



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

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

**“EFECTOS DE LA ADRENALECTOMÍA UNILATERAL O BILATERAL
EN CADA ETAPA DEL CICLO ESTRAL DE LA RATA
ADULTA SOBRE LA OVULACIÓN”**

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:

KENIA ANEIDA PIMENTEL MARTÍNEZ

DIRECTORA DE TESIS
M. en IBSH. Angélica Flores Ramírez

Durante el desarrollo de esta tesis se contó con el apoyo financiero de
DGAPA-PAPIIT clave IN 209508-3.



**FES
ZARAGOZA**

MÉXICO, D.F.

Noviembre de 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

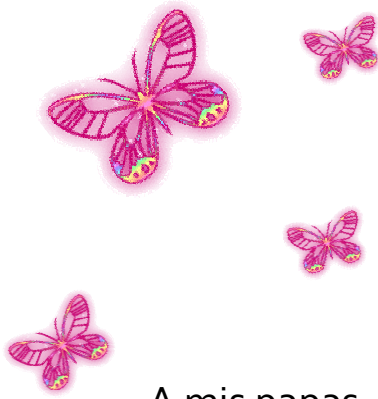
**“EFECTOS DE LA ADRENALECTOMÍA UNILATERAL O BILATERAL
EN CADA ETAPA DEL CICLO ESTRAL DE LA RATA
ADULTA SOBRE LA OVULACIÓN”**

Tesis presentada por: **Kenia Aneida Pimentel Martínez**

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 esta tesis se contó con el apoyo financiero de DGAPA-PAPIIT convenio IN209508-3



DEDICATORIAS

A mis papas

Mamá, eres la mujer más extraordinaria del mundo. Gracias por todo el amor, comprensión, tiempo y tolerancia que siempre me has dado. Pero sobre todo muchas gracias por confiar en mí, aun cuando te di más de un motivo para dejar de hacerlo. Gracias por estar siempre conmigo y para mí, TE AMO.

Papá, recuerdas cuando me apagabas la televisión y me mandabas a hacer la tarea y decías algún día me lo vas a agradecer?... Pues gracias, gracias por las oportunidades extras y porque jamás me faltó nada para la culminación de mis estudios.

A mis hermanos

Waldo, sin duda alguna tú y mi mamá son las personas de las que más orgullosa me siento. Aunque no eres el hermano mayor siempre has asumido ese papel siendo un buen ejemplo para Kevin y para mí, por ello y por todo el apoyo que siempre me has dado, muchas gracias, TE AMO.

Kevin, mi vida es mucho más fácil porque tu estas en ella. Gracias por escucharme y por apapacharme cuando más lo necesito, TE AMO peque.

A mis abuelos †

Gela y papá Juan, se fueron creyendo en mí y sé que en donde quiera que estén, están felices y orgullosos. Lamento haberme tardado tanto que no les permití disfrutar este momento. Gracias por todo el amor y el apoyo que siempre me dieron, los extraño y los amo.





A Brenda

La vida es muy extraña y complicada pero también es consciente de que necesitamos ayuda para salir bien librados de ella y por eso me puso en mi camino a una extraordinaria amiga que con el tiempo se convirtió en mi hermana. Gracias por formar parte de mi vida, porque sin ti seguramente me hubiera perdido en el camino. Gracias a tus papas y hermanas que siempre me abrieron las puertas de su casa y me ofrecieron su apoyo sincero.

A Liliana, Areli y Ana

Las tres forman parte importante de mi vida. Gracias por todas las risas, las lágrimas, los gritos y las experiencias que vivimos juntas, las quiero.

A Rocio, Aiko, Alberto, Alejandro, Omar, Ricardo, Vania

Conocerlos a ustedes es algo de lo mucho que me ha dado el ser bióloga. Gracias por toda la ayuda que me dieron cuando me atore en la carrera, gracias por sacarme una risa cuando quería llorar, mil gracias por convertirse en mi familia porque no es la carne o la sangre, sino el corazón, lo que nos hace hermanos. A los siete los quiero por igual.

A Sainoz, Champy

Tomar clase con ustedes era toda una comedia, salir a campo toda una aventura pero lo mejor fue darme cuenta que ambos son extraordinarias personas y excelentes amigos. Los quiero mucho.





A mis tías Susana, Estela y Asunción

Las tres son mujeres admirables las cuales desde que recuerdo siempre me han apoyado en todas las formas posibles. Muchas gracias, las quiero.

A los Pimentel

Gracias por todo el apoyo y por ser una inspiración para mí.

A la UNAM

Ser parte de la Universidad Nacional Autónoma de México me llena de un inmenso orgullo. La UNAM no solo me ha dado la oportunidad de tener una educación de calidad, sino también de conocer gente que me engrandece como persona y como profesionista.

“POR HOY Y SIEMPRE AZUL Y ORO EN MI CORAZÓN”

A Tich, Nena y Pulga

Por llenar mi vida de juegos, travesuras y muchos besos babosos jajaja, los amo peludos.





AGRADECIMIENTOS

A M. en IBSH Angélica Flores Ramírez

Maestra, muchas gracias por la confianza que me dio al darme la oportunidad de formar parte de su equipo de trabajo, por enseñarme las delicias de llevar mi trabajo a congresos nacionales, por su dedicación pero sobre todo por inculcarme el amor por la ciencia. Con usted aprendí porque dicen que los científicos son personas con mucha suerte y es porque pueden jugar a lo que quieren toda la vida, anhelo convertirme en una de ustedes.

A Doc. Roberto Domínguez Casalá

Muchas gracias por su tiempo, por su paciencia y su enorme tolerancia que tuvo conmigo para poder concluir este trabajo.

A Mary

Amiga, después de muchos pero muchos días de trabajo logramos esto y digo logramos porque este trabajo no solo tiene mi esencia si no también la tuya. Muchas gracias por la ayuda cuando me atoraba, por explicarme, por estudiar conmigo, por animarme y por todas las carcajadas que al terminar un día lleno de cirugías provocabas en mí, TE QUIERO.

A Jacky, Eli y Pamela

Adquirir la habilidad de hacer frotis a 150 ratas en 15 minutos, realizar laparotomías, vagotomías y hasta las complicadas adrenalectomías, no fue nada fácil. Pero afortunadamente conté con la ayuda de ustedes tres. Muchas gracias por su tiempo, paciencia y por ser mis maestras al llegar al laboratorio.





A Laura, Adriana, Vero, Leydi, Liliana, Pamela y Camilo

Niñ@s muchas gracias por hacer grata mi estancia en el laboratorio, las cosas no hubieran resultado de la misma forma sin ustedes.

A Don Mich

Como no agradecer a este lugar de sano esparcimiento para los zaragozanos que tantas veces calmo mi sed.





RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
MARCO TEÓRICO	
I. Ovarios.....	4
II. Cronología de la foliculogénesis en la rata.....	7
III. Ovulación.....	9
IV. Atresia folicular.....	11
V. Síntesis de las hormonas Esteroides.....	13
VI. Glándulas adrenales.....	22
* Corteza adrenal.....	23
* Médula adrenal.....	25
VII. Regulación de la secreción de la hormona adrenocorticotrópica.....	26
VIII. Relación funcional entre los ovarios y las adrenales.....	27
IX. Asimetrías morfológicas y funcionales de los ovarios y las adrenales.....	30
X. Inervación de las glándulas adrenales.....	32
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	34
HIPÓTESIS.....	35
OBJETIVO GENERAL	36
MATERIALES Y MÉTODOS.....	37
RESULTADOS	40
* Animales con laparotomía ventral	
* Animales con Adrenalectomía uni o bilateral	
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	49
CONCLUSIONES.....	51
ANEXO 1. Ciclo estral de la rata.....	52
ANEXO 2. Participación en foros y congresos.....	56
BIBLIOGRAFÍA	58



Resumen

Estudios anteriores han mostrado que en la regulación de las funciones del ovario, existe una interacción entre las adrenales y los ovarios.

En el presente estudio se analizó la participación de las glándulas adrenales en la regulación de ovulación. A ratas adultas vírgenes de la cepa CIIZ-V, de tres meses de edad, con ciclo estral de cuatro días de duración, mantenidas en condiciones controladas de fotoperiodo (luces encendidas de 05:00 a 19:00 h), con libre acceso al agua y al alimento, a las 13:00 h de cada etapa del ciclo estral y bajo anestesia con éter, se les realizaron los siguientes tratamientos: laparotomía ventral, extirpación de la adrenal izquierda (Adx-I), derecha (Adx-D) o ambas adrenales (Adx-B). Como grupo testigo absoluto se utilizaron animales intactos. Todos los animales fueron sacrificados en el Estro vaginal a las 13:00 h y se analizó la respuesta ovulatoria.

En comparación con el grupo testigo absoluto, la laparotomía no modificó la respuesta ovulatoria.

La adrenalectomía unilateral realizada en cualquier etapa del ciclo estral no modificó la tasa de animales ovulantes ni el número de ovocitos liberados.

La adrenalectomía derecha, realizada en la etapa del Estro, resultó en aumento del peso de la adrenal izquierda en comparación a la del grupo con laparotomía.

La tasa de animales ovulantes fue menor al grupo control en los animales con adrenalectomía bilateral realizada en los días de Diestro-1, Proestro o Estro, pero el número de ovocitos liberados fue similar al grupo control.

Con base en estos resultados, sugerimos que: 1) ambas adrenales estimulan el proceso de la ovulación, 2) que es suficiente la presencia de una adrenal para que el proceso de ovulación se produzca de manera normal y, 3) que la capacidad compensatoria de la adrenal izquierda es mayor que la de la derecha.



Introducción

La ovulación es regulada por hormonas secretadas por el hipotálamo y la hipófisis. En el hipotálamo se sintetiza y libera la Hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) que en la adenohipófisis estimula la secreción de la Hormona Estimulante del Folículo (FSH) y de la Hormona Luteinizante (LH). Ambas gonadotropinas (FSH y LH) son liberadas al torrente sanguíneo y estimulan en los ovarios el crecimiento y desarrollo de los folículos que culmina con la ovulación (Arimura, 2000).

Por estudios patológicos y experimentales hay evidencias de una relación funcional entre los ovarios y las glándulas adrenales (Jacobs y Pepler, 1980; Gerendai y Halász, 1997; Gálves *et al.*, 1999; Figueiredo *et al.*, 2002; Baravalle *et al.*, 2007).

En 1975, Saikh observó que la progesterona (P_4) de origen adrenal incrementa entre 14:00-16:00 h del día del Proestro, por lo que sugirió que las adrenales participan en la regulación de la secreción preovulatoria de LH. Asimismo, observó que la administración de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en ratas con ovariectomía resultó en incremento en las gonadotropinas seis días después del tratamiento.

Mahesh y Brann en 1992, administraron ACTH a ratas con ovariectomía y seis días después del tratamiento observaron aumento en la secreción de las gonadotropinas.



Jacobs y Pepler (1980) observaron menor número de ovocitos liberados en animales con adrenalectomía bilateral crónica, ya que se evaluaron los resultados 30 días después de la cirugía, lo que apoyó la idea de que las glándulas adrenales tienen un papel de tipo estimulante sobre la regulación de la ovulación.

Barco *et al.* 2003, mostraron que los animales con adrenalectomía bilateral en el día del Estro, presentaron menor concentración sérica de P_4 , cuantificada una hora pos tratamiento.

Palafox (2007) mostró que las adrenales participan de manera inhibitoria o estimulante en la regulación de la secreción de 17β -estradiol (E_2), lo que depende de la etapa del ciclo estral en estudio.

Con base en ello, en el presente estudio se analizaron los cambios en la ovulación espontánea en el día del Estro vaginal siguiente a la adrenalectomía uni o bilateral realizada en cada día del ciclo estral de la rata.



Marco Teórico

Las funciones de los ovarios, secreción de hormonas y ovulación, son reguladas por las gonadotropinas [Hormona Estimulante del Folículo (FSH, por sus siglas en inglés) y la Hormona Luteinizante (LH, por sus siglas en inglés)], cuya secreción es estimulada por la Hormona Liberadora de las Gonadotropinas (GnRH, por sus siglas en inglés) (Arimura, 2000; Delarue *et al.*, 2001; Fink, 2000; Halász, 2000; Levine, 2000).

Ovarios

Los ovarios son glándulas pares que se localizan en el extremo de cada trompa, en la cavidad pélvica superior. Los ovarios se mantienen en su posición por:

- El ligamento ancho del útero, que forma parte del peritoneo parietal y sujeta los ovarios mediante un pliegue doble del peritoneo llamado mesovario.
- El ligamento ovárico sujeta los ovarios al útero.
- El ligamento suspensor une a los ovarios a la pared pélvica.

Cada ovario tiene un hilio, punto de entrada y salida de los vasos sanguíneos y nervios, que se encuentra unido al mesovario (Tortora, 2006).

El ovario está limitado por un epitelio cúbico simple derivado del peritoneo, debajo del cual se encuentra la túnica albugínea, una capa delineada escasamente formada de tejido conectivo denso que le da un color blanquecino al ovario. Debajo de la túnica albugínea se encuentra la corteza, que contiene los folículos en diferentes estadios de maduración, rodeados por el tejido conjuntivo denso irregular (sostén) con células musculares lisas dispersas y las células intersticiales (estroma) (Tresguerres, 1999).



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

En la parte interna del ovario se localiza la médula, la cual está formada por tejido conjuntivo laxo, arteriolas, capilares, vénulas y contiene nervios (Yao y Bahr, 1999).

El folículo ovárico es la unidad anatómico-funcional del ovario, a partir de la cual se originan los tres compartimientos del órgano; el folicular, el luteal y el intersticial. En su desarrollo, el compartimiento folicular da origen a los otros dos. La mayoría de los folículos son folículos primordiales que consisten de un ovocito rodeado de una única capa de células foliculares planas y la membrana basal. Algunos de los folículos primordiales crecen, se desarrollan y se convierten en folículos primarios en los que el ovocito adquiere un tamaño mayor y aparece rodeado por dos o más capas de células foliculares que ahora reciben el nombre de células de la granulosa (Domínguez, 1997; Domínguez *et al.*, 1991; Fawcett, 1995).

El ovocito y las células de la granulosa adyacentes quedan separados por una estrecha hendidura en la que se proyectan microvellosidades y prolongaciones más grandes desde ambos tipos celulares. En este espacio o hendidura se acumula una glucoproteína que se condensa gradualmente y forma la zona pelúcida (Fawcett, 1995).



En el folículo en crecimiento, la FSH y los estrógenos estimulan la proliferación de las células de la granulosa, lo que resulta en aumento del diámetro del folículo. Las células del estroma adyacente se agrupan más estrechamente alrededor del folículo y forman una capa llamada teca folicular, que se divide en interna y externa. La teca interna contiene células especializadas en la producción de hormonas esteroides, mientras que la teca externa está formada por un complejo sistema de fibras colágenas, células del tejido conectivo, sustancia fundamental y fibras musculares lisas (Domínguez *et al.*, 1991; Fawcett, 1995; Yao y Bahr, 1999).

Además de las gonadotropinas y de las hormonas esteroides, factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidermal (EGF), el factor de crecimiento β (TGF β) y el factor de crecimiento parecido a insulina (IGF-I), participan en la regulación de la respuesta de las células a las hormonas ya que de ellos depende el desarrollo, la función y sobrevivencia de las células (Kim y Fazleabas, 1999).

A medida que el folículo crece, se desarrolla una cavidad (antro folicular) que está llena de un líquido (licor folicular) formado por las secreciones de las células de la granulosa y extravasación de agua y minerales de los vasos sanguíneos que rodean al folículo (Fawcett, 1995). En el licor folicular se encuentran proteínas, polipéptidos, FSH, LH, prolactina (PRL), P_4 , andrógenos, Dihidrotestosterona (DHT), 5α -androstano-3-17-diona, androsterona y epiandrosterona, estrógenos, gonadocrininas, y noradrenalina (NA), cuyas concentraciones varían durante el ciclo estral de la rata (Domínguez *et al.*, 1991).



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

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

Cronología de la foliculogénesis en la rata

Los folículos primordiales se forman al tercer día de edad postnatal. Se pueden encontrar folículos secundarios bien desarrollados en el séptimo día a partir del nacimiento, y el primer grupo que llegará al estadio antral, lo hará a partir de la tercera semana de edad (McGee y Hsueh, 2000).

