



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA DE BIOLOGÍA**

**CAMBIOS EN LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE PROGESTERONA
COMO RESULTADO DE LA SECCIÓN UNILATERAL DEL NERVIO VAGO Y LA
ADRENALECTOMÍA UNILATERAL EN LA TARDE DE CADA ETAPA DEL
CICLO ESTRAL**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

B I Ó L O G O

P R E S E N T A:

ASCARY ALEXANDER VILLAVICENCIO GONZÁLEZ

**DIRECTORA DE TESIS
M. EN IBSh. ANGÉLICA FLORES RAMÍREZ**

Investigación realizada gracias al programa UNAM-DGAPA-PAPITT IN215513-3



MÉXICO, D.F.

17 de noviembre de 2015

**FES
ZARAGOZA**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"**

CARRERA DE BIOLOGÍA

**CAMBIOS EN LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE PROGESTERONA
COMO RESULTADO DE LA SECCIÓN UNILATERAL DEL NERVIO VAGO Y LA
ADRENALECTOMÍA UNILATERAL EN LA TARDE DE CADA ETAPA DEL
CICLO ESTRAL**

Tesis presentada por: Ascary Alexander Villavicencio González

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**



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

“ZARAGOZA”

DIRECCIÓN

JEFE DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
PRESENTE.

Comunico a usted que el alumno **VILLAVICENCIO GONZÁLEZ ASCARY ALEXANDER**, con número de cuenta **307298375**, de la carrera de Biología, se le ha fijado el día **17 de noviembre de 2015** a las **17:00 hrs.**, para presentar examen profesional, el cual tendrá lugar en esta Facultad con el siguiente jurado:

PRESIDENTE Dra. MARÍA ESTHER CRUZ BELTRÁN

VOCAL M. en IBSH. ANGÉLICA FLORES RAMÍREZ

SECRETARIO Dra. PATRICIA ROSAS SAUCEDO

SUPLENTE Dra. MARÍA ELENA AYALA ESCOBAR

SUPLENTE Dra. LETICIA MORALES LEDESMA

[Handwritten signatures of the jury members]

El título de la tesis que presenta es: **Cambios en las Concentraciones Séricas de Progesterona como Resultado de la Sección Unilateral del Nervio Vago y la Adrenalectomía Unilateral en la Tarde de Cada Etapa del Ciclo Estral.**

Opción de titulación: Tesis.

Agradeceré por anticipado su aceptación y hago propia la ocasión para saludarle.

ATENTAMENTE
“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”
México, D.F. a 08 de noviembre de 2015

DR. VÍCTOR MANUEL MENDOZA NÚÑEZ
DIRECTOR

ZARAGOZA
DIRECCION

RECIBÍ
OFICINA DE EXÁMENES
PROFESIONALES Y DE GRADO

VO. BO.
M. en C. ARMANDO CERVANTES SANDOVAL
JEFE DE CARRERA

A mi padre y a mi madre, sabiendo que la vida no me alcanza para devolverles lo que me han enseñado. No necesité nada para tenerlo todo con ustedes.

A mi abuela Luisa y mi tía Patricia, el valor de su cariño y amor incondicional jamás terminará.

A mi tío Tomás, el mejor ejemplo de perseverancia.

A la Maestra Angélica, porque a pesar mi trayectoria académica, confió en mí. Por darme la oportunidad a través de su conocimiento y amistad, de saber y disfrutar mi verdadero camino.

A Daniela, por tu tiempo invertido en mi aprendizaje. Tus correcciones, regaños y valiosa ayuda hicieron posible este trabajo

A Camilo, que sin saberlo tiene mi mayor respeto y admiración.

A Nayeli, mi amiga y mi apoyo durante la realización de mi tesis. Su cocina exótica mantenía mi estado de alerta.

A los MVZ Adriana Altamirano y Román Hernández, por su apoyo en la producción y mantenimiento de todos los animales necesarios para la realización de este proyecto.

Al doctor y las doctoras responsables de la UIBR: Roberto Domínguez, María Elena Ayala, María Esther Cruz, Leticia Morales, Patricia Rosas y Juana Monroy. Siempre ayudando a mi formación.

A mi abuelo, el tiempo y los recuerdos en algún lugar y algún momento nos volverán a encontrar. Tus palabras jamás las olvidé; para mí, eres eterno.

Contenido

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEÓRICO	5
1. LAS GLÁNDULAS ADRENALES	5
1.1. CORTEZA	7
1.1.2. Zona Glomerular	8
1.1.2.1. Sistema Renina Angiotensina.....	9
1.1.3. Zona Fascicular	12
1.1.4. Zona Reticular	14
1.2. MÉDULA ADRENAL.....	16
2. ESTEROIDOGÉNESIS ADRENAL	20
2.1. COLESTEROL.....	20
2.2. MEVALONATO	23
2.3. FARNESIL PIROFOSFATO PRECURSOR DEL ESCUALENO	26
2.4. LANOSTEROL PRECURSOR DEL COLESTEROL.....	29
2.5. LAS LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD Y LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD	32
2.6. RECEPTORES SCAVENGER CLASE B TIPO 1.....	37
2.7. TRANSPORTE INTRACELULAR DE COLESTEROL	42
3. PRODUCCIÓN DE HORMONAS ESTEROIDES ADRENALES	51
3.1. PREGNENOLONA	51
3.2. PROGESTERONA, CORTICOSTERONA Y ALDOSTERONA	55
3.3. TESTOSTERONA Y ESTRADIOL.....	59
4. FUNCIÓN ADRENAL.....	61
4.1. CONTROL DE LAS FUNCIONES ADRENALES. EL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-ADRENAL.....	61
4.2. HIPOTÁLAMO	62
4.3. HIPÓFISIS	65
5. INTERACCIÓN FUNCIONAL ENTRE EL HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-ADRENAL	68
6. REGULACIÓN NEURAL DE LA ESTEROIDOGÉNESIS ADRENAL Y ESTEROIDOGÉNESIS NEURAL	70
6.1. NEUROESTEROIDES	74
JUSTIFICACIÓN	79
HIPÓTESIS	80
OBJETIVO GENERAL	81
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	81
MATERIALES Y MÉTODOS	82
RESULTADOS.....	85
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	91
CONCLUSIONES.....	104
BIBLIOGRAFÍA	105

Abreviaturas

1

17OH-P4: 17-hidroxiprogesterona

17-OHP5: 17-Hidroxipregnenolona

17 β HSD: 17-beta hidroxiesteroide
deshidrogenasa

3

3 β -HSD/I: 3-beta-hidroxiesteroide
deshidrogenasa isomerasa

A

ACAT: Acil CoA; Colesterol O-aciltransferasa

acetil CoA: Acetil Coenzima A

ACTH: Hormona Adenocorticotrópica

ADH: Hormona Antidiurética, Vasopresina

Adx: Adrenalectomía unilateral

AKAPs: Proteínas de anclaje a cinasas A

ANT: Transportador nucleótido Adenina

apoA-I: apolipoproteína-1

apoB-100: apolipoproteína B-100

AT1, AT2: Receptores a Angiotensina II

ATP: Adenosín Trifosfato

AVP: Arginina Vasopresina

C

cAMP: Adenín Monofosfato cíclico

CE: Ésteres de Colesterol

COX₂: Ciclooxygenasa-2

CRH: Hormona Liberadora de la Corticotropina

CRH-R1, CRH-R2: Receptores a la Hormona
Liberadora de la Corticotropina

CYP: enzima citocrómica

D

DGAT2: Acil CoA; diacilglicerol aciltransferasa 2

DHEA: Dehidroepiandrosterona

DOPA: Dehidroxifenilalanina

E

E₂: Estradiol, 63

ECA: enzima convertidora de Angiotensina

EGF: Factor de Crecimiento epidérmico

F

FAD: Flavín Adenin Dinucleótido

FC: Colesterol Libre

FFA: ácidos grasos libres

FNMT: Feniletanolamina-N-metiltransferasa

FSH: Hormona Foliculo Estimulante

G

GABA: ácido-gamma-aminobutírico

GC: Glucocorticoides

H

HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad

HMG CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA

HMG-CoA reductasa: mevalonato; NADP+
oxidorreductasa

HMG-CoA sintasa: 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA;
acetoacetil-CoA-liasa

HPA: eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal

HSL: Lipasa Hormonal Sensitiva

I

IDL: Lipoproteína de Densidad Intermedia

IGF-1: Factor de crecimiento semejante a la
Insulina

IL-1: Interleucina-1

IL-6: Interleucina 6

IMM: Membrana Interna Mitocondrial

L

LC: Locus Coeruleus

LDL: Lipoproteínas de Baja densidad

LH: Hormona Luteinizante

LIMP-II: Receptor integral de membrana
lisosomal

M

MAPK: proteínas cinasas activadas por mitógenos

MC2R: Receptor a Melanocortina tipo 2

MLN64: Proteína ganglionar metastásica 64

mRNA: Ácido Ribonucleico mensajero

MSH: Hormona Estimulante de los Melanocitos,

N

NA: Noradrenalina
NADP: Nicotinamida Dinucleótido Fosfato
NCS: Sistema Nervioso Central
NPC1 y NPC2: Proteína de la enfermedad de Niemann Pick tipo C 1 y 2
NPY: Neuropeptido Y
Null cells: Células Agranulares
Nv: Vagotomía Unilateral

O

OMM: Membrana Externa Mitocondrial

P

P₄: Progesterona
P450: Enzima microsómica con pico de absorbancia de 450 nm
P450c11 aldosintetasa, P450aldo, CYP11B2: Aldosterona sintasa, Corticosterona metil-oxidasa
P450c11, CYP11B1: 11-beta-hidroxilasa
P450c17, CYP17: 17 alfa-hidroxilasa/17,20 liasa
P450c21, CYP21A2: 21-hidroxilasa
P450scc, CYP11A1: Colesterol desmolasa
PAP: Proteína asociada a PBR
PBP: Proteína de unión a Pregnenolona
PBR: Receptores Benzodiazepínicos Periféricos
PEPCK: Fosfoenolpiruvato-carboxicinasa
PGE₂: Prostaglandina
PI: Pars Intermedia
PKC: Proteín cinasa
PL: Fosfolípidos
POMC: Proopiomelanocortina
PPD: Proximal Pars Distalis
PRL: Prolactina
PVN: Núcleo Paraventricular del Hipotálamo

R

RER: Retículo Endoplásmico Rugoso
RPD: Rostral Pars Distalis

S

SAP: Polipéptido Activador de la Esteroidogénesis
SBP: Bolsillo de unión a esteroides
SCP2: Proteína transportadora de Esteroides-2
SER: Retículo Endoplásmico Liso

SF1: Factor Esteroidogénico-1
SP: Sustancia P
SR-B1: Receptor scavenger clase B tipo 1
SREBP: Proteína de Unión al Elemento de Respuesta de Esteroides
StAR: Proteína Reguladora Aguda de la Esteroidogénesis
StarD: Proteína con Dominios asociados a la Proteína reguladora Aguda de la Esteroidogénesis

T

TA: Tensión Arterial
t-PA: Activador Tisular del Plasminógeno
TSH: Hormona Estimulante de la Tiroides
TSPO: Proteína de traslocación Mitocondrial

V

VDAC: Canal de aniones dependiente de voltaje
VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad

Resumen

Las hormonas esteroides desempeñan un papel fundamental en los mamíferos regulando funciones vitales como la homeostasis, la gametogénesis y por ende la aseguración de la función reproductiva. Estas hormonas son sintetizadas por diversos órganos entre los que destacan los ovarios, los testículos y las glándulas adrenales; aunque otros órganos y tejidos como el tejido adiposo, los huesos, el hígado fetal y las neuronas son capaces de sintetizar estas hormonas

Las glándulas adrenales sintetizan diversas hormonas en virtud de sus zonas corticales. La zona glomerular secreta hormonas mineralcorticoides, la zona fascicular glucocorticoides y la zona reticular esteroides de tipo sexual (cuyas hormonas dependen de la especie).

La capacidad secretora de las glándulas adrenales está en función de las señales provenientes del hipotálamo y la hipófisis mediante la Hormona o Factor liberador de corticotropina hipotalámica (**CRH**) y la Hormona adrenocorticotrópica (**ACTH**). Así también las adrenales son capaces de influir en la inhibición y liberación de la secreción de ACTH conformando así un eje conocido como eje hipotálamo-hipófisis-adrenal; este eje ha demostrado tener influencia sobre otros sistemas específicamente el gonadal.

También existen evidencias de que la inervación que reciben las adrenales modula la acción de la ACTH sobre la esteroidogénesis. Al respecto, se ha observado que la sección del Nervio vago en horarios definidos y a lo largo de cada etapa del ciclo estral de la rata, resulta en alteraciones en las concentraciones de progesterona en suero.

El objetivo del presente estudio fue analizar los efectos inmediatos que la información parasimpática ejerce sobre la función adrenal en la tarde en cada etapa del ciclo estral a través de la cuantificación de la concentración de progesterona en

suero. Para ello, a las 15:00 o 17:00 h en las etapas de Estro, Diestro-1, Diestro-2 o Proestro, a grupos de ratas hembras adultas de la cepa CIIZ-V, vírgenes, cíclicas, mantenidas en fotoperiodo controlado 14:10 (con luces encendidas de 05:00 a 19:00 h), con libre acceso al agua y al alimento se les realizó Vagotomías unilaterales (Nvx), Adrenalectomías unilaterales (Adx) o Vagotomías unilaterales seguidas de Adrenalectomías contralaterales a la vagotomía (Nvx+Adx); como grupos de comparación se utilizaron animales intactos o con laparotomía ventral. Los animales fueron sacrificados una hora después de la cirugía y en el suero se cuantificó la concentración de progesterona por Radioinmunoanálisis.

La laparotomía ventral, realizada en los diferentes días del ciclo estral y en ambos horarios, resultó en incremento en la concentración de progesterona respecto a la de los animales intactos. Los resultados de las Adx no evidencian un mayor aporte adrenal de progesterona en suero ya que éstas no difieren en comparación a las de los grupos con laparotomía ventral; salvo en la etapa de Estro a las 17:00 h donde la Adx disminuye las concentraciones del esteroide. Los animales con sección del nervio vago izquierdo (Nv-I) en Estro o Diestro-2 a las 15:00 h, o aquellos con la sección del Nervio vago derecho (Nv-D) en Diestro-2 a las 17:00 h presentaron aumento de las concentraciones de la hormona, en comparación con la obtenida en los grupos con laparotomía ventral correspondiente. La vagotomía izquierda seguida de la adrenalectomía derecha en Proestro a las 15:00 h resultó en menor concentración de progesterona en suero, mientras que el tratamiento contrario, Nv-D+Adx-D, lo hizo en la etapa de Diestro-2 a las 17:00h.

Los resultados permiten sugerir, en los horarios analizados, que las concentraciones de progesterona en suero no depende exclusivamente de las adrenales; salvo en el día de Estro donde es necesaria para eventos fisiológicos como el mantenimiento del estado de preñez ya que en esta etapa no existe un cuerpo lúteo que cumpla esta función. La vagotomía no selectiva no permite deducir si el nervio vago es un posible inhibidor o estimulante de la función adrenal, ya que la vagotomía total subdiafragmática realizada denerva la mayoría de los órganos

viscerales esteroideogénicos capaces de aportar progesterona. El nervio vago es un mediador de la respuesta al estrés al fungir como vía de comunicación con el sistema simpático-adrenal ya que induce en la mayoría de las etapas del ciclo estral, con la sola presencia de un solo tronco vagal y la adrenal contralateral, la misma respuesta que la sola vagotomía unilateral.

Introducción

Las hormonas esteroides regulan una gran cantidad de funciones básicas en el organismo; entre ellas la reproducción. Ésta es una de las funciones, y si no la más importante dentro de todos los organismos, ya que de ella depende la perpetuación de la misma especie, y para atender esta función vital las hormonas esteroides son sintetizadas desde órganos especializados (aunque potencialmente todas las células podrían hacerlo) denominados órganos endócrinos. Tradicionalmente, la vía establecida es que una vez sintetizada la hormona esteroide, ésta es vertida al sistema circulatorio para ejercer una función en células diana. Entre los órganos endócrinos se encuentran las glándulas adrenales ([Welsch, 2006](#)).

Las glándulas adrenales reciben información del sistema nervioso a través de fibras provenientes de los segmentos T7-T12 principalmente por medio de los nervios espláncnicos ([Parker y col., 1990; 1993; Tóth y col., 1997](#)).

El nervio vago también arriba a las adrenales penetrando en la cápsula e innervando toda la zona cortical e incluso la medular ([Dissen y Ojeda, 1999](#)). Existe evidencia que el nervio vago modifica las concentraciones de corticosterona sin afectar las concentraciones de ACTH ([Coupland y col., 1989; Dallman y col., 1977; Guzmán, 2011; Pilo y Sule, 2004](#)). Una vagotomía subdiafragmática a las 13:00 h modifica las concentraciones de progesterona, lo que depende de la etapa del ciclo estral ([Alanís, 2010](#)), pero se desconoce si esta respuesta se puede presentar a las 15:00 y 17:00 h del ciclo estral y si depende de la etapa en la que se realiza el análisis.

El objetivo del presente estudio fue analizar los efectos inmediatos que la información parasimpática ejerce sobre la función adrenal en la tarde en cada etapa del ciclo estral a través de la cuantificación de la concentración de progesterona en suero

Marco Teórico

1. Las Glándulas Adrenales

Cuadro 1. Aportaciones de trabajos realizados con adrenales en el ámbito de la endocrinología.

Autor o Autores	Año	Aportación
Mc Donald	1978	La extirpación de la médula no provocaba daños nocivos en la salud, cosa contraria a lo que sucedía con la extirpación de la corteza
Botella	1995	Descripción de las suprarrenales accesorias de Marchand con relación a la similitud embriológica adrenal-ovárica.
Casanueva y Vázquez	1995	Síndrome de Cushing relacionado con un aumento de corticosteroides.
Sadler y Langman	2007	La hiperplasia suprarrenal congénita causa reducción de hormonas esteroides y pseudohermafroditismo femenino

Las glándulas adrenales son glándulas endócrinas bilaterales de forma usualmente piramidal, aunque existe una dualidad morfológica: la glándula adrenal derecha usualmente es triangular, aplanada de adelante hacia atrás, mientras que, la glándula adrenal izquierda es más gruesa en sentido medial y adopta generalmente la forma de un “gorro frigio” (forma de casquete semilunar). Se encuentran localizadas anatómicamente en la parte posterosuperior del abdomen, debajo y delante del diafragma, en los polos superiores de los riñones y sobre la cara anterolateral de la parte superior de la columna lumbar ([Latarjet y Ruiz, 2008](#)).

Las adrenales son órganos esenciales para la vida ya que están involucradas en mecanismos de respuesta en diversos sistemas biológicos. En la rata hembra adulta pesan aproximadamente de 20-30 mg. Estructuralmente están divididas en tres partes: la cápsula, la corteza y la médula. La **cápsula** está formada de tejido conjuntivo grueso, vasos sanguíneos y nervios (Figura 1); y envuelve a la **corteza** que ocupa aproximadamente un 80% de la glándula madura. Esta corteza deriva del mesodermo, del mesenterio dorsal, donde un grupo de células migra alrededor de la quinta semana de vida fetal y constituye esta parte adrenal. Inmediatamente después de esta zona se encuentra la **médula**, la zona más central de la glándula adrenal, de carácter más nervioso que endócrino y que procede del ectodermo (Casanueva y Vázquez, 1995).

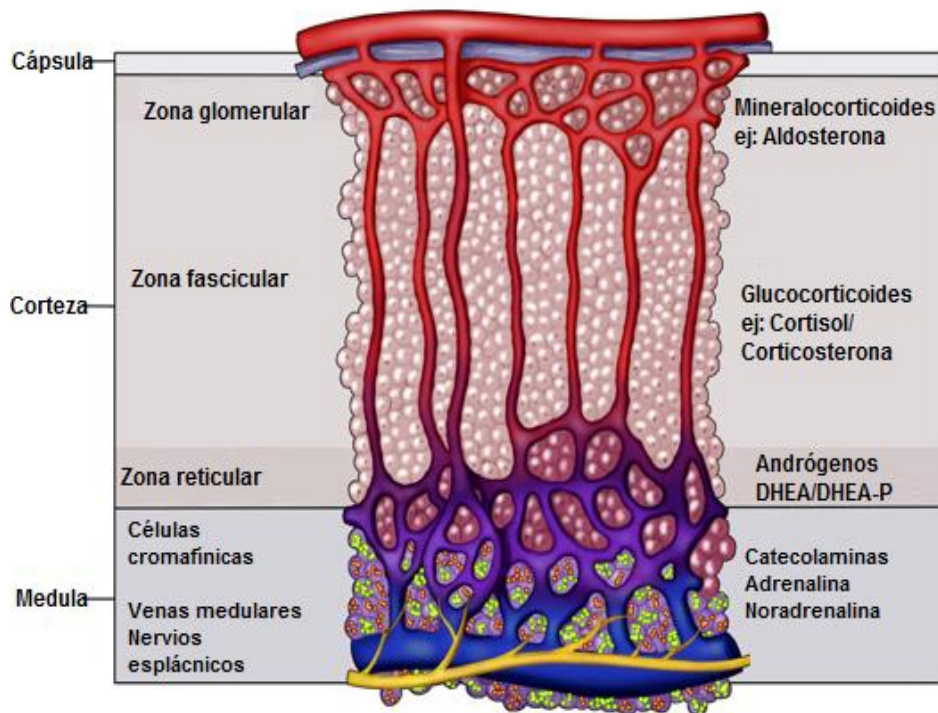


Figura 1. Esquema general representativo de la distribución de las arterias y vasos en la glándula adrenal (tomada de google <http://goo.gl/RVM21r> Consultada el 1 de enero de 2015).

1.1. Corteza

Cuadro 2. Principales aportaciones de trabajos realizados con corteza adrenal en el ámbito de la endocrinología clínica.

Autor o Autores	Año	Aportación
Sir Thomas Addison	1855	Descripción de la insuficiencia corticoadrenal (enfermedad de Addison).
Brown-Sequard	1856	La adrenalectomía producía muerte en el perro.
Smith	1923	La hipofisectomía originada una atrofia adrenal.
Stewart, Rogoff y Hartman	1927	Extracción con agua de compuestos obtenidos de las adrenales que conservaban con vida a mamíferos adrenalectomizados.
Swingle y Pfiffer	1930	La sustancia extraída de las adrenales y administrado en un <i>solvente de grasas</i> podía sustituir las funciones de la corteza adrenal.
Reichstein	1938	Síntesis de la desoxicorticosterona.
Sarett y su equipo de trabajo	1948	Síntesis de la cortisona.
Hench y Kendall	1949	Uso de la cortisona en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Esta área está formada por láminas de células separadas por vasos sinusoides que dependen de la alimentación de una arteria denominada arteria cortical (Vinson y col., 1984), y por la disposición de estos dos elementos Arnold en 1866, describió 3 zonas concéntricas en la corteza adrenal (Figura 2).

1.1.2. Zona Glomerular

La zona glomerular ocupa aproximadamente el 15% del volumen total cortical (Hadley, 2000), y está constituida por células pequeñas con escasos lípidos. Esta zona se encarga de sintetizar hormonas esteroides, de 21 carbonos con un grupo hidroxilo en el carbono 11, denominadas **Mineralocorticoides**; la **aldosterona**, principal representante de estas hormonas, es la única hormona que tiene un grupo aldehído unido al carbono 18 (Figura 3) (Horrobin, 1976).

Los Mineralocorticoides, como todas las hormonas adrenales, tienen funciones e importancia biológica relevante. La pérdida total de la secreción de éstas suele producir la muerte en un plazo aproximado de tres días a dos semanas, ya que sin ellas las concentraciones de iones potasio en el líquido extracelular se eleva de forma marcada, las concentraciones de sodio y de cloruro disminuyen, y el volumen total del líquido extracelular y el volumen sanguíneo se reducen mucho. El organismo presenta una disminución del gasto cardíaco que conduce a una situación de shock seguida de la muerte. Esto se ve reflejado por el efecto que estas hormonas tienen al potenciar la absorción de sodio (Na^+) y la excreción simultánea de potasio en las células del epitelio tubular; especialmente en el túbulo colector distal y en el conducto colector. Su principal representante, la Aldosterona ejerce casi el 90% de la actividad mineralocorticoide de la secreción corticoadrenal, aunque el Cortisol (en humanos) ejerce una actividad menor de tipo mineralocorticoide (Guyton, 1997).

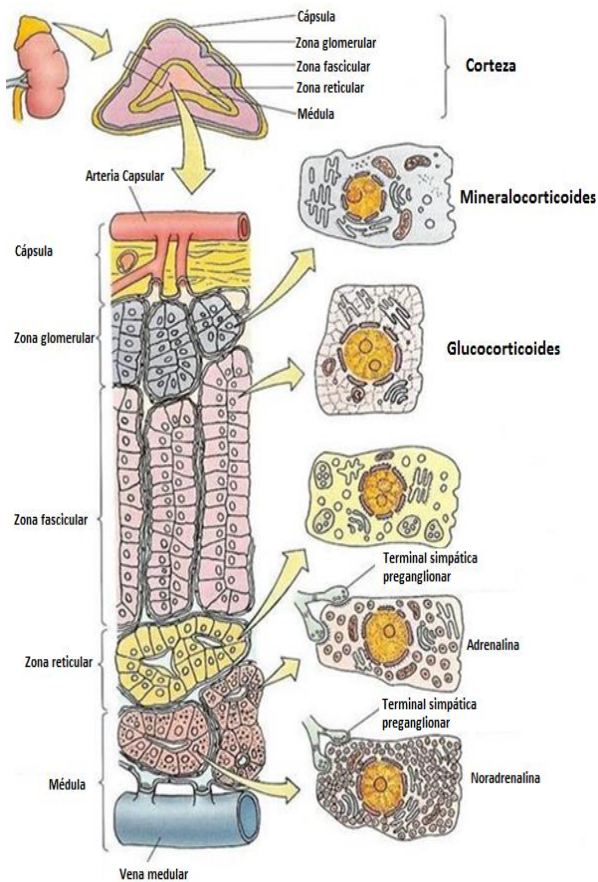


Figura 2. Esquema representativo de las distintas zonas de la glándula adrenal humana y la estructura celular de cada zona adrenal (Imagen tomada de google: <http://goo.gl/4J80WG> Consultada el 5 de enero de 2015).

1.1.2.1. Sistema Renina Angiotensina

La Aldosterona también forma parte de un sistema que regula la tensión arterial y la homeostasis de Na^+ y agua del organismo: el sistema **renina-angiotensina-aldosterona** (Figura 4) (Lüllmann y col., 2008). El sistema renina-angiotensina inicia con la acción de la renina sobre el **angiotensinógeno, que es una glucoproteína que se sintetiza en el hígado** (Lahera y col., 1985). Está formado por 14 aminoácidos y un residuo amino terminal. La producción de angiotensinógeno es estimulada por los glucocorticoides y estrógenos (Dvorkin y col., 2003).

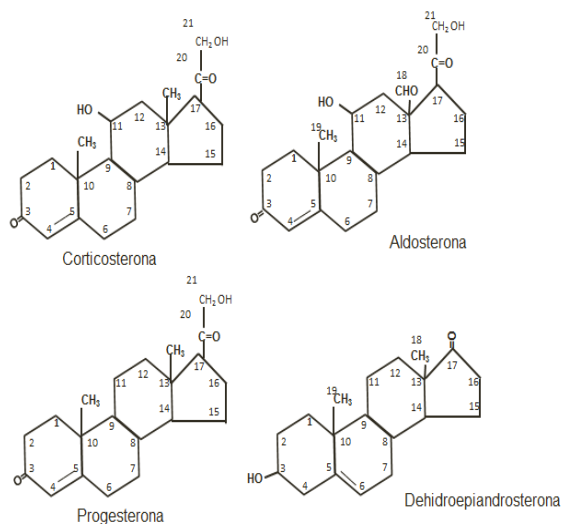


Figura 3. Esquema representativo de las estructuras químicas de las principales hormonas esteroides adrenales (corticosterona y dehidroepiandrosterona para la rata) (Conley y Bird, 1997; Horrobin, 1976).

La **renina**, secretada por las células yuxtaglomerulares del riñón, es una enzima proteolítica que procede de una molécula mayor; la **preprorenina**. En el retículo endoplásmico se desdobra la preprorenina, un péptido señal de 20 aminoácidos, y queda la glucoproteína **prorenina** con 381 aminoácidos que se almacena en los gránulos secretorios del aparato de Golgi. La conversión a renina se lleva a cabo mediante la acción de diversas peptidasas como la plasmina, la tonina, la calicreína, la elatasa, el activador tisular del plasminógeno (**t-PA**), la catepsina G y la enzima activadora de prorenina derivada del endotelio.

La acción de la renina sobre el angiotensinógeno genera un decapeptido inactivo, la angiotensina I, que tiene poca o casi nula actividad biológica, pero contiene la secuencia peptídica para todas las acciones del sistema renina-angiotensina. Ésa es convertida a angiotensina II por la **enzima convertidora (ECA)**; secretada por las células endoteliales de los pulmones, para tener actividad (Figura 4) (Dvorkin y col., 2003).

La ECA es una dipeptidil carboxipeptidasa cuyo principal sustrato es la angiotensina I, que se transforma en angiotensina II y bradicina, a la que inactiva. Existen dos formas enzimáticas: soluble y ligada a la membrana, la cual es más

común en esta última forma, y se inserta a la membrana mediante una región hidrófoba de 17 aminoácidos; cerca de la terminación carboxi (Dvorkin y col., 2003).

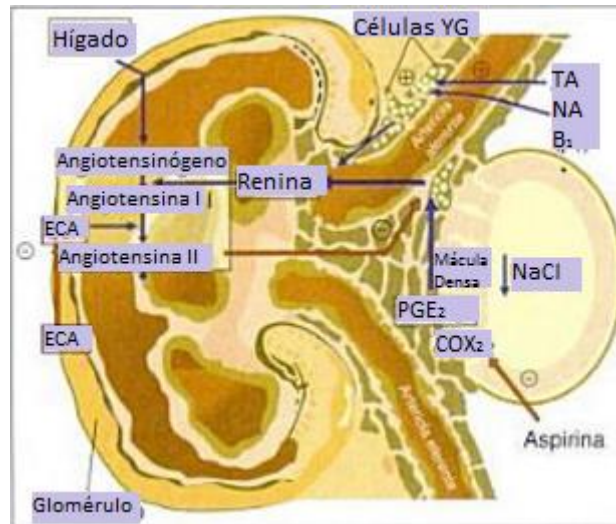


Figura 4. Esquema representativo de los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Enzima convertidora de angiotensina (**ECA**), Tensión Arterial (**TA**), Noradrenalina (**NA**), Prostaglandina (**PGE₂**), Ciclooxygenasa 2 (**COX₂**) (Modificada de Dvorkin y col., 2003).

Las acciones de la angiotensina II se llevan a cabo sobre el músculo liso vascular, la corteza adrenal, el riñón y el cerebro, desempeñando un papel importante sobre la regulación de la presión arterial y el balance de líquidos y electrolitos. Dentro de la función adrenal destaca que la angiotensina II actúa en forma directa sobre la zona glomerular para estimular la secreción de aldosterona (Dvorkin y col., 2003). Esto se produce a través de un aumento de la actividad desmolasa y de la conversión de la corticosterona en aldosterona. Estas acciones estimulan las actividades reabsortivas de iones de la angiotensina II para conservar el sodio (Wein y col., 2007).

Las acciones de la angiotensina II se ejercen a través de su unión a receptores específicos que son varios, pero los mejor conocidos son los AT1 y los AT2 (Figura 5). A nivel periférico, la Angiotensina II potencia la actividad del sistema

nervioso simpático a través de receptores AT1, lo que amplifica la acción vasoconstrictora de la angiotensina II al actuar a nivel presináptico mediante un aumento en la liberación de noradrenalina (NA), una reducción de su recaptación y un incremento de su biosíntesis.

A nivel central estimula la actividad del sistema nervioso simpático actuando sobre el núcleo preóptico, el órgano subfornical, el tallo cerebral, el órgano vasculoso de la lámina terminal, en las neuronas preganglionares de la médula rostral ventrolateral y de la columna intermediolateral, y dicha estimulación está mediada por un aumento del estrés oxidativo y una inhibición de la óxido nítrico-sintasa neural (Lahera y col., 1985).

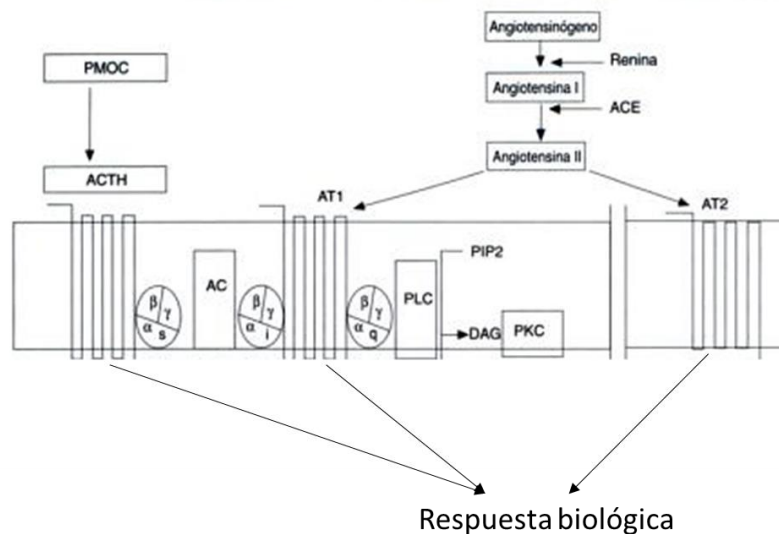


Figura 5. Mecanismo de acción de la Hormona Adenocorticotrópica (ACTH) y la angiotensina II a nivel de adrenales. Proopiomelanocortina (POMC), Enzima Convertidora (ACE), Receptor a Angiotensina (AT1/AT2), Fosfolipasa C (PLC), protein cinasa (PKC), Diacilglicerol (DAG), Fosfatidil inositol bifosfato (PIP2), Adenilatociclasa (AC) (Modificada de Sáez y Begeot, 1997).

1.1.3. Zona Fascicular

La zona fascicular se localiza por debajo de la glomerular y ocupa aproximadamente el 73-80% del volumen total de la corteza. Es una zona intermedia, ancha y está

compuesta por células poliédricas u ovoides organizadas en columnas radiales (Figura 1). Todas las células contienen inclusiones lipídicas y un Retículo Endoplásmico Liso (**SER**) bien desarrollado. Las mitocondrias de estas células poseen crestas tubulares y también hay lisosomas diseminados, el aparato de Golgi y el Retículo Endoplásmico Rugoso (**RER**) son relativamente pequeños o están poco desarrollados. La abundancia de espacios claros y redondeados que surgen como resultado de la desaparición de los lípidos durante la técnica histológica es la causa del aspecto “esponjoso” de esta zona (Welsch, 2006).

