



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CARRERA DE BIOLOGÍA

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

LABORATORIO DE BIOLOGÍA DEL DESARROLLO

**“INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN EN ANIMALES CON
ADRENALECTOMÍA UNILATERAL A LAS 13:00 H EN CADA
ETAPA DEL CICLO ESTRAL”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

B I Ó L O G A

P R E S E N T A:

VIRIDIANA ESTEFANY SOLÍS AYALA

D I R E C T O R A D E T E S I S:

M. en IBSH. ANGÉLICA FLORES RAMÍREZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CARRERA DE BIOLOGÍA

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

LABORATORIO DE BIOLOGÍA DEL DESARROLLO

**“INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN EN ANIMALES CON
ADRENALECTOMÍA UNILATERAL A LAS 13:00 H EN CADA
ETAPA DEL CICLO ESTRAL”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

B I Ó L O G A

P R E S E N T A:

VIRIDIANA ESTEFANY SOLÍS AYALA

D I R E C T O R A D E T E S I S:

M. en IBSH. ANGÉLICA FLORES RAMÍREZ

A S E S O R E S:

DRA. AYALA ESCOBAR MARÍA ELENA

DRA. MORALES LEDESMA LETICIA

CIUDAD DE MÉXICO, 2021





UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
CARRERA DE BIOLOGÍA
FORMATO F-5



OFICIO DE FECHA DE EXAMEN

QFB GRACIELA ROJAS VÁZQUEZ
JEFA DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR

Presente

Le comunico que al alumno: **SOLIS AYALA VIRIDIANA ESTEFANY** con número de cuenta **416036998** de la carrera **BIOLOGÍA** se le ha fijado el día **11 de Octubre de 2021** a las **10:00 hrs.**, para presentar la réplica oral de su examen profesional, que tendrá lugar en esta facultad, ante el siguiente jurado:

CARGO	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	DRA. AYALA ESCOBAR MARIA ELENA	
VOCAL	MTRA. FLORES RAMIREZ ANGELICA	
SECRETARIO	DRA. MORALES LEDESMA LETICIA	
SUPLENTE	DRA. MONROY MORENO JUANA	
SUPLENTE	MTRO. SILVA MENDEZ CARLOS CAMILO	

El título del trabajo escrito que se presenta es:

Inducción de la ovulación en animales con adrenalectomía unilateral a las 13:00 h en cada etapa del ciclo estral

En la modalidad de: **TESIS**

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
CDMX, a 8 de Septiembre de 2021

DR. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD

DIRECTOR DE LA FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES ZARAGOZA

Dedicatoria

A mis padres. Por todo el apoyo y amor que me han dado a lo largo de mi vida. Todo lo que soy es gracias a ustedes.

A mis hermanos, **Angie y Uriel**, los amo y estoy muy orgullosa de ustedes.

Agradecimientos

A la maestra en IBSH. Angélica Flores Ramírez, por aceptarme en su laboratorio y confiar en mi para formar parte de su equipo, por la enorme paciencia que tuvo conmigo para terminar este proyecto, por todo el apoyo y consejos que me brindo dentro y fuera del laboratorio. Me alegra mucho haberla conocido tanto en el ámbito escolar como en el personal. Es una persona que admiro y aprecio mucho. La quiero.

A los sinodales, Dra. Morales Ledesma Leticia, Dra. Ayala Escobar María Elena, Dra. Monroy Moreno Juana y Mtro. Silva Méndez Carlos Camilo, por formar parte de mi jurado y tomarse el tiempo de leer este trabajo, y sobre todo gracias por brindarme sus valiosas aportaciones.

A Mónica, gracias por enseñarme con mucha paciencia. Eres una persona brillante y muy linda, agradezco mucho que tomaras tu tiempo para explicarme y enseñarme todo para que pudiera realizar este proyecto. Te quiero, Móni.

A Anita, conocerte fue de lo más bonito que me paso en los últimos años. Gracias por tu hermosa amistad y todos los momentos divertidos que pasamos juntas. Espero que siempre mantengas esa linda sonrisa y alegría que te caracterizan. Te quiero mucho.

A Gaby, Sarah, Toñito y Eduardo, por su bonita amistad. Aunque fuera al final de la carrera, me dio mucho gusto haberlos conocido y disfrutado de momentos muy divertidos y extraños con ustedes. Los quiero.

A Axel, gracias por aparecer en mi vida y por todas las cosas que aprendí de ti. “El simple hecho de que nos hayamos conocido me hace muy feliz, al menos a mí. Y estaré feliz el tiempo que tenga el placer de tu compañía, así sean diez minutos, dos años o treinta años.”

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
MARCO TEÓRICO.....	4
El ovario.....	4
Estructura y función.....	4
Inervación del ovario.....	5
Irrigación del ovario.....	6
Foliculogénesis.....	6
Ovulación y cuerpo lúteo.....	10
Atresia.....	11
Ciclo estral.....	13
Neuroendocrinología de la reproducción.....	14
Eje hipotálamo-hipófisis-ovario.....	15
Gonadotropinas.....	18
Hormonas esteroideas.....	19
Glándulas adrenales.....	22
Corteza adrenal.....	23
Médula adrenal.....	24
Inervación de la glándula.....	25
Irrigación de la glándula.....	26
Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.....	28
Adrenales y ovulación.....	30
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	34
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	34
HIPÓTESIS.....	35
OBJETIVOS.....	36
MATERIAL Y MÉTODOS.....	37
RESULTADOS.....	42
DISCUSIÓN.....	60
CONCLUSIONES.....	73
REFERENCIAS.....	74
CONSTANCIAS.....	90

RESUMEN

La ovulación es regulada por la información que proviene del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Así, algunas neuronas hipotalámicas secretan la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en el sistema porta hipotalámico-hipofisario que al interactuar con las células gonadotropas de la adenohipófisis estimulan la secreción de las hormonas gonadotropinas, la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Ambas regulan las funciones de los ovarios: la ovulación y la secreción de hormonas (Levine, 2015).

La información que proviene de las glándulas adrenales es otro de los factores que regulan la ovulación. [Peppler y Jacobs \(1976\)](#) observaron que la adrenalectomía bilateral en la etapa de diestro-1 resultó en la disminución del número de ovocitos liberados por ovario y del número de folículos $\geq 448 \mu\text{m}$ de diámetro. Años más tarde propusieron que en ausencia de las glándulas adrenales, el metabolismo de las hormonas ováricas puede alterarse, lo que ocasiona la interrupción en la secreción de las gonadotropinas endógenas y, por lo tanto, dificulta el desarrollo de los folículos ováricos ([Jacobs y Peppler, 1980](#)).

El objetivo del presente estudio fue analizar la participación de la información de cada glándula adrenal en cada etapa del ciclo estral sobre la ovulación, y si dicha participación está relacionada con la información que proviene del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Para ello, ratas cíclicas de la cepa CIIZ-V fueron anestesiadas con isoflurano y sometidas a una adrenalectomía unilateral a las 13:00 h en cada etapa del ciclo estral; como grupo control se utilizaron animales intactos o con operación simulada. Los animales fueron sacrificados en el siguiente estro vaginal y se calculó la tasa de animales ovulantes, el número de ovocitos liberados, la masa de los ovarios, el útero y las adrenales (mg/100 g de masa corporal). En aquellos grupos en los que se presentó disminución en la tasa de animales ovulantes o el número de ovocitos liberados se procedió a replicar las adrenalectomías y realizar el reemplazo de la señal hipotalámica (con LHRH), hipofisaria (con gonadotropina coriónica humana [hCG] o gonadotropina coriónica equina [eCG]), u ovárica (con benzoato de estradiol [BE]). Todos fueron sacrificados en el siguiente estro esperado.

En la etapa de diestro-1, la adrenalectomía izquierda resultó en disminución del número de ovocitos liberados por ambos ovarios respecto a su grupo control y la

administración de LHRH, hCG, eCG o BE restauró la ovulación, mientras que la adrenalectomía derecha no resultó en alteraciones en la ovulación. La adrenalectomía unilateral en las etapas de diestro-2, proestro o estro no resultó en alteraciones en la ovulación.

Con base en estos resultados, se sugiere que la información que proviene de la adrenal izquierda a las 13:00 h en la etapa de diestro-1 participa de manera estimulante en los mecanismos que regulan la secreción preovulatoria de la GnRH, por parte del hipotálamo, de la LH y la FSH, por la hipófisis y de estradiol, por los ovarios. De esta manera regula el desarrollo folicular, así como, los mecanismos que determinan el número de ovocitos destinados a ovular. Además, que la información que proviene de ambas glándulas adrenales en la etapa de diestro-1 regula de manera asimétrica el proceso ovulatorio, mientras que, en las etapas de estro, diestro-2 y proestro, existen dos posibles explicaciones, 1) la información que proviene de la adrenal *in situ* es capaz de compensar la falta de la otra, o 2) la información que proviene de las adrenales no participa en la regulación de la ovulación en estas etapas.

INTRODUCCIÓN

La regulación neuroendocrina de las funciones ováricas (la ovulación y la secreción de hormonas esteroideas y proteicas), engloba la interacción de distintos mensajeros químicos que provienen del hipotálamo, la hipófisis, las adrenales, la tiroides y del mismo ovario (Domínguez y Cruz-Morales, 2011).

Las neuronas GnRHérgicas secretan la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en el sistema porta hipotalámico-hipofisario, que al interactuar con los gonadotropos de la adenohipófisis estimulan la secreción de las gonadotropinas: la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH); hormonas que regulan las funciones ováricas. Las hormonas que secretan los ovarios, a su vez, ejercen efectos de retroalimentación inhibitoria o estimulante en el hipotálamo y la hipófisis y mantienen la regulación homeostática del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (Levine, 2015).

Peppler y Jacobs (1970), Jacobs y Peppler (1980), Gutiérrez y colaboradores (2018) y Contreras y colaboradores (2019), han evidenciado que la falta de ambas adrenales resulta en disminución de la tasa de animales ovulantes y del número de ovocitos liberados. Estos resultados los llevaron a sugerir que la información que proviene de las adrenales regula la función del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Por ello, el objetivo de este estudio fue analizar, en animales con adrenalectomía unilateral a las 13:00 h del ciclo estral que presenten disminución de la ovulación, el efecto del reemplazo de las señales hipotalámica, hipofisaria y ovárica sobre la ovulación.

MARCO TEÓRICO

El ovario: estructura y función

El ovario es un órgano endocrino por cuyas funciones son la ovulación y la síntesis de hormonas. Estructuralmente está formado por células germinales (ovogonias) y somáticas (células granulosa, células de la teca y células del estroma ovárico): grupos celulares que forman el folículo ovárico; la unidad anatómica y funcional del ovario (Peralta y Nicolás, 2013). Se localizan fijos a la superficie posterior del ligamento ancho por medio de un pliegue peritoneal denominado mesovario y está rodeado por una cápsula externa de tejido conjuntivo; la túnica albugínea (Tresguerres y Castillo, 2005).

La gónada está diferenciada en tres regiones: médula central, corteza externa y el hilio; el punto de anclaje del ovario con el mesovario (Figura 1) (Tresguerres y Castillo, 2005). La médula contiene tejido conjuntivo laxo, vasos sanguíneos de tamaño grande, vasos linfáticos y nervios que entran por el hilio. La corteza o región cortical rodea a la médula y contiene a los folículos ováricos y cuerpos lúteos en diferentes estados de maduración (Yao y Bahr, 1999; Ross y Pawlina, 2008).

