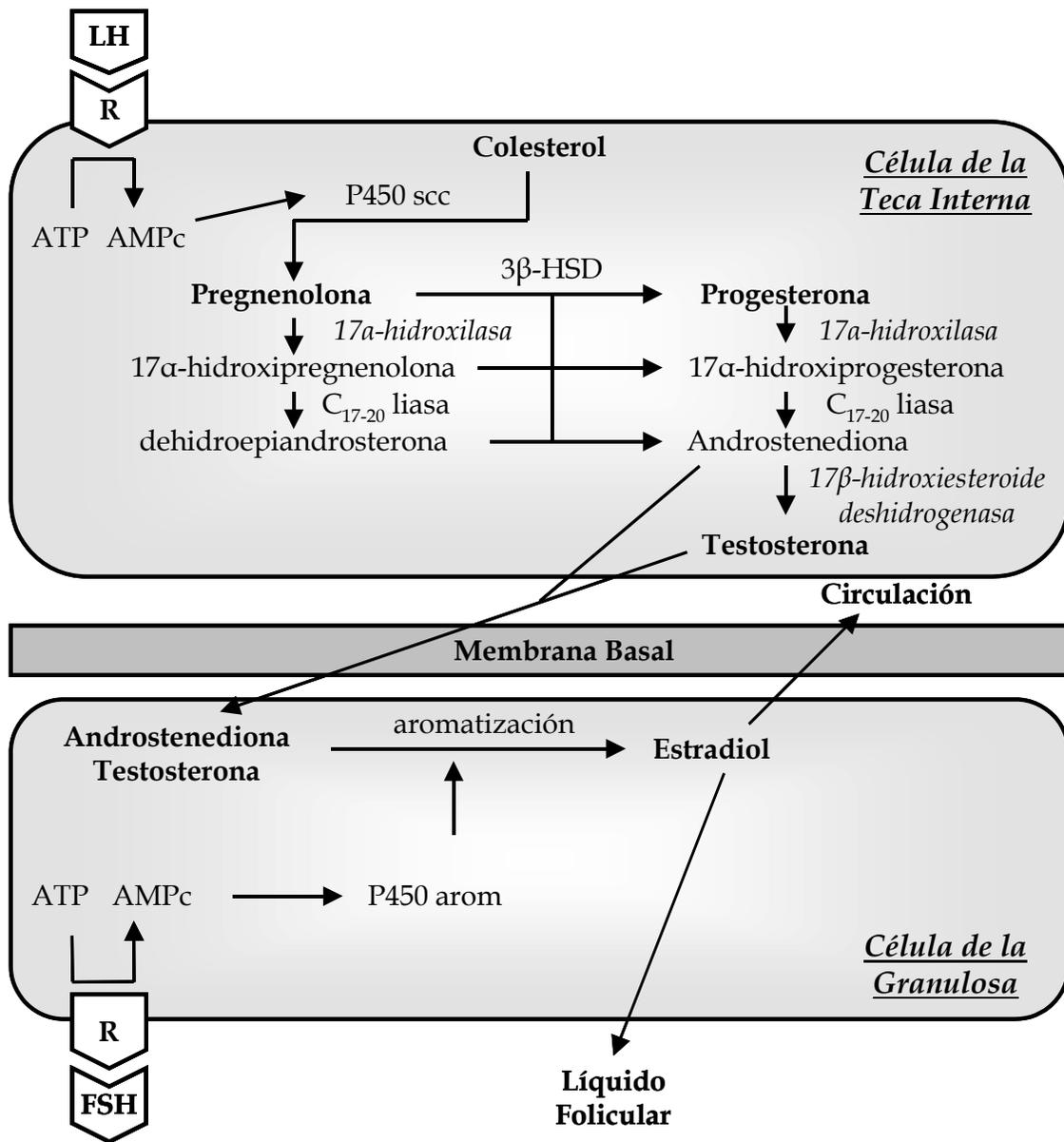


Figura 4. Biosíntesis de hormonas esteroides en el ovario explicado a través de la “teoría de la doble célula-doble hormona”. En la célula de la teca la LH estimula la síntesis de andrógenos a partir de colesterol y en la célula de la granulosa la FSH estimula la actividad del complejo enzimático aromatasa que cataliza la conversión de andrógenos a estradiol (Modificado de Adashi, 1991; Gore-Langton y Armstrong, 1994).

### ***ASIMETRÍA NEUROENDOCRINA***

Las primeras evidencias que llevaron a considerar la existencia de una asimetría funcional fueron dadas por Marc Dax y más tarde por Paul Broca en el cerebro humano (Springer y Deutsh, 1985), lo que llevó a plantear el concepto de dominancia cerebral, partiendo de la idea de que ambos hemisferios tenían la misma complejidad pero funciones diferentes, es decir, que cada hemisferio domina la realización de funciones específicas. Se pensó que la asimetría era una propiedad distintiva de una especie en particular, cuando el modelo de estudio era el humano (Gerendai y Halász, 1997).

En los años 70's se observó que ciertas conductas llevadas a cabo durante el canto de algunas aves, son controladas por el cerebro y el nervio hipogloso del lado izquierdo (Nottebohm, 1977). En la rata, los aspectos emocionales y de orientación espacial son controlados por el hemisferio derecho (Donnenberg, 1981).

Algunas de las asimetrías, morfológicas, neuroquímicas, fisiológicas, patológicas y conductuales son diferentes entre la hembra y el macho, dependen de la edad del animal y de la especie, lo que hace suponer que las hormonas sexuales son elementos importantes en el establecimiento de estas diferencias entre el lado izquierdo y derecho del cerebro (Gerendai y Halász, 1997). En los roedores macho algunas áreas corticales son más anchas del lado derecho que del izquierdo, mientras que en la hembra sucede lo contrario; este patrón puede ser modificado por cambios en la concentración plasmática de hormonas gonadales durante la etapa postnatal (Diamond y col., 1981).

En la rata de cuatro días de vida, el contenido de receptores a estrógenos en la corteza cerebral es asimétrico: en el macho hay más receptores del lado izquierdo, mientras que en la hembra sucede lo contrario (Sandhu y col., 1986). Esta diferente cantidad de receptores y los efectos de las hormonas gonadales en esta etapa de la vida del animal, pueden generar un efecto asimétrico en el establecimiento de patrones fisiológicos y de conducta en la etapa adulta (Cruz y col., 2001).

La primera observación que mostró la existencia de una asimetría hipotalámica de tipo neuroendocrino fue dada por Gerendai y colaboradores (1978), al mostrar que en el lado derecho del hipotálamo medio basal (HMB) de la rata hembra adulta, la concentración de GnRH es el doble que la del lado izquierdo. El contenido asimétrico de GnRH en el HMB parecería ser resultado de una diferencia en la síntesis de esta proteína en uno y otro lado del área preóptica e hipotalámica anterior (PO-AHA), pero además esta expresión cambia durante el ciclo estral (Bakalkin y col., 1984).

### ***ASIMETRÍA MORFOLÓGICA Y FUNCIONAL DE LAS GÓNADAS***

Diversas evidencias han mostrado que los órganos pares endocrinos presentan asimetría, la cual puede ser observadas en humanos y animales silvestres (Domínguez y col., 2003).

Es bien conocido que en las aves sólo el ovario y el oviducto izquierdo son funcionales, mientras que la gónada derecha se reduce a una capa de tejido localizado por debajo de la vena cava. La extirpación del ovario izquierdo provoca que la gónada derecha se desarrolle y se diferencie en una glándula semejante a un testículo, donde se pueden observar espermatozoides (Benoit, 1932).

En los mamíferos poli-ovulantes, se ha observado que los ovarios tienen diferente capacidad ovulatoria (Domínguez y col., 2003). Por ejemplo en los murciélagos, la ovulación ocurre predominantemente en la gónada derecha; el ovario contralateral tiene la capacidad de funcionar, sólo si se extirpa el ovario dominante (Blejer y Ehteshami, 1981); en la rata adulta, el ovario izquierdo libera más ovocitos que el derecho (Domínguez y col., 1989, 2003); en el ratón, el ovario derecho libera más ovocitos que el izquierdo (Brown y col., 1992).

La sangre venosa del testículo derecho llega directamente a la vena cava inferior, y la del testículo izquierdo entra en la vena renal izquierda (Gerendai y Halász, 1997). En humanos, el testículo izquierdo es más pesado que el derecho, sin embargo no se ha reportado diferencias entre el peso y localización de los ovarios en muchas especies (Gerendai y Halász, 2001). Mittwoch (1975) reportó que el ovario derecho se desarrolla más tempranamente que el izquierdo.

En ambos, humano y rata la glándula adrenal izquierda pesa más que la derecha, en tanto que el lóbulo derecho de la tiroides está más vascularizado que el izquierdo (Gerendai y Halász, 2001).

Los órganos pares reciben distinta información nerviosa (Gerendai y Halász, 1997). Por estudios histológicos se ha demostrado que existe asimetría en la población de somas eferentes por el nervio ovárico superior y del plexo ovárico, donde el ovario derecho recibe un mayor número de células motoras del ganglio celiaco-mesentérico superior, que el izquierdo (Klein y Burden, 1988). Toth y colaboradores (2007) mostraron que existen más neuronas a nivel supra-espinal que se proyectan hacia el ovario izquierdo que al derecho.

Las diferencias en las capacidades secretoras por parte de los órganos pares (ovarios y adrenales) son explicadas con base en la modulación que ejerce la innervación sobre los efectos de las hormonas secretadas por la hipófisis (Cruz y col., 2001; Gerendai y Halász, 2001; Barco y col., 2003; Domínguez y col., 2003; Flores y col., 2006).

### ***EFFECTOS ASIMÉTRICOS DE LA OVARIECTOMÍA UNILATERAL***

En el estudio de los mecanismos de regulación del complejo hipotálamo-hipófisis-ovario se han utilizado diversos modelos experimentales. De los más usados son la rata castrada (eliminación de las dos gónadas) o con ovariectomía unilateral (eliminación de una gónada). En ambos modelos, se han estudiado los cambios que se producen a nivel hormonal. Específicamente la ovariectomía unilateral es un modelo experimental, frecuentemente usado para analizar la existencia de asimetría entre los ovarios (Domínguez y col., 2003).

La extirpación de un órgano par, resulta en el aumento de peso y compensación de la capacidad funcional en el órgano remanente. A éste fenómeno se le conoce como *hipertrofia compensadora* (Burden y Lawrence, 1977). Entre los órganos en los cuales se produce la hipertrofia compensadora, están las adrenales (Engeland y Dallman, 1967), los testículos, la tiroides, los riñones y los ovarios (Welschen, 1970; Burden y Lawrence, 1977; Morales y col., 1993, 2007; Chávez y Domínguez, 1994; Riboni, 2002a,b).

La respuesta compensadora del ovario consiste en el aumento en peso del órgano remanente (Burden y Lawrence, 1977; Trkulja y col., 2001, 2004) y la liberación de un número de ovocitos similar al que ovulan ambos ovarios en un animal intacto (*ovulación compensadora*) (Meijs-Roelofs y col., 1982, 1984; Chávez y Domínguez, 1994; Trujillo y col., 2004; Ricardo, 2005).

El fenómeno compensador del ovario había sido explicado como el resultado de la eliminación de una fuente de esteroides, lo que altera el balance hormonal entre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. En respuesta a este fenómeno, la hipófisis libera mayor cantidad de gonadotropinas, específicamente FSH 6-18 horas después de la ovariectomía unilateral en la rata adulta (Butcher, 1977), las cuales estimulan al ovario remanente e inducen el crecimiento folicular y la liberación de un mayor número de ovocitos.

Chávez y colaboradores (1987) observaron que en la rata adulta, la ovariectomía izquierda o derecha resultaba en una ganancia en peso similar entre los ovarios remanentes y un número de ovocitos similar entre ambos ovarios. El proceso de hipertrofia compensadora depende del ovario remanente y del día del ciclo estral en que se realiza la cirugía (Chávez y Domínguez, 1994).

Meijs-Roelofs y colaboradores (1982, 1984) mostraron en ratas prepúberes, que la ovariectomía derecha resultaba en una compensación del número de ovocitos liberados al primer y segundo estro vaginal. Estas evidencias fueron consistentes con lo observado en el animal adulto con ovariectomía unilateral, donde la FSH estimula el reclutamiento de un mayor número de folículos antrales pequeños. Este resultado es interpretado como evidencia de que la actividad del ovario remanente no sólo se duplica, sino que involucra también el establecimiento de un nuevo balance entre las gonadotropinas y las funciones del ovario.

A partir de resultados previos en ratas con ovariectomía unilateral, se sugiere que en la rata prepúber, los mecanismos que regulan la ovulación y la hipertrofia compensadora del ovario no dependen de la gónada *in situ* ni de la edad en que se practica la ovariectomía unilateral, cuando los animales son sacrificados al primer estro vaginal (Ricardo, 2005).

En otros roedores como la cobaya prepúber, la ovariectomía unilateral produce adelanto en la edad de apertura vaginal en animales con el ovario derecho *in situ* y una HCO significativamente mayor cuando la gónada *in situ* es la izquierda (Riboni, 2002a). En la rata prepúber, la extirpación unilateral del ovario no modifica el inicio de la pubertad (Morales y col., 1993, 2007; Bolaños, 2005).

Otro parámetro que es modificado por la ovariectomía unilateral es la tasa de animales ovulantes. En la rata adulta, la extirpación del ovario derecho resulta en una menor tasa de animales ovulantes, lo cual no es modificado si se extirpa el ovario izquierdo. Con estos resultados se ha sugerido que el ovario derecho es más eficiente para mantener la ovulación (Chávez y col., 1987). En cambio, en el animal juvenil con ovariectomía unilateral estudiado en el día del primer estro vaginal, el ovario derecho tiene menor capacidad ovulatoria que el izquierdo (Ricardo, 2005).

En la rata adulta con ovariectomía unilateral realizada en el día del estro, el ovario izquierdo sintetiza la misma cantidad de progesterona y estradiol que el derecho una hora después del tratamiento (Barco y col., 2003). Sin embargo cuando la cirugía se realizó en el día del proestro, diestro 1 o diestro 2, las cantidades de progesterona (Flores y col., 2005), testosterona (Flores y col., 2006) y estradiol (Cruz y col., 2006) variaron en función del ovario extirpado y del día del ciclo estral en que se estudiaron los animales, indicando una habilidad asimétrica de los ovarios en la secreción de hormonas esteroides.

Estas respuestas difieren a lo reportado para la cobaya prepúber, donde el ovario izquierdo tiene una mayor capacidad para sintetizar progesterona que el derecho, pero sintetizan una cantidad semejante de estradiol 24-48 horas después de la apertura vaginal (Riboni, 2002a). Bolaños (2005) mostró que al primer estro vaginal, la ovariectomía unilateral realizada al final de la etapa juvenil, el ovario derecho sintetiza más estradiol y progesterona que el izquierdo, mientras que la testosterona se sintetiza de manera similar.

A partir de los resultados antes mencionados, se ha sugerido que en el animal con ovariectomía unilateral la respuesta de cada gónada es diferente, varía con la edad y con el día del ciclo estral en que se realiza la cirugía, así como de la especie utilizada en el estudio.

### ***PARTICIPACIÓN DE LA INERVACIÓN EXTRÍNSECA EN LAS FUNCIONES REPRODUCTIVAS DE LA RATA CON OVARIECTOMÍA UNILATERAL***

En años recientes se han sumado las evidencias que apoyan la existencia de una vía neural entre las gónadas y el sistema nervioso central, donde el cerebro participa en la modulación de las funciones reproductivas. Algunos autores han propuesto que la hipertrofia compensadora de los órganos endocrinos en respuesta a la extirpación de uno de ellos, es debido a la participación de un mecanismo neural junto con un hormonal (Engeland y Dallman, 1967; Burden y Lawrence, 1977; Flores y col., 1990; Morales y col., 1993, 2007; Chávez y Domínguez, 1994 Gerendai y col., 1997; Riboni 2002a, b; Barco y col., 2003; Bolaños, 2005; Ricardo, 2005).

