



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Lab. BIOLOGÍA DEL DESARROLLO DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

“Efectos de la sección del Nervio Ovárico Superior sobre la concentración sérica de progesterona en animales con ovariectomía en los días del Diestro”

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:
AIKO MICHELL SERRANO CORDERO

DIRECTORA DE TESIS:
M. en IBSH Angélica Flores Ramírez

Durante el desarrollo de esta tesis se contó con el apoyo financiero de DGAPA-PAPIIT IN200405-3, IN209508-3.

MÉXICO, D.F.

Junio del 2009





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

Efectos de la sección del Nervio Ovárico Superior sobre la concentración sérica de progesterona en animales con ovariectomía en los días del Diestro

Tesis presentada por: Aiko Michell Serrano Cordero

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

Realizada en el Laboratorio de Biología del Desarrollo de la Unidad de Investigación en Biología de la Reproducción

Durante el desarrollo de esta tesis se contó con el apoyo financiero de DGAPA-PAPIIT IN200405-3, IN209508-3.

DEDICATORIAS:

A mi madre:

La persona a la que le debo todo, gracias a ti por ayudarme y apoyarme para llegar tan lejos, tu me has demostrado que podemos salir adelante, eres una gran mujer y madre, gracias por todo tu amor. Te amo mami.

A Alberto Ruiz C:

Por todo tu apoyo y por alentarme a concluir esta meta, y a pesar de todo lo que hemos vivido juntos eres mi niño. Una vez más gracias se que estos 5 años no han sido fáciles pero aún así seguimos juntos y recuerda lo mucho que te amo mi niño.

A mis hermanas:

Yuriko y Sayuri, quienes junto con mi mama son mi familia y hemos salido adelante, saben que las quiero muchísimo y que voy a estar en todo momento con ellas.

A mis tíos:

Lydia, Arturo, Ana, Carlos, Antonia, Enrique y José, por darme su apoyo incondicional y por ser mis segundos padres. Gracias por brindarnos su cariño a mis hermanas y a mí. Para ustedes también es este logro cumplido.

A mis abuelitas:

Joaquina† y María, otras dos grandes mujeres, gracias por cuidarnos y ser los pilares de esta familia. Abuelita Joaqui siempre vas a estar en nuestros corazones y siempre te vamos a extrañar. Gracias a las dos por todo su amor incondicional.

A mis viejas:

Kenia, Vania, Rocio y Edith por darme la oportunidad de conocerlas, gracias por estar conmigo en todo momento y cuando más lo he necesitado, por sus palabras de aliento y sus regaños, las extraño mucho y saben que cuentan conmigo para todo.

AGRADECIMIENTOS

A la M. en IBSH. Angélica Flores Ramírez por todo su apoyo durante la realización de este trabajo y durante mi estancia en el laboratorio, gracias por brindarme su confianza y por permitirme formar parte de su gran equipo de trabajo.

A la Dr. Esther Cruz Beltrán por brindarme su apoyo durante mi estancia en el laboratorio.

A los miembros del jurado.

Dr. Roberto Domínguez Casalá
M. en IBSH. Angélica Flores Ramírez
M. en C. Marisela Valdés Ruiz
Biol. Cristina Alvarado Domínguez
Biol. Carlos Martínez Montoya

Por proporcionarme sus conocimientos para el enriquecimiento de este trabajo.

A la Dr. Adriana y el Dr. Román por las facilidades que me brindaron en la realización de mi trabajo en el bioterio.

A mis compañeras Jacky, Tere, Gladys, Pamela, Tania, Alma y Claudia por su colaboración en mi trabajo experimental, en especial a Jacky por brindarme sus conocimientos a mi llegada a la unidad. Muchas gracias a cada una de ellas.

A mis compañeros del laboratorio 6 que hicieron estancia en el laboratorio fuera más fuera más placentera.

A mis compañeros del museo que en el corto tiempo de conocerlos han hecho que mi estancia ahí sea cada día más grata.

INDICE

RESUMEN	i
INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	4
❖ Progesterona.....	4
❖ Ovarios.....	6
❖ Adrenales.....	9
❖ Regulación hormonal de las funciones de las glándulas.....	11
• Ovarios.....	11
• Adrenales.....	12
• Ciclo Estral.....	13
❖ Relaciones interfuncionales entre los ovarios y las adrenales.....	16
❖ Asimetrías morfo-funcionales de los ovarios y las adrenales.....	17
❖ Regulación neural de las funciones de las glándulas.....	19
• Inervación de los ovarios.....	19
• Participación del NOS en la regulación de las funciones ováricas.....	21
• Inervación de las adrenales.....	23
• Neurotransmisores.....	25
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
HIPÓTESIS	29
OBJETIVOS	30
• Objetivo General.....	30
• Objetivos Específicos.....	30
MATERIALES Y MÉTODOS	31
RESULTADOS	34

➤ Efectos de la anestesia y la laparotomía ventral.....	34
➤ Efectos de la ovariectomía o adrenalectomía bilateral.....	35
➤ Efectos de la ovariectomía unilateral.....	36
➤ Efectos de la adrenalectomía unilateral.....	37
➤ Efectos de la ovariectomía unilateral en el animal con adrenalectomía bilateral.....	38
➤ Efectos de la sección del NOS.....	39
➤ Efectos de la ovariectomía unilateral en el animal con sección unilateral del NOS.....	40
➤ Efectos de la sección del NOS en el animal con ovariectomía unilateral.....	41
DISCUSIÓN.....	42
CONCLUSIONES.....	50
BIBLIOGRAFÍA.....	52

RESUMEN

La secreción de progesterona (P_4) por parte de los ovarios es regulada por la acción de la hormona luteinizante (LH) sobre los folículos y los cuerpos lúteos. La regulación de la secreción de la hormona estimulante del folículo (FSH) y de la LH es modulada por la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) proveniente de neuronas hipotalámicas. La P_4 también es secretada por las adrenales y durante la gestación por la placenta.

Estudios experimentales han mostrado que las señales nerviosas que llegan al ovario vía el Nervio Ovárico Superior (NOS) y el plexo Ovárico (PO) participan en la regulación de la secreción de P_4 . El NOS es una vía nerviosa que comunica a los ovarios con el sistema nervioso central, por medio del ganglio celiaco mesentérico superior, y dado que el origen de las fibras nerviosas de las adrenales es en el mismo ganglio, podría suponerse que el NOS sería un puente de comunicación nerviosa entre ovarios y adrenales.

En este estudio se analizó la participación del NOS en la regulación de la secreción de P_4 . Para ello se utilizaron ratas en el día del diestro-1 y diestro-2 que a las 13:00 del diestro-1 o diestro-2 fueron sometidas a: ovariectomía o adrenalectomía uni o bilateral, sección uni o bilateral del NOS, adrenalectomía bilateral y ovariectomía unilateral, ovariectomía unilateral y sección unilateral del NOS o a sección unilateral del NOS y ovariectomía unilateral. Fueron sacrificados 24 horas después y en el suero se cuantificó P_4 por radioinmunoanálisis.

La ovariectomía o adrenalectomía bilateral realizada en el día del diestro-2 resultó en menor concentración de P_4 , mientras que en el día del diestro-1 no la modificó respecto a la del grupo con laparotomía.

La ovariectomía izquierda realizada en el día del diestro-1 resultó en mayor concentración del esteroide, mientras que en el día del diestro-2 no se observaron modificaciones con respecto a la del grupo con laparotomía.

La adrenalectomía unilateral realizada en el día del diestro-1 resultó en mayor concentración de P_4 , mientras en el día del diestro-2 resultó en mayor concentración del esteroide respecto a la del grupo con laparotomía.

La ovariectomía izquierda en animales con adrenalectomía bilateral realizadas en ambas etapas del diestro resultó en menor concentración de P_4 . Lo mismo ocurrió con la ovariectomía derecha en animales con adrenalectomía bilateral realizada en el día del diestro-2.

En ambas etapas la sección uni o bilateral del NOS no modificó en la concentración del esteroide.

Tanto en el diestro-1 como en diestro-2 la ovariectomía izquierda en animales con sección del NOS del lado derecho resultó en menor concentración de P_4 , mientras que la ovariectomía derecha en animales con sección del NOS del lado izquierdo no resultó en cambios en la secreción de la hormona.

La sección unilateral del NOS en animales con ovariectomía unilateral resultó en menor concentración de la hormona en ambas etapas del diestro respecto a la de los animales con ovariectomía unilateral.

A partir de esos resultados se concluye que en animales enteros tratados en los días del diestro y sacrificadas 24 horas después, ni la anestesia ni la laparotomía afectaron la secreción de P_4 y el NOS no participa en los mecanismos neuroendocrinos que regulan la secreción del esteroide.

En animales tratados en el día del diestro-1 y sacrificados 24 horas después, la secreción de P_4 por parte de los ovarios es asimétrica, mientras que la secreción de la hormona por parte de las adrenales es similar. Por otro lado, en animales con ovariectomía el NOS participa de manera estimulante en la regulación de la secreción del esteroide.

En los animales tratados en el día del diestro-2 y sacrificados 24 horas después, la secreción de P_4 a la circulación proviene principalmente de las adrenales y dicho aporte presentó asimetría. En animales con ovariectomía, el NOS actúa de manera estimulante en la regulación de la secreción de la hormona por parte de los ovarios.

INTRODUCCIÓN

La progesterona (P_4) es una hormona esteroide secretada por los ovarios, las adrenales y la placenta. En el endometrio estimula la secreción por parte de las células epiteliales (Selkurt y Moore, 1975), el depósito de glucógeno y lípidos (Miller y Lavell, 1979), la síntesis de enzimas líticas requeridas en la ruptura de la pared folicular durante la ovulación (Arias, 2003; Miller y Lavell, 1979), el desarrollo final de los lobulillos y alvéolos de la glándula mamaria durante el embarazo (Hadley, 2000; Arias, 2003), relaja la musculatura del útero (Hadley, 2000; Miller y Lavell, 1979), reduce la excitabilidad del miometrio (Ganong, 2000), inhibe el efecto proliferativo de los estrógenos sobre el endometrio (Arias, 2003; Guyton, 2001) y aumenta la temperatura corporal (Hadley, 2000). A nivel de hipotálamo estimula la liberación de la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH, por sus siglas en inglés) (Domínguez, 1997). En algunos roedores es necesaria para la inducción de la receptibilidad sexual (Hadley, 2000).

En los ovarios la síntesis de P_4 es regulada por la acción de la hormona luteinizante (LH, por sus siglas en inglés) secretada por los gonadotropos de la adenohipófisis. La regulación de la secreción de las gonadotropinas (FSH y LH) es estimulada por la acción de la GnRH sintetizada por neuronas del hipotálamo (Arimura, 2000; Brown, 1994; Fink, 2000; Halász, 2000; Levine, 2000). En las adrenales su síntesis es regulada por la acción estimulante de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés) secretada por los corticotropos de la adenohipófisis, los que a su vez son estimulados por la hormona liberadora de la corticotropina (CRH, por sus siglas en inglés) proveniente del hipotálamo (Arimura, 2000; Brown, 1994; Fink, 2000; Halász, 2000; Levine, 2000).

Las relaciones funcionales entre los ovarios y las adrenales han sido documentadas por estudios patológicos y experimentales (Baravalle y col., 2007; Figueiredo y col., 2002; Gálvez y col., 1999; Gerendai y Halász, 1997; Jacobs y Peppler, 1980).

En la rata se ha mostrado la existencia de asimetría en los mecanismos neuroendocrinos que regulan las funciones de los ovarios y las adrenales; como son la síntesis y secreción de hormonas esteroides, las que dependen de la etapa del ciclo estral en que se lleve a cabo el estudio (Barco y col., 2003; Chávez y col., 1987; Cruz y col., 2001; Domínguez y col., 2003; Flores y col., 2005; Gerendai y Halasz., 1997, 2001).

Las diferencias en las capacidades secretoras por parte de los órganos pares se pueden explicar por las diferencias en la información nerviosa que reciben (Burden, 1978, 1985; Gerendai y Halasz, 1997; Klein y Burden, 1988; Tóth y col., 2007). Las funciones de los ovarios y las adrenales además de ser reguladas hormonalmente por la acción de hormonas hipotalámicas e hipofisarias, se encuentran moduladas por la inervación que recibe cada glándula (Aguado, 2002; Aguado y Ojeda, 1984; Burden, 1978; Burden y col., 1983; Charlton, 1995; Chávez y Domínguez, 1994, Dees y col., 1986; Diseen y Ojeda, 1999; Domínguez y col., 2003; Lawrence y Burden, 1980; Mohamed y col., 1988).

Las adrenales están inervadas por fibras simpáticas y parasimpáticas que se distribuyen a lo largo de la corteza y de la médula. Las fibras nerviosas contienen principalmente noradrenalina (NA), péptido intestinal vasoactivo (VIP) y neuropeptido Y (NPY) (Charlton, 1995; Coupland y col., 1989; Delarue y col., 2001; Engeland, 1998; Kesse y col., 1988; Mohamed y col., 1988; Parker y col., 1993; Renshaw y Hinson, 2001).

En los mamíferos, los ovarios se encuentran inervados por fibras simpáticas, sensoriales y parasimpáticas que llegan al ovario por medio del Nervio Ovárico Superior (NOS), el Plexo Ovárico (PO) y el Nervio vago. El NOS es un nervio principalmente noradrenérgico, que contiene otros neurotransmisores como el VIP. Estos neurotransmisores estimulan la secreción de esteroides ováricos incluyendo a la P₄ (Aguado, 2002; Berthoud y Powley, 1996; Bolton y col., 2006; Burden, 1978; Burden y col., 1986; De Bortoli y col., 1998; Dissen y Ojeda., 1999; Gerendai y col., 2000; Lawrence y Burden, 1980).

El NOS se origina de neuronas localizadas en el complejo ganglionar celíaco-mesentérico superior. Dicho ganglio es el punto de encuentro de las fibras nerviosas provenientes de las adrenales con el NOS, por lo que se sugiere que actúa como puente de comunicación entre los ovarios y las adrenales (Burden, 1983; Dissen y Ojeda, 1999; Klein y Burden, 1988; Morán y col., 2005).

Montiel (2005), Everardo (2007) y Mendoza (2007) han mostrado que los efectos de la sección del NOS en animales con ovariectomía o adrenalectomía uni o bilateral en los días del diestro-1 o diestro-2 sobre la concentración de P_4 evaluada a la hora postcirugía son diferentes. El objetivo en el presente estudio fue profundizar en el análisis de la regulación neural entre los ovarios y las adrenales, para lo cual se analizó los efectos agudos de la sección unilateral del NOS en animales enteros y con ovariectomía unilateral, acompañada o no de adrenalectomía en los días del diestro-1 y diestro-2 de la rata, sobre las concentraciones séricas de P_4 en animales sacrificados 24 horas después, para investigar si los resultados observados a una hora son los mismos que se presentan 24 horas después de los tratamientos quirúrgicos.

MARCO TEÓRICO

PROGESTERONA

Estructura Química

La progesterona (P_4) es un esteroide compuesto de 21 átomos de carbono que posee un grupo metilo en el carbono 10 (C10) y otro en el carbono 13 (C13) (Brown, 1999). Es secretada por el folículo y el cuerpo lúteo del ovario, las adrenales y la placenta (Ganong, 2000; Guyton, 2001).

Biosíntesis

La biosíntesis de la P_4 inicia en las células teco-intersticiales (Domínguez, 1997) que obtienen el colesterol proveniente de la absorción intestinal (dieta) o de la biosíntesis hepática (Yen, 2001). Dentro de la mitocondria de las células esteroideogénicas el colesterol es clivado por la enzima $P450_{ssc}$ y produce pregnenolona (Δ_5-P). Esta reacción enzimática es el paso limitante para la producción de progestinas y todos los otros esteroides (Figura No.1) y es regulada en el ovario por la LH (Burris, 1999; Yen, 2001).

La Δ_5-P se transforma a 17-hidroxipregnenolona por medio de la acción de la enzima 17 α -hidroxilasa ($P450_{17\alpha}$) a progesterona por la reacción enzimática con la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -HSD) (Brown, 1999; Burris, 1999).

La 17-hidroxipregnenolona o progesterona por medio de las enzimas $P450_{17\alpha}$ y 3 β -HSD, respectivamente se transforman a 17-hidroxiprogesterona (17-OH). La 20-hidroxiprogesterona es producida por la enzima 20-hidroxyesteroide dehidrogenasa usando la progesterona como sustrato (Brown, 1999; Burris, 1999).

El pregnenediol y el pregnanetriol son el resultado del catabolismo de la progesterona y la 17-OH, respectivamente (Brown, 1999; Burris, 1999).

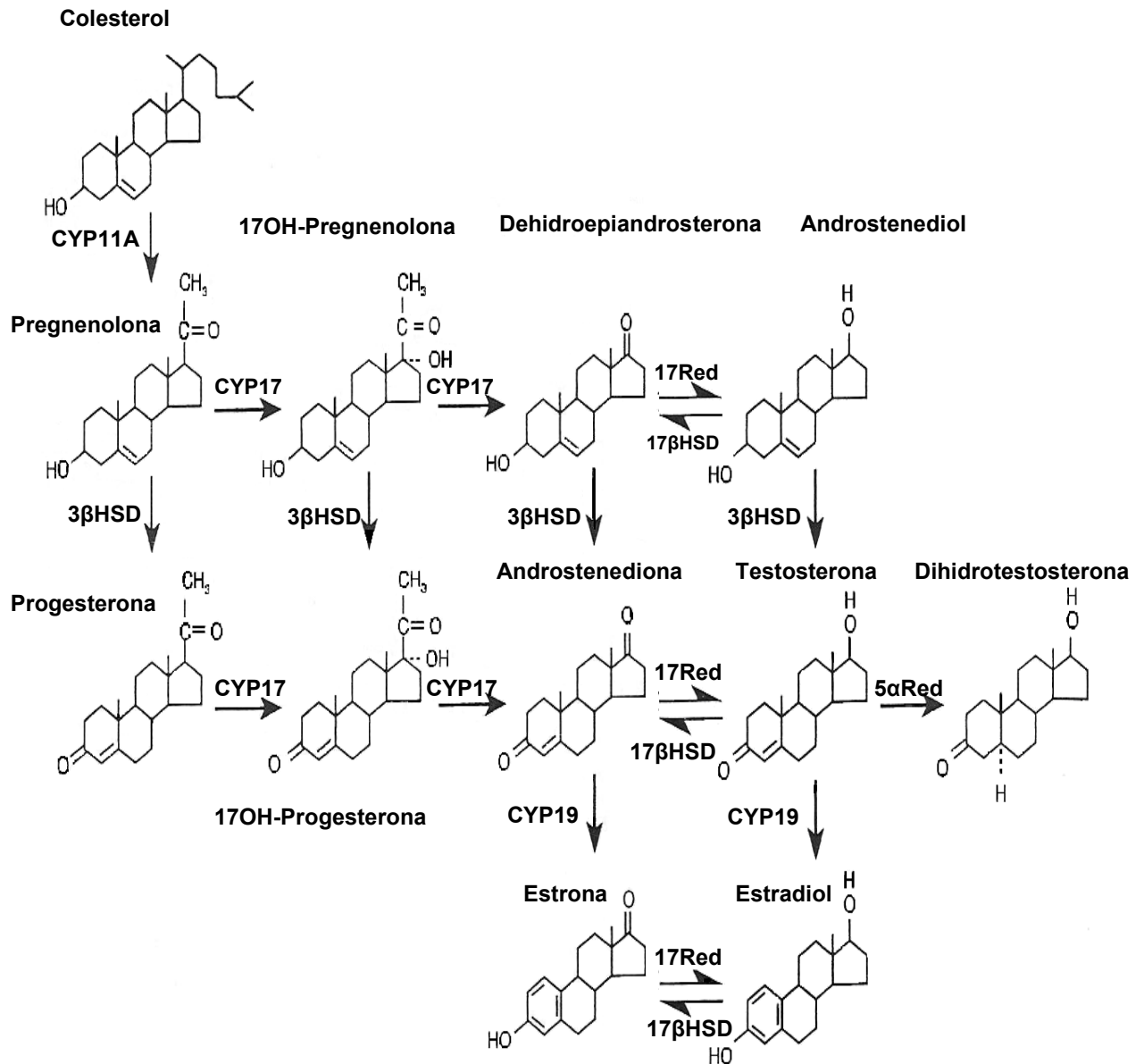


Figura No. 1. Vía de síntesis de las hormonas esteroides. Las enzimas son: Clivaje de la cadena lateral del colesterol (CYP11A); 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa (17 α -CYP17); 17-reductasa (17Red); 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17 β HSD); 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -HSD); 5 α -reductasa (5 α Red); aromatasa (CYP19) (Tomada de O'Malley y Strott, 2001).