En esta zona se secretan hormonas **Glucocorticoides (GC)**, entre las cuales el **cortisol** (en humanos) es el representante principal (**corticosterona** en la rata). Los glucocorticoides tienen diversas funciones en interacción con las catecolaminas de la médula, y su principal relación es su síntesis y liberación en respuesta al estrés (Welsch, 2006).

La neoglucogénesis es la función más conocida de dichas hormonas (formación de carbohidratos a partir de las proteínas y de algunas otras sustancias) en el hígado, a través del incremento en el sustrato disponible y la estimulación de la liberación de aminoácidos glucogénicos desde los tejidos periféricos; como el músculo esquelético. Además, los GC activan en forma directa las principales enzimas gluconeogénicas hepáticas, como la glucosa-6-fosfatasa y la fosfoenolpiruvato carboxicinasa (**PEPCK**). El aumento de PEPCK es consecuencia de la activación de la transcripción génica de PEPCK por acción de los GC y mediada por los receptores a GC tipo II. Los efectos de otras hormonas gluconeogénicas, como al glucagón y la adrenalina (adrenal), no requieren el efecto de los GC (Yen y col., 2001).

Los GC viajan en el torrente sanguíneo unidos a proteínas en diverso grado. Así, la aldosterona apenas se fija a ellas, los andrógenos lo hacen moderadamente y los GC se fijan a ellas en un 95%. Para este caso, existe una α -globulina especial, sintetizada por el hígado y que puede ser estimulada por acción de los estrógenos, la **transcortina**. Esta globulina es de afinidad muy elevada y además de transportar los GC (especialmente cortisol) ejerce un efecto de equilibrio o “balance”; esto

porque como se sabe, la forma activa de las hormonas esteroides es cuando ellas se encuentran “libres”, es decir no se encuentran unidas a estas proteínas, y su forma inactiva evidentemente es cuando están unidas a ellas. Así, la transcortina actúa a manera de *buffer* que sirve para mantener las concentraciones de GC en forma libre (Horrobin, 1976).

1.1.4. Zona Reticular

La última zona de la corteza es la zona reticular y hasta hace poco la menos estudiada de las tres zonas corticales adrenales. Idelman en 1970 aseguraba que las células de la zona reticular jugaban un papel como elementos degenerativos de otras zonas de la corteza. Liddle en 1974, por el contrario, le da a esta zona un carácter propio, estudiándola como encargada de la secreción de hormonas sexuales (según él; andrógenos, estrógenos y progesterona). La morfología de esta zona estudiada por Rhodin en 1974 e influenciado por los trabajos de Penney y Brown en 1971, ya relacionaba al SER de estas células con la acumulación de sustancias esteroides (Blanco y col., 1976).

La zona reticular es la zona más interior de la corteza que está en contacto con las células cromafines de la médula adrenal. Las células de esta zona descritas por Blanco y su equipo de trabajo en 1976, para el ratón blanco, se describen de formas cuboides u ovals. La disposición arquitectónica de éstas es inespecífica, se distribuyen a modo de cordones y otras veces en acúmulos de células. Esta zona se halla irrigada por una gran cantidad de capilares sinusoides que marchan paralelos a los cordones de células o se disponen rodeando a los acúmulos celulares. La membrana plasmática de éstas presenta especializaciones en las zonas de contacto entre ellas; como desmosomas que las mantienen fijas en sus posiciones. Además, las células de esta zona presentaban prolongaciones de su membrana a modo de microvellosidades. El núcleo de las células es muy voluminoso, llega a medir de 5 a 7 μm de diámetro, delimitado por una membrana de numerosos poros nucleares y su forma varía de esférica a oval. El contenido

cromático se distribuye de forma poco regular dispuesto normalmente en gruesos grumos de fuerte densidad electrónica, que se localizan adosados a la envoltura nuclear dejando espacios. La cromatina restante no adosada se dispone como un fino granulado muy irregular y de escasa densidad electrónica (Blanco y col., 1976).

Las células de esta zona presentan numerosas mitocondrias de crestas digitiformes y con una matriz poco densa a los electrones. Además esta zona posee una gran rapidez de síntesis; por su disposición y constitución lipídica (Blanco y col., 1976).

Una característica importante de las células esteroidogénicas de las tres zonas, es la asociación de sus mitocondrias con el SER. Eso tiene una relevancia muy particular, y es que, de dicha asociación depende el transporte de pregnenolona de la mitocondria al SER para su conversión a las distintas hormonas esteroides. Esto es comprobado en las interrelaciones de las mitocondrias con el SER observadas en las células de Leydig de ratas; y que éstas poseen capacidad esteroidogénica (Desjardins y Ewing, 1993; Pozzi, 2001; Rosol y col., 2001; Russell y col., 1986).

Las células de la zona reticular sintetizan hormonas esteroides sexuales, pero también parte de la zona fascicular sintetiza una porción de andrógenos (Gaw y col., 2008). La irrigación sanguínea juega un papel importante, esto debido a que los vasos que penetran en la corteza a través de la cápsula irrigan las distintas zonas de la corteza formando plexos que no siguen una dirección lineal, sino que así como inervan una zona, retoman su origen confiriéndole la capacidad de que las hormonas sintetizadas en una zona sean tomadas y puedan encontrarse en zonas donde no se sintetizan normalmente (Vinson y col., 1984) (Figura 1). La zona reticular entonces sintetiza hormonas esteroides de carácter sexual, y aunque en la mayoría de los mamíferos estudiados sintetiza estas hormonas, no en todos sintetiza los mismos tipos de hormonas esteroides; esto debido a la presencia o no de ciertos citocromos denominados en conjunto como la familia de los citocromos P450 (Conley y Bird, 1997).

No se puede hablar de una hormona de carácter más importante que otra en esta zona, puesto que tanto la Dehidroepiandrosterona (DHEA) y la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP4), sintetizadas de manera general para casi todos los mamíferos en esta zona; y en la fascicular también, son importantes para ellos (Conley y Bird, 1997).

1.2. Médula adrenal

Cuadro 3. Principales aportaciones de trabajos con médula adrenal.

Autor o Autores	Año	Aportación
Vulpian	1856	Comprobó que la médula adrenal tomaba un tinte verdusco con el cloruro férrico, lo que indicaba la presencia de un grupo catecol (orto dihidroxibenceno).
Oliver y Shafer	1985	Informaron que la inyección de extractos de la médula adrenal producía hipertensión arterial.
Abel	1902	Cristalizó la hormona procedente de la médula adrenal y la denominó adrenalina .
Stolz y Dakin	1904	Sintetizaron la adrenalina y la identificaron químicamente.
Barger y Dale	1910	Descubrimiento de una segunda hormona medular adrenal, la noradrenalina

La médula (zona interna de la glándula adrenal), ocupa aproximadamente un 20% de la glándula madura y se encuentra en contigüidad a la corteza (Figura 1) (Brandan y col., 2010; Hadley ME, 2000; Ross-Pawlina, 2008). Para el caso de los mamíferos existen islotes de tejido similar al de la médula adrenal distribuidos por todo el cuerpo; como por ejemplo, en los paraganglios vecinos a los ganglios simpáticos, cerca de la bifurcación de las arterias carótidas, llamados glándulas carotídeas, que si bien no tienen actividad funcional en condiciones normales, se han registrado casos de invasión de los mismos por tumores con hipersecreción de hormonas medulares, denominadas catecolaminas (Mc Donald, 1978).

Zamora, Weber, Shipp y Bell estudiaron la médula suprarrenal de la vaca y encontraron, mediante el empleo de la reacción del yodato, que la zona “externa” secreta adrenalina, mientras que la “interna” elabora noradrenalina (NA); aunque se trata de una interpretación fisiológica (Mc Donald, 1978).

La médula tiene una multitud de células cromafines, así llamadas en razón de su afinidad al teñirse por las sales de cromo (Sánchez, 1987). Si bien los trabajos de extirpación de la médula revelan que no es necesaria para la vida, es evidente su participación en lo que algunos investigadores llaman “situaciones de urgencia” (reacción de lucha o huida) mediante una “oleada” de adrenalina. Cannon y sus seguidores con sus ideas sobre la respuesta rápida de cierto número de sistemas orgánicos llevaron a la evidencia, hoy sabida, de que los animales desprovistos de médula, si bien llevan una vida normal, son incapaces de movilizar rápidamente grandes reservas de carbohidratos (Mc Donald, 1978).

La porción medular es de origen neuroectodérmico. La particularidad de estas células a diferencia de las corticales, reside en que éstas pueden considerarse células nerviosas ganglionares modificadas, pues están inervadas por fibras colinérgicas preganglionares parasimpáticas y éstas pueden funcionar como postganglionares (Cuenca, 2008). Aunque su función también se ve influenciada por las células corticales que las rodean, tanto éstas como las neuronas simpáticas

comparten su origen embriológico, propiedades fisiológicas y farmacológicas. Por otra parte, las células cromafines tienen sobre las neuronas simpáticas postganglionares la ventaja de carecer de célula efectora, lo que permite estudiar los mecanismos implicados en el proceso de neurosecreción (Sánchez, 1987).

La estrecha relación de la médula y la corteza tiene gran importancia funcional; en determinadas condiciones las células cromafines se convertirán en **células simpáticas postganglionares** típicas. Esta conversión se imposibilita por la elevada presencia de GC liberados desde la corteza adyacente a la médula, puesto que la sangre que entra a la médula es de origen cortical y transporta elevadas concentraciones de GC. Estos GC promueven la síntesis de la enzima **feniletanolamina-N-metiltransferasa (FNMT)**, que cataliza la conversión de noradrenalina en adrenalina, así entonces se entiende que si el tejido medular estuviera aislado del cortical se produciría mayor cantidad de NA que de adrenalina. En estado de reposo, las células cromafines para el caso del hombre sintetizan de 75-80% de adrenalina y sólo un 20-25% de noradrenalina, a diferencia de los ganglios simpáticos donde la relación es de 85% NA y un 15% adrenalina (Cuenca, 2008).

Las células cromafines además, tienen en su interior gránulos de secreción que contienen ATP, diversas proteínas, encefalinas, β -endorfinas, y sobre todo las ya mencionadas catecolaminas (adrenalina y NA). Estas catecolaminas son mediadores importantes en la movilización rápida de carbohidratos y elevan tanto la glucemia como los niveles de ácidos grasos libres (**FFA** por sus siglas en inglés), y esta liberación de catecolaminas está bajo la estimulación de la inervación simpática que recibe esta área.

La síntesis de estas hormonas medulares comienza con la transformación de la tirosina, de la circulación, en dehidroxifenilalanina (**DOPA**); mediante la enzima mitocondrial tirosinhidroxilasa, en las neuronas adrenérgicas periféricas. La transformación de tirosina en DOPA es el paso más lento y por tanto el limitante en la síntesis de catecolaminas. A continuación, la DOPA se convierte en dopamina

que se almacena en los gránulos ya mencionados de cada célula, y dentro de estos es transformada en NA por efecto de la dopamina-hidroxilasa. Ésta, como se mencionó anteriormente, puede ser convertida en adrenalina por acción de la FNMT (Figura 6) (Miralles y De Leiva, 2001).

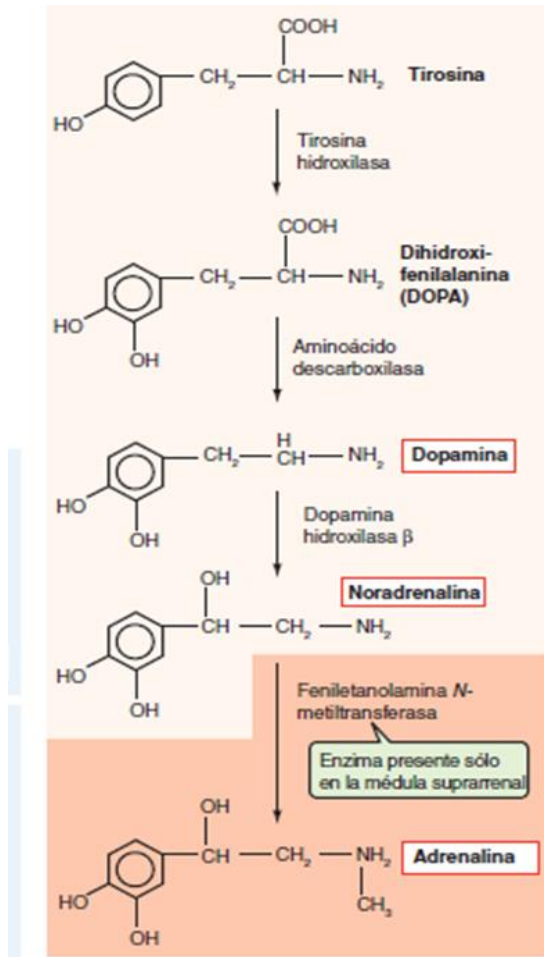


Figura 6. Esquema representativo de las distintas etapas de la síntesis de hormonas medulares (Modificada de Barret y col., 2010).

2. Esteroidogénesis Adrenal

En 1865, De Crecchio realizó la primera descripción anatomoclínica del pseudohermafroditismo por hiperplasia suprarrenal, lo que inevitablemente originó la pregunta obligada: ¿serían las llamadas suprarrenales órganos capaces de secretar sustancias esteroideas sexuales?

Casi 10 años antes ya había sido descrita la enfermedad de Addison, por el mismo Thomas Addison, pero ¿acaso existiría relación entre las adrenales y la reproducción? Numerosos reportes surgieron en años posteriores donde se hablaba de la estrecha relación entre estas glándulas y la reproducción; como el caso de Bongiovanni en 1961 donde describía déficit de **3 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa** (enzima importante en la síntesis hormonal adrenal) (Maldonado-Jiménez, 1998), los trabajos de Pepler y Jacobson en 1976 sobre los efectos de la adrenalectomía sobre la ovulación en ratas, las descripciones de la inervación de las glándulas adrenales por Kesse, Parker y Coupland en 1988 y numerosos trabajos posteriores.

2.1. Colesterol

El colesterol es el precursor de las hormonas esteroideas (Brandan y col., 2007).

Uno de los mensajeros químicos del sistema endócrino son las hormonas y dentro de éstas se encuentran las hormonas esteroideas (Yen y col., 2001). En el caso de los mamíferos existen básicamente 6 familias de hormonas esteroideas clasificadas con base en su estructura y función biológica: los progestágenos, los andrógenos, los estrógenos, los mineralocorticoides, los glucocorticoides y la vitamina D junto con sus metabolitos. Los ácidos biliares están relacionados estructuralmente con el colesterol y constituirían la séptima familia de esteroideas, y aunque las hormonas esteroideas proceden de las modificaciones al colesterol, las dos familias remanentes (vitamina D y ácidos biliares) y también las hormonas

esteroides están relacionadas estructuralmente con el núcleo y la cadena alifática de una molécula denominada colestano; un hidrocarburo original de los esteroides (Gennaro, 2003).

Las hormonas esteroideas son moléculas generalmente parecidas entre sí por su estructura (un esqueleto tetracíclico del **perhidrociclopenta [α] fenantreno** [Figura 7]), ya que todas proceden de una molécula común, el **colesterol** (Yen y col., 2001). Este puede provenir de la dieta o de la síntesis de *novo* en prácticamente todas las células humanas y es particularmente abundante en las estructuras mielinizadas del cerebro y del Sistema Nervioso Central (**SNC**), pero también está presente en pequeñas cantidades en la membrana interna de la mitocondria (Devlin, 2006).

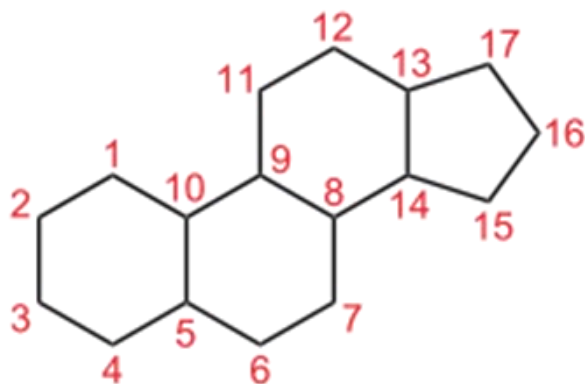


Figura 7. Esquema representativo de la estructura química del núcleo del esqueleto tetracíclico del perhidrociclopenta [α] fenantreno (Tomada de google <http://goo.gl/4lXy3s>, Consultada el 20 de febrero de 2015).

Este lípido es muy poco soluble en agua: el límite de solubilidad a 25 °C es aproximadamente 0,2 mg/100 mL (Devlin, 2006) y las concentraciones en suero oscilan entre 41 \pm 7 - 42 \pm 6 mg/dL en ratas macho; según lo reportado por Alarcón-Corredor y col. en 2000. El colesterol también es abundante en la bilis; para el caso del humano su concentración normal es de 390 mg/mL y sólo el 4% de éste se encuentra **esterificado** (algún ácido graso se encuentra unido mediante un enlace éster al grupo OH del carbono 3 del anillo A), de ahí entonces la importancia del

colesterol en numerosos procesos biológicos dentro de los que destaca la síntesis de hormonas esteroideas ([Devlin, 2006](#)).

El colesterol es un compuesto alicíclico (que es tanto alifático como cíclico) cuya estructura comprende 1) el núcleo tetracíclico del perhidrociclopenta [α] fenantreno con sus cuatro anillos fusionados, 2) un grupo hidroxilo en la posición C-3, 3) un centro insaturado entre los átomos de carbono 5 y 6, 4) una cadena hidrocarbonada ramificada de ocho carbonos unida al anillo D en la posición 17, 5) un grupo metilo (designado C-19) unido a la posición 10, y otro grupo metilo (designado C-18) unido a la posición 13 (Figura 8) ([Devlin, 2006](#)).

La subcategoría de las moléculas esteroideas forma parte de una extensa y diversa familia de compuestos químicos que reciben el nombre de **terpenos o isoprenoides** que son formados a partir de la polimerización de una unidad de **isopreno** de cinco carbonos (Figura 8). La síntesis del colesterol inicia con la conversión de fragmentos de Acetil-Coenzima A (**acetil CoA**) en un precursor isoprenoide de 6 carbonos (**Mevalonato**) (Figura 8). Esta reacción se realiza principalmente en el hígado, que es el principal órgano de síntesis de colesterol que se complementa con el aportado por la ingesta diaria ([Teijón y col., 2006](#)).

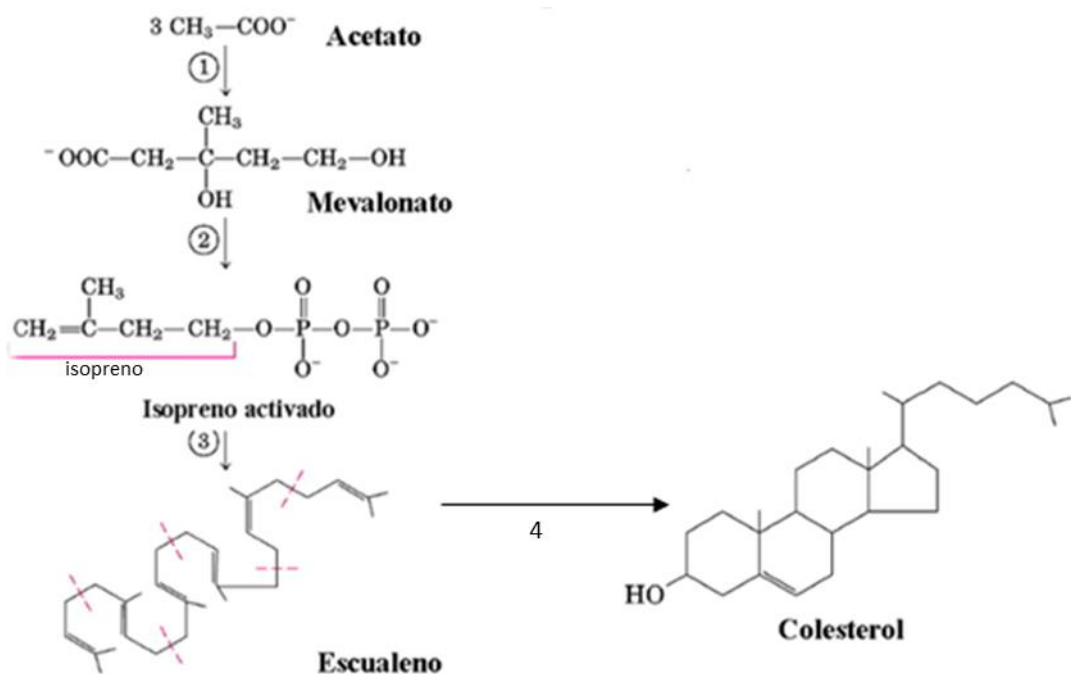


Figura 8. Estructura química de las moléculas involucradas en la síntesis de Colesterol (Imagen tomada y modificada de http://docencia.izt.uam.mx/japg/RedVirtualJAP/CursoDRosado/4_Metabolismo/2-Lipidos/6-SintesisdeColesterol.pdf consultada el 15 abril de 2014).

2.2. Mevalonato

El acetyl CoA se puede obtener de diversos orígenes: (1) β - oxidación de ácidos grasos de cadena larga, (2) oxidación de aminoácidos cetogénicos; tales como la leucina e isoleucina, y (3) reacción de piruvato deshidrogenasa (catalización de 5 reacciones secuenciales para formar acetyl-CoA + Dióxido de carbono y Nicotinamida adenina dinucleótida deshidrogenasa [**NADH**] (Voet y col., 2009)). Las dos primeras reacciones de la vía de síntesis de colesterol están compartidas por la ruta que también produce cuerpos cetónicos (que son formas hidrosolubles de la energía basada en lípidos como el **ácido acetoacético** y su producto de reducción; el ácido β -hidroxibutírico) (Devlin, 2006), las que se llevan a cabo en el retículo endoplásmico liso (Teijón y col., 2006).

El primer paso involucra dos moléculas de acetil CoA que se condensan formando acetoacetil CoA en una reacción catalizada por la **acetoacetil-CoA tiasa** (llamada **acetil-CoA:acetil-CoA acetil transferasa**) (Figura 9). La formación del enlace carbono-carbono del acetoacetil CoA está favorecida energéticamente por la rotura de un enlace tioéster y la generación de coenzima A libre. Así, el siguiente paso introduce una tercera molécula de acetil CoA formando el compuesto ramificado **3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA)**, que es catalizada por la **HMG-CoA sintasa (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA: acetoacetil-CoA liasa)** (Figura 10). Las células del parénquima hepático contienen dos formas isoenzimáticas de la HMG-CoA sintasa; una de ellas se encuentra en el citosol y está implicada en la síntesis de Colesterol, mientras que la otra tiene localización mitocondrial y funciona en la vía de formación de los cuerpos cetónicos. En la reacción de la HMG-CoA sintasa, tiene lugar una condensación aldólica (formación de un β -hidroxialdehído) entre el carbono del metilo del acetil CoA y el grupo β -carbonilo del acetoacetil CoA, con la hidrólisis simultánea del enlace tioéster del acetil CoA (Devlin, 2006).

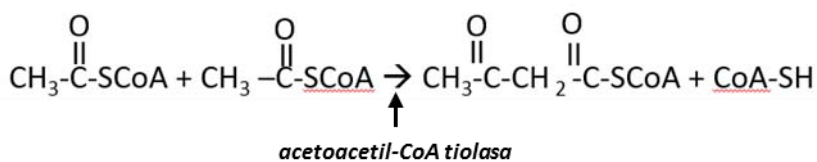


Figura 9. Reacciones de conversión de acetil CoA a acetoacetil CoA (Modificada de Devlin, 2006).

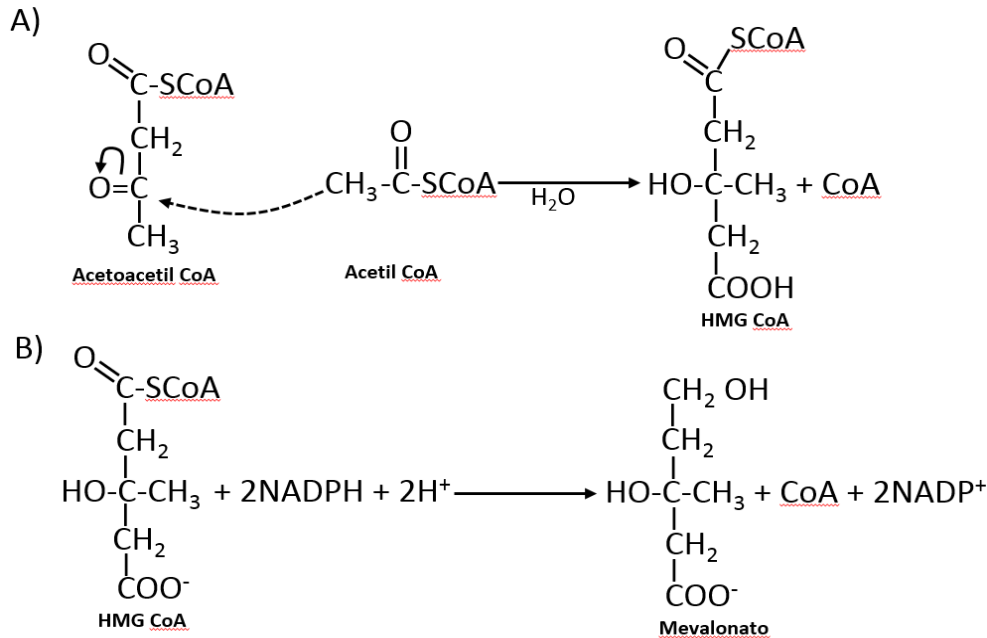


Figura 10. En “A” mecanismo de acción de la HMG-CoA sintasa, en “B” mecanismo de acción de la HMG-CoA reductasa. Para detalles refiérase al texto ([Modificada de Devlin, 2006](#)).

El paso que produce específicamente el compuesto ácido mevalónico a partir del HMG CoA está catalizado por la enzima microsómica **HMG-CoA reductasa (mevalonato: NADP⁺ oxidorreductasa)** (Figura 10) ([Devlin, 2006](#)). Dicha enzima es clave de la biosíntesis de Colesterol que es regulada por represión de la transcripción (los efectores son oxisteroles como el colesterol), y por conversión reversible (los efectores son hormonas). La insulina y la tiroxina estimulan la actividad de la enzima, mientras que el glucagón la inhibe mediante fosforilación dependiente del Adenosín Monofosfato cíclico (**cAMP**). La falta de ingesta de colesterol en la dieta también inhibe a la 3-HMG-CoA-reductasa ([Teijón y col., 2006](#)); una proteína intrínseca de la membrana del retículo endoplásmico, cuyo extremo carboxilo se extiende hasta el interior del citosol y contiene el sitio activo del enzima, mientras que una elevada concentración de colesterol intracelular estimula la fosforilación de la HMG-CoA reductasa. El paso que involucra a esa enzima, produce la hidrólisis del enlace tioéster del HMG-CoA y genera un residuo

de alcohol primario en el mevalonato, la reacción es irreversible y produce **mevalonato**, que contiene seis átomos de carbono (Devlin, 2006).

2.3. Farnesil Pirofosfato precursor del Escualeno

En la segunda fase de la biosíntesis sucede una transformación del mevalonato en **escualeno**, lo que requiere una gran cantidad de Adenosina Trifosfato (**ATP**) (Melo y Cuamatzi, 2007), esto por una transferencia escalonada al grupo fosfato terminal de dos moléculas de ATP para formar **5-pirofosfomevalonato** catalizada por la enzima **mevalonato cinasa** y por la **fosfomevalonato cinasa** (Figura 11) (Devlin, 2006). La síntesis de escualeno necesita seis moléculas de mevalonato; previamente formado a partir de tres de acetil CoA y 2 NADPH (Melo y Cuamatzi, 2007).

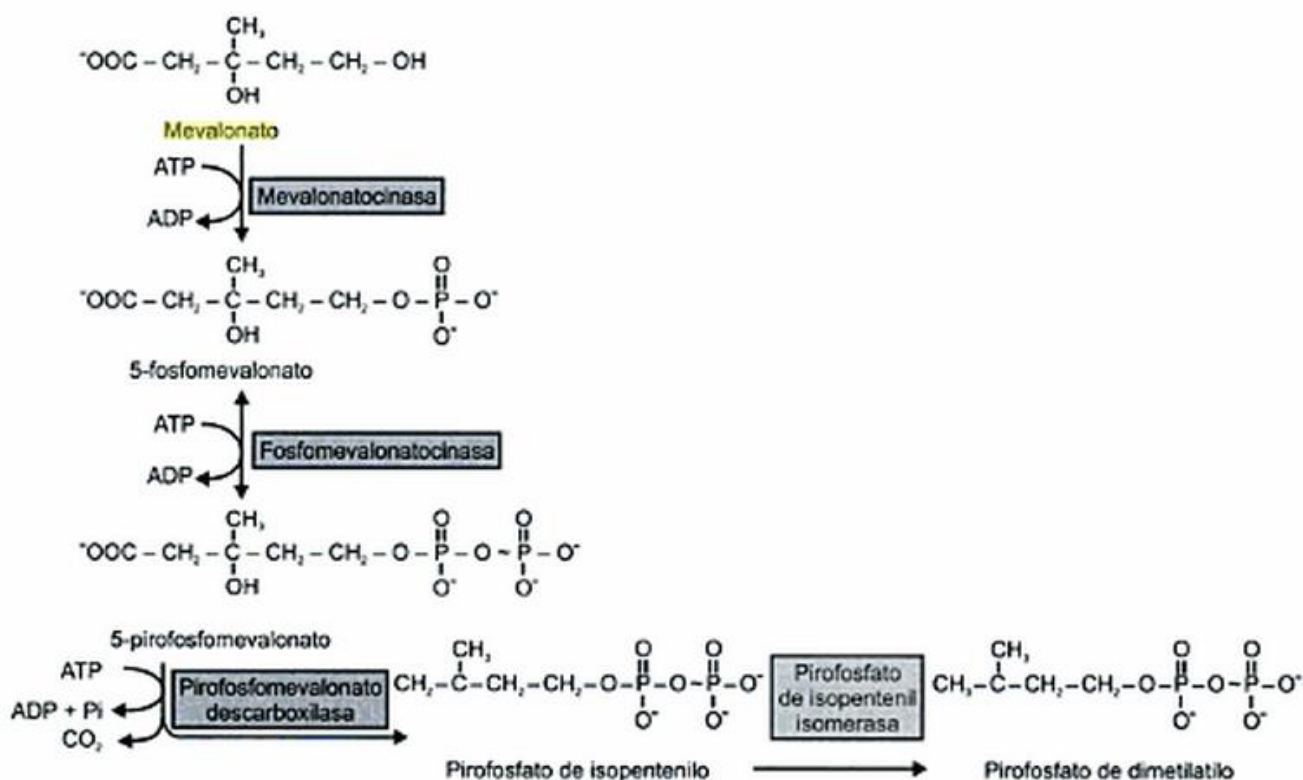


Figura 11. Esquema representativo de las estructuras químicas de las moléculas involucradas en la conversión de mevalonato a los isoprenoides de 5 carbonos: pirofosfato de isopentilo y pirofosfato de dimetilalilo (Melo y Cuamatzi, 2007).

Además de la formación del 5-pirofosfomevalonato, otros dos productos se obtienen de manera sucesiva de esta conversión: el **5-fosfomevalonato** y dos moléculas de Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (**NADP**). Posteriormente el 5-pirofosfomevalonato se convierte en **3-fosfo5-pirofosfomevalonato**, por acción catalítica de la mevalonato 5-difosfo cinasa (Figura 11). Por acción de la **difosfomevalonato descarboxilasa** se pierde un carbono en forma de CO₂ y un fosfato, formándose **pirofosfato de isopentenilo (isopentenildifosfato o pirofosfato de Δ^3 -isopentilo)** (Figura 11). Posteriormente se continúa con la síntesis de escualeno a partir del isopentilpirofosfato ya recién formado. Para ello, se isomeriza el isopentilpirofosfato a **dimetilalilpirofosfato (pirofosfato de dimetilalilo)**, por medio de la enzima **isopentilpirofosfato isomerasa**. Un isopentilpirofosfato y un dimetilalil pirofosfato se condensan para formar un intermediario de 10 Carbonos, el **pirofosfato de geranilo**, mediante la acción de la enzima **geraniltransferasa** (cis-prenil-transferasa) (Figura 12) (Melo y Cuamatzi, 2007).

En la siguiente reacción el geranilpirofosfato se transforma en un ión **carbonio-alílico** que es atacado por el isopentilpirofosfato, y el compuesto resultante de 15 carbonos es el **farnesilpirofosfato o pirofosfato de farnesilo** (Melo y Cuamatzi, 2007). Estas dos últimas reacciones (isopentilpirofosfato → geranilpirofosfato y farnesil pirofosfato), son catalizadas por la misma transferasa, y en cada una de ellas se libera una molécula de pirofosfato (Devlin, 2006).

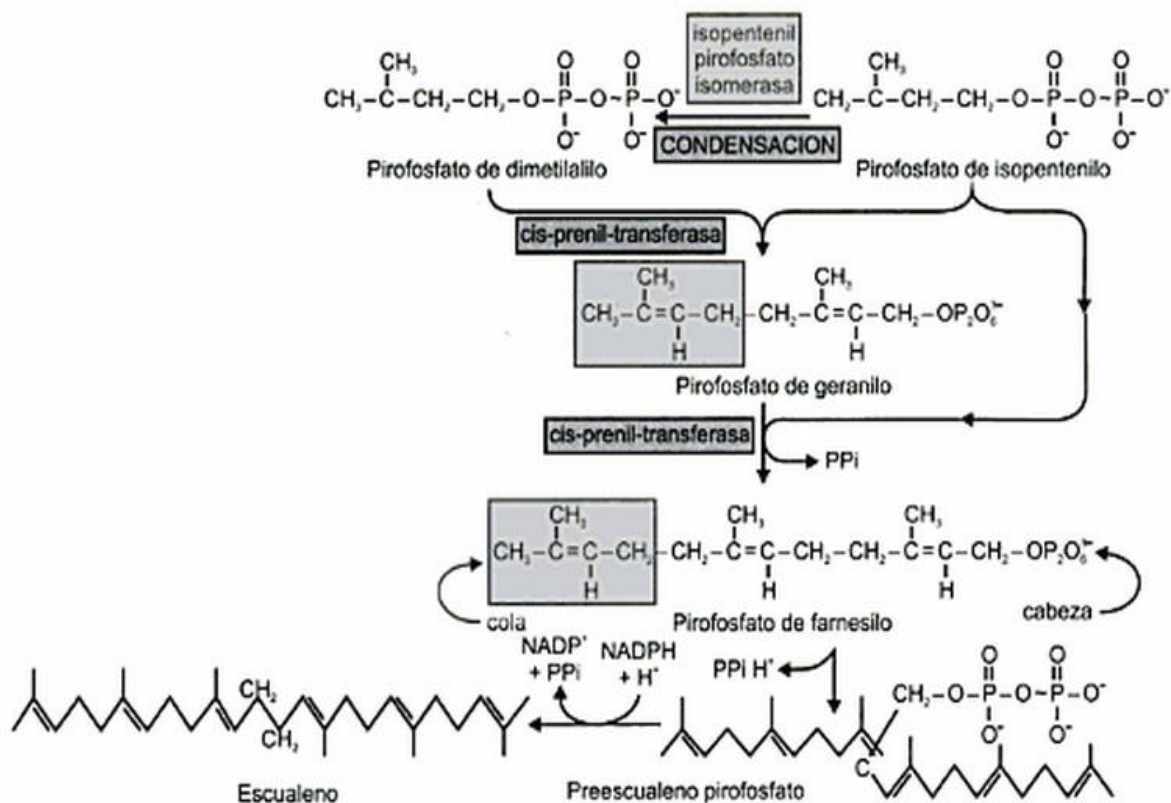


Figura 12. Esquema representativo de las estructuras químicas de las moléculas involucradas en la conversión del pirofosfato de dimetilalilo y pirofosfato de isopentenilo hasta escualeno (Melo y Cuamatzi, 2007).