Existen numerosas evidencias que indican que el sistema nervioso central envía señales neurales a los ovarios a través del nervio ovárico superior (vía simpática), el cual modula la respuesta de los folículos a las gonadotropinas (Morales y col., 1998). Mientras que la información que se genera en el ovario es enviada al sistema nervioso central, vía el nervio vago (vía sensorial) (Domínguez y col., 2003; Morales y col., 2004, 2007; Trujillo y col., 2004).

En el modelo de la rata prepúber con extirpación unilateral del ovario, la sección unilateral del nervio ovárico superior induce un decremento en la tasa de animales ovulantes, por lo que se ha sugerido que el proceso ovulatorio es modulado de manera estimulante por la información neural que transcurre por este nervio (Morales y col., 1993).

Burden y Lawrence (1977) señalan que la hipertrofia compensadora depende de la integridad del nervio vago, ya que en la rata adulta con ovariectomía unilateral la vagotomía bilateral resulta en el bloqueo de la hipertrofia compensadora. A diferencia de lo encontrado en la etapa juvenil de la rata, donde la sección de ambos troncos vagales no modifica la respuesta compensadora del ovario *in situ* (Ricardo 2005).

De forma similar, la sección unilateral del nervio vago en la rata de 28 días de edad, no modifica la HCO, sin embargo al final de la etapa juvenil (32 días de edad), el vago derecho regula de manera diferencial la hipertrofia compensadora y tal respuesta va a depender del ovario remanente, sugiriendo que los ovarios responden diferente ante la vagotomía unilateral (Ricardo, 2005).

Chávez y colaboradores (1987) mostraron que el seccionar el nervio vago izquierdo y dejar *in situ* a la gónada izquierda resulta en un incremento en la tasa de animales ovulantes, de la hipertrofia y ovulación compensadora. Cuando el ovario *in situ* es el derecho, los tres parámetros decrecieron. Si se secciona el nervio vago derecho se produce un decremento en la hipertrofia compensadora, independientemente del ovario extirpado. Con estos resultados concluyen que en la rata hembra adulta, el efecto de la vagotomía depende del vago seccionado y del ovario remanente.

Trujillo y colaboradores (2004) mostraron que en la rata con ovariectomía unilateral tratada con capsaicina (fármaco que destruye permanentemente las fibras sensoriales) en cada día del ciclo estral, las concentraciones de progesterona no se modificaron y las de estradiol incrementaron, pero dependieron del ovario *in situ*, por lo que este trabajo sugiere que la inervación sensorial participa en la regulación de la síntesis de hormonas esteroides y depende del ovario extirpado y del ciclo estral.

En la rata prepúber con ovariectomía unilateral la participación del nervio vago en la regulación de la síntesis de hormonas ováricas es asimétrica, depende del ovario *in situ* y de la edad del animal (Bolaños, 2005; Morales y col., 2007).

Con estos antecedentes es evidente la participación de la inervación extrínseca en las funciones ováricas, las cuales parecen regular de forma diferente dependiendo de la edad del animal en estudio.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Por las evidencias anteriores se desprende que en la rata con ovariectomía unilateral, la respuesta compensadora depende no sólo de las hormonas hipofisarias y gonadales, sino también de la inervación extrínseca que recibe el ovario. Sin embargo, al momento desconocemos si en la rata juvenil se producen alteraciones inmediatas en la concentración sérica de hormonas esteroides, en respuesta a la ovariectomía unilateral y si ésta depende del ovario extirpado. Por lo que en el presente estudio se analizará el efecto de la ovariectomía izquierda o derecha, realizada a los 32 días de edad sobre la concentración de hormonas esteroides y la respuesta compensadora del ovario en tiempos cortos de evolución.

## **HIPÓTESIS**

En la rata juvenil la extirpación de uno de los ovarios resultará en una caída inmediata de la concentración sérica de hormonas esteroides, tal respuesta va a depender del ovario extirpado y del tiempo de evolución, mientras la hipertrofia y ovulación compensadora no dependerán de la gónada *in situ*, pero si del tiempo de evolución post-cirugía.

## **OBJETIVO**

Analizar en la rata prepúber de 32 días de edad con ovariectomía unilateral, la síntesis de hormonas esteroides y la respuesta compensadora por parte del ovario *in situ*.

## **PARTICULARES**

- ✓ Analizar el efecto agudo de la extirpación del ovario izquierdo o derecho, sobre la concentración de progesterona, testosterona y estradiol.
- ✓ Analizar el efecto agudo de la ovariectomía izquierda o derecha, sobre el inicio de la pubertad espontánea.
- ✓ Analizar el efecto agudo de la ovariectomía unilateral en la rata juvenil de 32 días de edad sobre la hipertrofia y ovulación compensadora del ovario.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se utilizaron ratas hembras preñadas, de la cepa CII-ZV, mantenidas en condiciones convencionales de bioterio, en fotoperíodo controlado de 14 horas de luz-10 horas de oscuridad (luces encendidas de 05:00 a 19:00 horas) y temperatura de 22±2 °C.

En todos los casos se siguió lo establecido por la Ley Mexicana de Protección Animal para el Uso de Animales de Experimentación. Las crías fueron separadas al nacimiento en camadas de cinco hembras y un macho. Los animales se destetaron a los 21 días de edad y a partir de ese momento tuvieron libre acceso al agua y al alimento. Al llegar a los 32 días de edad los animales se distribuyeron al azar en alguno de los siguientes grupos experimentales:

### **Hembras con Ovariectomía Unilateral**

Las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas bajo anestesia con éter, se pesaron los animales y una vez anestesiados se les practicó una incisión dorso lateral de aproximadamente 1cm., que abarcó piel y músculo, por donde se exteriorizó el ovario unido al útero. En un grupo de animales se les extirpó el ovario izquierdo (OUL-I) y en otro, el ovario derecho (OUL-D). Después de la extirpación se retornó el útero a la cavidad abdominal y se suturó la herida.

### **Hembras con Operación Simulada**

Como grupos de comparación se incluyeron animales con operación simulada izquierda (OSI) o derecha (OSD), en los que se les practicó una incisión dorso lateral de piel y músculo y se suturó la herida.

### **Grupo Testigo Absoluto**

Como grupo testigo absoluto (TA) se utilizaron animales sin ninguna manipulación quirúrgica, que fueron autopsiados en las mismas edades que los grupos experimentales.

### ***PROCEDIMIENTO DE AUTOPSIA***

Los grupos de animales que fueron sometidos a los diferentes tratamientos quirúrgicos fueron autopsiados a los 30', 1, 5, 48, 72 hrs. post-cirugía y otros al presentar el primer estro vaginal.

A partir del día en que se realizó la cirugía, en algunos grupos de animales se revisó diariamente la presencia de canalización de la vagina como indicador del inicio de la pubertad. Cuando ésta ocurrió, se tomaron frotis vaginales diariamente y los animales se sacrificaron en la mañana del día que presentaron el primer estro vaginal.

Todos los animales fueron sacrificados por decapitación, se colectó la sangre del tronco y se dejó coagular a temperatura ambiente, la muestra se centrifugó a 3000 rpm durante 15 minutos y el suero se dividió en alícuotas, que fueron conservadas a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , en las cuales se cuantificó la concentración de progesterona, testosterona y estradiol por radioinmunoanálisis (RIA).

A la autopsia se disecaron y pesaron en la balanza de precisión el ovario remanente, el útero y las adrenales. En los animales sacrificados en el día del primer estro vaginal, se extrajeron los oviductos, donde se buscó la presencia de ovocitos, los que fueron contados con la ayuda de un microscopio estereoscópico.

**CUANTIFICACIÓN HORMONAL POR RADIOINMUNOANÁLISIS (RIA)**

La cuantificación de hormonas esteroides (progesterona, testosterona y estradiol) se realizó por RIA de fase sólida, con estuches comerciales (Coat-A-Count, USA), que consisten de tubos de polipropileno impregnados con anticuerpos específicos: anti-progesterona- $I^{125}$ , anti-testosterona- $I^{125}$  o anti-estradiol- $I^{125}$  y calibradores para la realización de la curva patrón de cada hormona. En el caso de progesterona y estradiol, a cada tubo se le adicionaron 100 $\mu$ l de suero problema más 1 ml de la hormona radioactiva ( $I^{125}$ ), para la testosterona se adicionó 50  $\mu$ l del suero. Los tubos se agitaron en un vortex durante un minuto y se incubaron a temperatura ambiente durante tres horas; la muestra fue decantada, se retiró el sobrenadante y los tubos se colocaron en un contador de centelleo gama modelo Cobra 5005, Packard<sup>TM</sup> para la determinación de la concentración de la hormona en la muestra problema, en función de las cuentas por minuto y de la curva de calibración. La concentración de progesterona se expresó en ng/ml y la de testosterona y estradiol en pg/ml de suero.

Los coeficientes intra e interespecíficos fueron:

<b>Hormona</b>	<b>Intra</b>	<b>Inter.</b>
Progesterona (P <sub>4</sub> )	8.35	9.45
Testosterona (T)	9.65	10.2
Estradiol (E <sub>2</sub> )	8.12	9.28

La cuantificación de las hormonas esteroides se realizó en el Laboratorio de Hormonas Esteroides del Departamento de Biología de la Reproducción del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

### ***CÁLCULO DE LA TASA DE ANIMALES OVULANTES***

El cálculo de la Tasa de Animales Ovulantes de los grupos sacrificados al primer estro vaginal, se realizó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{TAO} = \frac{\text{Número de animales que ovulan}}{\text{Número total de animales por grupo}} \times 100$$

### ***CÁLCULO DE LA RESPUESTA COMPENSADORA DEL OVARIO***

La **Hipertrofia Compensadora del Ovario *in situ* (HCO)**; se calculó de manera diferente para el animal juvenil sacrificado en tiempos cortos de evolución y para el animal púber sacrificado al primer estro vaginal.

- ❖ Para los animales sacrificados a los 30 min., 1, 5, 48 y 72 horas, la fórmula fue la siguiente:

$$\% \text{HCO} = \frac{a-b}{b} \times 100 \quad \text{donde,}$$

a= el peso del ovario *in situ* del animal con ovariectomía izquierda o derecha.

b= la media del peso del ovario extirpado de animales ovariectomizados del lado izquierdo o derecho.

- ❖ Para los animales sacrificados al primer estro, se realizó de la siguiente manera:

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

A= el peso del ovario *in situ* de animales ovariectomizados del lado izquierdo o derecho.

B= la media del peso del ovario de animales con operación simulada del lado izquierdo o derecho.

La **Ovulación Compensadora del ovario *in situ*** se calculó por la siguiente fórmula:

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

A= el número de ovocitos liberados del ovario *in situ* de animales con ovariectomía izquierda o derecha, sacrificados al primer estro vaginal.

B= la media del número de ovocitos liberados del ovario de animales con operación simulada del lado izquierdo o derecho, sacrificados al primer estro vaginal.

### ***ANÁLISIS ESTADÍSTICO***

Los resultados de la edad de apertura vaginal, edad del primer estro vaginal, el número de ovocitos liberados, la hipertrofia compensadora y ovulación compensadora fueron analizados por la prueba de Kruskal-Wallis, seguida de la prueba de U de Mann-Whitney. El peso corporal, de los ovarios, del útero, las adrenales y las concentraciones séricas de hormonas esteroides se analizaron por una prueba de análisis de varianza multifactorial (ANDEVA), seguida por la prueba de Tukey. La tasa de animales ovulantes se analizó con la prueba de Fisher o de  $J_i^2$ . Solo cuando se compararon dos grupos se utilizó la prueba de “t” de Student.

En todos los casos se consideró como diferencia estadísticamente significativa aquella cuya probabilidad fuera menor o igual a 0.05.

## RESULTADOS

### EXPERIMENTO 1.

#### EFFECTOS DE LA OPERACIÓN SIMULADA IZQUIERDA O DERECHA SOBRE EL INICIO DE LA PUBERTAD, LA OVULACIÓN, EL PESO DE ÓRGANOS Y LA CONCENTRACIÓN DE HORMONAS ESTEROIDES

##### *Inicio de la Pubertad*

En comparación con el grupo testigo absoluto, la operación simulada izquierda o derecha no modificó el *peso corporal* al primer estro vaginal, pero se observó un retraso en la *edad de apertura vaginal* y del *primer estro* (Cuadro 1).

**Cuadro 1. Media  $\pm$  e.e.m. del peso corporal, edad de apertura vaginal y del primer estro vaginal de animales testigo absoluto (TA), con operación simulada izquierda (OSI) o derecha (OSD) realizada a los 32 días de edad y sacrificados al primer estro vaginal.**

Grupo	n	Peso Corporal (g)	Edad de Apertura Vaginal (días)	Edad del Primer Estro Vaginal (días)
TA	19	105.4 $\pm$ 2.5	33.6 $\pm$ 0.4	34.9 $\pm$ 0.5
OSI	10	98.3 $\pm$ 4.0	37.2 $\pm$ 0.6*	38.1 $\pm$ 0.9♦
OSD	10	107.4 $\pm$ 3.8	38.0 $\pm$ 0.8*	40.2 $\pm$ 1.2*

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

♦p<0.05 vs. TA (prueba "t" de Student)

### *Ovulación*

La operación simulada izquierda o derecha, no modificó el *número de ovocitos liberados* por cada ovario, ni la *tasa de animales ovulantes* en el día del primer estro vaginal (Cuadro 2).

**Cuadro 2. Media  $\pm$  e.e.m. del número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo o derecho y tasa de animales ovulantes (TAO) de hembras testigo absoluto (TA), con operación simulada izquierda (OSI) o derecha (OSD) realizada a los 32 días de edad y sacrificadas al primer estro vaginal.**

Grupo	Ovocitos liberados por Ovario		Total	TAO
	Izquierdo	Derecho		
TA	4.2 $\pm$ 0.4	5.0 $\pm$ 0.5	8.5 $\pm$ 0.8	13/19
OSI	5.1 $\pm$ 1.2	4.7 $\pm$ 0.5	9.2 $\pm$ 1.6	8/10
OSD	4.1 $\pm$ 0.7	4.8 $\pm$ 0.4	8.0 $\pm$ 1.1	9/10

### *Peso de Órganos*

Los resultados obtenidos de los pesos de ovarios, útero y adrenales se muestran en los Cuadros 3 y 4.