Depuración Metabólica

La P₄ tiene una vida media de 5 minutos y tras su secreción, es degradada a otros esteroides que carecen de efecto progestágeno. El producto final de la degradación es el pregnandiol producido por el hígado, el cual se conjuga al ácido glucurónico y es excretada en la orina (Guyton, 2001; Selkurt y Moore, 1975).

Acciones Biológicas

En el endometrio la P₄ estimula la secreción por parte de las células epiteliales (Selkurt y Moore, 1975), el depósito de glucógeno y lípidos (Miller y Lavell, 1979), la síntesis de enzimas líticas requeridas en la ruptura de la pared folicular durante la ovulación (Arias, 2003; Miller y Lavell, 1979), el desarrollo final de los lobulillos y alvéolos de la glándula mamaria durante el embarazo (Hadley, 2000; Arias, 2003), relaja la musculatura del útero (Hadley, 2000; Miller y Lavell, 1979), reduce la excitabilidad del miometrio (Ganong, 2000), inhibe el efecto proliferativo de los estrógenos sobre el endometrio (Arias, 2003; Guyton, 2001) y aumenta la temperatura corporal (Hadley, 2000). A nivel de hipotálamo estimula la liberación de la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH, por sus siglas en inglés) (Domínguez, 1997). En algunos roedores es necesaria para la inducción de la receptibilidad sexual (Hadley, 2000).

OVARIOS

Los ovarios son las gónadas femeninas responsables de la liberación de gametos femeninos (ovocitos) y la síntesis de hormonas necesarias para la regulación de las funciones reproductivas. Son órganos pares de forma ovalada, dispuestos a uno y otro lado de la columna vertebral. En la rata, su superficie es irregular semejante a un racimo de uvas (Domínguez y col., 1991; Yao y Bahr, 1999).

El folículo ovárico es la unidad anátomo-funcional del ovario, a partir del cual se originan los tres compartimientos del órgano: a) el folicular, b) el luteal y c) el intersticial (Figura No. 2) (Domínguez y col., 1991).

a) Compartimiento folicular. El folículo está formado por el ovocito, una membrana basal que aísla a las células de la granulosa del resto de los componentes del ovario, y las células tecales; estas últimas conforman la denominada teca interna. Está rodeado por un complejo sistema de fibras colágenas, células de tejido conectivo, sustancia fundamental y fibras musculares lisas, todo lo que recibe el nombre de teca externa (Harrison y Weir, 1977). Todos estos elementos forman una vaina fibrosa, la que al disgregarse en un punto cercano a la superficie del ovario forma un orificio por el cual saldrá el ovocito (Domínguez y col., 1991).

b) Compartimiento luteal. El cuerpo lúteo se forma después de la ovulación (Harrison y Weir, 1977) como consecuencia de la luteinización de las células de la granulosa y de la teca (Selkurt y Moor, 1975). La cavidad del folículo se llena de sangre y de linfa, que son reemplazados por la masa de células. Las paredes foliculares se colapsan y las células luteinizadas de la teca y de la granulosa, células luteales, comienzan a dividirse e invaden a la vieja cavidad antral. Los vasos sanguíneos de la teca crecen y atraviesan la masa de las células. Estas acciones son estimuladas por la hormona luteinizante (LH, por sus siglas en inglés) (Selkurt y Moore, 1975; Yao y Bahr, 1999).

c) Compartimiento intersticial. También llamado glándula intersticial se localiza tanto en la parte interna de la corteza como en la médula (Yao y Bahr, 1999). Las células intersticiales son células de la teca interna de los folículos atrésicos que tienen receptores a LH (Domínguez y col., 1991). Son grandes y de forma poliédrica (Harrison y Weir, 1977).

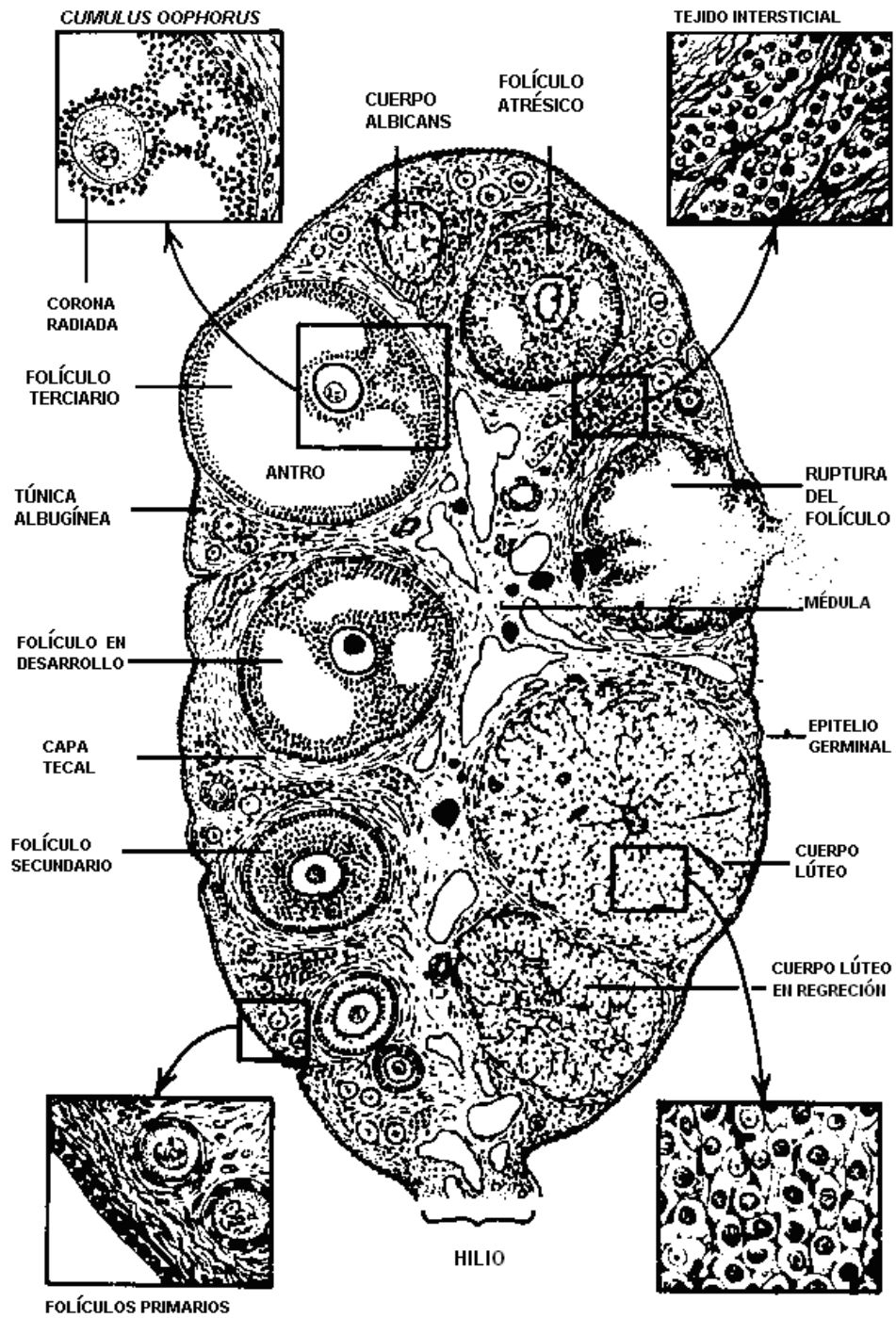


Figura No. 2. Esquema de la morfología de un ovario de la rata durante el periodo de desarrollo folicular, formación del cuerpo lúteo y su regresión (Tomada de Yao y Bahr, 1999).

ADRENALES

Las glándulas adrenales son órganos pareados (González, 1999). Están localizadas en los polos superiores de cada riñón (Feling y col., 1983; Tresguerres, 2003). Tienen forma piramidal y constan de dos regiones: la corteza y la médula (Figura No. 3). La corteza está rodeada de una cápsula de tejido conectivo (Di Fiore, 1991).

1. Corteza adrenal. Constituye alrededor del 90% de la masa total de la glándula. Se localiza entre la cápsula y la médula (Di Fiore, 1991). Está dividida en tres zonas: a) la zona glomerular, b) la zona fascicular y c) la zona reticular.

a) *Zona Glomerular*. Esta localizada inmediatamente debajo de la cápsula y posee alrededor del 5% del espesor cortical (González, 1999). Sus células son pequeñas de forma poliédrica (Di Fiore, 1991; Tresguerres, 2003) y contienen pequeñas cantidades de lípidos (Feling y col., 1983). En esta zona se producen los mineralocorticoides; el más importante es la aldosterona que estimula la reabsorción de Na^+ , Cl^- y agua (Di Fiore, 1991).

b) *Zona Fascicular*. Está localizada justo debajo de la zona glomerular y ocupa alrededor del 70% del espesor cortical. Sus células son grandes, de forma cúbica y se encuentran ordenadas en forma de columnas (Di Fiore, 1991). Contienen vacuolas de lípidos donde se almacenan ésteres de colesterol (González, 1999; Tresguerres, 2003).

En esta zona se producen los glucocorticoides cuya secreción es regulada por la ACTH. Regulan de manera inhibitoria el consumo de glucosa de los tejidos, la síntesis proteica, aumenta la gluconeogénesis, etc. (Di Fiore, 1991).

c) *Zona Reticular*. Esta zona posee alrededor del 25% del espesor cortical (Di Fiore, 1991). Sus células son de tamaño mediano, el retículo

endoplasmático liso está bien desarrollado, posee mitocondrias y contienen menor cantidad de lípidos (Tresguerres, 2003). Son las encargadas de producir P_4 y andrógenos (Felig y col, 1983; Gonzalez, 1999).

2. Médula adrenal. Está localizada en la parte más interna de la glándula. Sus células, ordenadas en racimos, sintetizan catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) (González, 1999).

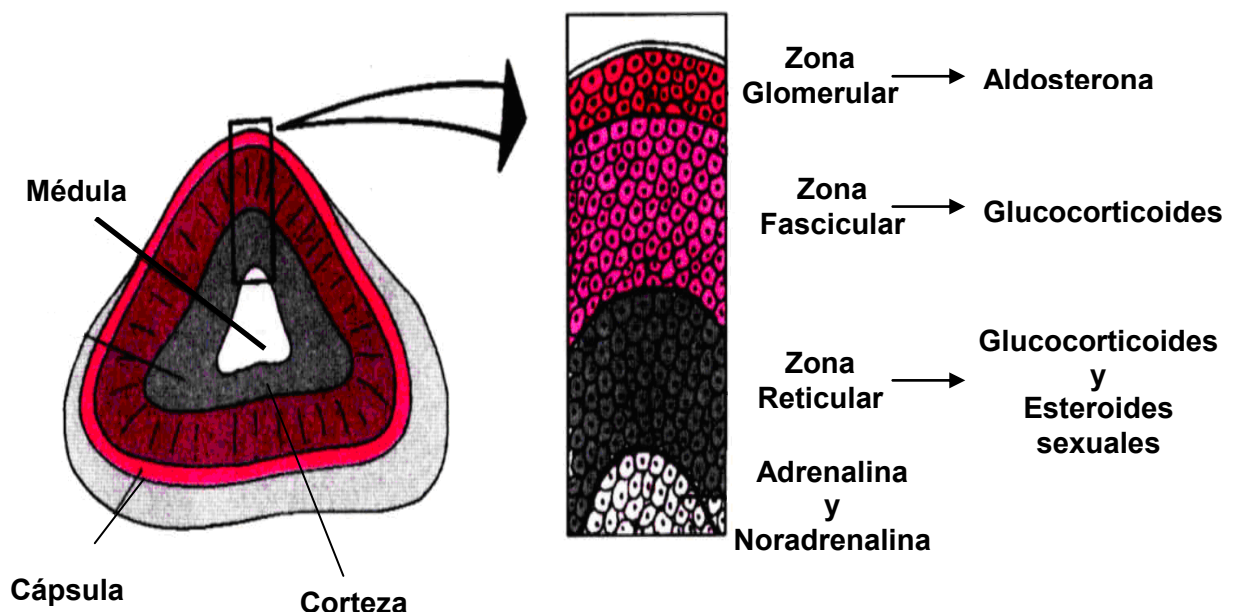


Figura No. 3. Estructura de la glándula adrenal y principales hormonas secretadas por ella (Tomada de López-Calderón, 1999).

REGULACION HORMONAL DE LAS FUNCIONES DE LAS GLÁNDULAS

Ovarios

La secreción de P₄ y otros esteroides como el 17-β estradiol (E₂) por parte de los ovarios, es regulada por la interacción de la hormona estimulante del folículo (FSH, por sus siglas en inglés) y la LH, sobre los folículos y los cuerpos lúteos. (Arimura, 2000; Halász, 2000; Levine, 2000).

La secreción de la FSH y la LH, por los gonadotropos de la adenohipófisis es estimulada por la GnRH (Figura No. 4) (Brown, 1994); un decapeptido cuya estructura química es: Glp-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ (Arimura, 2000).

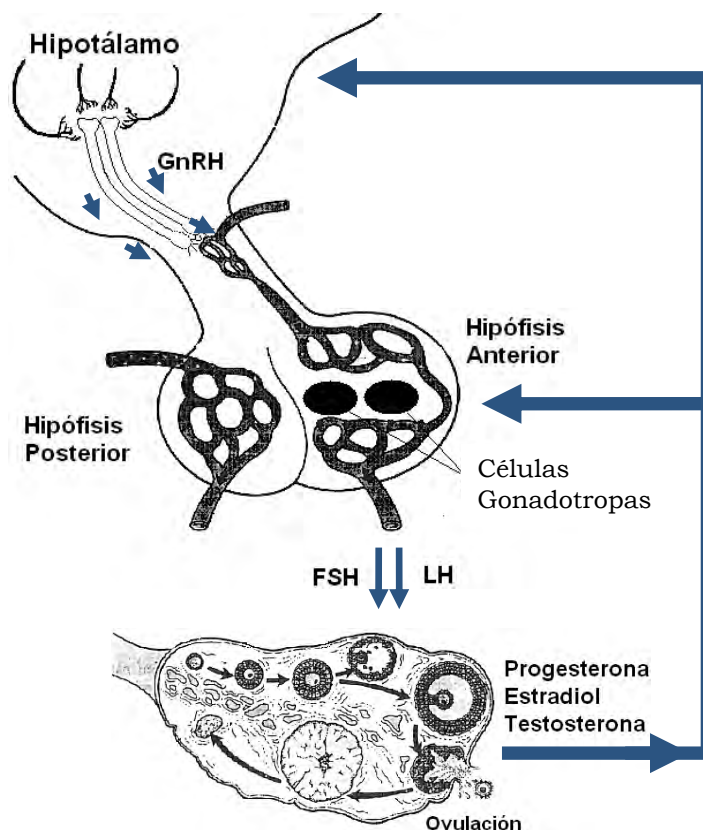


Figura No. 4. Eje hipotálamo-hipófisis-ovario. El hipotálamo secreta la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) y en la adenohipófisis estimula la secreción de la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Estas gonadotropinas llegan a los ovarios y estimulan la secreción de progesterona, testosterona y estradiol (Tomada de Berne y Levy, 1992).

Adrenales

La hormona liberadora de la corticotropina (CRH, por sus siglas en inglés) actúa sobre los receptores de la membrana plasmática de los corticotropos de la adenohipófisis, lo que estimula la síntesis de adenosín monofosfato cíclico como segundo mensajero (AMPc) y consecuentemente de la ACTH (Arimura, 2000). Esta hormona actúa sobre los receptores de membrana de las células de las zonas fascicular y reticular de la corteza adrenal, lo que da como resultado la secreción de las hormonas de cada zona (Figura No. 5) (Arimura, 2000; Brown, 1994; Fink, 2000; Halász, 2000; Levine, 2000).

La CRH está formada por 41 aminoácidos de la siguiente forma: Ser-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Met-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Met-Glu-Ile-Ile-NH₂ (Arimura, 2000). Su síntesis se lleva a cabo principalmente en el núcleo paraventricular (PVN) y el núcleo periventricular (Pva) del hipotálamo. Otros núcleos del hipotálamo involucrados en la síntesis de CRH son el supraóptico (SON), el dorsomedial (DMN) y el ventromedial (VMN) que la liberan en las terminales axónicas a la eminencia media (Brown, 1994).