La pubertad o primer “estro”, (período en el cual la hembra está dispuesta a recibir al macho), ocurre alrededor del día 34 luego del nacimiento, y continúa regularmente hasta aproximadamente 10-12 meses de edad; momento en el cual los animales entran en ciclos irregulares (Hsueh *et al.*, 2000). El tiempo que lleva el desarrollo de los folículos primordiales hasta folículos preovulatorios (Fig. 1), es de 19 días (Fig. 2). Éste cálculo indica que durante la vida del folículo en crecimiento, se ve expuesto al menos a cuatro “picos” de concentraciones plasmáticas de gonadotropinas (Domínguez *et al.*, 1991).

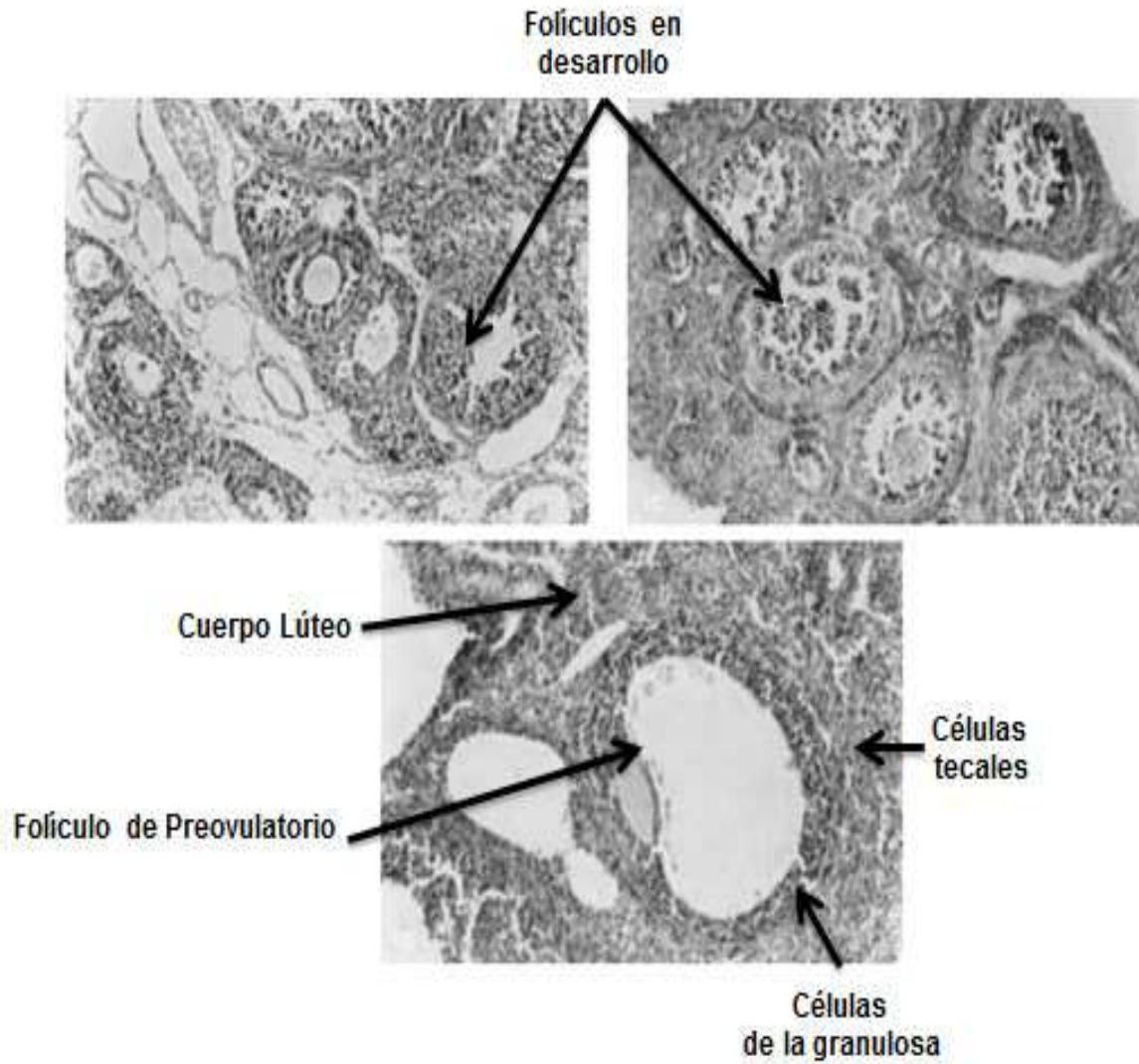


Figura 1. Imagen microscópica del ovario de la rata, en donde se observa el desarrollo folicular (Tomada de Ayala, 2005).

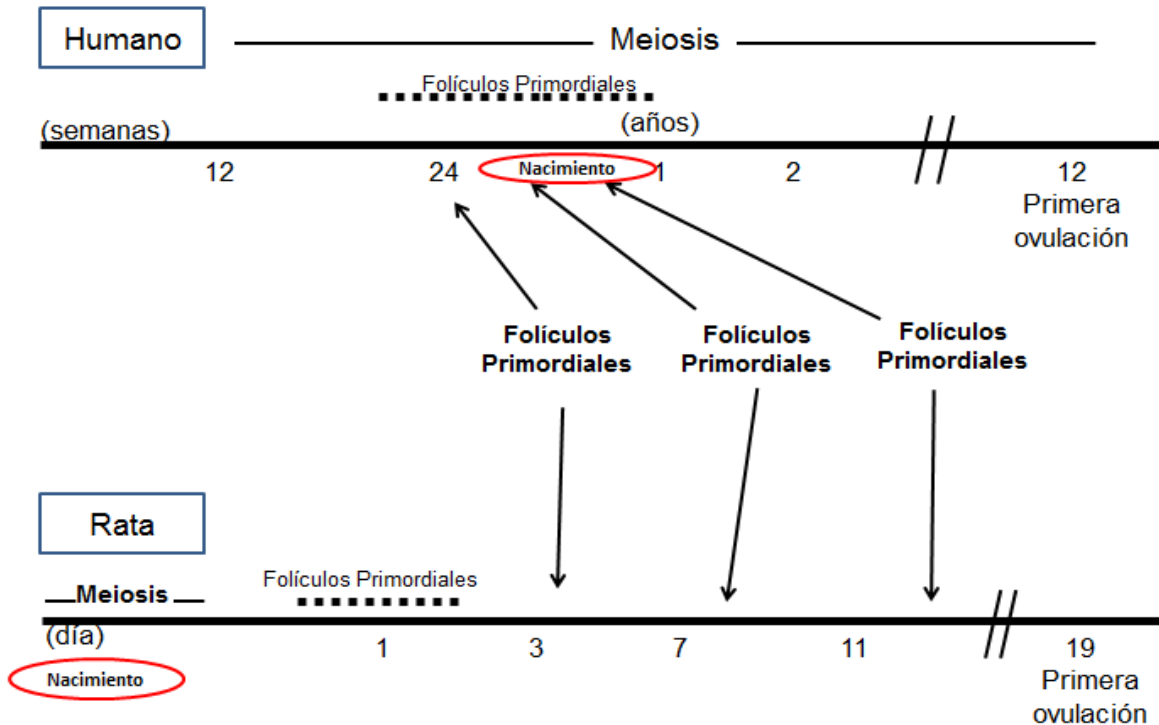


Figura 2. Desarrollo folicular durante la vida fetal y neonatal en roedores y humanos. FP: folículos primordiales (Modificado de Hsueh *et al.*, 2000).

Ovulación

Una vez que inicia el crecimiento folicular, este no se detiene y culmina en la ovulación o en la atresia, proceso que puede presentarse en cualquier etapa del desarrollo folicular (Domínguez *et al.*, 1991).

La ovulación se considera como el resultado de un proceso inflamatorio localizado, ya que antes que se produzca la salida del ovocito hay edema en la teca interna, muerte celular y aumento en las prostaglandinas en el área. Para que se produzca la ovulación son necesarios varios cambios en la pared del folículo y en las relaciones entre las células de la granulosa y las tecales. Se piensa que las



células musculares de la teca juegan un papel en la contracción del folículo y la expulsión del ovocito durante la ovulación. Durante la última etapa del crecimiento y la diferenciación folicular, se produce la desaparición de los desmosomas que presentan las células de la granulosa y de la teca, así como la degradación de las fibras colágenas, provocada por la fibrinolisis sintetizada por las células de la granulosa. Esta enzima es activada por el plasminógeno, producto de las células de la granulosa (Domínguez *et al.*, 1991).

La desaparición de los desmosomas y los nexos entre las células de la granulosa es consecuencia de la disminución de la concentración de estrógenos en el licor folicular, ya que después de la máxima secreción de LH que se observa en la tarde del Proestro (“pico de LH”), la capacidad de síntesis de estrógenos por las células de la granulosa disminuye rápidamente, mientras que aumenta la de P_4 (Domínguez *et al.*, 1991).

La síntesis y liberación del plasminógeno es estimulada por las gonadotropinas y la GnRH, las que también regulan la síntesis de un inhibidor de la fibrinólisis sintetizado por las células de la granulosa. La estimulación de la síntesis del plasminógeno por la LH parece estar mediado por las prostaglandinas, principalmente por la prostaglandina E (PGE), ya que si se inhibe su síntesis con indometacina se bloquea la ovulación (Domínguez *et al.*, 1991).

La plasmina degrada la colágena de la pared folicular y en consecuencia disminuye su rigidez. La actividad de esta enzima es estimulada directamente por la LH y los efectos de esta hormona sobre el plasminógeno son incrementados por los estrógenos. La colagenasa es producida por los fibroblastos de la teca interna y su actividad es estimulada por el ácido ascórbico y la plasmina. La ovulación se produce 10 a 14 horas después de la liberación preovulatoria de las gonadotropinas; una vez que el folículo ha alcanzado el tamaño y el grado de diferenciación adecuado, según la especie en estudio (Domínguez *et al.*, 1991;



Espey, 1999; Roby y Terranova, 1999).

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

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

Atresia folicular

Se denomina atresia (Fig. 3) al proceso por el cual los folículos son eliminados; ésta se produce por apoptosis. Esto podría resultar en una ventaja evolutiva, ya que son seleccionados aquellos folículos que contienen ovocitos saludables para que finalmente lleguen exitosamente a ser ovulados. Esta selección será posible durante un ciclo reproductivo, si los folículos son expuestos a FSH en un estadio crítico de desarrollo. En los humanos, en las células de las granulosa se evidencia más claramente el proceso de apoptosis, mientras que, en el cerdo,

pollo y rata este proceso se presenta en las células de la teca, aunque de forma más tardía (Cory, 1995; Foghi *et al.*, 1998).

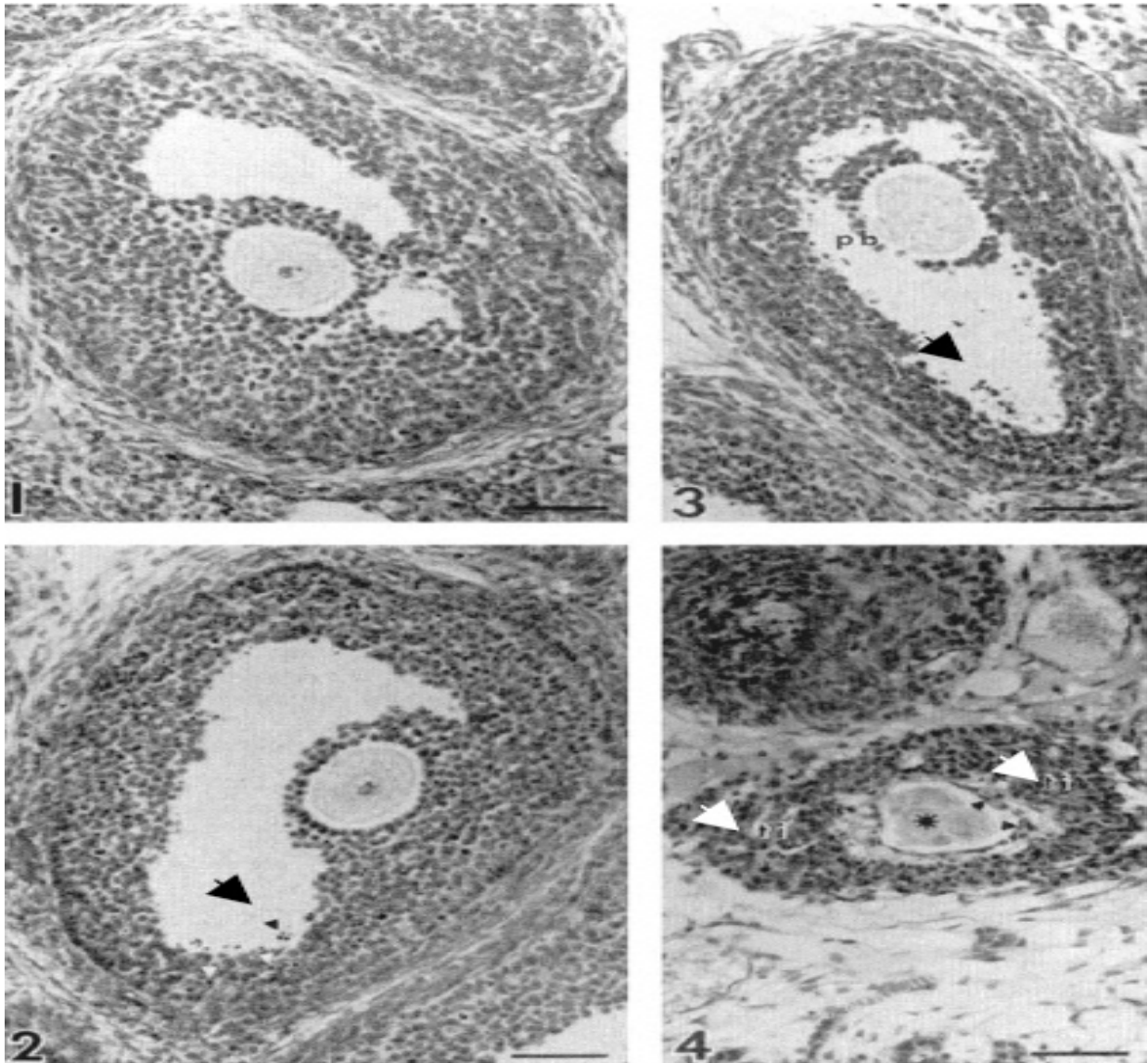


Figura 3: Histología de los diferentes estadios de atresia en el ovario de la rata. 1: Folículo sano; 2: Estadío I de atresia, la flecha indica núcleos de células de granulosa picnóticos; 3: Estadío 2 de atresia donde el fluido folicular contiene restos celulares (flechas). 4: Estadío 3 de atresia: * indica ovocito fragmentado. Las células de la teca interna están hipertrofiadas (flechas) y se observan pocas células de la granulosa. El folículo se encuentra colapsado. Barra 50 mm (Hsueh *et al.*, 1994).



En modelos de estudio de ovario *in vitro* o *in vivo*, se muestra la presencia de varios factores atretogénicos como el análogo de la Hormona Liberadora de las Gonadotropinas (GnRH-I), citoquina pleiotrópica (IL-6), andrógenos, citoquina proinflamatoria (TNF-a), Ligando Fas, etc. (Parborell *et al.*, 2002; Parborell *et al.*, 2005; Chun *et al.*, 1998). En cambio, entre los factores involucrados en la supervivencia folicular se encuentran, el Factor de Crecimiento Epidermal (EGF), Factor de Crecimiento similar a Insulina tipo I (IGF-I) y el Factor Transformante tipo I (TGF-b) (Chun *et al.*, 1994). También las hormonas esteroides son factores supresores o estimuladores de la apoptosis, lo que depende del tejido en el que actúan. Los glucocorticoides estimulan la apoptosis en el timo (Wyllie, 1980), los andrógenos en altas concentraciones estimulan la apoptosis en ovario pero no en testículo (Tapanainen *et al.*, 1993) y los estrógenos inhiben la apoptosis en ovario.