**Cuadro 3. Media  $\pm$  e.e.m. del peso de los ovarios izquierdo, derecho y ambos ovarios (mg/100g de peso corporal) de animales testigo absoluto (TA), con operación simulada izquierda (OSI) o derecha (OSD) realizada a los 32 días de edad y sacrificados a los 30 minutos, 1, 5, 48, 72 horas post-cirugía o al primer estro vaginal.**

<b>Tiempo de Evolución</b>	<b>Grupo</b>	<b>n</b>	<b>Ovario Izquierdo</b>	<b>Ovario Derecho</b>	<b>Masa Ovárica</b>
<b>30 minutos</b>	<b>TA</b>	6	11.0 $\pm$ 1.2	10.9 $\pm$ 1.0	20.8 $\pm$ 2.0
	<b>OSI</b>	10	11.7 $\pm$ 0.6	10.4 $\pm$ 0.5	22.1 $\pm$ 1.0
	<b>OSD</b>	9	11.1 $\pm$ 0.4	10.7 $\pm$ 0.5	21.0 $\pm$ 0.8
<b>1 hora</b>	<b>TA</b>	6	11.0 $\pm$ 1.2	10.9 $\pm$ 1.0	20.8 $\pm$ 2.0
	<b>OSI</b>	7	11.0 $\pm$ 0.6	10.1 $\pm$ 0.5	20.6 $\pm$ 0.8
	<b>OSD</b>	9	9.4 $\pm$ 0.5	10.2 $\pm$ 0.5	19.9 $\pm$ 0.9
<b>5 horas</b>	<b>TA</b>	6	10.5 $\pm$ 1.1	11.8 $\pm$ 0.5	22.3 $\pm$ 2.0
	<b>OSI</b>	7	10.1 $\pm$ 0.2	10.1 $\pm$ 0.5	20.6 $\pm$ 0.7
	<b>OSD</b>	8	10.4 $\pm$ 0.6	11.2 $\pm$ 0.4	21.4 $\pm$ 0.8
<b>48 horas</b>	<b>TA</b>	9	12.5 $\pm$ 0.5	11.5 $\pm$ 0.7	23.9 $\pm$ 1.3
	<b>OSI</b>	9	13.0 $\pm$ 0.9	13.4 $\pm$ 0.7	25.0 $\pm$ 1.6
	<b>OSD</b>	8	12.1 $\pm$ 0.9	11.9 $\pm$ 1.0	23.9 $\pm$ 1.3
<b>72 horas</b>	<b>TA</b>	5	10.5 $\pm$ 1.0	10.5 $\pm$ 0.8	19.6 $\pm$ 1.4
	<b>OSI</b>	7	10.2 $\pm$ 0.7	8.8 $\pm$ 0.5	18.8 $\pm$ 1.0
	<b>OSD</b>	7	9.8 $\pm$ 0.5	8.2 $\pm$ 0.5	19.0 $\pm$ 0.6
<b>PEV</b>	<b>TA</b>	10	13.5 $\pm$ 0.5	13.2 $\pm$ 0.6	25.8 $\pm$ 0.7
	<b>OSI</b>	6	12.9 $\pm$ 0.8	13.6 $\pm$ 0.9	26.6 $\pm$ 1.3
	<b>OSD</b>	8	13.5 $\pm$ 0.7	12.9 $\pm$ 0.6	26.5 $\pm$ 1.0

**Cuadro 4. Media  $\pm$  e.e.m. del peso del útero y masa adrenal (mg/100g de peso corporal) de animales testigo absoluto (TA), con operación simulada izquierda (OSI) o derecha (OSD) realizada a los 32 días de edad y sacrificados a los 30 minutos, 1, 5, 48, 72 horas post-cirugía o al primer estro vaginal (PEV).**

Tiempo de Evolución	Grupo	n	Útero	Masa Adrenal
30 minutos	TA	7	67.1 $\pm$ 4.7	23.1 $\pm$ 0.7
	OSI	8	68.3 $\pm$ 8.0	21.7 $\pm$ 0.8
	OSD	9	64.2 $\pm$ 3.0	22.5 $\pm$ 1.0
1 hora	TA	7	67.1 $\pm$ 4.7	23.1 $\pm$ 0.7
	OSI	8	59.9 $\pm$ 3.3	22.9 $\pm$ 0.6
	OSD	7	77.8 $\pm$ 3.9♠	19.7 $\pm$ 1.7
5 horas	TA	9	74.1 $\pm$ 4.2	26.6 $\pm$ 1.2
	OSI	7	67.9 $\pm$ 6.3	20.1 $\pm$ 0.5♥
	OSD	6	77.0 $\pm$ 7.1	21.3 $\pm$ 0.8♥
48 horas	TA	6	68.7 $\pm$ 4.2	18.6 $\pm$ 0.7
	OSI	9	83.6 $\pm$ 5.0♥	24.5 $\pm$ 0.9♥
	OSD	7	50.7 $\pm$ 3.6♥♠	22.4 $\pm$ 0.7♥
72 horas	TA	5	81.0 $\pm$ 4.4	20.9 $\pm$ 1.6
	OSI	7	136.8 $\pm$ 10.5♥	21.4 $\pm$ 0.8
	OSD	6	58.4 $\pm$ 5.0♥♠	22.9 $\pm$ 2.2
PEV	TA	14	134.4 $\pm$ 6.	22.9 $\pm$ 0.6
	OSI	8	129.8 $\pm$ 6.1	20.8 $\pm$ 1.0
	OSD	8	123.4 $\pm$ 5.5	21.6 $\pm$ 0.9

♥p<0.05 vs. TA (ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

♠p<0.05 vs. OSI (ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

### ***Concentración de Hormonas Esteroides***

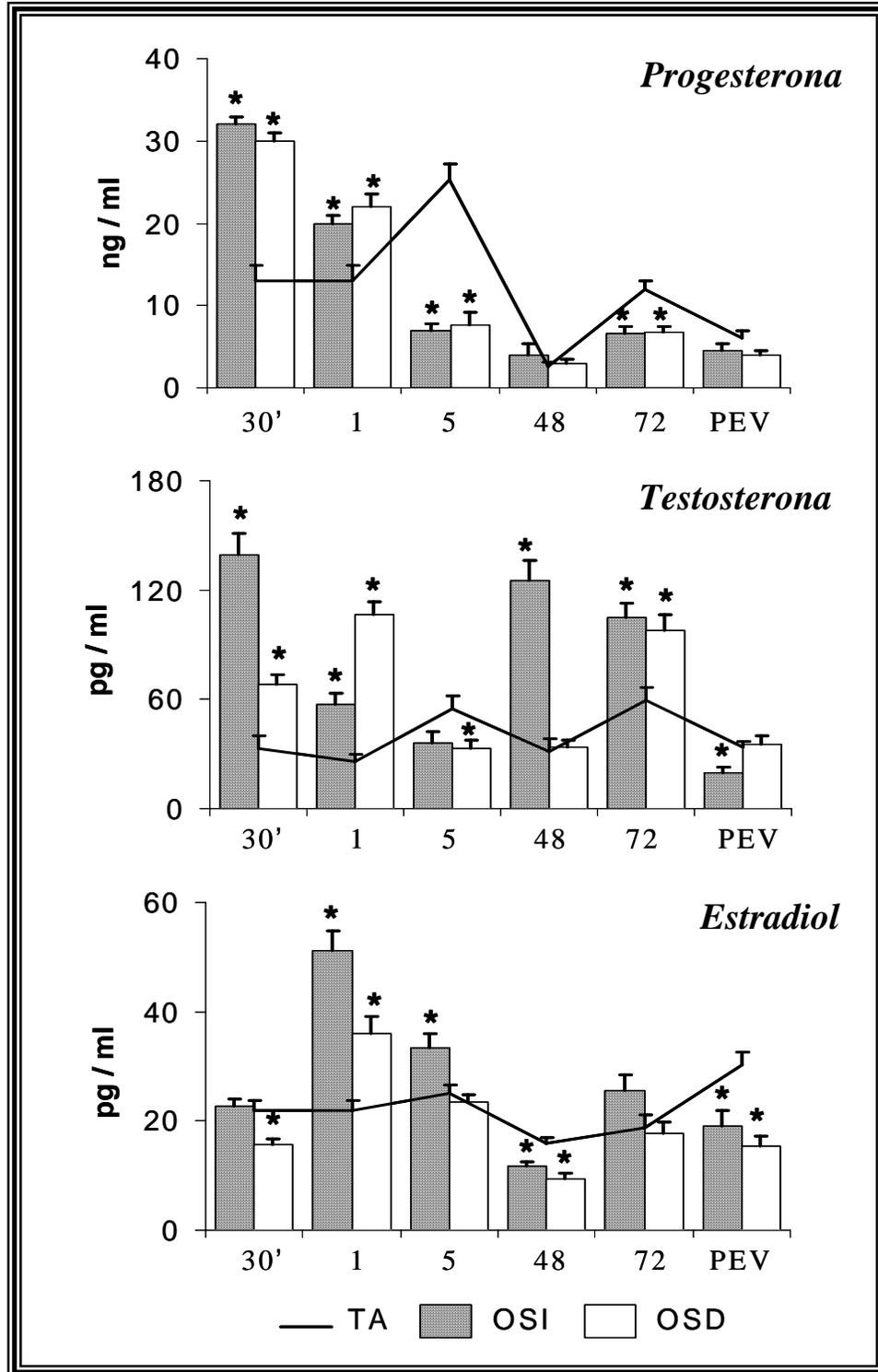
En los animales con operación simulada sacrificados a los 30' y una hora después de la cirugía, la concentración de ***progesterona*** fue mayor que en el grupo testigo y menor cuando los animales fueron sacrificados a las 5 o 72 horas después del tratamiento (Figura 5).

En los grupos con operación simulada sacrificados a los 30', 1 o 72 horas después de la cirugía, la concentración de ***testosterona*** fue mayor que en los animales controles. En los animales con laparotomía izquierda, sacrificados a las 48 horas la concentración de la hormona también fue mayor que en los controles. En los animales con la operación simulada derecha sacrificados a las 5 horas, la concentración de testosterona fue menor que en los testigo. Lo mismo ocurrió en aquellos animales con operación simulada izquierda, sacrificados al primer estro vaginal (Figura 5).

En el grupo con laparotomía unilateral sacrificado una hora después de la cirugía, la concentración de ***estradiol*** fue mayor, y menor en los animales sacrificados a las 48 horas o al primer estro vaginal que el grupo testigo. En los animales con laparotomía derecha sacrificados 30' después de la cirugía, la concentración de la hormona fue menor que el grupo testigo. En el grupo sacrificado a las 5 horas, la concentración de estradiol fue mayor en los animales con operación simulada izquierda que en los controles (Figura 5).

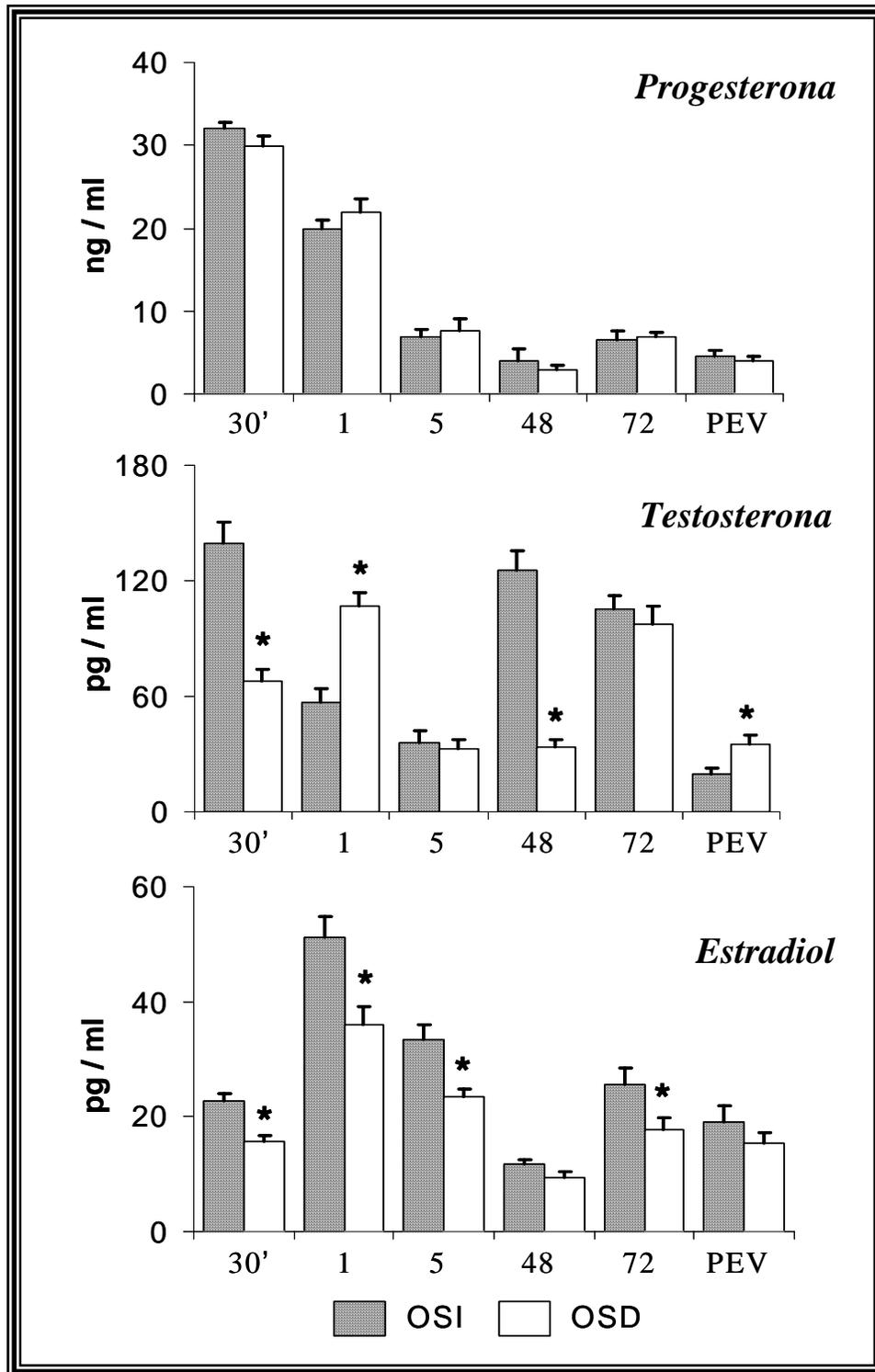
No se observaron diferencias significativas en la concentración de ***progesterona*** entre los animales con operación simulada derecha e izquierda. En cambio, tanto la concentración de ***testosterona*** como la de ***estradiol*** presentaron diferencias significativas que dependieron del lado en que se realizó la cirugía y del lapso entre la cirugía y la autopsia (Figura 6).

Figura 5. Media  $\pm$  e.e.m. de la concentración sérica de progesterona, testosterona y estradiol de ratas testigo absoluto (TA), con operación simulada izquierda (OSI) o derecha (OSD) realizada a los 32 días de edad y sacrificadas a los 30', 1, 5, 48, 72 horas post-cirugía o al primer estro vaginal (PEV).



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

Figura 6. Media  $\pm$  e.e.m. de la concentración sérica de progesterona, testosterona y estradiol de ratas con operación simulada izquierda (OSI) o derecha (OSD) realizada a los 32 días de edad y sacrificadas a los 30', 1, 5, 48, 72 horas post-cirugía o al primer estro vaginal (PEV).



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

**EXPERIMENTO 2.****EFFECTOS DE LA OVARIECTOMÍA IZQUIERDA O DERECHA SOBRE EL INICIO DE LA PUBERTAD, LA OVULACIÓN, EL PESO DE ÓRGANOS, LA CONCENTRACIÓN DE HORMONAS ESTEROIDES Y LA RESPUESTA COMPENSADORA DEL OVARIO*****Inicio de la Pubertad***

En comparación con su respectivo grupo con operación simulada, la ovariectomía izquierda o derecha no modificó la *edad de apertura vaginal* ni la *edad del primer estro*. En los animales con ovariectomía izquierda sacrificados el día del primer estro vaginal, el *peso corporal* fue mayor que en el grupo control (Cuadro 5).

**Cuadro 5. Media  $\pm$  e.e.m. del peso corporal, edad de apertura vaginal y del primer estro vaginal de animales con operación simulada izquierda (OSI) o derecha (OSD), con ovariectomía izquierda (OUL-I) o derecha (OUL-D), realizada a los 32 días de edad y sacrificados al primer estro vaginal.**

<b>Grupo</b>	<b>n</b>	<b>Peso Corporal (g)</b>	<b>Edad de Apertura Vaginal (días)</b>	<b>Edad del Primer Estro Vaginal (días)</b>
<b>OSI</b>	10	98.3 $\pm$ 4.0	37.2 $\pm$ 0.6	38.1 $\pm$ 0.9
<b>OUL-I</b>	17	108.3 $\pm$ 1.8★	37.5 $\pm$ 0.64	39.5 $\pm$ 0.60
<b>OSD</b>	10	107.4 $\pm$ 3.8	38.0 $\pm$ 0.8	40.2 $\pm$ 1.2
<b>OUL-D</b>	15	102.7 $\pm$ 2.3	37.0 $\pm$ 0.44	39.1 $\pm$ 0.94

★p<0.05 vs. OSI (prueba “t” de Student)

### Ovulación

La extirpación del ovario izquierdo o derecho, incrementó el *número de ovocitos liberados* por el ovario *in situ*, sin modificar la *proporción de hembras que ovularon* al primer estro vaginal (Cuadro 6).