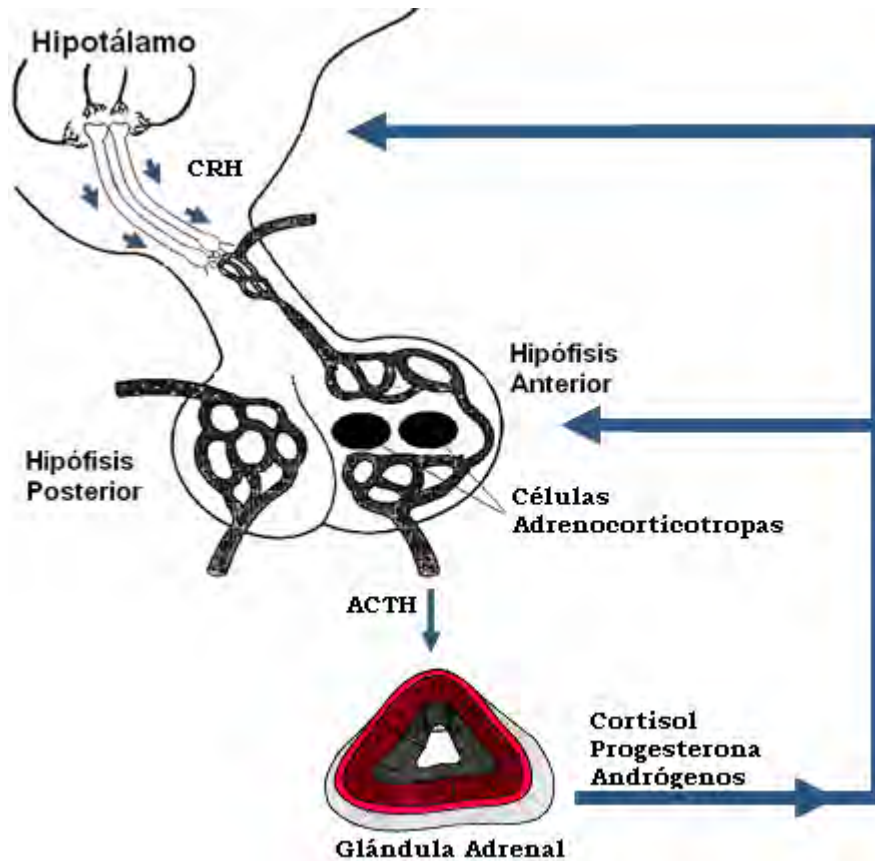


Figura No. 5. Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. El hipotálamo secreta la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la que a su vez estimula que las células corticotropas de la adenohipófisis liberen la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Esta hormona llega a las glándulas adrenales y estimula la secreción de glucocorticoides, mineralocorticoides y gonadocorticoides (progesterona, testosterona). Estos ejercen una retroalimentación negativa tanto a nivel del hipotálamo como de la hipófisis (Tomada de Berne y Levy, 1992).

CICLO ESTRAL

Es una secuencia de eventos hormonales y conductuales altamente sincronizados y repetitivos que culmina con la conducta de apareamiento en algunas especies de mamíferos (Kilen y Schwartz, 1999). La palabra “estro” proviene originalmente del griego “oistro” y significa “frenesi” (Freeman, 1994; Kilen y Schwartz, 1999).

La rata es un mamífero que presenta ciclo estral durante todo el año con una duración de 4 a 5 días cada uno (Kilen y Schwartz, 1999). En el ciclo estral

de la rata se diferencian cuatro etapas: diestro-1, diestro-2, proestro y estro; en la etapa de estro se presenta la ovulación (Freeman, 1994).

Las etapas del ciclo estral se determinan por el monitoreo de los tipos de células que aparecen en el frotis vaginal. En una rata cíclica en la etapa del diestro-1 y diestro-2, el frotis vaginal muestra una gran cantidad de leucocitos y escasas células epiteliales nucleadas. En el proestro predominan las células epiteliales nucleadas y ocasionalmente aparecen células epiteliales cornificadas (escamosas) con ausencia de leucocitos. En el estro dominan las células epiteliales cornificadas; que son de forma irregular, con alto contenido de citoplasma granular y sin núcleo (Freeman, 1994; Kilen y Schwartz, 1999).

Durante los días de estro, diestro-1, diestro-2 y la mañana de proestro, las concentraciones plasmáticas de las gonadotropinas se mantienen en concentraciones basales, principalmente por acción de retroalimentación inhibitoria que ejercen los estrógenos y algunas hormonas proteicas; como la inhibina. Si bien las concentraciones circulantes de las gonadotropinas se mantienen bajas, son suficientes para estimular el crecimiento folicular y la secreción de estrógenos, que aumenta conforme crecen y maduran los folículos en desarrollo (Figura No. 6) (Freeman, 1994; Kilen y Schwartz, 1999).

En la tarde del proestro, por acción del incremento en la concentración de los estrógenos circulantes secretados por los folículos en desarrollo, se presenta la liberación masiva de ambas gonadotropinas, que induce la ovulación en la mañana del estro (Figura No. 6). Una segunda liberación de FSH, que se prolonga hasta la mañana del estro, es la que al parecer participa en la selección de los folículos para el siguiente ciclo (Freeman, 1994; Kilen y Schwartz, 1999).

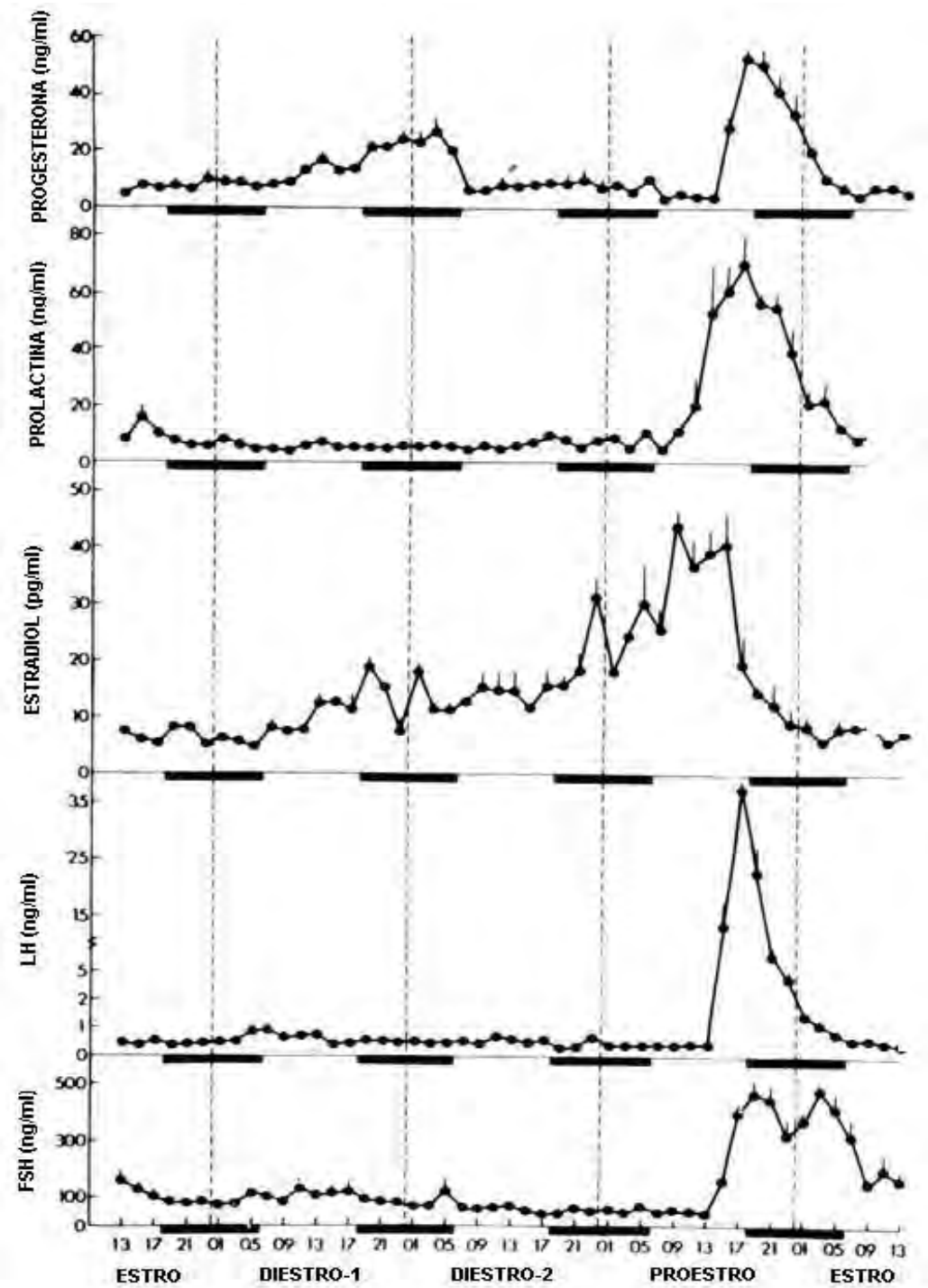


Figura No. 6. Perfil de las concentraciones plasmáticas de progesterona, prolactina, estradiol, LH y FSH durante los cuatro días del ciclo estral de la rata. Las barras negras representan el periodo de oscuridad en el que se encuentran los animales (18:00 - 06:00 h) (Tomada de Freeman, 1994).

RELACIONES INTERFUNCIONALES ENTRE LOS OVARIOS Y LAS ADRENALES

Las interacciones funcionales entre las adrenales y los ovarios están documentadas por estudios experimentales y hallazgos patológicos. Así, el aumento en la concentración sérica de glucocorticoides como respuesta al estrés o por la presencia de tumores afecta las funciones del ovario; la secreción hormonal y la ovulación (Fink, 2000; Halász, 2000; Levine, 2000; Malven, 2000).

En 1975, Shaikh y Shaikh observaron que la P₄ adrenal incrementó entre las 14:00-16:00 h del proestro, por lo que sugirieron que las adrenales participan en la regulación de la secreción de LH preovulatoria. Por otro lado, Mahesh y Brann (1992), administraron ACTH a ratas con ovariectomía y observaron seis días después secreción de LH y FSH. Este resultado puso de manifiesto que bajo el estímulo adecuado las adrenales pueden inducir la secreción de gonadotropinas.

En la rata, Jacobs y Pepler (1980) mostraron que la falta de ambas adrenales disminuye el número de ovocitos liberados, cuantificados 30 días después de la cirugía. Este resultado puso de manifiesto que las adrenales tienen un papel de tipo estimulatorio sobre la liberación de los ovocitos.

En ratas sometidas a estrés durante 3 semanas, los ovarios desarrollan quistes ováricos (Baravalle y col., 2007; Gálvez y col., 1999). Por su parte, Greiner y colaboradores en el 2005 reportaron que el estrés es un factor que participa en la etiología del SOPQ.

Figueiredo y col. (2002) mostraron que la actividad de las adrenales varía durante el ciclo estral.

Tóth y colaboradores (2008) utilizaron la técnica de doble marcaje viral en el sistema nervioso central (SNC) y observaron que neuronas del núcleo del

tracto solitario, el núcleo caudal del rafe, grupo de células en la región A5 y del núcleo paraventricular del hipotálamo, entre otros resultaron positivas. Con ello se mostró que la inervación transneuronal de los ovarios y las adrenales provienen de neuronas similares en el SNC y por tanto los autores sugieren que existe una interacción funcional entre ambas glándulas.

Barco y colaboradores (2003) mostraron que la extirpación de ambas adrenales de la rata en el día del estro, resultó en disminución de la secreción de P_4 , pero incremento en la de testosterona y E_2 cuando fueron sacrificados una hora después del tratamiento.

ASIMETRIAS MORFO-FUNCIONALES DE LOS OVARIOS Y LAS ADRENALES

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

En las aves sólo el ovario izquierdo es funcional (Gerendai y Halász, 2001), sin embargo, la extirpación del ovario izquierdo resulta en el desarrollo del ovario derecho (Domínguez y col., 2003). En los murciélagos, la ovulación ocurre predominantemente en la gónada derecha; el ovario contralateral sólo es funcional si se extirpa el dominante (Cruz y col., 2001). En el ratón, el ovario derecho produce más ovocitos que el izquierdo (Domínguez y col., 2003).

En los humanos, la sangre venosa del ovario derecho llega a la vena cava inferior, mientras que la vena del ovario izquierdo entra a la vena renal izquierda (Gerendai y Halász, 2001, Cruz y col., 2001). En humanos y ratas, la

glándula adrenal izquierda pesa más que la derecha (Gerendai y Halász, 2001).

Los tumores que se acompañan de hiperaldosterismo son más frecuentes en la adrenal izquierda que en la derecha, mientras que los tumores adrenales que resultan de la aparición del síndrome de Cushing son más frecuentes en la adrenal derecha (Gerendai y Halász, 1997).

En ratas con ovariectomía unilateral derecha en la etapa del estro, el porcentaje de ovulación del ovario izquierdo fue menor que en el ovario derecho de ratas con ovariectomía unilateral izquierda (42 vs 84%) (Chávez y col., 1987). En ratas cíclicas, el ovario izquierdo libera en promedio seis ovocitos, mientras que el ovario derecho sólo libera cuatro (Domínguez y col., 2003).

Trujillo y Riboni (2002) mostraron que la disminución de la concentración de noradrenalina en el ovario izquierdo en respuesta a la sección del NOS es mayor que en el ovario derecho. Orozco y colaboradores (2006) observaron que al estimular el ganglio celíaco con fármacos colinérgicos, hubo diferencia en la respuesta fisiológica y sensibilidad entre los ovarios izquierdo y derecho.

Morán en el 2005 mostró que el número de neuronas positivas al True Blue en el ganglio celiaco-mesentérico superior varía durante el ciclo estral; el número de células marcadas aumentó desde el diestro-1 hasta el proestro y estro. Cuando el trazador se inyecta en el ovario izquierdo de animales en proestro, se presenta mayor cantidad de células marcadas en el lado izquierdo del ganglio celiaco-mesentérico superior que si el True Blue se inyecta en el ovario derecho. La inyección del trazador en el ovario izquierdo da como resultado la aparición de neuronas marcadas en el ganglio celiaco-mesentérico superior izquierdo y derecho; mientras que, la inyección en la bursa derecha, muestra células positivas al True Blue en el ganglio ipsilateral al sitio de inyección. La superficie de las neuronas en el ganglio celiaco que reciben información del ovario izquierdo o derecho presentan un comportamiento opuesto a lo largo del ciclo estral.

Con base en dichos resultados, la autora sugiere que durante el ciclo estral existen variaciones en la actividad de las neuronas del ganglio celiaco que recibe información de los ovarios, lo que pudiera estar relacionado con variaciones en las concentraciones circulantes de hormonas esteroides. También se presentan asimetrías en el marcado de las neuronas del ganglio celiaco que dependen del ovario que fue inyectado con el trazador. Tanto el ganglio izquierdo como el derecho reciben información del ovario izquierdo, mientras que el ovario derecho sólo se comunica con el ganglio ipsilateral.

Montiel en el 2005 mostró que el ovario derecho aporta mayor concentración de P_4 a la circulación en el día del diestro-1 que el ovario izquierdo. A diferencia de ello, Mendoza en el 2007 mostró que en el diestro-2 ambos ovarios aportan la misma concentración de P_4 a la circulación.

La falta de adrenales en la rata adulta en el diestro-1 (Everardo-Arévalo, 2007) o en el diestro-2 (Mendoza, 2007) resulta en disminución en la concentración de P_4 . A diferencia de la asimetría observada en las gónadas, el aporte de cada adrenal a la circulación es similar independientemente de la etapa del ciclo estral en la que se cuantifique.

REGULACION NEURAL DE LAS FUNCIONES DE LAS GLÁNDULAS

Inervación del ovario

Los ovarios de los mamíferos están inervados por neuronas simpáticas (catecolaminérgicas y peptidérgicas), sensoriales (Dissen y Ojeda, 1999) y parasimpáticas (Burden, 1978) cuyas fibras llegan a los componentes estructurales del ovario que incluyen la vasculatura, el tejido intersticial (Lawrence y Burden, 1980; Burden y col., 1985) y los folículos en desarrollo (Aguado, 2002; D'Albora y col., 2002).

Los nervios ováricos se originan en el ganglio celíaco, el ganglio mesentérico y los nervios espláncnicos lumbares que se originan de ganglios

localizados a lo largo de la aorta en los alrededores de las arterias renales (Baljet y Drukker, 1979; Dissen y Ojeda, 1999).

La inervación sensorial se deriva del nodo ganglionar y de la raíz ganglionar dorsal (Burden, 1983; Klein y Burden, 1988) localizada entre los segmentos T9-T11 y los segmentos craneales lumbares L2-L4. La inervación simpática se origina de los segmentos T11-L4 de la cadena ganglionar y hace sinapsis en el ganglio celíaco y mesentérico (Dissen y Ojeda, 1999).

La inervación sensorial y simpática del ovario de la rata proviene de dos rutas diferentes: 1) el nervio del plexo ovárico (PO) y 2) el nervio ovárico superior (NOS) (Dissen y Ojeda, 1999; Lawrence y Burden, 1980). La inervación parasimpática proviene del nervio vago (Berthoud y Powley, 1996; Burden, 1978; Burden y col., 1986; Dissen y Ojeda, 1999; Gerendai y col., 2000).

El PO es una extensión del plexo aórtico y renal (Lawrence y Burden, 1980; Burden, 1978) que se localiza a lo largo de la arteria ovárica (Dissen y Ojeda, 1999), asociado principalmente al sistema vascular (Aguado, 2002). El NOS se localiza en el polo superior del ovario acompañando al ligamento suspensorio y penetra por el hilio (Figura No. 7) (Dissen y Ojeda, 1999). Muchas de sus fibras se distribuyen en el estroma ovárico cerca de las células esteroideogénicas, terminan cerca de las células de la teca interna, sin tener contacto con las células de la granulosa o el cuerpo lúteo (Aguado, 2002; Burden, 1978). Es predominantemente adrenérgico e inerva al ovario, oviducto y porción rostral del útero (De Bortoli y col., 1998; Dissen y Ojeda, 1999).

La inervación simpática consta de neuronas que contienen catecolaminas y péptido intestinal vasoactivo (VIP) (Dess y col., 1986). Mientras que la inervación sensorial contiene fibras con Sustancia P (SP) (Dess y col., 1986) y el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP) (Dissen y Ojeda, 1999).