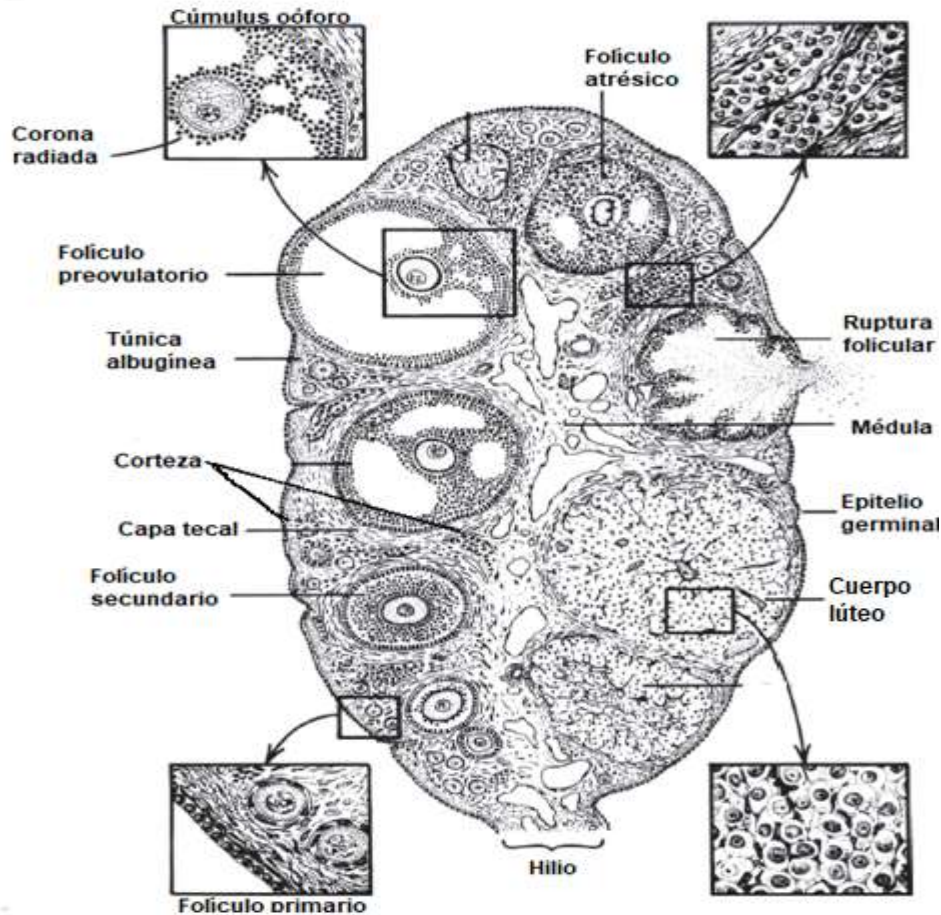


Figura 1. Ilustración de un ovario en la que se muestra la corteza, la médula y el hilio, así como el desarrollo del folículo ovárico, la ovulación y la formación del cuerpo lúteo (modificada de [Levine, 2015](#)).

Inervación del ovario

En la rata, la inervación que llega al ovario está compuesta en su mayoría por fibras simpáticas y sensoriales con un componente menor de fibras parasimpáticas ([Klein y Burden, 1988](#); [Domínguez *et al.*, 1991](#); [Domínguez y Cruz-Morales, 2011](#)). El principal aporte de fibras noradrenérgicas que ingresan a la gónada es vía el nervio ovárico superior (NOS), que transcurre junto con el ligamento suspensorio y el nervio del plexo ovárico (NPO) que acompaña a la arteria ovárica ([Lawrence y Burden, 1980](#)). La inervación parasimpática llega vía el nervio vago ([Domínguez *et al.*, 2003](#)).

Los nervios simpáticos se derivan del plexo celíaco, el plexo intermesentérico y los nervios espláncnicos lumbares superiores y emergen de los segmentos de la médula

espinal torácica inferior (principalmente en T9 y T10) y lumbar superior (principalmente L2-L4), mientras que los nervios vagales se originan en las neuronas medulares en el núcleo del tracto solitario, el complejo vagal dorsal, el núcleo ambiguo y el área postrema (Aguado, 2002; Uchida y Kagitani, 2015).

Irrigación del ovario

El ovario recibe sangre de las arterias ovárica y uterina. La arteria ovárica, que se ramifica desde la aorta abdominal o la arteria renal, atraviesa ventralmente el uréter y se dirige hacia el ovario. La arteria uterina discurre a lo largo del cuerno uterino en el mesometrio y se anastomosa con la arteria ovárica; antes de la entrada al hilio del ovario. En el hilio ovárico, las arterias se dividen en arterias medulares y luego entran en la corteza ovárica. Las arterias corticales se dividen repetidamente en la corteza e irrigan el estroma ovárico, los folículos y los cuerpos lúteos (Uchida y Kagitani, 2015).

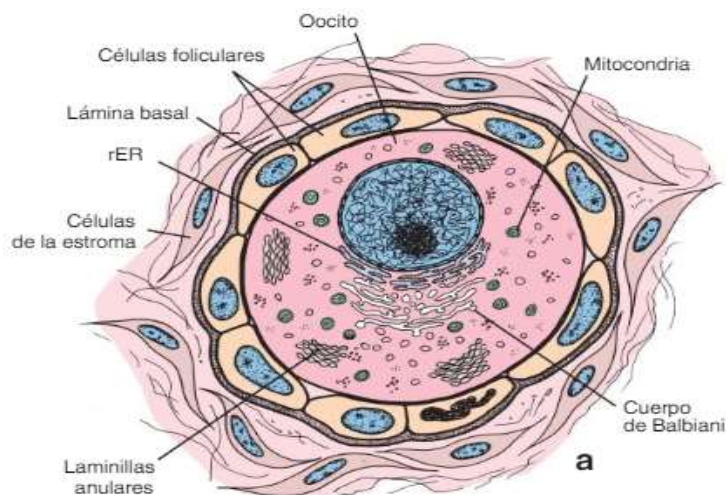
Foliculogénesis

La ovogénesis es el proceso de crecimiento y maduración del ovocito que viene acompañado del desarrollo del folículo. Durante el desarrollo gonadal temprano, en la región cortical del ovario, se localizan cúmulos de células germinales que se mantienen en contacto por puentes intercelulares; estos cúmulos o nidos celulares están rodeados por células somáticas dando lugar a cordones ovígeros. En la región medular se pueden identificar las precursoras de las células de la granulosa y de las células de la teca folicular. Una vez ahí, las ovogonias se multiplican por mitosis para posteriormente entrar en una etapa pre-meiótica; en el ratón esto ocurre alrededor de los 12.5 días de post-coito (Peralta y Nicolás, 2013).

A medida que avanza el desarrollo, los nidos ahora de ovocitos se reorganizan poco después del nacimiento (en el ratón), lo que da lugar a la formación de los primeros folículos primordiales (Figura 2). En esta etapa, factores como las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) regulan la proliferación de las ovogonias. El factor de transcripción de la línea germinal

(FIGLA), la activina y el factor de diferenciación y crecimiento-9 (GDF-9), entre otros, estimulan la formación de los folículos primordiales (Peralta y Nicolás, 2013).

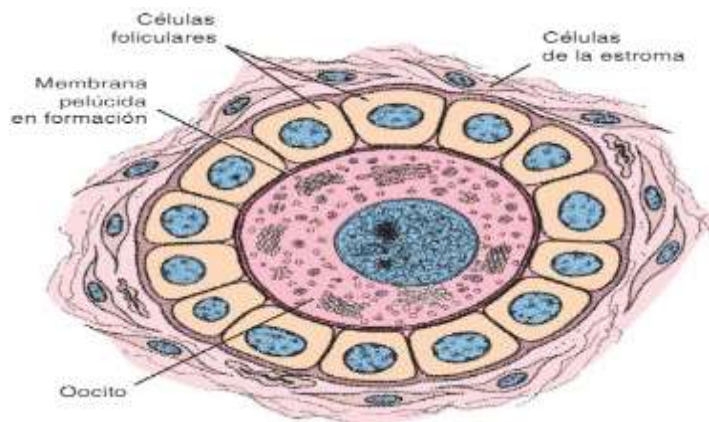
Figura 2. Ilustración de un folículo primordial donde se muestra al oocito, las células foliculares planas y la lámina basal (modificada de Ross y Pawlina, 2008).



El inicio de la foliculogénesis se caracteriza por la transición de células pregranulosa planas a cuboides de la granulosa lo que da lugar al folículo primario (Figura 3). En este punto, se da una transformación de las células estromales que rodean al folículo y se generan las células de la teca. Estas células quedan separadas de las células granulosa por la membrana basal y es en este espacio donde se forman capilares sanguíneos y linfáticos. Este periodo de transición está regulado por la BMP-4 y el factor de las células troncales (c-kit) (Peralta y Nicolás, 2013; Burrola-Barraza y González-Rodríguez, 2015).

Durante esta etapa el ovocito inicia la síntesis de la zona pelúcida, que es una capa extracelular de glicoproteínas conformadas por ZP1, ZP2 y ZP3, que funciona como una barrera protectora del ovocito mientras está dentro del folículo y luego de la liberación durante la ovulación. Asimismo, desempeña un papel de importancia en diferentes pasos del proceso de fecundación al mediar la interacción entre espermatozoides y ovocitos (Albertini, 2015).

Figura 3. Ilustración de un folículo primario donde se muestra al oocito y las células foliculares cúbicas (modificada de Ross y Pawlina, 2008).



Después de este momento, las células de la granulosa proliferan y se arreglan en múltiples capas concéntricas alrededor del ovocito, el cual comienza a aumentar de tamaño, dando así lugar al folículo secundario. Hasta aquí comprende la fase preantral que dura aproximadamente el 85% del tiempo total de la foliculogénesis (Burrola-Barraza y González-Rodríguez, 2015).

Está bien establecido que las gonadotropinas son necesarias para el desarrollo del folículo antral, pero no para el desarrollo de los folículos preantrales. Sin embargo, estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que la presencia o ausencia de éstas, particularmente la FSH, genera cambios cuantitativos en la población de folículos preantrales (Fortune, 2003). Otros factores que regulan el desarrollo de estas primeras etapas incluyen el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), el sistema inhibina/activina y la familia de factores de crecimiento transformante beta (TGF- β ; por ejemplo, proteína morfogenética ósea [BMP]), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y hormona antimulleriana (Webb *et al.*, 2016).

A medida que las células foliculares proliferan y el ovocito alcanza mayor tamaño, entre las capas de las células de la granulosa se forma un espacio lleno de líquido denominado antro (Figura 4). El líquido folicular presente en los folículos antrales contiene proteínas, polipéptidos, FSH, LH, prolactina, estrógenos, progesterona y noradrenalina (NA) (Domínguez *et al.*, 1991).

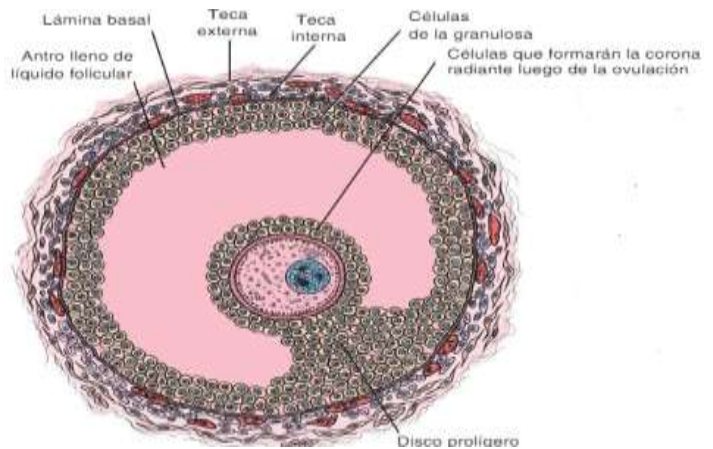


Figura 4. Ilustración de un folículo maduro donde se muestra al oocito, las células de la teca interna y externa, el antro folicular y la lámina basal (modificada de Ross y Pawlina, 2008).

En la fase antral, los ovocitos alcanzan un mayor tamaño y las células granulosas se diferencian en dos subpoblaciones: células cumulares y células murales. Las cumulares, que rodean al ovocito, forman el complejo cúmulo-ovocito, donde a través de una comunicación bidireccional promueven el crecimiento y la maduración del ovocito. Las células murales, que se localizan en capas por debajo de la membrana basal, recubren la pared interna del folículo y se encargan de llevar a cabo las funciones endocrinas; incluida la esteroidogénesis (Burrola-Barraza y González-Rodríguez, 2015).