**Cuadro 6. Media  $\pm$  e.e.m. del número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo o derecho y tasa de animales ovulantes (TAO) de hembras, con operación simulada izquierda (OSI) o derecha (OSD), con ovariectomía izquierda (OUL-I) o derecha (OUL-D), realizada a los 32 días de edad y sacrificadas al primer estro vaginal.**

Grupo	Ovocitos liberados por Ovario		Total	TAO
	Izquierdo	Derecho		
OSI	5.1 $\pm$ 1.2	4.7 $\pm$ 0.5	9.2 $\pm$ 1.6	8/10
OUL-I	-	8.5 $\pm$ 1.0*	8.5 $\pm$ 1.0	9/17
OSD	4.1 $\pm$ 0.7	4.8 $\pm$ 0.4	8.0 $\pm$ 1.1	9/10
OUL-D	7.7 $\pm$ 1.2*	-	7.7 $\pm$ 1.2	9/15

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

### Peso de Órganos

Los resultados obtenidos de los pesos de ovarios, útero y adrenales se muestran en los Cuadros 7 y 8. En los animales en los que se extirpó el ovario izquierdo y se sacrificaron a las 72 horas o al primer estro vaginal, mostraron un mayor peso del ovario remanente, efecto inverso se registró a las 5 horas. Cuando el ovario extirpado fue el derecho el incremento fue significativo una hora después de la ovariectomía o al día del primer estro (Cuadro7).

En el grupo con ovariectomía izquierda y sacrificados a las 48 horas post-cirugía o en el día del primer estro, el peso del útero fue menor que en los animales

con operación simulada, efecto contrario ocurrió en los animales con ovariectomía derecha sacrificados a las 48 o 72 horas (Cuadro 8).

**Cuadro 7. Media  $\pm$  e.e.m. del peso de los ovarios izquierdo o derecho (mg/100g de peso corporal) de animales con operación simulada izquierda (OSI) o derecha (OSD), con ovariectomía izquierda (OUL-I) o derecha (OUL-D), realizada a los 32 días de edad y sacrificados a los 30 minutos, 1, 5, 48, 72 horas post-cirugía o al primer estro vaginal.**

Tiempo de Evolución	Grupo	n	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho
30 minutos	OSI	10	11.7 $\pm$ 0.6	10.4 $\pm$ 0.5
	OUL-I	7	-	11.1 $\pm$ 0.8
	OSD	9	11.1 $\pm$ 0.4	10.7 $\pm$ 0.5
	OUL-D	9	11.2 $\pm$ 0.4	-
1 hora	OSI	7	11.0 $\pm$ 0.6	10.1 $\pm$ 0.5
	OUL-I	7	-	10.1 $\pm$ 0.9
	OSD	9	9.4 $\pm$ 0.5	10.2 $\pm$ 0.5
	OUL-D	8	11.3 $\pm$ 0.3*	-
5 horas	OSI	7	10.1 $\pm$ 0.2	10.1 $\pm$ 0.5
	OUL-I	9	-	8.8 $\pm$ 0.2*
	OSD	8	10.4 $\pm$ 0.6	11.2 $\pm$ 0.4
	OUL-D	8	10.8 $\pm$ 0.7	-
48 horas	OSI	9	13.0 $\pm$ 0.9	13.4 $\pm$ 0.7
	OUL-I	8	-	11.5 $\pm$ 0.8
	OSD	8	12.1 $\pm$ 0.9	11.9 $\pm$ 1.0
	OUL-D	7	13.0 $\pm$ 0.9	-
72 horas	OSI	7	9.8 $\pm$ 0.7	8.8 $\pm$ 0.5
	OUL-I	8	-	12.9 $\pm$ 0.7*
	OSD	7	9.8 $\pm$ 0.5	8.2 $\pm$ 0.5
	OUL-D	7	10.5 $\pm$ 1.0	-
PEV	OSI	6	12.9 $\pm$ 0.8	13.6 $\pm$ 0.9
	OUL-I	16	-	17.6 $\pm$ 0.5*
	OSD	8	13.5 $\pm$ 0.7	12.9 $\pm$ 0.6
	OUL-D	12	16.8 $\pm$ 1.0*	-

\*p<0.05 vs. su grupo con OS (ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

Cuadro 8. Media  $\pm$  e.e.m. del peso del útero y masa adrenal (mg/100g de peso corporal) de animales con operación simulada izquierda (OSI) o derecha (OSD), con ovariectomía izquierda (OUL-I) o derecha (OUL-D), realizada a los 32 días de edad y sacrificados a los 30 minutos, 1, 5, 48, 72 horas post-cirugía o al primer estro vaginal (PEV).

Tiempo de Evolución	Grupo	n	Útero	Masa Adrenal
30 minutos	OSI	9	66.7 $\pm$ 7.2	21.7 $\pm$ 0.8
	OUL-I	6	57.2 $\pm$ 4.0	25.5 $\pm$ 1.0♣
	OSD	9	64.2 $\pm$ 3.0	22.5 $\pm$ 1.0
	OUL-D	8	65.0 $\pm$ 6.4	22.7 $\pm$ 0.9
1 hora	OSI	8	59.9 $\pm$ 3.3	22.9 $\pm$ 0.6
	OUL-I	7	72.4 $\pm$ 10.8	23.3 $\pm$ 0.9
	OSD	7	77.8 $\pm$ 3.9	19.7 $\pm$ 1.7
	OUL-D	7	88.7 $\pm$ 10.5	23.5 $\pm$ 1.5
5 horas	OSI	7	67.9 $\pm$ 6.3	20.1 $\pm$ 0.5
	OUL-I	10	55.2 $\pm$ 3.7	23.2 $\pm$ 0.7♣
	OSD	6	77.0 $\pm$ 7.1	21.3 $\pm$ 0.8
	OUL-D	8	70.2 $\pm$ 7.2	21.1 $\pm$ 0.5♥
48 horas	OSI	9	83.6 $\pm$ 5.0	24.5 $\pm$ 0.9
	OUL-I	8	62.9 $\pm$ 4.7♣	25.4 $\pm$ 1.3
	OSD	7	50.7 $\pm$ 3.6	22.4 $\pm$ 0.7
	OUL-D	7	84.4 $\pm$ 7.8♣♥	25.8 $\pm$ 1.1♣
72 horas	OSI	7	137.9 $\pm$ 9.0	21.4 $\pm$ 0.7
	OUL-I	11	129.0 $\pm$ 10.8	24.2 $\pm$ 1.3
	OSD	6	58.4 $\pm$ 5.0	22.9 $\pm$ 2.2
	OUL-D	7	108.2 $\pm$ 8.1♣	22.8 $\pm$ 1.3
PEV	OSI	8	129.8 $\pm$ 6.1	20.8 $\pm$ 1.0
	OUL-I	16	107.0 $\pm$ 4.8♣	22.2 $\pm$ 0.6
	OSD	8	123.4 $\pm$ 5.5	21.6 $\pm$ 0.9
	OUL-D	9	132.1 $\pm$ 4.0♥	23.2 $\pm$ 1.3

♣p<0.05 vs. su grupo con OS (prueba “t” de Student)

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

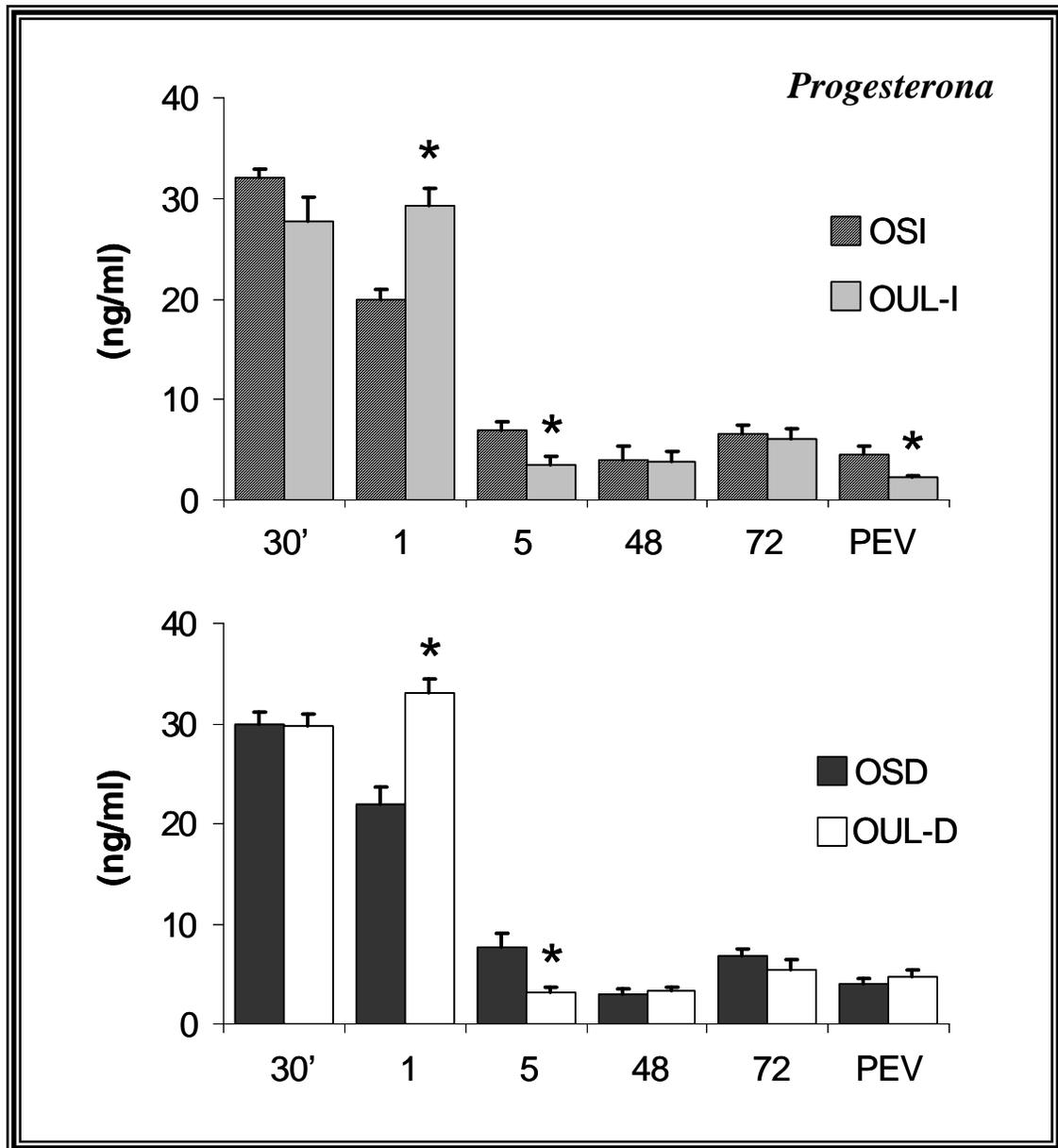
### ***Concentración de Hormonas Esteroides***

En los animales con ovariectomía unilateral sacrificados una hora después de la cirugía, la concentración de *progesterona* fue mayor que la del grupo con laparotomía y menor en los animales sacrificados a las 5 horas post-tratamiento. Con la ovariectomía izquierda, en los animales sacrificados en el día del primer estro vaginal, la concentración de la hormona fue menor respecto al grupo con laparotomía (Figura 7).

La extirpación del ovario izquierdo en los animales sacrificados a las 48 o 72 horas después de la cirugía, resultó en una menor concentración de *testosterona* que en los animales con operación simulada izquierda. Lo mismo se observó en los animales con ovariectomía derecha sacrificados una, 72 horas o al primer estro vaginal, mientras que fue mayor en el grupo sacrificado 48 horas después de la cirugía (Figura 8).

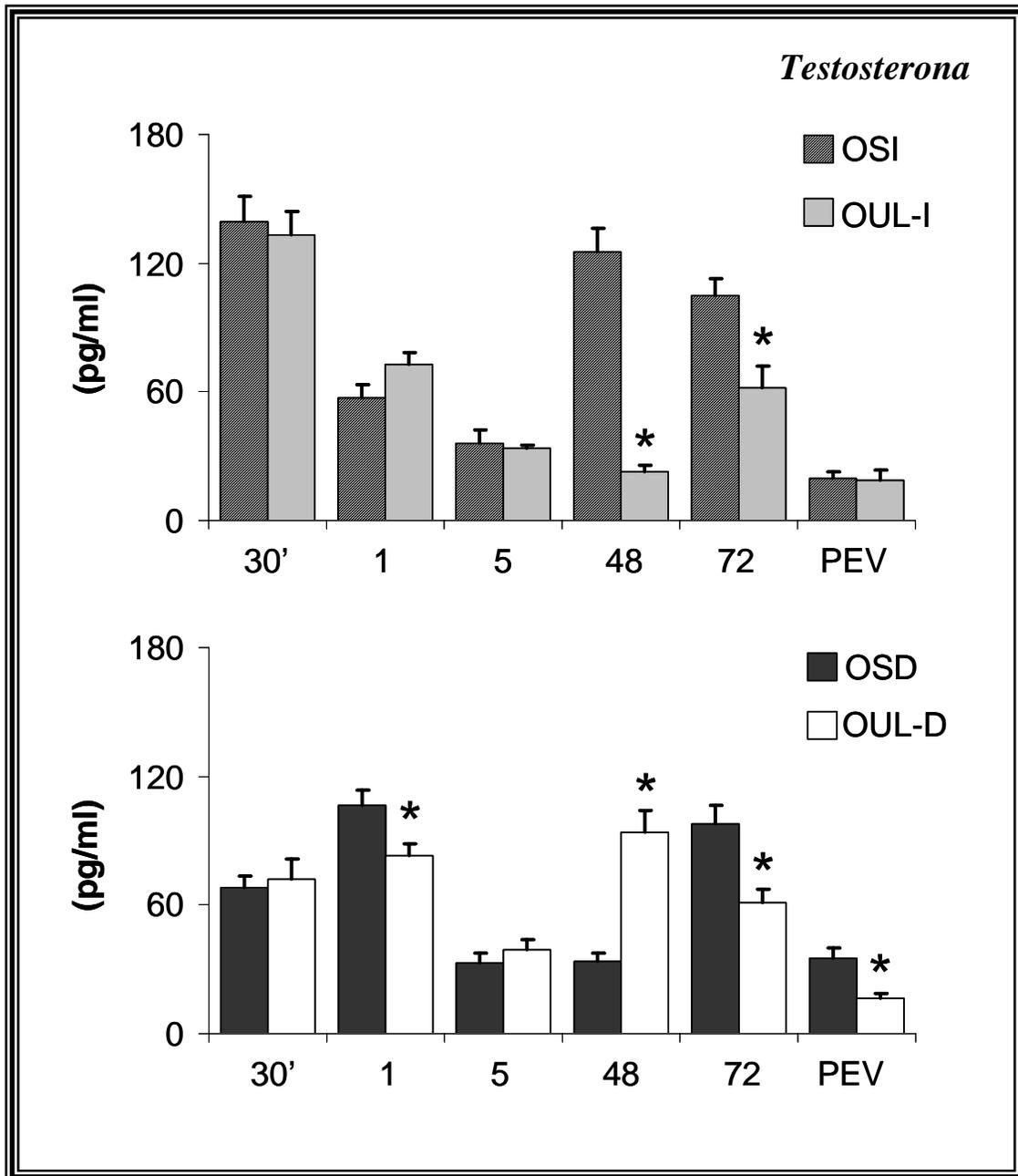
En el grupo con ovariectomía izquierda sacrificado a la hora o 72 horas post-cirugía, la concentración de *estradiol* fue menor que en el grupo con operación simulada. Este efecto se invirtió a las 48 horas y el día del primer estro vaginal. En los animales que se extirpó el ovario derecho la concentración de la hormona fue significativamente menor una hora después de la cirugía (Figura 9).