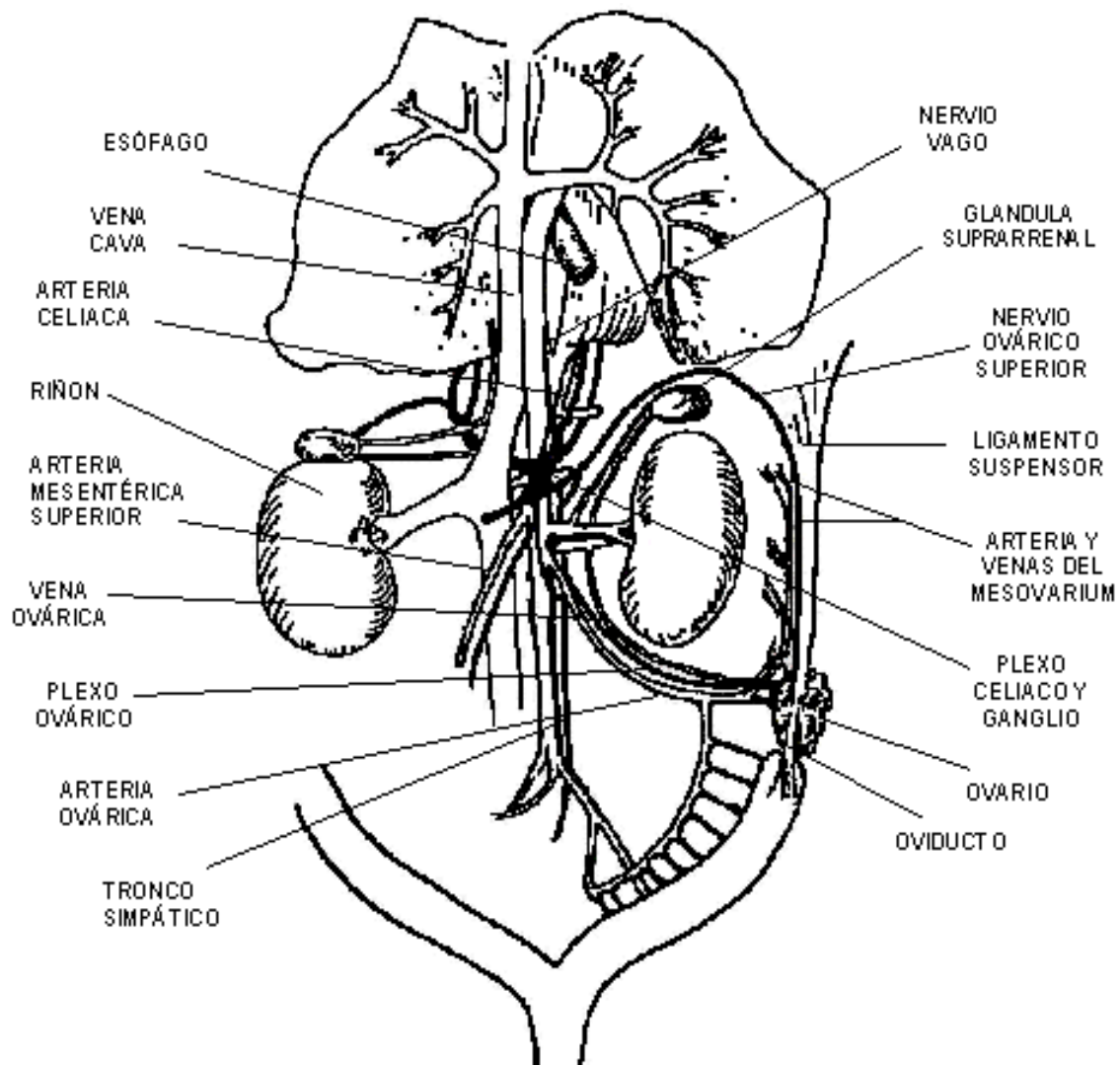


Figura No. 7. Origen de la inervación extrínseca del ovario (Tomada de Lawrence y Burden, 1980).

Participación del NOS en la regulación de las funciones ováricas

Las funciones de los ovarios son moduladas por la inervación desde etapas muy tempranas del desarrollo (Forneris y Aguado, 2002; Morales y col., 1993, 1998; Morán y col., 2000). En el animal adulto su participación depende de la etapa del ciclo estral (Chávez y Domínguez, 1994; Erskine y Weaver, 1988; Flores y col., 2008; Luna y col., 2003; Riboni., 2002a, 2002b; Weiss y col., 1982).

En la rata prepúber la sección unilateral del NOS resulta en la disminución del número de ovocitos liberados por el ovario denervado. Esta respuesta varía con la edad del animal y el lado del NOS seccionado, es decir, el NOS modula la respuesta ovulatoria de manera estimulante y lateralizada. Este efecto no se observa al seccionar ambos nervios (Morales y col., 1993). En ratas de 32 días con denervación previa tratadas con gonadotropinas, la ovulación fue 50% menor por el ovario denervado (Morales y col., 1998). A partir de estos resultados los autores sugieren que el NOS modula la capacidad de respuesta de los ovarios a las gonadotropinas de manera estimulante y asimétrica (Domínguez y col., 1998; Domínguez, 2003).

Lara y colaboradores (1993), mostraron que la activación de neuronas simpáticas que inervan al ovario precede al desarrollo de quistes inducido con valerato de estradiol (VE) y aumenta la posibilidad de que la pérdida de entradas neurales al ovario contribuyen a la etiología del síndrome del ovario poliquístico (SOPQ).

Klein y colaboradores (1989), mostraron que la estimulación del NOS resulta en incremento en la actividad del PO.

La sección del NOS del ovario derecho en ratas infantiles resultó en disminución en el número de folículos sanos y aumento en el número de folículos atrésicos, mientras que la sección izquierda mostró incremento en la medida de los folículos comparado con el grupo control (Morán y col., 2000).

En ratas adultas con sección bilateral del NOS, realizada en la mañana del proestro, la secreción de P_4 y E_2 disminuyó significativamente a los 4 minutos, hasta cerca de un 50-60% de los valores registrados antes de la sección. A las 16:00 horas del proestro, si bien la sección del NOS produjo disminución transitoria (8 minutos) en la concentración de P_4 , ésta aumentó significativamente; aunque la concentración de E_2 permaneció baja. La sección del NOS durante el día del estro no alteró las concentraciones de los esteroides ni el flujo sanguíneo (Aguado y Ojeda, 1984).

La estimulación eléctrica del NOS en el día del diestro de la rata produjo la liberación ovárica de P_4 . Inversamente, la sección del NOS en el día del proestro de la rata resultó en repentina caída de las concentraciones de P_4 y E_2 en el afluyente de la vena ovárica (Aguado, 2002). Otros estudios similares realizados por Kagitani y colaboradores (2008), en donde estimularon eléctricamente el NOS y el PO, observaron que durante la estimulación del NOS la secreción de E_2 fue significativamente menor, mientras que al estimular al PO no se presentaron cambios significativos.

En el criceto, la simpatectomía bilateral con hidroxidopamina (6-OHDA) dentro de la bursa del ovario resultó en alteraciones en el ciclo estral, disminución en el número de folículos sanos y aumento de folículos atrésicos (Curry y col., 1985). Trujillo y Riboni (2002), observaron que la denervación simpática de los ovarios del cuyo con sulfato de guanetidina alteró las concentraciones de E_2 , P_4 y el diámetro de los folículos de manera diferente, y que dependieron de la etapa del ciclo estral en el que el tratamiento fue realizado. Además llegaron a la conclusión que en la hembra adulta la inervación ovárica participa en la regulación del desarrollo folicular de manera inhibitoria.

Montiel (2005), observó que en ratas sometidas a ovariectomía derecha y sección del NOS del lado izquierdo en el día del diestro-1, la concentración de P_4 fue menor cuando los animales fueron sacrificados una hora después del tratamiento. A diferencia de ello, Mendoza en 2007 mostró que la sección del NOS del lado derecho en el día del diestro-2 resultó en aumento de la concentración de P_4 en animales sacrificados una hora después de la cirugía.

Inervación de las adrenales

La glándula adrenal está inervada por fibras de origen extrínseco e intrínseco (Figura No. 8) (Parker y col., 1993). La inervación intrínseca llega a las células ganglionares de la médula que sintetizan noradrenalina, VIP (Delarue y col., 2001), la sintetasa del óxido nítrico (NO) (Afework y col., 1995) y el

neuropéptido Y (NPY). Sin embargo, éste último no está confinado a la médula (Renshaw y Hinson, 2001). Se ha mostrado que las células ganglionares intrínsecas localizadas en la médula se proyectan hacia la corteza (Parker y col., 1993).

Las fibras extrínsecas se originan en el ganglio celiaco y suprarrenal y son principalmente simpáticas noradrenérgicas. Inervan la región subcapsular y tienen contacto con las células adrenocorticales y los vasos sanguíneos (Delarue y col., 2001; Mohamed y col., 1988).

La inervación colinérgica consiste de fibras preganglionares simpáticas (Bolton y col., 2006; Delarue y col., 2001) que se originan de los nervios espláncnicos del cordón espinal a nivel de la T7-T9 y se proyectan a la médula (Engeland, 1998; Delarue y col., 2001; Kesse y col., 1988; Parker y col., 1993). Delgadas fibras parasimpáticas postganglionares que se originan del plexo subcapsular inervan principalmente estructuras dentro de la corteza (Kesse y col., 1988).

La inervación parasimpática proviene de fibras localizadas en el núcleo motor vagal que se originan en el ganglio sensorial vagal (Bolton y col., 2006; Coupland y col., 1989). Esas fibras han sido involucradas en la regulación colinérgica de la secreción de corticosteroides (Delarue y col., 2001)

La inervación noradrenérgica influye primariamente en las células de la zona glomerular, posiblemente vía receptores β_1 adrenérgicos y dopaminérgicos (Tóth y col., 1997). Además, las células secretoras de glucocorticoides son estimuladas por neuronas noradrenérgicas (Charlton, 1995; Delarue y col., 2001). Dichas neuronas adrenérgicas están localizadas en la corteza en asociación con células corticales y los vasos sanguíneos (Parker y col., 1993).

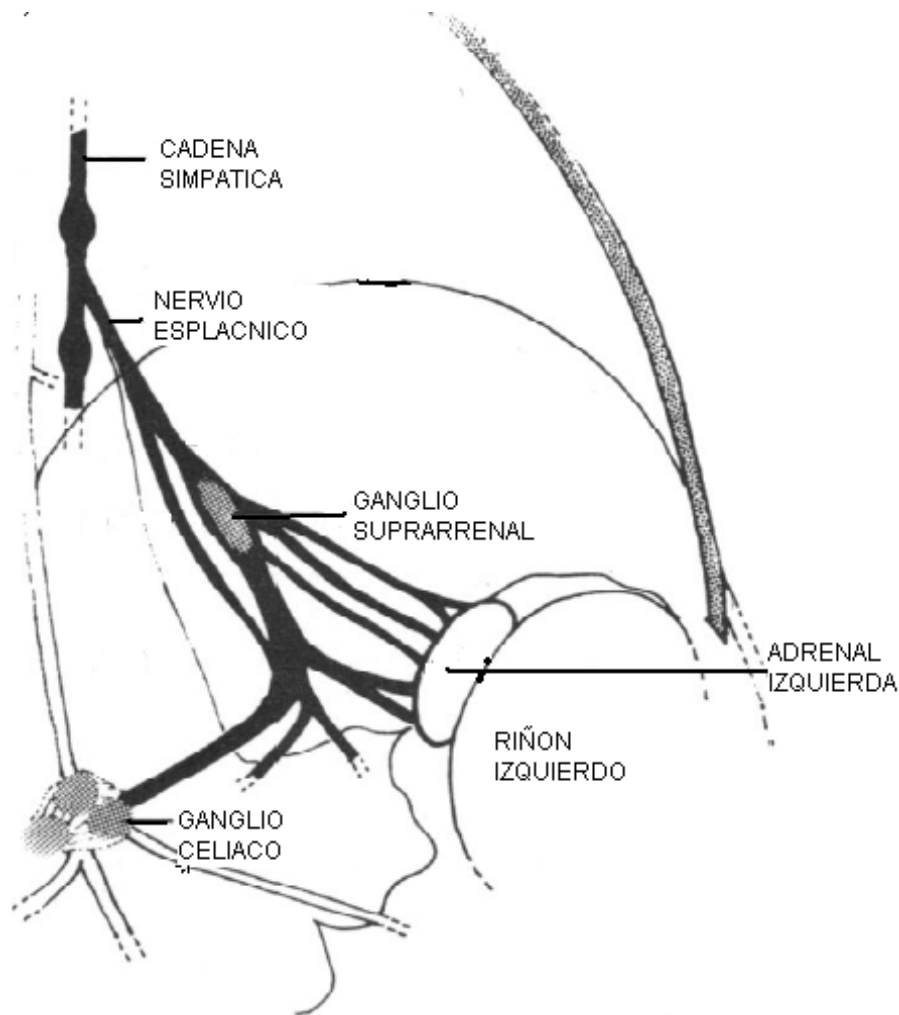


Figura No. 8. Diagrama que muestra el curso del nervio esplácnico que inerva la glándula adrenal izquierda (Tomada y modificada de Kesse y col., 1988).

Neurotransmisores

1. Catecolaminas

Las catecolaminas llegan al ovario por el PO y el NOS (Lawrence y Burden, 1980) y también son producidas en el ovario (Aguado, 2002). Los nervios catecolaminérgicos aparecen en la tercera semana de vida postnatal y son totalmente funcionales casi al tiempo de la pubertad (Ricu y col., 2008). En los animales adultos, las fibras catecolaminérgicas se reducen hasta un 40% cerca de los vasos sanguíneos y en un 20% cerca de la glándula intersticial conforme el animal envejece (Ferrante y col., 1990).

La noradrenalina estimula la esteroidogénesis (D'Albora y col., 2002) vía receptores β_2 -adrenérgicos (Ferruz y col., 1991). Estimulan la liberación de P_4 de las células de la granulosa y luteales, y andrógenos de las células tecaes. Facilitan la respuesta esteroidogénica de las células ováricas a bajas concentraciones de gonadotropinas, lo que sugiere que los nervios simpáticos catecolaminérgicos amplifican el efecto de las gonadotropinas circulantes sobre la esteroidogénesis ovárica (Dissen y Ojeda, 1999; Ferruz y col., 1991).

En la glándula adrenal se producen en las células cromoargentafines (Delarue y col., 2001) y una gran porción de terminales axónicas catecolaminérgicas están cercanas a las células de la zona glomerular que están generalmente asociadas con los vasos sanguíneos. Regulan la producción de esteroides, el flujo sanguíneo de la glándula, o ambos (Kesse y col., 1988; Vizi y col., 1992).

2. Péptido intestinal vasoactivo (VIP)

Las fibras VIPérgicas inervan los tres compartimientos del ovario y modulan la esteroidogénesis ovárica (Ahmed y col., 1986) ya que se ha mostrado que son un potente estimulador la secreción de E_2 (Davoren y Hsueh, 1985; Dissen y Ojeda, 1999) durante el ciclo estral y posiblemente mantienen el incremento de la secreción de E_2 ovárico en ratas tratadas con valerato de estradiol (Parra y col., 2007). Estudios *in vitro* mostraron que la producción de P_4 no es estimulada por dicho péptido (Ohkawa, 1990).

En la adrenal de la rata estimula la secreción de aldosterona y en la médula estimula la liberación de catecolaminas (Whitworth y col., 2003). Es un potente estimulador de las células cromoargentafines (Delaure y col., 2001).

3. Sustancia P (SP)

Las fibras que contienen SP llegan al ovario por medio del PO y están predominantemente involucradas con la regulación del flujo sanguíneo y le proporcionan inervación sensorial aferente (Dissen y Ojeda, 1999). En la adrenal, las fibras nerviosas que contienen SP fueron detectadas en la médula

y se ha demostrado que modulan la secreción de catecolaminas (Parker y col., 1991) que probablemente procede de terminales sensoriales dentro de la médula adrenal (Coupland y col., 1989).

4. Neuropéptido Y (NPY)

Las fibras que contienen NPY llegan al ovario vía PO (McDonald y col., 1987; McNeill y Burden., 1986, 1987) y mantienen estrecha relación con la vasculatura ovárica, por lo que se sugiere que regula el flujo sanguíneo (Dissen y Ojeda, 1999) y parece tener un papel en el funcionamiento del ovario de la rata (Allen y col., 1989). Asimismo, está presente en la corteza y médula adrenal. En la corteza estimula la secreción de aldosterona (Renshaw y Hinson, 2001) y en el hipotálamo estimula la secreción de glucocorticoides (Rao y col., 2007). Inversamente, en la médula parece inhibir la secreción de catecolaminas (Renshaw y Hinson, 2001).

5. El péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP)

El CGRP entra al ovario de ratas prepúberes vía PO y probablemente está relacionado con la función vasomotora (Calka y col., 1988). También ha sido detectado en las células que inervan la corteza y la médula (Delarue y col., 2001).

6. Oxido Nítrico

Este neurotransmisor se encuentra en el ovario (Casais y col., 2007). Es un gas natural y ha sido reconocido como mensajero molecular intra y extracelular (Aguado, 2002). En ratas prepúberes incrementa la liberación de androstenediona y E₂ que son los esteroides necesarios para que se presente el primer ciclo estral (Delgado y col., 2006). En la adrenal, las fibras inmunoreactivas a la sintetasa del óxido nítrico fueron localizadas en la médula (Afework y col., 1995).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los efectos de la anestesia, la perforación uni o bilateral del peritoneo, así como los de la ovariectomía o adrenalectomía uni o bilateral sobre las concentraciones séricas de P_4 , testosterona y E_2 evaluadas a una hora del tratamiento experimental varían según la etapa del ciclo estral en el que se realiza la cirugía y del lado en que se perfora el peritoneo o se extirpa la glándula, lo cual muestra la existencia de asimetría en las capacidades secretoras de hormonas por parte de los ovarios y las adrenales.

Para explicar la asimetría en las capacidades secretoras de los ovarios y las adrenales, asimetría, se ha propuesto que sus funciones son reguladas en parte por la inervación que reciben. El NOS es una de las vías nerviosas que comunican a los ovarios con el sistema nervioso central, por medio del ganglio celiaco-mesentérico superior, lo que hace posible suponer que esta vía nerviosa participa en la regulación de los cambios en la secreción hormonal que se suceden al extirpar una de las gónadas, y dado que las adrenales y los ovarios reciben información nerviosa proveniente del ganglio celiaco-mesentérico superior, se supone que este ganglio puede servir como puente de comunicación nerviosa entre ambas glándulas.

Montiel (2005), Everardo (2007) Everardo y colaboradores (2008) y Mendoza (2007) han mostrado que son diferentes los efectos de la sección del NOS en animales con ovariectomía o adrenalectomía uni o bilateral en los días del diestro-1 o diestro-2 sobre la concentración de P_4 evaluada a la hora postcirugía. En el presente estudio se decidió analizar si los cambios observados por dichos autores se mantienen 24 horas después de la intervención quirúrgica. Por ello, se estudiaron los efectos de la sección unilateral del NOS en animales enteros y con ovariectomía unilateral, acompañada o no de adrenalectomía en los días del diestro-1 y diestro-2 de la rata, sobre las concentraciones séricas de P_4 en animales sacrificados 24 horas después.

HIPÓTESIS

Dado que el nervio ovárico superior inerva a los ovarios y modula su respuesta a las gonadotropinas, que dicho nervio es una vía de comunicación neural entre ellos y el Sistema Nervioso Central, que existe una interacción funcional endocrina entre los ovarios y las adrenales y que ambas glándulas reciben inervación que se origina en el ganglio celíaco-mesentérico superior, entonces, la denervación de uno o ambos ovarios producida por la sección uni o bilateral del nervio ovárico superior afectará de manera diferente e inmediata la secreción de progesterona por los ovarios y las adrenales lo que dependerá de la etapa del ciclo estral de la rata. Asimismo, la eliminación de una o ambas adrenales afectará la secreción de progesterona, lo que dependerá del día del ciclo en el que se realiza la intervención quirúrgica.