En la siguiente reacción, catalizada por la sintasa **escualeno sintasa**, dos moléculas de pirofosfato de farnesilo se condensan entre sí formando el **escualeno** (30 átomos de carbono); esta reacción a diferencia de las anteriores es a expensas de NADH. Estas dos moléculas se condensan en el extremo pirofosfato en una reacción que sigue los siguientes pasos: (1) eliminación del pirofosfato para formar pre-escualenopirofosfato, (2) inmediatamente se reduce con NADPH para eliminar el radical pirofosfato remanente, y (3) el compuesto resultante es escualeno (Figura 12). Existe también una vía alternativa de transformación del pirofosfato de dimetilalilo (3,3- dimetilalilopirofosfato), denominada la **derivación del transmetilglutaconato**, a través de la cual una cierta proporción del pirofosfato de dimetilalilo (20%) es transformado a **trans-3-metilglutaconatil-CoA** que iniciará el proceso (Melo y Cuamatzi, 2007).

2.4. Lanosterol precursor del Colesterol

Con la formación de escualeno (un hidrocarburo lineal), sigue una reacción que hace que esta molécula se cierre para formar el colesterol; así entonces, el escualeno se cierra en un ciclo y forma el esqueleto esteroide tetracíclico en dos pasos: la **escualeno epoxidasa** cataliza la oxidación del escualeno para formar **2,3-oxidoescualeno** (Figura 13), y la **oxidoescualeno ciclasa** convierte este epóxido en el esteroide **lanosterol**. La reacción es un proceso que involucra la formación del ciclo de 2,3-oxidoescualeno a un catión **protoesterol** y la conversión de este catión en lanosterol por una serie de protonaciones y una metil sustituciones (Figura 13). La conversión de lanosterol en colesterol es un proceso de 19 pasos que involucra una oxidación y la pérdida de tres grupos metilo; para este proceso las enzimas necesitan estar enclavadas en la membrana del retículo endoplásmico (Voet y col., 2009).

Los lípidos, y entre ellos el colesterol, se transportan en el torrente sanguíneo unidos a proteínas acarreadoras formando estructuras denominadas lipoproteínas (Hussain y Pan, 2014; Melo y Cuamatzi, 2007).

Para que una molécula lipídica sea funcional y pueda unirse a una proteína afín a ella, necesita atravesar un proceso metabólico para convertirse en un lípido aprovechable. Los procesos metabólicos comienzan desde la conversión de las moléculas ingeridas por la alimentación diaria (normalmente 60-150 g de lípidos diarios; de los cuales los triacilglicéridos (**TAGs**) constituyen el 90%), hasta la conversión de moléculas que surgen del proceso digestivo; como carbohidratos y proteínas. Entre esas moléculas, los lípidos son hidrolizados en el lumen del intestino por acción de la lipasa pancreática (que es específica para ésteres en la posición α del glicerol, de manera que se escinden ácidos grasos de las posiciones C-1 y C-3, dando como resultado ácidos grasos libres y β -monoacilglicéridos) (Devlin, 2006 Hussain y Pan, 2014; Melo y Cuamatzi, 2007).

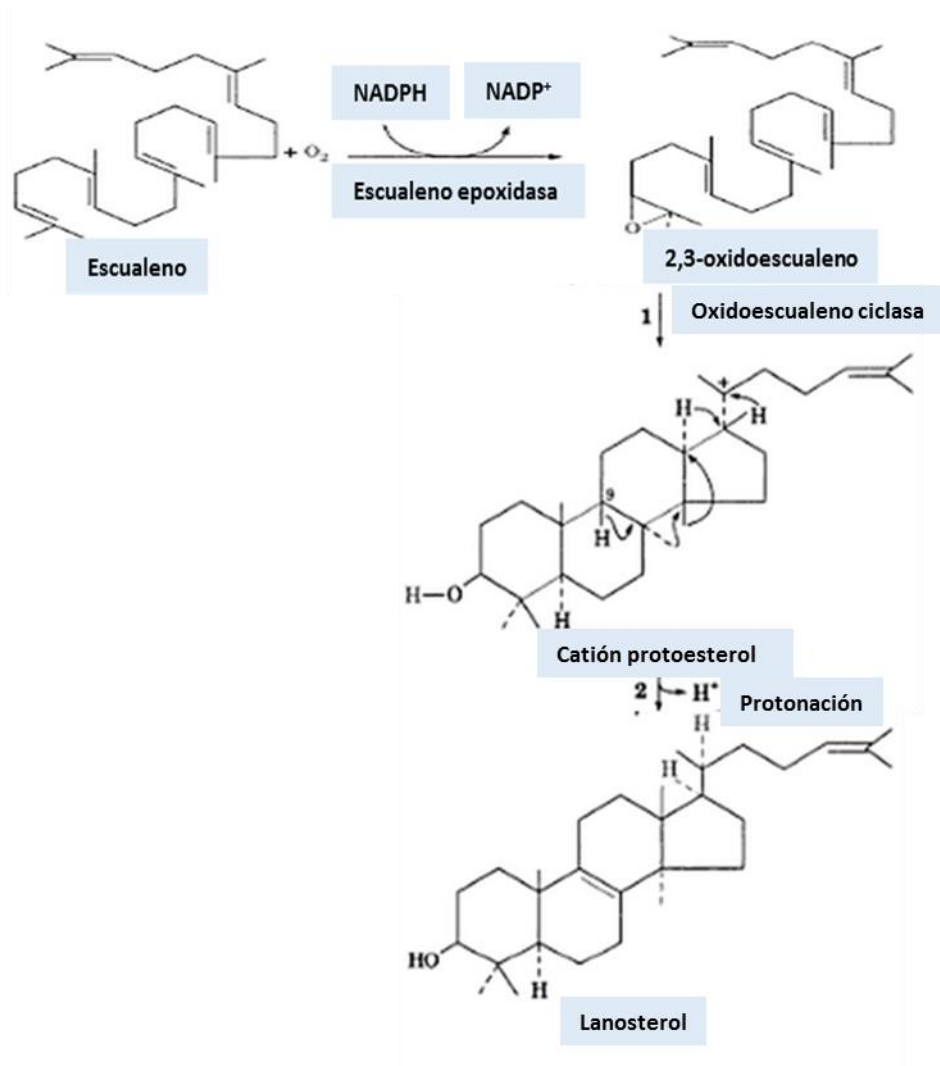


Figura 13. Conversión de 2,3 oxidoescualeno a colesterol (Modificada de Voet y col., 2009).

Dicha enzima se sintetiza en el páncreas en forma de zimógeno y es secretada al duodeno por el conducto linfático. El zimógeno es activado al ser hidrolizado de forma específica por la tripsina; enzima pancreática formada por el “ataque” de la enzima enteroquinasa secretada por el mismo intestino, lo que requiere la presencia de sales biliares y de iones calcio (Ca^{2+}) para su actividad (Teijon y col., 2006). En este proceso se pueden distinguir cinco fases:

1) Hidrólisis de TAGs a FFA y monoacilgliceroles (Devlin, 2006 (por acción de la mencionada lipasa). En este proceso, los fosfolípidos son degradados mediante fosfolipasas específicas que se sintetizan en el páncreas en forma de zimógenos, y son activadas como las lipasas por proteólisis mediada por tripsina; que al igual que la lipasa pancreáticas requieren la presencia de iones calcio y sales biliares para su actividad (Teijon y col., 2006).

La hidrólisis comienza en el estómago mediante las lipasas lingual y gástrica (la digestión gástrica puede suponer hasta 30% de la hidrólisis total), sin embargo, esta es lenta ya que los TAGs ingeridos forman una fase lipídica separada con una interfase agua-lípido limitada. La lipasa se adsorbe en esta interfase y convierte los TAGs en ácidos grasos y **diacilgliceroles** (Devlin, 2006);

2) la solubilización de los lípidos por detergentes (ácidos biliares) y transporte desde la luz intestinal hacia la superficie celular;

3) la captación de FFA y monoacilgliceroles al interior de la célula de la mucosa, acompañada de la re-síntesis de TAGs, son dos procesos acompañados por otro denominado recirculación enterohepática. Aquí los ácidos grasos pasan a lo largo del intestino delgado, se reabsorben hacia la sangre portal por los enterocitos del íleon y a continuación se extraen de la sangre portal por las células parenquimatosas hepáticas;

4) en el retículo endoplásmico se lleva a cabo el empaquetamiento de los enterocitos de los TAGs, recién sintetizados en apoproteínas A y B, para hacerlos hidrosolubles y se forman glóbulos lipídicos especiales denominados **quilomicrones**; y

5) exocitosis de los quilomicrones desde las células de la mucosa a la linfa; que son conducidos a través del conducto torácico hasta la vena cava superior sin sufrir el filtro hepático (Figura 14) (Devlin, 2006; Hussain y Pan, 2014; Melo y Cuamatzi, 2007).

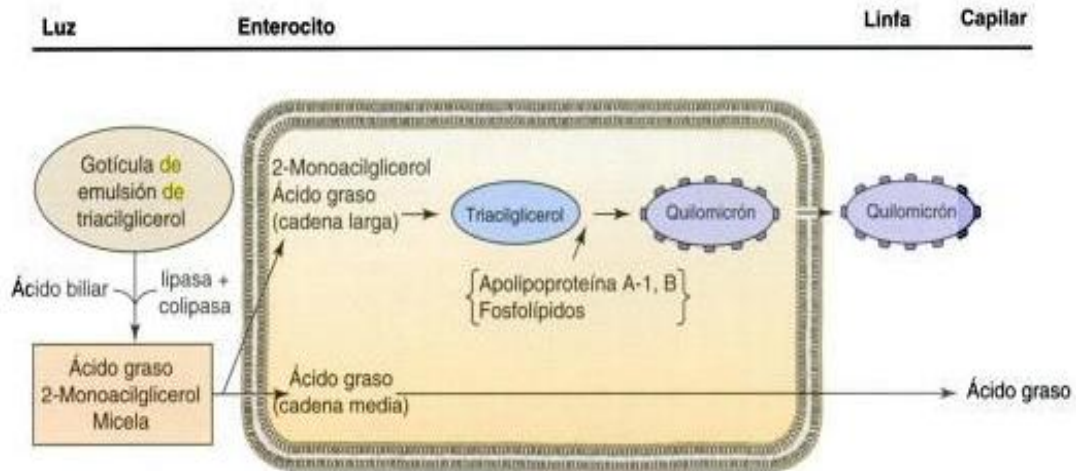


Figura 14. Esquema general de las distintas fases en el metabolismo de los lípidos (Devlin 2006).

2.5. Las Lipoproteínas de Alta Densidad y Lipoproteínas de Baja Densidad

Los lípidos son insolubles en agua y su transporte depende estrictamente de su unión a proteínas para formar “paquetes” o complejos lipoproteicos; conocidos como lipoproteínas (Figura 15). Las lipoproteínas se clasifican de acuerdo a sus densidades y cada tipo tiene su propia función; así tenemos que las lipoproteínas de menor densidad se llaman quilomicrones y están constituidas por 2% o menos de proteína (Melo y Cuamatzi, 2007). Los quilomicrones son partículas esféricas ricas en TAGs bastante largas que a su vez contienen fosfolípidos y colesterol. La superficie de estas partículas contiene una apolipoproteína (grupo de proteínas que al asociarse con los lípidos como los TAGs, el colesterol o los ésteres de Colesterol, forman complejos denominados lipoproteínas) B48, que actúa como una proteína de movilización. La absorción de TAGs depende del ensamblaje y secreción de estas partículas, en contraste con los fosfolípidos y el colesterol que son absorbidos vía los quilomicrones y de las rutas de lipoproteínas de alta densidad y baja densidad (HDL y LDL respectivamente, por sus siglas en inglés) (Devlin, 2006; Hussain y Pan, 2014).

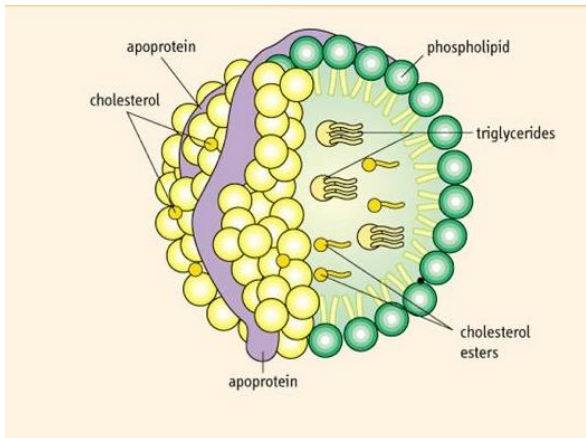


Figura 15. Esquema representativo de la estructura de una lipoproteína (Imagen tomada de google <http://goo.gl/12Mwie> consultada 5 Diciembre 2014).

Los quilomicrones entran en la circulación, transportan los lípidos y descargan parte de los TAGs durante el tiempo en que se localizan en los capilares del tejido adiposo. Como ya se mencionó, una proteína lipasa cataliza la hidrólisis de los TAGs, el tejido adiposo reabsorbe los ácidos grasos, y el glicerol resultante lo reconstituye como TAGs que se almacenan hasta su uso. Este proceso deja residuos de quilomicrones que son más ricos en colesterol; el hígado tiene proteínas receptoras especiales que reconocen a estos residuos. El colesterol que pasa a la circulación, en forma de colesterol libre o de ésteres de ácidos grasos y colesterol y enseguida se organiza dentro de otro complejo lipoproteico que se denomina **lipoproteína de muy baja densidad** o **VLDL**, por sus siglas en inglés. Éste tiene una densidad ligeramente mayor que los quilomicrones y transportan además de una cantidad pequeña de proteína, colesterol, ésteres de colesterol y TAGs, hasta el tejido adiposo y los músculos; independientemente de su origen (Figura 16) (Devlin, 2006; Hussain y Pan, 2014; Melo y Cuamatzi, 2007).

Esos tejidos extraen la mayor parte de los TAGs de las VLDL (a través de la hidrólisis y la reconstitución), lo cual produce un complejo lipoproteico con una densidad ligeramente mayor y constituido en su mayor parte por colesterol; el **complejo lipoproteico de densidad intermedia** o **IDL**. Éste tiene una apolipoproteína especial denominada B-100 que tiene receptores en el hígado (lo

que le ayuda a recuperar estos complejos), pero el IDL no se reabsorbe aquí; ya que dicho complejo sufre pérdidas adicionales de TAGs, lo cual causa un aumento en su densidad, y las partículas entonces se clasifican en **proteínas de baja densidad** o **LDL**. Las proteínas receptoras del hígado capturan una buena porción de LDL, sin embargo, cerca de una tercera parte de ésta llega a los tejidos periféricos incluyendo a las **adrenales**, por tanto, el LDL transporta colesterol, a donde quiera que se necesite, para formar hormonas esteroideas, membranas celulares, o ambas (Melo y Cuamatzi, 2007).

Así entonces cualquier sobrante de colesterol debe eliminarse a los tejidos extrahepáticos (tejidos diferentes al hígado); los **complejos lipoproteicos de alta densidad**, o **HDL**, generados por el hígado cumplen esta función (transportar colesterol de regreso al hígado) (Figura 16) (Melo y Cuamatzi, 2007).

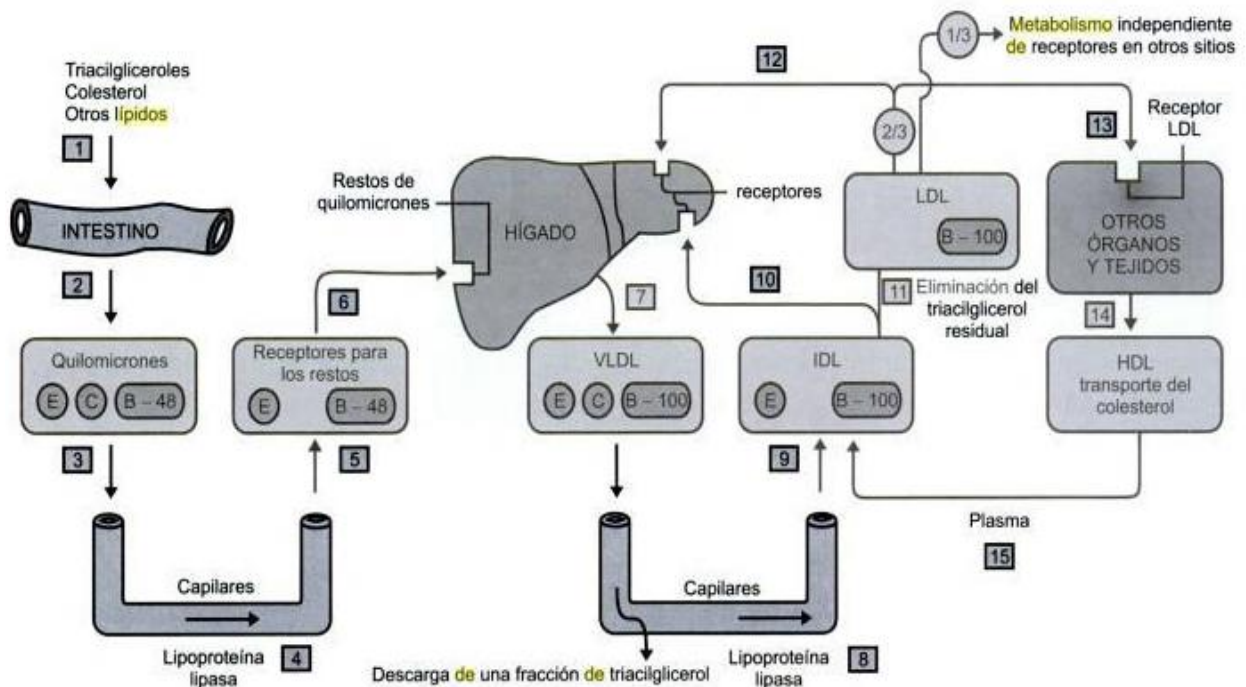


Figura 16. Transporte de colesterol y triacilglicéridos en los diferentes complejos proteicos LDL: Lipoproteínas de baja densidad, HDL: Lipoproteínas de alta densidad, VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad, IDL: Lipoproteínas de densidad media, E C: Receptores, B-48 y B100: apolipoproteínas que funcionan como receptores (Tomada de Melo y Cuamatzi, 2007).

Las lipoproteínas son relevantes para la síntesis de hormonas esteroideas en los diversos órganos capaces de sintetizar estas hormonas. Estos órganos, dependiendo la especie animal que se refiera, difieren unos de otros por su capacidad para sintetizar hormonas específicas o por su incapacidad de secretar hormonas que en otras estructuras sí se logra; esto debido principalmente a las enzimas encontradas en ellos y que dan la capacidad de secretar ciertas hormonas esteroideas. Un ejemplo de las diferencias de síntesis entre especies es la capacidad en el humano de secretar cortisol; una hormona glucocorticoide que en la rata no se puede sintetizar en las adrenales (Conley y Bird, 1997).

Cualquiera que sea el origen del colesterol, esta molécula es la precursora de las diversas hormonas esteroideas adrenales. Además de la utilización de esta molécula a través de las LDL y HDL, las células esteroideogénicas están equipadas con una serie de enzimas que catalizan las diversas reacciones de síntesis de hormonas esteroideas (Azhar y Reaven, 2002) y la mayoría de éstas pertenecen al grupo de proteínas citocrómicas denominadas **P450** (Cuadro 4) (Echeverría, 2010).

Las proteínas citocrómicas son oxidasas captadoras de hierro, pertenecientes al grupo de enzimas hemo monooxigenasas con más de 11,500 isoformas, y su mecanismo de acción es el de ocupar un lugar terminal en la cadena de transporte de electrones que media la biotransformación de muchas sustancias de origen endógeno y exógeno; aunque además necesitan oxígeno molecular y NADPH. Dentro de sus funciones, además de participar en la esteroideogénesis, se encuentran la de catalizar numerosas transformaciones oxidativas como hidroxilaciones, epoxidaciones, *N*-demetilaciones, etc., con un gran número de sustratos (Echeverría, 2010; Luthra y col., 2011; Simpson, 1979).

Las enzimas citocrómicas P450 reciben su nombre porque tienen un pico de absorbancia de 450 nm (pigmento 450) cuando se encuentran reducidas con

monóxido de carbono en un espectro ultravioleta (UV) (Echeverría, 2010; Luthra, 2011).

La expresión de esas enzimas se da mediante la unión de un factor nuclear denominado factor esteroideogénico 1 (**SF1**) a su secuencia consenso (secuencia de nucleótidos de carácter común); generalmente es controlada por cAMP. El gen de dicho factor se expresa en todos los tejidos esteroideogénicos y su importancia radica en que existen reportes donde la anulación del gen que codifica para SF1 produce la ausencia de adrenales y el sólo desarrollo de órganos reproductivos femeninos (Yen y col., 2001).

Antiguamente esas enzimas eran denominadas con base a su pico de absorbancia, como ya se revisó, pero a partir de la clonación molecular del gen que codifica a estas proteínas se les denominó con una nueva nomenclatura con base al gen codificante (CYP= **cytochrome** y la primera letra de **P450** (Devlin, 2006); aunque se sigue utilizando su nombre común, su denominación antigua o su denominación actual (Cuadro 4) (Echeverría, 2010; Yen y col., 2001).

Cuadro 4. Nomenclatura de algunas enzimas esteroideogénicas (Echeverría, 2010).

Denominación antigua	Denominación actual	Nombre común	Gen codificante
P450scc	CYP11A1	Colesterol desmolasa	CYP11A1
P450c17	CYP17	17 α -hidroxilasa/ 17,20 liasa	CYP17
P450c21	CYP21A2	21-hidroxilasa	CYP21A2
P450c11	CYP11B1	11 β -hidroxilasa	CYP11B1
P450c11 aldossintetasa	CYP11B2	Aldosterona sintasa, Corticosterona metil oxidasa	CYP11B2

Esas enzimas juegan un papel fundamental puesto que guían las diversas rutas para sintetizar hormonas esteroides, cuya síntesis además puede ser modulada por la acción de otras moléculas tales como la ACTH, la Angiotensina II, o la propia inervación (Conley y Bird, 1997). Así, conociendo la existencia de estas enzimas comenzaremos por definir los mecanismos y transformaciones del colesterol para originar hormonas esteroides en este caso adrenales.

La síntesis de hormonas esteroides inicia con la conversión de colesterol a pregnenolona (Azhar y Reaven, 2002), pero para poder ser transformado, el Colesterol debe ser internalizado a las células. En el humano preferentemente se utiliza la vía endosomal y los roedores utilizan el Colesterol a través de los receptores “scavenger” B-1 (clase B tipo 1) (Rone y col., 2009), lo cual indica que utilizan principalmente el aporte de colesterol de las HDL (Azhar y Reaven, 2002; Connelly y Williams, 2003; Rone y col., 2009) y se confirma retomando la evidencia encontrada de que, en las HDL de la rata existe una mayor proporción de apolipoproteína E, que es reconocida junto con la apolipoproteína B preferencialmente por los SR-B1 (Glass y col., 1983).

2.6. Receptores Scavenger Clase B Tipo 1

Los SR-B1 son glicoproteínas que se localizan en la superficie de la membrana celular, de un peso aproximado de 82 kilo Dalton (kDa) (Connelly y Williams, 2003); pertenecientes a la familia de receptores CD36, en la que se encuentra también el receptor integral de membrana lisosomal (LIMP-II) (Febbraio y col., 2001). Estos se expresan en algunos órganos como el intestino, ovario, testículo, adrenales, algunas células como los macrófagos, células endoteliales, células de la mucosa, placenta, queratinocitos y adipocitos. Su síntesis se ve favorecida por la ACTH y el 17- α -etinilestradiol, y se ve afectada negativamente por la dexametasona. Su mecanismo de acción se ve promovido por acción de la Angiotensina II en adrenales de bovinos. El factor esteroidogénico-1 parece ser necesario para la expresión de

SR-B1 lo que indica que este receptor pertenece al grupo de los genes de respuesta a ACTH. Además, este receptor aparentemente es el precursor de la biosíntesis de aldosterona en el caso de humanos (Connelly y Williams, 2003).

La importancia del SR-B1 radica en que “entrega” ésteres de colesterol (**CE** por sus siglas en inglés) a los tejidos mediante un proceso denominado “**vía de captación selectiva**”. El nombre de esa vía reside en que, a diferencia de la vía endosomal de LDL, el receptor SR-B1 se “ancla” a la HDL y su núcleo que contiene CE es “entregado” a la membrana plasmática para internalizar los CE, sin la degradación de la lipoproteína; de ahí “vía selectiva”. A simple vista parecería que tanto una vía como la otra no difieren en cuanto a obtención de CE, pero la vía mediada por SR-B1 tiene un punto importante y fundamental que no tiene una relación tan directa con la esteroidogénesis, pero que aun así debe mencionarse. Al no degradarse la HDL el receptor SR-B1 efectúa un proceso adicional al tránsito de CE, realiza un flujo bidireccional de colesterol libre (**FC** por sus siglas en inglés) de la HDL a la célula y viceversa. Esto sugiere una vía eficiente de regulación de colesterol libre en las células del organismo, además que la vía de las HDL es la que aporta la mayor cantidad de colesterol para la esteroidogénesis (Figura 17) (Connelly y Williams, 2003).

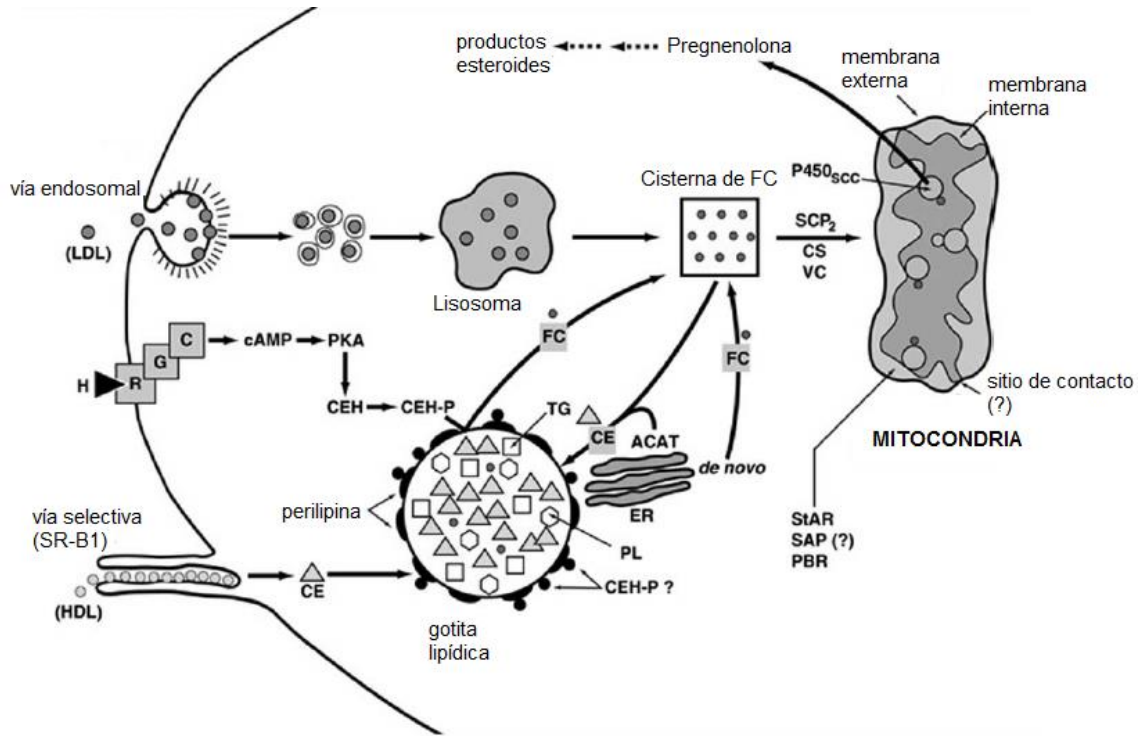


Figura 17. Esquema representativo de las dos vías de obtención de colesterol a las células esteroidogénicas. SR-B1: Receptor scavenger clase B tipo1, PL: Fosfolípidos, FC: Colesterol Libre, CE: Ésteres de colesterol, CEH: Colesterol Ester hidrolasa, StAR: Proteína aguda reguladora de la esteroidogénesis, SAP: polipéptido activador de la esteroidogénesis, PBR: Receptores periféricos a benzodiazepina, TG: Triglicéridos, SCP₂: Proteína transportadora de esteroides 2, ACAT: Acyl CoA: Colesterol acyltransferasa, H: Hormona, RGC: Proteína G, PKA: Proteína cinasa dependiente de cAMP, cAMP: Adenosin monofosfato cíclico, CS: citoesqueleto, ER: Retículo endoplásmico, HDL: Lipoproteína de alta densidad, LDL: Lipoproteína de baja densidad (modificada de Azhar y Reaven, 2002).

El mecanismo de acción de SR-B1 consta de dos pasos generales:

1) **Unión a las HDL.** Es cierto que SR-B1 es responsable de la vía de las HDL, pero se sabe también que este receptor tiene afinidad por ciertas partículas tales como las LDL oxidadas, LDL acetiladas, vesículas de fosfolípidos aniónicos y apolipoproteínas libres, pero en este caso se tomará la vía de HDL. El “anclaje” de SR-B1 a la HDL involucra la interacción lípidos-proteínas, donde el principal contacto se da entre proteína-proteína (apoA-I [apolipoproteína -1]/ FC de la HDL y apoA-I/ Fosfolípido del SR-B1) (Figura 18).

2) **Transferencia de ésteres de colesterol a la membrana plasmática.** El segundo paso es la transferencia de lípidos a la membrana plasmática de la célula. En este paso es necesario el anclaje de la HDL a SR-B1, aunque no es suficiente, puesto que se necesita la correcta orientación y conformación de la apoA-I del SR-B1 para una exitosa transferencia de lípidos. El proceso de transferencia aunque se sabe que existe, es poco conocido, y se han propuesto varios modelos bastante aceptables, como el de formar un canal no acuoso por parte de SR-B1 a través del cual por gradiente de concentración se mueven los CE de la HDL a la membrana plasmática. El punto en común aceptado es que, cualquiera que sea el mecanismo, no involucra una endocitosis de la HDL (Connelly y Williams, 2003).

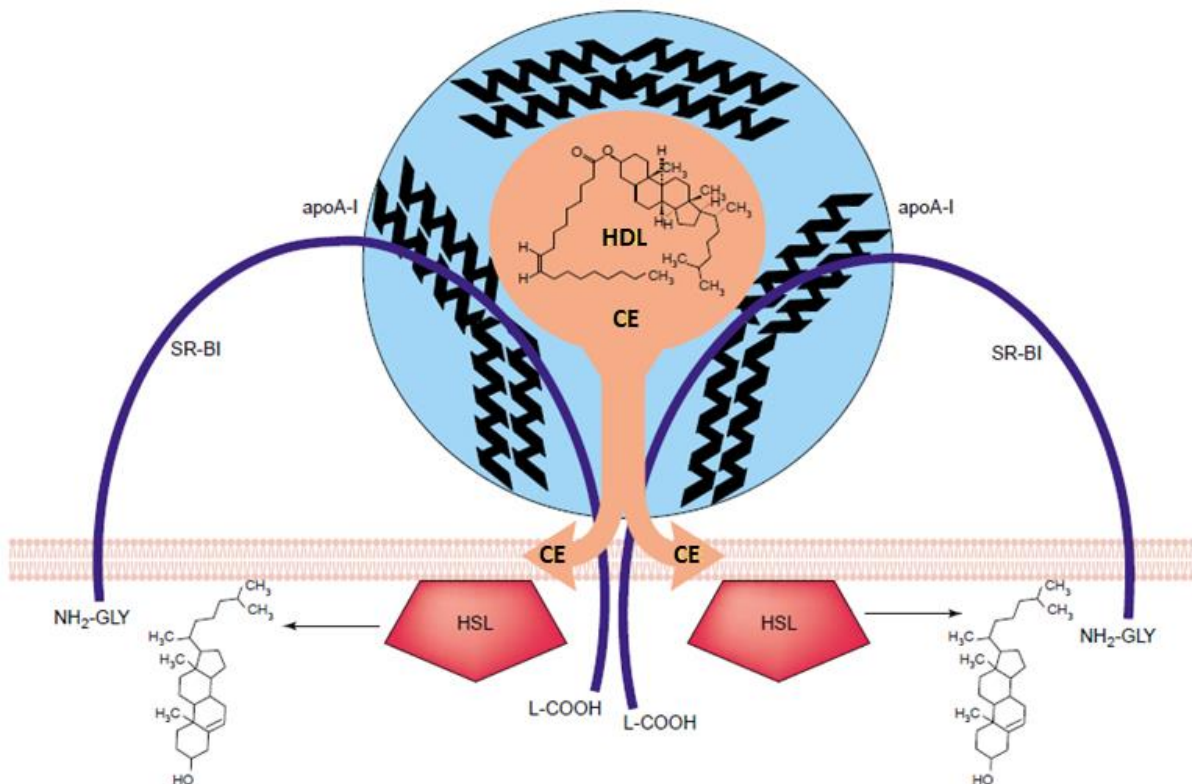


Figura 18. Modelo de un Receptor scavenger clase B tipo 1 (SR-B1). El modelo muestra una partícula lipoproteica de baja densidad (HDL) unida a un receptor SR-B1 por una vía anfipática de α -hélices de la apolipoproteína A-1 (apoA-1) en la superficie de la HDL y de ésteres de colesterol (CE) en el núcleo de la HDL (Tomada y modificada de Connelly y Williams, 2003).