Figura 7. Media  $\pm$  e.e.m. de la concentración sérica de progesterona de ratas con operación simulada izquierda (OSI) o derecha (OSD), con ovariectomía izquierda (OUL-I) o derecha (OUL-D), realizada a los 32 días de edad y sacrificadas a los 30', 1, 5, 48, 72 horas post-cirugía o al primer estro vaginal (PEV).



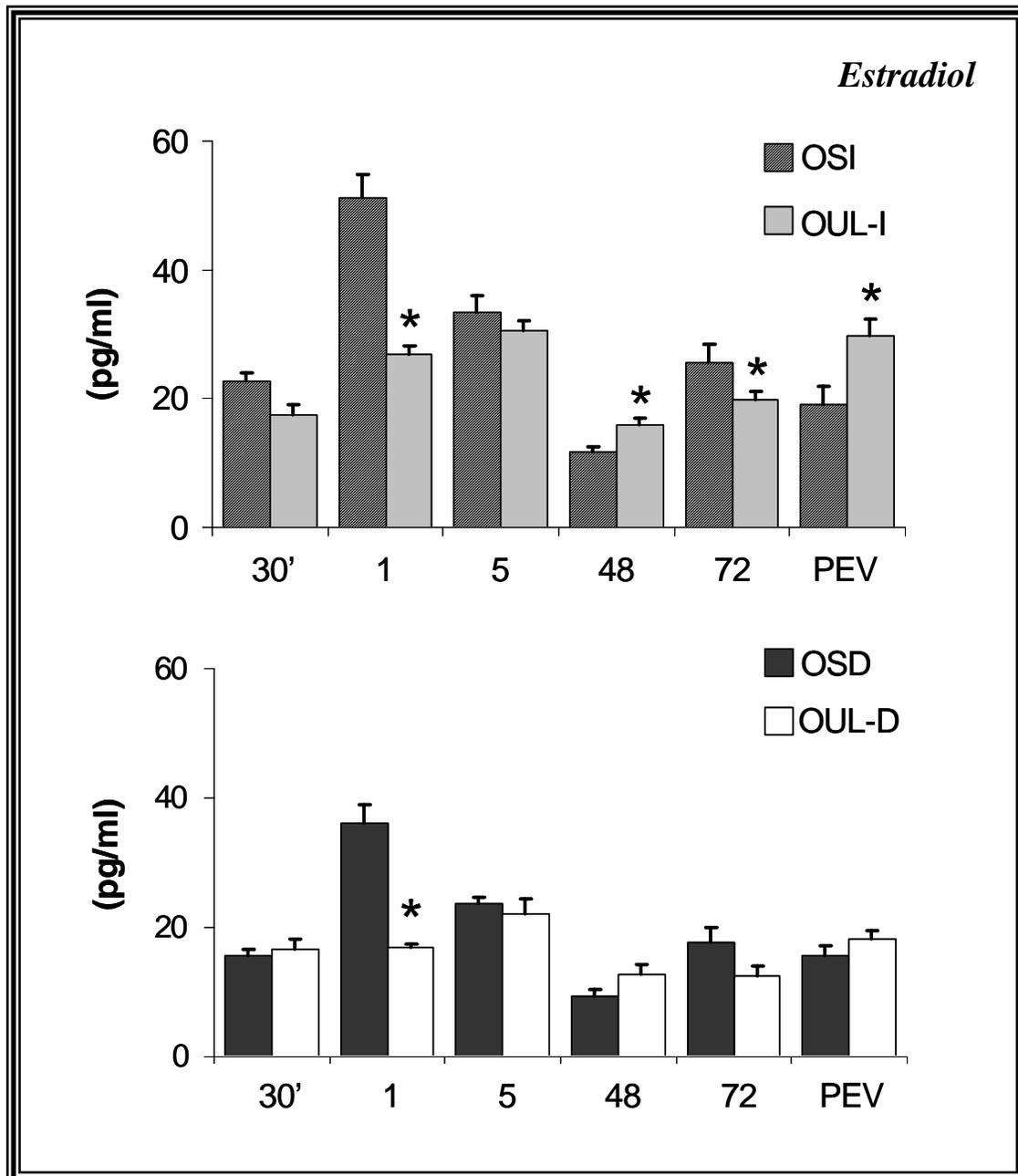
\* $p < 0.05$  vs. su grupo con OS (prueba "t" de Student)

Figura 8. Media  $\pm$  e.e.m. de la concentración sérica de testosterona de ratas con operación simulada izquierda (OSI) o derecha (OSD), con ovariectomía izquierda (OUL-I) o derecha (OUL-D), realizada a los 32 días de edad y sacrificadas a los 30', 1, 5, 48, 72 horas post-cirugía o al primer estro vaginal (PEV).



\* $p < 0.05$  vs. su grupo con OS (ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

Figura 9. Media  $\pm$  e.e.m. de la concentración sérica de estradiol de ratas con operación simulada izquierda (OSI) o derecha (OSD), con ovariectomía izquierda (OUL-I) o derecha (OUL-D), realizada a los 32 días de edad y sacrificadas a los 30', 1, 5, 48, 72 horas post-cirugía o al primer estro vaginal (PEV).



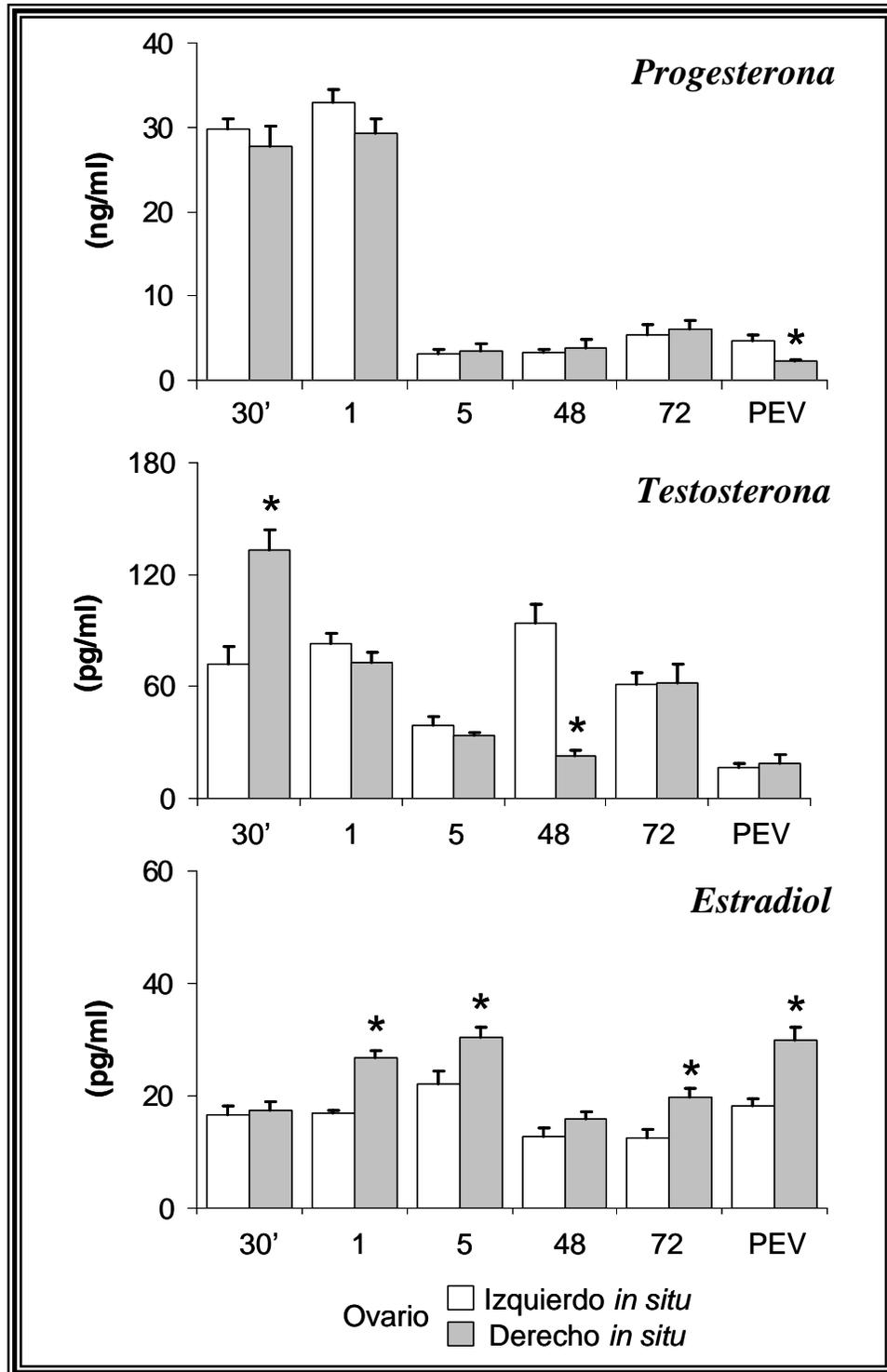
\* $p < 0.05$  vs. su grupo con OS (ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

En los animales sacrificados al primer estro vaginal los animales con ovario derecho *in situ* presentaron menor concentración de **progesterona** que los que mantuvieron el ovario izquierdo (Figura 10).

En los animales con el ovario derecho *in situ*, sacrificados a los 30' después de la cirugía, la concentración de **testosterona** fue significativamente mayor que en los que tenían el ovario izquierdo, y menor en los sacrificados a las 48 horas.

En los animales con el ovario derecho *in situ* sacrificados una, 5, 72 horas post-cirugía o al primer estro vaginal, la concentración de **estradiol** fue mayor que en los grupos con el ovario izquierdo *in situ* (Figura 10).

Figura 10. Media  $\pm$  e.e.m. de la concentración sérica de progesterona, testosterona y estradiol de ratas con ovariectomía unilateral izquierda (OUL-I) o derecha (OUL-D), realizada a los 32 días de edad y sacrificadas a los 30', 1, 5, 48, 72 horas post-cirugía o al primer estro vaginal (PEV).



\* $p < 0.05$  vs. ovario izquierdo *in situ* (ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

**Porcentaje de Ovulación Compensadora del Ovario**

El porcentaje de ovulación compensadora de los animales con ovariectomía unilateral y sacrificados al presentar el primer estro vaginal no dependió del ovario remanente (Cuadro 9).

**Cuadro 9. Media  $\pm$  e.e.m del porcentaje de ovulación compensadora del ovario *in situ* (OC) de ratas hembra con ovariectomía izquierda (OUL-I) o derecha (OUL-D) realizada a los 32 días de edad y sacrificadas al primer estro vaginal.**

% OC			
Grupo	n	Ovario <i>in situ</i>	
		Izquierdo	Derecho
OUL-I	5	-	129.3 $\pm$ 7.9
OUL-D	6	142.1 $\pm$ 13.9	-

**Porcentaje de Hipertrofia Compensadora del Ovario**

En el cuadro 10, se puede observar que a los 30' o 5 horas después de la cirugía, el ovario remanente no registró aumento de peso, independientemente del ovario extirpado. Este mismo efecto se presentó a la hora cuando el ovario *in situ* fue el derecho.

A las 48 horas de evolución, el porcentaje de hipertrofia compensadora del ovario izquierdo fue mayor que en el derecho. A las 72 horas o al primer estro vaginal, se observó una ganancia en peso similar entre los ovarios remanentes (Cuadro 10).

**Cuadro 10. Media  $\pm$  e.e.m del porcentaje de hipertrofia compensadora del ovario *in situ* (HCO) de ratas hembra con ovariectomía izquierda (OUL-I) o derecha (OUL-D) realizada a los 32 días de edad y sacrificadas a los 30 minutos, 1, 5, 48, 72 horas post-cirugía o al primer estro vaginal.**

% HCO				
Grupo	n	Ovario Izquierdo <i>in situ</i>	n	Ovario Derecho <i>in situ</i>
<b>30 minutos post-cirugía</b>				
OUL-I	-	-	8	-6.3 $\pm$ 6.8
OUL-D	9	-4.5 $\pm$ 4.1	-	-
<b>1 hora post-cirugía</b>				
OUL-I	-	-	9	-2.9 $\pm$ 9.1
OUL-D	8	10.0 $\pm$ 3.7	-	-
<b>5 horas post-cirugía</b>				
OUL-I	-	-	9	-7.9 $\pm$ 2.5
OUL-D	9	-5.2 $\pm$ 6.4	-	-
<b>48 horas post-cirugía</b>				
OUL-I	-	-	9	5.1 $\pm$ 7.5
OUL-D	7	48.1 $\pm$ 10.4*	-	-
<b>72 horas post-cirugía</b>				
OUL-I	-	-	9	35.7 $\pm$ 7.7
OUL-D	6	32.9 $\pm$ 10.6	-	-
<b>Primer estro vaginal</b>				
OUL-I	-	-	16	28.8 $\pm$ 4.1
OUL-D	12	26.4 $\pm$ 7.6	-	-

\*p<0.05 vs. OUL-I (prueba de U de Mann-Whitney)

## DISCUSIÓN

En la rata juvenil la extirpación de uno de los ovarios, modifica de manera aguda la concentración de hormonas esteroides, donde la capacidad de sintetizar progesterona y testosterona es similar entre los ovarios izquierdo o derecho. Sin embargo, las modificaciones en la concentración de progesterona dependen del tiempo transcurrido entre la cirugía y la autopsia. En tanto que el ovario derecho es más eficiente en la síntesis de estradiol. La ovulación e hipertrofia compensadora no dependen del ovario extirpado, pero si del tiempo de evolución.

En el presente estudio se observó que la operación simulada resultó en un retraso del inicio de la pubertad, lo cual podría estar relacionado con la concentración de estradiol observada al primer estro vaginal, hecho similar al observado por Morales y colaboradores (2007). El estrés quirúrgico causado por la perforación del peritoneo modifica las concentraciones de hormonas ováricas (Barco y col., 2003; Bolaños, 2005; Flores y col., 2005b; Cruz y col., 2006; Domínguez y col., 2006), por lo que no descartamos la posibilidad de que el estrés quirúrgico sea el responsable del retraso en los procesos que culminan con la canalización de la vagina.

Al parecer, los cambios inmediatos que se suscitan sobre las concentraciones de las hormonas ováricas por efecto de la laparotomía, no se traducen en una modificación de la respuesta ovulatoria al primer estro vaginal, la cual fue similar a la de los animales testigo. Esta respuesta también se observa en el animal adulto sometido a la perforación del peritoneo en el día del proestro y sacrificados 24 horas después de la cirugía (estro) (Flores y col., 2005a) y en la rata juvenil sacrificada al primer estro vaginal (Morales y col., 1993; Ricardo, 2005).

Los cambios en la masa adrenal de los animales sometidos a una operación simulada, podrían reflejar las variaciones en las concentraciones de progesterona presentes en estos animales. Esta interpretación apoyaría la hipótesis de Barco y colaboradores (2003), quienes plantean la existencia de una conexión directa de la innervación del peritoneo con las adrenales, la cual modula la esteroidogénesis.