El reclutamiento folicular se refiere a la selección de uno o varios folículos primordiales latentes que continúan con su desarrollo para formar una población de folículos antrales que participan en la ovulación. Generalmente este proceso se divide en dos etapas: la primera es la activación inicial de los folículos primordiales que ocurre durante toda la vida hasta la menopausia y, después de la pubertad, el reclutamiento cíclico de un número limitado de pequeños folículos de la cohorte en crecimiento, de los cuales se selecciona un subconjunto para el dominio y la ovulación (Edson *et al.*, 2009).

Durante el reclutamiento inicial, los factores intraováricos y otros desconocidos estimulan algunos folículos primordiales para iniciar el crecimiento, mientras que el resto de los folículos permanecen inactivos durante meses o años. Se cree que el reclutamiento inicial es un proceso continuo que comienza justo después de la formación del folículo, mucho antes del inicio de la pubertad (Mc Gee *et al.*, 2000).

En contraste, el reclutamiento cíclico comienza después de la pubertad y es el resultado del aumento en la concentración circulante de la FSH durante cada ciclo

reproductivo que rescata a una cohorte de folículos antrales de la atresia. Durante el reclutamiento cíclico, solo sobrevive un número limitado de folículos y la vía predeterminada es la atresia. Los ovocitos en estos folículos ya han completado su crecimiento, adquirieron una zona pelúcida y son competentes para reanudar la meiosis ([Mc Gee et al., 2000](#)).

Ovulación y cuerpo lúteo

Una vez establecido el destino de supervivencia, los folículos preovulatorios pasan a la siguiente fase: la ovulación. La ovulación es un proceso en el cual los folículos ováricos reactivan la meiosis de los ovocitos, crean un poro de ruptura en la pared del folículo por el cual se libera el ovocito e inician la reestructuración y diferenciación del tejido para formar el cuerpo lúteo. Éste es un proceso impulsado por una cascada de eventos que inician con la oleada preovulatoria de las gonadotropinas ([Russell y Robker, 2007](#)).

La activación del receptor a LH (LH-R) en las células foliculares por el aumento preovulatorio de la LH estimula los cinco eventos clave que, en última instancia, permiten que la ovulación tenga éxito. Estos son: 1) expansión del complejo ovocito-células cumulares (COC por sus siglas en inglés), 2) ruptura de las uniones gap, 3) reanudación de la meiosis en el ovocito, 4) liberación del complejo de COC de la superficie del ovario y 5) luteinización de las células de la granulosa y teca ([Russell y Robker, 2007](#); [Richards y Liu, 2015](#)).

En el primer paso, el complejo COC preovulatorio experimenta el proceso de expansión también conocido como mucificación. En este proceso, las células del cúmulo producen una matriz hialuronánica extracelular, migran hacia afuera desde el ovocito para llenar la cavidad antral y se disocian unas de otras ([Richards y Liu, 2015](#)).

En la superficie ovárica, los eventos morfológicos asociados con la ovulación implican la disolución de las fibras de colágeno de la teca externa y el consiguiente adelgazamiento del tejido estromal circundante. La red vascular en las células de la teca de los folículos ovulantes se vuelve altamente hiperémica y dilatada; indicativa de la actividad de tipo inflamatorio que se producen en las células somáticas. Las

prostaglandinas, citoquinas y quimioquinas que se liberan alteran las funciones vasculares y parecen reclutar células inmunitarias (Richards y Liu, 2015).

La lámina basal del epitelio de la superficie ovárica que separa el vértice del folículo de la cavidad peritoneal (humana y otras especies) o bursa (ratón, rata), se afloja y permite la liberación de los COC expandidos. Las células ciliadas de la fimbria recogen los COC y los transportan al oviducto donde ocurre la fertilización. La liberación exitosa del ovocito debe ocurrir antes de la luteinización, de lo contrario, los ovocitos quedan atrapados con los cuerpos lúteos (Richards y Liu, 2015).

El último evento consiste en la diferenciación terminal del folículo que ha liberado un ovocito a un cuerpo lúteo a través de un proceso llamado luteinización. Hay cambios estructurales y genómicos que conducen a la diferenciación terminal de las células de la granulosa y de la teca del folículo preovulatorio, en células lúteas que producen progesterona. Las células que se luteinizan deben detener la división y comenzar a expresar un nuevo conjunto de moléculas que les permitirán sobrevivir en un entorno hormonal diferente (Stocco *et al.*, 2007).

En el ovario de la rata se encuentran cuatro tipos de cuerpos lúteos: 1) el del ciclo, 2) el de la pseudopreñez, 3) el del embarazo y 4) el de la lactancia. Durante el ciclo estral de la rata pueden estar presentes tres o más generaciones de cuerpos lúteos en el ovario a partir de los ciclos ovulatorios inmediatamente anteriores (Stocco *et al.*, 2007; Levine, 2015).

Atresia folicular

El término atresia es de origen griego y significa la clausura u obliteración de un orificio o conducto del cuerpo y se define como el proceso normal por el cual se eliminan del ovario todos aquellos folículos que no ovulan; aun cuando han iniciado el proceso de crecimiento y diferenciación (Domínguez *et al.*, 1991; Rosales y Guzmán, 2008). En condiciones naturales, la atresia es un proceso degenerativo, paulatino e irreversible que se extiende en todo el folículo por lo que pierde su integridad y funcionalidad (Rosales y Guzmán, 2008).

La atresia se presenta en cualquier etapa del desarrollo folicular, tanto en la vida fetal, como durante la etapa prepuberal, puberal y la vida adulta (Domínguez *et al.*, 1991). Antes del nacimiento, en el ovario se reconocen tres períodos de muerte celular: el primero durante la migración de las CGs a la cresta urogenital, el segundo durante la separación de los nidos de CGs y formación de los folículos primordiales y el tercero durante la etapa posnatal cuando se forman folículos primarios, secundarios y terciarios o antrales. En esta última etapa, la mayoría de los folículos se vuelven atrésicos (Kim *et al.*, 1998; Peralta y Nicolás, 2013).

El proceso de atresia se produce de forma continua después del nacimiento hasta que el conjunto de folículos se agota por completo y se produce la senescencia reproductiva. El elevado porcentaje de la muerte celular en el ovario durante etapas prenatales y después del nacimiento en el humano (hasta el 99% de los folículos) y en roedores está relacionado con la activación del mecanismo de apoptosis (Peralta y Nicolás, 2013).

La apoptosis o muerte celular programada es un proceso genéticamente regulado que juega un papel esencial en el desarrollo y la homeostasis de los organismos. Este proceso inicia por una gran variedad de señales de muerte, tales como ligandos y la interacción con sus receptores, problemas en el metabolismo de energía y potencial redox, generación de ceramidas, movilización de Ca^{++} y activación o inactivación de proteínas de la familia de BCL-2. De igual manera, la GnRH, los miembros de la familia de receptores TNF α (Factor de Necrosis Tumoral alfa), TGF α (Factor de Crecimiento Transformante alfa), Fas/FasL y TRAIL tienen un papel estimulante en la inducción de la atresia folicular (Domínguez *et al.*, 1991; Kim *et al.*, 1998; Peralta y Nicolás, 2013).

Las células de folículos atrésicos presentan características morfológicas y bioquímicas típicas de la muerte por apoptosis, como son: núcleos picnóticos y fragmentación nuclear en las células de la granulosa, desprendimiento de las células de la granulosa por la pérdida de la matriz intercelular, desprendimiento del complejo cúmulus-ovocito y en algunos casos hipertrofia de las células de la teca. Además, ocurren procesos bioquímicos como la reducción en la síntesis y por ende en la cantidad de ADN

en células de la granulosa, pérdida de uniones comunicantes, pérdida de receptores a gonadotropinas, así como la disminución en la síntesis y expresión de RNAm para aromatasas y receptores a gonadotropinas (Peralta y Nicolás, 2013).

Ciclo estral

La palabra *estro* fue utilizada por primera vez por Heape (1900) como una adaptación latina de la palabra griega *oistros* que significa frenesí y que describe el "período especial de deseo sexual de la mujer". También utilizó términos como *anestro* para definir a la estación no reproductiva en la que los órganos reproductivos están inactivos, *proestro* para referirse a animales que están en celo, *metaestro* cuando no hay concepción y disminuyen los cambios que se producen en el tracto reproductivo, y *diestro* para la etapa en la que el tracto reproductivo se prepara para la recepción del óvulo. El ciclo estral se caracteriza por cambios morfológicos en los ovarios, el útero y la vagina (Westwood, 2008).

La etapa de *estro* tiene una duración aproximada de 25 a 27 horas. En la vagina se observa una pérdida de figuras mitóticas y un desprendimiento progresivo de las capas mucoides superficiales y cornificadas con una reducción en la altura del epitelio y la presencia de residuos celulares. También hay una infiltración de leucocitos variable y progresiva. En el frotis del epitelio vaginal, la célula dominante es la célula epitelial escamosa cornificada, que carece de un núcleo observable, contiene un citoplasma muy granular y tiene una forma irregular (Westwood, 2008; Levine 2015).

El *metaestro* (o *diestro-1*) tiene una duración de seis a ocho horas, mientras que el *diestro* (o *diestro-2*) entre 55 a 57 horas. En ambas etapas, el tipo de célula dominante es el leucocito que aparece junto con un número significativo de células epiteliales nucleadas. Los leucocitos son pequeños con citoplasma granular y si se examinan con un aumento mayor generalmente contienen un núcleo vesiculado (Levine 2015).

La siguiente etapa es el *proestro*, que dura de 12 a 14 horas. Se caracteriza por la ausencia casi total de leucocitos en el frotis vaginal y el predominio de células epiteliales nucleadas que son claramente redondas y visiblemente nucleadas (Levine 2015).

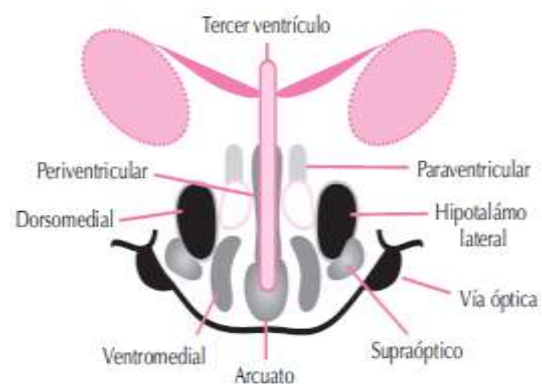
Neuroendocrinología de la reproducción

Hipotálamo

Es uno de los componentes subcorticales del sistema límbico y se sitúa en la porción inferior del diencefalo, justo por debajo del tálamo, formando el suelo y parte de las paredes laterales del tercer ventrículo (Figura 5). Regula la mayor parte de las funciones endocrinas y vegetativas del organismo, además de participar en el control de múltiples aspectos de la conducta emocional (Costoya y Arce, 2005).

Las neuronas hipotalámicas se agrupan formando una serie de núcleos. Éstos se encuentran distribuidos en cuatro áreas que, en sentido anteroposterior son: 1) el área preóptica o hipotálamo anterior, 2) el área supraóptica, situada por encima del quiasma óptico, 3) el hipotálamo medio o infundíbulo tubárico y 4) la región mamilar o hipotálamo posterior; que es la región situada adyacente al mesencéfalo. De todas ellas, la región supraóptica y el hipotálamo medio son las que contienen la mayor parte de los núcleos implicados en la regulación de la secreción de las hormonas adenohipofisarias (Costoya y Arce, 2005).

Figura 5. Representación esquemática de una sección coronal del hipotálamo que muestra la distribución de los núcleos implicados en la regulación de la secreción de hormonas hipofisarias (modificada de Costoya y Arce, 2005).



Hipófisis

Es una glándula endocrina situada centralmente en la base del cerebro donde ocupa una depresión con forma de silla de montar en el hueso esfenoides (Ross y Pawlina 2008; Silverthorn *et al.*, 2015). Tiene dos porciones funcionales: el lóbulo anterior o adenohipófisis y el posterior o neurohipófisis. La adenohipófisis deriva del epitelio que

forma el paladar; es el epitelio glandular y constituye aproximadamente el 80% del total de la glándula. Se divide a su vez en dos partes denominadas porción distal (*pars distalis*) y porción tuberal (*pars tuberalis*). La neurohipófisis es una extensión del tejido nervioso del encéfalo y está constituida por tres porciones: la porción nerviosa (*pars nervosa*) o lóbulo posterior, el infundíbulo y la eminencia media que es el punto de unión entre el hipotálamo y la hipófisis (Costoya y Arce, 2005; Ross y Pawlina 2008).