El mecanismo de las LDL es un poco más sencillo. Las partículas LDL se unen a receptores que son apolipoproteínas B-100 (apoB-100) que se sitúan en

invaginaciones recubiertas de clatrina. Los receptores a LDL son dinámicos y su movimiento no es dependiente de un ligando ya que estos se mueven de dentro hacia afuera de la célula cada 10 minutos.

Su síntesis se origina en el retículo endoplásmico (**ER** por sus siglas en inglés) y viajan por vesículas a través del complejo de Golgi hacia la superficie celular. Estos receptores captan a las LDL, las “atrapan” y forman vesículas recubiertas de clatrina mientras excluye otras proteínas de la superficie celular. Después de despojarse por sí solas de sus cubiertas de clatrina, las vesículas se funden con otras conocidas como **endosomas**, cuyo pH interno es 5. Bajo estas condiciones las LDL encerradas se disocian de su receptor, los receptores se reciclan de vuelta a la superficie celular y el endosoma fusionado con la LDL se une a un lisosoma. En el lisosoma, la apoB-100 de la LDL se degrada rápidamente en sus aminoácidos componentes y los CE se hidrolizan para generar FC y ácidos grasos (Figuras 17 y 19) (Voet y col., 2009).

Un tercer mecanismo alternativo a la obtención de colesterol sea de *novo*, por HDL o LDL es el de obtención de colesterol de carácter endógeno (dentro de la célula) mediante su regulación a través del ER. Si bien es cierto que el mayor aporte es a través de las moléculas lipoproteicas, el ER tiene la capacidad de “equilibrar” el colesterol endógeno que es sintetizado, funcionando como un organelo “sensor” de colesterol, lo cual lo logra a través de un complejo proteico que se trasloca a la región cis del Aparato de Golgi denominado en conjunto Proteína de Unión al Elemento de Respuesta a los Esteroles (**SREBP**). Ésta se activa en respuesta a una disminución de colesterol intracelular, mediante la traslocación al núcleo para incrementar la actividad de la transcripción de diversos genes, entre los cuales se encuentran la **HMG-CoA** reductasa; que como se recordará en el apartado de síntesis de Colesterol es la enzima limitante en la síntesis de Colesterol (Devlin, 2006; Rone y col., 2009).

Recientes hallazgos muestran que esta interacción ER-Golgi involucra una proteína del ER de recién estudio, la Acil CoA: diacilglicerol aciltransferasa 2

(**DGAT2**), que se encuentra asociada con las gotitas lipídicas (**LD** por sus siglas en inglés) y la mitocondria; y su función, parece ser, es la de realizar la transferencia de lípidos y síntesis de triglicéridos (Rone y col., 2009).

2.7. Transporte intracelular de Colesterol

Una vez dentro de la célula el Colesterol (ésteres de colesterol) debe ser hidrolizado, ya sea por LDL o HDL, para obtener FC. La hidrólisis de la vía de LDL como la de HDL no ocurre aparentemente en el mismo lugar, ya que la hidrólisis de CE obtenidos por las HDL ocurre probablemente cerca de la membrana plasmática (a partir del hallazgo de CE provenientes de la vía HDL en una fracción de membrana) a través de una hidrolasa neutra que probablemente es la Lipasa Hormonal-sensitiva (**HSL**) (Connelly y Williams, 2003; Voet y col., 2009).

La hidrólisis de LDL, ocurre en los lisosomas, ya que estos contienen abundantes enzimas hidrolíticas; entre ellas la **colesterol esterasa**, que convierte los CE en FC (Devlin, 2006). La transferencia de Colesterol desde LDL hasta los lisosomas es relativamente lento y es un paso limitante en la esteroidogénesis ya que su duración aproximada es de $t_{1/2} = 10-30$ min (Jefcoate y col., 1992).

El colesterol endosomal y/o lisosomal puede ser utilizado y para ello la célula involucra diversas proteínas transportadoras; entre ellas, denominada de acuerdo al orden que llevó a su descubrimiento, **la proteína 1 y 2 de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC1 y NPC2)**, ambas de carácter endosomal y lisosomal. La NPC1 es una proteína mutada que muestra cierta homología con los dominios de detección de esteroides presentes en varios reguladores claves de colesterol (en su “equilibrio intracelular”) y con una clase de receptores denominados proteínas Sonic hedgehog (**shh**). Ésta se encarga del movimiento rápido de colesterol y es necesaria para poder utilizar el colesterol de los lisosomas en etapas tardías, además de que es capaz de formar un complejo “sensor” similar al formado por la

HMG-CoA reductasa. Aunado a lo anterior, estudios sugieren que dicha proteína es preferencialmente utilizada cuando se utiliza colesterol de la vía de las LDL.

Por otra parte, NPC2 es una proteína de acción similar a NPC1, que se encarga de acelerar el tránsito de FC de los endosomas tardíos (Figura 19) a los lisosomas y hacia la membrana plasmática. Ambas proteínas, tanto NPC1 como NPC2, necesitan interactuar con una proteína transmembranal denominada proteína ganglionar metastásica 64 (**MLN64**) para poder llevar a cabo sus funciones (Figura 19) (Rone y col., 2009).

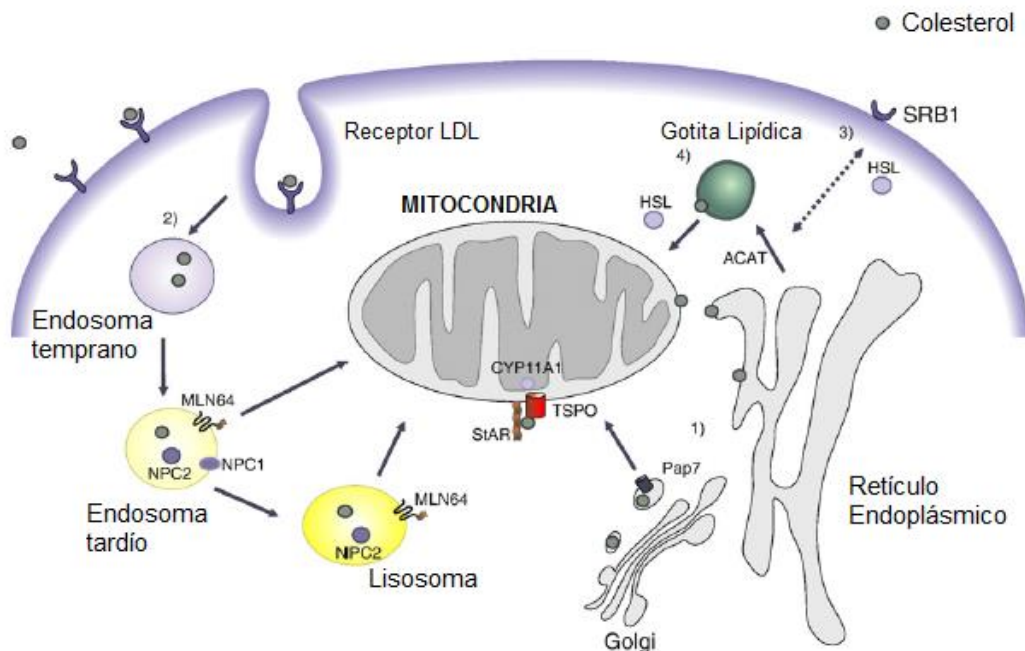


Figura 19. Esquema representativo de las proteínas involucradas en el tránsito intracelular de Colesterol. TSPO: proteína de translocación mitocondrial, ACAT: acil CoA: Colesterol O-aciltransferasa, StAR: Proteína reguladora de la esteroidogénesis, HSL: Lipasa Hormonal-sensitiva, MLN64: proteína ganglionar metastásica 64, PAP7: Proteína asociada a los receptores benzodiazepínicos periféricos, SRB1: Receptor scavenger clase B tipo 1. LDL: Lipoproteína de baja densidad. NPC: proteína de la enfermedad de Niesmann-Pick tipo C, CYP11A1: Colesterol desmolasa (P450sc) (Rone y col., 2009).

Ahora bien ¿qué pasa cuando el Colesterol no es utilizado? Cuando el Colesterol no es utilizado se necesita almacenar, y una enzima del ER denominada acil CoA: Colesterol O-aciltransferasa (**ACAT**) convierte el Colesterol libre en CE y estos son almacenados hasta su nuevo uso en gotitas lipídicas rodeadas de una proteína que

evita la lipólisis denominada **perilipina**, ya que no sólo almacena CE, sino también Fosfolípidos (**PL** por sus siglas en inglés) y Triacilglicéridos (Azhar y Reaven, 2002; Azhar y col., 2003; Peretó y col., 2007; Sabán, 2009; Yen y col., 2001).

Además de las gotitas lipídicas, la célula es capaz de conformar una estructura denominada cisterna, formada por la segregación de Colesterol de la membrana externa de la mitocondria (**OMM**) mediante su unión a una proteína de translocación mitocondrial de 18 kDa (**TSPO** por sus siglas en inglés); anteriormente denominada en su conjunto como receptores benzodiazepínicos periféricos (**PBR**) (Rone y col., 2009).

Retomando la vía de utilización de Colesterol, el FC obtenido de la hidrólisis ahora debe ser transportado hacia la membrana externa de la mitocondria, y de aquí se retoma una desventaja ya antes dicha; es insoluble en agua. Por ello, el Colesterol debe unirse a alguna molécula que sea soluble en agua y que pueda acarrearlo; una proteína. Este proceso también involucra al movimiento del citoesqueleto, y dentro de las proteínas involucradas se encuentran la proteína transportadora de esterol-2 (**SCP2**), el polipéptido activador de la esteroidogénesis (**SAP**) y el PBR o TSPO (Azhar y Reaven, 2002). La vía descrita en cuanto a duración se refiere, es la mediada por SAP donde según reportes, tiene una duración menor a los 10 minutos (Jefcoate y col., 1992).

EL mecanismo de transporte mediado por SAP es estimulado por la ACTH y el incremento de cAMP, y es bloqueado por la ciclohexamida; además de que SAP parece tener una clara dependencia hormonal para el inicio de la esteroidogénesis (Gwynne y Hess, 1980). En este caso, la revisión documentada está orientada hacia la vía de transporte mediada por SCP2, ya que esta proteína es la involucrada en el transporte de Colesterol cuando es obtenido a través de HDL (Rone y col., 2009).

La familia de SCP2 incluye también otros miembros (SCP2, SCPx, D-PBE y UNC-24/hSLP-1), pero sus homologías requieren mayores estudios y para este caso se hablará únicamente de SCP2. Esta es una proteína individual que se origina de un precursor de 143 aminoácidos (para mamíferos) y a través de los peroxisomas

es convertida en su forma “madura”; una proteína de 123 aminoácidos que es SCP2. Sin embargo, estudios recientes en *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans* y otras especies, han demostrado que además de la expresión de SCP2 se origina un segundo producto de 547 aminoácidos; la proteína transportadora de esteroides-x (SCPx), y que tiene una acción similar a la SCP2 donde sus objetivos son los precursores de los ácidos biliares (Seedorf y col., 1999). SCP2 es entonces la proteína importante en el transporte de colesterol hacia la OMM según estudios donde, al administrar un antagonista de SCP2, la esteroidogénesis se veía suprimida (Jefcoate y col., 1992).

Esta información es lo que tradicionalmente se establece o se establecía, ya que análisis posteriores muestran que el transporte mediado por SCP2 juega un papel menor en el transporte de colesterol y es la StarD4 (proteína perteneciente a la familia de proteínas con dominios asociados a la proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis) junto con otras dos, la StarD5 y la StarD6, las que juegan el papel principal en el transporte de colesterol hacia la mitocondria, y también, tienen la capacidad de llevar colesterol de la OMM hacia cualquier parte de la célula, en casi todos los tipos celulares (Miller, 2007).

La familia de StarD4 está compuesta de tres proteínas de 205-233 residuos de aminoácidos, de los cuales aproximadamente el 20% están relacionados con dominios de MLN64. StarD4 y StarD5 son las proteínas más abundantes en la célula, y según lo establecido por Kishida y Strauss (resultados no publicados), por difícil que parezca, la expresión de StarD4 es regulada en forma inhibitoria por el Colesterol (no se dice nada de StarD5). En esas mismas observaciones se reportó que cuando MLN64 está expresado deficientemente, StarD4 toma el papel de MLN64 y se expresa en “compensación” de MLN64, lo cual habla de una interrelación entre estos dos (Strauss y col., 2003). Las acciones de StarD4 (y también de StarD5) están mediadas por el SREBP y forman parte importante en el sistema de transporte y conversión de Colesterol de la P450scc (Miller, 2007).

El siguiente paso en el movimiento intracelular de colesterol es que una vez que ha llegado a la OMM, debe ser internalizado hacia la membrana interna de la mitocondria (**IMM**), y para esto nuevamente y como en todos los pasos de movilización de colesterol, se debe utilizar una proteína, pero esta vez no es la SCP2, **sino una proteína denominada proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis (StAR** por sus siglas en inglés (Arenas y Lletget, 2009; Azhar y Reaven, 2002; Christenson y Strauss, 2001; Miller, 2007; Strauss y col., 2003).

StAR es una proteína de 285 aminoácidos en peces, anfibios, aves y mamíferos (Miller, 2007; Strauss y col., 2003), que pertenece a las proteínas con dominios START (región C-terminal con un “bolsillo” hidrófobo de unión que se “ancla” al colesterol); estos dominios promueven la transferencia de colesterol en células cultivadas (Lodish y col., 2006; Strauss y col., 2003). Inicialmente fue descrita como una fosfoproteína asociada a la mitocondria de un peso aproximado de 30 kDa, que fue producida como un precursor (de 37 kDa (Miller, 2007)) mediante la acción de hormonas tróficas (Papadopoulos y col., 2007; Strauss y col., 2003) con una importancia relevante, ya que este precursor está en el sitio de contacto entre la OMM y la IMM permitiendo el flujo de colesterol por gradiente de concentración.

La estructura de StAR es determinante en el transporte de colesterol no sólo para internalizarlo a las membranas mitocondriales, ya que está documentado que su región 62 N-terminal permite la inserción de colesterol a otras membranas no-mitocondriales, lo que sugiere que la acción principal de StAR es mantener el colesterol en la membrana aislada de otros organelos (Miller, 2007).

El mecanismo de acción de StAR es tan amplio como sus estudios. Así, para explicar ¿cómo es que actúa?, se ha propuesto que StAR “desorba” (despoja de una superficie, en este caso la OMM) el colesterol de la OMM permitiendo su paso en forma de micro-gotitas a través del espacio intermembranal (entre la OMM y la IMM), para llegar así a la IMM, aunque estas “micro-gotitas” aún no han sido reportadas (Miller, 2007).

La estimulación hormonal de StAR para sintetizar hormonas esteroides se ha podido medir *in vitro*, y se han obtenido duraciones aproximadas de 10 a 20 minutos, algunos autores correlacionan la expresión de ARN mensajero (mRNA) y de la misma proteína con la máxima expresión esteroidogénica de las células, aunque otros por el contrario dicen que en el tiempo que la estimulación hormonal es recibida a las células, no existen cambios en las concentraciones de StAR ni de mRNA para esta proteína. Otros datos interesantes reportan un incremento de esteroides en suero cuando se administra ACTH a ratas, esto en un intervalo de 3-5 minutos.

Por otra parte, la estimulación de StAR mRNA inducida por ACTH y de la misma StAR se observa sólo después de 20 a 30 minutos; después de completada la estimulación mencionada. Como sea, los resultados sugieren que el incremento de StAR mediado por ACTH no es el responsable de los incrementos de esteroides ([Papadopoulos y col., 2007](#)).

Este dato pareciera ir en contra de lo que hasta entonces se conocía, donde StAR era una proteína determinante para la esteroidogénesis, y gracias al afán de conocer estos mecanismos fue como se demostró en 1998 que StAR es capaz de mediar la esteroidogénesis sin necesidad de entrar en contacto con la mitocondria, acoplándose únicamente a proteínas mitocondriales que pueden mediar el transporte de colesterol como es el caso de la ya mencionada TSPO, es decir StAR mediante su interacción con TSPO puede “cederle” la función de mediar el transporte de Colesterol de la OMM hacia la IMM mediante un complejo de proteínas asociado a TSPO que involucra también a la misma StAR. Esto se documentó en 2003 por [Lacapère y Papadopoulos](#) donde la disminución en la expresión de TSPO, pero en presencia de StAR, inducía una disminución de la síntesis de esteroides y en el transporte de colesterol mitocondrial (esto por supuesto mediante estimulación hormonal), lo que en trabajos de recopilación de información llevó al modelo propuesto de transporte de colesterol entre membranas mitocondriales ([Papadopoulos y col., 2007](#)).

El mecanismo de transporte StAR-TSPO involucra básicamente 4 proteínas importantes: 1) la propia TSPO; 2) una proteína de interacción con TSPO perteneciente a las proteínas asociadas a PBR (**PAPs**), denominada PAP7 que pertenece a su vez a la familia de proteínas específicas de anclaje llamadas proteínas de anclaje a cinasas A (**AKAPs**); que se encargan de reclutar, en este caso, la proteína cinasa dependiente de cAMP (**PKA**) cercana; 3) un canal proteico denominado **canal de aniones dependiente de voltaje (VDAC)** formado por estructuras proteicas, las llamadas láminas beta, que se encuentra localizado en los sitios de unión de la OMM con la IMM. Ahí puede formar complejos también con hexocinasas, el transportador nucleótido adenina (**ANT**), la creatina cinasa y algunas proteínas de la familia Bcl-2; y 4) la StAR.

Esta interacción, de manera general se puede resumir en 4 pasos: 1) una sola molécula de PAP7 asociada a la mitocondria interacciona reclutando PKA cercana hacia la mitocondria, 2) el reclutamiento de PKA por parte de PAP7 induce una acumulación de cAMP mediada por una señal hormonal, 3) el incremento y acumulación de cAMP (recordando el primer paso de estimulación hormonal) conlleva a la síntesis de *novo* de StAR que hace blanco en la mitocondria en asociación con el complejo TSPO-VDAC-PAP7 en un sitio cercano a VDAC, y 4) el acoplamiento de StAR con el complejo lleva la fosforilación de StAR por acción de PKA. Así, StAR induce el paso de Colesterol anclado a TSPO de la OMM hacia la IMM (Figura 20) ([Papadopoulos y col., 2007](#)).

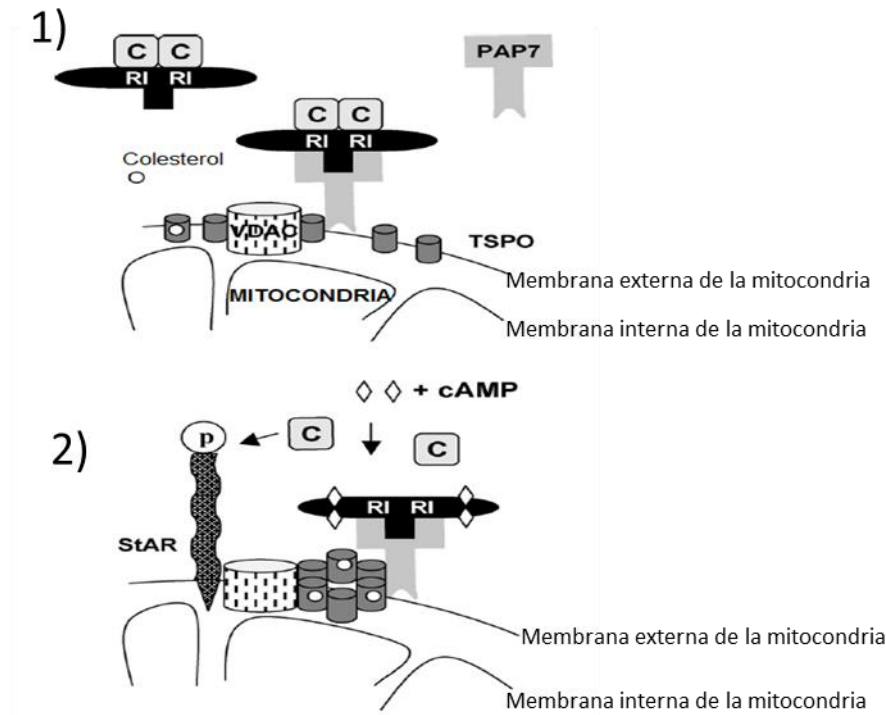


Figura 20. Representación esquemática del transporte de Colesterol por señalización hormonal en dos pasos, involucrando el complejo formado por la proteína de translocación mitocondrial (TSPO), la proteína asociada a los receptores benzodiazepínicos periféricos 7 (PAP7), el canal aniónico dependiente de voltaje (VDCA) y la proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis (StAR) (modificada de [Papadopoulos y col., 2007](#)).

Otro mecanismo de acción propuesto para StAR es el que dice que, para poder realizar sus acciones, esta proteína depende de un receptor en la OMM que mediante la unión de colesterol a éste, StAR iniciaría sus funciones. La hipótesis planteada sugiere que el receptor no necesariamente sea una proteína, sino que también puede ser un lípido específico de membrana con una parte proteica específica; como es el caso de las lipoproteínas, y como se revisó en el transporte mediado por SR-B1, donde las interacciones se daban proteína-proteína.

El problema con dicha hipótesis es que en primer lugar fue postulada a partir de observaciones en células COS-1 que normalmente no producen hormonas esteroides, y por otro lado, que existen evidencias que los sitios C-terminales de StAR (que son las que interactúan con la OMM) no son de alta afinidad para la

mitocondria. Al darse interacciones mínimas, inducen el paso de Colesterol hacia la IMM, lo que pone en duda la presencia forzada de un receptor para mediar el transporte de Colesterol (Strauss y col., 2003). Sin embargo, como en todos los avances y descubrimientos, nunca se debe descartar una posibilidad por mínima que esta parezca, razón por la cual este mecanismo debe ser mencionado.

De todos los mecanismos postulados hay uno de especial relevancia porque ha sido demostrado y observado, es el mecanismo denominado modelo de glóbulo fundido (molten globule model). Este mecanismo habla de un cambio conformacional en el residuo C-terminal de StAR, mediante un cambio de pH a 3.5 (cabe mencionar que un pH de 3.5 no es posible alcanzarse dentro de la célula) a través la interacción de StAR con fosfolípidos protonados de la OMM, formando glóbulos fundidos que son proteínas parcialmente plegadas que han perdido alguna estructura terciaria pero que conservan su estructura secundaria.

Eso no solo fue propuesto sino que fue observado en estudios espectroscópicos que evidenciaban realmente que StAR sufría un cambio conformacional alcanzando un pH de 3.5 en “cubetas” de una medida registrada en 100 Å y que contenían 0.3 iones hidrógeno. Este modelo entonces propone que StAR actúa a nivel de la OMM a través de su residuo C-terminal, la formación de glóbulos fundidos establece una conformación denominada “bolsillo de unión de esteroides” (SBP), estructura entre el residuo C-terminal y el bucle (loop) de los residuos 171-182 formado por el cambio conformacional, por el cual las moléculas de colesterol son transportadas de la OMM a la IMM (Figura 22) (Miller, 2007). Evidentemente los estudios sobre StAR seguirán y nuevos modelos podrán ser propuestos, lo cierto es que StAR es una proteína clave en el proceso de esteroidogénesis.

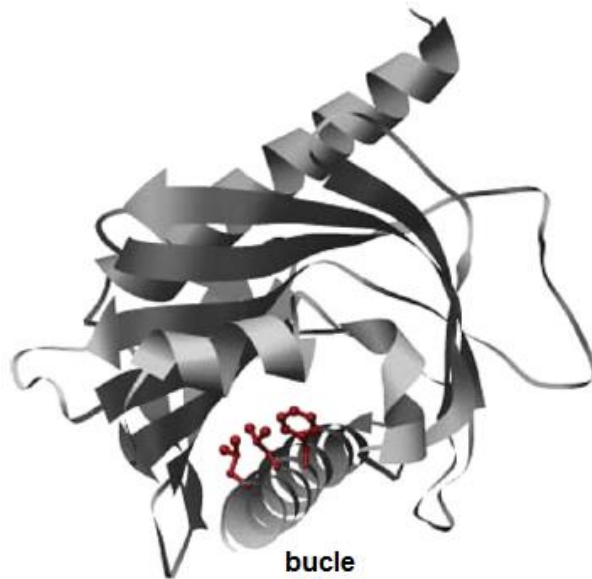


Figura 21. Modelo representativo de listones de la proteína StAR donde se muestra el bucle conformado por la unión de su residuo C-terminal y los residuos 171-182 (modificada de Miller, 2007).

3. Producción de hormonas Esteroides Adrenales

3.1. Pregnenolona

La esteroidogénesis también puede ser mediada por citosinas como la Interleucina-1 (**IL-1**), factores como el factor de crecimiento epidérmico (**EGF**) y el factor de crecimiento semejante a la insulina (**IGF-1**), lo que desencadena la activación de cinasas efectoras como MEK-ERK 1 y 2. La vía de las MAPK (proteínas cinasas activadas por mitógenos) induce la fosforilación de factores de

transcripción asociados a la biosíntesis de esteroides e incluso a la expresión de StAR.

La vía del ácido araquidónico se logra en adrenales mediante la inducción de la acil-CoA tioesterasa mitocondrial, denominada ART1St, ya que el ácido araquidónico parece ser importante en la expresión de StAR. Todos estos procesos median la síntesis de hormonas esteroides a partir de la entrega de Colesterol a la IMM (Gómez-Chang y col., 2012).

El siguiente punto de revisión es la conversión del colesterol obtenido en la IMM a pregnenolona, y para esto retomaremos las diversas enzimas esteroideogénicas ya mencionadas, las pertenecientes a la familia P450. La primera reacción en la vía biosintética de esteroides es la biotransformación de colesterol a pregnenolona por medio de la P450_{scc} (CYP11A1) localizada en la matriz media de la IMM (Chedrese, 2009; Gómez-Chang y col., 2012), la cual consta de tres pasos: dos hidroxilaciones en la posición 20 y 22 (primero en la posición 22 originando **22R-hidroxicolesterol** y segundo en la posición 20 originando **22,20R-dihidroxicolesterol** (Chedrese, 2009)), la escisión de la molécula entre los carbonos 20 y 22, y la formación de **pregnenolona** y **ácido isocaproico** (Echeverría, 2010). Este paso es promovido en la adrenal por la ACTH que incrementa el rango de asociación de colesterol con la P450_{scc} (Simpson, 1979).

Cada paso de los tres requiere dos equivalentes reducidos aportados por la flavoproteína NADPH-adrenodoxina reductasa/ ferredoxina reductasa (Chedrese, 2009), esto es; en las mitocondrias actúa una flavoproteína reductasa como aceptor de electrones procedentes del NADPH, ésta se denomina NADPH-adrenodoxina reductasa. La adrenodoxina reductasa está débilmente unida a la IMM y contiene únicamente Flavin Adenín dinucleótido (**FAD**) (coenzima en las reacciones de oxidación y reducción). Ésta no es capaz de ceder ni el primero ni el segundo electrón al hierro del grupo hemo del citocromo P450, por lo que una proteína denominada **adrenodoxina** de 12,500 kDa sirve de transportador electrónico entre la adrenodoxina reductasa y el P450_{scc}. La adrenodoxina contiene dos grupos

ferrosulfurados que actúan como centros redox de esta molécula y funcionan como “lanzaderas” de electrones entre la adrenodoxina reductasa y los citocromos P450 mitocondriales; en éste caso la P450_{scc} (Figura 22) (Devlin, 2006).

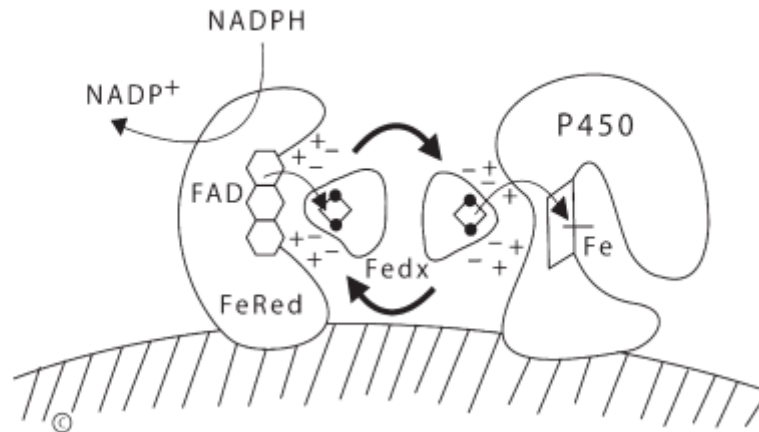


Figura 22. Diagrama representativo de la transferencia de electrones a las enzimas mitocondriales P450. NADP: Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato en su forma reducida (NADPH) y oxidada (NADP⁺), P450: Citocromo, FeRed: Ferredoxina Reductasa, Fedx: Ferredoxina, Fe: Hierro (Tomada de Miller y col., 2006).

Obtenida la pregnenolona se pueden obtener básicamente todos los tipos de hormonas esteroides, por lo que sería propio decir que el paso limitante y el paso importante en la biosíntesis de esteroides es la conversión de colesterol a pregnenolona. La pregnenolona obtenida debe y puede ser convertida a progesterona o bien a 17 hidroxipregnenolona (17-OH P5) para obtener diversos tipos de hormonas. Las enzimas que compiten por la pregnenolona son la 3 beta hidroxiesteroide deshidrogenasa isomerasa (**3β-HSD/I**) y el citocromo P450 17α hidroxilasa, 17,20-liasa (**P450_{c17}**), presentes en el SER. Pero, ¿cómo una hormona producida en la mitocondria puede ser convertida en el retículo endoplásmico liso? Para responder a esta pregunta retomaremos un punto fundamental mencionado

en la caracterización morfológica de las zonas cortico-adrenales; las relaciones entre las mitocondrias y el SER.

Como se dijo anteriormente, las mitocondrias tienen relaciones estrechas con el SER en puntos de contacto con la OMM y el SER mediante asociaciones proteicas y filamentosas entre ambas estructuras, entre las que se encuentran presentes las descritas para el mecanismo de internalización mitocondrial de Colesterol (VDAC-TSPO-PAP7-StAR) (Desjardins y Ewing, 1993; Pozzi, 2001; Rone y col., 2012; Russell y col., 1986; Vannuvel y col., 2013), por lo que es entendible que existan estas asociaciones en relación con el tránsito de pregnenolona y su biotransformación. Estas uniones además de acortar distancia facilitan el traspaso de pregnenolona al unirse a una proteína transportadora, denominada así, proteína de unión a la pregnenolona (**PBP**), en virtud de su función (Figura 23) (Desjardins y Ewing, 1993).

Estas relaciones y puntos de unión facilitan el paso de pregnenolona al SER, donde enzimas específicas (3β -HSD/I y P450_{c17}) biotransforman la pregnenolona tanto a progesterona como a 17 Hidroxi pregnenolona; en virtud de la edad del organismo, el tipo de mamífero y del órgano encargado de sintetizar las hormonas (Miller y Auchus, 2011; Pozzi, 2001).

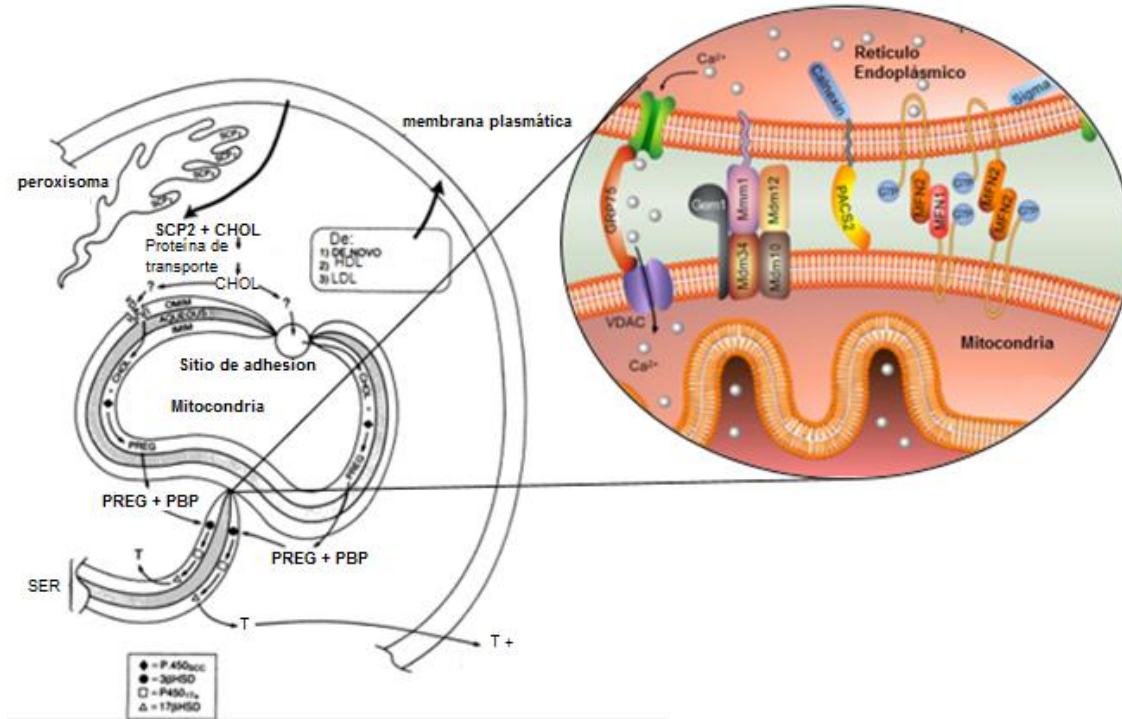


Figura 23. Esquema representativo de los sitios de relación entre la mitocondria y el Retículo Endoplásmico Liso en células esteroidogénicas. CHOL: Colesterol, HDL: Lipoproteína de alta densidad, LDL: Lipoproteína de baja densidad, SCP2: proteína de transporte de esteroides 2, PREG: Pregnenolona, PBP: Proteína de transporte de Pregnenolona, SER: Retículo Endoplásmico Liso, OMM: Membrana externa mitocondrial, IMM: Membrana interna mitocondrial, T: Testosterona, VDAC: Canal de aniones dependiente de voltaje, PACS2: Proteína multifuncional anclada a la membrana del Retículo endoplásmico, MFN1/2: Mitofusinas 1 y 2, Mmm I, 12, 34, 10 y Gem: complejo ERMES, Receptor Sigma 1, IP3R3: Receptor de inositol 1,4,5 trifosfato de la membrana del retículo Endoplásmico (Tomadas y modificadas de [Imagen izquierda modificada de Desjardins y Ewing, 1993](#); [Imagen derecha modificada de Vannuvel y col.,2013](#)).