Las gonadotropinas son consideradas como factores de supervivencia folicular ya que los folículos atrésicos tempranos son rescatados por la administración de gonadotropinas (Braw *et al.*, 1980). La administración de FSH en ratas inmaduras hipofisectomizadas también disminuye la apoptosis folicular en células de la granulosa (Chun *et al.*, 1994).

Síntesis de las Hormonas Esteroides

Otra función del ovario es la producción de hormonas, las cuales son clasificadas con base a su estructura química o su función biológica (Brown, 1999). Las secretadas por las gónadas son de tres tipos: Esteroides, Proteicas y Polipeptídicas (Domínguez, 1997).

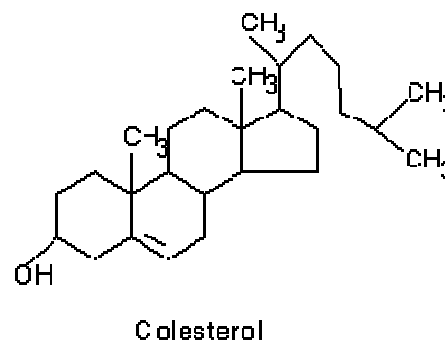
☐ Esteroides

Las hormonas esteroides se sintetizan a partir del colesterol, el cual se forma a partir del acetato (Domínguez, 1997). El colesterol es una molécula compleja de tres anillos fenólicos, un anillo ciclopentano, una cadena de 6 carbonos, y grupos metilo (-CH₃) entre las uniones de los anillos A y B en el carbono 10 (C-10) y los anillos C y D en el carbono 13 (C-13), (núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno), que presenta un doble enlace entre el C5 y C6 y un hidroxilo en C3 (Fig. 4) (Brown, 1999; Baird, 1982).

Las hormonas esteroides se sintetizan en tejidos endocrinos como las gónadas, adrenales y placenta; y en órganos como el cerebro, hueso, piel, hígado y numerosos tejidos (adiposo y fetales) (Brown, 1999; Hinshelwood, 1999). En la síntesis de hormonas esteroides por el ovario y las adrenales intervienen las mismas enzimas (Baird, 1982). En el caso de los ovarios, el colesterol es metabolizado en progestinas, andrógenos y estrógenos (Fig. 5); mientras que en las adrenales es transformado en mineralocorticoides, glucocorticoides y gonadocorticoides (P₄ y andrógenos) (Yao y Bahr, 1999).

Las células secretoras de esteroides se caracterizan por contener gotas de lípidos que contienen ésteres del colesterol, abundante retículo endoplásmico liso, y mitocondrias con crestas tubulares (Domínguez, 1997).

Figura 4. Estructura Molecular del colesterol, mostrando los anillos y los átomos de carbono (Tomado de Baird, 1982).



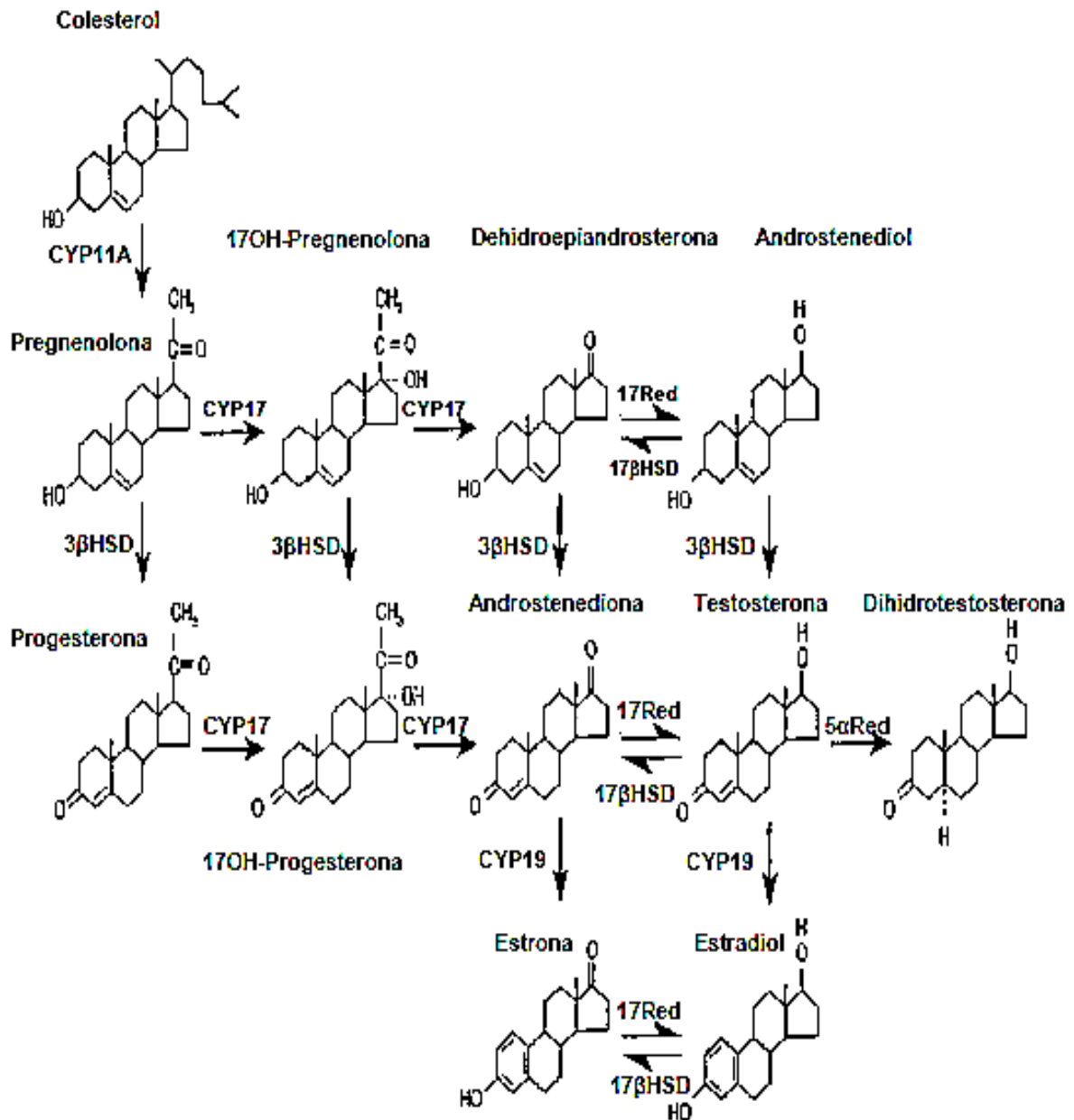
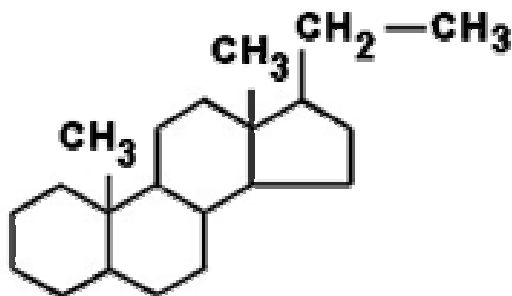


Figura 5. Vía de síntesis de las hormonas esteroides. Las enzimas son: Clivaje de la cadena lateral del colesterol (CYP11A); 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa (17 α -CYP17); 17-reductasa (17Red); 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17 β HSD); 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -HSD); 5 α -reductasa (5 α Red); aromatasa (CYP19) (Tomada de O'Malley y Strott, 2001).

Las células con función esteroidogénica reciben el colesterol a partir de tres fuentes: 1) unido a lipoproteínas de alta o baja densidad en el torrente sanguíneo. En los roedores el colesterol viaja principalmente unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés), mientras que en los humanos y en primates no humanos lo hace junto con lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) (Domínguez *et al.*, 1991); 2) del colesterol sintetizado *de novo* a partir de acetato, producto del ciclo de Krebs, y 3) de ésteres de colesterol. El equilibrio entre los ésteres de colesterol almacenados y el colesterol libre está dado por un balance entre las enzimas Acetil coenzima A (colesterol transferasa o colesterol éster sintetasa) y colesterol esterasa (Brown, 1999). El producto final producido y secretado dependerá de la naturaleza de la célula esteroidogénica y de la actividad de los sistemas enzimáticos intrínsecos (Yen *et al.*, 2001).

■ Progestinas

Son derivadas del pregnano, de 21 átomos de carbono (Fig. 6). La pregnenolona es el precursor de todas las hormonas esteroides (Yao y Bahr, 1999). La progestina más abundante es la P₄, producida como un intermediario sintético por los folículos en todas las etapas de crecimiento del desarrollo, como producto final de la secreción del cuerpo lúteo y por las glándulas adrenales (Brown, 1999; Domínguez, 1997).



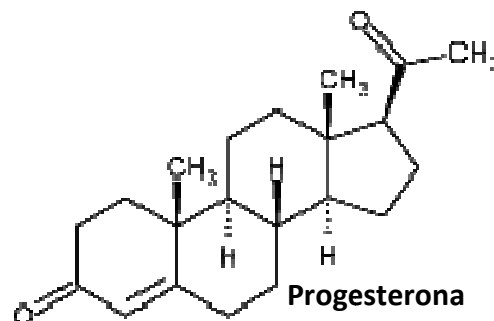
Pregnano

Figura 6. Fórmula molecular de Pregnano (Tomado de Herrera, 1991).

La transformación de pregnenolona a P₄ requiere de la acción de las enzimas $\Delta 5$, 3 β hidroxisteroide-deshidrogenasa y la $\Delta 5$ - $\Delta 4$ isomerasa. El resultado es una estructura llamada $\Delta 4$ -3cetona que se encuentra en la parte microsomal, y el átomo de hidrógeno generado durante la reacción es captado por el NAD.

La P₄ es una molécula constituida por 21 átomos de carbono y grupos metilo en posición 10 y 13 (C-10 y C-13) (Fig. 7) (Brown, 1999). Estimula el desarrollo final de lóbulos y alvéolos de la glándula mamaria (Ying y Zhang, 1999; Arias, 2003), la secreción de las células epiteliales y el depósito de glucógeno y lípidos en el endometrio, la reabsorción de Na⁺, Cl⁻ y H₂O en los tubos distales del riñón (Miller y Lavell, 1979), la síntesis de enzimas líticas requeridas en la ruptura de la pared folicular durante la ovulación (Arias, 2003), y la secreción de la GnRH (Domínguez, 1997). Relaja la musculatura lisa en todo el cuerpo, incluyendo la del útero (Miller y Lavell, 1979), la vesícula biliar y el tubo gastrointestinal. Reduce la excitabilidad del miometrio (Baird, 1982; Ying y Zhang, 1999), la relación HDL/LDL colesterol, la sensibilidad a la insulina, la excitabilidad neuronal y el pH vaginal (Arias, 2003). Inhibe el efecto proliferativo de los estrógenos sobre el endometrio (Arias, 2003). Participa en la regulación de la conducta sexual de la hembra (Domínguez, 1997) y la secreción de gonadotropinas (Arias, 2003).

Figura 7. Fórmula de la Progesterona (Tomado de Herrera, 1991).





La P_4 es convertida en andrógenos, androstenediona y testosterona, ya que la 17α -hidroxilasa actúa en la posición del átomo del carbono 17 eliminando la cadena lateral del carbono 21 (C-21) (Larrea *et al.*, 1991). A su vez, el andrógeno de 19 átomos de carbono es convertido a estrógeno de 18 átomos de carbono por hidroxilación, pérdida subsecuente de un grupo metilo en el átomo de carbono 19 y la aromatización del anillo A (Baird, 1982; Brown, 1999).

En la síntesis de estrógenos, intervienen las células de la teca interna y las de la granulosa (Domínguez, 1997). La LH regula la secreción de andrógenos y estrógenos por las células de la teca y las de la granulosa, respectivamente. Estimula la síntesis de sus receptores en las células de la teca (“up regulation”) y enseguida del “pico de LH” inhibe la síntesis de sus receptores en las células de la granulosa (“down regulation”); lo que disminuye la síntesis de estrógenos (Hsueh *et al.*, 1983).

En las células de la granulosa, previamente estimuladas con FSH, la LH también estimula la síntesis y la actividad de la aromatasa; lo que en la rata ocurre en la tarde del Diestro-2. En el folículo preovulatorio, la síntesis de P_4 por las células tecales y de la granulosa es estimulada por la LH, la PRL y la NA, cuyos efectos son mediados por el adenosín monofosfato cíclico (AMPC) (Domínguez, 1991). En los folículos pre-antrales, las células de la granulosa carecen de receptores a LH y su síntesis es estimulada por los estrógenos y la FSH. Esta gonadotropina estimula la secreción de estrógenos por las células de la granulosa; el complejo receptor-hormona actúa sobre el sistema de la adenilato ciclasa, provocando el aumento del AMPC y estimula la síntesis y la actividad de la aromatasa (Domínguez, 1991).

La acción sinérgica de la LH y FSH sobre la producción de andrógenos en células de la teca y la síntesis de estrógenos en las células de la granulosa, son la base de la teoría de la doble célula-doble hormona (Fig. 8) (Yao y Bahr, 1999).

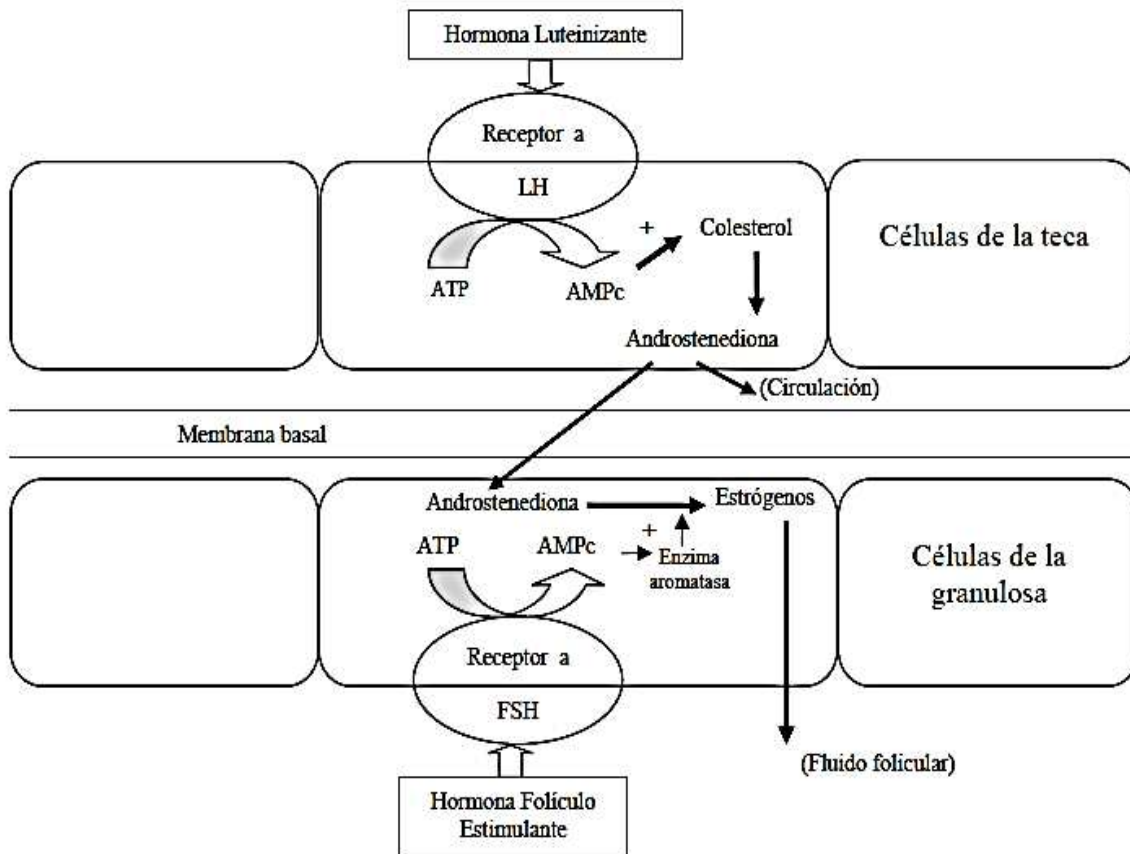


Figura 8. Teoría “doble célula, doble hormona” que explica el proceso de la esteroidogénesis en el folículo ovárico (Tomada de Yao y Bahr, 1999).