La adenohipófisis está conectada con el hipotálamo por medio de un sistema vascular denominado sistema portal hipotálamo-hipofisario. En éste, el flujo de sangre es del hipotálamo a hipófisis, lo que permite que los factores liberados en la eminencia media lleguen con facilidad a las células adenohipofisarias (Costoya y Arce, 2005).

La hipófisis es irrigada por dos grupos de vasos: las arterias hipofisarias superiores que son ramas de las arterias carótidas internas e irrigan a la porción tuberal, la eminencia media y el tallo infundibular; y las arterias hipofisarias inferiores que irrigan principalmente la porción nerviosa (Ross y Pawlina 2008).

Eje hipotálamo-hipófisis-gonadal

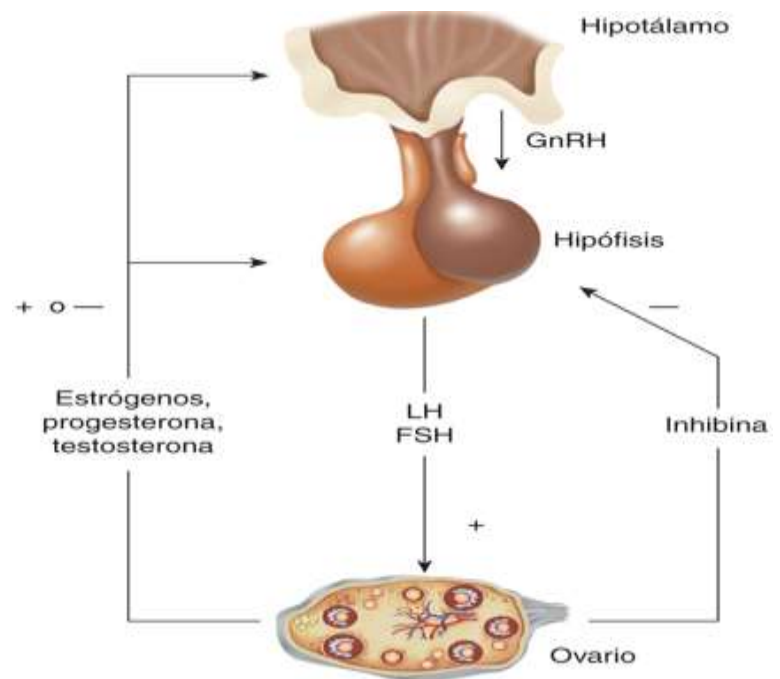
El hipotálamo secreta a la GnRH de manera pulsátil, que es un decapeptido cuya estructura lineal es: pyroGlu- His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ y tiene un peso molecular de 1182.4 daltons. Al ser liberada en el sistema porta-hipotalámico-hipofisario llega a las células gonadotropas de la adenohipófisis y al unirse a sus receptores en la membrana plasmática activa la secreción de las gonadotropinas. Éstas son vertidas al torrente sanguíneo y al llegar a las gónadas estimula sus funciones; lo que habilita al organismo para la reproducción (Figura 6) (Prieto-Gómez y Velázquez-Paniagua, 2002).

En la rata adulta, la GnRH es producida por un número relativamente pequeño de neuronas que se encuentran desde la banda diagonal de Broca, el septum medial y el hipotálamo rostral. En este último, las neuronas parvicelulares neurosecretoras de GnRH se localizan en el núcleo arcuato, el núcleo periventricular, el paraventricular y el área preóptica (Prieto-Gómez y Velázquez-Paniagua, 2002).

También existe una cierta producción de GnRH a nivel ovárico (gonadocrinina), donde es capaz de inhibir de forma dosis-dependiente la producción de estrógenos en respuesta al estímulo con FSH, o también, la producción de progesterona estimulada por gonadotropinas. El papel fisiológico de la GnRH en el ovario podría ser como regulador adicional, de tipo paracrino, de la foliculogénesis y la esteroidogénesis (Domínguez *et al.*, 1991; Tresguerres y Castillo, 2005).

Evidencias fisiológicas muestran que existe una regulación diferencial en la secreción de las hormonas gonadotrópicas por parte de la GnRH. Esto se observa cuando se bloquea el receptor a GnRH: la secreción de LH disminuye inmediatamente en un 80-90%, mientras que la de FSH disminuye sólo un 40-60%, lo que indica que otros factores, además de la GnRH, se encargan de la regulación de la secreción de la FSH (Potau y Carreño, 2007).

Figura 6. Esquema que muestra la regulación neuroendocrina de la reproducción. Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH) (modificada de Hoffman *et al.*, 2014).



Las concentraciones basales de las gonadotropinas se secretan desde el estro tardío a través del metaestro, diestro y mediodía del proestro. A partir de la media tarde de proestro, es decir, entre las 14:00 a 15:00 h, su secreción aumenta rápidamente y alcanzan las concentraciones máximas entre las 17:00 y las 19:00 h (concentraciones

preovulatorias). Aunque las concentraciones de ambas gonadotropinas disminuyen hasta la línea de base después de este tiempo, durante la madrugada del estro inicia un aumento secundario de la FSH y alcanza su punto máximo poco después (Figura 7) (Levine, 2015).

El patrón de secreción de prolactina (PRL) a lo largo del ciclo estral también es similar al de la LH. Es decir, las concentraciones basales de PRL se secretan desde la noche del estro hasta la madrugada del proestro. Durante la tarde del proestro se observa una "oleada" de PRL; similar en tiempo a la de LH (Levine, 2015).

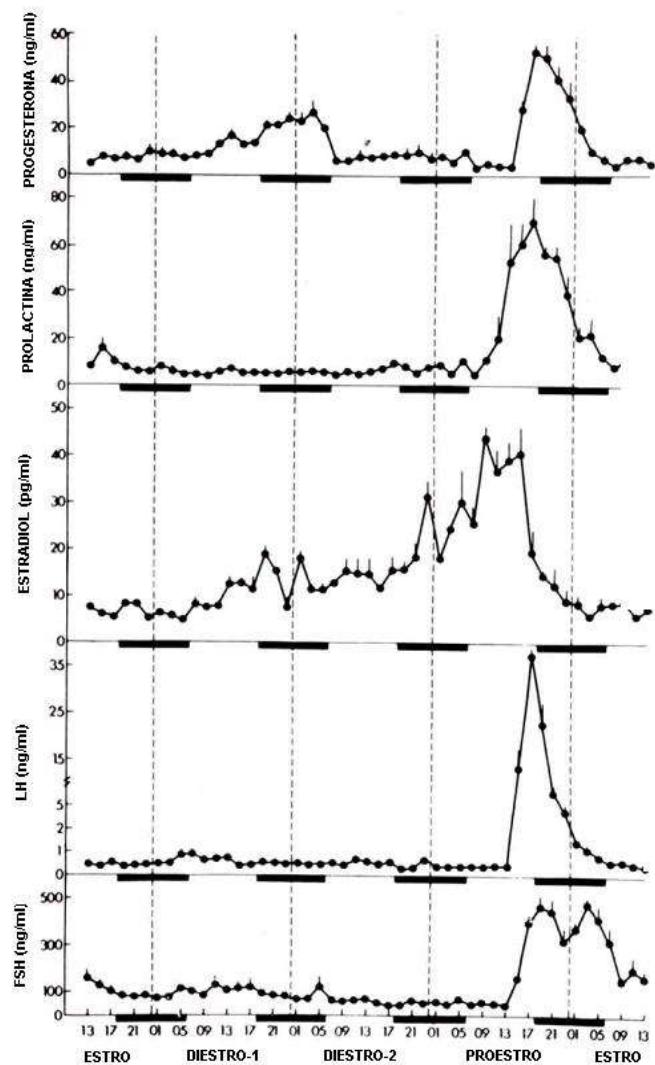
El ovario regula sus funciones mediante la secreción de hormonas esteroides y peptídicas, que ejercen un efecto de retroalimentación inhibitoria sobre la liberación de gonadotropinas (Tresguerres y Castillo, 2005). La tasa de secreción de estradiol en el plasma venoso ovárico es baja en el estro, comienza a aumentar significativamente en la tarde del metaestro hasta la mañana de diestro y alcanza concentraciones máximas a las 12:00 h en la tarde del proestro. La secreción de progesterona comienza con un gran aumento de origen folicular durante la tarde y noche del proestro que ocurre casi simultáneamente con la secreción preovulatoria de LH que induce la ovulación. Alcanza concentraciones máximas en la tarde del proestro, al momento del pico de LH, y regresa a las concentraciones basales en la mañana del estro. Un segundo pico importante de origen lúteo comienza alrededor del mediodía en el metaestro, se prolonga hasta las primeras horas de la mañana del diestro y cae a concentraciones basales poco después del inicio de la iluminación en el diestro (Levine, 2015).

Las hormonas proteicas como la inhibina, la activina y el polipéptido folistatina, producidas por las gónadas y por una variedad de tejidos extragonadales, han sido relacionadas con la regulación de la FSH. La inhibina se considera como un supresor selectivo de la síntesis y secreción de la gonadotropina, mientras que la activina aumenta la síntesis de cadenas β y la secreción de dicha hormona. La folistatina actúa indirectamente al unirse y neutralizar los efectos de la activina (Palermo, 2007).

Gonadotropinas

FSH y LH son glicoproteínas con una vida media de 149 y 30 minutos, respectivamente (Palermo, 2007). Están compuestas por dos subunidades peptídicas en prácticamente todos los mamíferos. Una subunidad, denominada α , es común a la FSH y a la LH, mientras que la subunidad β es estructuralmente específica para cada gonadotropina. Esta especificidad es responsable de la actividad biológica característica de estas moléculas dimericas (Levine, 2015). Las subunidades α poseen 92 o 96 residuos de aminoácidos, mientras que las subunidades β alrededor de 105–150 aminoácidos (Cahoreau *et al.*, 2015).

Figura 7. Concentración de progesterona, prolactina, estradiol, hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH) a lo largo del ciclo estral de la rata. Los números a lo largo de la abscisa representan la hora del día en términos de un reloj de 24 horas. Las barras negras representan el periodo oscuro (18:00-06:00 h) (modificada de Smith *et al.*, 1975).



El receptor a la FSH está constituido por una proteína que presenta 7 dominios transmembranales, un dominio NH₂ extracelular con cuatro puntos de glucosilación y un dominio intracelular carboxi terminal acoplado a proteínas G estimuladoras. Cuando la FSH se une a los receptores localizados en las células de la granulosa estimula la síntesis de estradiol (a expensas de la androstendiona sintetizada en las células de la teca bajo el estímulo de la LH). También interviene en el proceso de reclutamiento folicular, crecimiento folicular y desarrollo del folículo dominante (Tresguerres y Castillo, 2005).

El receptor para la LH es una proteína de 674 aminoácidos. Tiene un dominio extracelular NH₂ grande, lugar de unión a LH, y 7 dominios transmembrana con una porción COOH intracelular acoplada a proteínas G. Es muy abundante en las células luteínicas, pero también está presente en las células de la teca y en las intersticiales; pero en mucha menor cantidad (Tresguerres y Castillo, 2005).

La LH actúa sobre el folículo maduro generando una serie de eventos que culminan con la ovulación. Además, al unirse a su receptor en las células de la teca y también en las células de la granulosa maduras, las luteiniza transformando el folículo en cuerpo lúteo e incrementa en éste la producción de progesterona. La LH produce además una lisis del *cumulus oophorus* y reanuda la maduración del ovocito. Esto último parece que tiene lugar por apertura de las uniones gap de las células granulosa de la corona radiada, con lo que ésta se hace más permeable a sustancias inductoras de meiosis, o bien se interrumpe la llegada de inhibidores de la misma procedentes de dichas células granulosa al ovocito por desestructuración de las comunicaciones a través de la membrana pelúcida. La LH es responsable entonces de la ovulación, la maduración del ovocito, la luteinización del folículo y la síntesis de hormonas esteroides (Tresguerres y Castillo, 2005).