3.2. Progesterona, Corticosterona y Aldosterona

Tradicionalmente la vía de síntesis de hormonas esteroides se puede dividir en dos rutas. Retomando las dos descritas para el caso de los andrógenos, una ruta donde el doble enlace presente en el anillo B de la estructura de la pregnenolona localizado entre el carbono 5 y 6 (Δ^5 pregnenolona) (Figura 24), se moviliza por acción de la 3β -HSD/I al carbono 4 y 5 del anillo A, y es denominada ruta Δ^4 (metabolitos: 17α -hidroxi progesterona [**17OH-P4**] y 4-androsten-3,17-diona [**A4**]), y una segunda ruta que cataliza la hidroxilación en la posición de los carbonos 17 y 20, y que puede utilizar pregnenolona o progesterona como sustratos, denominada Δ^5

(metabolitos: 17 α -hidroxi pregnenolona [**17OH-P5**] y 5-androsten,3 β -ol-17-ona[**DHEA**]) (Conley y Bird, 1997; Miller y Auchus, 2011; Pozzi, 2001).

Aunque esas rutas son utilizadas para determinar metabolitos de carácter andrógeno, podríamos decir que tienen relación con la síntesis de los distintos tipos de hormonas adrenales; por ejemplo, se sabe que la utilización de 17OH-P4 (Δ^4) es necesaria para la síntesis de glucocorticoides (Conley y Bird, 1997). Estas rutas no son iguales para todos los organismos aun tratándose de la misma especie y, en ocasiones, ciertas rutas están restringidas según lo documentado a ciertos órganos esteroideogénicos. Así en el caso de la rata, se establece que la síntesis de Andrógenos y Estrógenos está restringida y limitada exclusivamente a las gónadas, esto por la ausencia en las adrenales de la enzima necesaria para su síntesis; la P450c17 (Conley y Bird, 1997).

En la rata, tradicionalmente la esteroideogénesis adrenal se limita a la producción de GC (corticosterona) y mineralcorticoides (aldosterona) con sus respectivos intermediarios como lo es la progesterona (progestágenos). Así entonces, obtenida la progesterona por acción de la 3 β -HSD/I el siguiente paso es obtener Desoxicorticosterona. Este mecanismo está catalizado por la enzima microsomal **P450c21 (21 hidroxilasa)**, la cual hidroxila en la posición C-21 a la progesterona o bien a la 17 α -OH P4, para formar desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol, respectivamente (Conley y Bird, 1997; Yen y col., 2001).

Un caso interesante que escapa a la atención en ocasiones porque el estudio de la esteroideogénesis adrenal se enfoca a humanos, es que, existe documentación de que tanto la P450c21 y la P450c17 tienen un 29% de similitud en su estructura peptídica y una igualdad en cuanto a sustratos blanco (es decir la hormona esteroide en la que actúan), y retomando la imposibilidad de sintetizar andrógenos por parte de las adrenales según lo establecido, queda esclarecer si la P450c21 fungiría en ausencia de la P450c17 adrenal, como una enzima capaz de guiar la ruta para sintetizar andrógenos y por ende, estradiol (Mizrachi y col., 2011).

Ahora la hormona 11-Desoxicorticosterona debe regresar a las mitocondrias para que la enzima P450c11 la biotransforme a corticosterona donde la enzima mitocondrial **P450 aldosterona sintetasa (18 hidroxilasa-18 Oxidasa, P450As, P450 aldo o CYP11B2)** puede utilizar como sustrato a la 11-desoxicorticosterona y mediante tres pasos, 11 β hidroxilación, 18 hidroxilación y 18 metiloxidación, formar aldosterona (Figura 24).

Tanto la P450c11 como la P450As presentan estrecha relación y homologías en más del 93%, y para el caso de los humanos son codificados por genes duplicados en tándem (Repetición de un fragmento cromosómico) en el cromosoma 8q22. Ambas enzimas también utilizan el mismo mecanismo de transferencia de electrones que la P450scc (Figura 22) (Yen y col., 2001). Entonces, es propio decir que la síntesis de GC y de mineralcorticoides están íntimamente relacionadas a la producción y que además tienen una clara dependencia de progesterona.

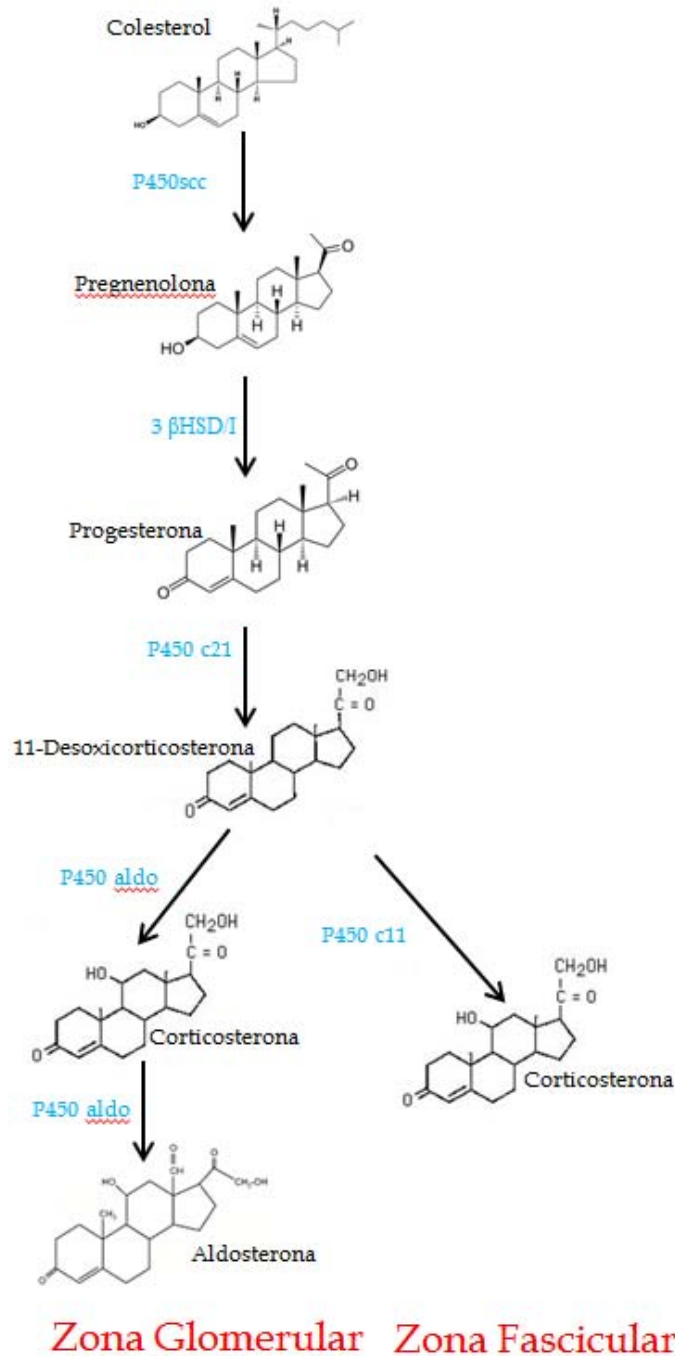


Figura 24. Esquema de las distintas hormonas esteroides adrenales en rata propuesta por Conley y Bird en 1997. En ausencia de la enzima P450 c17 las adrenales son incapaces de sintetizar Andrógenos en la zona reticular (Tomada de Conley y Bird, 1997).

3.3. Testosterona y Estradiol

La síntesis de andrógenos para el caso de la rata es un tema discutido. Lo establecido es que estas hormonas (andrógenos) están limitadas a las gónadas (ovarios en rata hembra), ya que su síntesis requiere principalmente la acción de una enzima localizada en el SER que no está presente en las adrenales, pero sí en las gónadas (Conley y Bird, 1997).

Por otra parte existen reportes que muestran que por lo menos en cultivos celulares de adrenales extraídas de ratas adultas Wistar de ambos sexos, es posible obtener la producción de Testosterona mediante la estimulación con ACTH, FSH o LH, y esta producción es diferente entre sexos, siendo mayor la producción de testosterona en hembra que en macho (570 pg/mg vs. 210 pg/mg respectivamente) (Vinson y col., 1976).

Esos datos se refuerzan con el hallazgo de ciertas proteínas denominadas IZAg-1 y 2 y que aparentemente son similares al receptor putativo de membrana a progesterona (PPMR). Estas proteínas están presentes en las zona fascicular y reticular de la adrenal, y colaboran con la esteroidogénesis. Además han sido identificadas también en células de Leydig, cuerpos lúteos, células intersticiales de los ovarios, en células de la teca interna de folículos maduros, hepatocitos y túbulos renales, todos ellos en rata, lo que sugiere una homología funcional entre todas estas células y tal vez en su capacidad esteroidogénica (Raza y col., 2001).

La particularidad de la enzima responsable de la síntesis de andrógenos es muy interesante, ya que tienen una doble actividad, una zona encargada de una actividad liasa (ruptura de enlaces C-C, C-O y C-N) y una actividad hidroxilasa. Esta particularidad es muy importante ya que ella misma puede guiar la conversión de pregnenolona hasta andrógenos, la biotransformación es la siguiente: para la Δ^5 , conversión a 17-OH P5 por acción de la P450c17 con actividad hidroxilasa, y conversión a DHEA por acción de la p450c17 con actividad liasa. Este último producto puede ser convertido a Androstenediona por acción de la 3β -HSD/I, y la

Androstenediona a su vez ser convertida a Testosterona por acción de un grupo de enzimas denominados 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (**17 β HSD**), que también son denominadas 17-cetoesteroide reductasa, ya que pueden llevar a cabo la reacción inversa (Fernandez y Mangel, 1983; Yen y col., 2001).

El último producto de la vía Δ^5 (testosterona) puede generar estrógenos, tanto la vía Δ^4 como la Δ^5 producen al final estradiol (17β -estradiol: E_2), pero el producto intermedio entre la androstenediona y el estradiol difiere para las dos vías, siendo la testosterona el producto intermedio entre la androstenediona y el estradiol para la vía Δ^5 . La conversión de testosterona a estradiol se da por acción de una enzima microsómica denominada Aromatasa (**P450arom**). La P450arom aromatiza el anillo esteroide A convirtiendo la testosterona en E_2 , aunque también participa en la conversión de androstenediona a estrona (Yen y col., 2001).

Para el caso de los metabolitos Δ^4 , la progesterona recién obtenida es metabolizada a 17-hidroxiprogesterona (17-OH P4) por acción de la enzima la P450c17 con actividad hidroxilasa. Posteriormente, su acción liasa biotransforma la 17-OH P4 en Δ^4 androstenediona mediante la escisión de la ligadura del carbono C-20. Posteriormente, la conversión de Δ^4 Androstenediona en estrona se da por acción de la P450arom. Ya que el anillo A está aromatizado, el grupo de enzimas 17β HSD tipo I (se han identificado al menos tres tipos) biotransforma la Estrona en E_2 (Figura 25) (Yen y col., 2001).

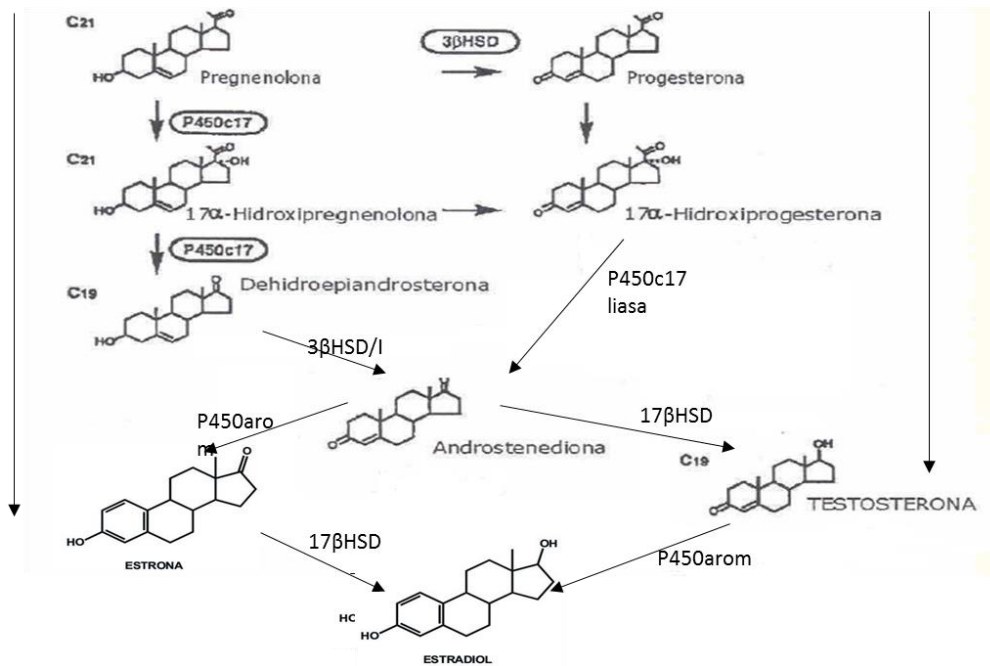
Vía Δ^4 Vía Δ^5 

Figura 34. Esquema de las vías Δ^4 y Δ^5 esteroidogénica y sus enzimas (modificada de Pozzi, 2001).

4. Función Adrenal

4.1. Control de las funciones adrenales. El eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal

Se habló anteriormente de las relaciones existentes entre diversos sistemas de comunicación y la importancia que esto tenía para el control de los sistemas biológicos; uno de ellos es el de las relaciones existentes entre el sistema endócrino con el sistema nervioso, es decir el sistema neuroendócrino (Corsi, 2004). La importancia de que estos dos sistemas tengan una estrecha comunicación se ve reflejada en la modulación de las capacidades secretoras de las adrenales, mediante señales provenientes de la hipófisis, que a su vez recibe señales

provenientes del hipotálamo, o bien mediante señales directas por la inervación que la glándula recibe del hipotálamo, ya sea simpática o parasimpática (Buijs y col., 1993). En este caso, se hablará del eje formado por el hipotálamo-hipófisis-adrenal, dejando de fuera por el momento el papel de la inervación.

4.2. Hipotálamo

Ese órgano está situado centralmente en la base del cerebro, debajo del tálamo, separado de éste por el surco hipotalámico en su parte posterior. Hacia adelante continúa con la región paraolfatoria, hacia atrás con los tubérculos mamilares, colinda con las paredes laterales del tercer ventrículo y se sitúa también en la porción ventral del diencefalo (Figura 26) (Rubio, 2006).

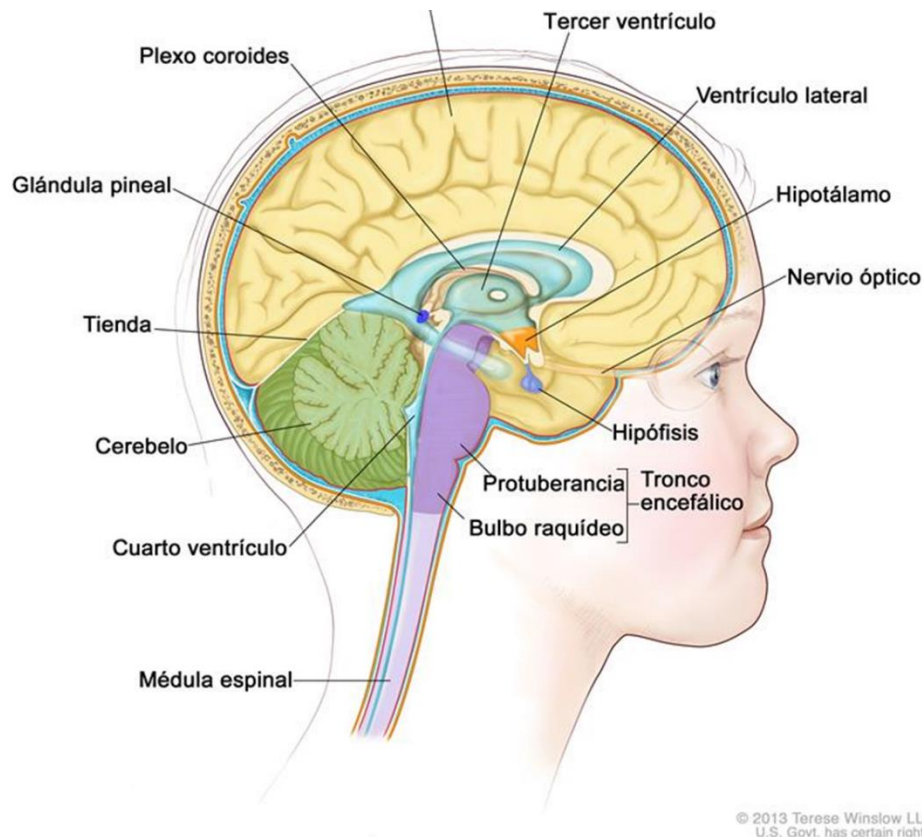


Figura 26. Esquema representativo de la ubicación anatómica del hipotálamo (Imagen tomada de google en: <https://goo.gl/uUomlt> Fecha de consulta 1 de noviembre de 2015).

El hipotálamo es un órgano constituido por núcleos y áreas (Figura 27), que son a su vez agregados de cuerpos neuronales con funciones específicas y que secretan diversos mensajeros dependiendo del tipo de neuronas existentes en ellos. La región anterior regula funciones parasimpáticas, y la posterior las actividades simpáticas en el organismo (Rubio, 2006); como por ejemplo: sed, hambre, comportamiento sexual, miedo, ira (Barret y col., 2010). Por eso, es propio decir que esta región, órgano o agregado de núcleos y áreas nucleares representa un punto de unión entre el sistema nervioso y el sistema endócrino (Rubio, 2006).

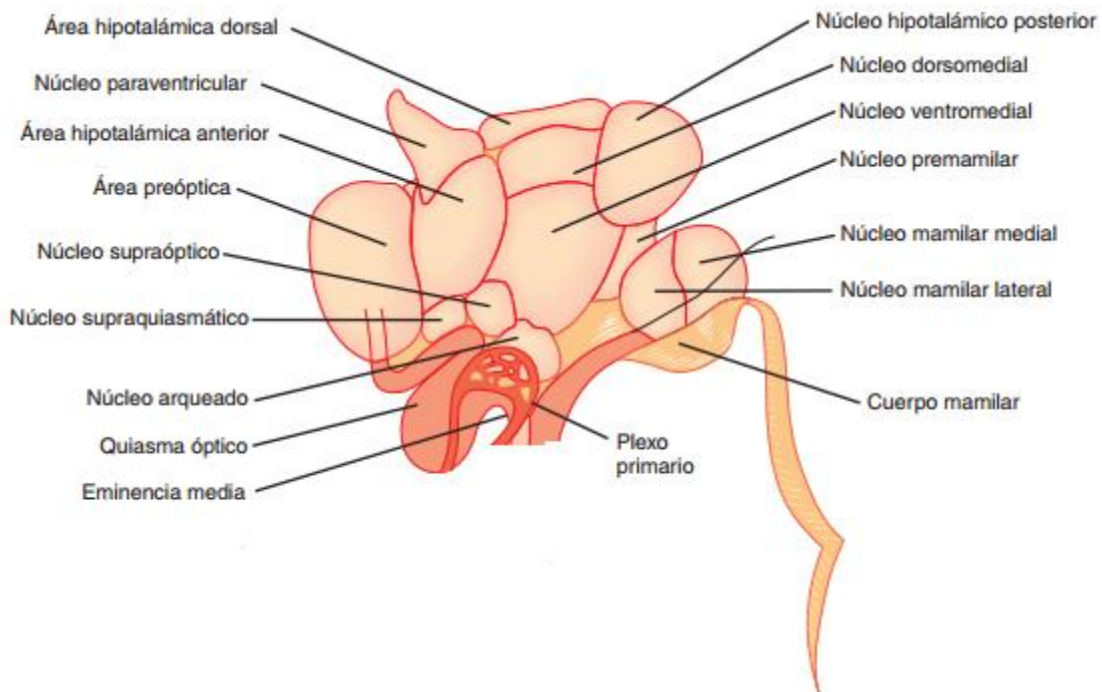


Figura 27. Esquema representativo de los núcleos y áreas nucleares hipotalámicas en humano (Tomada de Barret y col., 2010).

El hipotálamo tiene células neurosecretoras que secretan diversas sustancias denominadas factores (u hormonas) liberadores e inhibidores que ejercen su acción principalmente en la hipófisis como es el caso del Factor liberador de Corticotropina (CRF o CRH); aunque existen reportes de que éste se puede encontrar en sinovias de pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis (cabe mencionar que la sinovia

está compuesta entre otras células de sinoviocitos macrofágicos, células inmunes) (Correa, 2004).

La CRH fue el primer péptido hipotalámico detectado (1981). Tiene 41 aminoácidos y se localiza fundamentalmente en el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN) (Figura 27). El PVN (o mejor dicho cada uno de los PVN ya que son núcleos pares), consta de tres partes o tres divisiones parvicelulares: un grupo medial que produce principalmente CRH, un grupo intermedio que secreta arginina vasopreinsa (AVP); aunque cierto número de células pueden producir tanto CRH como AVP, y por último un grupo productor de CRH que proyecta sus fibras hacia el núcleo arcuato (**ARC**) del hipotálamo (hacia neuronas productoras de proopiomelanocortina {**POMC**}) (Figura 27) (Chrousos, 1995).

También se ha demostrado su localización extrahipotalámica como en las células Natural killer (NK), la amígdala y el septo. Tiene similitud estructural con otros péptidos estimuladores de la secreción de la Hormona Adenocorticotrópica (ACTH) como la sauvagina y la urotensina I, con los que comparte alrededor de 17 aminoácidos en común. La CRH es el principal estimulante de la secreción de ACTH, de tal manera que la administración de un anticuerpo anti-CRH suprime drásticamente la secreción de ACTH (Diéguez y Aguilar, 1997). Tiene aproximadamente una vida media de 9 minutos en suero (en humanos) (Fitzgerald y Klonoff, 1998).

El efecto de la CRH es mediado a través de receptores específicos presentes en las células corticotropas de la adenohipófisis; a través de la vía adenilato ciclasa cAMP. El número de receptores en la hipófisis disminuye tras una administración continua de CRH. Una vez que la CRH se une a sus receptores estimula la transcripción de un precursor de 240 aminoácidos denominado POMC, del cual derivan la lipotofina B, la pro gamma Hormona estimulante de los melanocitos, la ACTH, beta-endorfina y alfa-lipotofina (Diéguez y Aguilar, 1997).

4.3. Hipófisis

La hipófisis es una glándula endócrina constituida de un pedículo corto (infundíbulo) y una red vascular que conectan la glándula con el hipotálamo, formando el eje Hipotálamo-Hipófisis (Ross y Pawlina, 2008); uno de los principales sistemas de regulación hormonal (Alcaraz y Gumá, 2001).

La hipófisis se divide en tres porciones (Figura 28): una porción neural o neurohipófisis, una porción intermedia, que es un resto adelgazado de la pared posterior de la bolsa que colinda con la pars distalis, y una porción glandular o adenohipófisis. En la neurohipófisis se almacenan las secreciones neurohormonales sintetizadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo que son la hormona antidiurética o vasopresina (**ADH**) y la oxitocina. La adenohipófisis constituye, aproximadamente, el 80% del total de la glándula y se divide a su vez en dos partes: *pars tuberalis* y *pars distalis*. El conjunto del infundíbulo y la porción superior de la *pars tuberalis* conforma el tallo hipofisiario que constituye la unión anatómica entre la hipófisis y el hipotálamo (Ross y Pawlina, 2008).

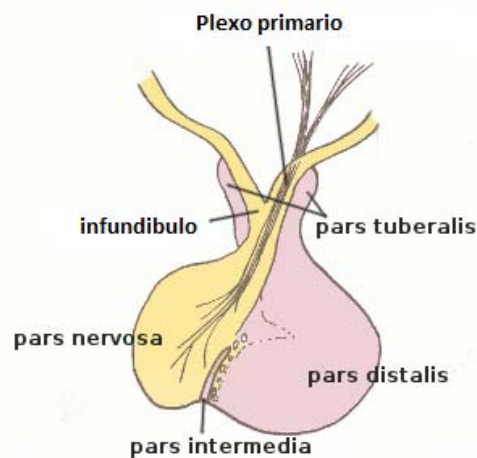


Figura 28. Esquema general representativo de las tres zonas de la hipófisis en mamíferos (Imagen tomada y modificada de google: <http://goo.gl/ekX7C1> consultada el 29 diciembre de 2014).

La red vascular de esta glándula comprende también al hipotálamo, y procede en un 90% de las carótidas internas a través de las arterias hipofisiarias superiores e inferiores y de la arteria comunicante posterior del círculo de Willis, que también irrigan la eminencia media, a la porción superior del tallo infundibular y a la base de éste. En la rata, la mayor parte de la sangre que llega a la adenohipófisis procede de las arterias hipofisiarias superiores que se ramifican en capilares en el tallo pituitario, y en la eminencia media para formar amplias zonas de capilares con amplias cavidades, áreas dilatadas y curso ondular conocidas como sinusoides o gomitolos (Álvarez, 2005).

El lóbulo anterior de la hipófisis o adenohipófisis, recibe su irrigación de las mismas arterias que irrigan antes la eminencia media y el tallo infundibular formando un plexo, denominado plexo primario. Estos capilares drenan en senos venosos y finalmente en venas paralelas para formar vasos portales largos. Estos están a lo largo del tallo y terminan en redes capilares secundarias rodeando los sinusoides, entre las células epiteliales de la adenohipófisis, y forman un plexo denominado plexo secundario que aporta más del 50% de la irrigación sanguínea (Figura 29) (Álvarez, 2005).

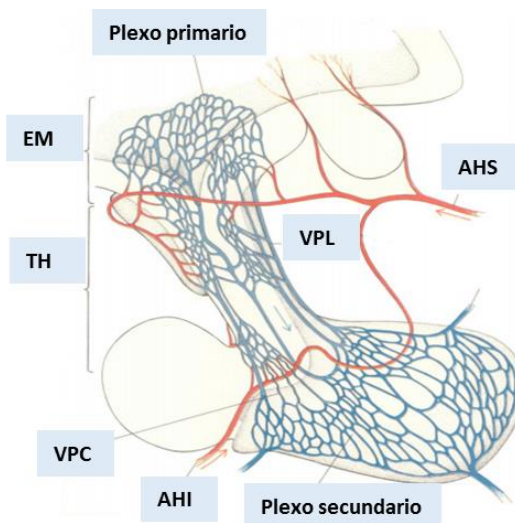


Figura 29. Representación de la red vascular de la hipófisis y su relación con la eminencia media del hipotálamo. El plexo capilar primario termina en los vasos portales largos que se distribuyen en el parénquima de la adenohipófisis en el plexo secundario. AHI: Arteria hipofisiaria inferior, AHS: Arteria hipofisiaria superior; EM: Eminencia media; VPC: Vasos portales cortos; VPL: Vasos portales largos; TH: Tallo hipofisiario (Tomada de Álvarez, 2005).

Mediante distintas técnicas se lograron aislar diferentes grupos celulares en la adenohipófisis con base en el tipo de hormona que secretan. Así se tienen células Corticotropas secretoras de la ACTH; células Gonadotropas secretoras de gonadotropinas que son la Hormona estimulante del Folículo (**FSH**) y la Hormona Luteinizante (**LH**); células Lactotropas que sintetizan prolactina (**PRL**) y se localizan en la pars distalis (su proximidad a las células gonadotropas sugiere actividad parácrina relacionada); células Melanotrópicas que sintetizan la hormona estimulante de los melanoctios (**MSH**) y se localizan en la zona intermedia; células Somatotropas que sintetizan la hormona del crecimiento (**GH**); células Tirotropas que sintetizan la Hormona estimulante de la Tiroides (**TSH**) y su localización es anteromedial y por último; células cromóforas no secretoras, agranulares o nulas (**Null cells**) que no sintetizan hormonas (Figura 30) ([Brandan y col., 2007](#)).

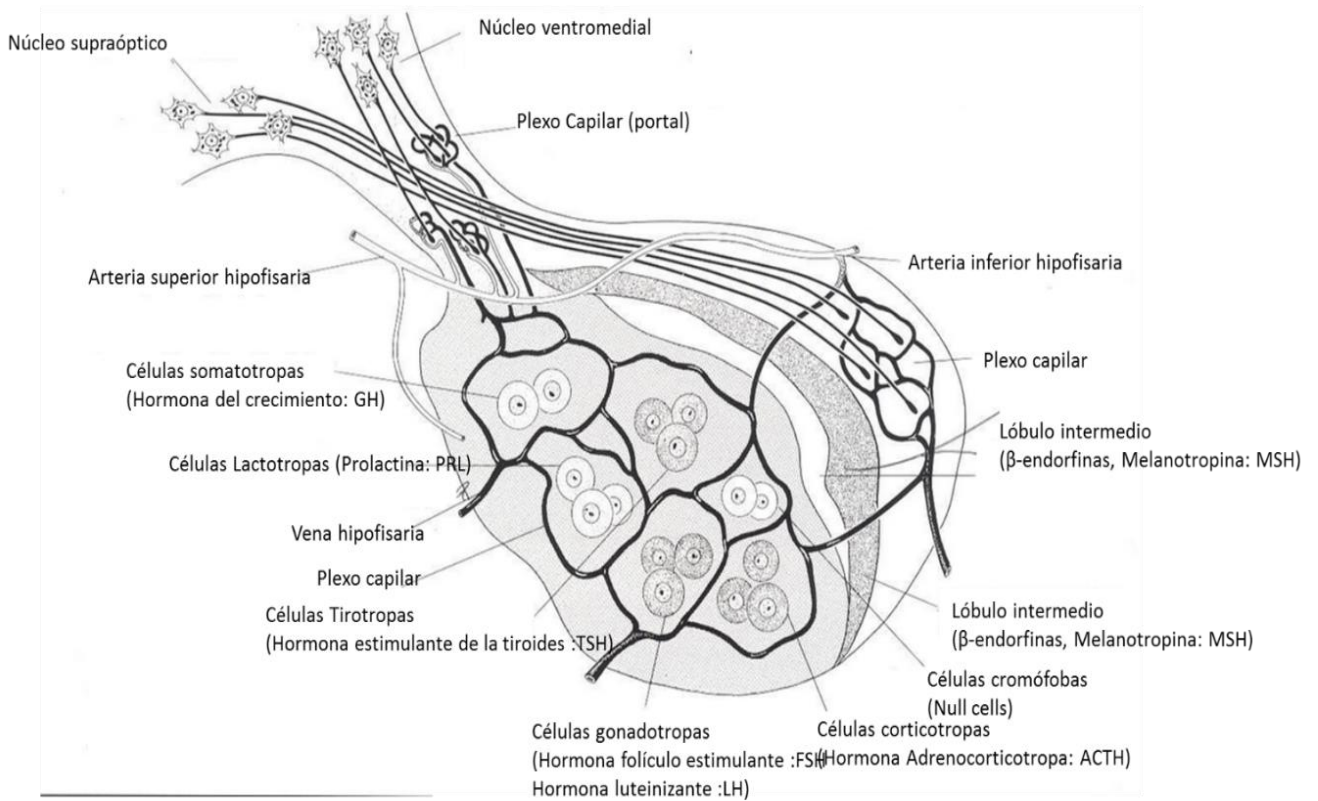


Figura 30. Diagrama esquemático de un corte transversal de hipófisis de mamífero donde se muestra la localización de las distintas células secretoras adenohipofisarias. Células secretoras de prolactina (PRL); células secretoras de Adenocorticotropina (ACTH); células secretoras de hormona del crecimiento (GH) ; células secretoras de Gonadotropinas (FSH, LH); células secretoras de Hormona estimulante de la Tiroides (TSH); células secretoras de Somatotropina (SL); Células cromóforas y células secretoras de la Hormona Estimulante de los Melanocitos (MSH) (Tomada y modificada de Google <http://goo.gl/164p4R> Consultada el 11 de octubre de 2015).

5. Interacción funcional entre el Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal

El eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HPA) se relaciona y se considera como un sistema encargado de mantener la homeostasis en respuesta al estrés, ya sea real o percibido. El “sistema” del estrés se encuentra activo o se desencadena como respuesta a factores que inducen un estado de alerta en el organismo, tales como pueden ser alteraciones en el ritmo circadiano, factores neurosensitivos, cambios hemodinámicos, señales directas al sistema límbico, cambios en la alimentación, traumatismos, lesiones, procesos inflamatorios, etc. La activación de este sistema

produce generalmente agitación, aceleración de los reflejos motores, mejora la atención y las funciones cognitivas, disminuye el apetito y el vigor sexual e incrementa la tolerancia al dolor (Chrousos, 1995).

La regulación de la secreción de hormonas adrenales obedece a señales provenientes del hipotálamo y la hipófisis. En el hipotálamo, cuerpos neuronales encontrados en el núcleo paraventricular (PVN) sintetizan la CRH (Álvarez, 2008; Hadley 2000) en respuesta al estímulo recibido por acción de la NA, ya que las neuronas que sintetizan CRH poseen receptores α_1 -noradrenérgicos, y a su vez la CRH estimula la liberación de la amina a través de receptores específicos. Así, tanto CRH como la NA mantienen una autorregulación en su propia síntesis mediante fibras que inhiben las terminales presinápticas de CRH y los receptores α_2 -noradrenérgicos. Las neuronas CRH-érgicas, sintetizadoras de arginina vasopresina (AVP) y de NA son a su vez estimuladas por los sistemas colinérgicos y serotoninérgicos y son inhibidas por los sistemas γ -aminobutíricos, de péptidos opioides y por las benzodiazepinas, además de que la CRH es inhibida por acción de la sustancia P (SP) pero no inhibe la síntesis de AVP (Chrousos, 1995).

La CRH es secretada, por las neuronas mencionadas, hacia la eminencia media y por medio del sistema de redes vasculares, ya descrito (Figura 22), transportan esta neurohormona hacia la adenohipófisis donde las células corticotropas con receptores a CRH (CRH-R1 y CRH-R2 (Müller y col., 2002)), responden secretando ACTH al torrente sanguíneo. Estas señales dirigidas por el hipotálamo generalmente se desencadenan es respuesta a un estímulo estresante que conlleva una rápida liberación de CRH, para que la ACTH ejerza sus funciones sobre su órgano blanco, las glándulas adrenales, e inicie la secreción de hormonas esteroideas; específicamente en su zona cortical, donde la liberación de GC y, presumiblemente estrógenos inducen una retroalimentación negativa hacia la liberación de ACTH hipofisiaria (Álvarez, 2008; Hadley 2000).

La ACTH interactúa con receptores localizados en las células corticales de la adrenal denominados receptores a melanocortina tipo 2 (MC2R); y aunque no sólo se encuentran en las células corticales si no que han sido reportados en tejido adiposo y en la piel de murinos, es en la corteza donde se les da una especial importancia por su papel en la promoción de la síntesis de hormonas esteroides (Serova y col., 2008).