En las células de la granulosa, el número de receptores a FSH es constante durante el ciclo estral de la rata, mientras que los de LH aparecen en Diestro-1, aumentan en la tarde del Diestro-2 y alcanzan su máximo antes del “pico de LH” y no a consecuencia de éste. En la tarde del Diestro-2 y mañana del Proestro, en las células de la granulosa aparecen receptores a PRL, resultado de la estimulación de las gonadotropinas y de la PRL. Las células de la granulosa de los folículos



preantrales también presentan receptores a PRL (Domínguez, 1991).

La PRL inhibe la actividad aromatásica de las células de la granulosa y bloquea los efectos de la FSH sobre las mismas, lo que disminuye la secreción de estrógenos, y bloquea la síntesis de andrógenos en las células tecaes (Domínguez, 1991).

La síntesis de estrógenos es regulada de manera estimulante por la NA y la PGE2. Los efectos de la NA sobre las células de la granulosa no son directos, sino que requieren de la interacción con la FSH o la LH. En las células tecaes, la estimulación de los β -receptores provoca el aumento en la síntesis de P_4 y de andrógenos. La PGE2 estimula la síntesis de estrógenos por las células de la granulosa y de P_4 por las células tecaes (Domínguez *et al*, 1991).

La secreción de estrógenos además de ser regulada por las gonadotropinas y la PRL, incluye otros factores de efectos generales acoplados a los de las gonadotropinas:

- * La GnRH inhibe la síntesis de andrógenos en las células de la teca e impide los efectos estimulantes de la FSH sobre la actividad aromatásica de las células de la granulosa,
- * la oxitocina inhibe la actividad de la 17α -hidroxilasa y la $20\text{-}22$ desmolasa,
- * el factor de crecimiento epidermal bloquea los efectos de la FSH sobre la aromatasa y la síntesis de receptores a la LH en las células de la granulosa,
- * la vasopresina y la arginina-vasopresina (secretadas por el cuerpo lúteo), inhiben la secreción de estrógenos por un mecanismo semejante al de la oxitocina,
- * los estrógenos y los corticoides adrenales inhiben la síntesis y secreción de



- E₂, al modificar la síntesis de andrógenos por las células de la teca,
- * los corticoides adrenales bloquean el desarrollo de los receptores a la LH, inducidos por la FSH, en las células de la granulosa (Domínguez, 1991).

▣ Andrógenos

Forman parte de los derivados del androstano, con 19 átomos de carbono. Los metabolitos de los andrógenos son la dehidroepiandrosterona y androstenediona, los cuales son transformados en testosterona, que es el sustrato de conversión de E₂.

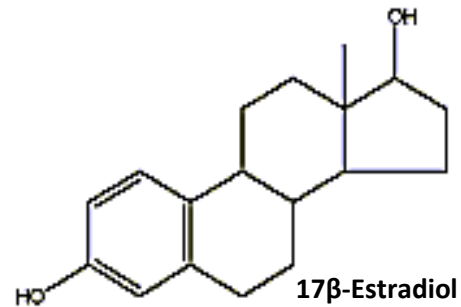
▣ Estrógenos.

Son parte de la familia de los derivados del estrano, con 18 átomos de carbono (Brown, 1999), que en el anillo fenólico A de la molécula presenta tres dobles enlaces (Domínguez, 1997). El estrógeno que más secretan los ovarios es el E₂ (Fig. 9), pero la variedad de hormonas estrogénicas incluye la estrona y el estriol. En el ovario, el E₂ y la estrona son sintetizados por células de la granulosa (Brown, 1999; Domínguez, 1997).

Los estrógenos actúan directamente sobre el ovocito y las células de la granulosa y otros se difunden a la circulación general (Domínguez, 1991). Estimulan la receptividad sexual de la hembra en la etapa del Estro (Yao y Bahr, 1999), e influyen sobre la temperatura corporal, textura de la piel, distribución de la grasa, división de las células de la granulosa, el crecimiento folicular; estimulan la contracción de la musculatura del oviducto y el batido de las cilias de las células epiteliales que tapizan la mucosa las cuales, favorecen la captura del ovocito, y participan en numerosas funciones enzimáticas, circulatorias e inmunes (Brown, 1994).



Figura 9. Estructura molecular del 17 β -estradiol
(Tomado de Herrera, 1991).



Glándulas adrenales

Las glándulas adrenales se sitúan en el plano superior de cada riñón (Fig. 10) y están cubiertas por una cápsula de tejido conectivo. Durante el desarrollo embrionario, las adrenales se diferencian de dos regiones estructural y funcionalmente distintas: la corteza adrenal, más grande de disposición periférica y derivada del mesodermo, a la que corresponde del 80% al 90% del peso de la glándula, y la médula adrenal, pequeña y de posición central, de origen ectodérmico (Tortora, 2000).

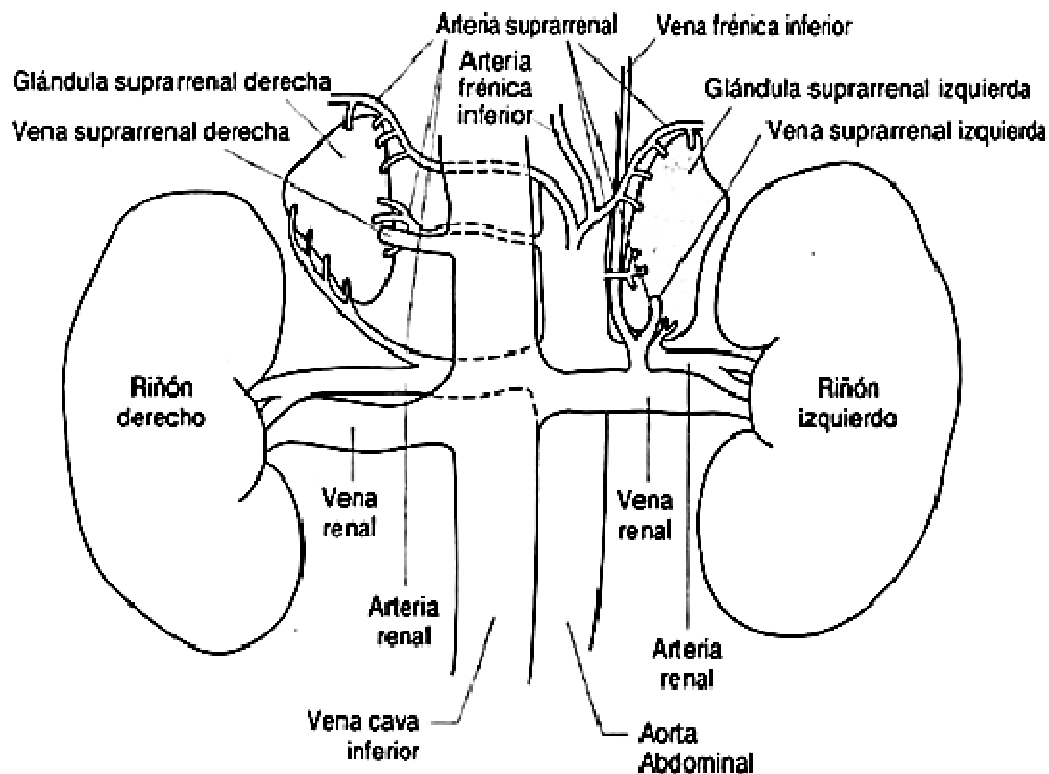


Figura 10. Localización y suministro sanguíneo de las glándulas adrenales (Toma de Greenspan, 1999).

Corteza adrenal

La corteza adrenal produce hormonas esteroides indispensables para la vida. La ausencia total de las hormonas adrenocorticales causa la muerte por deshidratación y desequilibrios electrolíticos (Tortora, 2000).

Se divide en tres zonas, cada una de las cuales secreta hormonas distintas (Fig. 11). La más externa, por debajo de la cápsula de tejido conectivo, está la zona glomerular cuyas células estrechamente apiñadas y dispuestas en grupos esféricos y columnas arqueadas, secretan mineralocorticoides; hormonas que

reciben el nombre por sus efectos en la homeostasis de los minerales sodio y potasio (Tortora, 2000).

La capa intermedia es la zona fascicular, la más gruesa de las tres, y consta de células dispuestas en cordones largos y rectos. Sus células secretan principalmente glucocorticoide, llamados así por su efecto en la homeostasis de la glucosa (Tortora, 2000).

Por último, las células de la capa interna, la zona reticular, en forma de cordones ramificados, sintetizan P_4 y andrógenos débiles, los cuales son esteroides con efectos masculinizantes, cuya cantidad varía con base en la especie estudiada (Tortora, 2000).

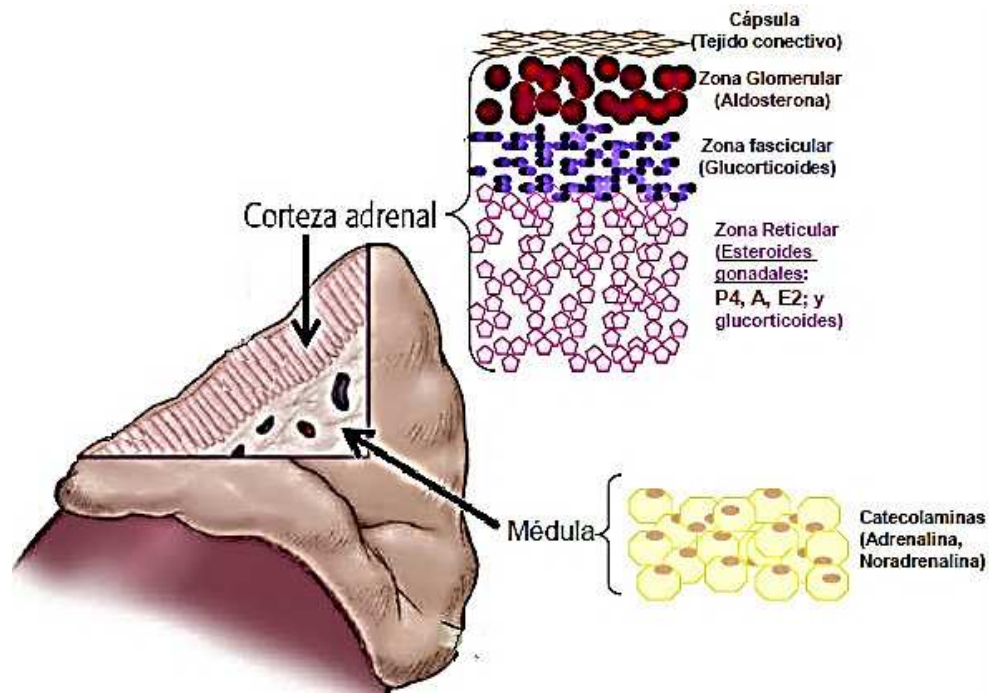


Figura 11. Histología de las glándulas adrenales (Modificada de Fox, 2003).



- **Mineralocorticoides**

Los mineralocorticoides participan en la regulación de la homeostasis del agua y electrólitos; en particular las concentraciones de los iones sodio y potasio. Aunque la corteza adrenal secreta al menos tres hormonas, casi el 95% de la actividad mineralocorticoide se debe a la aldosterona. Ésta actúa en los túbulos renales donde aumenta la reabsorción de los iones sodio. Tal reabsorción se acompaña de la correspondiente a los iones cloruro, iones bicarbonatos y agua. Al mismo tiempo, la aldosterona estimula la secreción de potasio en la orina, al igual que la de hidrogeniones; secreción de ácidos del cuerpo a que ayudan a prevenir la acidosis (Tortora, 2006).

- **Glucocorticoides**

Los glucocorticoides (cortisol (hidrocortisona), corticosterona y cortisona), son hormonas que regulan el metabolismo y la resistencia al estrés. De ellos, en el humano el cortisol es el más abundante y le corresponde casi 95% de la actividad glucocorticoide, mientras que, en los roedores es la corticosterona.

Médula adrenal

La médula adrenal consta de células cromafines productoras de catecolaminas, que rodean vasos sanguíneos de calibre relativamente grueso. Dichas células tienen innervación directa de neuronas preganglionales simpáticas y se desarrollan a partir del mismo tejido embrionario que todas las neuronas postganglionares simpáticas. El sistema nervioso autónomo regula directamente la actividad de las células cromafines, por lo que éstas pueden liberar con relativa prontitud (Tortora, 2000).



Las hormonas que secreta la médula adrenal son la adrenalina y la NA. Ambas catecolaminas son simpaticomiméticas, es decir, que sus efectos guardan similitud con los del sistema nervioso simpático; aumentan la frecuencia y fuerza de las contracciones cardíacas y, con ello, el gasto cardíaco y la presión arterial. También generan mayor flujo de sangre al corazón, hígado, músculo esquelético y tejido adiposo, dilatan las vías respiratorias e incrementan la concentración en la sangre de glucosa y ácidos grasos (Tortora, 2000).

Regulación de la secreción de la hormona adrenocorticotrópica

La disminución de la concentración de los glucocorticoides en la sangre, estimula la secreción de la hormona liberadora de la corticotropina (CRH). Ésta es un polipéptido de 41 aminoácidos (Ser-Glu-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Met-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Gln-Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Met-Glu-Ile-Ile-NH₂, (PM 4757.5) (Arimura, 2000), que es sintetizado principalmente en el núcleo paraventricular (PVN) y en el núcleo periventricular (Pva) del hipotálamo y también en los núcleos: supraóptico (SON), dorsomedial (DMN) y ventromedial (VMN) (Brown, 1994).

La unión de la CRH con sus receptores de la membrana plasmática de los corticotropos hipofisarios activan la adenil ciclasa e incrementa la concentración de AMPc y el flujo transmembranal de calcio, lo que resulta en la estimulación de la secreción de la ACTH (Arimura, 2000). La ACTH estimula la síntesis y secreción de los corticosteroides en la corteza adrenal; esteroides no sexuales (glucocorticoides y mineralocorticoides) y sexuales. Así mismo, los corticosteroides ejercen un mecanismo de retroalimentación inhibitoria sobre el hipotálamo y la hipófisis (Fig. 12) (Arimura, 2000; Brown, 1994; Fink, 2000; Fox, 2003; Halász, 2000; Levine, 2000).

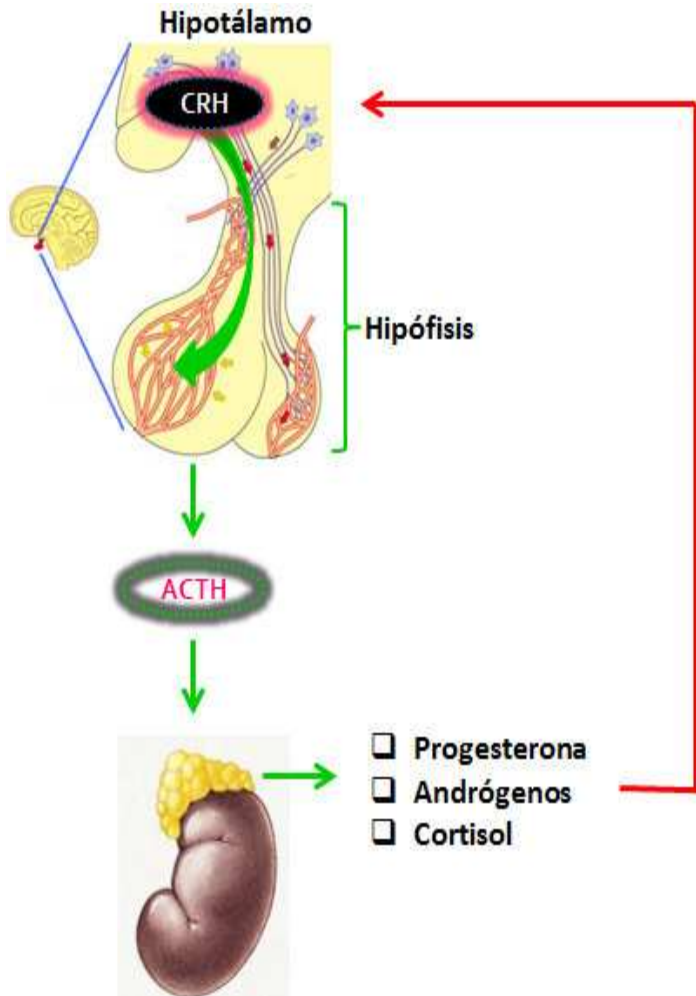


Figura 12. Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. El hipotálamo secreta la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la que a su vez estimula que las células corticotropas de la adenohipofisis liberen la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (Modificada de Berne y Levy, 1992).