Hormonas esteroides

Se clasifican en esteroides sexuales (andrógenos, estrógenos y progesterona), glucocorticoides (cortisol) y mineralocorticoides (aldosterona) y se sintetizan principalmente en las glándulas suprarrenales, las gónadas, la placenta y el sistema nervioso central (SNC) (Gómez-Chang *et al.*, 2012).

El colesterol es el sustrato básico en la esteroidogénesis, por lo que los tejidos y células tienen el potencial de obtenerlo de al menos cuatro fuentes potenciales a) colesterol sintetizado de *novo* a partir de acetato, b) colesterol obtenido a partir de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL), c) colesterol derivado de la hidrólisis de los ésteres de colesterol almacenados en forma de gotas de lípidos, y d) colesterol interiorizado de la membrana plasmática. En el humano, las células esteroidogénicas obtienen la mayor parte de su colesterol de las LDL del plasma, mientras que los tejidos esteroidogénicos de la rata reciben la mayor parte del colesterol de las HDL (Miller y Lavell, 1979; Ibáñez y Potau, 2007; Hu *et al.*, 2010).

Las hormonas esteroides producidas en el ovario son fundamentalmente el estradiol y la progesterona, aunque también se producen pequeñas cantidades de estrona, androstendiona, testosterona, 17-hidroxiprogesterona (Figura 8). Son sintetizadas específicamente en las células de la granulosa, la teca y del cuerpo lúteo ya que poseen el sistema enzimático (Gómez-Chang *et al.*, 2012).

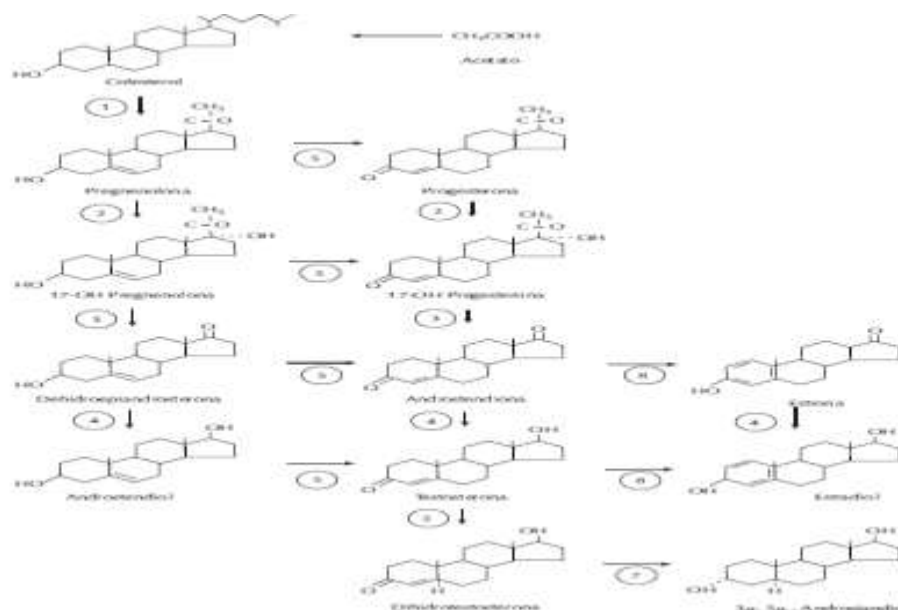


Figura 8. Síntesis de hormonas esteroides gonadales. (1) CYP11A1, (2) CYP17-hidroxilasa, (3) 17,20-liasa, (4) 17-β-OH-esteroidedeshidrogenasa, (5) 3β-ol-deshidrogenasa y δ4-isomerasa, (6) 5α-reductasa, (7) 3α-reductasa, (8) CYP19-aromatasa (modificada de Tresguerres y Castillo, 2005).

Makris y Ryan, en 1975, propusieron la teoría de las dos células para explicar la producción de estrógenos. Esta teoría propone que las células de la teca interna, en respuesta a la estimulación de la LH, secretan androstenediona que se difunde a través de la lámina basal del folículo y penetra en las células de la granulosa. La FSH se une a receptores en las células de la granulosa y estimula a la aromatasa; enzima que aromatiza los andrógenos en estrógenos. Los estrógenos se vierten a la circulación y al líquido folicular (Figura 9) (Fernández y Mangel, 1983).

La globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) transporta en el plasma principalmente testosterona y estradiol. Una fracción menos importante de las hormonas sexuales es transportada inespecíficamente por la albúmina y aproximadamente un 1% de la testosterona circula en plasma en forma libre. La síntesis de SHBG puede ser disminuida por los andrógenos, la insulina, la hormona de crecimiento y los glucocorticoides, mientras que es aumentada por los estrógenos y la hormona tiroidea (Ibáñez y Potau, 2007).

El estradiol ovárico liberado por la maduración de los folículos en la sangre tiene la función de establecer el desencadenante neural para estimular el aumento en la secreción preovulatorias de las gonadotropinas, mientras que la progesterona estimula las oleadas de LH y FSH (Mahesh y Brann, 1992).

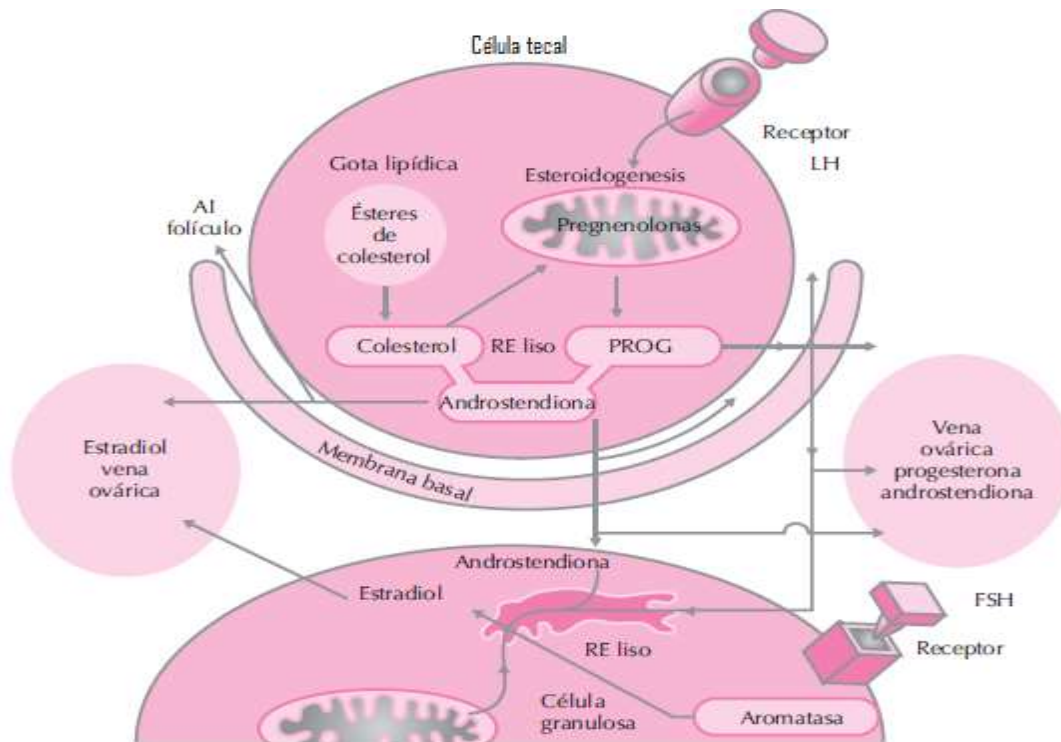


Figura 9. Interacción entre células de la teca interna y de la granulosa para la síntesis de estradiol. PROG = progesterona, RE = retículo endoplasmático, FSH = hormona estimulante del folículo, LH = hormona luteinizante (modificada de [Tresguerres y Castillo, 2005](#)).

Glándulas adrenales

Se tienen evidencias de que las funciones de los ovarios también son reguladas por la información que proviene de las glándulas adrenales. Estas son un par de estructuras piramidales que cubren la parte superior de cada riñón. Están recubiertas por una cápsula de tejido conectivo gruesa de la que parten tabiques que se introducen en el parénquima glandular y llevan vasos sanguíneos y nervios ([López-Calderón, 2005](#); [Ross y Pawlina, 2008](#)). Están constituidas por una corteza, que constituye el 90% de la masa de la glándula, y una médula. Ambas estructuras son dos tejidos endocrinos distintos, con diferente origen embrionario: la corteza procede del mesodermo y segrega hormonas esteroideas, mientras que la médula deriva del neuroectodermo y secreta catecolaminas ([Figura 10](#)) ([López-Calderón, 2005](#); [Ross y Pawlina, 2008](#)).

Corteza adrenal

Se divide en tres zonas y cada una de ellas secreta hormonas distintas. La más externa, por debajo de la cápsula de tejido conectivo, es la zona glomerular que ocupa el 15% de la corteza y sus células pequeñas y cilíndricas o piramidales se encuentran estrechamente apiñadas y dispuestas en grupos esféricos y columnas arqueadas. Sus núcleos esferoidales aparecen muy apiñados y son hipercromáticos. Tienen un retículo endoplásmico liso abundante, complejos de Golgi, mitocondrias grandes con crestas transversales, ribosomas libres y un poco de retículo endoplásmico rugoso ([Ross y Pawlina, 2008](#); [Tortora, 2000](#)).

La zona glomerular secreta mineralocorticoides; hormonas que reciben ese nombre por sus efectos en la homeostasis de los minerales de sodio y potasio. La aldosterona es el mineralocorticoide más potente y se encarga de estimular la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en el túbulo distal y colector del riñón y en otros tejidos epiteliales como las glándulas sudoríparas, la mucosa intestinal y las glándulas salivales ([López-Calderón, 2005](#)).

La capa intermedia es la zona fascicular, la más gruesa de las tres (75% de la corteza), y consta de células grandes y poliédricas dispuestas en cordones largos y rectos con un núcleo esferoidal pálido. Tienen las características típicas de células secretoras de esteroides: un retículo endoplásmico liso desarrollado y mitocondrias con crestas tubulares. También contienen un aparato de Golgi y cisternas en el retículo endoplásmico rugoso con un citoplasma acidófilo. Sus células secretan principalmente glucocorticoides, llamados así por su efecto en la homeostasis de la glucosa, los cuales son una subclase importante de hormonas esteroides que regulan los procesos metabólicos, cardiovasculares, inmunes y de comportamiento ([Tortora, 2000](#); [Smith y Vale, 2006](#); [Ross y Pawlina, 2008](#)).

Por último, las células de la capa interna, la zona reticular, en forma de cordones ramificados sintetizan progesterona y andrógenos débiles como la dehidroepiandrostenediona (DHEA) y el sulfato de DHEA en humanos. Ambos son

esteroides con efectos masculinizantes cuya concentración varía en función de la especie estudiada (Ehrhart-Bornstein *et al.*, 1998; Tortora, 2000).

Médula adrenal

Está compuesta por un parénquima de células epiteliales, grandes y pálidas (llamadas células cromafines), tejido conjuntivo, capilares sinusoides abundantes y nervios (Ross y Pawlina, 2008). Desde el punto de vista ultraestructural, las células cromafines se caracterizan por tener vesículas de secreción con un diámetro que oscila entre los 100 y los 300 nanómetros, cisternas de retículo endoplásmico rugoso abundantes y un aparato de Golgi bien desarrollado (Ross y Pawlina, 2008). Secreta adrenalina, NA y dopamina; todas derivadas de la tirosina. Estas sustancias pertenecen a las catecolaminas, un grupo que designa a todos aquellos compuestos que contienen el grupo catecol (ortodihidroxibenzeno) y una cadena lateral con un grupo amino: el núcleo catecol (Meana y García-Sevilla, 1997).