Butcher (1977), mostró que en el animal adulto la laparotomía realizada en el día del metaestro, el aumento en las concentraciones de progesterona sólo se observa en tiempos cortos de evolución. Flores y colaboradores, (2005b) describen el aumento en la concentración de progesterona una hora después de la perforación del peritoneo cuando la cirugía se realiza en el día del diestro 1, diestro 2 o proestro. Un hecho similar se observó en el presente estudio, además de que los cambios dependen del tiempo de evolución. Tomando en su conjunto estas evidencias, proponemos que la respuesta al estrés quirúrgico producido por la operación simulada, sobre la síntesis de progesterona es similar en el animal juvenil y adulto.

En la rata adulta la perforación del peritoneo izquierdo modifica las concentraciones plasmáticas de testosterona una hora post-laparotomía, mientras que la perforación del lado derecho no la modifica (Domínguez y col., 2006; Flores y col., 2006). Este hecho no se observó que en la rata juvenil, lo que indica que los mecanismos de regulación en la síntesis de testosterona frente al estrés causado por la perforación peritoneal son diferentes en el animal adulto y juvenil.

Butcher en 1977 mostró que dos horas después de haber realizado dos incisiones dorso laterales, se produce un incremento en la concentración de estrona de casi cuatro veces, respecto a la concentración del animal testigo y sugiere que la glándula adrenal es la responsable del incremento ya que el pre-tratamiento con dexametasona, bloqueador de la hormona adenocorticotropina, normaliza la concentración de la hormona. De igual manera, una incisión ventral resulta en aumento tanto de las concentraciones plasmáticas de estrona como de estradiol. Estas evidencias permiten sugerir que el estrés quirúrgico realizado por una u otra cirugía (dorsal o ventral) ejercen efectos en la secreción de hormonas esteroides como ya ha sido reportado (Domínguez y col., 2006).

Cruz y colaboradores (2006) muestran que la laparotomía izquierda disminuye significativamente la concentración de estradiol una hora después de la cirugía, mientras que con la laparotomía derecha las variaciones en la concentración de la hormona dependen del día del ciclo estral en que se realiza el tratamiento. En el presente estudio, la operación simulada unilateral modifica la concentración de estradiol lo que depende del tiempo de evolución post cirugía, por lo que sugerimos que son diferentes los mecanismos que regulan la secreción de estradiol en el animal juvenil y el adulto frente a una laparotomía.

Según Tanaka y colaboradores (2002), el peritoneo visceral que cubre el útero recibe la mayor parte de su inervación por el nervio vago proveniente del ganglio nodoso y de las fibras del ganglio de la raíz dorsal que pasan a través del tronco simpático. Esta conexión neural podría explicar el hecho de que al realizar una incisión en el peritoneo se produzcan cambios en la sensibilidad del útero a las hormonas ováricas lo que podría reflejarse en el peso del órgano. Por ello, las variaciones en el peso del útero registrados en respuesta a una laparotomía unilateral, pueden ser explicados por un cambio en la modulación que ejerce la inervación del órgano.

Desde la década de los 80's se reportó que en la rata prepúber la extirpación del ovario derecho no modifica la edad de la apertura vaginal (Meijs-Roelofs y col., 1984). Los resultados del presente estudios muestran que la extirpación de uno u otro ovario no modifica la edad de apertura vaginal, aún cuando se presenta una mayor concentración de estradiol con la extirpación del ovario izquierdo, sugiriendo que los eventos que conducen a la canalización de la vagina no dependen exclusivamente de las concentraciones de estradiol, como ya había sido propuesto por nuestro laboratorio (Morales y col., 1993, 2007; Bolaños, 2005).

En la rata adulta con ovariectomía unilateral sacrificada en el día del estro, la tasa de animales ovulantes disminuyó cuando el ovario *in situ* fue el izquierdo (Chávez y col., 1987), sin embargo, en este trabajo no se especifica en que día del ciclo estral se realizó el tratamiento. Posteriormente, cuando los animales son sometidos a la ovariectomía unilateral en el día del proestro y sacrificados a los 6 o 20 días post-cirugía, el número de animales que ovulan no se modifica (Chávez y Domínguez, 1994). En el presente estudio, la ovariectomía izquierda o derecha no modificó la proporción de animales que ovulan al presentar el primer estro vaginal, por lo que este parámetro no depende del ovario extirpado. Esta respuesta también se presenta en la cobaya prepúber con extirpación unilateral del ovario (Riboni, 2002b).

Butcher (1977) mostró que la ovariectomía unilateral en la rata adulta resulta en una rápida (2 horas) secreción de progesterona y estrona por la adrenal, este incremento retorna a concentraciones normales, 11 horas después de la cirugía. Estas evidencias nos permiten sugerir que en la rata juvenil, la glándula adrenal podría estar contribuyendo a mantener una homeostasis en el sistema, lo que reflejaría un aumento en la masa adrenal inmediatamente después de la extirpación de un ovario.

En la rata adulta, la densidad de fibras simpáticas y sensoriales que inervan el útero varían en relación al día del ciclo estral y estas variaciones podrían estar asociadas con cambios en las concentraciones de hormonas esteroides (Zoubina y col., 1998). De igual manera, el útero es inervado por fibras sensoriales aferentes que provienen del nervio vago las cuales presentan receptores a estrógenos Collins y col., 1999). En animales sometidos a ovariectomía derecha (ovario izquierdo *in situ*) realizada a los 28 días de edad el peso del útero es mayor que en el grupo con operación simulada, lo cual es explicado por un aumento en la concentración de estradiol en el día del primer estro vaginal (Ricardo, 2005). En el presente estudio, el extirpar el ovario izquierdo a los 32 días de edad, resultó en un menor peso del útero en los animales sacrificados al primer estro vaginal, mientras que la respuesta se invirtió cuando se eliminó la gónada derecha. Debido a que los efectos encontrados en este estudio sobre el peso del útero no pueden ser explicados solamente por modificaciones en las concentraciones de estradiol, sugerimos que en el animal con ovariectomía unilateral estamos evaluado el efecto no sólo de eliminar un ovario, sino también las fibras nerviosas que llegaban a esta gónada, las que además parecen regular de manera diferente el crecimiento del útero, dependiendo de la edad en que se estudia a los animales.

Con las evidencias anteriores (Zoubina y col., 1998; Collins y col., 1999) y nuestros resultados, proponemos que en el modelo del animal con ovariectomía unilateral se modifica el balance hormonal y la regulación que ejerce la inervación sobre los órganos inervados. De modo que cuando se extirpa el ovario izquierdo, se modifica la sensibilidad del útero a los estrógenos, inhibiendo la mitosis en el miometrio por la falta de estradiol, lo que resulta en un menor peso del órgano, efecto contrario ocurre en los animales con la extirpación del ovario derecho.

Desde la década de los 70's Butcher (1977) describió que en la rata adulta la ovariectomía unilateral resulta en una mayor concentración de progesterona 2 horas después de la cirugía y luego la concentración de la hormona disminuye y se mantiene sin cambios desde las 11 hasta las 22 horas. En la rata adulta con ovariectomía unilateral en el día del estro y sacrificados una hora después del tratamiento, el ovario izquierdo *in situ* sintetiza una mayor cantidad de progesterona que el derecho (Barco y col, 2003). Esta asimetría se pierde cuando los animales son sometidos a la extirpación unilateral del ovario en el día del proestro y sacrificados 24 horas después de la cirugía (Flores y col., 2005a).

En nuestro estudio, la concentración de progesterona no dependió del ovario extirpado cuando los animales fueron sacrificados en las primeras 72 horas después de la cirugía, mientras que en los animales sacrificados el día del primer estro vaginal, la concentración de la hormona fue menor en los animales con el ovario derecho *in situ*. Por ello, sugerimos que al inicio de la pubertad existe una respuesta asimétrica en la regulación de la secreción de progesterona, donde el ovario izquierdo es más eficiente que el derecho. Esta respuesta asimétrica también se presenta en la fase folicular de la cobaya con ovariectomía unilateral, que ocurre entre las 24 y 48 horas después de la apertura vaginal (Riboni, 2002a).

En la rata adulta la extirpación de ambos ovarios en el día del diestro 2 o proestro resulta en una disminución de la concentración de testosterona, una hora después de la cirugía (Flores y col., 2006), mientras que el extirpar una o ambas adrenales, no modificó la concentración de la hormona. Estos resultados fueron interpretados por los autores como prueba de que los ovarios son la principal fuente de testosterona y la contribución por las adrenales es moderada, tal y como postulan Sthal y colaboradores (1991). La ovariectomía unilateral en la rata juvenil provocó una menor concentración de la hormona, lo que dependió del tiempo de evolución,

por lo que los mecanismos implicados en la regulación de la secreción de testosterona serían semejantes en la rata peripúber y adulta. La asimetría en la concentración de testosterona observada en las hembras sacrificadas a los 30' o 48 horas de evolución, no tiene, en estos momentos una explicación adecuada.

La ovariectomía unilateral en ratas adultas en metaestro provoca disminución en la concentración de estradiol a la hora y entre las 12 y las 54 horas después de la cirugía, con un aumento significativo a las 22 horas post-operación (Butcher, 1977). En la rata en estro, la capacidad de los ovarios para sintetizar estradiol no depende del ovario remanente cuando los animales son sacrificados una hora después de la cirugía (Barco y col., 2003). Resultados similares se observan en la cobaya prepúber con extirpación unilateral del ovario en los animales sacrificados 24-48 horas después de la apertura vaginal (Riboni, 2002a). En el presente estudio, la extirpación del ovario izquierdo o derecho resultó en disminución de la concentración de estradiol una hora después de la cirugía. Sin embargo se observó una respuesta asimétrica por parte de las gónadas, donde el ovario derecho presenta una mayor capacidad de síntesis de estradiol que el izquierdo, semejante a lo reportado en el animal prepúber con ovariectomía unilateral sacrificado en el día del primer estro vaginal (Bolaños, 2005; Morales y col., 2007). Es posible que la respuesta asimétrica por parte de los ovarios remanentes (izquierdo o derecho) dependa de la inervación simpática y sensorial que se elimina al extirpar el ovario (Morales y col., 1993, 2007; Riboni, 2002a, b; Barco y col., 2003; Domínguez y col., 2003; Flores y col., 2006), o incluso que la modulación que ejerce la inervación sobre la regulación de la síntesis de la hormona sea diferente por el número de fibras que recibe cada gónada. En apoyo a esta hipótesis Klein y Burden (1988) mostraron que el ovario derecho de la rata adulta posee más inervación simpática que el izquierdo.

El fenómeno compensador que se produce después de la extirpación de un ovario, se había explicado por cambios en la secreción de gonadotropinas por la hipófisis y la de esteroides por los ovarios (Butcher, 1977). Posteriormente, se sugirió que el nervio vago era el mediador del incremento agudo en la concentración de FSH y LH observado 5 horas después de la ovariectomía unilateral, donde la integridad del nervio vago era indispensable para el desarrollo de la hipertrofia compensadora del ovario (Burden y Lawrence, 1977).

El estudio de Butcher (1977) mostró que en la rata adulta la extirpación unilateral del ovario resultaba en el crecimiento compensador del ovario remanente, evaluado 54 horas después del tratamiento (día del estro). Cuando la ovariectomía derecha se realizó en el día del diestro 1 o 2, la hipertrofia se observó a partir de las 72 después de cirugía (Flores y col., 1990). Nuestros resultados muestran que la gónada remanente recién empieza a presentar un incremento en peso 48 horas después de la cirugía, y que el ovario izquierdo tiene una mayor capacidad para crecer que el derecho. Esta asimetría lleva a pensar que el ovario izquierdo presenta una mayor sensibilidad a la FSH que el derecho.

A pesar de que en el presente estudio no se midieron las concentraciones de gonadotropinas, hay evidencias de que en respuesta a la extirpación de un ovario se producen cambios inmediatos en las concentraciones séricas de gonadotropinas las cuales desaparecen posteriormente. En la rata adulta, la concentración de FSH aumenta 5 horas después de la extirpación de uno de los ovarios (Burden y Lawrence, 1977), mientras que Butcher (1977) encuentra que el incremento se produce desde las 6 hasta las 18 horas después de la cirugía. En el caso de la coneja el aumento fue observado después de las 48 horas post-cirugía (Fleming y col., 1984). Aún cuando en varios modelos se ha indicado que después de la extirpación de un ovario se produce incremento en la concentración de las gonadotropinas, resultados previos de nuestro laboratorio han mostrado que la hipertrofia y

ovulación compensadora no se acompañan de un incremento en la concentración de FSH y LH, lo que es atribuido a la existencia de información que proviene de los ovarios y es llevada al hipotálamo a través de una vía nerviosa, la cual es necesaria para el control de la FSH (Flores y col., 1990).

La inervación extrínseca del ovario regula la hipertrofia compensadora en la rata prepúber (Morales y col., 1993, 2007; Bolaños, 2005; Ricardo, 2005) y adulta (Chávez y Domínguez, 1994), así como en la cobaya prepúber (Riboni 2002a, b); donde el nervio ovárico superior y el nervio vago estarían participando en los mecanismos que regulan la respuesta de los ovarios a las gonadotropinas.

Con estas evidencias y nuestros resultados proponemos que ante cambios agudos en la síntesis de hormonas esteroides provocado por la ovariectomía unilateral, las modificaciones agudas en las concentraciones de FSH y LH son debidas a la falta de la información nerviosa que transcurre por el nervio ovárico superior y el nervio vago (Lawrence y Burden, 1977; Morales y col., 1993; Riboni, 2002a, b; Ricardo, 2005; Bolaños, 2005).

La ovariectomía derecha provoca aumento en la acumulación de AMPc (monofosfato de adenosin cíclico) en el tejido del ovario remanente 15' después de la cirugía, y retorno a las concentraciones normales a las 5 horas. Este resultado es interpretado como prueba de la existencia de una señal que llega al ovario *in situ* ocasionando tal acumulación, donde el nervio vago podría estar participando en la transmisión de esa señal, ya que la acumulación de AMPc fue inhibida por la vagotomía bilateral previa a la hemiovariectomía (Trkulja y Lackovic, 2001). Es posible que la ganancia en peso del ovario remanente observado en nuestros animales se explique por cambios en las concentraciones de hormonas esteroides, gonadotropinas o por cambios en el segundo mensajero (AMPc), regulados por las vías neurales que arriban a las gónadas. La ganancia en peso del ovario remanente

también se ha atribuido a un incremento en el número de folículos preovulatorios (Ricardo, 2005), similar a lo que sucede en otros roedores como en la coneja, 48 horas después de la hemiovariectomía (Fleming y col., 1984).

La ovulación compensadora observada en los animales con ovariectomía unilateral fue similar para ambos ovarios, donde la cuota de ovocitos liberados por el ovario *in situ* fue semejante al liberado por ambos ovarios de un animal testigo, tal y como sucede el animal con ovariectomía unilateral realizada al inicio o al final de la etapa juvenil (Ricardo, 2005; Morales y col., 2007) y adulto (Chávez y col., 1987; Chávez y Domínguez, 1994).

En el modelo de la rata prepúber con ovariectomía unilateral, se postula que la ovulación es regulada por varias vías neurales que incluyen el nervio vago y el nervio ovárico superior (Morales y col., 1993, 2007; Ricardo, 2005). En la rata adulta, la inervación noradrenérgica es necesaria para la iniciación de la ovulación compensadora en periodos cortos (6 días) mientras que en periodos largos (20 días) participa otro proceso homeostático (Chávez y Domínguez, 1994). Por lo anterior, proponemos que la inervación del ovario regula de manera diferente la ovulación compensadora en el animal juvenil y el adulto.

Con nuestros resultados apoyamos la idea de que la ovulación compensadora es un fenómeno regulado por la inervación ovárica, la cual modula la acción de las gonadotropinas en los folículos en desarrollo incrementando el reclutamiento de folículos pequeños y por tanto un decremento en la atresia folicular (Fleming y col., 1984; Meijs-Roelofs y col., 1984; Ricardo, 2005), y que los efectos provocados por la ovariectomía unilateral en la etapa juvenil nos permiten confirmar que aún no se ha establecido una respuesta compensadora asimétrica como la observada en la etapa adulta (Flores y col., 1990; Trujillo y col., 2004).