OBJETIVO GENERAL

- ❖ Analizar los efectos de la sección del Nervio Ovárico Superior sobre la concentración sérica de progesterona en animales con ovariectomía uni o bilateral en los días del diestro-1 y diestro-2 evaluados a las 24 horas de la intervención quirúrgica.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Analizar los efectos de la anestesia y la laparotomía sobre la concentración sérica de progesterona.
2. Analizar los efectos de la ovariectomía y adrenalectomía uni o bilateral sobre la concentración sérica de progesterona.
3. Analizar los efectos de la ovariectomía unilateral en animales con adrenalectomía bilateral sobre la concentración sérica de progesterona.
4. Analizar los efectos de la sección del NOS uni o bilateral sobre la concentración sérica de progesterona.
5. Analizar los efectos de la sección del NOS en animales con ovariectomía unilateral sobre la concentración sérica de progesterona.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron ratas hembras adultas vírgenes de la cepa CIIZ-V de tres meses de edad (200 a 250 g de peso), mantenidas en condiciones controladas de iluminación (luz de 05:00 a 19:00 horas), con libre acceso al agua y al alimento (Purina S.A., México). A los animales se les tomó el frotis vaginal diariamente y sólo se utilizaron aquellos animales que presentaron dos ciclos consecutivos de cuatro días de duración. A las 13:00 h del diestro-1 o del diestro-2, los animales fueron destinados a alguno de los siguientes grupos experimentales y fueron sacrificados 24 horas después de la intervención quirúrgica; a las 13:00 h.

Grupos Experimentales (10 animales en cada grupo):

Grupo testigo absoluto: Ratas cíclicas intactas en el día del diestro-2 y proestro fueron sacrificadas a las 13:00 horas.

Ya que como paso obligado para realizar la ovariectomía, la adrenalectomía o la sección del NOS es necesario anestésiar al animal y perforar el peritoneo se realizaron dos grupos que fueron considerados como grupos testigo:

a) Grupo con Anestesia: Con el fin de analizar los efectos provocados por la anestesia sobre la concentración de P_4 , un grupo de animales fue anestesiado con éter durante 2 a 3 minutos que es el tiempo que se necesitó para realizar cualquiera de las cirugías de los diversos grupos experimentales.

b) Grupo con Laparotomía: Para estudiar el efecto de la anestesia seguida de la laparotomía sobre la concentración la hormona, las ratas fueron anestesiadas con éter y se les realizó una incisión ventral en el centro de la cavidad peritoneal (aproximadamente 1 cm. por debajo de la última costilla) atravesando la piel, el músculo y el peritoneo, sin tocar los órganos internos. Una vez terminada la laparotomía se procedió a suturar la herida por planos.

Grupos con Ovariectomía bilateral (CAS): A fin de conocer la capacidad secretora de las adrenales sobre la concentración del esteroide, a ratas en las mismas condiciones experimentales que el grupo con laparotomía se les extirparon ambos ovarios.

Grupos con Adrenalectomía bilateral (Adx-B): A fin de conocer la capacidad secretora de los ovarios sobre la concentración sérica de la hormona, a ratas sometidas a laparotomía se les extirparon ambas adrenales.

Grupo con Ovariectomía unilateral (Ovx): Para analizar los efectos de la falta de un ovario sobre la concentración sérica de P_4 , a ratas con laparotomía se les extirpó el ovario izquierdo (Ovx-I, el ovario derecho permaneció *in situ*) o el ovario derecho (Ovx-D, el ovario izquierdo permaneció *in situ*).

Grupos con Adrenalectomía unilateral (Adx): Con el propósito de analizar los efectos de la falta de una adrenal sobre la concentración del esteroide, a ratas en las mismas condiciones experimentales que el grupo con laparotomía se les extirpó la adrenal izquierda (Adx-I, la adrenal derecha permaneció *in situ*) o la adrenal derecha (Adx-D, la adrenal izquierda permaneció *in situ*).

Grupos con adrenalectomía bilateral y ovariectomía unilateral (Adx-B+Ovx): A fin de conocer la capacidad secretora de uno u otro ovario se utilizaron ratas a las que se les extirparon ambas adrenales y en seguida se realizó la Ovx.

Grupos con sección del Nervio Ovárico Superior (NOS): Con el fin de analizar los efectos agudos de la sección del NOS sobre la secreción de P_4 , a ratas con laparotomía se les seccionó el NOS del lado izquierdo (NOS-I), del lado derecho (NOS-D) o de ambos lados (NOS-B).

Grupos con sección del Nervio Ovárico Superior y ovariectomía unilateral (NOS+Ovx): con el propósito de analizar los efectos de la sección del NOS sobre la secreción de las hormonas esteroides en el ovario *in situ* previa o posterior a la ovariectomía unilateral (sección del NOS ipsilateral al ovario *in situ*), a los animales se les realizó la sección del NOS derecho y en seguida se les extirpó el ovario izquierdo (NOS-D + Ovx-I; el ovario derecho permaneció *in situ*), o se realizó la sección del NOS izquierdo seguida de la extirpación del ovario derecho (NOS-I + Ovx-D; el ovario izquierdo permaneció *in situ*). A otros grupos se les extirpó el ovario izquierdo y en seguida se realizó la sección del

NOS del lado derecho (Ovx-I + NOS-D; ovario derecho permanece *in situ*) o la extirpación del ovario derecho seguida de la sección del NOS izquierdo (Ovx-D + NOS-I; ovario izquierdo permanece *in situ*).

Procedimiento de autopsia

Todos los animales fueron sacrificados 24 horas después de la cirugía por decapitación. Se colectó la sangre del tronco, la que se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente fue centrifugada a 3000 rpm durante 15 minutos y se separó el suero del botón celular. El suero fue almacenado a -20°C hasta la cuantificación de la concentración de la hormona.

Cuantificación de Progesterona en suero

La cuantificación de la concentración sérica de progesterona y estradiol se realizó por radioinmunoanálisis de fase sólida para la cual se utilizó un estuche (Coat-A-Count, USA), que consistió en tubos de polipropileno impregnados con anticuerpos de coneja, viales de hormona marcada (125I-Progesterona) y calibradores para la realización de la curva patrón (Progesterona: 0.05, 0.1, 0.5, 2, 10, 20, y 40 ng/ml). A cada tubo se le adicionaron 100 µl de suero problema y 1000 µl de la hormona marcada. Todos los tubos se agitaron e incubaron a temperatura ambiente durante tres horas. Posteriormente se decantó el sobrante de cada tubo, se secaron las paredes del mismo y se colocaron en un contador de centelleo gama para su análisis. La concentración de progesterona fue expresada en ng/ml.

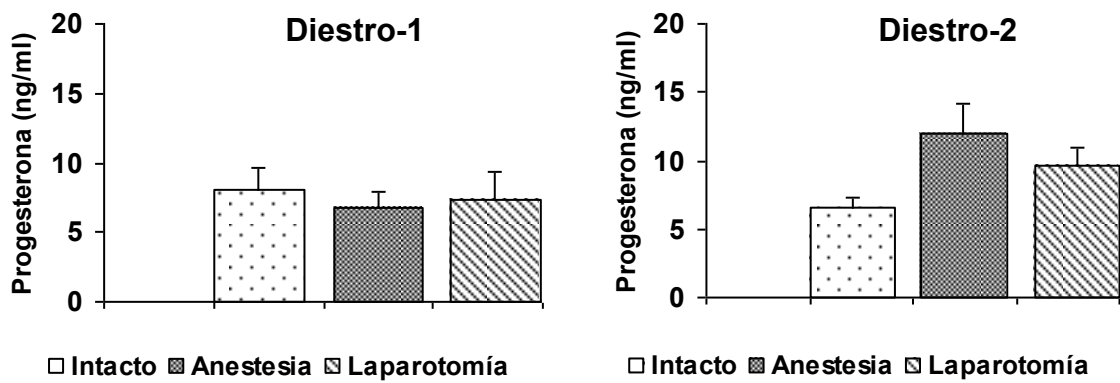
Análisis estadístico

Los resultados de las concentraciones séricas de las hormonas se analizaron mediante la prueba de análisis de varianza múltiple (ANDEVA), seguida de la prueba de Tukey. Cuando fue necesario comparar los resultados de dos grupos se utilizó la prueba “t” de Student. En todos los casos fueron consideradas como significativas aquellas diferencias en las cuales la probabilidad fue menor o igual al 5%.

RESULTADOS

EFFECTOS DE LA ANESTESIA Y LA LAPAROTOMÍA VENTRAL

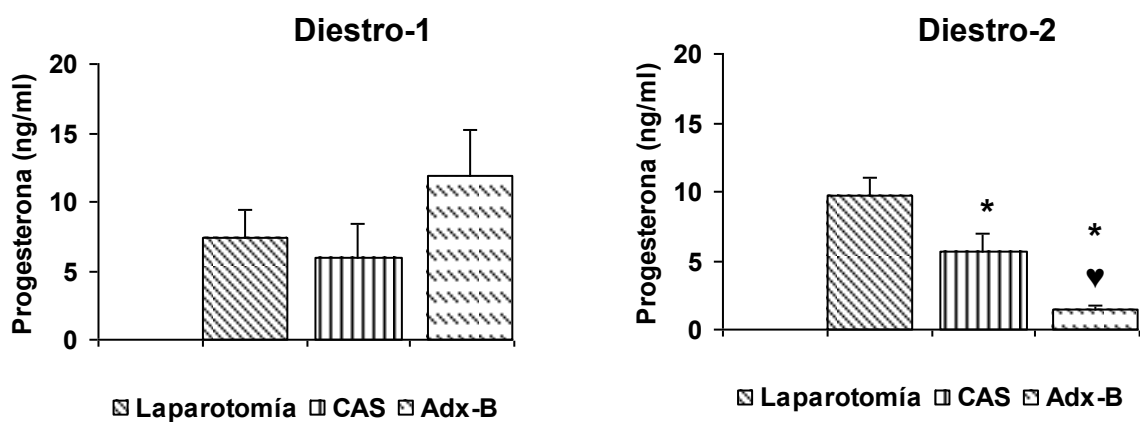
En los animales sometidos a la anestesia con éter o a la laparotomía ventral no se presentaron modificaciones en la concentración sérica de P₄ con respecto a la del grupo intacto (testigo absoluto) (Gráfica 1).



Gráfica 1. Media \pm e.e.m de la concentración sérica de progesterona en animales intactos, anestesiados o sometidos a la laparotomía ventral en el día del diestro-1 o diestro-2 a las 13:00 horas y sacrificados 24 horas después de la cirugía.

EFFECTOS DE LA OVARIECTOMÍA O LA ADRENALECTOMÍA BILATERAL

La falta de ambos ovarios o de ambas adrenales en la etapa del diestro-2 resultó en menor concentración de P₄ con respecto a la del grupo con laparotomía. No se observaron diferencias significativas en los animales tratados en el diestro-1 (Gráfica 2).

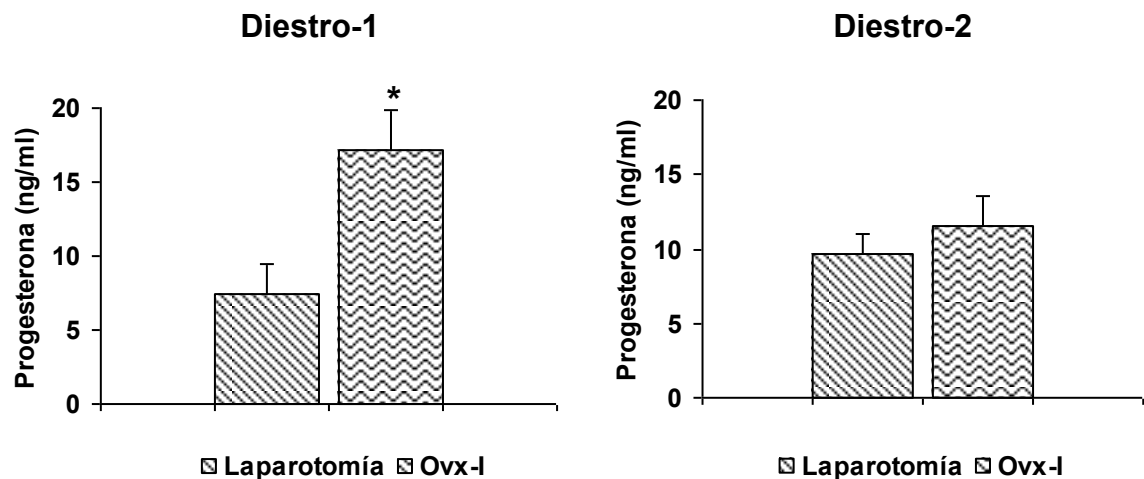


*p<0.05 vs Laparotomía, ♥p< 0.05 vs CAS (ANDEVA seguida de la prueba de Tukey).

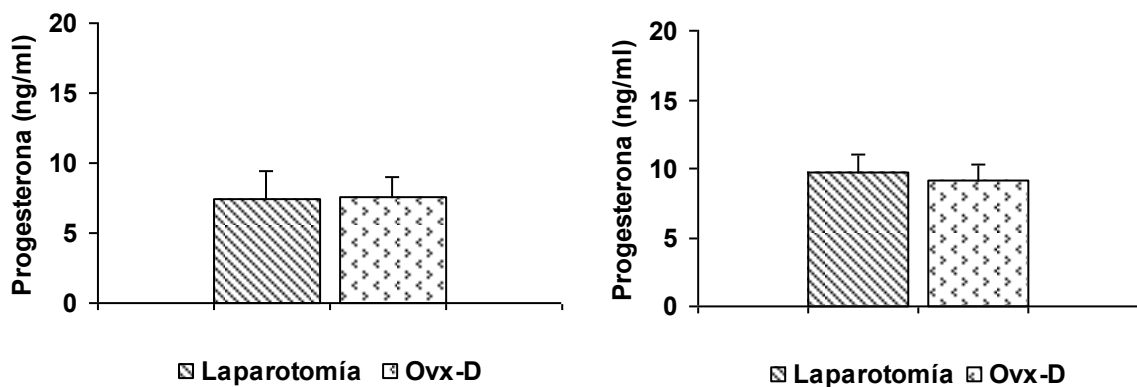
Gráfica 2. Media ± e.e.m de la concentración sérica de progesterona en animales con laparotomía, sin ovarios (CAS) o sin adrenales (Adx-B) en el día del diestro-1 o diestro-2 a las 13:00 horas y sacrificados 24 horas después de la cirugía.

EFFECTOS DE LA OVARIECTOMÍA UNILATERAL

La falta del ovario izquierdo en el día del diestro-1 resultó en mayor concentración de progesterona con respecto a la del grupo con laparotomía, mientras que la falta del ovario derecho no la modificó. La ovariectomía unilateral en el diestro-2 no modificó la concentración de la hormona (Gráfica 3).



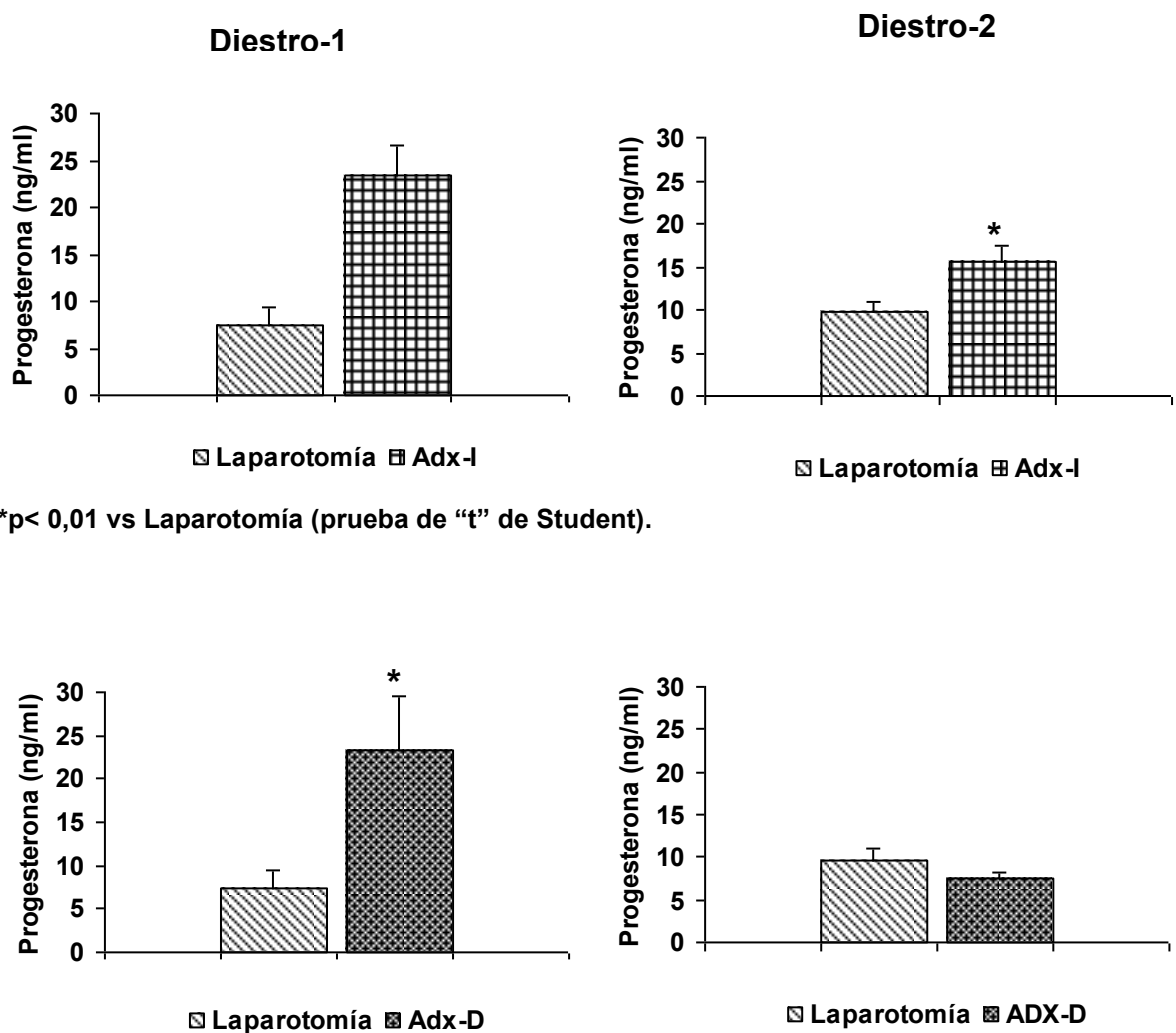
* $p < 0,001$ vs Laparotomía (prueba de "t" de Student).



Gráfica 3. Media \pm e.e.m de la concentración sérica de progesterona en animales con laparotomía, sin ovario izquierdo (Ovx-I, ovario derecho *in situ*) o sin ovario derecho (Ovx-D, ovario izquierdo *in situ*) en el día del diestro-1 o diestro-2 a las 13:00 horas y sacrificados 24 horas después de la cirugía.