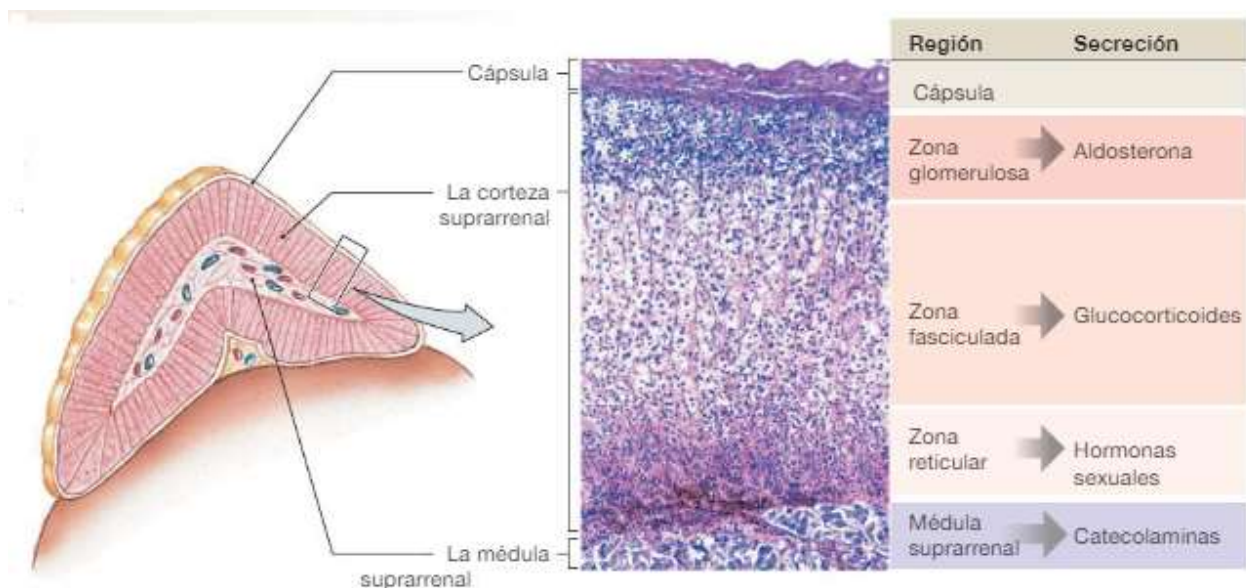


Figura 10. Histología de la glándula adrenal (modificada de Silverthorn *et al.*, 2015).

La síntesis de catecolaminas es inducida por los glucocorticoides. Éstos alcanzan la médula de forma directa a través de la continuidad que hay entre los capilares sinusoides corticales y medulares. De esta forma, estimulan a la enzima feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT) que cataliza la metilación de la NA para producir adrenalina

(Ross y Pawlina, 2008). La secreción de catecolaminas es regulada de modo directo por la acetilcolina que llega por las fibras preganglionares del sistema nervioso que terminan sobre las células cromafines pseudoneuronales simpáticas posganglionares (De Silva y Wijesiriwardena, 2014; Gartner y Hiatt, 2014).

La adrenalina y la NA actúan en receptores denominados α y β adrenérgicos. Se definieron como receptores α los que eran estimulados por las tres catecolaminas con el orden de potencia: adrenalina >NA >isoprenalina, y como receptores β los que eran estimulados con el orden de potencia isoprenalina > adrenalina >NA (Meana y García-Sevilla, 1997; De Silva y Wijesiriwardena, 2014).

La adrenalina y la NA regulan la “respuesta de huida o pelea” al aumentar la velocidad y la fuerza de la contracción cardíaca, y la vasoconstricción generalizada mediada por α_1 y la vasodilatación mediada por β_2 en el corazón y los músculos esqueléticos (De Silva y Wijesiriwardena, 2014).

Las células medulares producen además otros péptidos, como la met-enkefalina, la sustancia P, la neurotensina, el neuropéptido Y, y la cromogranina A (Rosol *et al.*, 2001).

Inervación de la glándula

La glándula adrenal recibe inervación preganglionar y posganglionar (Figura 11). En la médula, una gran proporción de las fibras nerviosas esplácnicas son preganglionares simpáticas. Éstas surgen predominantemente de los niveles T7-T9 de la médula espinal y una pequeña proporción de los nervios suprarrenales son posganglionares (Parker *et al.*, 1993; Gerendai y Halász, 1997).

Las fibras intrínsecas surgen de células ganglionares medulares que sintetizan NA, péptido intestinal vasoactivo (VIP), neuropéptidoY (NPY) y óxido nítrico-sintasa (NO-sintasa). Por otra parte, las fibras extrínsecas son predominante postganglionarias y se originan en los ganglios celíacos y suprarrenales (Delarue *et al.*, 2001).

Gerendai y colaboradores (2007), describieron que el patrón de distribución de los grupos de células cerebrales conectados con la glándula suprarrenal derecha e izquierda es similar, pero la glándula suprarrenal izquierda recibe más entradas neuronales cerebrales que la glándula contralateral.

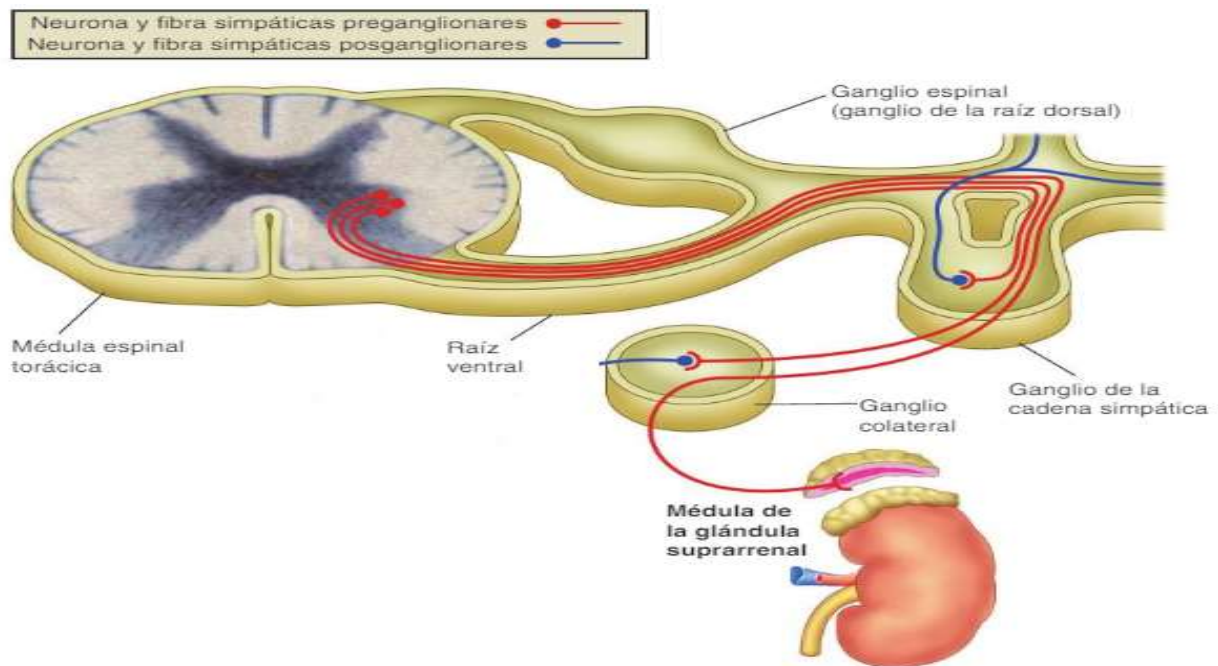


Figura 11. Inervación simpática de la médula de la glándula suprarrenal (modificada de Gartner y Hiatt, 2014).

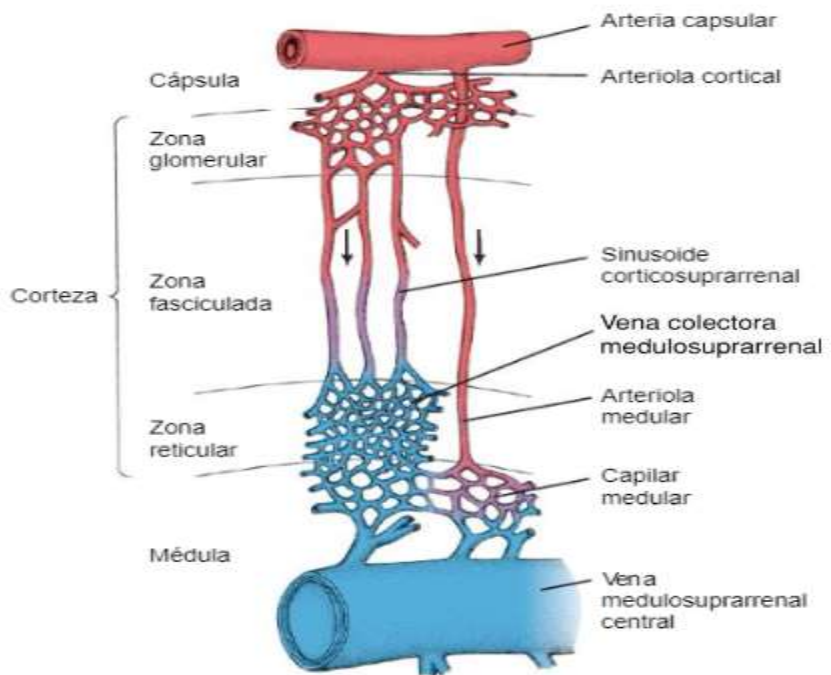
Irrigación de las glándulas adrenales

Las glándulas adrenales son irrigadas por las arterias suprarrenales superior, media e inferior. Estos vasos se ramifican antes de entrar a la cápsula para formar múltiples arterias pequeñas. Éstas se ramifican en la cápsula para dar origen a tres modelos principales de distribución sanguínea. Los vasos forman un sistema que consiste en: capilares capsulares que irrigan la cápsula, capilares sinusoidales corticales fenestrados que irrigan la corteza y luego drenan en los sinusoides capilares medulares fenestrados, y arteriolas medulares que atraviesan la corteza dentro de los tabiques

conjuntivos y llevan sangre arterial a los sinusoides capilares medulares (Figura 12) (Ross y Pawlina, 2008).

La sangre arterial penetra en la parte externa de la corteza suprarrenal desde donde fluye hasta la médula, en tanto que la sangre venosa es drenada por una única vena central en la médula. Por lo tanto, la sangre periférica que llega a la suprarrenal atraviesa la corteza y lleva los productos de su secreción a la médula antes de llegar a la vena central. De esta forma, la secreción de la corteza influye sobre la biosíntesis de las hormonas de la médula y la médula a su vez también modula la biosíntesis de los esteroides corticales, fundamentalmente en la zona reticular (López-Calderón, 2005).

Figura 12. Irrigación de la glándula suprarrenal humana (modificada de Ross y Pawlina, 2008).



Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

La activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) (Figura 13) involucra una amplia gama de sistemas neuronales y endocrinos. En respuesta a un estímulo, las neuronas localizadas en la subdivisión parvicelular medial del núcleo paraventricular sintetizan y liberan la hormona liberadora de corticotropina (CRH); un péptido compuesto por 41 aminoácidos que es considerado el principal regulador del eje HHA (Smith y Vale, 2006).

El CRH se libera en los vasos porta hipofisarios que ingresan a la adenohipófisis. La unión de CRH a su receptor en los corticotropos hipofisarios induce la liberación de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en la circulación. Esta hormona es un polipéptido de 39 aminoácidos que se sintetiza a partir de una molécula de mayor tamaño denominada proopiomelanocortina (POMC) (López-Calderón, 2005; Smith y Vale, 2006).

Otras sustancias como la arginina-vasopresina (AVP), las catecolaminas, la angiotensina II, la serotonina, la oxitocina, el péptido natriurético auricular (ANF), la colecistoquinina y el VIP, entre otros, han sido relaciones en la regulación de la secreción de ACTH (Potau y Carreño, 2007).

La secreción de la ACTH se caracteriza por su ritmo circadiano; su concentración es basal alrededor de la media noche y aumenta progresivamente hasta alcanzar un pico matinal, entre las 04:00 y las 10:00 h, y después declina lentamente (Potau y Carreño, 2007; De Silva y Wijesiriwardena, 2014).