La ACTH se une a su receptor el MC2R, que activa la adenilciclase y genera cAMP. Éste a su vez, activa proteincinasas que conducen al primer paso en la esteroideogénesis (conversión de colesterol a pregnenolona); pero, ¿qué factores determinan el modo de síntesis de ACTH? Existen básicamente 4 factores diferentes, la síntesis de CRH hipotalámica, la tasa de concentración de GC libre en plasma, **el fotoperiodo** y el estrés (Casanueva y Vázquez, 1995).

6. Regulación neural de la Esteroidogénesis Adrenal y Esteroidogénesis Neural

En inicio se describía a la inervación adrenal como una red tridimensional de fibras de origen simpático que inervaban toda su parte cortical, y algunos autores incluso mencionaban esta inervación como “independiente” de la ruta parasimpática (Parker y col., 1990; 1993; Tóth y col., 1997)

De manera general se puede decir que la inervación de carácter simpático, se origina de células presentes en el núcleo paraventricular del Hipotálamo, en su parte más apical, que proyectan sus axones con contenido noradrenergico a lo largo del tercer ventrículo hacia el cerebelo formando vías hacia grupos celulares adrenérgicos (por ejemplo A1), y las redes que se originan de estas proyecciones tienen una complejidad notable.

Esos relevos siguen hacia el bulbo raquídeo a través de la médula espinal, en los cuerpos celulares intermediolaterales, proyectando fibras hacia los órganos

abdominales desde los segmentos torácicos T7 al T12. Las fibras que “salen” de estos segmentos, inervan a los órganos de la cavidad torácica dentro de los cuales se encuentran las adrenales. Para llegar a ellas hacen un “relevo” en los ganglios autónomos celíaco y adrenal, para finalmente adentrarse en la adrenal mediante “racimos” que literalmente “penetran” a la cápsula adrenal para internalizarse en la corteza e incluso proyectar algunas fibras hacia la médula.

Dentro de la médula hacen sinapsis con las células cromafines, para estimular la secreción de sus productos. Esta ruta ha sido descrita principalmente por los nervios esplácnicos (Figura 32) (Parker y col., 1990; 1993; Tóth y col., 1997).

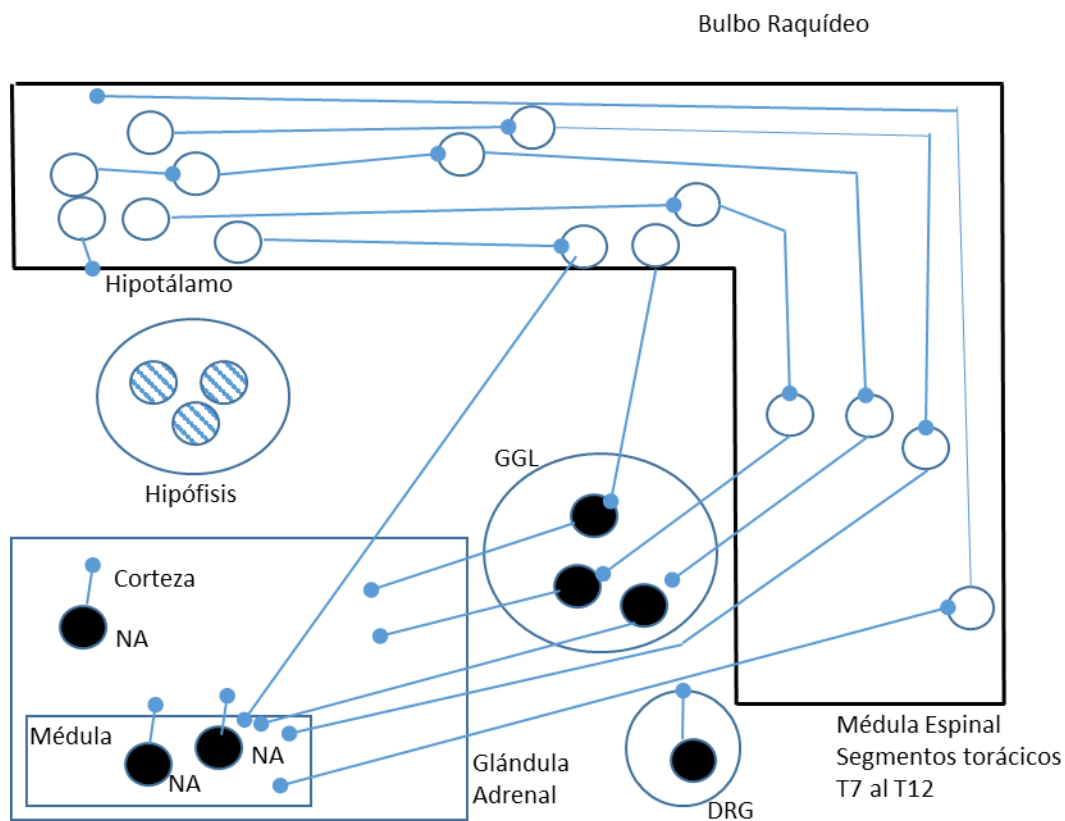


Figura 32. Esquema representativo de la inervación simpática y parasimpática adrenal. NA; Noradrenalina, GGL; Ganglios celíacos, DRG; Ganglio de la raíz Dorsal, círculos claros representan neuronas del sistema nervioso central, círculos oscuros representan neuronas postganglionares, círculos con trama células secretoras de ACTH (Tóth y col., 1997).

Estas fibras internalizadas en la adrenal poseen “varicosidades” (estructuras abultadas presentes en las partes distales de los axones de neuronas postganglionares y que contienen neurotransmisores que entran en contacto con los vasos sanguíneos de la corteza adrenal. Estas conexiones llevaron a la idea y corroboración entonces de que la inervación simpática que recibe la glándula adrenal también juega un papel importante en el flujo sanguíneo que recibe esta glándula. Estas fibras eferentes hacen sinapsis con los vasos corticales y los fibroblastos, pero en la médula principalmente las conexiones se dan entre éstas y las células cromafines. La importancia de sinaptar con fibroblastos está documentado, de que la inervación que arriba a esta glándula también participa en eventos de proliferación celular (Tóth y col., 1997).

Por otra parte la inervación de carácter parasimpático a través del nervio vago, contiene diversas sustancias en las que se incluyen la somatostatina (ST), sustancia P (SP), gastrina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), neuropéptido Y (NPY), acetilcolina (ACh) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (Dissen y Ojeda, 1999). Este nervio arriba como fibras que penetran en la cápsula e inervan toda la zona cortical e incluso la medular (Guzmán, 2011; Toth y col., 1997). Este mismo nervio también cuenta con receptores β_2 adrenérgicos en los somas de las neuronas del ganglio inferior vagal, posee receptores β_2 y β_1 en las neuronas presentes en el núcleo ambiguo, y también éstos mismos receptores están presentes en los axones provenientes del ganglio inferior vagal (Bateman y col., 2012; Mravec y col., 2015).

Este nervio además de contener gran parte de fibras de carácter parasimpático, contiene una porción de fibras de tipo simpático en su parte torácica, lo que habla de un nervio mixto en cuanto a composición, ya que al ser positivo a Tirosina hidroxilasa y Acetiltransferasa en fibras independientes se estableció que las fibras a nivel torácico del vago tienen ambos componentes tanto simpático como parasimpático. A esta unión entre el nervio vago y el sistema simpático se le ha denominado el tronco vagosimpático (Seki y col., 2014; Ulrich y col., 2005).

Dentro de los trabajos importantes de la regulación adrenal por parte del nervio vago fueron aquellos realizados por Dallman y su equipo de trabajo, en 1977, donde observaban que al extirpar una adrenal, la glándula remanente experimentaba un aumento en su peso transcurridas 72 horas después de la cirugía lo cual se le atribuía principalmente a una explicación neural ya que no se presentaban cambios en las secreciones de ACTH (Dallman y col., 1977; Guzmán, 2011).

También se ha demostrado que al seccionar el nervio vago de manera subdiafragmática, se obtenían aumentos en las concentraciones de corticosterona y ACTH en suero, y que además al realizar una adrenalectomía posterior a la vagotomía, las concentraciones de corticosterona disminuían, pero se observaba un aumento de ACTH (Coupland y col., 1989; Pilo y Sule, 2004).

Alanís, en 2010, mostró que en el Estro la sección de ambos nervios vago a las 13:00 h en animales que sólo tenían la adrenal derecha *in situ*, resultó en la disminución de la concentración de progesterona en el suero respecto a la de los animales que sólo tenían la adrenal *in situ*.

Zárate en 2012 reportó que la vagotomía subdiafragmática izquierda a las 9:00 h del Proestro en ratas hembras adultas con ambas adrenales y ovarios *in situ* aumentaron las concentraciones de progesterona y E₂ en suero. En contraste, la sección del nervio vago derecho en la etapa del Estro resultó en aumento exclusivo de las concentraciones séricas de progesterona, lo que podría sugerir que las funciones del nervio vago varían dependiendo de la etapa del ciclo estral y además del nervio ya sea izquierdo o derecho.

Este nervio tiene funciones directas sobre la producción hormonal de las adrenales, ya que experimentos han mostrado que su ausencia al realizar una vagotomía subdiafragmática bilateral impide una respuesta adecuada como consecuencia de una “activación” del mecanismo de respuesta a estrés por un estímulo infeccioso, específicamente al nulificar las acciones mediadas por la Interleucina-1 (IL-1) (Wieczoreck y Dunn, 2006).

Por otra parte, [Mravec](#) y su equipo de trabajo encontraron que esta misma cirugía incrementa las concentraciones de corticosterona sérica en rata en comparación con animales con cirugía simulada, lo que habla de un mecanismo tal vez “inhibitorio” en respuesta al estrés directo ([Mravec y col., 2015](#)).

Es por esto que además de la documentación existente y los trabajos realizados, se acepta que el nervio vago es un “intermediario” entre el mecanismo de respuesta directo al estrés y el sistema inmune, colaborando con los tres sistemas, endócrino, inmune y nervioso. Aún no es del todo claro cómo es que participa de manera específica en la regulación tanto estimulante como inhibitoria en la síntesis de hormonas esteroides por lo menos para el caso adrenal, ya que el eje de regulación ante el estrés tiene diversos mecanismos, principalmente de carácter negativo o inhibitorio, y el nervio vago a través de sus fibras aferentes parece ser un actor principal en la regulación de carácter inhibitorio en este eje ([McEwen, 2004](#); [Mravec y col., 2015](#)).

La inervación intrínseca de la adrenal también es necesaria en la regulación de la síntesis de hormonas esteroides. Esta se compone básicamente de dos tipos celulares presentes en la médula: células tipo I positivas a NA y NPY y células tipo II que producen el VIP y la óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) ([Ulrich-Lai y col., 2006](#)).

6.1. Neuroesteroides

Tradicionalmente se establecía que las relaciones entre las hormonas esteroides y el SNC se daba en un marco puramente endócrino en donde, ante un estímulo específico, el SNC enviaba la “orden” a los órganos endócrinos de sintetizar y liberar hormonas de tipo esteroide al torrente sanguíneo para cumplir una función.

Etienne Baulieu y su equipo de trabajo descubrieron de imprevisto, un dato que revolucionaría totalmente la visión que se tenía de las hormonas esteroides, el Sistema Nervioso (SN) es capaz de sintetizar hormonas esteroides ([Arce y col., 2006](#); [Micevych y col., 2007](#)). Este dato traería consigo una nueva visión sobre la

síntesis de hormonas esteroides, ya que con la capacidad esteroidogénica del SN, se abría la posibilidad de que las enzimas responsables de su síntesis se encontraran presentes tanto en el tejido cerebral como en los diferentes nervios de tipo simpático o parasimpático, y que tal vez existiera una vía alterna efectora a la tradicional liberación endócrina, lo que más tarde se corroboraría al encontrar citocromos en médula espinal, esteroides en los nervios craneales y transporte axonal de hormonas esteroides (Frol'kis y Tanin, 1997; Lanthier y Patwardhan, 1986; Maninger y col., 2009).

Esta información acerca de la capacidad neurosteroidogénica cambiaba la forma de ver los mecanismos fisiológicos principalmente de carácter reproductivo. El camino por entender que relevancia tenían estos esteroides trajo consigo mucha información novedosa; una de ellas fue la teoría propuesta por Zvain en 1999 para explicar cómo es que se sintetizaban los neuroesteroides (Figura 33). En el SN se acepta que las principales células esteroidogénicas son las células gliales; en el sistema nervioso periférico, las células de Schwann y en el SNC los oligodendrocitos y los astrocitos (Glía) además de las neuronas (Arce y col., 2006; Yen y col., 2001)

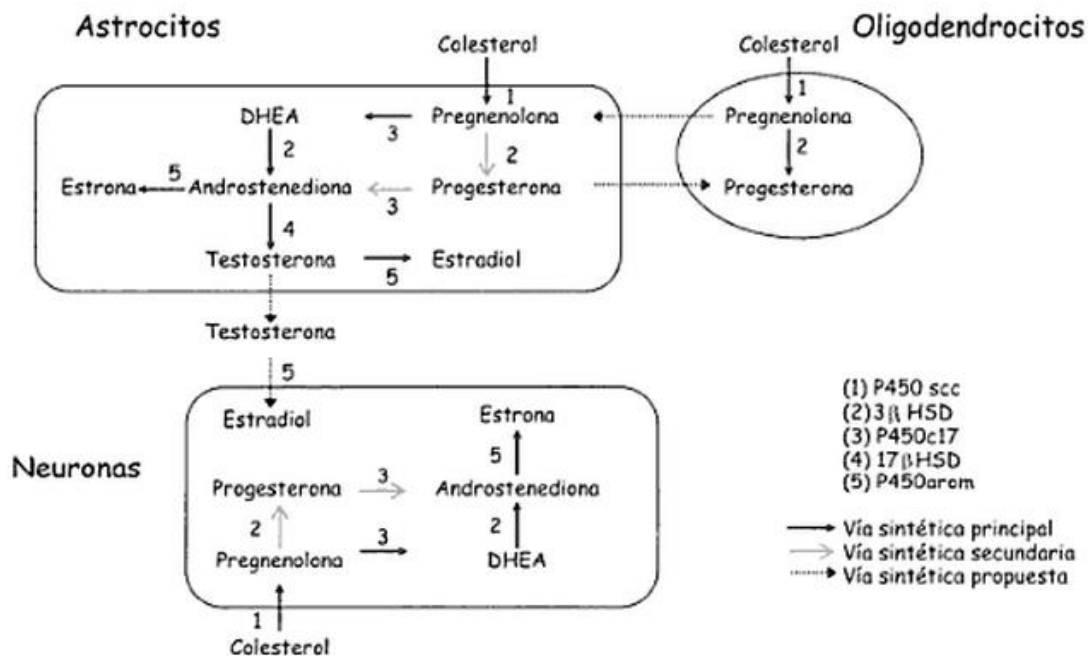


Figura 33. Modelo propuesto por Zvain para la síntesis de neuroesteroides en rata (Arce y col., 2006).

Su mecanismo de acción en función de su peculiar transporte axonal que casi duplica la velocidad incluso del propio transporte de ciertas proteínas que viajan de manera axonal (Frol'kis y Tanin, 1997) no está del todo esclarecido, y se ha postulado que los receptores presentes en células del SNC (a estrógenos, progestágenos, andrógenos y glucocorticoides) y en neuronas del Sistema Nervioso Periférico (a progestágenos y estrógenos) funcionarían además como transportadores, o bien que existen además de estos receptores otros de carácter específico y con una capacidad transportadora, similar a las proteínas de transporte de colesterol intracelular (Frol'kis y Tanin, 1997; Jung-Testas y col., 1999).

La vía establecida de síntesis de Neuroprogesterona obedece al modelo propuesto por Zwain (Figura 33) donde las células de la neuroglia sintetizan ante diversos factores progesterona. Cabe mencionar que también las neuronas son capaces de sintetizar progesterona, lo que uniéndolo con el hecho de que las hormonas esteroideas aparentemente viajan de manera axonal, le conferiría una importancia relevante en diversos procesos a nivel de SNC de una manera mucho más eficiente.

Tal vez dentro de los eventos reproductivos mediados por uno de los más importantes son el de inducir la receptividad sexual en la hembra, esto mediante la activación (no se sabe si se une a ellos) de receptores dopaminérgicos (D_1) y GABA-érgicos ($GABA_A$) en el área tegmental ventral del hipotálamo que potencializan el efecto de lordosis en presencia de progesterona (Frye y Vongher, 1999; Veiga y col., 2004).

La rapidez en el comportamiento sexual depende aparentemente de la vía por la cual la progesterona llegue al SNC, ya que implantes subcutáneos de progesterona inducen una respuesta cuatro horas después de su implantación en contraparte con los implantes intracraneales que lo hacen una hora después de su implantación. Esto podría dar luz por lo menos en este caso de porque la progesterona sería transportada de manera axonal; una eficiencia en cuanto a gasto

energético y cantidad de hormona necesaria para inducir una misma respuesta en un menor tiempo (Arce y col., 2006; Feder y Marrone, 1977; Frol'kis y Tanin, 1997; Frye y Vongher, 1999; Jung-Testas y col., 1999; Veiga y col., 2004).

Dejando en segundo término los eventos fisiológicos meramente reproductivos de la neuroprogesterona y la progesterona “glandular” (que no proviene del SNC sino de las glándulas endócrinas y tejido endócrino), la progesterona es también considerada una hormona de respuesta al estrés con propiedades analgésicas, neuroregenerativas y neuroprotectoras importantes además de que es capaz de regular las concentraciones de GC mediante la inhibición de los receptores a estos a través de la unión de la progesterona a una de las dos isoformas de sus receptores, los PRA (Chrousos, 1995; Feder y Marrone, 1977; Huse y col., 1998; Koenig y col., 2000; Leonelli y col., 2007; Roglio y col., 2008; Veiga y col., 2004).

Los PRA son receptores en versión “corta” de los receptores clásicos a progesterona denominados PRB, y estos receptores carecen de 164 aminoácidos en su extremo N-terminal ya que ambos parecen tener la misma afinidad por la progesterona y tener los mismos sitios de unión al ADN. Estos receptores han sido estudiados a nivel hipotalámico principalmente, pero los receptores a progesterona tanto la isoforma A como la B han sido detectados en prácticamente todos los tipos celulares en el cerebro.

El mecanismo que se plantea es que a través de procesos transduccionales estos receptores, que son nucleares (PRA) y nucleares citoplasmáticos (PRB), modifican la expresión de genes responsables de la presencia de receptores a GC y estrógenos, además de que ha sido demostrado que estos mismos receptores PRA y PRB son favorecidos por la estimulación producida por estrógenos (Brinton y col., 2008; Critchley y col., 1998; Giangrande y col., 1997; Huse y col., 1998).

Aún no es del todo entendido los mecanismos moleculares (“activación” indirecta de receptores GABA_A y D₁) y transcripcionales (PRA / B) por los cuales la progesterona interviene en la respuesta ante estímulos estresores, y más aún por

qué las concentraciones de esta hormona aumentan casi el doble ante estos factores y permanecen en la circulación tiempo después del estímulo, dejando de lado el innegable hecho de que a partir de ella se sintetiza corticosterona (Figura 24); la hormona por excelencia del estrés. Tal vez el organismo ante las ahora documentadas evidencias neuroprotectoras, neuroregenerativas, analgésicas, anticonvulsivas, antidepresivas y de “regulación” cardiovascular post-estrés de la progesterona, forme una “reserva” ante cualquier evento que se pueda presentar ya que como se sabrá el organismo es incapaz de “predecir” y saber que daño sea el producido ante las situaciones de estrés, por lo cual necesita estar preparado ante cualquier evento desfavorable con anticipación. Lo que es evidente es que los neuroesteroides parecen ser una vía más eficaz en cuanto a tiempo de respuesta para diversos procesos incluso porque no, reproductivos (Arce y col., 2006; Chrousos, 1995; Conley y Bird, 1997; Critchley y col., 1998; Feder y Marrone, 1977; Frol’kis y Tanin, 1997; Frye y Vongher, 1999; Gaffey y Wirth, 2014; Huse y col., 1998; Jung-Testas y col., 1999; Koenig y col., 2000; Leonelli y col., 2007; Roglio y col., 2008; Veiga y col., 2004).

Justificación

La secreción de hormonas esteroides por parte de las adrenales es regulada por la información que proviene del hipotálamo y la hipófisis. Se tienen evidencias de que la inervación parasimpática que llega a las adrenales a las 9:00 h en la etapa de Proestro y Estro, y a las 13:00 h en Diestro-1, Diestro-2 y Estro, vía el nervio vago, modula la concentración de hormonas esteroides, lo que depende del nervio vago *in situ* (Alanís, 2010; Zárate, 2012).

Existen evidencias de que las glándulas adrenales son la principal fuente de progesterona a lo largo del ciclo estral (Flores y col., 2008), que dichas concentraciones se ven modificadas por la sección unilateral del nervio vago dependiendo de la hora del día y la etapa del ciclo estral (Zárate, 2012) y que además el nervio vago es una vía de comunicación entre ambas adrenales (Coupland y col., 1988). Prácticamente no se sabe si esta comunicación sigue un patrón circádico y si afecta de igual manera las concentraciones de progesterona en las horas más cercanas a la fase oscura del día, por lo cual se analizaron los efectos de la sección subdiafragmática del nervio vago seguida de la adrenalectomía unilateral, realizada a las 15:00 h o 17:00 h en cada etapa del ciclo estral, sobre la concentración de progesterona en el suero de animales sacrificados una hora después de las cirugías.

Hipótesis

Dado que las adrenales son el principal aporte de progesterona a la circulación a lo largo del ciclo estral, que el nervio vago es una vía de comunicación entre ellas, y a su vez dicho nervio modula su capacidad secretora, entonces la denervación de la adrenal contralateral a la sección unilateral del nervio vago, afectará de manera diferente e inmediata la concentración de progesterona en el suero, lo que dependerá del nervio y la adrenal *in situ*, de la hora y etapa del ciclo estral en que se realice dicha cirugía.

Objetivo General

Analizar la participación del nervio vago sobre la concentración de progesterona en suero como un indicador de la función adrenal, a las 15:00 o 17:00 h en cada etapa del ciclo estral.

Objetivos específicos

Analizar los efectos de la extirpación unilateral adrenal sobre la concentración de progesterona en suero.

Analizar los efectos de la sección unilateral del nervio vago sobre la concentración progesterona en suero.

Analizar los efectos de la sección unilateral del nervio vago seguida de la adrenalectomía contralateral a esta sección sobre la concentración de progesterona en suero.

Materiales y Métodos

Se utilizaron ratas hembra vírgenes de la cepa CIIZ-V, de tres meses de edad, mantenidas en condiciones de fotoperiodo controlado con 14 horas luz y 10 oscuridad (luces encendidas de 05:00 a 19:00 h), y con libre acceso al agua y alimento. El ciclo estral de los animales se monitoreo mediante la toma diaria de frotis vaginal y sólo se utilizaron aquellos animales que presentaron al menos dos ciclos consecutivos de cuatro días de duración: Estro, Diestro-1, Diestro-2 y Proestro.

Grupos experimentales

Analizar la participación de la glándula adrenal sobre la concentración de Progesterona en suero.

Para conocer el aporte de progesterona en suero por parte de las adrenales a las 15:00 o 17:00 h, a un grupo de animales se les realizó la laparotomía ventral y enseguida se les extirpó la adrenal izquierda (Adx-I) o la derecha (Adx-D); sin manipular excesivamente ningún otro órgano. Al finalizar se suturó la herida por planos y se aplicó yodo como antiséptico.

Analizar la participación del nervio vago en la regulación de la producción de progesterona por la glándula adrenal.

Con la finalidad de analizar la participación del nervio vago en la regulación de la producción de progesterona por la glándula adrenal, a un grupo de animales se les realizó laparotomía ventral, después de lo cual se exteriorizó el estómago, se desplazó el hígado y se exteriorizó el esófago para localizar los troncos vagales y se procedió a seccionar el nervio vago izquierdo (Nv-I). Para el caso de la sección del nervio vago derecho, el estómago fue expuesto en su región dorsal para localizar

el tronco vagal derecho, seccionarlo, y regresar a su posición original el estómago. Los órganos expuestos se colocaron nuevamente en su posición original, se suturó la herida por planos y al final se aplicó yodo como antiséptico.

Analizar la participación del nervio vago en la función adrenal

Para estudiar el aporte de progesterona adrenal a la circulación sanguínea en animales con adrenal *in situ* sin inervación vagal, a los animales se les realizó una laparotomía ventral, se les seccionó el nervio vago izquierdo y enseguida se les extirpó la adrenal derecha (la contralateral a la sección) (Nv-I + Adx-D). En otro grupo de animales se seccionó el nervio vago derecho y enseguida se les extirpó la adrenal contralateral (Nv-D + Adx-I).

Como grupos control se utilizaron:

Testigo absoluto: con el fin de determinar las concentraciones de progesterona en el suero a lo largo del ciclo estral en los horarios definidos, ratas sin ninguna manipulación fueron sacrificadas a las 16:00 o 18:00 h en cada etapa del ciclo estral.

Laparotomía ventral: Este grupo nos permitió analizar los efectos de la incisión ventral y el corte de la piel, el músculo y el peritoneo sobre la concentración de progesterona en el suero, ya que se sabe que la inervación presente en el peritoneo modifica la concentración de progesterona en el suero, y además depende de la localización de la incisión. Así, bajo anestesia con éter se realizó una incisión de la pared abdominal ventral (aproximadamente un cm. por debajo de la última costilla), que incluyó a la piel, el músculo y el peritoneo. Al final se suturó la herida por planos y se aplicó yodo como antiséptico.

Procedimiento de autopsia

Los animales se sacrificaron por decapitación una hora después del tratamiento. Se recolectó la sangre del tronco y se mantuvo durante 20 min. a temperatura

ambiente. La muestra se centrifugó a 3500 rpm x 15 min., y el suero se almacenó a -20° C hasta la cuantificación de la hormona.

Cuantificación de Progesterona

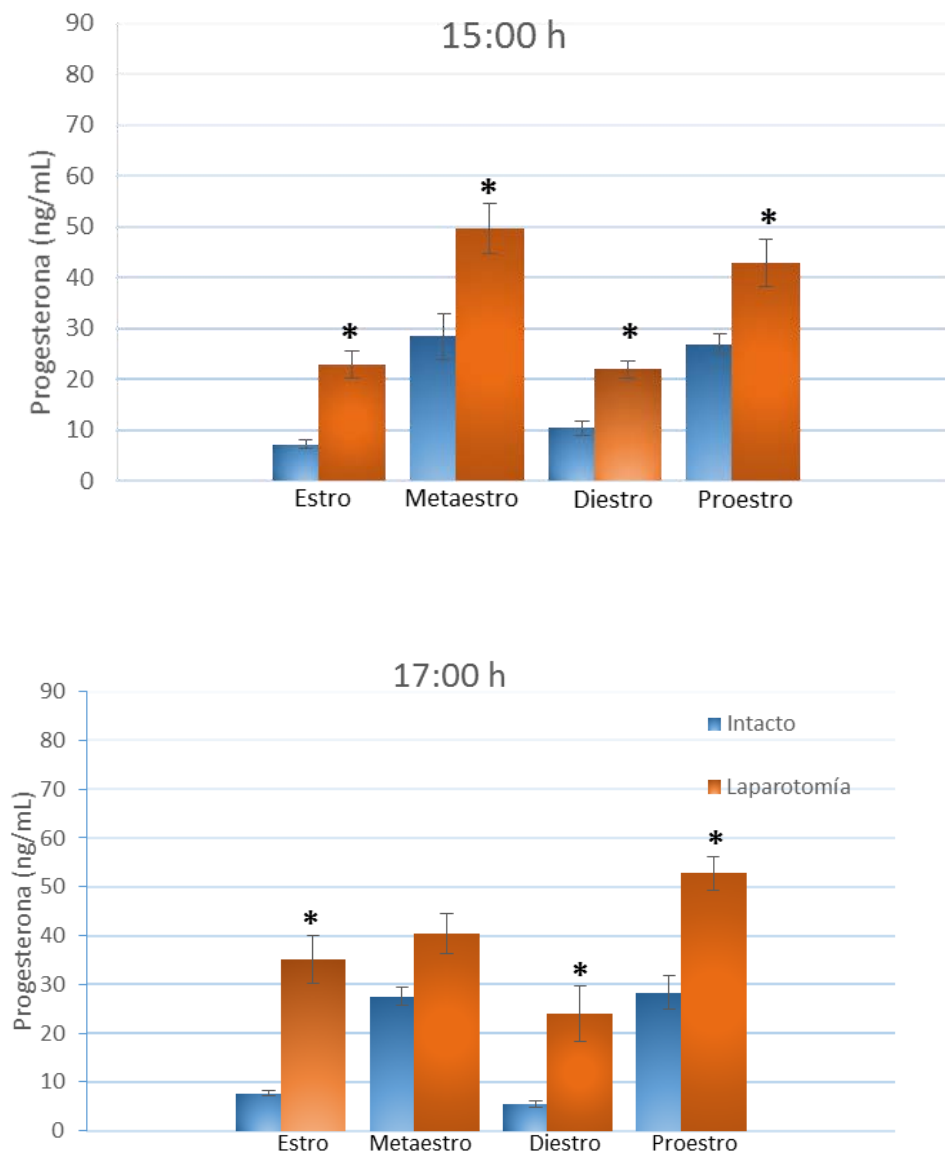
La cuantificación de la concentración de progesterona en suero se realizó por la técnica de radioinmunoanálisis de fase sólida, para lo cual se utilizaron un estuche (Coat-A-Count, USA), que consiste de tubos de polipropileno impregnados con anticuerpos de coneja, viales de hormona marcada (^{125}I -Progesterona) y calibradores para la realización de la curva patrón. A cada tubo se le adicionaron 100 μl de suero problema, más 1000 μl de la hormona marcada. El coeficiente de variación inter e intra ensayo fueron 6.9% y 6.21%, respectivamente. La concentración de los esteroides se expresó en ng/mL de suero. Los resultados se expresaron como la media más menos el error estándar de la media (Media \pm e.e.m.).

Análisis estadístico

Para comparar los resultados de dos grupos se utilizó la prueba “t” de Student. En el caso de comparar más de dos los resultados se analizaron por medio del análisis estadístico de varianzas (ANDEVA) seguida de la prueba Tukey. En todos los casos de tomaron como significativas aquellas diferencias con probabilidad ≤ 0.05

Resultados

La laparotomía ventral realizada a las 15:00 h o 17:00 h aumenta de manera significativa las concentraciones de progesterona en suero respecto al grupo intacto (Gráfica 1).



Gráfica 1. Media \pm e.e.m. de la concentración de progesterona en suero en animales intactos o con laparotomía ventral realizada a las 15:00 h o 17:00 h y sacrificados una hora después en cada etapa del ciclo estral. * $p < 0.05$ vs. Intacto (ANDEVA seguida de la prueba de Tukey).

La adrenalectomía unilateral realizada a las 15:00 h en todas las etapas y a las 17:00h en Diestro-1, Diestro-2 y Proestro no modifica la concentración en suero de progesterona en comparación con el grupo con laparotomía ventral. Cuando la adrenalectomía se realiza a las 17:00 h en Estro existe una disminución significativa en las concentraciones de progesterona en el suero de los animales respecto al grupo con laparotomía (Cuadro 5).

Cuadro 5. Media \pm e.e.m. de la concentración de progesterona en el suero de animales con laparotomía ventral o adrenalectomía unilateral en la tarde de cada etapa del ciclo estral y sacrificadas una hora después de la cirugía (16:00 o 18:00 h, respectivamente).

<i>GRUPO</i>	<i>n</i>	<i>Etapas (15:00 h)</i>	<i>Progesterona (ng/mL)</i>	<i>Etapas (17:00 h)</i>	<i>Progesterona (ng/mL)</i>
<i>Laparotomía</i>	7	Estro	22.87 \pm 2.78	Estro	35.11 \pm 4.93
<i>Adx-I</i>	7		21.98 \pm 1.43		21.13 \pm 1.83*
<i>Adx-D</i>	7		28.24 \pm 4.52		20.36 \pm 1.21*
<i>Laparotomía</i>	7	Diestro-1	49.59 \pm 4.86	Diestro-1	40.49 \pm 4.15
<i>Adx-I</i>	7		42.14 \pm 4.42		45.84 \pm 3.16
<i>Adx-D</i>	7		38.62 \pm 2.46		34.74 \pm 1.66
<i>Laparotomía</i>	7	Diestro-2	21.93 \pm 3.20	Diestro-2	24.05 \pm 5.67
<i>Adx-I</i>	7		19.39 \pm 1.72		16.78 \pm 1.44
<i>Adx-D</i>	7		20.98 \pm 3.67		22.17 \pm 1.90
<i>Laparotomía</i>	7	Proestro	42.88 \pm 4.68	Proestro	52.79 \pm 3.42
<i>Adx-I</i>	7		36.21 \pm 6.57		45.93 \pm 4.20
<i>Adx-D</i>	7		45.02 \pm 3.49		47.64 \pm 3.25

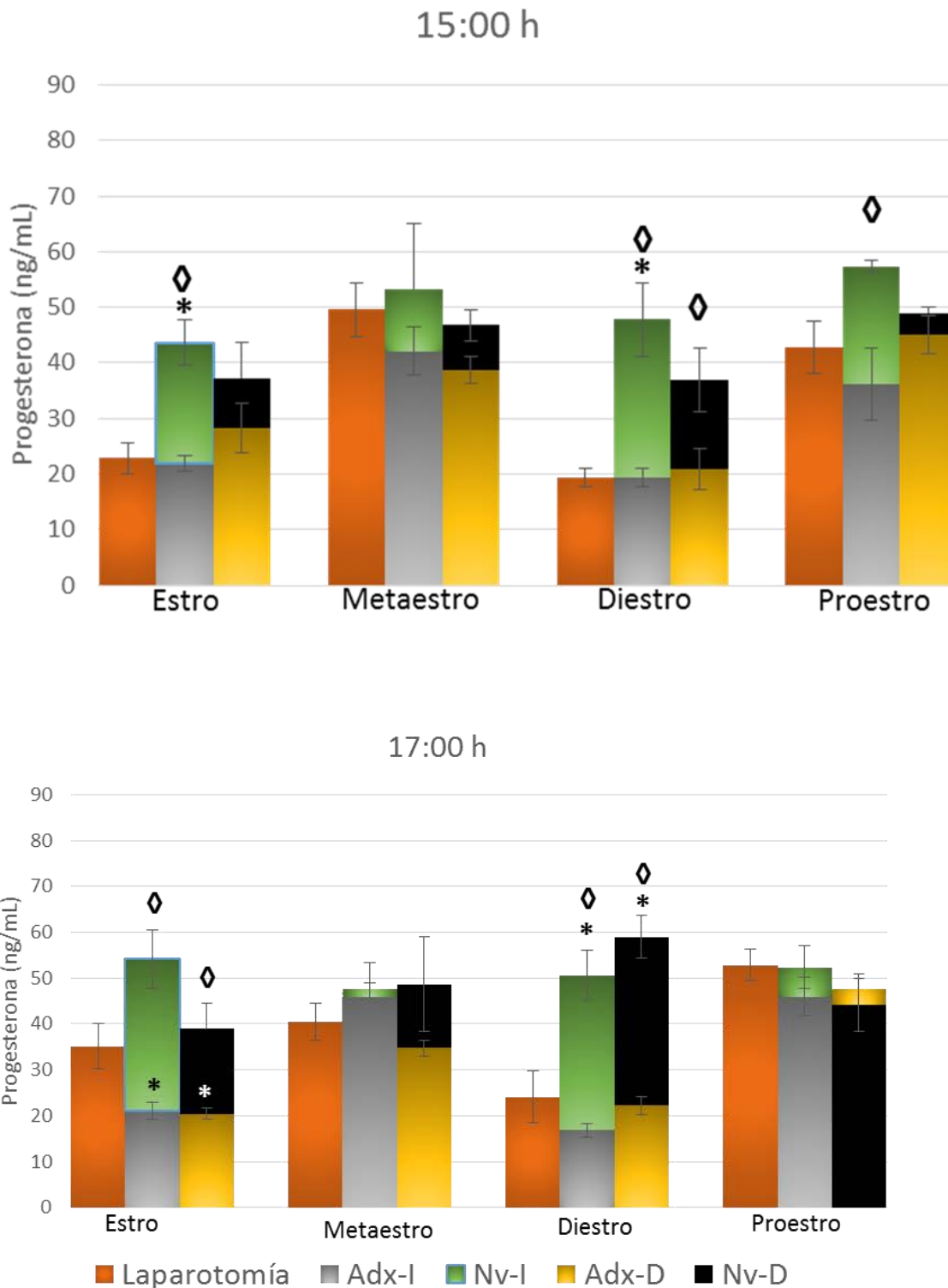
* $p < 0.05$ vs. Laparotomía (ANDEVA seguida de la prueba de Tukey). Adx-I: adrenalectomía izquierda, Adx-D: adrenalectomía derecha.