Relación funcional entre los ovarios y las adrenales

Jacobs y Pepler en 1980, mostraron que la adrenalectomía bilateral a ratas hembra resulta en disminución del número de ovocitos liberados, cuantificados 30 días después de la cirugía. Este resultado supone que las adrenales estimulan la ovulación.

La adrenalectomía bilateral realizada a las 13:00 h en la etapa del Estro



resulta en disminución de la concentración sérica de P_4 e incremento en la de Testosterona y E_2 , al ser evaluada una hora después de la cirugía. Si a los animales con adrenalectomía bilateral se les extirpa el ovario izquierdo (ovario derecho *in situ*) se observa disminución en la concentración de P_4 y Testosterona, sin cambios en la concentración de E_2 . En cambio, si se les extirpa el ovario derecho (ovario izquierdo *in situ*) se presenta disminución en la concentración de P_4 , pero incremento en la concentración de Testosterona; mientras que la de E_2 no se altera. Estos resultados muestran que las adrenales en el día del Estro contribuyen de manera importante con concentraciones de P_4 a la circulación (Barco *et al.*, 2003).

Flores *et al.* 2008 y Meléndez, 2005, mostraron que los efectos de la adrenalectomía o la ovariectomía sobre la concentración de P_4 cambia según el día del ciclo estral en que se realicen estos tratamientos: La concentración de P_4 disminuye a la hora de extirpar ambas adrenales en cualquiera de los días del ciclo, lo que la llevó a plantear que estas glándulas secretan P_4 en todos los días del ciclo. En cambio, la falta de ambos ovarios en Diestro-1 disminuye la concentración de la hormona, en Diestro-2 no tiene efectos y en Proestro la aumenta, resultados que los llevaron a sugerir que los ovarios regulan la secreción de P_4 por parte de las adrenales. Esta regulación varía durante el ciclo estral: siendo estimulante en Diestro-1 e inhibitoria en Proestro.

La extirpación de la adrenal izquierda realizada en Proestro, disminuyó la concentración de P_4 , efecto que no se observó cuando se extirpó la adrenal del lado derecho. La extirpación del ovario derecho, realizada en Diestro-2 o Proestro resultó en el aumento de la concentración de dicha hormona. Los resultados de este estudio muestran que la contribución de las adrenales y los ovarios a la concentración sérica del esteroide cambia durante el ciclo estral y que la función secretora de las glándulas adrenales es regulada de manera inhibitoria por el ovario derecho (Meléndez, 2005).



Las adrenales participan en la regulación de la secreción de E_2 ; lo que depende de la etapa del ciclo estral en estudio. La extirpación de la adrenal izquierda en la etapa del Diestro-2 resultó en disminución en la concentración del esteroide respecto al del grupo con laparotomía. La adrenalectomía izquierda o bilateral en la etapa del Proestro resulta en un aumento en dicha hormona respecto a la de su grupo control (Flores *et al.*, 2008; Palafox, 2007).

Las adrenales regulan de manera inhibitoria la secreción de E_2 por parte del ovario derecho, mientras que solo en el día del Proestro, su participación sería estimulante sobre el ovario izquierdo (Palafox, 2007). Dicha regulación podría depender de la inervación vagal que reciben las adrenales (Parker *et al.*, 1993).

En los ovarios la secreción de testosterona por el ovario izquierdo varía en función del día del ciclo estral y es asimétrica; el ovario izquierdo secreta más testosterona que el derecho (Rodríguez, 2006).

Velasco (2005) concluye que en la etapa de Proestro las glándulas adrenales participan de manera estimulante sobre los mecanismos que regulan la ovulación en la rata adulta, ya que en este día del ciclo el aporte principal de P_4 proviene de las glándulas adrenales (Flores *et al.*, 2008) y la ausencia de una o ambas repercute drásticamente en la liberación de gonadotropinas preovulatorias (LH).

Las adrenales son quienes aportan la mayor contracción de P_4 a la circulación en todos los días del ciclo estral (Flores *et al.*, 2008).

Serrano (2009), mostró que a las 24 horas de la adrenalectomía en el Diestro-1, los ovarios compensan la falta de las adrenales, lo cual resulta en una concentración normal de P_4 .



La adrenalectomía bilateral a las 13:00 h en el Diestro-2 no modifica la ovulación espontánea (Alanis *et al.*, 2010)

Asimetrías morfológicas y funcionales de los Ovario 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 *et al.*, 2003).

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

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

Desde el punto de vista funcional, el número de ovocitos que libera el ovario izquierdo de la rata es mayor que en el derecho (Domínguez *et al.*, 1988) y la



síntesis de hormonas esteroideas es diferente entre los ovarios, lo cual es más evidente cuando se eliminan otras fuentes de producción de hormonas esteroideas, como son las adrenales (Barco *et al.*, 2003; Cruz *et al.*, 2005; Flores *et al.*, 2006).

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

Al parecer no existe asimetría en la tasa de animales ovulantes o en el número de ovocitos liberados, en animales con ovariectomía unilateral realizada a las 09:00 horas en la etapa del Diestro-1 (Bonilla, 2011).

Las glándulas adrenales en los humanos y roedores presenta asimetría, la adrenal izquierda pesa más que la adrenal derecha (Gerendai *et al.*, 2001). En 1959 Halász y Szentágothai, mostraron que la adrenalectomía unilateral resultó en el aumento de tamaño de los núcleos de las neuronas del hipotálamo ventromedial, cuando se extirpa la adrenal contralateral núcleo hipotalámico, mientras que, los núcleos se encontraban reducidos cuando se extirpa la adrenal ipsilateral. La adrenalectomía induce cambios asimétricos en el hipotálamo, lo que resulta en el incremento de la actividad de la síntesis de proteínas en las neuronas del núcleo arcuato cuando se extirpa la adrenal contralateral (Gerendai y Halász, 1976).



Existe evidencia de que los órganos pares reciben distinta información nerviosa (Burden, 1978, 1980,1985; Gerendail y Halasz, 1997, Gerendai *et al.*, 1998; Gilbert *et al.*, 1980; Dees *et al.*, 1986; Kaninsto *et al.*, 1986; Kilen, 1999; Mitchel, 1988) y para explicar las diferencias en las capacidades secretoras de los órganos pares, se ha propuesto que las funciones de las adrenales y los ovarios son reguladas por las hormonas secretadas por la hipófisis, cuyas acciones son moduladas por la inervación que recibe la glándula (Dissen y Ojeda, 1999; Gerendai y Halász, 1997).

Inervación de las glándulas adrenales

La glándula adrenal recibe inervación preganglionar y postganglionar, las cuales modulan la acción de la ACTH sobre sus células (Roos *et al.*, 2004). En la médula, una mayor proporción de fibras nerviosas esplénicas son preganglionares y una pequeña proporción de nervios adrenales son postganglionares: los cuerpos celulares postganglionares están en los ganglios autonómicos T4 a T12 incluyendo el ganglio suprarrenal (Tóth *et al.*, 1997). Esto sugiere que la presencia de fibras nerviosas (sensoriales) aferentes desde la corteza adrenal y la médula de la adrenal pueden estar en la raíz del ganglio dorsal. Una pequeña proporción de los nervios aferentes tienen sus cuerpos celulares en el ganglio sensorial vagal (Beck, 1977; Guyton, 1994).

La inervación intrínseca llega a las células ganglionares de la médula que sintetizan NA, Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) (Delarue *et al.*, 2001), la sintetasa del óxido nitroso (NO) (Afework *et al.*, 1995) y neuropéptido Y (NPY). Sin embargo, éste último no está confinado a la médula (Renshaw y Hinson, 2001). Las células ganglionares intrínsecas localizadas en la médula se proyectan hacia la corteza (Parker *et al.*, 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 *et al.*, 2001; Mohamed *et al.*, 1988).

La inervación noradrenérgica influye primariamente en las células de la zona glomerular, posiblemente vía receptores β 1-adrenérgicos y dopaminérgicos (Tóth *et al.*, 1997). Las células secretoras de glucocorticoides son estimuladas por neuronas noradrenérgicas (Charlton, 1995; Delarue *et al.*, 2001). Dichas neuronas adrenérgicas están localizadas en la corteza en asociación con células corticales y los vasos sanguíneos (Parker *et al.*, 1993).

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

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



Justificación

La ovulación es regulada por señales hormonales que provienen del hipotálamo y la hipófisis. Así, la GnRH hipotalámica es secretada al sistema portal hipotalámico-hipofisiario y al llegar a las células gonadotropas de la adenohipófisis estimulan la secreción de FSH y LH. Ambas gonadotropinas son liberadas al torrente circulatorio y llegan a los ovarios donde estimulan la liberación de sus ovocitos.

La falta de adrenales resulta en disminución del número de ovocitos liberados cuando este parámetro se evalúa 30 días después de la cirugía, o bien se presenta disminución en la concentración sérica de P_4 cuando es evaluada una hora después del tratamiento experimental. Además, se ha mostrado que la presencia de una adrenal resulta en cambios en la concentración sérica de P_4 y E_2 , evaluada una hora después de la cirugía, que dependen de la etapa del ciclo estral de la rata en la que se realiza el estudio.

Con base en ello, nos interesó analizar si los cambios que se observan en la secreción de P_4 o E_2 en los animales con adrenalectomía uni o bilateral en cada etapa del ciclo estral, repercuten en la tasa de animales ovulantes y el número de ovocitos liberados que se observarían en el día del Estro vaginal inmediato a la cirugía. Por ello, se analizaron los efectos de la adrenalectomía unilateral o bilateral en cada etapa del ciclo estral de la rata adulta, sobre la tasa de animales ovulantes y el número de ovocitos liberados.



Hipótesis

Dado que la ovulación es regulada por las hormonas que provienen del hipotálamo y la hipófisis y que el número de ovocitos liberados es menor cuando se extirpan ambas adrenales, entonces, la extirpación de una adrenal afectará la ovulación en la etapa del Estro inmediato al día de la cirugía, lo que dependerá de la adrenal *in situ* y la etapa del ciclo estral en que se lleve a cabo el estudio.



Objetivo General

Analizar la participación de las glándulas adrenales a lo largo del ciclo estral sobre la ovulación de la rata adulta.

Objetivos Particulares

- ❑ Analizar los efectos de la adrenalectomía uni o bilateral realizada en cada etapa del ciclo estral de la rata adulta sobre la tasa de animales ovulantes y el número total de ovocitos liberados.

- ❑ Analizar si existen diferencias en la capacidad compensadora de cada adrenal.



Materiales y Métodos

Se utilizaron ratas hembras, adultas, vírgenes de tres meses de edad, de la cepa CIIZ-V, mantenidas en condiciones controladas de luz-obscuridad (luces encendidas de 05:00 a 19:00 h), con libre acceso al agua y al alimento (Purina rat chow). A los animales se les realizó el frotis vaginal diariamente y solo se utilizaron aquellos que presentaron al menos dos ciclos consecutivos de cuatro días de duración.

Diseño Experimentales

Grupo Testigo Absoluto: Ratas cíclicas intactas sacrificadas a las 13:00 h del día del Estro.

Diseño Experimentales

A las 13:00 h del día del Diestro-1, Diestro-2, Proestro o Estro, se realizaron los siguientes grupos experimentales (n=8):

Grupo con Anestesia: Con el fin de conocer los efectos provocados por la anestesia sobre la ovulación, los animales fueron anestesiados con éter durante 3 minutos, que es el tiempo necesario para la realización de los diferentes tratamientos.

Grupo con Laparotomía Ventral: Debido que la laparotomía (incisión ventral) es un paso obligado para realizar cualquiera de las cirugías, se analizaron los efectos de la laparotomía sobre la ovulación. Para ello a grupos de ratas 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 suturó la herida por planos.

Grupo con Adrenalectomía unilateral: A ratas en las mismas condiciones experimentales que el grupo con laparotomía se les extirpó la adrenal izquierda (Adx-I) o derecha (Adx-D).

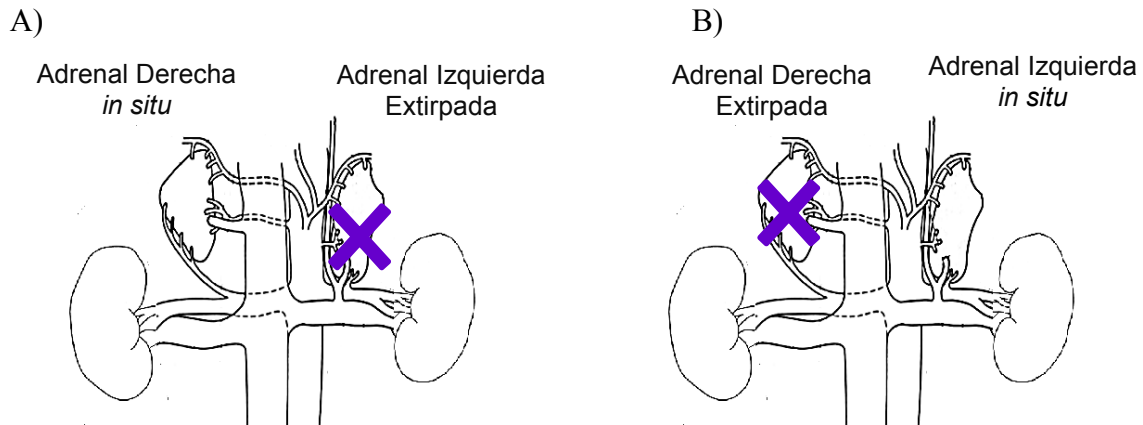


Figura 14. En el esquema A se muestra la extirpación de la adrenal izquierda (Adx-I) y queda la adrenal derecha *in situ*. En el esquema B permanece solo la adrenal izquierda *in situ*.

Grupo con Adrenalectomía bilateral: A un grupo de ratas en las mismas condiciones experimentales que el grupo con laparotomía, se les extirparon ambas adrenales (Adx-B).

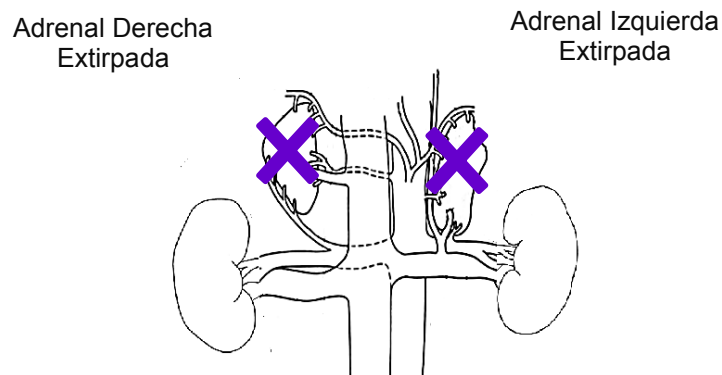


Figura 15. En el esquema se muestra la extirpación en donde el animal carece de ambas adrenales (Adx-B).



Procedimiento de autopsia

Después de haber realizado las cirugías, se realizó el monitoreo del ciclo estral por medio de frotis vaginales. Los animales fueron pesados y sacrificados por decapitación a las 13:00 h del Estro vaginal.

En los oviductos se verificó la presencia de ovocitos y se contaron con ayuda de un microscopio estereoscópico. Los resultados del número de ovocitos se expresaron como los correspondientes a cada ovario y como totales (los liberados por el ovario izquierdo más los del ovario derecho). Los resultados fueron expresados por la media \pm error estándar de la media (e.e.m.) de cada grupo experimental.

La tasa de animales ovulantes (TAO) fue definida como el número de animales que ovulan/número total de animales tratados.