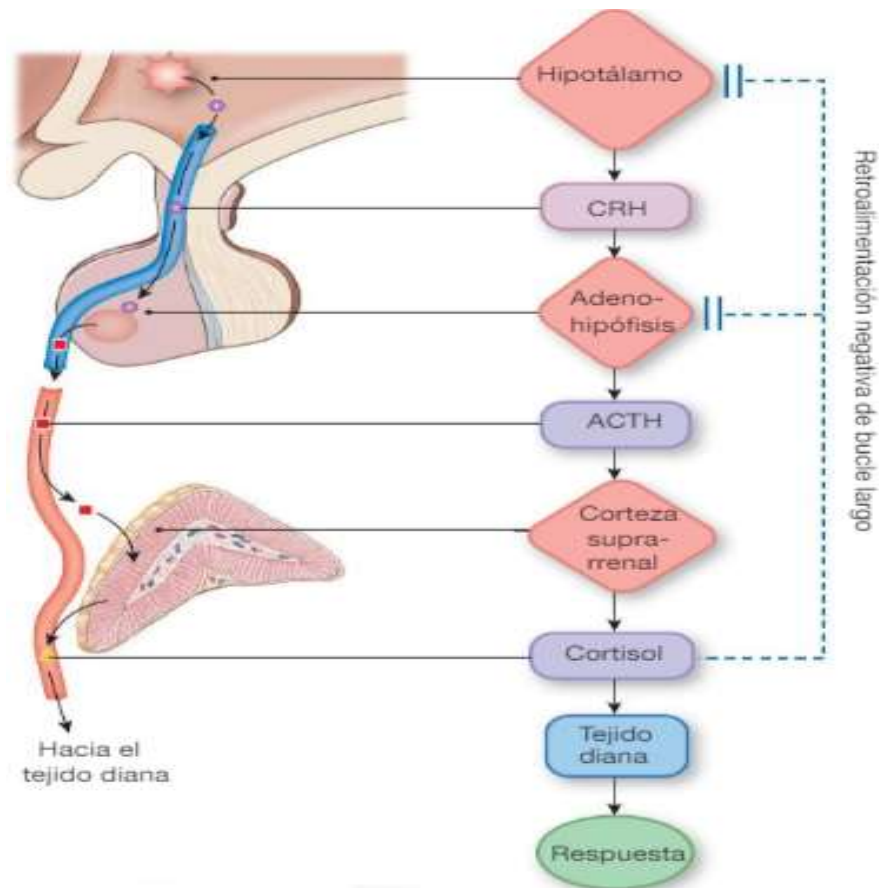


Figura 13. Esquema que muestra la regulación neuroendocrina del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (modificada de Silverthorn *et al.*, 2015).

La ACTH se une al receptor de melanocortina tipo 2 (MC2-R) en la zona fasciculada y la zona reticular, lo que estimula la esteroidogénesis y la secreción de glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides androgénicos; vía el AMPc (Smith y Vale, 2006; Potau y Carreño, 2007).

Los glucocorticoides desempeñan un papel destacado en la regulación de la magnitud y la duración de la activación del eje HHA mediante dos mecanismos diferentes de retroalimentación negativa. Los glucocorticoides inhiben la activación del eje HHA por un sistema de retroalimentación retardada que responde a las concentraciones de glucocorticoides e involucra cambios a nivel genético. No obstante, se ha descrito un sistema adicional de retroalimentación no genómica

rápida que es sensible a la tasa de secreción de glucocorticoides (Smith y Vale, 2006).

Los procesos de retroalimentación regulados por los glucocorticoides son mediados por receptores citosólicos de tipo I, o receptores a mineralocorticoides (RM), localizados principalmente en las regiones septal e hipocampal y por los receptores citosólicos de tipo II, o receptores a glucocorticoides (RG), en la adenohipófisis y ampliamente distribuidos en todo el SNC, incluyendo el área hipotalámica, el sistema corticolímbico, el tronco cerebral y la médula espinal (Plotsky *et al.*, 1998).

La NA desempeña un papel destacado en la regulación del eje HHA y se ha demostrado que es generalmente estimulante con respecto a la modulación de la actividad de las neuronas secretoras de CRH (Plotsky *et al.*, 1987).

Las adrenales y la ovulación

Shaikh y Shaikh (1975) mostraron que en la etapa de proestro, la progesterona de origen adrenal alcanza una concentración máxima entre las 14:00 y 16:00 h, y era capaz de estimular la secreción preovulatoria de gonadotropinas, mientras que la secreción ovárica de progesterona permanecía sin ningún aumento. Esto mostró que la progesterona de origen adrenal puede ser una señal importante que desencadena la oleada de LH. Se considera que el estradiol es el desencadenante principal de la oleada de gonadotropinas, mientras que la progesterona puede jugar un papel importante en la modulación de la cantidad de gonadotropina liberada durante la oleada (Rao y Mahesh, 1986).

Flores y colaboradores (2008), mostraron que las glándulas adrenales son la principal fuente de progesterona sérica a lo largo del ciclo estral, mientras que los ovarios aportan la mayor concentración de testosterona y estradiol. También,

mostraron que la pérdida de la información que proviene de las glándulas adrenales modifica los niveles de testosterona y estradiol según el abordaje quirúrgico y el día del ciclo en el que se realizó la cirugía. Con estos resultados, ellos proponen que existe una comunicación directa entre los ovarios y las adrenales que puede darse a través de las hormonas adrenales y / o las señales neuronales que surgen de las glándulas adrenales.

La participación de las adrenales en la reproducción ha sido estudiada mediante el análisis de los efectos de la extracción de una o ambas adrenales (adrenalectomía) sobre la ovulación.

[Peppler y Jacobs \(1976\)](#) mostraron que la adrenalectomía bilateral aguda o crónica (por un periodo de un ciclo estral o 30 días) resulta en la disminución del número de ovocitos liberados por ovario y del número de folículos $\geq 448 \mu\text{m}$ de diámetro. Estos resultados llevaron a la conclusión de que las adrenales tienen un efecto directo sobre el ovario o indirecto sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal y son necesarias para el desarrollo folicular normal, así como para la regulación del número de ovocitos destinados a ovular.

Entre los mecanismos indirectos mediante los cuales las adrenales regulan el eje hipotálamo-hipófisis-ovario existen algunos que involucran a factores hipotalámicos e hipofisarios que tienen como consecuencia la inhibición de la secreción de las hormonas gonadotrópicas. Se ha observado que la secreción CRH puede actuar centralmente para inhibir la secreción de LH en cualquier etapa del ciclo estral, vía un sistema que puede estar mediado por catecolaminas o péptidos opioides endógenos, como la beta-endorfina (B-END) ([Rivier y Vale, 1984](#); [Petraglia et al., 1987](#)).

Se ha informado que la inyección de adrenalina y NA en el tercer ventrículo de ratas intactas estimula o inhibe la secreción de LH, y que estas catecolaminas aumentan su concentración con la administración central del CRH. Por otra parte, se ha sugerido que CRH inhibe la secreción de LH mediante la activación de la secreción de B-END del hipotálamo ([Rivier y Vale, 1984](#); [Petraglia et al., 1987](#)).

De igual manera, [Ogle \(1977\)](#) mostró que en ratas con ovariectomía y/o adrenalectomía bilateral, la administración de ACTH previene el incremento de LH, que ocurre como respuesta a la ovariectomía, cuando se cuantifica ocho días después de la cirugía. Con estos resultados, ellos plantean que después de la adrenalectomía bilateral hay un aumento en la liberación de ACTH por la adenohipófisis, la cual parece ser un potente supresor de la concentración sérica de LH.

El papel de las adrenales sobre la regulación de las funciones del ovario también puede ser mediado por la interacción entre los productos secretados por éstas y las estructuras que conforman el eje HHG. [Dallman y colaboradores \(1976\)](#), mostraron que la adrenalectomía izquierda (Adx-I) en ratas macho resultó en aumento en el contenido de corticosterona en la adrenal derecha, aunado al aumento de la masa, contenido de ADN, ARN y proteínas doce horas después de la cirugía.

[Suter y Schwartz, 1985](#), mostraron que el tratamiento con glucocorticoides a células de la hipófisis en medios de cultivo inhibe la secreción basal de LH, al mismo tiempo que incrementa la secreción basal de FSH. Basados en los resultados sugirieron que los glucocorticoides actúan en la hipófisis y regulan de manera diferencial la secreción de las gonadotropinas.

En un medio de cultivo de células de la granulosa, los glucocorticoides también pueden inhibir directamente dos pasos clave en la diferenciación de un folículo preovulatorio dependiente de la FSH: la expresión del receptor de LH / hCG y la inducción de la expresión de la enzima aromatasa ([Schoemaker y Erickson, 1983](#)).

[Jacobs y Peppler](#), en [1980](#), propusieron que, en ausencia de las glándulas adrenales, el metabolismo de las hormonas ováricas se modifica y resulta en la interrupción en la secreción de las gonadotropinas endógena y, por lo tanto, dificultar el desarrollo de los folículos ováricos.

También se ha observado que tres semanas después de una adrenalectomía bilateral existe aumento en la liberación de NA en las terminales nerviosas simpáticas del ovario, así como aumento en el número de receptores β -adrenérgicos, los cuales están relacionados con la secreción de progesterona y andrógenos en las células de la granulosa y la teca (Gálvez *et al.*, 1999).

Gutiérrez y colaboradores (2018), realizaron adrenalectomías bilaterales entre las 07:00 y 17:00 h en cada etapa del ciclo estral y observaron disminución de la tasa de animales ovulantes y del número de ovocitos liberados cuando esta operación se realizó a las 13:00 h en la etapa de diestro-1. Asimismo, Pimentel (2011) mostró que la adrenalectomía bilateral realizada a las 13:00 h en las etapas de proestro, estro y diestro-1 resultaba en una menor tasa ovulatoria. Con base en estos resultados, las autoras sugieren que la información que proviene de las adrenales en las etapas de las etapas de proestro, estro y diestro-1 participan de manera estimulante en la regulación de la ovulación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ovulación es regulada por señales neuroendocrinas que provienen del hipotálamo, la hipófisis y el ovario. No obstante, se ha evidenciado que la información que proviene de las glándulas adrenales también participa en dicha regulación, ya que la falta de una o ambas adrenales resulta en alteración de la ovulación en el primer estro o en los 30 días que prosiguen a la cirugía, en función de la adrenal remanente, la hora del día y la etapa del ciclo estral en la que se realice.

Con base en dicha información se sugiere que la alteración de la ovulación es resultado de la interrupción de la señal en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Por consiguiente, en el presente estudio se analizó el efecto del reemplazo de la señal hipotalámica, hipofisaria u ovárica sobre la ovulación en animales con adrenalectomía unilateral que presentaron disminución en la tasa de animales ovulantes o el número de ovocitos liberados.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Las glándulas adrenales a las 13:00 h en cada etapa del ciclo estral de la rata adulta modulan de manera asimétrica y estimulante la ovulación?

¿La información que proviene de las adrenales participa en la regulación de la secreción de la GnRH, las gonadotropinas o los estrógenos que estimulan la ovulación?

HIPÓTESIS

Si en la rata adulta, la información que proviene de las glándulas adrenales regula la secreción de la GnRH, las gonadotropinas o del estradiol, entonces la falta de una adrenal resultará en la alteración de los patrones de secreción de éstas, lo que daría como resultado disminución del crecimiento folicular y por ende disminución del número de ovocitos liberados en la etapa del estro inmediato al día de la cirugía. Por lo tanto, el reemplazo de las señales hipotalámica, hipofisaria u ovárica restablecerá la ovulación.

OBJETIVO GENERAL

Analizar el efecto del reemplazo de las señales hipotalámica, hipofisaria u ovárica sobre la ovulación en animales con adrenalectomía unilateral a las 13:00 h en cada etapa del ciclo estral que presenten disminución de la ovulación.

Objetivos particulares:

- Analizar los efectos de la operación simulada unilateral realizada en cada etapa del ciclo estral sobre la ovulación, la masa corporal y la masa de los ovarios, el útero y las glándulas adrenales.
- Analizar los efectos de la adrenalectomía unilateral realizada en cada etapa del ciclo estral sobre la ovulación, la masa corporal y la masa de los ovarios, el útero y las glándulas adrenales.
- Analizar los efectos del reemplazo de la señal hipotalámica, hipofisaria u ovárica sobre la ovulación, la masa corporal y la masa de los ovarios, el útero y las glándulas adrenales en animales con adrenalectomía unilateral que presenten disminución de la tasa de animales ovulantes o del número de ovocitos liberados.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó con ratas hembra vírgenes de tres meses de edad y de la cepa CIIZ-V. Estos animales se mantuvieron bajo condiciones de fotoperiodo controlado con 14 horas de luz y 10 horas de oscuridad (con luces encendidas de 05:00 a 19:00 h), así como con agua y alimento *ad libitum*.