EFFECTOS DE LA ADRENALECTOMÍA UNILATERAL

En los animales a los que se les extirpó la adrenal izquierda en ambos días del diestro o en aquellos a los que se les extirpó la adrenal izquierda en el día del diestro-2 la concentración sérica de progesterona presentó aumento respecto a la observada en los animales con laparotomía. A diferencia de ello, la falta de la adrenal derecha en el día del diestro-2 no resultó en modificaciones en la concentración de la hormona (Gráfica 4).

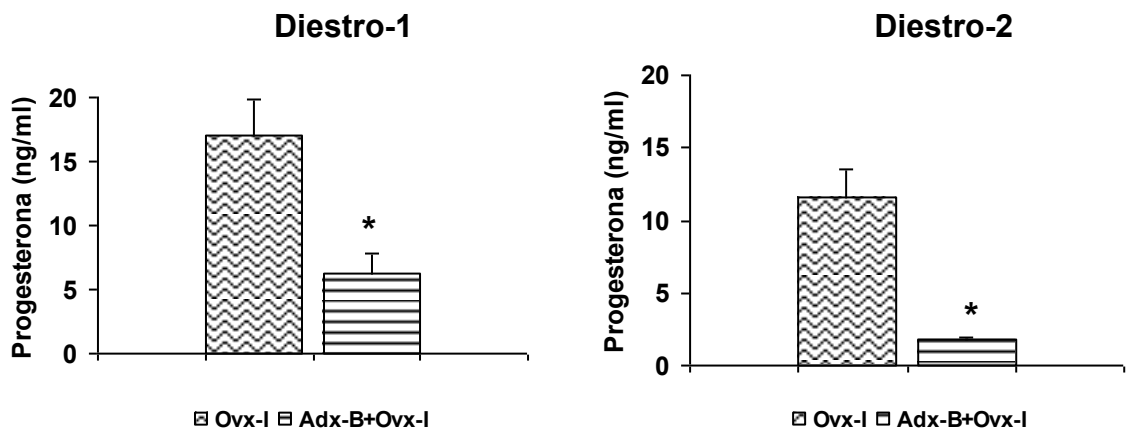


*p < 0,01 vs Laparotomía (prueba de “t” de Student).

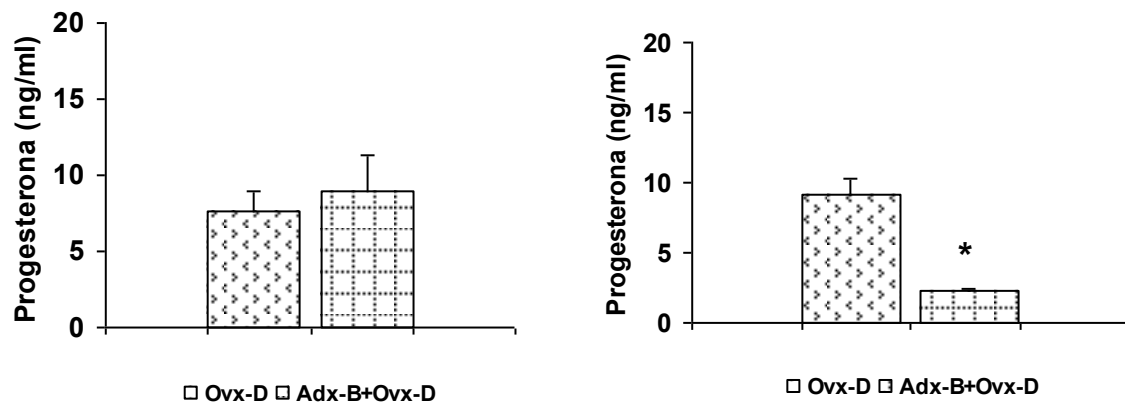
Gráfica 4. Media ± e.e.m de la concentración sérica de progesterona en animales con laparotomía, sin adrenal izquierda (Adx-I, adrenal derecha *in situ*) o sin adrenal derecha (Adx-D, adrenal izquierda *in situ*) en el día del diestro-1 o diestro-2 a las 13:00 horas y sacrificados 24 horas después de la cirugía.

EFFECTOS DE LA OVARIECTOMÍA UNILATERAL EN EL ANIMAL CON ADRENALECTOMÍA BILATERAL

La falta del ovario izquierdo en animales con adrenalectomía bilateral resultó en menor concentración de P₄ en ambas etapas del diestro. Mientras que la falta del ovario derecho resultó en menor concentración de la hormona sólo cuando se eliminó en el diestro-2 (Gráfica 5).



*p<0.05 vs. Ovx-I (prueba de "t" de Student).

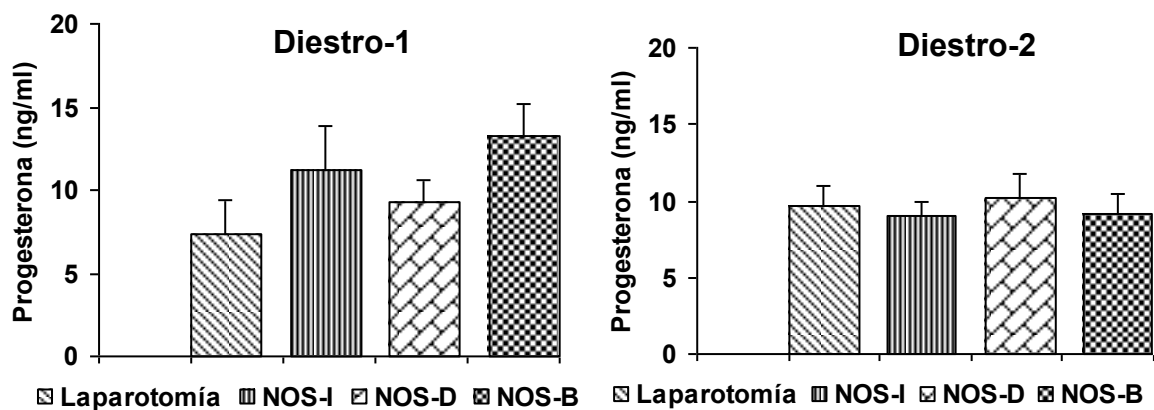


*p < 0.001 vs Ovx-D (prueba de "t" de Student).

Gráfica 5. Media ± e.e.m de la concentración sérica de progesterona en animales con ovariectomía izquierda (Ovx-I), adrenalectomía bilateral y ovariectomía izquierda (Adx-B+Ovx-I), ovariectomía derecha (Ovx-D) o adrenalectomía bilateral y ovariectomía derecha (Adx-B+Ovx-D) en el día del diestro-1 o diestro-2 a las 13:00 horas y sacrificados 24 horas después de la cirugía.

EFFECTOS DE LA SECCIÓN DEL NOS

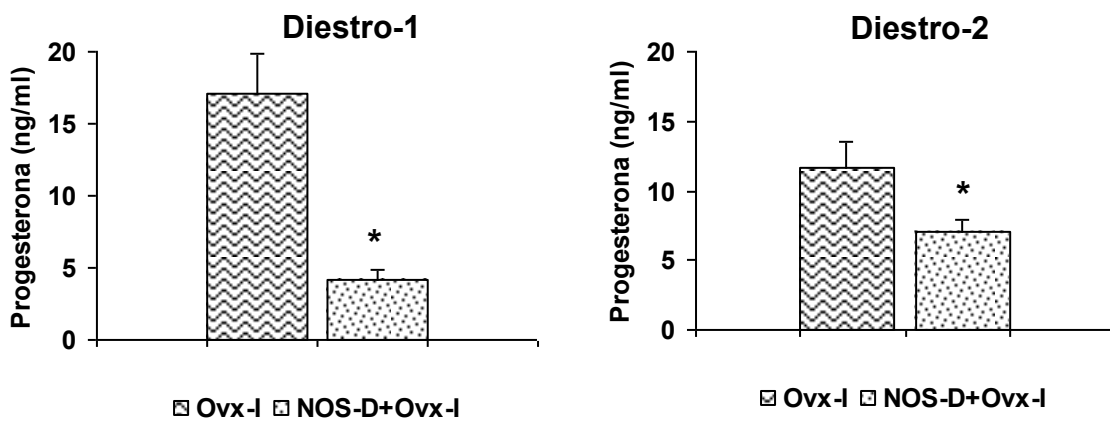
La falta de inervación de uno o ambos ovarios en ambas etapas del diestro no resultó en alteraciones de la concentración de P₄ respecto a la de los animales con laparotomía (Gráfica 6).



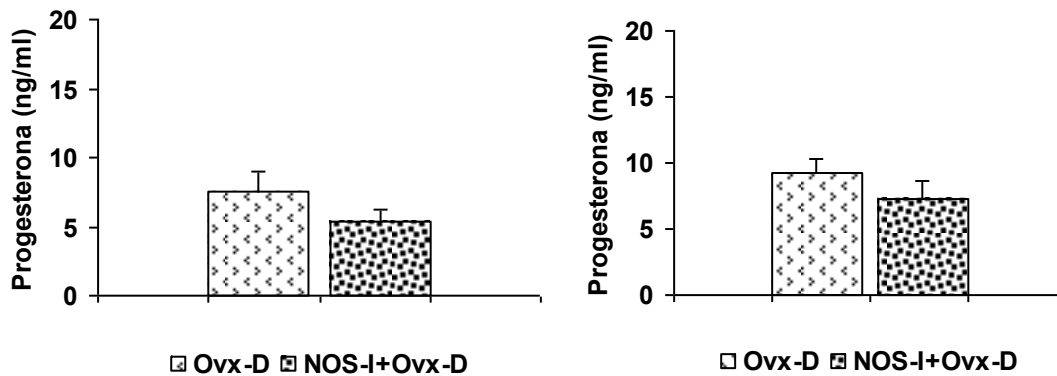
Gráfica 6. Media \pm e.e.m de la concentración sérica de progesterona en animales con sección del NOS del lado izquierdo (NOS-I), del lado derecho (NOS-D) o de ambos lados (NOS-B) en el día del diestro-1 o diestro-2 a las 13:00 horas y sacrificados 24 horas después de la cirugía.

EFFECTOS DE LA OVARIECTOMÍA UNILATERAL EN EL ANIMAL CON SECCIÓN UNILATERAL DEL NOS

La ovariectomía izquierda en animales con sección del NOS del lado derecho resultó en disminución de la concentración de la hormona independientemente de la etapa del ciclo estral de la rata en la que se realizó la cirugía (Gráfica 7). La ovariectomía derecha en animales con sección del NOS del lado izquierdo no resultó en cambios en la hormona (Gráfica 7).



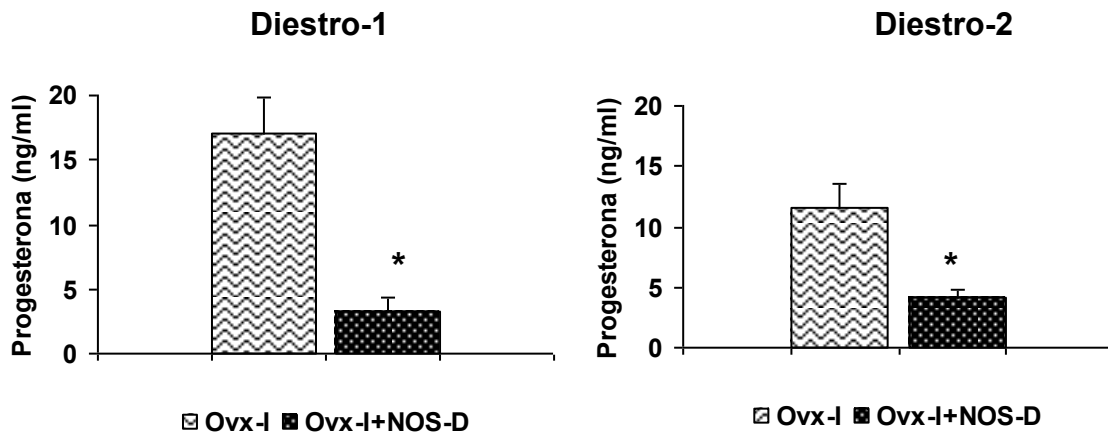
*p < 0.025 vs Ovx-I (prueba de "t" de Student).



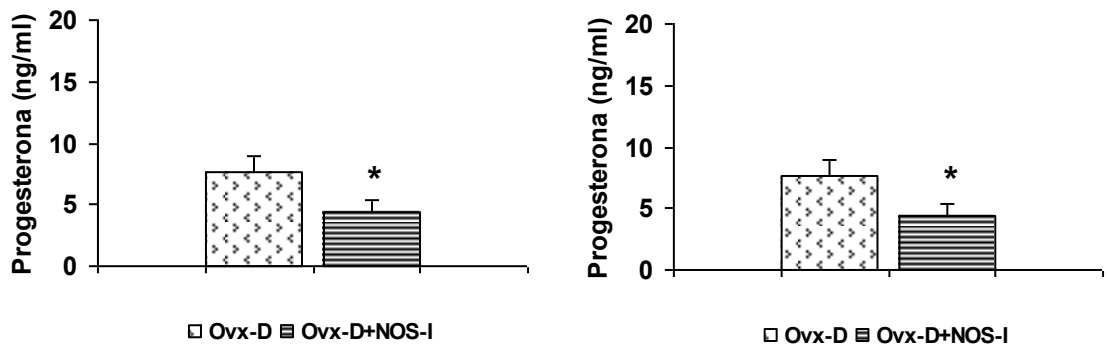
Gráfica 7. Media ± e.e.m de la concentración sérica de progesterona en animales con ovariectomía izquierda (Ovx-I), sección del NOS del lado derecho más la ovariectomía izquierda (NOS-D+Ovx-I); ovariectomía derecha (Ovx-D), sección del NOS del lado izquierdo más ovariectomía derecha (NOS-I+Ovx-D) en el día del diestro-1 o diestro-2 a las 13:00 horas y sacrificados 24 horas después de la cirugía.

EFFECTOS DE LA SECCIÓN UNILATERAL DEL NOS EN EL ANIMAL CON OVARIECTOMÍA UNILATERAL

La sección del NOS en animales con ovariectomía resultó en disminución de la secreción del esteroide (Gráfica 7).



*p < 0.05 vs Ovx-I (prueba de "t" de Student).



*p < 0.05 vs Ovx-D (prueba de "t" de Student).

Gráfica 8. Media ± e.e.m de la concentración sérica de progesterona en animales ovariectomía izquierda (Ovx-I), ovariectomía izquierda y sección del NOS derecho (Ovx-I+NOS-D), ovariectomía derecha (Ovx-D) y con ovariectomía derecha y sección del NOS izquierdo (Ovx-D+NOS-I) en el día del diestro-1 o diestro-2 a las 13:00 horas y sacrificadas 24 horas después de la cirugía.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los resultados del presente estudio muestran que los efectos del estrés causados por la anestesia o la perforación ventral del peritoneo no modificaron la secreción de P_4 , a diferencia de lo observado en animales autopsiados una hora después de los tratamientos (Everardo, 2007; Montiel, 2005; Mendoza, 2007).

Montiel (2005) y Everardo (2007) mostraron que en animales sometidos a la anestesia y a la laparotomía ventral en el día del diestro-1, la concentración de P_4 evaluada una hora después del tratamiento experimental fue mayor en comparación a la de los animales intactos. Por otro lado, Mendoza en 2007 realizó los mismos tratamientos en el día del diestro-2 y mostró que sólo en los animales con laparotomía se observó aumento de la concentración de la hormona. Sin embargo, en el presente estudio se mostró que esos tratamientos experimentales en ambas etapas del diestro no resultan en modificaciones cuando la hormona se evaluó después de 24 horas. Esto nos sugiere que la anestesia representa un factor estresante sólo en la etapa del diestro-1 que activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal; estimula la secreción de CRH hipotalámica, ACTH hipofisiaria, la secreción de corticoides y la secreción de P_4 por parte de las adrenales; es decir, altera los mecanismos neuroendocrinos que regulan la secreción de P_4 sólo en las primeras horas y transcurridas 24 horas ya se han restablecido nuevamente los mecanismos homeostáticos.

La laparotomía en diestro-1 (Montiel, 2005; Everardo, 2007) o en diestro-2 (Mendoza, 2007) resultó en aumento en la concentración de la hormona cuando fue evaluada una hora después de la cirugía. En el presente estudio no se observaron cambios al ser evaluada 24 horas después de la cirugía. A partir de este resultado sugiero que la laparotomía constituye un factor estresante en la etapa del diestro-1 y diestro-2 que altera la señalización que regula la secreción de la hormona sólo transitoriamente, ya que a las 24 horas se han

establecido los mecanismos neuroendocrinos o se ha alcanzado la homeostasis neuroendocrina.

Tanaka y colaboradores (2002) proponen que la mayor parte del peritoneo parietal recibe nervios sensoriales desde la raíz del ganglio dorsal y el peritoneo visceral de la médula espinal y el nervio vago; así, la inervación del peritoneo juega un papel esencial en la comunicación neural entre el peritoneo y el Sistema Nervioso Central. A partir de nuestros resultados, sugiero que la laparotomía incrementó la actividad neural del peritoneo lo que representó un efecto directo en la regulación de la secreción de P_4 por parte de las glándulas.

En el diestro-1 de la rata con ovariectomía unilateral, el ovario derecho aporta mayor concentración de P_4 a la circulación que el ovario izquierdo cuando los animales son sacrificados una hora después de la cirugía (Montiel, 2005), mientras que en la etapa del diestro-2 ambos ovarios aportan la misma cantidad (Mendoza, 2007). En este estudio, los resultados fueron semejantes a lo reportado por los autores citados a pesar de haber cuantificado la hormona 24 horas después de la cirugía. La asimetría que se presenta entre los ovarios sólo en el diestro-1 puede deberse a que el ovario izquierdo ejerce un efecto inhibitorio sobre la secreción de P_4 por parte del ovario derecho o bien a la participación de la información neural que recibe cada ovario.

Los ovarios de los mamíferos están inervados por el sistema nervioso periférico, mismo que participa directamente en la regulación del flujo sanguíneo, el control de la esteroidogénesis y en el desarrollo folicular (Burden, 1985; Lawrence y Burden, 1980; Dissen y Ojeda, 1999).

Asimismo, las diferencias en las capacidades secretoras de los ovarios se han atribuido a la inervación que reciben. Según Klein y Burden (1988), el ovario derecho recibe más fibras simpáticas que el ovario izquierdo, por lo que se sugiere que en este estudio, al eliminar el ovario izquierdo, éste envía una

señal vía inervación ovárica, al ovario derecho y es la que estimula la secreción de la P_4 . Esta idea supone que incrementa la actividad neural de la terminal intraovárica, libera noradrenalina en respuesta a la ovariectomía, se une a los receptores β -noradrenérgicos que se expresan en células de la teca y de la granulosa y modula en forma estimulante la respuesta esteroideogénica del ovario a las gonadotropinas (Ojeda y Aguado, 1985; Hernández y col., 1988; Rico y col., 2008).