En los animales con Nv-I realizada a las 15:00 h en Estro y Diestro-2 se observa un aumento significativo en la concentración en suero de progesterona en relación a la de los animales con laparotomía ventral. La vagotomía unilateral realizada a las 17:00 h en la etapa de Diestro-2 aumenta la concentración del esteroide. (Cuadro 6).

Cuadro 6. Media \pm e.e.m. de la concentración de progesterona en suero de animales con Laparotomía ventral o Vagotomía unilateral en la tarde de cada etapa del ciclo estral y sacrificadas una hora después de la cirugía (16:00 o 18:00 h, respectivamente).

GRUPO	n	Etapa (15:00 h)	Progesterona (ng/mL)	Etapa (17:00 h)	Progesterona (ng/mL)
<i>Laparotomía</i>	7		22.87 \pm 2.79		35.11 \pm 4.93
<i>Nv-I</i>	5	Estro	43.62 \pm 4.09*	Estro	54.13 \pm 6.35
<i>Nv-D</i>	5		37.20 \pm 6.49		38.88 \pm 5.63
<i>Laparotomía</i>	7		49.59 \pm 4.86		40.49 \pm 4.15
<i>Nv-I</i>	5	Diestro-1	54.34 \pm 11.70	Diestro-1	47.71 \pm 5.77
<i>Nv-D</i>	5		46.76 \pm 2.75		48.59 \pm 10.31
<i>Laparotomía</i>	7		21.93 \pm 3.20		24.05 \pm 5.67
<i>Nv-I</i>	5	Diestro-2	47.86 \pm 6.61*	Diestro-2	50.66 \pm 5.45*
<i>Nv-D</i>	5		36.86 \pm 5.70		58.99 \pm 4.67*
<i>Laparotomía</i>	7		42.88 \pm 4.684		52.79 \pm 3.418
<i>Nv-I</i>	5	Proestro	57.41 \pm 0.8333	Proestro	52.37 \pm 4.662
<i>Nv-D</i>	5		48.99 \pm 3.139		44.22 \pm 5.74

*p<0.05 vs. Laparotomía (ANDEVA seguida de la prueba de Tukey). Nv-I: Vagotomía izquierda, Nv-D: vagotomía derecha

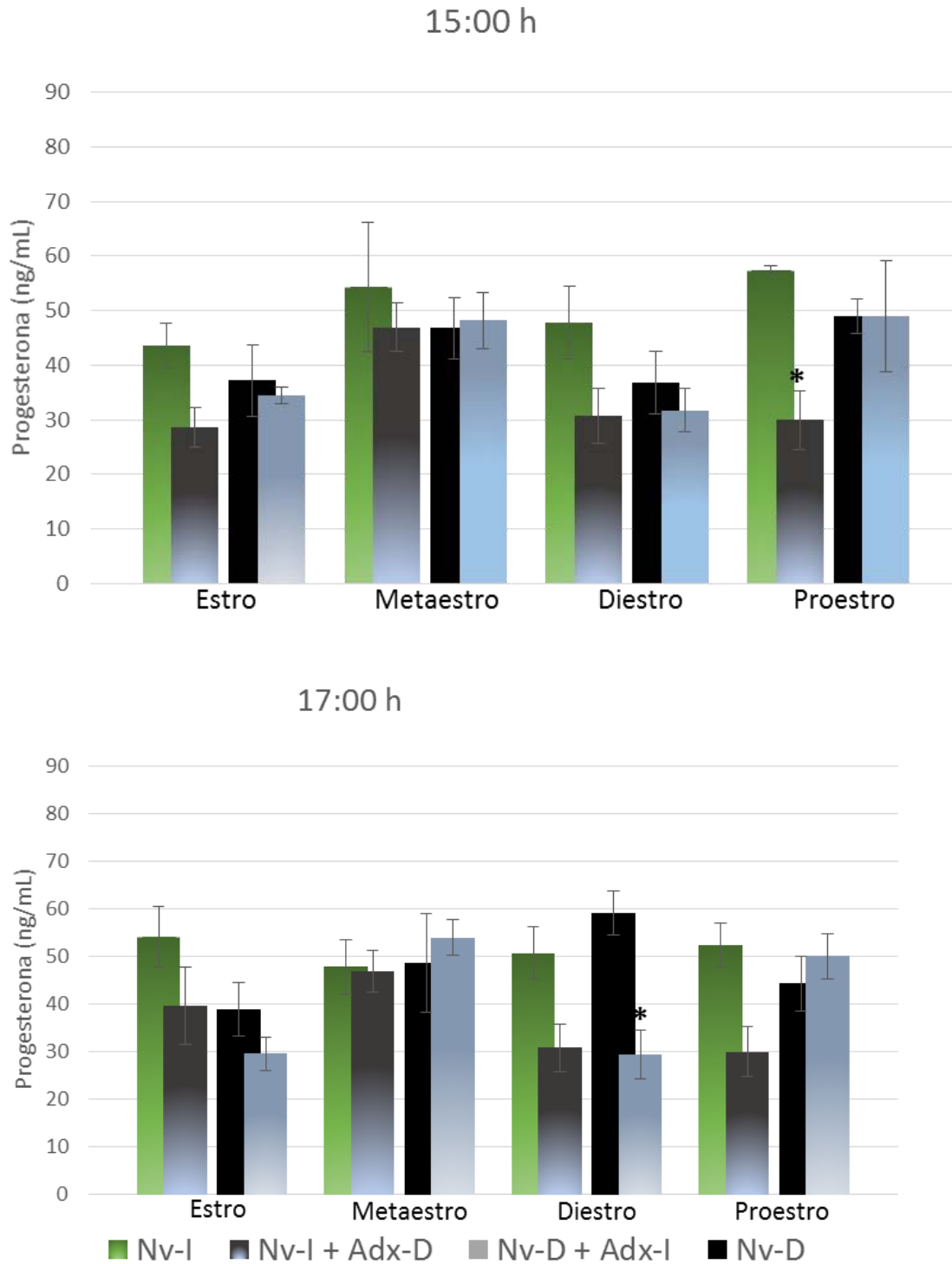


Gráfica 2. Media \pm e.e.m. de la concentración de progesterona en suero de animales con laparotomía ventral o adrenalectomía unilateral realizada a las 15:00 o 17:00h y sacrificados una hora después en cada etapa del ciclo estral. * $p < 0.05$ vs. Laparotomía (ANDEVA seguida de la prueba de Tukey) $\diamond p < 0.05$ vs. Adrenal ipsilateral (ANDEVA seguida de la prueba de Tukey).

En la gráfica 2 se muestra la respuesta lateralizada de los animales con vagotomía o adrenalectomía unilateral. Los animales con Adx-I (adrenal derecha y con ambos nervios vagos *in situ*) a las 15:00 h en la etapa de Estro o Proestro presentaron menor concentración del esteroide respecto grupos de animales con Nv-I (ambas adrenales y nervio vago derecho *in situ*). La vagotomía unilateral (ambas adrenales *in situ*) realizada en Diestro-2 incrementa de manera significativa la concentración de progesterona en suero respecto a la adrenalectomía unilateral (ambos nervios *in situ*)

A las 17:00 h en la etapa de Estro o Diestro-2 la vagotomía unilateral aumenta significativamente las concentraciones de progesterona respecto a la realización de la adrenalectomía unilateral (Gráfica 2).

En la gráfica 3 se muestran los resultados de la respuesta de los animales a la sección unilateral del nervio vago seguida inmediatamente de la extirpación de la adrenal contralateral. A las 15:00 h la sección del nervio vago izquierdo seguida de la extirpación de la adrenal derecha disminuye la concentración sérica de progesterona en la etapa de Proestro respecto a la sola sección del nervio vago izquierdo. A las 17:00 h, la sección del nervio vago derecho seguida inmediatamente de la extracción de la adrenal izquierda disminuye la concentración del esteroide esto respecto al grupo con Nv-D en la etapa de Diestro-2.



Gráfica 3. Media \pm e.e.m. de la concentración de progesterona en suero de animales con vagotomía unilateral o vagotomía unilateral y adrenalectomía contralateral realizada a las 15:00 h o 17:00 h y sacrificados una hora después en cada etapa del ciclo estral

*** $p < 0.05$ vs. Vagotomía correspondiente (ANDEVA seguida de la prueba de Tukey).**

Discusión de resultados

Los resultados obtenidos en el presente estudio mostraron que la laparotomía ventral incrementa las concentraciones de progesterona, y esto no depende de la hora del día o de la etapa del ciclo estral. El principal aporte de progesterona a la circulación en la etapa de Estro a las 17:00 h proviene de las adrenales. El nervio vago es un inhibidor parcial de las concentraciones de progesterona en suero lo que depende de la hora del día y de la etapa del ciclo estral, además dicha función se ejerce sobre el aporte de progesterona adrenal a las 17:00 h en la etapa de Estro; por ende, el nervio vago es una vía de comunicación entre las adrenales.

La laparotomía que es un estímulo estresor induce un incremento en las concentraciones de progesterona (Flores y col., 2008). Lo reportado en la bibliografía nos dice que dependiendo del lugar de la incisión, la respuesta es diferente y que además existen diferencias en las concentraciones en suero tanto en progesterona como de testosterona, además de que por excelencia el estrés induce incrementos en las concentraciones de corticosterona. Atendiendo a esto y en la vía de síntesis hormonal esteroide, la progesterona antecede y es requerida para la síntesis de estas dos últimas hormonas y de todas las hormonas esteroideas lo que explicaría el incremento encontrado en todas las etapas del ciclo estral en ambos horarios (Chrousos, 1995; Conley y Bird, 1997; Flores y col., 2006, 2008).

Existe evidencia de que además de las adrenales, los ovarios, la piel, el tejido adiposo y las células del Sistema Nervioso son capaces de secretar progesterona a la circulación (Baulieu, 1996; Roca 2005; Slominski y col., 2013). Es por esto que los resultados obtenidos no permiten concluir que la progesterona encontrada sea exclusivamente de origen adrenal. Existen reportes de incrementos de moléculas que estimulan la liberación de CRH después de la anestesia, laparotomía o incisiones quirúrgicas y post-cirugía. Estas moléculas (interleucinas pro-

inflamatorias IL-6, IL-1) estimulan a las neuronas del Núcleo Paraventricular (PVN) que responden sintetizando CRH para favorecer la síntesis de ACTH o bien pueden interactuar directamente con las células corticotropas de la adenohipófisis para inducir la secreción de ACTH (Graziola y col., 2005; Conley y Bird, 1997; Arce y col., 2006; Dvorkin y col., 2010). En base a estos reportes y lo encontrado en los resultados de este trabajo se puede especular que el incremento puede deberse a que la expresión de las enzimas P450 scc y 3β -HSD están moduladas por la ACTH, lo cual podría favorecer la expresión de las enzimas P450 scc y 3β -HSD en la adrenal para facilitar la conversión de colesterol a pregnenolona y de pregnenolona a progesterona, esta hormona puede ser biotransformada a corticosterona (según reportes para la síntesis de progesterona, la vida media de ésta es de 5 minutos antes de ser metabolizada en el hígado (Orizaba-Chávez y col., 2013)). Esto permite explicar el incremento de progesterona como resultado de la laparotomía ventral, lo cual es un factor estresante.

Este mecanismo además necesitaría de la rápida respuesta hormonal, que en 1998 fue demostrada por Ariyoshi. Este sustento tiene como base la ya documentada capacidad de los esteroides para inducir de una manera más eficaz los efectos sedantes y psicotrópicos mediados por receptores GABA_A. Esto si bien no habla de que los esteroides son los responsables directos de una respuesta rápida ante situaciones desfavorables, si su secreción puede suceder de una manera más rápida a lo “normal” dentro de unos cuantos minutos como se maneja tradicionalmente bajo el término de “respuesta aguda”, y pueden promover a su vez una respuesta analgésica y sedante a través de un “relevo” neural que según se establece ocurre en milisegundos (Ariyoshi y col., 1998; Rupprecht y col., 2001; Rupprecht y Holsboer, 1999; Slominski y col., 2013), explicaría entonces la presencia de progesterona en suero, en concentraciones mayores a las normales y de manera inmediata (una hora después de la cirugía) ante la laparotomía ventral.

Alguna evidencia que sustente el aporte de progesterona adrenal, son los resultados encontrados en una respuesta mediada por corticosterona y adrenalina, hormonas de respuesta al estrés y que son secretadas por las adrenales. Estas

hormonas son capaces de hiperpolarizar la membrana plasmática de las células hepáticas, de las neuronas, el músculo esquelético, el corazón y la tiroides (Frolkis, 1995), lo que supondría que ante un efecto adverso la progesterona encontrada y que es necesaria para obtener corticosterona provendría en primera instancia de origen adrenal, ya que la obtención de progesterona de órganos endócrinos y por la vía circulatoria supondría un tiempo mayor que en situaciones de estrés no es favorable. Aunque por otra parte estos resultados se obtienen *in vitro* lo que representa una carencia de la influencia neural; que juega un papel importante en la regulación de la funciones de todos los tejidos

Atendiendo a un posible aporte de progesterona no adrenal, el mecanismo por el cual todos los órganos esteroideogénicos se “enteran”, bien puede ser inmune mediado por citocinas pro-inflamatorias como ya se mencionó, o por una estimulación neural o un marco mixto neuroinmune que trabaje en conjunto para satisfacer con eficacia las demandas que la incisión representa (Figura 34) (Chrousos, 1995; Tsigos y Chrousos, 2002).

La explicación neural-hormonal en conjunto representa un evento “cíclico” donde el detonante es el estrés. Una vez inducido el estrés real, la primera vía por la cual se entera el organismo es la vía neural. El peritoneo dependiendo de la zona recibe nervios sensoriales desde la raíz del ganglio dorsal (peritoneo parietal), de los nervios espláncnicos y del nervio vago (peritoneo visceral) (Flores y col., 2008).

El nervio vago que es la principal vía motora y sensorial de toda la región ventral inerva a la gran mayoría de los órganos torácicos. Su composición parasimpática-simpática le confiere entonces la capacidad de enviar información de manera bidireccional para ambos sistemas, Noradrenérgico y Colinérgico de manera general, aunque también existe evidencia de que algunos neuropéptidos como la sustancia P se encuentran presentes en algunos barorreceptores y quimiorreceptores y que posiblemente mediaría la respuesta ante la estimulación de estos mismos (por disminución o aumento de la presión arterial, cambios en el pH, liberación de sustancias de las células vecinas a la lesión) a través del vago, y su información provendría de prácticamente todos los órganos que reciben

inervación por parte de éste y los nervios simpáticos de los ganglios autónomos (Figura 34) (Helke y col., 1980; Prado y col., 2007; Seki y col., 2014; Tanaka y col., 2002).

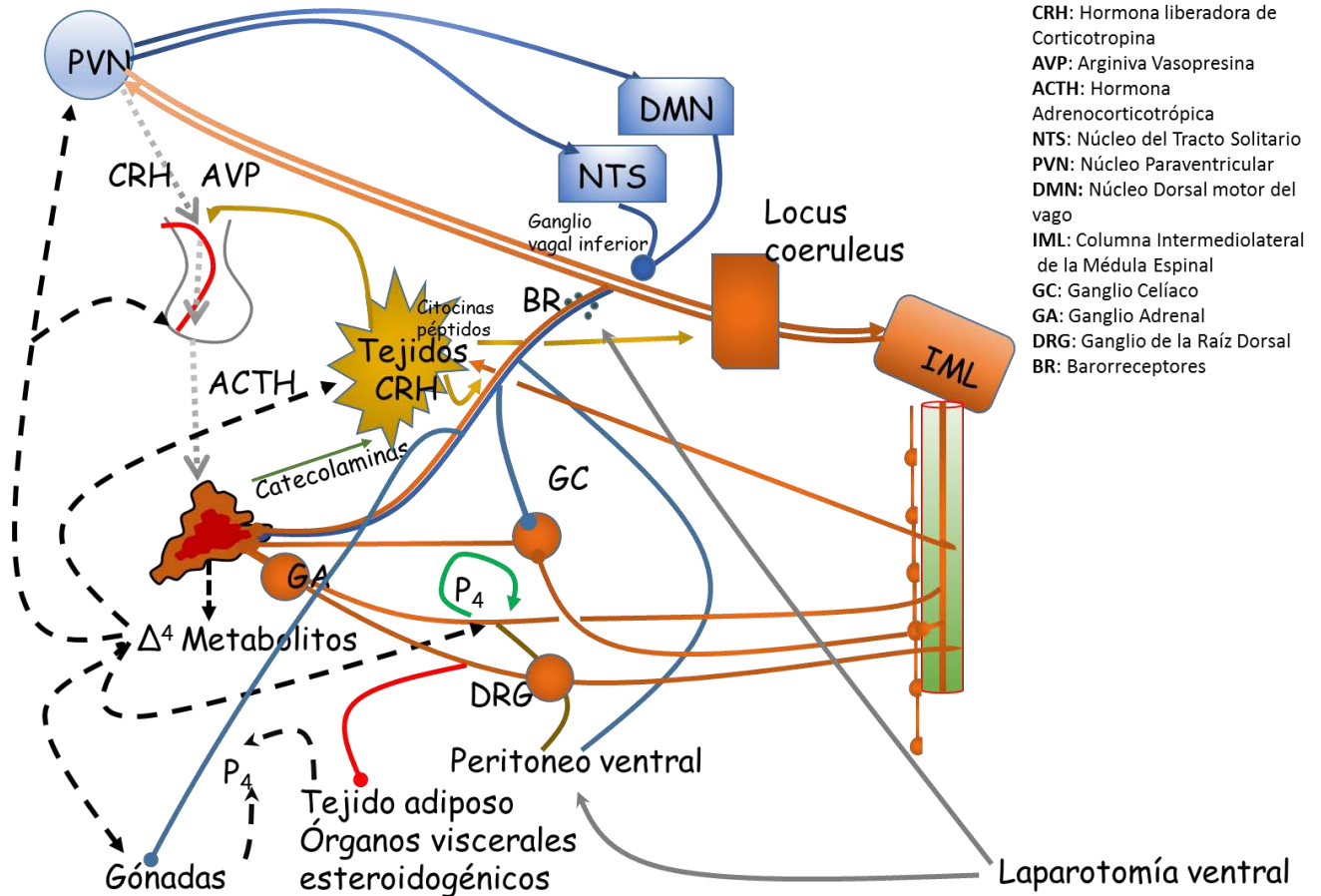


Figura 34. Modelo de respuesta al estrés en la secreción de progesterona mediado por la realización de laparotomía ventral.

La información proveniente de las citocinas liberadas, de los cambios ocurridos en los órganos y tejidos aledaños transmitida a través de baro y quimiorreceptores y de la estimulación de receptores adrenérgicos vagales puede viajar por las fibras sensoriales del vago hasta el SNC. Esta información estimularía a las neuronas noradrenérgicas C1 en la médula ventrolateral rostral para inducir tres posibles mecanismos: 1) control de la homeostasis cardiovascular; 2) proyectar fibras hacia el locus coeruleus y enviar información de respuesta rápida a todos los órganos; y

3) proyectar fibras al Núcleo Paraventricular del hipotálamo, comenzar la activación del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal y comenzar el ciclo de autorregulación positivo/negativo dentro de lo que intervienen la síntesis de progesterona. Esta información complementa el tradicional eje de respuesta a estrés en el que el actor principal eran las adrenales, y en el que posiblemente la “reserva” de materia prima que es la pregnenolona y la progesterona provendría de los ovarios, ya que como se sabe hay una comunicación existente entre adrenales y ovarios por el vago y las fibras de los nervios provenientes de los ganglios simpáticos (Figura 34) ([Chen y Williams, 2012](#); [Chrousos, 1995](#); [Flores y col., 2008](#); [Mravec y col., 2015](#); [Pavlov y col., 2003](#); [Tanaka y col., 2002](#); [Tóth y col., 2008](#)).

Esta hipótesis planteada de la “reserva” de progesterona extra-adrenal bien puede visualizarse en los resultados obtenidos de las adrenalectomías unilaterales. Estos resultados por sí solos no pueden sustentar de manera puntual y dar como un hecho que la progesterona encontrada proviene de la adrenal *in situ* ya que como se ha dicho anteriormente existen tejidos y órganos capaces de sintetizarla y liberarla a la circulación ([Baulieu, 1996](#); [Roca 2005](#); [Slominski y col., 2013](#)), aunque bien no puede descartarse con base a la evidencia del equipo de trabajo de Ariyoshi ya mencionada.

Por otra parte los resultados obtenidos en la etapa de Estro a las 17:00 h sugieren que por lo menos en esta etapa, existe una dependencia de la progesterona proveniente de las adrenales, ya que al extraer cualquiera de las dos glándulas las concentraciones disminuyen marcadamente en comparación con las demás etapas. Esto se puede deber principalmente a que la progesterona es necesaria en la etapa no luteal (Estro) cercana al inicio de actividad del animal (19:00 h) para mantener el estado de preñez, esto en ausencia de un cuerpo luteo que aporte la mayor cantidad de progesterona ([Zalányi, 2001](#)).

Esta idea de progesterona adrenal es en cierto modo aceptable ya que en la etapa de Estro la sensibilidad del SNC se da principalmente a estradiol (mediante

aumento de receptores α -ER en el Locus coeruleus y Área preóptica, y disminución de receptores a Progesterona), hormona esteroide que no es sintetizada ni liberada en las adrenales, lo que sugeriría que los demás tejidos y órganos esteroideogénicos se encuentran por lo menos en esa etapa sintetizando y liberando estradiol para eventos fisiológicos importantes en un supuesto caso de preñez tales como inducir la síntesis y liberación de prolactina, que según se reporta se incrementa entre las 15:00 h y 17:00 h del Estro ([Helena y col., 2006](#)).

Por otra parte, los efectos de la vagotomía unilateral pueden observarse en un marco lateralizado; en donde además de observar el efecto de la vagotomía unilateral sobre las concentraciones de progesterona en suero, se puede apreciar una tendencia de aumento en las concentraciones de la hormona como respuesta ante la vagotomía unilateral izquierda (Gráfica 2). Existe evidencia de que el nervio vago es un inhibidor de la función adrenal esteroideogénica ([Mravec y col., 2015](#); [Pilo y Sue, 2004](#); [Wieczorek y Dunn, 2006](#)), que la liberación de NA se ve disminuida por la activación de receptores muscarínicos en ganglios periféricos simpáticos ([Kubista y col., 2009](#)) y que además el nervio vago inerva de manera ipsi y contralateral a las adrenales ([Coupland y col., 1988](#)). En base a esto se puede suponer que el nervio vago tenga una función mediadora entre adrenales con el SNC ante situaciones desfavorables, de manera inhibitoria y además lateralizada.

Dentro de los efectos mencionados de la vagotomía unilateral, cabe destacar, que deben tomarse en cuenta todas las posibles alteraciones que la sección no selectiva subdiafragmática de los troncos vagales representa y que posiblemente repercuta en las concentraciones en suero de progesterona, ya que no sólo se denerva de manera lateral a las adrenales sino a todos los órganos que dependen de este nervio como lo son el hígado, el estómago, la piel (mediante relevos simpáticos), los ovarios, se estimula de manera aferente los pulmones, el corazón y los núcleos vagales, se denerva en cierta medida el intestino, los riñones, células del epitelio vascular y células circundantes del tejido adiposo. Dentro de estos órganos y tejidos los más relevantes por presentar citocromos biotransformadores

de colesterol se encuentran el corazón, el intestino, la piel, los ovarios y el tejido adiposo (Okumura y Namiki, 1989; Seki y col., 2014; Slominski y col., 2013).

Dentro de los eventos importantes en las repercusiones de la vagotomía unilateral, existe la evidencia de que el nervio vago altera la susceptibilidad del organismo a citocinas pro inflamatorias (Herdt y col., 2009; Wieczorek y Dunn, 2006), que las hormonas esteroides pueden ser transportadas a través de los axones (Frol'kis y Tanin, 1997) las citosinas liberadas por las células del sistema inmune pueden activar el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y que productos de secreción hepáticos de respuesta al estrés están involucrados en mecanismos de transporte de colesterol, aumentando la disponibilidad de las HDL (Chrousos, 1995). Por lo cual la concentración de progesterona en suero encontrada por la realización de la vagotomía unilateral debe plantearse como una posible consecuencia de la denervación de dichos órganos ya que la gran mayoría de ellos son capaces de secretarla a la circulación, para ejercer efectos ansiolíticos en SNC o bien ser materia prima para todas las hormonas esteroides (Figura 35).

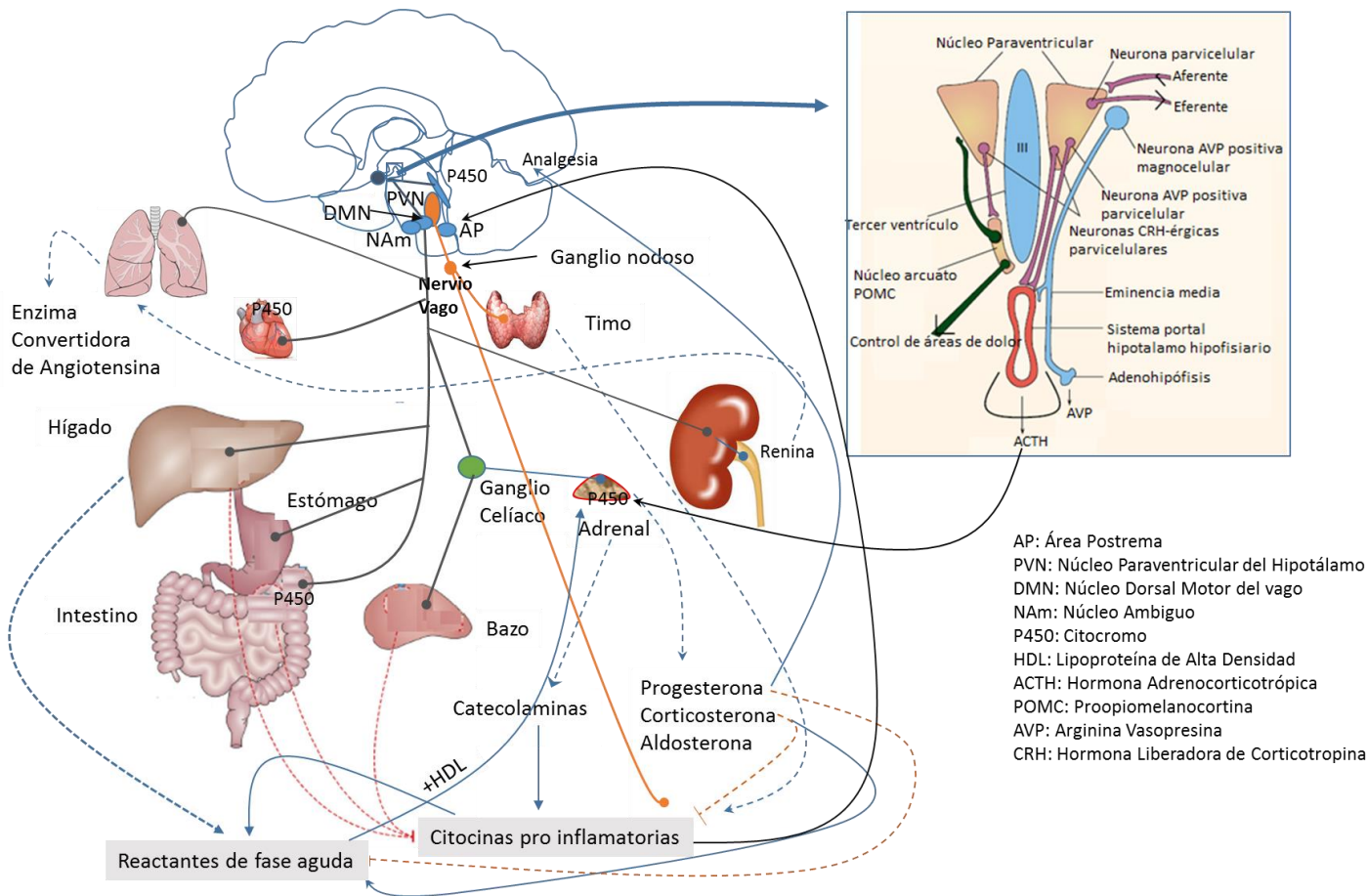


Figura 35. Modelo representativo de las interacciones sistémicas de la realización de la vagotomía total subdiafragmática.

Los efectos inmediatos de la sección subdiafragmática no selectiva se desconocen en la bibliografía, aunque no quiere decir que no existan. Las consecuencias de este tratamiento se enfocan a cómo influyen a largo plazo, dentro de los cuales se incluyen la disminución de la ingesta de agua y alimento (sección gástrica), alteraciones de la hidrólisis de triacilgliceridos (gástrica) y alteraciones del empaquetamiento lipoproteico (hepática), aumento de la ingesta de líquidos (hepática), incremento de la ingesta aguda de líquidos (celíaca), disminución de la actividad del sistema renina-angiotensina (celíaca y gástrica), disminución del volumen sanguíneo (gástrica, celíaca y vagotomía total), distensión estomacal (gástrica), gastroparesia (gástrica), además de esto se sabe que el nervio vago por lo menos inerva al páncreas lo cual interferiría con sus funciones aunque no se sabe

de manera exacta en qué sentido y mucho menos si puede darse de manera inmediata (Andrews y col., 1985; Berthoud y Powley, 1991; Kelley, 1992; Smith y Jerome, 1983).

Dentro de todas estas posibles causas los efectos a corto plazo que anteceden a los de largo plazo, que en su mayoría son a partir de 24 horas, son inciertos (lo cual no quiere decir que no se den), salvo la ingesta aguda de líquidos (2 horas después) (Smith y Jerome, 1983). Aunado a la inexistencia de evidencia sobre los efectos agudos que la vagotomía total unilateral representa, se suma también el desconocimiento sobre el papel de los esteroides en los efectos tanto agudos como crónicos, por lo cual las repercusiones de la vagotomía total unilateral van más allá de una función endócrina.

Además de esto, los mismos troncos vagales contienen cierto porcentaje de fibras simpáticas que pueden llevar a cabo estimulación directa a prácticamente todo el organismo. Por ello, se puede entender que la vagotomía unilateral no sólo afecta las funciones adrenales, si no que complica o genera información positiva/negativa a todos los ejes y sistemas en el organismo (Okumura y Namiki, 1989; Seki y col., 2014; Slominski y col., 2013), con lo cual es prácticamente imposible determinar (a menos que se tratase de una vagotomía selectiva que contemplara todos los posibles relevos y que afectara de una manera más directa a las adrenales), si las concentraciones obtenidas de progesterona corresponden solamente a las adrenales

Por otra parte una suposición como consecuencia de la vagotomía unilateral en el ámbito endócrino sería que como está evidenciado, ante una lesión neural (sección del nervio vago), el organismo responda secretando progesterona como mecanismo de neuroregeneración. Este mecanismo de regeneración neural se caracteriza por una coordinación neural-inmune en donde intervienen principalmente macrófagos y células Schwann. Como se ha mostrado, las células Schwann son capaces de sintetizar y liberar progesterona y sus derivados, y los

macrófagos median la respuesta inmune-estresora. Así también, en cultivos de células del ganglio de la raíz dorsal adicionados con progesterona mostraban un incremento de la mielinización y en las neuritas de estas células (Arce y col., 2006; Jung-Testas y col., 1999; Koenig y col., 2000).

Se sabe también que las concentraciones de esteroides dependen de la síntesis de precursores, y existe evidencia de que la progesterona efectúa sus acciones de manera independiente. Un neuroesteroide importante en la estimulación de receptores GABA, NMDA y los receptores σ_1 es la Dehidroepiandrosterona (DHEA), y la bibliografía también evidencia la presencia de enzimas necesarias para su bioconversión desde pregnenolona o progesterona en el cerebro y médula espinal. Esta información sugiere que las concentraciones de progesterona obtenidas por la vagotomía total, que no distingue entre denervar la adrenal o los demás órganos viscerales, supone que el organismo ante una falta de información “sensor” a través del vago se prepare para evitar daños a largo plazo post-cirugía a través de la acción en conjunto de la progesterona o sus metabolitos reducidos con acción ansiolítica (Dihidroprogesterona o Tetrahidroprogesterona) con la DHEA, o bien únicamente de la bioconversión de progesterona a DHEA (Lanthier y Patwardhan, 1986; Maninger y col., 2008; Veiga y col., 2004).

Los resultados obtenidos de la sección unilateral total del nervio vago y la adrenalectomía contralateral de igual manera no pueden aportar de una manera veraz ni afirmar que la misma progesterona presente provenga de la adrenal remanente. Aun así y suponiendo que la progesterona circundante proviniera de la adrenal remanente ¿cómo se enteró la adrenal *in situ* de la ausencia de la adrenal extraída si la adrenalectomía se realizó posterior a la denervación sensorial que sería la vía por la cual se enteraría de lo que pasa con los demás órganos?