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

Análisis estadístico

El número de ovocitos liberados fue analizado por la prueba de Kruskal-Wallis, seguida de la prueba "U" de Mann-Whitney. La TAO fue analizada por la prueba de probabilidad exacta de Fisher. El peso de los órganos (ovarios, útero y adrenales) y el peso corporal fueron analizados por la prueba t de Student. En todos los casos se consideraron como significativas aquellas diferencias en las cuales la probabilidad fue menor o igual al 5%.



Resultados

Todas las ratas del grupo intacto ovularon en el día del Estro vaginal. El promedio de ovocitos liberados por el ovario izquierdo fue de 7.3 ± 0.9 y por el ovario derecho 6.1 ± 0.6 , con un total de 13.4 ± 0.8 ovocitos liberados por ambos ovarios.

La laparotomía no modificó la tasa de animales ovulantes, el número de ovocitos liberados (Cuadro 1), ni el peso del útero, los ovarios y las adrenales (Cuadros 2-3) en comparación a lo observado en el grupo de animales intactos.

Cuadro 1: Tasa de animales ovulantes (TAO) y media \pm e.e.m. del número de ovocitos liberados en animales sometidos a laparotomía a las 13:00 h en cada etapa del ciclo estral y sacrificados a las 13:00 h en el día del Estro vaginal.

Etapa del ciclo estral	n	TAO	OI	TAO	OD	TAO	OI+OD
			No. de ovocitos		No. de ovocitos		No. de ovocitos
Intacto	8	8/8	7.3 ± 0.9	8/8	6.1 ± 0.6	8/8	13.4 ± 0.8
Diestro-1	8	8/8	7.6 ± 0.5	8/8	6.9 ± 0.6	8/8	14.5 ± 0.5
Diestro-2	8	7/8	6.6 ± 1.0	7/8	6.3 ± 0.2	7/8	12.9 ± 1.0
Proestro	8	8/8	7.9 ± 0.8	8/8	6.5 ± 0.4	8/8	14.4 ± 0.8
Estro	8	8/8	6.4 ± 0.5	8/8	6.3 ± 0.5	8/8	12.6 ± 0.5



Cuadro 2. Media \pm e.e.m. del peso relativo (mg/100 g de peso corporal) de cada ovario y adrenal de animales sometidos a laparotomía a las 13:00 h en cada etapa del ciclo estral y sacrificados a las 13:00 h en el día del Estro vaginal.

Etapa del ciclo estral	n	Peso Corporal	Masa Ovárica	Útero	Masa Adrenal
Intacto	8	264.8 \pm 7.1	25.4 \pm 3.0	115.4 \pm 5.6	17.9 \pm 0.7
Diestro-1	8	244.5 \pm 4.3	20.1 \pm 2.9	110.9 \pm 6.3	17.0 \pm 1.0
Diestro-2	8	240.1 \pm 10.0	30.2 \pm 4.8	122.8 \pm 10.5	16.7 \pm 2.0
Proestro	8	251.6 \pm 9.9	21.5 \pm 1.5	123.3 \pm 5.9	21.1 \pm 2.6
Estro	8	252.3 \pm 9.0	24.8 \pm 1.5	115.6 \pm 4.2	20.0 \pm 1.2

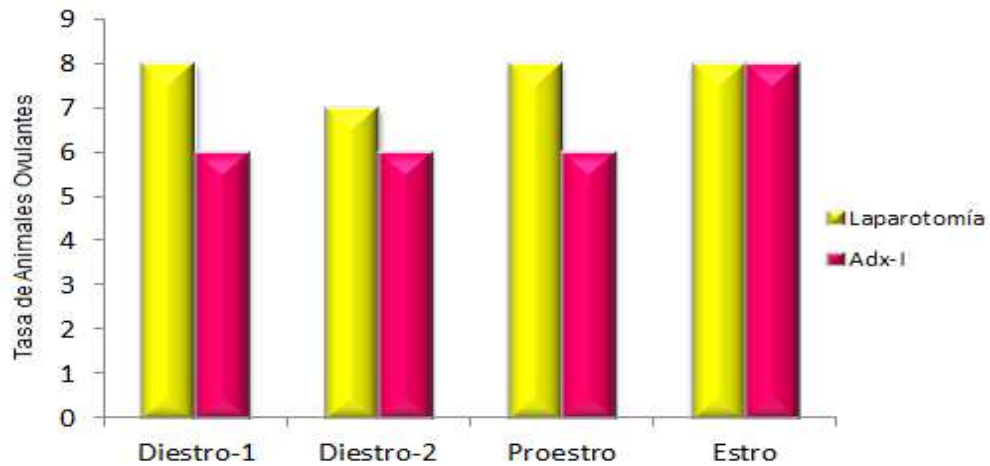
Cuadro 3. Media \pm e.e.m. del peso corporal (g), masa ovárica, masa adrenal y peso de útero (mg/100 g de peso corporal) de animales sometidos a laparotomía a las 13:00 h en cada una de las etapas del ciclo estral y sacrificados a las 13:00 h en el día del Estro vaginal.

Etapa del ciclo estral	n	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Intacto	8	14.8 \pm 3.3	10.6 \pm 0.6	8.8 \pm 0.6	9.0 \pm 0.6
Diestro-1	8	9.8 \pm 1.3	10.3 \pm 1.6	9.4 \pm 0.9	7.7 \pm 0.7
Diestro-2	8	14.8 \pm 2.7	15.3 \pm 2.2	9.0 \pm 0.9	7.7 \pm 1.4
Proestro	8	9.9 \pm 0.8	11.6 \pm 0.8	11.4 \pm 1.3	9.7 \pm 1.4
Estro	8	12.5 \pm 0.7	12.3 \pm 1.0	9.40 \pm 0.8	10.1 \pm 0.6

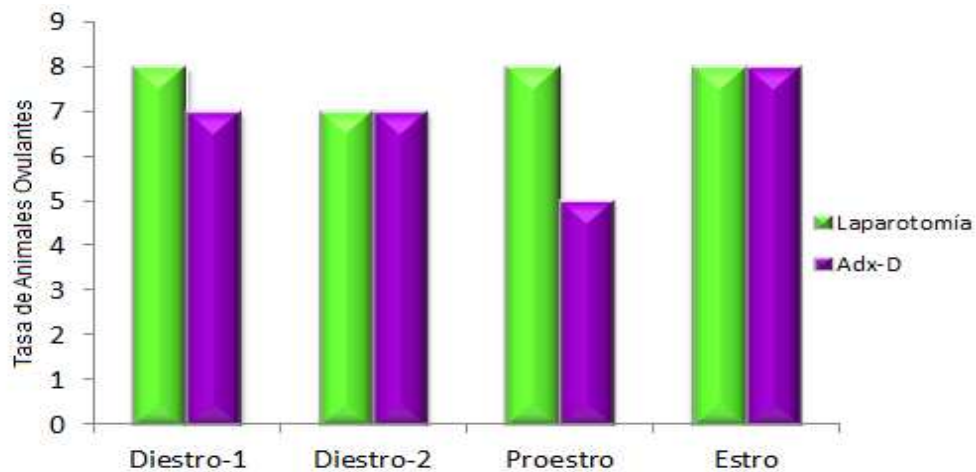


La adrenalectomía unilateral realizada en cada etapa del ciclo estral, no modificó la tasa de animales ovulantes, ni el número de ovocitos liberados en comparación al grupo de animales con laparotomía (Gráfica 1, A y B).

A)



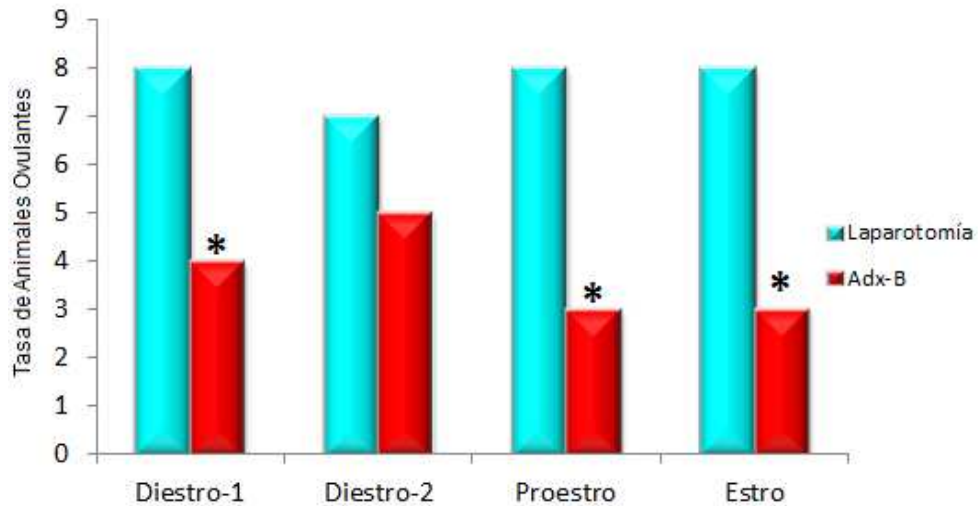
B)



Gráfica 1. Tasa de animales ovulantes por ambos ovarios en animales con adrenalectomía Izquierda (Adx-I) o derecha (Adx-D) en cada día del ciclo estral.

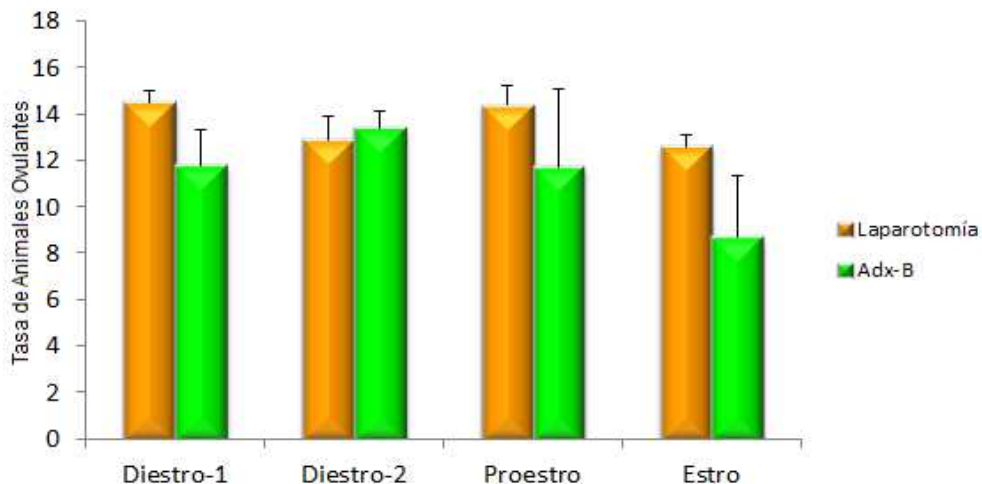


Los animales con adrenalectomía bilateral realizada en los días de Diestro-1, Proestro o Estro presentaron una menor tasa ovulatoria que los animales con Laparotomía (Gráfica 2).



Gráfica 2. Tasa de animales ovulantes por ambos ovarios en animales con Laparotomía o adrenalectomía bilateral (Adx-B) realizadas en cada día del ciclo estral, *p< 0.05 vs. Grupo con Laparotomía (Prueba de t de Student).

El número total de ovocitos liberados en los animales con adrenalectomía bilateral realizada en cada día del ciclo estral no mostró diferencias en comparación al grupo de animales con laparotomía. Esto sin importar que se observara una disminución en la tasa de animales ovulantes en los días de Diestro-1, Proestro o Estro (Gráfica 3).



Gráfica 3. Número total de ovocitos liberados en animales con Laparotomía o adrenalectomía bilateral (Adx-B) realizadas en cada día del ciclo estral (Prueba de t de Student).

En los animales con adrenalectomía bilateral realizada en el día del Diestro-1, el peso del útero fue mayor que el del grupo de animales con laparotomía (Cuadro 4). La adrenalectomía uni o bilateral, no modificó el peso corporal, de los ovarios y las adrenales (Cuadros 4-5), en comparación con lo registrado en los animales con laparotomía.



Cuadro 4. Media \pm e.e.m. del peso corporal (g), masa ovárica y peso de útero (mg/100 g de peso corporal) de animales sometidos a adrenalectomía realizada en el día del **Diestro-1** a las 13:00 h y sacrificados en el día del Estro vaginal.

Grupos	n	Peso Corporal	Masa Ovárica	Útero
Laparotomía	8	244.5 \pm 4.3	20.1 \pm 2.9	110.9 \pm 6.3
Adx-I	8	249.3 \pm 9.9	24.6 \pm 4.0	117.3 \pm 4.5
Adx-D	8	237.4 \pm 6.3	20.1 \pm 1.1	123.2 \pm 9.4
Adx-B	8	245.3 \pm 8.9	23.5 \pm 1.3	131.4 \pm 7.5♣

♣ p<0.05 vs. Grupo con laparotomía (Prueba U de Mann-Whitney). Adx-I = Adrenalectomía Izquierda, Adx-D = Adrenalectomía Derecha, Adx-B = Adrenalectomía Bilateral.

Cuadro 5. Media \pm e.e.m. del peso relativo (mg/100 g de peso corporal) de cada ovario y adrenal de animales sometidos a adrenalectomía realizada en el día del **Diestro-1** a las 13:00 h y sacrificados al Estro vaginal.

Grupos	n	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Adrenal Izquierda <i>in situ</i>	Adrenal Derecha <i>in situ</i>
Laparotomía	8	9.8 \pm 1.3	10.3 \pm 1.6	9.4 \pm 0.9	7.7 \pm 0.7
Adx-I	8	14.6 \pm 4.3	10.1 \pm 1.1	-----	10.3 \pm 1.4
Adx-D	8	9.1 \pm 1.0	11.1 \pm 1.5	10.0 \pm 0.8	-----
Adx-B	8	11.9 \pm 0.7	11.6 \pm 1.1	-----	-----

Adx-I = Adrenalectomía Izquierda, Adx-D = Adrenalectomía Derecha, Adx-B = Adrenalectomía Bilateral.



La adrenalectomía unilateral o bilateral realizada en el día del Diestro-2, no modificó la masa corporal, el peso de los ovarios, peso de útero y en el peso las adrenales (Cuadros 6-7), en comparación con la de los animales con laparotomía.

Cuadro 6. Media \pm e.e.m. del peso corporal (g), masa ovárica y peso de útero (mg/100 g de peso corporal) de animales sometidos a adrenalectomía realizada en el día del **Diestro-2** a las 13:00 h y sacrificados en el día del Estro vaginal.

Grupos	n	Peso Corporal	Masa Ovárica	Útero
Laparotomía	8	240.1 \pm 10.0	30.2 \pm 4.8	122.8 \pm 10.5
Adx-I	10	240.1 \pm 8.9	23.2 \pm 1.5	114.6 \pm 9.0
Adx-D	10	239.6 \pm 6.9	21.9 \pm 1.5	132.1 \pm 7.5
Adx-B	10	223.1 \pm 6.1	23.5 \pm 1.3	131.0 \pm 10.5

Adx-I = Adrenalectomía Izquierda, Adx-D = Adrenalectomía Derecha, Adx-B = Adrenalectomía Bilateral.

Cuadro 7. Media \pm e.e.m. del peso relativo (mg/100 g de peso corporal) de cada ovario y adrenal de animales sometidos a adrenalectomía realizada en el día del **Diestro-2** a las 13:00 h y sacrificados al Estro vaginal.

Grupos	n	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Adrenal Izquierda <i>in situ</i>	Adrenal Derecha <i>in situ</i>
Laparotomía	8	14.8 \pm 2.7	15.3 \pm 2.2	9.0 \pm 0.9	7.7 \pm 1.4
Adx-I	10	12.1 \pm 1.1	11.1 \pm 0.7	-----	9.5 \pm 1.4
Adx-D	10	11.1 \pm 1.0	10.8 \pm 0.9	7.6 \pm 1.0	-----
Adx-B	10	9.8 \pm 1.0	10.6 \pm 0.9	-----	-----

Adx-I = Adrenalectomía Izquierda, Adx-D = Adrenalectomía Derecha, Adx-B = Adrenalectomía Bilateral.



Los animales con adrenalectomía unilateral o bilateral realizadas en el día del Proestro, no mostraron cambios en el peso corporal, o el peso de ovarios, útero y adrenales (Cuadros 8-9), en comparación con la de los animales con laparotomía.