Ya que la concentración de P_4 cuantificada en animales con ovariectomía derecha es similar a la de los animales castrados en el diestro-1 (sacrificados en el diestro-2) sugiero que las adrenales son las que aportan la mayor cantidad de la hormona a la circulación y que el ovario izquierdo parece estar “silencioso” ante este hecho. En los operados en el diestro-2 (sacrificados en el proestro), las adrenales también aportan la mayor cantidad de hormona a la circulación, pero el ovario izquierdo y el ovario derecho contribuyen con pequeñas cantidades de hormona a la circulación. Karatsoreos y Silver (2007) mencionan que los ritmos circadianos de la fisiología y la conducta son regulados por un reloj que se localiza en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Este núcleo es un reloj cerebral que regula la secreción hormonal gonadal, mientras que los andrógenos modulan aspectos de la conducta circadiana.

Los resultados observados en este estudio en el día del diestro-1 son semejantes a lo observado por Orozco y colaboradores (2005) cuando realizan la ovariectomía en el diestro-1 y sacrifica 24 horas después, pero para extirpar los ovarios lo hace por el peritoneo dorsolateral. A diferencia de ello, en el día del diestro-2 los resultados en este estudio son diferentes a lo observado por Madrigal y colaboradores (2007) en animales que les realizó la misma cirugía y les dejó 24 horas de evolución, pero la laparotomía la hizo en forma dorsolateral y no ventral, como en el presente estudio. En su caso la ovariectomía unilateral en el día del diestro-2 se tradujo en aumento de la secreción de P_4 por parte del ovario derecho y ningún cambio significativo

cuando el ovario izquierdo permaneció *in situ*. Esto pone de manifiesto, que también la información que transcurre por el peritoneo en el día del diestro-2 modula la respuesta de la gónada remanente a las gonadotropinas.

En suma, los mecanismos neuroendocrinos que regulan la secreción de P_4 en los animales con ovariectomía unilateral dependen del ovario que permanezca *in situ*, el día del ciclo estral en el que se realiza la operación, el tiempo que transcurre entre la cirugía y la evaluación de la hormona y el lado del peritoneo por el que se extirpa la gónada.

Se tienen evidencias de que las adrenales son las glándulas principales que aportan concentraciones de P_4 a la circulación en los días del diestro, ya que cuando se realizó la adrenalectomía bilateral dichas etapas (Everardo, 2007, Everardo y col., 2008; Mendoza, 2007) la concentración de P_4 disminuyó drásticamente a la hora de la cirugía y también cuando se ha cuantificado 30 días después de la adrenalectomía (Jacobs y Pepler, 1980). Esta respuesta también se presenta en animales a los que se les extirpa las adrenales a través del peritoneo dorsolateral en el día del diestro-2 y se sacrifican 24 horas después (Madrigal y col., 2007; Madrigal, 2009).

En el presente estudio, el resultado difiere cuando a los animales se les elimina las adrenales en el diestro-1 y se cuantifica a las 24 horas (diestro-2), ya que se no se observaron diferencias respecto a la de los animales con laparotomía. Esta respuesta también la observaron Orozco y colaboradores (2005) al realizar la misma cirugía pero por vía dorsolateral y cuantificar 24 horas después la hormona. Esto nos indica que las adrenales ejercen un efecto inhibitorio sobre la secreción de la hormona por parte de los ovarios en el día del diestro-1 y que estos requieren de 24 horas para incrementar la secreción de P_4 . Durante este tiempo la inervación que transcurre por el peritoneo ventral o dorsolateral estimularía a nivel del SNC, la secreción de GnRH, FSH y LH que se traduce en el aumento de la secreción de P_4 por parte de los ovarios.

Everardo (2007) mostró que en la rata adulta en el día del diestro-1 la falta de una adrenal resultó en disminución en la concentración de P_4 cuando la evaluó una hora después de la cirugía. A diferencia de ello, la cirugía en el diestro-2 no se traduce en cambios en la concentración de la P_4 cuando ha transcurrido una hora (Mendoza, 2007). Las mismas cirugías en el diestro-1 (Orozco y col., 2005) o en el diestro-2 (Madrigal y col., 2007; Madrigal, 2009) no resultaron en cambios en la concentración del esteroide cuando se cuantifica a las 24 horas, aún con extracción dorsolateral de ambas glándulas. Los resultados observados en este estudio no son semejantes a lo observado por dichos autores, lo que podría deberse más que al tiempo que transcurrió entre la cirugía y el momento en que se cuantificó la hormona, a que la información que transcurre por el peritoneo ventral es diferente a la que transcurre por el peritoneo dorsolateral, lo que ajusta el sistema neuroendocrino que regula la secreción de P_4 de forma diferente debido al abordaje por el cual se eliminaron las glándulas.

A partir de los cambios en la concentración de P_4 en los animales con adrenalectomía unilateral en el diestro-1 sugiero que las adrenales participan con la misma cantidad de P_4 a la circulación cuando han llegado al diestro-2. A diferencia de ello, en el diestro-2 sólo la adrenal izquierda regula en forma inhibitoria la secreción de la hormona por parte de la adrenal derecha y hay un efecto asimétrico en la secreción de P_4 por parte de las adrenales cuando los animales han llegado a la etapa del proestro.

De esta forma, al igual que lo que sucede con los animales con ovariectomía unilateral, los mecanismos neuroendocrinos que regulan la secreción de P_4 en los animales con adrenalectomía unilateral dependen de la adrenal que permanezca *in situ*, el día del ciclo estral en el que se realiza la operación, el tiempo que transcurre entre la cirugía y la evaluación de la hormona y del lado del peritoneo por el que se extirpe la glándula.

En las ratas que se les extirpan ambas adrenales y la gónada derecha (permanece ovario izquierdo *in situ*) o la gónada izquierda (permanece el ovario derecho *in situ*) en el diestro-1 (Everardo, 2007; Everardo y col., 2008) o en el diestro-2 (Mendoza, 2007) se presentó disminución drástica de la concentración sérica de P_4 cuando ha transcurrido una hora entre la cirugía y la evaluación de la hormona, o bien 24 horas aún cuando las tres glándulas se hayan extirpado por vía dorsolateral del peritoneo en el diestro-1 (Orozco y col., 2005) o en el diestro-2 (Madrigal, 2009). En este estudio, la respuesta es similar a lo reportado por dichos autores, excepto en aquellos animales que fueron adrenalectomizados y sometidos a ovariectomía derecha (permaneció ovario izquierdo *in situ*) donde no se observó ningún cambio hormonal respecto a la de los animales que sólo tenían ovariectomía derecha y presentaban sus adrenales.

Debido a que en los animales con ovariectomía unilateral se mostró que el ovario derecho secreta mayor concentración de hormona y que en animales con adrenalectomía bilateral y ovariectomía derecha, parece que es el ovario izquierdo el que toma el comando de la secreción hormonal, entonces se sugiere que las adrenales podrían estar enviando alguna señalización a los ovarios, vía neural, que modula la respuesta que tendrá el ovario izquierdo o el derecho a la acción de las gonadotropinas. En apoyo a esta idea, se sabe que las adrenales reciben información nerviosa que se origina en el ganglio celiaco-mesentérico superior, región donde también se origina el NOS y el PO (Baljet y Drukker, 1979; Dissen y Ojeda, 1999; (Delarue y col., 2001; Lawrence y Burden, 1980; Mohamed y col., 1988; Morán, 2005; Sosa y col., 2000). Los estudios realizados por Töth y col., (2007) muestran que las conexiones neurales entre el ovario izquierdo y estructuras cerebrales como el núcleo del tracto solitario, el núcleo dorsal del vago, el grupo de células noradrenérgicas A5, el núcleo caudal del Raphé, el núcleo paraventricular del hipotálamo y el hipotálamo lateral son más abundantes que las que se observan entre dichas estructuras y el ovario derecho.

En la etapa del diestro-1 la sección uni o bilateral del NOS no resultó en cambios en la secreción de la hormona (Montiel, 2005b). En las ratas con sección del lado derecho del NOS en el diestro-2 se observó aumento de la hormona (Mendoza, 2007), por tanto, el autor sugirió que el NOS del lado derecho modula de manera inhibitoria la acción de las gonadotropinas sobre los ovarios; ambos autores sacrificaron una hora después de la cirugía. Los resultados del presente estudio muestran que la falta de inervación de los ovarios en ambas etapas del diestro no resulta en cambios en la concentración sérica de la P_4 ; aún cuando han transcurrido 24 horas. Esto podría indicar que la participación de la información noradrenérgica y peptidérgica que transcurre por los NOS (Dess y col., 1986) se manifiesta sólo en las primeras horas, pero a las 24 horas los mecanismos neuroendocrinos que regulan la secreción de P_4 han regresado a la “normalidad”.

Cuando se analiza la participación del NOS en los mecanismos neuroendocrinos que regulan la secreción de P_4 es de gran importancia detallar cómo fue diseñado el modelo de trabajo ya que con base en él se realiza el análisis de los mecanismos neuroendocrinos. Montiel (2005) mostró que si primero realiza la ovariectomía derecha y luego secciona el NOS del lado izquierdo (para que permanezca el ovario izquierdo *in situ* y además denervado) en el día del diestro-1 no se presentan cambios en la concentración de la hormona. Pero, si primero realiza la sección del NOS y luego la ovariectomía se traduce en aumento de la secreción de la hormona. La autora sugiere que el NOS del lado izquierdo modula en forma inhibitoria las acciones de las gonadotropinas sobre el ovario izquierdo.

Mendoza (2007) realizó las mismas cirugías que Montiel y no observó cambios en la concentración de la hormona, independientemente del orden en el que realizó la cirugía. En el presente estudio se observó disminución en la concentración del esteroide cuando primero se realizó la ovariectomía derecha y luego se seccionó el NOS izquierdo.

Respecto a los resultados en el ovario derecho denervado, Montiel (2005) mostró que la concentración es menor cuando se secciona el NOS del lado derecho y luego se realiza la ovariectomía izquierda, por lo que se sugiere que el NOS del lado derecho modula en forma estimulante la respuesta del ovario derecho a la acción de las gonadotropinas. Esta respuesta es similar a la mostrada por Mendoza (2007) en el diestro-2. En el presente, el orden de la cirugía fue independiente del resultado, ya que se observó que la hormona disminuyó a las 24 horas.

A partir de los resultados de este estudio sugiero que al quedar el ovario *in situ* denervado se pierden factores de regulación, pero se necesita un tiempo de 24 horas para que las funciones del ovario se vean afectadas. En estudios *in vitro* Garraza y colaboradores (2004) examinaron los efectos de VIP, NPY y SP (sólamente o en combinación con noradrenalina (NA)) sobre la liberación de P₄ en ovarios o el ganglio celiaco superior de ratas en diestro-1 o diestro-2 y observaron que en los ovarios en el diestro-1 los neuropéptidos inhibieron la liberación de P₄; en la etapa del diestro-2 la estimularon. Estos resultados son modificados cuando se analizan junto con la NA. En el sistema ovario-NOS-ganglio celiaco en diestro-1 el NPY y VIP incrementan la secreción de P₄, mientras que con SP disminuye. En el diestro-2, los neuropéptidos incrementan la secreción del esteroide.

En suma, se sugiere que la inervación (a través de sus neuropéptidos y neurotransmisores) modula la acción de las gonadotropinas sobre los compartimientos del ovario lo que depende de la etapa del ciclo estral, del ovario *in situ* y el tiempo que transcurra entre la cirugía y la evaluación de la hormona.

CONCLUSIONES

En animales tratados en los días del diestro y sacrificados 24 horas después:

- La anestesia o la laparotomía no afectan la secreción de P₄.
- El NOS no participa en la regulación de la secreción de P₄.
- La secreción de P₄ esta influenciada por factores endocrinos y nerviosos que varían a lo largo de ciclo estral.

En los animales tratados en el día del diestro-1 y sacrificados 24 horas después:

- El ovario derecho aporta mayor cantidad de P₄ a la circulación, y por lo tanto, hay asimetría en la secreción del esteroide por parte de los ovarios.
- El ovario izquierdo actúa de manera inhibitoria en la regulación de la secreción de la hormona por parte del ovario derecho.
- Ambas adrenales participan de manera inhibitoria en la regulación de la secreción de P₄ por parte de adrenal *in situ*.
- Las adrenales aportan cantidades similares de P₄ a la circulación.
- En animales con ovariectomía, el NOS actúa de manera estimulante en la regulación de la secreción de la hormona por parte de los ovarios.

En los animales tratados en el día del diestro-2 y sacrificados 24 horas después:

- La principal fuente de P_4 son las adrenales.
- La adrenal derecha aporta mayor cantidad de P_4 a la circulación, y por lo tanto, hay asimetría en la regulación de la secreción de P_4 por parte de las adrenales.
- La adrenal izquierda participa de manera estimulante en la regulación de la secreción de P_4 por parte de la adrenal derecha.
- En animales con ovariectomía, el NOS actúa de manera estimulante en la regulación de la secreción de la hormona por parte de los ovarios.

BIBLIOGRAFÍA

Afework M, Ralevic V, Burnstock G. (1995). The intra-adrenal distribution of intrinsic and extrinsic nitrenergic nerve fibres in the rat. *Neurosci Lett.* pp. 190 (2): 109-12.

Aguado LI. (2002). Role of the central and peripheral nervous system in the ovarian function. *Micros Res Tech.* pp. 59: 462-473.

Aguado LI, Ojeda SR. (1984). Ovarian adrenergic nerves play a role in maintaining preovulatory steroid secretion. *Endocrinology.* pp. 114 (5): 1944-1946.

Ahmed CE, Dees WL, Ojeda SR. (1986). The immature rat ovary is innervated by vasoactive intestinal peptide (VIP)-containing fibers and responds to VIP with steroid secretion. *Endocrinology.* pp. 118 (4): 1682-1689.

Allen LG, Wilson FJ, Macdonald GJ. (1989). Neuropeptide Y-containing nerves in rat gonads: sex difference and development. *Biol Reprod.* pp. 40 (2): 371-378.

Arias P. (2003). Endocrinología de la Reproducción. En: Bases Fisiológicas de la práctica médica. Editores: MA Dvorkin y DP Cardinali. 13ª ed. Editorial: Médica Panamericana. México. pp. 659-680.

Arimura A. (2000). Hypothalamic hormones. En: Neuroendocrinology in Physiology and Medicine. Editores: Conn PM, Freeman ME. Editorial: Humana Press inc. Totowa, New Jersey. USA. Capítulo 3: 41-58.

Baljet B, Drukker J. (1979). The extrinsic innervation of the abdominal organs in the female rat. *Acta Anat (Basel).* pp. 104 (3): 243-67.

Baravalle C, Salvetti NR, Mira GA, Lorente JA, Ortega HH. (2007). The role of ACTH in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome in rats: hormonal profiles and ovarian morphology. *Physiol Res.* pp. 56 (1): 67-78.

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

Berne RM, Levy MN. (1992). La corteza suprarrenal. En: Fisiología. Edición: 1ª. Editorial: Mosby/Doyma. España. pp. 558-571.

Berthoud HR, Powley TL. (1996). Interaction between parasympathetic and sympathetic nerves in prevertebral ganglia: morphological evidence for vagal efferent innervation of ganglion cells in the rat. *Microsc ResTech.* pp. 35 (1): 80-86.

Bolton P, Budgell B, Kimpton A. (2006). Influence of innocuous cervical vertebral movement on the efferent innervation of the adrenal gland in the rat. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical.* pp. 124: 103-111.

Brown RE. (1994). The hypothalamic hormones. En: Introduction to Neuroendocrinology. Editorial: Cambridge University Press. Great Britain. pp. 30-39.

Brown TR. (1999). Steroid hormones, overview. En: Encyclopedia of reproduction. Editores: E Knobil, JD Neil. Editorial: Academic Press. USA. pp. 634-644.

Burden WH. (1978). Ovarian innervation. En: The vertebrate ovary. Editors: Jones R. Editorial: Plenum Press. New York. USA. pp. 615-638.

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

Burden HW, Lawrence IE Jr, Louis TM. (1985). The adrenergic innervation of the guinea pig ovary during prenatal and postnatal periods. Acta Anat (Basel). pp. 122 (3): 193-196.

Burden HW, Lawrence IE Jr, Smith CP Jr, Hoffman J, Leonard M, Fletcher DJ, Hodson CA. (1986). The effects of vagotomy on compensatory ovarian hypertrophy and follicular activation after unilateral ovariectomy. Anat Rec. pp. 214 (1): 61-66.

Burden HW, Leonard M, Smith CP, Lawrence IE Jr. (1983). The sensory innervation of the ovary: a horseradish peroxidase study in the rat. Anat Rec. pp. 207 (4):623-627.

Burris TP. (1999). Progestins. En: Encyclopedia of reproduction. Ed: E Knobil, JD Neil. Academic Press. USA, pp: 23-30.

Calka J, Mc Donald JK, Ojeda SR. (1988). The Innervation of the Immature Rat Ovary by Calcitonin Gene-Related Peptide. Biol reprod. pp. 39: 1215-1223.

Casais M, Delgado SM, Vallcaneras S, Sosa Z, Rastrilla AM. (2007). Nitric oxide in prepubertal rat ovary contribution of the ganglionic nitric oxide synthase system via superior ovarian nerve. Neuro Endocrinol Lett. pp. 28 (1): 39-44.

Charlton BG. (1995). Noradrenergic innervation to the adrenal cortex is responsible for control of basal glucocorticoid secretion: a model. Med Hypot. pp. 44: 214-216.

Chávez R, Cruz ME, Domínguez R. (1987). Differences in the ovulation rate of the right or left ovary in unilaterally ovariectomized rats: effect of ipsi- and contralateral vagus nerves on the remaining ovary. J Endocrinol. pp. 113 (3): 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 performed on each day of the oestrous cycle. J Endocrinol. pp. 140: 197-201.

Coupland RE, Parker TL, Kesse WK, Mohamed AA. (1989). The innervation of the adrenal gland. III. Vagal innervation. J Anat. pp. 163: 173-81.

Cruz ME, Sánchez MA, Domínguez R. (2001). Asimetrías funcionales del sistema reproductor. En: *Biología de la Reproducción II*. Editor: Velásquez Moctezuma J. UAM. PUIS. México. pp. 75-91.

Curry TE Jr, Lawrence IE Jr, Burden HW. (1985). Ovarian sympathectomy in the golden hamster: effects on estrous cyclicity and follicular development. *Exp Clin Endocrinol.* pp. 86 (3): 284-90.

D'Albora H, Anesetti G, Lombide P, Dees WL, Ojeda SR. (2002). Intrinsic neurons in the mammalian ovary. *Micros Res Tech.* pp 59: 484-489.