En resumen, en el animal juvenil la respuesta compensadora del ovario *in situ* depende de la inervación que se elimina cuando extirpamos un ovario y de la que se queda con el ovario remanente, la cual depende del tiempo entre la cirugía y la autopsia. Mientras que la capacidad de sintetizar progesterona y testosterona es similar entre los ovarios izquierdo o derecho, sin embargo la progesterona depende del tiempo transcurrido entre la cirugía y la autopsia, en tanto que el ovario derecho es más eficiente en la síntesis de estradiol.

## MODELOS

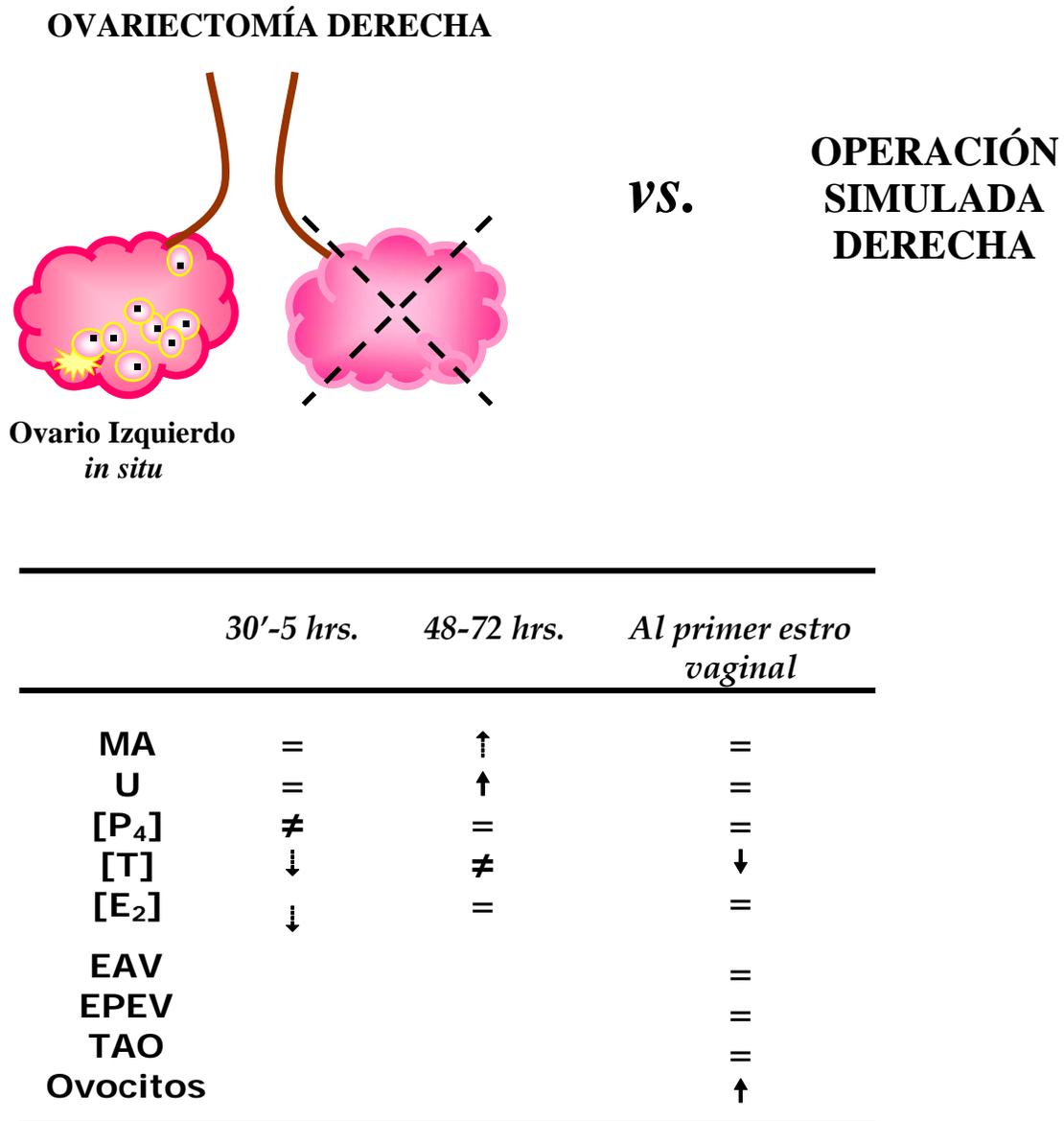
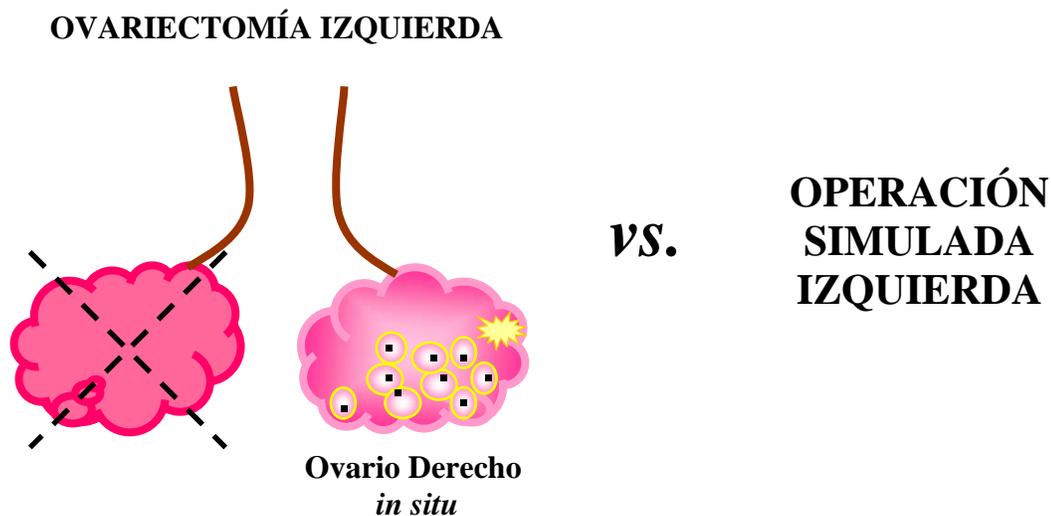


Figura 11. En este modelo se presentan los efectos agudos de la ovariectomía derecha comparados con la operación simulada derecha realizadas en ratas de 32 días de edad y sacrificadas en varios tiempos de evolución (30', 1, 5, 48 o 72 horas) o al primer estro vaginal; sobre la masa adrenal (MA), útero (U), concentración sérica de progesterona [P<sub>4</sub>], testosterona [T] y estradiol [E<sub>2</sub>], edad de apertura vaginal (EAV), edad de primer estro vaginal (EPEV), tasa de animales ovulantes (TAO) y número de ovocitos liberados (Ovocitos) del ovario. Donde los signos de igual (=) indican no diferencias, los signos de diferente (≠) muestra que los efectos son diferenciales y las flechas señalan disminuciones (↓) o incrementos (↑) en la mayoría de los tiempos de evolución, disminuciones (↓) o incrementos (↑) en uno de los tiempos de evolución, en los parámetros evaluados.

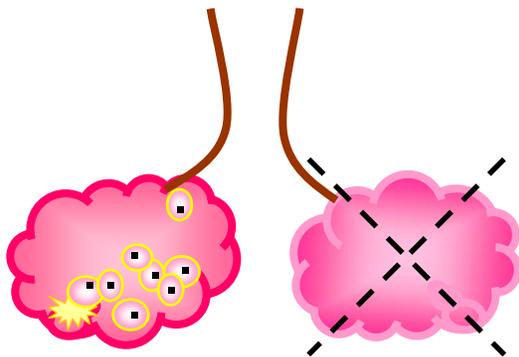


	30'-5 hrs.	48-72 hrs.	Al primer estro vaginal
MA	↑	=	=
U	=	↓	↓
[P <sub>4</sub> ]	≠	=	↓
[T]	=	↓	=
[E <sub>2</sub> ]	↓	≠	↑
EAV			=
EPEV			=
TAO			=
Ovocitos			↑

Figura 12. En este modelo se presentan los efectos agudos de la ovariectomía izquierda comparados con la operación simulada izquierda realizadas en ratas de 32 días de edad y sacrificadas en varios tiempos de evolución (30', 1, 5, 48 o 72 horas) o al primer estro vaginal, sobre la masa adrenal (MA), útero (U), concentración sérica de progesterona [P<sub>4</sub>], testosterona [T] y estradiol [E<sub>2</sub>], edad de apertura vaginal (EAV), edad del primer estro vaginal (EPEV), tasa de animales ovulantes (TAO) y número de ovocitos liberados (Ovocitos) del ovario. Donde los signos de igual (=) indican no diferencias, los signos de diferente (≠) muestra que los efectos son diferenciales, las flechas señalan disminuciones (↓) o incrementos (↑) en la mayoría de los tiempos de evolución, disminuciones (↓) o incrementos (↑) en uno de los tiempos de evolución, en los parámetros evaluados.

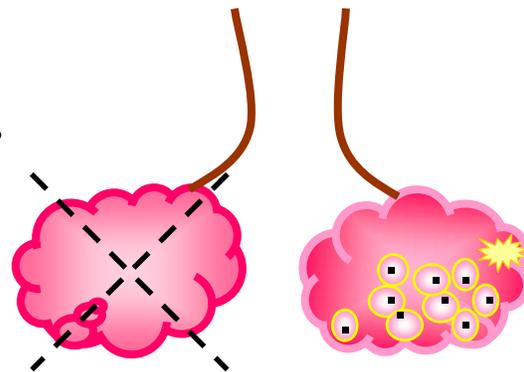
¿SON DIFERENTES LOS OVARIOS IZQUIERDO Y DERECHO?

OVARIECTOMÍA DERECHA



Ovario Izquierdo  
*in situ*

OVARIECTOMÍA IZQUIERDA



Ovario Derecho  
*in situ*

VS.

30'-5 hrs. 48-72 hrs. Al primer  
estrogeno vaginal

30'-5 hrs. 48-72 hrs. Al primer  
estrogeno vaginal

↓	=	=	MA	↑	=	=
=	↑	↑	U	=	↓	↓
=	=	↑	[P <sub>4</sub> ]	=	=	↓
↓	↑	=	[T]	↑	↓	=
↓	↓	↓	[E <sub>2</sub> ]	↑	↑	↑
=	↑	=	HCO	=	↓	=
		=	EAV			=
		=	EPEV			=
		=	TAO			=
		=	OC			=

Figura 13. En este modelo se presentan los efectos agudos de la ovariectomía izquierda comparados con la ovariectomía derecha realizadas en ratas de 32 días de edad, sacrificadas en varios tiempos de evolución (30 min., 1, 5, 48 o 72 horas) o al primer estro vaginal; sobre la edad de apertura vaginal (EAV), edad del primer estro vaginal (EPEV), masa adrenal (MA), útero (U), concentración sérica de progesterona [P<sub>4</sub>], testosterona [T] y estradiol [E<sub>2</sub>], tasa de animales ovulantes (TAO), hipertrofia (HCO) y ovulación (OC) compensadora del ovario *in situ*. Donde los signos de igual (=) indican no diferencias, los signos de diferente (≠) muestra que los efectos son diferenciales y las flechas señalan disminuciones (↓) o incrementos (↑) en la mayoría de los tiempos de evolución, disminuciones (↓) o incrementos (↑) en uno de los tiempos de evolución, en los parámetros evaluados.

## **PERSPECTIVAS**

- Analizar en el animal juvenil con ovariectomía unilateral, el papel del nervio ovárico superior y del nervio vago en la regulación de la secreción de las hormonas ováricas en los mismos tiempos de evolución utilizados en el presente estudio.
  
- Para descartar la participación de las adrenales en la secreción de las hormonas ováricas, se pretende utilizar el modelo del animal con ovariectomía unilateral sometido a una adrenalectomía unilateral o bilateral.
  
- Otra posibilidad para descartar la participación de las adrenales consistiría en realizar la colecta de la sangre a partir de la vena ovárica que sale de cada ovario.
  
- En respuesta a la ovariectomía unilateral se presentó una ovulación compensadora, para analizar si todos estos óvulos son viables se pretende realizar la prueba de fertilidad.

## CONCLUSIONES

- ✓ La operación simulada izquierda o derecha realizada en la rata juvenil resulta en un retraso del inicio de la pubertad, la que se acompaña en modificaciones inmediatas en las concentraciones de hormonas esteroides.
- ✓ La laparotomía unilateral no modifica la respuesta ovulatoria en el animal juvenil.
- ✓ En el animal prepúber con ovariectomía unilateral, el peso del útero tiende a disminuir cuando la gónada izquierda es extirpada, efecto contrario cuando la gónada derecha es removida.
- ✓ La secreción de progesterona en el animal con ovariectomía unilateral no depende del ovario *in situ*, pero varía en función del tiempo transcurrido entre la cirugía y la autopsia, mientras que al inicio de la pubertad la secreción de la hormona es asimétrica.
- ✓ La ovariectomía izquierda o derecha practicada a los 32 días de edad produce cambios inmediatos en la esteroidogénesis ovárica, donde el ovario derecho tiene una mayor capacidad de síntesis de estradiol que el izquierdo.

- ✓ La hipertrofia compensadora del ovario remanente es similar entre los ovarios independientemente del ovario extirpado y del tiempo de evolución post-cirugía, donde la ganancia en peso va en aumento conforme el animal se acerca a la pubertad.
  
- ✓ La ovulación compensadora del ovario *in situ* en la rata juvenil no depende del ovario extirpado.

## **PERSPECTIVAS**

- Analizar en el animal juvenil con ovariectomía unilateral, el papel del nervio ovárico superior y del nervio vago en la regulación de la secreción de las hormonas ováricas en los mismos tiempos de evolución utilizados en el presente estudio.
  
- Para descartar la participación de las adrenales en la secreción de las hormonas ováricas, se pretende utilizar el modelo del animal con ovariectomía unilateral sometido a una adrenalectomía unilateral o bilateral.
  
- Otra posibilidad para descartar la participación de las adrenales consistiría en realizar la colecta de la sangre a partir de la vena ovárica que sale de cada ovario.
  
- En respuesta a la ovariectomía unilateral se presentó una ovulación compensadora, para analizar si todos estos óvulos son viables se pretende realizar la prueba de fertilidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- ◆ **Adashi EY** (1991) The ovarian life cycle. En: Yen SSC and Jafe RB (Eds.) Reproductive Endocrinology. Saunders, Philadelphia. 181-237.
  
- ◆ **Aguado LI** (2002) Role of the central and peripheral nervous system in the ovarian function. *Microsc. Res. Tech.* 59:462-473.
  
- ◆ **Bakalkin GY, Tsibezov VV, Sjutkin EA, Veselova SP, Novikov ID y Krivosheev OG** (1984) Lateralization of LHRH in rat hypothalamus. *Brain. Res.* 296:361-364.
  
- ◆ **Barco AI, Flores A, Chavira R, Damián-Matsumura P, Domínguez R y Cruz ME** (2003) Asymmetric effects of acute hemiovariectomy on steroid hormone secretion by the *in situ* ovary. *Endocrine.* 21(3):209-215.
  
- ◆ **Becú-Villalobos D y Lacau-Mengido IM** (1990) Control hormonal del desarrollo puberal en la rata hembra. *Acta Physiol. Pharmacol. Latinoam.* 40:1-17.
  
- ◆ **Benoit J** (1932) L'inversion sexuelle de la poule déterminée par l'ablation de l'ovaire gauche. *Arch. Zool. Exp. Gen.* 73:1-112.
  
- ◆ **Berne RM, Levy M y Harcourt B** (1999) Fisiología. 2ª ed. España. 697-701.
  