Cuadro 8. Media \pm e.e.m. del peso corporal (g), masa ovárica y peso de útero (mg/100 g de peso corporal) de animales sometidos a adrenalectomía realizada en el día del **Proestro** a las 13:00 h y sacrificados en el día del Estro vaginal.

Grupos	n	Peso Corporal	Masa Ovárica	Útero
Laparotomía	8	251.6 \pm 9.9	21.5 \pm 1.5	123.3 \pm 5.9
Adx-I	8	244.5 \pm 3.1	23.0 \pm 1.2	116.9 \pm 5.5
Adx-D	8	242.4 \pm 4.4	25.8 \pm 2.0	128.9 \pm 6.0
Adx-B	8	266.6 \pm 7.6	23.1 \pm 1.1	141.5 \pm 7.1

Adx-I = Adrenalectomía Izquierda, Adx-D = Adrenalectomía Derecha, Adx-B = Adrenalectomía Bilateral.

Cuadro 9. Media \pm e.e.m. del peso relativo (mg/100 g de peso corporal) de cada ovario y adrenal de animales sometidos a adrenalectomía realizada en el día del **Proestro** a las 13:00 h y sacrificados al Estro vaginal

Grupos	n	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Adrenal Izquierda <i>in situ</i>	Adrenal Derecha <i>in situ</i>
Laparotomía	8	9.9 \pm 0.8	11.6 \pm 0.8	11.4 \pm 1.3	9.7 \pm 1.4
Adx-I	8	11.5 \pm 1.0	11.5 \pm 0.6	-----	11.2 \pm 0.8
Adx-D	8	12.0 \pm 0.6	13.9 \pm 1.6	11.0 \pm 1.2	-----
Adx-B	8	11.9 \pm 1.0	11.3 \pm 0.6	-----	-----

Adx-I = Adrenalectomía Izquierda, Adx-D = Adrenalectomía Derecha, Adx-B = Adrenalectomía Bilateral.



La adrenalectomía unilateral o bilateral realizada en el día del Estro, no modificó la masa corporal, masa ovárica, peso de las adrenales (Cuadros 10-11), en comparación al grupo con laparotomía.

Cuadro 10. Media \pm e.e.m. del peso corporal (g), masa ovárica y peso de útero (mg/100 g de peso corporal) de animales sometidos a adrenalectomía realizada en el día del **Estro** a las 13:00 h y sacrificados en el día del Estro vaginal.

Grupos	n	Peso Corporal	Masa Ovárica	Útero
Laparotomía	8	252.3 \pm 9.0	24.8 \pm 1.5	115.6 \pm 4.2
Adx-I	8	243.5 \pm 5.3	23.0 \pm 2.2	125.6 \pm 5.5
Adx-D	8	225.8 \pm 5.1	33.4 \pm 4.5	133.1 \pm 8.2
Adx-B	8	241.3 \pm 8.7	23.4 \pm 1.5	139.5 \pm 15.2

Adx-I = Adrenalectomía Izquierda, Adx-D = Adrenalectomía Derecha, Adx-B = Adrenalectomía Bilateral.

El peso de la adrenal izquierda en animales con adrenalectomía derecha realizada en el día del Estro fue mayor en comparación con el grupo de animales con Laparotomía (Cuadro 11).

Cuadro 11. Media \pm e.e.m. del peso relativo (mg/100 g de peso corporal) de cada ovario y adrenal de animales sometidos a adrenalectomía realizada en el día del **Estro** a las 13:00 h y sacrificados al Estro vaginal.

Grupos	n	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Adrenal Izquierda <i>in situ</i>	Adrenal Derecha <i>in situ</i>
Laparotomía	8	12.5 \pm 0.7	12.3 \pm 1.0	9.4 \pm 0.8	10.1 \pm 0.6
Adx-I	8	11.9 \pm 1.6	11.1 \pm 1.2	-----	11.0 \pm 1.2
Adx-D	8	16.3 \pm 2.2	17.2 \pm 2.4	14.0 \pm 1.2*	-----
Adx-B	8	11.4 \pm 0.8	11.9 \pm 1.0	-----	-----

* $p < 0.05$ vs. Grupo con Laparotomía (Prueba de t de student). Adx-I = Adrenalectomía Izquierda, Adx-D = Adrenalectomía Derecha, Adx-B = Adrenalectomía Bilateral.



Discusión de Resultados

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que la falta de una o ambas adrenales resulta en una menor tasa ovulatoria, y que la respuesta varía en función del día del ciclo estral en que se tratan a los animales.

Según Pepler y Jacobs, 1976; Jacobs y Pepler, 1980; Velasco, 2005, la adrenalectomía bilateral resulta en el bloqueo de la ovulación espontánea. Otros estudios muestran que la participación de las adrenales en la regulación de la ovulación, varía durante el día del ciclo estral (Flores *et al.*, 2006). En el presente estudio, la adrenalectomía bilateral en el día del Diestro-1, resultó en una menor ovulación por el ovario derecho (tasa de animales ovulantes y número de ovocitos liberados). Según Pepler y Jacobs, (1980) la adrenalectomía resulta en el aumento de la secreción de ACTH, lo cual a su vez reduce la secreción de GnRH (Kalantaridou *et al.*, 2004). Es posible que la reducción en la secreción de GnRH explique el menor número de ovocitos liberados observado en nuestro estudio. Con base a estos resultados, sugerimos que en el día del Diestro-1, las adrenales participan en la regulación estimulante del desarrollo folicular del ovario derecho.

El decremento de la tasa de animales ovulantes en los animales con adrenalectomía bilateral realizada en el día del Proestro, concuerda con lo reportado por estudios de Velasco (2007). En el día del Proestro, el aporte principal de P_4 proviene de las glándulas adrenales (Flores *et al.*, 2008; Alanís *et al.*, 2009) y es posible que la menor concentración de P_4 no sea suficiente para estimular la secreción preovulatoria de LH (Mahesh y Brann, 1992), lo que se traduciría en un menor número de animales ovulantes (Velasco, 2007).

En el día del Estro, la adrenalectomía unilateral no modificó la tasa de



animales ovulantes, ni el número de ovocitos liberados. Sin embargo, la adrenalectomía bilateral resultó en una disminución de la tasa de animales ovulantes, lo cual podría explicarse por una menor secreción de FSH como respuesta a la menor secreción de GnRH, resultado del aumento de ACTH (Feder *et al.*, 1971).

La hipertrofia compensadora que presentó la adrenal izquierda ante la extirpación de la adrenal derecha, se atribuye a un incremento en la secreción de ACTH, pues al extirpar una adrenal los mecanismos “feedback” que regulan la secreción de hormonas adrenales e hipofisarias se pierden. Lo que estimula el crecimiento de la adrenal remanente hasta que la secreción de ACTH es restablecida (Dallman *et al.*, 1976).

El crecimiento compensatorio de la adrenal pudiera explicarse por una asimetría en la inervación que existe entre ambas adrenales, donde las neuronas hipotalámicas del lado opuesto a la adrenalectomía aumentan, mientras que del mismo lado de la adrenalectomía disminuye su tamaño (Halasz y Szentkgothai, 1959).

El hecho de que la adrenalectomía unilateral no modificó la ovulación (tasa de animales ovulantes y número de ovocitos liberados), supone que cada una de las adrenales es capaz de compensar la falta de una de ellas, independientemente de los posibles cambios en la secreción hormonal.

A partir de los resultados del presente estudio proponemos que no es necesaria la presencia de ambas adrenales para que la rata pueda ovular normalmente. La falta de una de ellas es compensada por la adrenal *in situ*.



Conclusiones

Con base en estos resultados, sugerimos que:

- 1) Ambas adrenales juegan un papel de tipo estimulante en el proceso de ovulación en los días de Diestro-1, Proestro y Estro,
- 2) que la falta de una adrenal es compensada por la adrenal *in situ* y,
- 3) que las adrenales no participan en el proceso de regulación de la ovulación en el día del Diestro-2.



Conclusiones

Con base en estos resultados, sugerimos que:

- 1) Ambas adrenales juegan un papel de tipo estimulante en el proceso de ovulación en los días de Diestro-1, Proestro y Estro,
- 2) que la falta de una adrenal es compensada por la adrenal *in situ* y,
- 3) que las adrenales no participan en el proceso de regulación de la ovulación en el día del Diestro-2.



Ciclo Estral de la Rata

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

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

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

En una rata cíclica de 4 días, el frotis vaginal muestra predominantemente leucocitos en los días de diestro. En el Proestro, el frotis se caracteriza por células epiteliales nucleadas, que cambian por la mañana del estro a células predominantemente cornificadas, células epiteliales escamosas y algunas células nucleadas (Kilen y Schwartz, 1999).

Durante los días del Estro, Diestro y la mañana del Proestro, las concentraciones plasmáticas de las gonadotropinas no presentan modificaciones significativas y son más bajas que las que se observan en la tarde del Proestro. Estas diferencias se explican por las acciones de regulación inhibitoria que ejercen los estrógenos y algunas hormonas proteicas, como la inhibina. Hacia el final de la



mañana del Proestro el aumento en la concentración de E_2 ejerce un efecto estimulante sobre la secreción de FSH y LH lo que da origen a un aumento brusco en la concentración de ambas hormonas; aumento que recibe el nombre de “pico preovulatorio de las gonadotropinas”. La concentración de FSH muestra un segundo <<pico>> de liberación en la noche del Proestro y mañana del Estro, que tiene la función de reclutar un conjunto de folículos ováricos en los que estimulan su crecimiento y maduración en el ciclo siguiente (Fig.14) (Domínguez, 1993; Freeman, 1994).

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

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

Los mecanismos neuroendócrinos que regulan la secreción de la LH está bajo el control de un ritmo circadiano y existe un “periodo crítico” que se presenta



entre la 14:00 y 16:00 hrs del Proestro. Este periodo puede ser alterado por factores externos (Kilen y Schwartz, 1999).

En la rata cíclica de 4 días, la concentración de estradiol aumenta de manera no significativa desde la tarde del día del Estro hasta la mañana del día del Proestro; momento en el cual comienza a aumentar y culmina con el “pico preovulatorio de estradiol” que antecede al “pico preovulatorio de las gonadotropinas”. El promedio de la concentración plasmática periférica de estradiol refleja el modelo encontrado en la vena ovárica (Figura 11) (Freeman, 1994).

La concentración de P_4 incrementa en la tarde del Diestro-1 hasta alcanzar su máxima concentración en la madrugada del Diestro-2. En la tarde del proestro se presenta el segundo incremento en la concentración de la hormona, todavía aún mayor que el primero, el cual proviene de las células de la granulosa del folículo preovulatorio. La concentración sérica de prolactina se mantiene baja durante Diestro-1, Diestro-2 y la mañana del Proestro, aumenta en la tarde del proestro y disminuye en las horas de la madrugada del Estro (Figura 14) (Feeman, 1994).

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

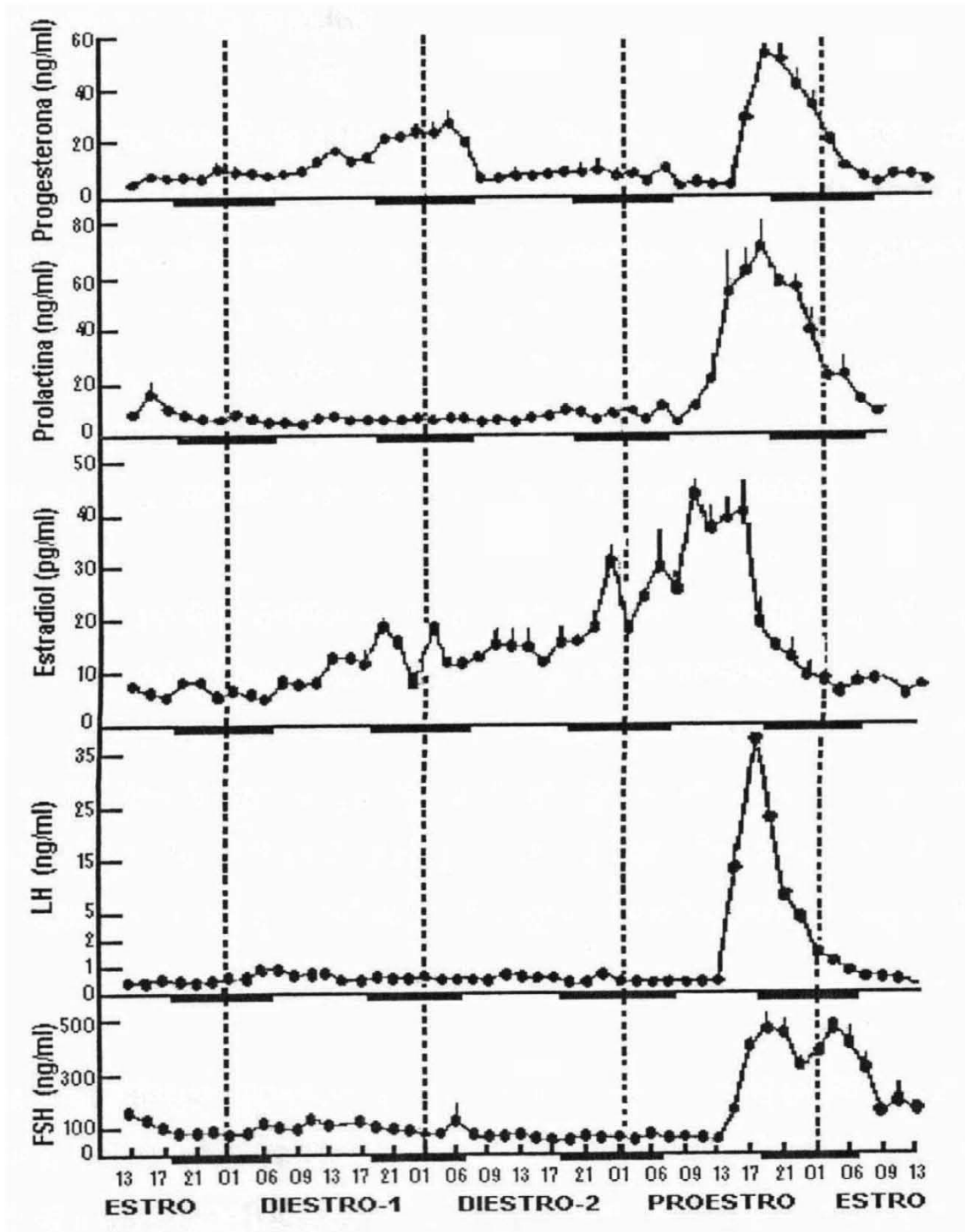


Figura 14. Concentración de progesterona, prolactina, estradiol, LH y FSH obtenido del plasma periférico cada 2 horas de intervalo en cada día del ciclo estral de la rata. Cada punto representa la media \pm e.e.m. de la concentración de hormona de 5 a 6 ratas. Las barras negras representan las horas de oscuridad en el que se encuentran los animales (18:00 – 06:00 h) (Tomada de Freeman, 1994).



Participación en foros y congresos



La Sociedad Mexicana de Ciencias
Fisiológicas A.C.

Otorga la presente constancia a:



Universidad
de Guanajuato

Silva-Méndez CC, Ruiz-Callejas A, Serrano-Cordero AM, Velasco-Mirón J, Pimentel-
Martínez KA, Guzmán-Bárceñas MG, Everardo-Arévalo PM, Chavira-Ramírez R,
Flores-Ramírez A, Domínguez-Casalá R

Por la presentación del trabajo:

EFEECTO REGULADOR DE LAS ADRENALES SOBRE LA CONCENTRACIÓN DE
PROGESTERONA, ESTRADIOL Y LA OVULACIÓN DE LA RATA ADULTA

En el marco del LIV Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas

10-14 de Septiembre, 2011. León, Guanajuato, México.