Davoren JB y Hsueh AJW. (1985). Vasoactive intestinal peptide: A novel stimulator of steroidogenesis by cultured rat granulosa cells. *Biol Reprod.* pp. 33: 37-52.

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

Dees WL, Ahmed CE, Ojeda SR. (1986). Substance P- and vasoactive intestinal peptide-containing fibers reach the ovary by independent routes. *Endocrinology.* pp. 119 (2): 638-641.

Delarue GA, Contesse V, Langlet S, Sicard F, Perraudin V, Lefebvre H, Kodjo M, Leboulenger F, Yon L, Gallo-Payet N, Vaudry H. (2001). Role of neurotransmitters and neuropeptides in the regulation of the adrenal cortex. *Rev Endocr Metab Disord.* pp. 2: 253-267.

Delgado SM, Casais M, Sosa Z, Rastrilla AM. (2006). Ganglionic adrenergic action modulates ovarian steroids and nitric oxide in prepubertal rat. *Endocr J.* pp. 53 (4): 547-554.

Di Fiore M. (1991). Atlas de histología normal. Edición: 7^a. Editorial: El ateneo editorial. México. pp. 208-209.

Dissen GA, Ojeda SR. (1999). Ovarian Innervation. En: *Enciclopedia of Reproduction*. Editores: Knobil E, Neil JD. Editorial: Academic Press. USA. Vol 3: 583-589.

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

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*. Editor: Domínguez R. Editorial: UNAM-Porrúa. México. Capítulo 7: 161-192.

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

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

Engeland WC. (1998). Functional innervation of the adrenal cortex by the splanchnic nerve. *Horm Metab Res.* pp. 30 (6-7): 311-314.

Erskine MS y Weaver CE Jr. (1988). The role ovarian sympathetic innervation in the control of estrous responsiveness in the rat. *Horm Behav.* pp. 22: 1-11.

Everardo PM. (2007). Efectos de la sección de Nervio Ovárico Superior en la regulación de la concentración sérica de progesterona y 17- β estradiol en el diestro-1 de la rata adulta con adrenalectomía. Servicio Social de la Carrera de Biología. FES Zaragoza, UNAM.

Everardo PM, Velasco J, Serrano AM, Guzmán T. (2008). Ovarios y adrenales contribuyen con concentraciones de progesterona a la circulación en el día del diestro-1 de la rata adulta. Segundo Foro de Investigación Escolar en Biología, FES Zaragoza, UNAM, 8 al 11 de enero.

Feling P. (1983). *Endocrinología y metabolismo.* Editorial: Mc Graw-Hill. USA. pp. 399-411.

Ferrante F, Bronzetti E, Cavallotti C, Ricci A, Amenta F. (1990). The noradrenergic innervation of the ovary in old rats. pp. 54: 55-61.

Ferruz J, Barria A, Galleguillos X, Lara HE. (1991). Release of norepinephrine from rat ovary: local modulation by gonadotropins. *Biol Reprod.* pp. 45: 592-597.

Fichna P, Malendowicz LK. (1980). Progesterone effects on adrenal cortex of intact and ovariectomized rat. *Endokrinologie.* pp. 75 (2): 173-186.

Figueiredo HF, Dolgas CM, Herman JP. (2002). Stress activation of cortex and hippocampus is modulated by sex and stage of estrus. *Endocrinology.* pp. 143 (7): 2534-2540.

Fink G. (2000). Neuroendocrine regulation of pituitary function. En: *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine.* Editorial: Human Press Inc. Totowa, New Jersey. USA. pp. 107-133.

Flores A, Gallegos AI, Velasco J, Mendoza FD, Montiel C, Everardo PM, Cruz ME, Domínguez R. (2008). The acute effects of bilateral ovariectomy or adrenalectomy on progesterone, testosterone and estradiol serum levels depend on the surgical approach and the day of the estrous cycle when they are performed. *Reprod Biol Endocrinol.* pp. 6 (1): 48-52.

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

- Forneris ML, Aguado LI.** (2002). Neonatal superior ovarian nerve transection disturbs the cyclic activity of the female rats. *J Steroid Biochem Mol Biol.* pp. 82 (1): 75-82.
- Freeman ME.** (1994). The neuroendocrine control of the ovarian cycle of the rat. En: *The Physiology of Reproduction.* Edición: 2ª. Editores: Knobil E, Neil JD. Editorial: Raven Press. New York. USA. Vol 2 (46): 613-658.
- Gálvez A, Paredes A, Fiedler JL, Venegas M, Lara HE.** (1999). Effects of adrenalectomy on the stress-induced changes in ovarian sympathetic tone in the rat. *Endocrine.* pp. 10 (2): 131-135.
- Ganong W.** (2000). *Fisiología Médica.* Editorial: El Manual Moderno. México. pp. 944.
- Garraza MH, Aguado LI, De Bortoli MA.** (2004). In vitro effect of neuropeptides on ovary or celiac ganglion affects the release of progesterone from ovaries in the rat. *Med Sci Monit.* pp. 10 (12): 440-446.
- Gerendai I, Halász.** (1997). Neuroendocrine asymmetry. *Front Neuroendocrinol.* pp. 18: 354-381.
- Gerendai I, Halász B.** (2001). Asymmetry of the Neuroendocrine System. *News Physiol Sci.* pp. 16: 92-95.
- Gerendai I, Tóth IE, Boldogkői Z, Medveczky I, Halász B.** (2000). CSN structures presumably involved in vagal control of ovarian function. *J Auton Nerv Syst.* pp. 80: 40-45.
- Gonzalez F.** (1999). Adrenarche. En: *Encyclopedia of Reproduction.* Editores: Knobil E, Neil JD. Editorial: Academic Press. USA. Vol 1: 51-61.
- Greiner M, Paredes A, Araya V, Lara HE.** (2005). Role of stress and sympathetic innervation in the development of polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* pp. 28(3):319-324.
- Guyton AC.** (2001). *Tratado de Fisiología Médica.* Edición: 10ª. Editorial: Mc Graw-Hill Interamericana. México. pp. 100-110.
- Hadley Mc E.** (2000). *Endocrinology.* Edición: 5ª. Editorial: Prentice may. USA. pp. 583.
- Halász B.** (2000). The hipothalamus as an endocrine organ. En: *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine.* Editorial: Human Press Inc. Totowa, New Jersey. USA. pp. 3-21.
- Harrison RJ, Weir B.** (1977). Structure of the mammalian ovary. En: *The ovary.* 2ª edición. Editores: Zuckerman L, Weir B. Editorial: Academic Press. USA. pp. 113-184.

Hernandez ER, Jimenez JL, Payne DW, Adashi EY. (1988). Adrenergic regulation of ovarian androgen biosynthesis is mediated via β 2-adrenérgic theca-interstitial cell recognition sites. *Endocrinol.* pp. 122: 1592-1602.

Jacobs JJ y Peppler RD. (1980). Adrenalectomy has a differential effect on the ovarian response of two strains of rat. *J Endocrinol.* pp. 87: 241-246.

Kagitani F, Uchida S, Hotta H. (2008). Effects of electrical stimulation of the superior ovarian nerve and the ovarian plexus nerve on the ovarian estradiol secretion rate in rats. *J Physiol Sci.* pp. 58 (2): 133-138.

Karatsoreos IN, Silver R. (2007). Minireview: The neuroendocrinology of the suprachiasmatic nucleus as a conductor of body time in mammals. *Endocrinol.* pp. 148: 5640-5647.

Kesse WK, Parker TL, Coupland RE. (1988). The innervation of the adrenal gland. I. The source of pre- and postganglionic nerve fibres to the rat adrenal gland. *J Anat.* pp. 157: 33-41.

Kilen SM, Schwartz NB. (1999). Estrous cycle. En: *Enciclopedia of reproduction.* Editores: Knobil E, Neil JD. Editorial: Academic Press. USA. Vol 2: 127-136.

Klein CM, Burden HW. (1988). Anatomical localization of afferent and postganglionic sympathetic neurons innervating the rat ovary. *Neurosci Lett.* pp. 85 (2): 217-222.

Klein CM, Ray RH, Burden HW. (1989). Direct electrical stimulation of the superior ovarian nerve in rats causes an increase in neuronal activity in the ipsilateral ovarian plexus nerve. *Brain Res.* pp. 479: 194-200.

Lara HE, Ferruz JL, Luza S, Bustamante DA, Borges Y, Ojeda SR. (1993). Activation of ovarian sympathetic nerves in polycystic ovary syndrome. *Endocrinology.* pp. 133 (6): 2690-2695.

Lawrence IE, Burden HW. (1980). The origin of the extrinsic adrenergic innervation to the rat ovary. *Anat Rec.* pp. 196: 51-59.

Levine JE. (2000). The hipothalamus as a major integrating center. En: *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine.* Editorial: Human Press Inc. Totowa, New Jersey. USA. pp. 75-93.

López-Calderón BA. (1999). Glándulas suprarrenales. En: *Fisiología Humana.* Editor: Tresguerres JAF. Edición: 2ª. Editorial: McGraw-Hill Interamericana. España. pp. 947-967.

Luna F, Cortés M, Flores M, Hernández B, Trujillo A, Domínguez R. (2003). The effects of superior ovarian nerve sectioning on ovulation in the guinea pig. *Reprod Biol Endocrinol.* pp. 61-66.

Madrigal. (2009). Efectos de la ovariectomía o la adrenalectomía en el día del diestro-2 sobre la ovulación y la concentración sérica de progesterona y 17 β -estradiol. Tesis de licenciatura para obtener el título de Bióloga. Carrera de Biología. FES Zaragoza, UNAM.

Madrigal G, Flores A, Cruz ME, Domínguez R. (2007). Efectos de la ovariectomíadrenalectomía o la ovariectomía uni o bilateral en el día del diestro-2 de la rata sobre la concentración sérica de progesterona y testosterona. L Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, A.C. Publicado en las Memorias de la Sociedad: C-183. Puebla, Pue., 9-13 de septiembre.

Mahesh VB, Brann DW. (1992). Interaction between ovarian and adrenal steroids in the regulation of gonadotropin secretion. Interacción entre los esteroides ováricos y adrenales en la regulación de la secreción de gonadotropinas. *J Steroid Biochem Mol Biol.* pp. 41 (3-8): 495-513.

Malven PV. (2000). Neurotransmitters as regulators of hypothalamic function. En: *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine.* Editorial: Human Press Inc. Totowa, New Jersey. pp. 59-73.

McDonald JK, Dees WL, Ahmed CE, Noe BD, Ojeda SR. (1987). Biochemical and immunocytochemical characterization of neuropeptide Y in the immature rat ovary. *Endocrinology.* pp. 120 (5): 1703-10.

McNeill DL, Burden HW. (1986). Neuropeptide Y and somatostatin immunoreactive perikarya in preaortic ganglia projecting to the rat ovary. *J Reprod Fertil.* pp. 78 (2): 727-32.

McNeill DL y Burden HW. (1987). Peripheral pathways for neuropeptide Y-and cholecystokinin-8-immunoreactive nerves innervating the rat ovary. *Neuroscience Letters.* pp. 80: 27-32.

Mendoza FD. (2007). Estudio de la participación del ovario por el nervio ovárico superior en la regulación de la secreción de progesterona y estradiol. Interacciones entre los ovarios y las adrenales en el día del diestro-2 de la rata. Tesis para obtener título de biólogo. FES Zaragoza, UNAM.

Miller MA, Lavell LC. (1979). Hormonas. En: *Manual de anatomía y fisiología.* Edición: 2ª. Editorial: La prensa médica mexicana. México. pp. 656-679.

Mohamed AA, Parker TL, Coupland RE. (1988). The innervation of the adrenal gland. II. The source of spinal afferent nerve fibres to the guinea-pig adrenal gland. *J Anat.* pp. 160: 51-8.

Montiel C. (2005). Participación del Nervio Ovárico Superior en animales con ovariectomía en el diestro-1. Servicio Social de la Carrera de Biología. FES Zaragoza, UNAM.

Montiel C, Gallegos AI, Mendoza F, Chavira R, Cruz ME, Flores A. y Domínguez R. (2005b). Efectos de la sección unilateral del Nervio Ovárico Superior (NOS) en diestro1 (D₁) sobre la concentración sérica de estradiol (E₂) y progesterona (P₄) en la rata adulta. XLVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, A.C. Publicado en las Memorias de la Sociedad: C-204, p.169. Guadalajara, Jal., 4-8 de septiembre.

Morales L, Chávez R, Ayala ME, Domínguez R. (1998). Effects of the unilateral or bilateral superior ovarian nerve section in the prepubertad rats, on the ovulatory response to gonadotrophins administration. J Endocrinol. pp.158: 213-219.

Morales L, Chávez R y Domínguez R. (1993). Participation of superior ovarian nerve section in infantile rats on follicular growth. J Endocrinol. pp. 166: 205-211.

Morán C, Franco A, Morán JL, Handal A, Morales L, Domínguez R. (2005). Neural activity between ovaries and the prevertebral celiac-superior mesenteric ganglia varies during the estrous cycle of the rat. Endocrine. pp. 26 (2): 147-52.

Morán C, Morales L, Quiróz U, Domínguez R. (2000). Effects of unilateral or bilateral superior ovarian nerve section in infantile rats on follicular growth. J Endocrinol. pp. 166: 205-211.

O'Malley BM, Strott CA. (2001). Hormonas esteroides: metabolismo y mecanismo de acción. En: Endocrinología de la reproducción. Edición: 4^a. Editores: Yen SSC, Jaffé RB, Barbieri RL. Editorial: Médica-Panamericana. Argentina. Cap 4: 122-141.

Ojeda S, Aguado L. (1985). Adrenergic control of the prepubertal ovary: involvement of local innervation and circulating catecholamines. Editorial: Serono Symposia Publications, Raven Press. New York, USA.

Orozco A, Sosa Z, Fillipa V, Mohamed F, Rastrilla AM. (2006). The cholinergic influence on the mesenteric ganglion affects the liberation of ovarian steroids and nitric oxide in oestrus day rats: characterization of an *ex vivo* system. J Endocrinol. pp. 191: 587-598.

Orozco EM, Flores K, Chavira R, Cruz ME, Flores A, Domínguez R. (2005). Diferentes aportes de las adrenales y los ovarios a la concentración sérica de progesterona (P₄) en el día del diestro- 1 (D1). XLVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, A.C.. Guadalajara, Jal.. Publicado en las Memorias de la Sociedad: C-169, p.161.

Ohkawa R. (1990). The effect of vasoactive intestinal peptide on the rat ovary. Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. pp. 66 (8): 747-59.

Parker TL, Kesse WK, Mohamed AA, Afework M. (1993). The innervation of the mammalian adrenal gland. J Anat. pp. 183: 265-276.

Parra C, Fiedler JL, Luna SL, Greiner M, Padmanabhan V, Lara HE. (2007). Participation of vasoactive intestinal polypeptide in ovarian steroids production during

the rat estrous cycle and in the development of estradiol valerate-induced polycystic ovary. *Reproduction*. pp. 133 (1): 147-54.

Rao NVA, Macchi C, Tortorella C, Ahmad MF, Nussdorfer GG. (2007). Neuropeptide Y and glucocorticoid secretion from guinea pig adrenal gland: An in vivo and in vitro study. *Intern J Mol Med*. pp. 20: 345-349.

Renshaw D y Hinson JP. (2001). Neuropeptide Y and the adrenal gland: a review. *Peptides*. pp. 22: 429-438.

Riboni L. (2002a). Effects of guanethidine administration on compensatory ovarian hypertrophy, compensatory ovulation and follicular development in the prepubertal female guinea pig. *Gen Comp Endocrinol*. pp. 127 (3): 279-84.

Riboni L. (2002b). Effects of sympathetic denervation on follicular distribution, oestradiol and progesterone serum levels in prepubertal hemi-ovariectomized female guinea pig. *Anim Reprod Sci*. pp. 73 (1-2): 63-71.

Ricu M, Paredes A, Greiner M, Ojeda SR, Lara HE. (2008). Functional development of the ovarian noradrenergic innervation. *Endocrinology*. pp. 149 (1): 50-56.

Selkurt EE y Moore WW. (1975). *Fisiología*. Edición: 2ª. Editorial: El ateneo editorial. México. pp. 728-735.

Sosa ZY, Casais M, Rastrilla AM, Aguado L. (2000). Adrenergic influences on coeliac ganglion affect the release of progesterone from cycling ovaries: characterisation of an in vitro system. *J Endocrinol*. pp.166 (2): 307-18.

Shaikh AA, Shaikh SA. (1975). Adrenal and ovarian steroid secretion in the rat estrous cycle temporally related to gonadotropins and steroid levels found in peripheral plasma. *Endocrinology*. pp. 96 (1): 37-44.

Tanaka K, Matsugami T, Chiba T. (2002). The origin of sensory innervation of the peritoneum in the rat. *Anat Embryol (Berl)*. pp. 205 (4): 307-13.

Tóth IE, Banczerowski P, Boldogkői Z, Tóth JS. (2008). Cerebral neurons involved in the innervation of both the adrenal gland and ovary: A double viral tracing study. *Brain Res Bull*. pp. 77: 306- 311.

Tóth IE, Vizi ES, Hinson JP, Vinson GP. (1997). Innervation of the adrenal cortex, its physiological relevance, with primary focus on the noradrenergic transmission. *Microsc Res Tech*. pp. 36: 534-545.

Tóth IE, Wiesel O, Boldogkői Z, Bálint K, Tapasztai Z, Gerendai I. (2007). Predominant innervation of the left ovary. *Microsc Res Tech*. pp. 70: 710-718.

Tresguerres JAF. (2003). *Fisiología Humana*. Edición: 2ª. Editorial: McGraw-Hill-Interamericana. México. pp. 1020-1048.

Trujillo A, Riboni L. (2002). Effects of functional peripheral sympathetic denervation induced by guanethidine on follicular development and ovulation of the adult female guinea pig. *General and comparative endocrinology*. pp. 127: 273-278.

Vizi ES, Tóth IE, Szalay KS, Windisch K, Orsó E, Szabó D, Vinson GP. (1992). Catecholamines released from local adrenergic axon terminals are possibly involved in fine tuning of steroid secretion from zona glomerulosa cells: functional and morphological evidence. *J Endocrinol*. pp. 135 (3): 551-61.

Weiss GK, Dail WG, Ratner A. (1982). Evidence for direct neural control of ovarian steroidogenesis in rats. *J Reprod Fertil*. pp. 65 (2): 507-11.

Whitworth EJ, Kostic O, Renshaw D, Hinson JP. (2003). Adrenal neuropeptides: Regulation and interaction with ACTH and other adrenal regulators. *Microsc Res Tech*. pp. 61: 259-567.

Yao HHC y Bahr JM. (1999). Ovary overview. En: *Encyclopedia of reproduction*. Editores: E Knobil, JD Neil. Editorial: Academic Press. USA. Capítulo 3: 590-597.

Yen S. (2001). *Endocrinología de la Reproducción*. Edición: 4°. Editorial: Médica Panamericana. Argentina. pp. 911.