Como se ha planteado pueden existir tres posibles respuestas partiendo de la suposición de que la adrenal remanente secretara la progesterona por ambas glándulas; lo cual no es posible saber con los resultados obtenidos. La primera sería la mencionada de que el nervio vago funcionara como un inhibidor parcial de la secreción de esteroides adrenales (Pilo y Sue, 2004), y en ausencia de éste, la

adrenal respondiera secretando más progesterona sin enterarse de la ausencia de la otra glándula.

El segundo planteamiento estaría en virtud de la evidencia que, el nervio vago inerva a los ovarios y de manera ipsi y contralateral partiendo del ganglio nodoso (sensorial) a ambas adrenales (Coupland y col., 1989), que las adrenales son inervadas también por fibras provenientes del ganglio suprarrenal, de la médula espinal (en la columna intermediolateral (IML)), de la cadena simpática de manera pre y post ganglionar (Figura 34) (Kesse y col., 1988), del ganglio de la raíz dorsal (DRG) y el ganglio celíaco (GC) (Tóth y col., 1997), y por último que el nervio vago por lo menos a nivel cervical tiene una composición simpática/parasimpática y que las adrenales y los ovarios comparten inervación vagal y celíaca (Seki y col., 2014; Tóth y col., 2008).

Teniendo esta evidencia como sustento podemos plantear dos posibles explicaciones: que a través de la inervación contralateral de la adrenal remanente (recordando que los nervios tanto izquierdo como derecho inervan a su glándula correspondiente y a la contralateral), la información de la ausencia de la adrenal extraída llegue de manera sensorial a la adrenal *in situ* y empiece un mecanismo sólo de compensación en la secreción. 2) Que la información de la ausencia de la adrenal viaje a través del nervio no seccionado, haga relevo a nivel cervical con la cadena simpática y las neuronas simpáticas de la IML y llegue a través de los nervios celíacos, de las fibras del DRG y el GC a la adrenal remanente y a los tejidos y órganos esteroideogénicos no adrenales; entre ellos los ovarios y se supla la falta de progesterona de la adrenal extraída (Figura 36).

La tercera posibilidad está en virtud del hallazgo de ciertas proteínas en la zona corticoadrenal responsables aparentemente de la hidroxilación de progesterona y desoxicorticosterona que también se encuentran en el ovario (cuerpos lúteos, células de la teca interna y células intersticiales), hepatocitos y tubulos renales (Raza y col., 2001) y también tomando en cuenta que el ovario comparte el mismo origen embriológico que esta zona, aunque con una metamería diferente (Botella, 1995; Casanueva y Vázquez, 1995; Sadler y Langman, 2007). La

suposición plantearía que en ausencia de una adrenal, la información recibida por el nervio que no es seccionado (correspondiente a la adrenalectomía) iniciaría un efecto de compensación por parte de los ovarios que funcionarían como una adrenal “transitoria” en las primeras 72 horas como plazo mínimo reportado para una hipertrofia compensatoria adrenal (Dallman y col., 1999). Aunque esta hipótesis no ha sido demostrada ni mucho menos que ambas proteínas puedan activarse en función de la inervación (vago y nervios celíacos para adrenales y ovarios) plantearía una visión de órganos con funciones “transitorias” que por lo menos en esta revisión no fue encontrado.

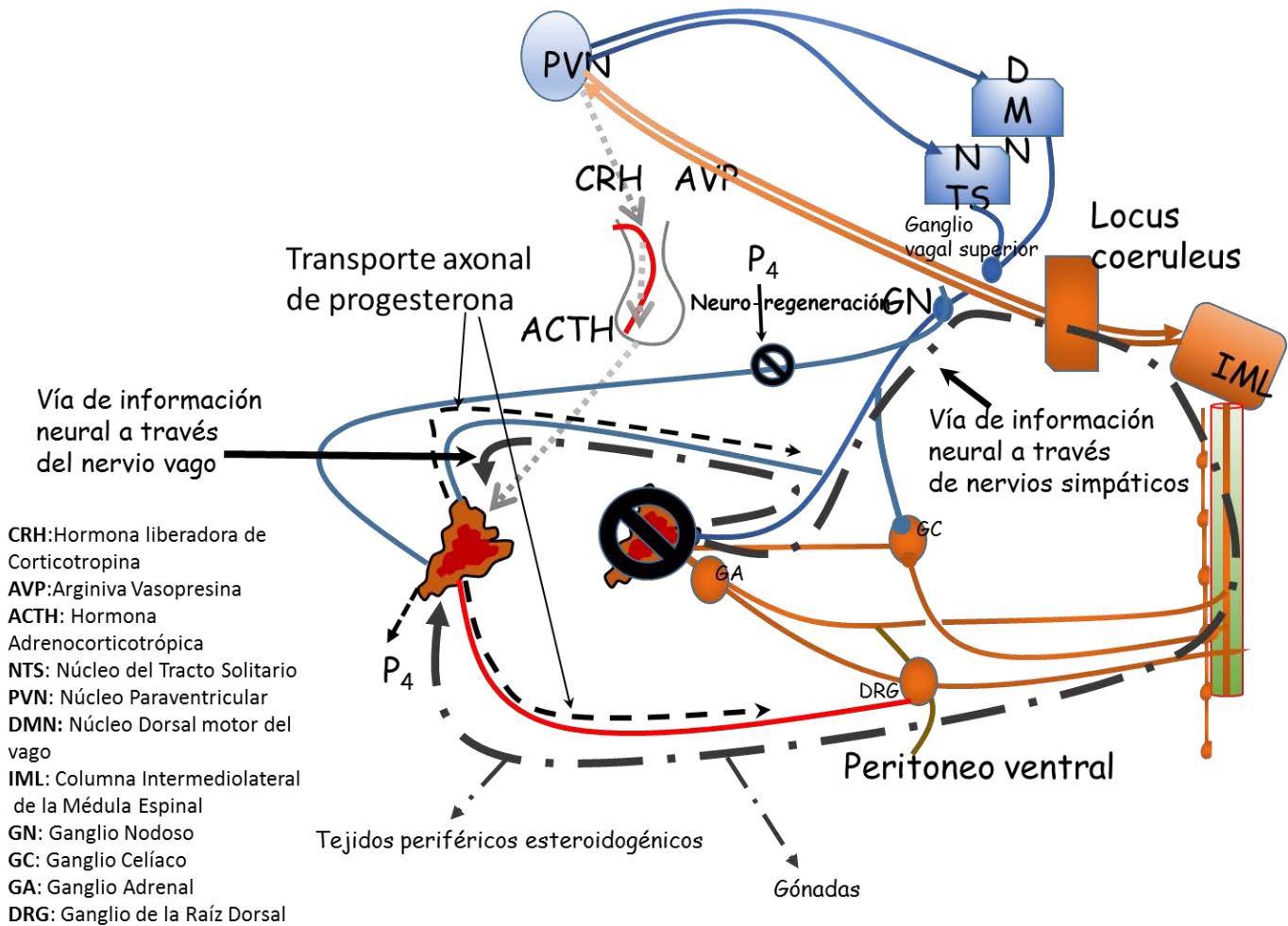


Figura 36. Esquema representativo del relevo de información neural por la realización de la vagotomía unilateral seguida de la adrenalectomía contralateral.

Por último, se plantea la necesidad de realizar operaciones menos invasivas, y en el caso de vagotomías realizarlas de manera más selectiva o eliminando de los resultados el mayor impacto posible de los efectos del estrés sobre la cirugía tal como el procedimiento de Estacio y colaboradores, en 1996, en donde de manera general se realizaba una cirugía donde se realizaba una “trampa” en los troncos vagales mediante ataduras, un extremo del cordón trampa era expuesto a través de un tubo de polietileno y se dejaban a las ratas recobrar a su peso pre-cirugía por algunos días. Una vez recobrado su peso se tiraba del extremo de la “trampa” y la rata era diseccionada sin intervención quirúrgica y en libre movimiento lo cual elimina varios problemas tales como la anestesia, la perforación de piel músculo y peritoneo y la manipulación de órganos para llegar a los troncos vagales ([Estacio y col., 1996](#)).

Este procedimiento debería estar integrado con la selectividad de las fibras vagales subdifragmáticas realizadas por [Smith y Jerome en 1983](#). Esto solo supondría eliminar de una manera más precisa los efectos post-cirugía y a la vez eliminar los efectos de la vagotomía total. Nuevas técnicas deberán ser desarrolladas para determinar sin influencia de agentes externos y de órganos que interfirieran en lo que se pretenda evaluar, aunque con repercusiones siempre presentes por parte del estrés que inevitablemente estará presente en trabajos con organismos vivos, ya que estos son unidades que trabajan en conjunto y plantean mecanismo alternos para posibles efectos adversos.

Conclusiones

- 1) El estrés inducido por la laparotomía ventral incrementa las concentraciones séricas de progesterona.
- 2) Durante el ciclo estral a las 15:00 h, y en Diestro-1, Diestro-2 o Proestro a las 17:00 h, el aporte de progesterona no proviene solamente de las adrenales.
- 3) En Estro a las 17:00 h, el principal aporte de progesterona proviene de las adrenales.
- 4) El nervio vago es un inhibidor de la secreción de progesterona.

Bibliografía

Alanís EC. Participación de la inervación vagal en la regulación de la secreción de Progesterona por los ovarios y adrenales. Tesis para obtener el título de Biólogo. Universidad Nacional Autónoma de México. 2010.

Alarcón-Corredor OM, De Tatá EM, Reinoso-Füller J, Contreras Y, De Fernández MR, Yáñez C. Modificaciones de los lípidos séricos de ratas suplementadas con cobre por vía oral. Archivos Latinoamericanos de Nutrición [Internet]. 2000 (Consultada el 15 Diciembre de 2014) 50(3): 249-256. [Disponible en: <http://goo.gl/RQ65JU>].

Alcaráz VM, Gumá E. Texto de Neurociencias Cognitivas. México: Editorial El Manual Moderno; 2001.

Álvarez MD. Desarrollo temporal de los cambios morfofuncionales en el autotransplante de tejido parotídeo colocado en el lugar de la hipófisis extirpada en ratas: Estudio de las glándulas endócrinas. Tesis para obtener el grado de Doctor en Ciencias Fisiológicas. Universidad de Colima; 2005.

Álvarez L. Efectos negativos del estrés sobre la reproducción en animales domésticos. Archivos de Zootecnia. 2008; 57 (R): 39-59.

Andrews PLR, Rothwell NJ, Stock MJ. Effects of subdiaphragmatic vagotomy on energy balance and thermogenesis in the rat. Journal of Physiology. 1985; 362: 1-12.

Arce VM, Catalina PF, Mallo F. Endocrinología. España: Servicio de Publicaciones e Intercambio Científico Vigo; 2006: 113-119.

Arenas JM, Lletget BC. Fundamentos de reproducción. España: Editorial Médica Panamericana; 2009: 13-21.

Azhar S, Reaven E. Scavenger receptor class BI and selective cholesteryl ester uptake: partners in the regulation of steroidogenesis. Molecular and Cellular Endocrinology. 2002; 195(1-2): 1-26.

Azhar S, Leers-Sucheta S, Reaven E. Cholesterol uptake in adrenal and gonadal tissues: The SR-BI and 'Selective' pathway connection. Frontier in Bioscience. 2003; 8: s998-1029.

Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong Fisiología Médica. 23ª ed. México: Editorial Mc Graw Hill; 2010; 274-287.

Bateman RJ, Boychuk CR, Philbin KE, Mendelowitz D. β adrenergic receptor modulation of neurotransmission to cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. Neuroscience. 2012; 210: 58-66.

Baulieu EE. Neurosteroids: A novel function of the brain. Psychoneuroendocrinology. 1998; 23(8): 963-987.

- Baulieu EE, Schumacher M, Koenig H, Jung-Testas I, Akwa Y.** Progesterone as a neurosteroid: Actions within the Nervous System. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 1996; 16(2): 143-154.
- Blanco A, Gazquez A, Moyanno T, Sierra MA, Moya L, Jover A, Gracia F.** Estudio ultraestructural de la zona reticular de la glándula adrenal del ratón blanco (*Mus musculus*). *Archivos de Zootecnia*. 1976; 25(97): 63-71.
- Botella J.** El ovario. *Fisiología y Patología*. España: Ediciones Díaz de Santos; 1995: 270-271, 273.
- Brandan NC, Llanos IC, Miño CA, Ragazzoli MA, Ruiz-Díaz DA.** Hormonas Hipotalámicas e Hipofisarias. Argentina: Servicio de publicaciones de la Universidad Nacional del Nordeste; 2007: (Versión electrónica disponible en: <http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/hhh.pdf> Consultado el 1/03/14).
- Brandan NC, Llanos IC, Miño CA, Ragazzoli MA, Ruiz-Díaz DA.** Hormonas catecolamínicas adrenales. Argentina: Servicio de publicaciones de la Universidad Nacional del Nordeste; 2010 (Versión electrónica disponible en: <http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/catecolaminas.pdf> Consultado el 1/03/14).
- Brinton R, Thompson RF, Foy MR, Baudry M, Wang JM, Finch CE, Morgan TE, Stanczyk FZ, Pike CJ, Nilsen J.** Progesterone Receptors: Form and function in brain. *Front Neuroendocrinology*. 2008; 29(2): 313-339.
- Buijs RM, Wortel J, van Heerikhuize JJ, Feenstra MGP, Ter Horts GJ, Romjin HJ, Kalsbeek A.** Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *European Journal Neuroscience*. 1999; 11(5): 1535-1544.
- Casanueva F, Vázquez JA.** *Endocrinología Clínica*. España: Ediciones Díaz de Santos; 1995: 168.
- Christenson LK, Strauss JF.** Steroidogenic Acute Regulatory Protein: An update on its regulation and mechanism of action. *Archives of Medical Research*. 2001; 32(6): 576-586.
- Chrousos GP.** The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston*. 1995; 332(20): 1351-1362.
- Conley AJ, Bird IM.** The role of cytochrome P450 17 α -Hydroxylase and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the integration of gonadal and adrenal steroidogenesis via the $\Delta 5$ and $\Delta 4$ pathways of steroidogenesis in mammals. *Biology of Reproduction*. 1997; 56(4): 789-799.
- Corsi M.** Aproximaciones de las neurociencias a la conducta. 2ª ed. México: Editorial El Manual Moderno; 2004: 229-232.
- Coupland RE, Parker TL, Kesse WK, Mohamed AA.** The innervation of the adrenal gland.III. Vagal innervation. *Journal of Anatomy*. 1989; 163: 173-181.
- Critchley HOD, Wang H, Kelly RW, Gebbie AE, Glasier AF.** Progesterin receptor isoforms and prostaglandins dehydrogenase in the endometrium of women using levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Human Reproduction*. 1998; 13(5): 1210-1217.

- Cuenca EM.** Fundamentos de Fisiología. España: Thomson editores; 2008: 442-445, 447.
- Dallman FM, Engeland CW, Mc Bride HM.** The neural regulation of compensatory adrenal growth. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1977; 297: 373-392.
- Devlin TM.** Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas. 4ª ed. España: Editorial Reverté; 2006: 727-755, 960-984.
- Desjardins C, Ewing LL.** Cell and Molecular Biology of the Testis. New York: Oxford University Press; 1993.
- Diéguez C, Aguilar E.** Integración neuroendócrina y regulación de la secreción hormonal adenohipofisaria. En: Argemí J, Borrajo E, Casado E, Ferrández A, Molina JA, Sáez JM, Audí L, Bueno M, Diéguez C, Moya M, Peña J, Tojo R. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 2ª ed. Madrid, España: Ediciones Díaz de Santos; 1997.
- Dissen GA, Ojeda SR.** Ovarian innervations. In: Encyclopedia of Reproduction. Knobil E., Neil JD. (ed). Academic Press. 1999: USA: 583-589.
- Dvorkin MA, Cardinali DP, Iermoli RH.** Best & Taylor: Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. 14ª ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2003: 705-707, 711.
- Echeverría M.** Función medular adrenal en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. Tesis para obtener el grado de Doctor en Medicina. Universidad Complutense de Madrid. España; 2010.
- Estacio MA, Tsukamura H, Yamada S, Tsukahara S.** Vagus nerve mediates the increase in estrogen receptors in the hypothalamic Paraventricular nucleus and nucleus of the solitary tract during fasting in ovariectomized rats. *Neuroscience Letters.* 1996; 208: 25-28.
- Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL.** CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *The Journal of Clinical Investigation.* 2001; 108(6): 785-791.
- Feder HH, Marrone BL.** Progesterone: its role in the Central Nervous System as a facilitator and inhibitor of sexual behavior and gonadotropin release. *Annals New York Academy of Sciences.* 1977; 286: 331-354.
- Fitzgerald PA, Klonoff DC.** Hypothalamic and Pituitary Hormones. En Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. (ed.). Basic and Clinical Pharmacology. USA: Appleton-Lange; 1998: 603-618.
- Flores A, Gallegos AI, Velasco J, Mendoza FD, Montiel C, Everardo PM, Cruz ME, Domínguez R.** 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.* 2008; 6:48.
- Flores A, Rodríguez JO, Palafox MT, Meléndez G, Barco AI, Chavira R, Cruz ME, Domínguez R.** The acute asymmetric effects of hemiovariectomy on testosterone secretion vary along the estrous cycle. The participation of the cholinergic system. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2006; 4: 11.

Frolkis VV. The role of “invertors” (intracellular activators) in age-related changes in cell response to hormones. *Experimental gerontology*. 1995; 30(3/4): 401-414.

Frolkis VV, Tanin SA. Peculiarities of axonal transport of steroid hormones (hydrocortisone, testosterone) in spinal root fibres of adult and old rats. *Neuroscience*. 1999; 92(4): 1399-1404

Frol'kis VV, Tanin SA. Axon transport of steroid hormones along the spinal root fibers of the rat. *Neurophysiology*. 1997; 29(2): 98-104.

Frye C, Vongher JM. GABA_A, D₁ and D₅, but not progesterin receptor, antagonist anti-sense oligonucleotide infusions to the ventral tegmental área of cycling rats and hamsters attenuate lordosis. *Behavioural Brain Research*. 1999; 103(1): 23-24.

Gaffey AE, Wirth MM. Stress, rejection, and hormones: Cortisol and progesterone reactivity to laboratory speech and rejection tasks in women and men. *F1000 Research*. 2014; 3: 208.

Gennaro A. Remington Farmacia. 20^a ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2003: 479-482, 664-666.

Glass C, Pittman RC, Weinstein DB, Steinberg D. Dissociation of tissue uptake of cholesterol ester from that of apoprotein A-I of rat plasma high density lipoprotein: selective delivery of cholesterol ester to liver, adrenal, and gonad. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1983; 80(17): 5435-5439.

Giangrande PH, Pollio G, McDonell DP. Mapping and characterization of the functional domains responsible for the differential activity of the A and B isoforms of the human progesterone receptor. *The Journal of Biological Chemistry*. 1997; 272(52): 32889-32900.

Gómez-Chang E, Larrea F, Martínez-Montes F. Vías de señalización asociadas a la esteroidogénesis. *Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*. 2012; 15(1): 24-36.

Graziola E, Elena G, Gobbo M, Mendez F, Colucci D, Puig N. Estudio sobre la respuesta de estrés, hemodinámica e inmunológica de dos técnicas anestésicas (inhalatoria e intravenosa) en colecistectomías videolaparoscópicas. *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación*. 2005; 52: 208-216.

Guyton A. Anatomía y Fisiología del sistema nervioso. 10^a ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 1997: 1047-1060.

Guzmán MG. Participación del nervio vago y las adrenales en cada etapa del ciclo estral de la rata adulta sobre la ovulación. Tesis para obtener el título de Biólogo. Universidad Nacional Autónoma de México. 2011.

Gwynne JT, Hess B. The Role of High Density Lipoproteins in rat adrenal cholesterol metabolism and steroidogenesis. *The Journal of Biological Chemistry*. 1980; 255(22): 10875-10883.

Hadley ME. Adrenal steroid hormones. In: Hadley ME. *Endocrinology*. 5^a Ed. EU: Edit. Price Hall; 2000: 363-421.

Helena CV, Poletini MO, Sanvitto GL, Hayashi S, Franci CR, Anselmo-Franci JA. Changes in α -estradiol receptor and progesterone receptor expression in the locus

coeruleus and preoptic adrea throughout the rat estrous cycle. *Journal of Endocrinology*. 2006; 188: 155-165.

De Herdt V, Puimege L, De Waele J, Raedt R, Wyckhuys T, El Tahry R, Linert C, Wadman W, Boon P, Vonck K. Increased rat serum corticosterone suggest immunomodulation by stimulation of the vagal nerve. *Journal of Neuroimmunology*. 2009; 212: 102-105

Horrobin DF. *Fisiología y bioquímica médicas*. España: Salvat Editores, S.A; 1976: 260-265.

Huse B, Verca SB, Matthey P, Rusconi S. Deffinition of a negative modulation domain in the human progesterone receptor. *Molecular Endocrinology*. 1998; 12(9): 1334-1342.

Hussain MH, Pan X. Circadian regulators of intestinal lipid absorption. *Journal of Lipid Research*. 2014; pii: jlr.R051573.

Jung-Testas I, Do Thi A, Koenig H, Désarnaud F, Shazand K, Schumacher M, Baulieu EE. Progesterone as a neurosteroid: synthesis and actions in rat glial cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1999; 69: 97-107.

Kerr FW, Preshaw RM. Secretomotor Function of the Dorsal Motor Nucleus of the Vagus. *Journal of Physiology*. 1969; 205(2): 405-415.

Koenig HL, Gong WH, Pelissier P. Role of progesterone in ppherical nerve repair. *Reviews of Reproduction*. 2000; 5: 189-199.

Kubista H, Kosenburger K, Mahlknecht P, Drobny H, Boehm S. Inhibition of transmitter reléase from rat sympathetic neurons via presynaptic M₁ muscarinic acetylcholine receptors. *British Journal of Pharmacology*. 2009; 156: 1342-1352.

Lahera V, López-Jaramillo P, Cachofeiro V. Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina. In: B. Lorenzo-Velázquez (Ed.) *Farmacología Básica y Clínica* (pp.). México: Editorial Médica Panamericana; 1985: 389-403.

Johnston GAR, Allan RD, Skerritt JH. GABA Receptors. In: Lajtha A (Ed). *Handbook of neurochemistry. Receptors in the nervous system*. 2^a ed. USA: Springer Science + Business Media; 1984: 22-227.

Jung-Testas I, Do Thi A, Koenig H, Désarnaud F, Shazand K, Schumacher M, Baulieu EE. Progesterone as a neurosteroid: Syntesis and actions in rat glial cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1999; 69: 97-107.

Jung-Testas I, Renoir JM, Gasc JM, Baulieu EE. Estrogen-Inducible Progesterone Receptor in Primary Cultures of Rat Glial Cells. *Experimental Cell Research*. 1991; 193: 12-19.

Kelley WN. *Medicina Interna*. 2^a ed. México: Editorial Panamericana; 1992: 512-513.

Latarjet M, Ruiz A. *Anatomía Humana*. 4^a ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2008: 1692-1695.

Lanthier A, Patwardhan VV. Sex esterooids and 5-en-3 β -hydroxysteroids in specific regions of the human brain and cranial nerves. *Journal of Steroid Biochemistry*.1986: 25(3); 445-449.

Leonelli E, Bianchi R, Cavaletti G, Caruso D, Crippa D, García-Segura LM, Lauria G, Magnaghi V, Roglio I, Melcangi RC. Progesterone and its derivates are neuroprotective agents in experimental diabetic neuropathy: a multimodal analysis. *Neuroscience*. 2007; 144: 1293-1304.

Lilley TR, Wotus C, Taylor D, Lee JM, de la Iglesia HO. Circadian Regulation of Cortisol Release in Behaviorally Split Golden Hamsters. *Endocrinology*. 2012; 153(2): 732-738.

Lodish H, Berk A, Matsuidaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Zipursky SL, Darnell J. *Biología Celular y Molecular*. 5ª ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2006: 750-757, 764-766.

Lüllmann H, Mohr K, Hein L. *Farmacología: texto y atlas*. 6ª ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2008: 126-127.

Luthra A, Denisov IG, Sligar SG. Spectroscopic features of cytochrome P540 reaction intermediates. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2011; 507(1): 26-35.

Maldonado R, Jiménez E. *Biología Molecular en Medicina*. México: Grupo Noriega Editores; 1998: 135-147.

Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Frontiers in Neuroendocrinology*.2009: 30; 65-91.

Mc Donald LE. *Reproducción y Endocrinología Veterinaria*. 2ª ed. E.U: Nueva Editorial Latinoamericana; 1978: 125- 274.

McEwen BS. Protection and Damage from Acute and Cronic Stress: Allostasis and Allostatic Overload and Relevance to the Pathophysiology of Psychiatric Disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004; 1034; 1-7.

Melo V, Cuamatzi O. *Bioquímica de los procesos Metabólicos*. 2ª ed. México: Reverté Ediciones; 2007: 18-23, 117-133, 135

Miller WL. Mechanism of StAR's regulation of mitochondrial cholesterol import. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2007; 265-266: 46-50.

Miller WL. Steroidogenic acute regulatory protein (StAR), a novel mitochondrial cholesterol transporter. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2007; 1771(6): 663-676.

Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, Biochemistry, and Physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine Reviews*. 2011; 32(1): 81-151.

Miralles JM, de Leiva A. *Enfermedades del sistema endócrino y de la nutrición*. 1ª ed. España: Ediciones Universidad Salamanca; 2001:169-171, 173-177.

Mravec B, Tillinger A, Ondicova K, Pecenak J. Subdiaphragmatic vagotomy enhances stress-induced epinephrine reléase in rats. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2015; 190: 20-25.

Müller MB, Keck ME, Steckler T, Hols F. Genetics of Endocrine-Behavior Interactions. In: Pfaf DW, Arnold AP, Etgen AM, Fahrbach SE, Rubin RT. (Ed) Hormones, Brain and Behavior. E.U: Elsevier Science; 2002: 263-271.

Myers DG. Psicología. 7ª ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2005: 72-76.

Okumura T, Namiki M. Vagal motor neurons innervating the stomach are site-specifically organized in the dorsal motor nucleus of the vagus nerve in rats. *Journal of the Autonomic Nervous System.* 1990; 29: 157-162.

Orizaba-Chávez B, Alba-Jasso GA, Ocharán-Hernández ME. Farmacocinética de la progesterone. *Revista Del Hospital Juárez de México.* 2013; 80(1): 59-66.

Papadopoulos V, Liu J, Culty M. Is there a mitochondrial signaling complex facilitating cholesterol import? *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2007; 265-266: 59-64.

Parker TL, Mohamed AA, Coupland RE. The innervation of the adrenal gland.IV. The source of pre- and postganglionic nerve fibers to the guinea-pig adrenal gland. *Journal of Anatomy.*1990; 172: 17-24.

Parker TL, Kesse WK, Mohamed AA, Afework M. The innervation of the mammalian adrenal gland. *Journal of Anatomy.* 1993; 183(Pt 2): 165-276.

Peppler RD, Jacobs JJ. The Effect of Adrenalectomy on Ovulation and Follicular Development in the Rat. *Biology of Reproduction.* 1976; 15(2): 173-178.

Peretó J, Sendra R, Pamblanco M, Bañó C. Fundamentos de bioquímica.1ª ed. Valencia: 2007: 290-293.

Pilo B, Sue J. Interactions of autonomic nervous system, pituitary-adrenocortical axis and corticotrophin and corticosterone in the regulation of blood sugar levels. *Journal of tissue Research.* 2004: 4 (1); 89-94.

Pozzi AG. Regulación de la actividad de la 3 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa/isomerasa en el testículo de Bufo arenarum: relación con la espermiación inducida por hCG. Tesis para obtener el grado de Doctor de la Universidad de Buenos Aires. Universidad de Buenos Aires. Argentina; 2001.

Prado RA, Márquez HA, Moya DA. Nutrición enteral y parental. 2ª ed. México: Mc Graw Hill Interamericana Editores; 2007: 10-11.

Raza FS, Takemori H, Tojo H, Okamoto M, Vinson GP. Identification of the rat adrenal zona fasciculate/reticularis specific protein, inner zone antigen (IZAg), as the putative membrane progesterone receptor. *European Journal of Biochemistry.* 2001; 268(7): 2141-2147.

Roca AJ. Fisiología Endócrina. 3ª ed. Bogotá: Editorial Kimpres Ltda; 2005:28-29, 103.

Roglio I, Bianchi R, Gotti S, Scurati S, Giati S, Pesaresi M, Caruso D, Panzica GC, Melcangi RC. Neuroprotective effects of dihydroprogesterone and progesterone in an experimental model of nerve crush injury. *Neuroscience.*2008; 155: 673-685.

- Rone MB, Fan J, Papadopoulos V.** Cholesterol transport in steroid biosynthesis: Role of protein-protein interactions and implications in disease states. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009; 1791(1): 646-658.
- Rosol TJ Yarrington JT, Latendresse J, Capen CC.** Adrenal Gland: Structure, Function, and Mechanism of toxicity. *Toxicologic Pathology*. 2001; 29(1): 41-48.
- Ross MH, Pawlina W.** Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular. 5ª ed. México: Editorial Panamericana; 2008: 738-760.
- Rubio H.** Semiología básica del sistema endócrino. In: Duque LG, Rubio H. (Ed.) *Semiología médica integral*. 1ª ed. Colombia: Editorial Universidad de Antioquia; 2006: 442-444.
- Russell LD, Amlani SR, Vogl AW, Weber JE.** Characterization of Filaments within Leydig cells of the rat testis. *The American Journal of Anatomy*. 1986; 178(3): 231-240.
- Sabán J.** Control Global del riesgo cardiometabólico: La disfunción endotelial como diana preferencial. Volumen 1. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2009: 266.
- Sadler TW, Langman J.** Embriología Médica con orientación clínica. 10ª ed. Chile: Editorial Panamericana; 2007.
- Sáez JM, Begeot M.** Biosíntesis y regulación de los esteroides corticosuprarrenales. In: Argemí J, Borrajo E, Casado E, Ferrández A, Molina JA, Sáez JM, Audí L, Bueno M, Diéguez C, Moya M, Peña J, Tojo R. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 2ª ed. Madrid, España: Ediciones Díaz de Santos; 1997: 847-858.
- Sánchez P.** El ciclo secretor de la médula adrenal y sus implicaciones farmacológicas. Discurso leído el 1 de Diciembre de 1987. Instituto de España [Disponible en: <http://goo.gl/JuLL7W> Consultado el 1/03/14].
- Seedorf U, Ellinghaus P, Nofer JR.** Sterol carrier protein-2. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2000; 1486(1): 45-54.
- Seki A, Green HR, Lee TD, Hong LS, Tan J, Vinters HV, Chen PS, Fishbein M.** Sympathetic nerve fibers in human cervical and thoracic vagus nerves. 2014; 11(8): 1411-1417.
- Serova LI, Gueorguiev V, Cheng S, Sabban EL.** ACTH Elevates gene expression for Catecholamine biosynthesis in rat Superior Cervical Ganglia an Locus Coeruleus by an adrenal independent mechanism. *Neuroscience*. 2008; 153(4): 1380-1389.
- Simpson ER.** Cholesterol side-chain cleavage, cytochrome P450, and the control of steroidogenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 1979; 13(3): 213-227.
- Slominski A, Zbytek B, Nikolakis G, Manna PR, Skobowiat C, Zmijewski M, Li W, Janjetovic Z, Postlethwaite A, Zouboulis CC, Tuckey RC.** Steroidogenesis in the skin: Implications for local immune functions. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 2013; 137: 107-123.
- Smith GP, Jerome C.** Effects of total and selective abdominal vagotomies on water intake rats. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1983; 9: 259-271.

Strauss JF, Kishida T, Christenson LK, Fujimoto T, Hiroi H. START domain proteins and the intracellular trafficking of cholesterol in steroidogenic cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2003; 202(1-2): 59-65.

Tanaka K, Matsugami T, Chiba T. The origin of sensory innervation of the peritoneum in the rat. *Anatomy and Embryology*. 2002; 205(4): 307-313.

Teijón JM, Garrido A, Blanco D, Villaverde C, Mendoza C, Ramírez J. Fundamentos de Bioquímica Estructural. 2ª ed. España: Editorial Tébar; 2006: 343-399.

Tóth IE, Vizi ES, Hinson JP, Vinson GP. Innervation of the adrenal cortex, its physiological relevance, with primary focus on the Noradrenergic transmission. *Microscopy Research and Technique*. 1997; 36(6): 534-545.

Ulrich-Lai YM, Arnhold MM, Engeland WC. Adrenal splanchnic innervation contributes to the diurnal rhythm of plasma corticosterone in rats by modulating adrenal sensitivity to ACTH. *The American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2006; 290: R1128-R1135.

Vannuvel K, Renard P, Raes M, Arnould T. Functional and Morphological impact of ER Stress on mitochondria. *Journal of cellular Physiology*. 2013; 228(9): 1802-1818.

Veiga S, García-Segura LM, Azcoitia I. Propiedades neuroprotectoras de los esteroides sexuales y los neuroesteroides. *Revisión en Neurociencia*. 2004; 39(11): 1043-1051.

Vinson GP, Bell JBG, Whitehouse BJ. Production of testosterone and corticosteroids by the rat adrenal gland incubated in vitro and the effects of stimulation with ACTH, LH and FSH. *Journal of Steroid Biochemistry*. 1976; 7(5): 407-411.

Vinson GP, Pudney JA, Whitehouse BJ. The mammalian adrenal circulation and the relationship between adrenal blood flow and steroidogenesis. *Journal of Endocrinology*. 1984; 105(2): 285-294.

Voet D, Voet JG, Pratt CW. Fundamentos de Bioquímica. 2ª ed. México: Editorial Panamericana; 2009: 233-260.

Wass JA, Stewart P. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. 2ª ed. New York: Oxford University Press; 2011: 4-6.

Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW. Campbell-Walsh: Urología. 9ª ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2007: 1163.

Welsch U. Histología. 2ª ed. Buenos aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2006: 408.

Wieczorek M, Dunn AJ. Effect of subdiaphragmatic vagotomy on the noradrenergic and HPA axis activation induced by intraperitoneal interleukin-1 administration in rats. *Brain Research*. 2006; 1101(1): 73-84.

Yen SC, Jaffe RB, Barbieri RL. Endocrinología de la Reproducción. 4a ed. México: Editorial Panamericana; 2001; 31-59, 118-141.

Zalányi S. Progesterone and ovulation. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2001; 98: 152-159.

Zárate A. Concentración sérica de Progesterona y 17β -estradiol como resultado de la sección del nervio vago a las 09:00 h en cada etapa del ciclo estral de la rata adulta con o sin ovariectomía unilateral. Tesis para obtener el título de Biólogo. Universidad nacional autónoma de México. 2012.