Dra. Carolina Escobar Briones
Presidenta

Dr. David Centurión Pacheco
Secretario



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
DIVISIÓN DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS
CARRERA DE BIOLOGÍA



VI FORO DE INVESTIGACIÓN ESCOLAR EN BIOLOGÍA

VII FORO DE INVESTIGACIÓN FORMATIVA, XXXV FORO DE INVESTIGACIÓN ESCOLAR, XXIX FORO DE SALIDAS TERMINALES

Otorgan la presente constancia a:

María Guadalupe Guzmán¹, Kenia Aneida Pimentel¹, Jacqueline Velasco², Angélica Flores²

Por la presentación del trabajo:

EFFECTOS DE LA ADRENALECTOMÍA UNI O BILATERAL EN LOS DÍAS DEL DIESTRO-1, DIESTRO-2 O PROESTRO SOBRE LA OVULACIÓN

ATENTAMENTE

"Por mi raza hablará el espíritu"
13 de agosto de 2010

Q.F.B. Roberto Cruz González Meléndez
Jefe de la División de Ciencias Químico Biológicas

1 Alumno 2 Docente

Biól. Genaro Montaña Arias
Jefe de la Carrera de Biología



Bibliografía

- ▣ **Afework M, Ralevic, Burnstock G.** (1995). The intra-adrenal distribution of intrinsic and extrinsic nitrergic nerve fibres in the rat. *Neurosci Lett*, 190 (2): 109-112.

- ▣ **Alanis MC.** (2010). Participación de la Inervación vagal en la regulación de la secreción de progesterona por los ovarios y adrenales. Tesis para obtener el título de Bióloga. Carrera de Biología. FES Zaragoza, UNAM.

- ▣ **Arias P.** (2003). Endocrinología de la Reproducción. En: Bases fisiológicas de la práctica médica. Editores: MA Dvorkin y DP Cardinali. 13^a ed. Ed., Médica Panamericana. México, pp. 659-680.

- ▣ **Arimura A.** (2000). Hypothalamic Hormones. En: *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine*. Humana Press Inc. Totowa, New Jersey, pp. 41-58.

- ▣ **Ayala RY.** (2005). Crecimiento folicular en animales domésticos. México, pp.93-99.

- ▣ **Baravalle C, Salvetti, Mira GA, Lorent JA, Ortega HH,** (2007). The role of ACTH in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome in rats: hormonal profiles and ovarian morphology. *Physiol Pres.*, 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*, 21(3): 209-215.

- ▣ **Beck W.** (1977). Fisiología molecular, celular y sistemática. Publicaciones culturales, México, pp. 522-603.



- ❏ **Berne RM, Levy MN.** (1992). La corteza suprarrenal. En: Fisiología España. Mosby/Doym, capítulo 42, pp. 558-571.

- ❏ **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*, 124:103-111.

- ❏ **Bonilla RE.** (2009). Participación del Nervio vago en el día del Diestro-1 sobre la ovulación de la Rata Adulta. Servicio Social. Carrera de Biología. FES Zaragoza, UNAM.

- ❏ **Braird DT.** (1982). Hormonas reproductivas. En: Hormonas en la reproducción. CR Austin y RV Short. (Eds.) La Prensa Médica Mexicana. México, pp. 1-27.

- ❏ **Braw RH, Tsafiriri A.** (1980). Effect of PMSG on follicular atresia in the immature rat ovary. *J. Reprod. Fertil*, 59: 267-272.

- ❏ **Brown RE.** (1994). En: *Introduction to Neurobiology*. Cambridge University Press, Great Britain, pp. 19-55.

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

- ❏ **Burden H.** (1978). Ovarian innervations. En: Jones, *The vertebrate ovary. Comparative Biology*, Plenum Press, New York, pp. 615.

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

- ❏ **Burden HW.** (1985). The adrenergic innervation on mammalian ovaries. En: *Catecholamines as hormone regulator*. N Ben-Jonathan, JM Bahr, RI Weiner



(Eds), Raven Press New York, pp. 261-278.

- ▣ **Charli JL, Ponce G, Joseph-Bravo P** (1991). Los mecanismos de la actividad de las neuronas LHRH-érgicas hipotálamicas En: Tópicos Selectos de la Biología de la Reproducción, pp. 57-72.

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

- ▣ **Chávez R, Cruz ME, Dominguez 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. *Journal of Endocrinology*, 113: 397-401.

- ▣ **Chun SY, Billig H, Tilly JL, Furuta I, Tsafiriri A, Hsueh AJ.** (1994). Gonadotropin suppression of apoptosis in cultured preovulatory follicles: mediatory role of endogenous insulin-like growth factor I. *Endocrinology*, 135: 1845-1853.

- ▣ **Cory S.** (1995) Regulation of lymphocyte survival by the bcl-2 gene family. *Annu Rev Immunol*, 13: 513-543.

- ▣ **Coupland RE, Parker TL, Kesse WK, Mohamed AA.** (1989). The innervation of the adrenal gland. III. Vagal innervation. *J Anat.*, 163:173-181.

- ▣ **Cruz ME, Palafox MT, Rodríguez JO, Meléndez G, Barco AL, Chavira R, Flores A, Domínguez R.** (2005). Papel del sistema muscarínico en la regulación de estradiol durante el ciclo estral de la rata. XXX Reunión anual de la Academia de Investigación en Biología de la Reproducción, A.C. Publicado en



las Memorias de la Sociedad, pp. 1-11 Guanajuato, Gto.

- ▣ **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.

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

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

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

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

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

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

- ▣ **Domínguez R, Chávez R, Cruz ME.** (1991). La regulación del crecimiento y el



desarrollo del folículo ovárico. En: Tópicos selectos de Biología de la Reproducción, Miguel Ángel, Porrúa, México, pp. 162-192.

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

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

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

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

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

- ▣ **Espey LL.** (1999). Ovulation. En: *Encyclopedia of Reproduction.* E Knobil, JD Neill (Eds), Academic Press (Ed), United States of America, pp. 605-614.

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

- ▣ **Feder HH. Brown-Grant K, Corker CS.** (1971). Pre-ovulatory progesterone, the adrenal cortex and the 'critical period' for luteinizing hormone release in



rats. *Journal of Endocrinology* 50, 29-39.

- ❑ **Figueiredo HF, Dolgas C M, Herman JP.** (2002). Stress activation of cortex and hippocampus is modulated by sex and stage of estrus. *Endocrinol.*, 143: 2534-2540.

- ❑ **Fink G.** (2000). Neuroendocrine regulation of pituitary function. En: *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine*. Edit. 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. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 6:48.

- ❑ **Flores A, Morales L, Ulloa-Aguirrea, Domínguez R.** (1900). Acute changes in serum levels of luteinizing hormone, ovulation and follicular growth induced by stress, unilateral ovariectomy or mechanical stimulating of the ovarian pedicle at different states of the oestrous cycles of the rat. *Med Sci Res.*, 18:819-821.

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

- ❑ **Foghi A, Teerds KJ, van der Donk H, Moore DJ.** (1998). Induction of apoptosis in thecal/interstitial cells: action of transforming growth factor (TGF) alpha plus TGF beta on bcl-2 and interleukin-1 beta-converting enzyme. Banting and Best Department of Medical Research, University of Toronto, Canada. *J Endocrinol.*, 157 (3): 489-494.



- ▣ **Fox SI.** (2003). Fisiología Humana. Editorial McGraw-Hill Interamericana, España, pp. 678-688.

- ▣ **Freeman M.** (1994). The Neuroendocrine control of the ovarian cycle of the rat. En: The Physiology of Reproduction. 2^a ed, Raven Press, New York. Capítulo 46, pp. 613-647.

- ▣ **Gay VL, Tomacari RI.** (1974). Follicle-Stimulating hormone secretion in the female rat; cyclic release is dependent on circulating androgen. Science. 75-76.

- ▣ **Gerendai I, Banczerowski P, Halász B.** (2005). Functional significance of the innervation of the gonads. Endocrine, 28: 309-318.

- ▣ **Gerendai I, Halász B.** (1976). Hemigonadectomy-induced unilateral changes in the proteinsynthesizing activity of the rat hypothalamic arcuate nucleus. Neuroendocrinology, 21:311–337.

- ▣ **Gerendai I, Hálasz B.** (1997). Neuroendocrine asymmetry. Front Neuroendocrinol, 18:354-381.

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

- ▣ **Gerendai, Halász B.** (2001). Asymmetry of the Neuroendocrine System. News Physiol Sci. pp. 16:92-95.

- ▣ **Gilbert RF, Emson PC, Fahrenkrug J, Lee CM, Peenman E, Wass J.** (1980). Axonal transport of neuropeptides in the cervical vagus nerve of the rat. Journal of Neurochemistry, 34:108-113.



- ▣ **Greenspan FS, Gordon JS.** (1999). Endocrinología básica y clínica, 4ª. ed, Edit. El manual Moderno, pp. 361-365.

- ▣ **Guyton AC, Hall JE.** (1994). Tratado de Fisiología Médica. 10ª ed. Interamericana Mc Graw-Hill, México, pp. 100-110.

- ▣ **Halász B.** (2000). The hypothalamus as an endocrine organ. En: Neuroendocrinology in Physiology and Medicine. Edit. Human Press Inc. Totowa, New Jersey, United States of America, pp. 3-21.

- ▣ **Halász, B. y Szentagothai J.** (1959) Brain and Endocrine Function. Roy. Soc. London, 139:263-276.

- ▣ **Herrera E.** (1991). Bioquímica: Aspectos estructurales y vías metabólicas. Madrid, España, Ed, McGraw-Hill, 2a. ed., pp. 270, 278, 301.

- ▣ **Hinshelwood MM.** (1999). Steroidogenesis, overview En: Encyclopedia of Reproduction, Editores: Knobil E, NeillJD, Academic Press, USA, 4: 544-653.

- ▣ **Hsueh AJ, Billig II, Tsafiriri A.** (1994). Ovarian follicle atresia: a hormonally controlled apoptotic process. Endocrinology Rev, 15:707-272.

- ▣ **Hsueh AJ, Leo CP, Hsu SY.** (2000). Hormonology: a genomic perspective on hormonal research. Division of Reproductive Biology, Department of Obstetrics and Gynecology, Journal Endocrinology, 187: 333-138.

- ▣ **Hsueh, AJW, Erickson GF, Papkoff H.** (1983). Effect of diverse mammalian gonadotropins on estrogen and progesterone production by cultured rat granulosa cells. Arch Biochem Biophys 225: 505-511.

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



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

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

- ❑ **Kaninsto P, Ekblad E, HeH, Sjoberg NO, Stjernquist, Sundler F, Walles B.** (1986). Existence and coexistence of peptides in nerves of mammalian ovary and oviduct demonstrated by immunocytochemistry. *Histochemistry*, 6 (1): 25-34.

- ❑ **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*, 157:33-41.

- ❑ **Kezele P, Skinner MK.** (2003). Regulation of ovarian primordial follicle assembly and development by estrogen and progesterone: endocrine model of follicle assembly. *Endocrinology*, 144: 3329-3337.

- ❑ **Kilen SM, Schwartz NB.** (1999). Estrous Cycle. En: *Encyclopedia of Reproduction*. E. Knobil, JD Neill, Academic Press. USA, pp. 127-135.

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

- ❑ **Lara HE, McDonald JK, Ahmed CE, Ojeda SR.** (1991). Guanethidine-mediated destruction of ovarian sympathetic nerves disrupts ovarian development and function in rats. *Endocrinology*, 127: 2199-2209.

- ❑ **Levine JE.** (2000). The Hypothalamus as a major integrating center. En:



Neuroendocrinology in Physiology and Medicine. Editorial. Human Press Inc, Totowa, New Jersey, USA, pp. 75-93.

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

- ▣ **McGee EA, Hsueh AJ.** (2000). Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr. Rev.*, 21:200-214.

- ▣ **Meléndez RG.** (2005). Papel de las glándulas suprarrenales y los ovarios en la secreción de progesterona durante el ciclo estral de la rata. Tesis para obtener el título de Bióloga. Carrera de Biología. FES Zaragoza, UNAM.

- ▣ **Miller MA, Lavell LC.** (1979). Hormonas. En: *Manual de Anatomía y Fisiología*. 2ª ed. La Prensa Médica Mexicana. México, pp. 656-679.

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

- ▣ **Mohamed MA, Lavell LC.** (1988). The innervations of the adrenal gland. II. The source of spinal afferent nerve fibre to the guinea pig adrenal gland. *Journal of anatomy*, 160: 51-80.

- ▣ **O'Malley BW, Strott CA.** (2001). Hormonas esteroides: metabolismo y mecanismos de acción. En: *Endocrinología de la reproducción*. 4ª ed., Editores: Yen SSC, Jaffé RB, Barbieri RL Ed. Medica-Panamericana. Argentina, capítulo 4; 122-141.

- ▣ **Palafox T.** (2007). Un estudio de las interacciones funcionales de las adrenales y la secreción de estrógenos por parte de los ovarios. Tesis para obtener el título de Bióloga. Carrera de Biología. FES Zaragoza, UNAM.



- ▣ **Parborell F, Irusta G, Tesone M.** (2005). Inhibition of cytochrome P-450 C17 enzyme by a GnRH agonist in ovarian follicles from gonadotropin-stimulated rats. Instituto de Biología y Medicina Experimental-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas; and ²Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

- ▣ **Parborell F, Pecci A, Gonzalez O, Vitale A, Tesone M.** (2002). Effects of a gonadotropin-releasing hormone agonist on rat ovarian follicle apoptosis: regulation by EGF and the expression of Bcl-2-related genes. *Biol Reprod.*, 67: 481–486.

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

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

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

- ▣ **Rodríguez JO,** (2006). Efectos de la hemiovalectomía y la adrenalectomía durante el ciclo estral de la rata sobre la concentración sérica de testosterona. Tesis para obtener el título de Biólogo. Carrera de Biología. FES Zaragoza, UNAM.

- ▣ **Ross Mh, Kate GI, Paulina W.** (2004). *Histología. Texto y Atlas de Color con Biología Celular y Molecular* 4^a ed., Médica Panamericana. Argentina, pp. 644-655, 728-744.

- ▣ **Schwartz N.** (2000). Neuroendocrine regulation of reproductive cyclicity. En:



Neuroendocrinology in Physiology and Medicine. Editores; M. Conn y M. Freeman. Humana Press. USA, 135-145.

- ▣ **Serrano CAM.** (2009). Efectos de la sección del Nervio Ovárico Superior sobre la concentración sérica de progesterona en animales. Tesis para obtener el título de Bióloga. Carrera de Biología. FES Zaragoza, UNAM.

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

- ▣ **Tepanainwn JS, Tilly JL, Vihko KK, Shusueh AJ,** (1993). Hormonal control of apoptotic cell death in the testis: gonadotropins and androgens as testicular cell survival factors. *Mol Endocrinol.*, 7: 643-650.

- ▣ **Tortora G.** (2006). Principios de Anatomía y Fisiología. Editorial. Médica Panamericana. México, pp. 320-325.

- ▣ **Tortora GJ.** (2000). Cuerpo Humano. Fundamentos de Anatomía y Fisiología. Porto Alegre, pp.205-212.

- ▣ **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.*, 36:534-545.

- ▣ **Tresguerres JA.** (1999). Fisiología Humana, 2ª. Ed., Ed. Mc Graw-Hill Interramericana. España, pp, 145-153, 178-180, 1021-1032.

- ▣ **Velasco MJ.** (2007). Efectos agudos de la sección del Nervio Ovárico Superior en el día del proestro en ratas con ovariectomía y 17- β estradiol. Tesis para obtener el título de Bióloga. Carrera de Biología. FES Zaragoza, UNAM.



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

- ▣ **Wyllie AH.** (1980). Glucocorticoid-induced tymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature*, 392: 555-556.

- ▣ **Yao HHC y Bahr J M.** (1999). Ovary overview. En: Encyclopedia of Reproduction. E Knobil, JD Neill (Eds). Academic Press, USA, 3: 590-597.

- ▣ **Yao S, Hang Z.** (1999). Encyclopedia of Reproduction, ovarian Hormones, Overview, University of Southern California. Vol. 3, pp.578-582.

- ▣ **Yen J.** (2001). Endocrinología de la Reproducción, Fisiología y Fisiopatología y manejo clínico, 4ª ed., Ed. Médica Panamericana. Argentina, pp. 40-50,179-181

- ▣ **Ying SY, Zhang Z.** (1999). Ovarian hormones. En: Encyclopedia of Reproduction. E Knobil, JD Neill (Eds). Academic Press, USA, pp. 578-582.