- ◆ **Blejer WJ y Ehteshami M** (1981) Ovulation following unilateral ovariectomy in the California leaf-nosed bat (*Macrotus californicus*). *J. Reprod. Fertil.* 63:181-183.

- ◆ **Bolaños A** (2005) Participación de la inervación parasimpática en el inicio de la pubertad y en la esteroidogénesis ovárica. La rata hemicastrada como modelo de estudio. Tesis de licenciatura. UNAM. FES Zaragoza.
  
- ◆ **Brown NA, McCarthy A y Seo J** (1992) Development of the left-right axis. *Ciba. Found. Symp.* 165:44-54.
  
- ◆ **Burden HW y Lawrence IE Jr** (1977) The effect of denervation on compensatory ovarian hypertrophy. *Neuroendocrinology.* 23:368-378.
  
- ◆ **Butcher RL** (1977) Changes in gonadotropins and steroids associated with unilateral ovariectomy of the rat. *Endocrinology.* 101:830-840.
  
- ◆ **Chávez R, Cruz ME y 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. Endocr.* 113:397-401.
  
- ◆ **Chávez R y Domínguez R** (1994) Participation of the superior ovarian nerve in the regulation of compensatory ovarian hypertrophy: the effects of its section performed on each day of the oestrous cycle. *Journal of Endocrinology.* 140:197-201.
  
- ◆ **Collins JJ, Lin CE, Berthoud HR y Papka RE** (1999) Vagal afferents from the uterus and cervix provide direct connections to the brainstem. *Cell Tissue Res.* 295:43-54.

- ◆ **Cruz ME, Flores A, Palafox MT, Meléndez G, Rodríguez JO, Chavira R y Domínguez R** (2006) The role of the muscarinic system in regulating estradiol secretion varies during the estrous cycle: the hemiovariectomized rat model. *Reprod. Biol. Endocr.* 4(43):1-8.
  
- ◆ **Cruz ME, Sánchez MA y Domínguez R** (2001) Asimetrías funcionales del sistema reproductor. *Biología de la Reproducción II*. Ed. Javier Velázquez Moctezuma. UAM-PUIS. 76-91.
  
- ◆ **Diamond MC, Dowling GA y Jonson RE** (1981) Morphologic cerebral asymmetry in male and female rat. *Exp. Neurol.* 71:261-268.
  
- ◆ **Dissen GA y Ojeda SR** (1999) Ovarian innervation. *Encyclopedia of Reproduction.* 3:583-589.
  
- ◆ **Dissen GA, Paredes A, Romero C, Dees WL y Ojeda SR** (2004) Neural and neurotrophic control of ovarian development. *The Ovary*. Leung PCK y Adashi EY. 2ª ed. Elsevier Academic Press. 3-23.
  
- ◆ **Doler KD, Wuttke W** (1974) Serum LH, FSH, prolactin and progesterone from birth to puberty in female and male rats. *Endocrinology.* 94:1003-1008.
  
- ◆ **Domínguez R** (1997) Endocrinología de las gónadas. XL Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Sociedad de Ciencias Fisiológicas, AC. Morelia, Michoacán.
  
- ◆ **Domínguez R, Chávez R y Cruz ME** (1991) La regulación del crecimiento y del desarrollo del folículo ovárico. En: *Tópicos Selectos de Biología de la Reproducción*. UNAM. Coordinación de la Investigación Científica. Programa Universitario de Investigación en Salud. 163-188.

- ◆ **Domínguez R, Cruz ME y Chávez R** (1989) Differences in the ovulatory ability between the right and left ovary are related to ovarian innervation. En *Growth Factors and the Ovary*. Anne. M. Hirshfiel (Ed). Plenum Press Nueva York. 321-325.
  
- ◆ **Domínguez R, Flores A, Gallegos AI, Mendoza FD, Montiel C, Morales-Cruz SE, Cruz ME** (2006) The acute unilateral perforation dorsal and ventral peritoneum affects in different way the progesterone, testosterone and estradiol serum levels. XXXI Reunión Anual. AIBIR, AC. Acapulco, Gro.
  
- ◆ **Domínguez R, Morales L y Cruz ME** (2003) Ovarian asymmetry. ARBS. Annu. Rev. Biomed. Sci. 5:95-104.
  
- ◆ **Donenberg VH** (1981) Hemispheric laterality in animals and effects of early experience. *Behav. Brain. Sci.* 4:1-49.
  
- ◆ **Engeland WC y Dallman ME** (1967) Neural mediation of compensatory adrenal growth. *Endocrinology.* 99:1659-1662.
  
- ◆ **Fawcett B** (1995) *Tratado de Histología.* 12<sup>a</sup> ed Interamericana. España. 886-904.
  
- ◆ **Fleming MW, Rhodes RC y Dailey RA** (1984) Compensatory responses after unilateral ovariectomy in rabbits. *Biology of Reproduction.* 30:82-86.
  
- ◆ **Flores A, Flores K, Madrigal G, Orozco EM, Everardo PM, Chavira R, Cruz ME y Domínguez R** (2005a) Interacciones entre adrenales y los ovarios en la regulación de la secreción de progesterona, estrógenos y la ovulación. XXX Reunión Anual. AIBIR, AC. Guanajuato, Gto.

- ◆ **Flores A, Meléndez G, Palafox MT, Rodríguez JO, Barco AI, Chavira R, Domínguez R y Cruz ME** (2005b) The participation of the cholinergic system in regulating progesterone secretion through the ovarian-adrenal crosstalk varies along the estrous cycle. *Endocrine*. (28)2:1-7.
  
- ◆ **Flores A, Morales L, Aguirre-Ulloa y Domínguez R** (1990) Acute changes in serum levels of luteinising hormone and follicle stimulating hormone, ovulation and follicular growth induced by stress, unilateral ovariectomy or mechanical stimulation of the ovarian pedicle at different stages of the oestrous cycle of the rat. *Med. Sci. Res.* 18:819-821.
  
- ◆ **Flores A, Rodríguez JO, Palafox MT, Meléndez G, Barco AI, Chavira R, Cruz ME y Domínguez R** (2006) The acute asymmetric effects of hemiovariectomy on testosterone secretion vary along the estrous cycle. The participation of the cholinergic system. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 4:1-10.
  
- ◆ **Freeman ME** (1994) The neuroendocrine control of the ovarian cycle of the rat. *The Physiology of Reproduction* 2<sup>a</sup> ed. Knobil E y Nelly JD. Raven Press Ltd., New York. 613-620.
  
- ◆ **Gerendai I y Halász B** (1978) Neural participation in ovarian control. *TINS*.1:87-88.
  
- ◆ **Gerendai I y Halász B** (1997) Neuroendocrine Asymmetry. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 18:354-381.
  
- ◆ **Gerendai I y Halász B** (2001) Asymmetry of the neuroendocrine system. *News in Physiol. Sci.* (18)2:92-95.

- ◆ **Goldman BD** (1981) Puberty. En: Neuroendocrinology of reproduction. Physiology and Behavior. Ed. N.T. Adler. 229-238.
  
- ◆ **Gore-Langton RE y Armstrong DT** (1994) Follicular Steroidogenesis and its control. En: Knobil E, Neill JD (Eds.) The Physiology of Reproduction. 2<sup>a</sup> ed. Editorial Raven Press. New York. Vol. 2. Cap. 12. 629-724.
  
- ◆ **Guyton AC y Hall JE** (2001) Tratado de Fisiología Médica. 10<sup>a</sup> ed. Mc. Graw-Hill Interamericana. México. 1117-1122.
  
- ◆ **Hsueh AJW, Billing H y Tsafirri A** (2005) Ovarian follicle atresia: A hormonally controlled apoptotic process. Endocrine Reviews. 15(6):707-724.
  
- ◆ **Kilen SM y Schwartz NB** (1999) Estrous cycle. Encyclopedia of Reproduction. 2:127-135.
  
- ◆ **Klein CM y Burden HW** (1988) Anatomical localization of afferent and postganglionic sympathetic neurons innervating the rat ovary. Neuroscience Letters. 85:217-222.
  
- ◆ **Lamprecht SA, Kohen F, Ausher J, Zor U y Lindner HR** (1976) Hormonal stimulation of oestradiol-17 $\beta$  release from the rat ovary during early postnatal development. J. Endocr. 68:343-344.
  
- ◆ **Malamed S, Gibney JA y Ojeda SR** (1992) Ovarian innervation develops before initiation of folliculogenesis in the rat. Cell. Tissue. Res. 270:87-93.

- ◆ **Marieb EN** (1992) System reproductiva. En: Human Anatomy and Physiology. 2<sup>a</sup> ed. The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc. California. Cap 28. 949.
  
- ◆ **Mathews D, Andrews WW, Parker R Jr y Ojeda SR** (1987) A role for aromatizable androgens in female puberty. Biol. Reprod. 36:836-843.
  
- ◆ **Meijs-Roelofs HMA, Kramer P, Osman P y Sander HJ** (1984) Compensatory ovulatory mechanisms operative after first ovulation in rats unilaterally ovariectomized prepubertally. Biology of Reproduction. 31:44-51.
  
- ◆ **Meijs-Roelofs HMA, Osman P y Kramer P** (1982) Ovarian follicular development leading to first ovulation and accompanying gonadotrophin levels as studied in the unilaterally ovariectomized rat. J. Endocrinol. 92:341-349.
  
- ◆ **Mittwoch V** (1975) Lateral asymmetry and gonadal differentiation. Lancet. 1:401-402.
  
- ◆ **Morales L, Betanzos R y Domínguez R** (2004) Unilateral or bilateral vagotomy performed on prepubertal rats at puberty onset of female rat deregulates ovarian function. Arch. Med. Res. 35:279-283.
  
- ◆ **Morales L, Chávez R y Domínguez R** (1993) Participation of the superior ovarian nerve in the regulation of ovulation in the prepubertal rat: differential effects of unilateral and bilateral section of the nerve. Med. Sci. Res. 21:15-17.
  
- ◆ **Morales L, Chávez R, Ayala ME y Domínguez R** (1998) Effects of unilateral or bilateral superior ovarian section in prepubertal rats on the ovulatory response to gonadotrophin administration. J. Endocr. 158:213-219.

- ◆ **Morales L, Ricardo B, Bolaños A, Chavira R y Domínguez R (2007)** Ipsilateral vagotomy to unilaterally ovariectomized pre-pubertal rats modifies compensatory ovarian responses. *Reprod. Biol and Endocr.* 5:24.
  
- ◆ **Nottebohm F (1977)** Asymmetries in neural control of vocalization in the canary. En: *Lateralization In The Nervous System.* SE Harnard, RW Doty, L Goldstein, J Jaynes and G. Krauthamer (Eds.) Academic Press New York. 23-44.
  
- ◆ **Ojeda SR, Andrews WW, Advis JP, Smith WS (1980)** Recent advances in the endocrinology of puberty. *Endocrine. Rev.* 1:228-257.
  
- ◆ **Ojeda SR y Urbanski HF (1994)** Puberty in the rat. 2ª ed. Ed. Knobil y J.D. Neill, Raven Press, Ltd. *The Physiology of Reproduction.* New York.
  
- ◆ **Prieto B y Velázquez M (2002)** Fisiología de la reproducción: hormona liberadora de gonadotrofinas. *Rev. Fac. Med. UNAM.* 45(6):252-256.
  
- ◆ **Ramírez-Pérez AR, Mórán-Raya C, Handal A, Mórán JL, Morales L y Domínguez R (2006)** Un análisis de las conexiones nerviosas entre los ovarios y la médula espinal en ratas prepúberes de 24 y 28 días de edad. XXXI Reunión Anual. AIBIR, AC. Acapulco, Gro. 191-203.
  
- ◆ **Riboni L (2002a)** Effects of guanethidine administration on compensatory ovarian hypertrophy, compensatory ovulation and follicular development in the prepubertal female guinea pig. *General and Comparative Endocrinology.* 127:279-284.

- ◆ **Riboni L** (2002b) Effects of sympathetic denervation on follicular distribution, oestradiol and progesterone serum levels in prepubertal hemi-ovariectomized female guinea pig. *Animal Reproduction Science* 73:63-71.
  
- ◆ **Ricardo B** (2005) Participación de la inervación vagal en la respuesta compensadora del ovario. La rata hemicastrada como modelo de estudio. Tesis de licenciatura. UNAM. FES Zaragoza.
  
- ◆ **Rodríguez M** (1971) Anatomía, Fisiología e Higiene. 3ª ed. Progreso. México.
  
- ◆ **Ross M, Romrell L y Kaye G** (1997) Histología. 3ª ed. Panamericana. México. 674-688.
  
- ◆ **Sander HJ, Meijs-Roelofs HMA, Kramer P y Van Leeuwen ECM** (1987) Inhibin-like activity in ovarian homogenates of prepubertal female rats and its physiological significance. *J. Endocr.* 107:251-2257.
  
- ◆ **Sandhu S, Cooke P y Diamond MC** (1986) Rat cerebral cortical estrogen receptors: male-female, right-left. *Exp. Neurol.* 92:186-196.
  
- ◆ **Springer SP y Deutsh G** (1985) Cerebro izquierdo, cerebro derecho. Gedisa. Barcelona. 1-235.
  
- ◆ **Stahl F, Gotz F, Dorner G** (1991) The influence of fetal adrenals on the androgens levels during brain differentiation in human subjects and rat. *Exp. Clin. Endocrinol.* 98(2):131-139.

- ◆ **Tanaka K, Matsugami T y Chiba T** (2002) The origin of sensory innervation of the peritoneum in the rat. *Anat. Embryol.* 205:307-313.
  
- ◆ **Tortora G** (1984) *Principios de Anatomía y Fisiología*. 3ª ed. Harla. México. 915-918.
  
- ◆ **Toth IE, Wiesel O, Boldogkői Z, Balint K, Tapaszti Z y Gerendai I** (2007) Predominance of supraspinal innervation of the left ovary. *Microsc. Res. Tech.* In press.
  
- ◆ **Tresguerres JAF** (2003) *Fisiología Humana*. 2ª ed. Mc. Graw-Hill Interamericana. España. 1037-1048.
  
- ◆ **Trkulja V y Lackovic Z** (2001) Vagal influence on Compensatory Ovarian Growth is important only briefly alter hemicastration. *Exp. Biol. Med.* 226(8):776-781.
  
- ◆ **Trkulja V, Crljen-Manestar V, Banfic H y Lackovic Z** (2004) Involvement of the peripheral cholinergic muscarinic system in the compensatory ovarian hypertrophy in the rat. *Exp. Biol. Med.* 229:793-805.
  
- ◆ **Trujillo A, Morales L, Vargas X, Alba L y Domínguez R** (2004) Effects of capsaicin treatment on the regulation of ovarian compensatory hypertrophy and compensatory ovulation. *Endocrine.* 25(2):155-162.
  
- ◆ **Urbanski HF y Ojeda SR** (1983) The juvenile-prepubertal transition period in the female rat: establishment of a diurnal pattern of pulsatile luteinizing hormone secretion. *Endocrinology.* 117:644-649.

- ◆ **Urbanski HF y Ojeda SR** (1987) Gonadal-independent activation of enhanced afternoon luteinizing hormone release during pubertal development in the female rat. *Endocrinology*. 121:907-913.
  
- ◆ **Welschen R** (1970) Compensatory ovarian growth and compensatory ovulation after unilateral ovariectomy in rats with an ovarian autograft in the region of the portal vein. *Acta Endocrinológica*. 65:509-516.
  
- ◆ **Yoshinaga K** (1999) Estrogen secretion, regulation of. *Encyclopedia of Reproduction*. 2:108-118.
  
- ◆ **Zoubina EV, Fan Q y Smith PG** (1998) Variations in uterine innervation during the estrous cycle in rat. *J. Comp. Neurol*. 397:561-571.