Con el propósito de identificar a los animales fueron marcados con muescas en las orejas, cuatro días antes de cumplir los 3 meses de edad. Posteriormente, se les realizó la toma diaria del frotis al epitelio vaginal entre las 08:00 y 09:00 h para monitorear su ciclo estral. Solo se utilizaron los animales que cumplieron con dos ciclos consecutivos de cuatro días de duración (estro, diestro-1, diestro-2 y proestro).

Durante el desarrollo de los experimentos se siguió lo establecido por la Norma Oficial Mexicana de Protección Animal para el Uso de Animales de Experimentación (NOM-062-ZOO-1999): “especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio”.

Todas las manipulaciones quirúrgicas se llevaron a cabo entre las 12:50 y 13:10 h de cada etapa del ciclo estral. Los grupos experimentales se conformaron con 7 animales.

Diseño experimental

Grupo Intacto

Animales cíclicos a los que no se les realizó ningún tipo de manipulación quirúrgica fueron sacrificados entre las 8:50 y 9:10 h en la etapa de estro vaginal.

Grupo con operación simulada unilateral

Con el fin de analizar si el movimiento de las vísceras puede alterar los mecanismos neuroendocrinos que regulan la ovulación, en este estudio se analizaron los efectos de la laparotomía ventral seguida del movimiento de las vísceras (denominada como

operación simulada) sobre la ovulación. Para ello, después de llevar a cabo una laparotomía ventral bajo las condiciones habituales del laboratorio (Solís, 2020), se procedió a buscar la adrenal izquierda (operación simulada izquierda): se movió el estómago y bazo (sin tocar la adrenal). Enseguida, se agregó 0.1 mL de solución salina al 9% para evitar la desecación de los órganos (Rajabi *et al.*, 2008), y después se suturó con una sutura por puntos.

En otro grupo de animales se llevó a cabo la operación simulada derecha. Después de llevar a cabo una laparotomía ventral se procedió a buscar la adrenal derecha: se movió el hígado (sin tocar la adrenal), se agregó 0.1 mL de solución salina al 9% y después se suturó con una sutura por puntos. Una vez terminado el procedimiento, se limpió el área con yodo neutro y los animales fueron colocados sobre un cojín térmico hasta que despertaran para después llevarlos al bioterio.

Grupo con adrenalectomía unilateral

Para llevar a cabo la adrenalectomía izquierda (Adx-I) se realizó la laparotomía ventral y se movió el estómago y bazo. Después con ayuda de pinzas de disección se sujetó la adrenal izquierda y se cortó con ayuda de tijeras iris. Se agregó 0.1 mL de solución salina al 9% y se suturó con una sutura por puntos.

Para realizar la adrenalectomía derecha (Adx-D), después de realizar la laparotomía ventral se movió el hígado y con ayuda de pinzas de disección se sujetó la adrenal derecha y se cortó con ayuda de tijeras iris. Se agregó 0.1 mL de solución salina al 9% y después se suturó con una sutura por puntos.

Una vez terminado el procedimiento, se limpió el área con yodo neutro y los animales fueron colocados sobre un cojín térmico hasta que despertaran y posteriormente fueron llevados al bioterio.

Grupo con reemplazo hormonal

En aquellos grupos con adrenalectomía unilateral en los que se presentó disminución de la ovulación se procedió realizar un reemplazo hormonal. Para ello, en otros grupos de animales se realizaron las adrenalectomías y los animales se dividieron al azar en cuatro grupos diferentes.

1) Reemplazo de la señal hipotalámica: A animales con adrenalectomía unilateral se les inyectó 3.7 μ L/kg peso corporal (s.c.) de (Gly-OH)-LHRH sintética (Sigma Chemical, Co., St. Louis, MS, USA) a las 14:00 h del proestro esperado para simular el aumento preovulatorio de la GnRH.

2) Reemplazo de la señal hipofisaria: Para analizar los efectos del reemplazo de la señal preovulatoria de la LH, en animales con adrenalectomía unilateral se realizó la prueba de ovulación inducida con 10 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG) (Sigma Chemical, Co., St. Louis, MS, USA) (Tain y Goh, 2000; Lacoste *et al.*, 2013) s.c. a las 14:00 h del proestro esperado.

En otro grupo de animales con adrenalectomía unilateral se realizó un reemplazo de la FSH con 8 UI gonadotropina coriónica equina (eCG) s.c. a las 13:00 h del diestro-1 para estimular el desarrollo folicular (Tain y Goh, 2000; Lacoste *et al.*, 2013).

3) Reemplazo de la señal ovárica: A animales con adrenalectomía unilateral se les inyectó 10 μ g de benzoato de estradiol (Sigma Chemical, Co., St. Louis, MS, USA) s.c. a las 14:00 h del diestro-2 esperado del ciclo en estudio para simular el aumento en la concentración de estrógenos que estimula la secreción preovulatoria de GnRH.

Todos los animales que recibieron el reemplazo hormonal fueron sacrificados en el siguiente estro esperado.

Procedimiento en la autopsia

Cuando los animales presentaron la citología típica de estro se pesaron y sacrificaron a las 9:00 h por hipoxia en una cámara de dióxido de carbono (CO₂).

Se disecaron los ovarios (izquierdo y derecho) y de los oviductos se extrajeron los ovocitos que fueron contados con la ayuda de un microscopio estereoscópico (Zeiss-Stemi DV4). Para confirmar dicho número, los ovocitos fueron teñidos mediante la técnica de hematoxilina y eosina y se contaron con la ayuda del microscopio óptico (Nikon Optiphot 2).

También se disecaron el útero y las adrenales y se pesaron en una balanza de precisión (Mettler AT261 Delta Range).

Procesamiento de los datos

Los resultados del número de ovocitos liberados se expresaron por cada ovario y con base en ello, se calculó la tasa de animales ovulantes (TAO) que se define como el número de animales que ovulan/el número total de animales tratados. Ésta fue expresada en porcentaje de animales ovulantes (PAO = TAO X 100).

La masa corporal se expresó como la media \pm error estándar de la media (Media \pm e.e.m.). Para conocer si el tratamiento modificó esta masa, a la masa corporal registrada en el día del sacrificio se le restó la masa corporal registrada al inicio del tratamiento.

Los resultados del número de ovocitos se presentaron en gráficas de caja y bigote representando la mediana y los cuartiles correspondientes. Las masas de los órganos fueron expresadas como la media \pm e.e.m. de la masa relativa (mg/100 g de masa corporal).

Análisis estadístico

El número de ovocitos liberados se analizó mediante la prueba estadística U de Mann-Whitney (cuando se compararon dos grupos) o por la prueba de Kruskal-Wallis seguida de la prueba de Dunn (cuando se compararon tres grupos). La TAO fue analizada mediante la prueba de probabilidad exacta de Fisher. La masa corporal fue analizada con una prueba ANDEVA de dos vías seguida de una prueba de Sidak. Por otra parte, la masa de los órganos fue analizada mediante la prueba de 't' de Student (cuando se compararon dos grupos) o la de ANDEVA seguida de la prueba de Dunnett (cuando se compararon tres tratamientos). En todos los casos, se consideraron significativas aquellas diferencias en las cuales la probabilidad fue menor o igual al 0.05.

RESULTADOS

Testigo absoluto

Los animales intactos ovularon en el día del estro vaginal y no se presentaron diferencias entre el número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo y derecho (Cuadro 1).

Cuadro 1. Tasa de animales ovulantes (TAO) y distribución de los cuartiles del número de ovocitos liberados en el grupo de animales intactos sacrificados en la etapa de estro.

Grupo	Ovario izquierdo				Ovario derecho				Ovario izquierdo + Ovario derecho			
	TAO	Q ₁	Md.	Q ₂	TAO	Q ₁	Md.	Q ₂	TAO	Q ₁	Md.	Q ₂
Intacto	7/7	5.0	6.0	9.0	7/7	3.0	7.0	9.0	7/7	13	14	14

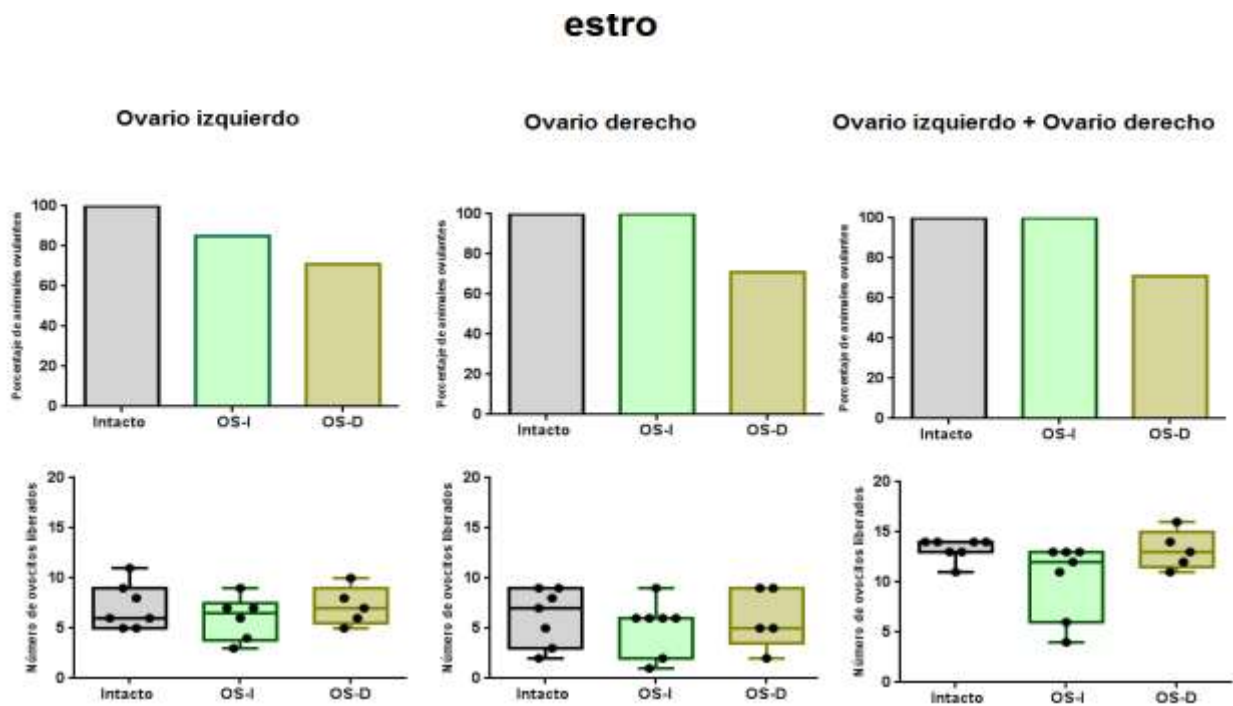
Grupo con operación simulada

Cuando se realizó la operación simulada izquierda en la etapa de diestro-1, el 57.1 % de los animales presentaron alargamiento del ciclo estral, ya que presentaron tres días consecutivos de diestro (Cuadro 2). Aunque la cirugía realizada en cada etapa no resultó en alteraciones en el PAO, el número de ovocitos liberados por cada ovario (Gráficas 1 a 4), la masa corporal (Cuadro 3) o la de las adrenales (Cuadro 5), al realizarla en diestro-1 se registró aumento en la masa del ovario izquierdo (Cuadro 4), y cuando se llevó a cabo en las etapas de diestro-2 y proestro se presentó disminución en la masa del útero (Cuadro 5).

Los animales con operación simulada derecha no presentaron alteraciones del ciclo estral (Cuadro 2), el PAO, el número de ovocitos liberados por ambos ovarios (Gráficas 1 a 4), o en la masa corporal (Cuadro 3), la de los ovarios o las adrenales (Cuadros 4 y 5). Sin embargo, la cirugía en diestro-1 resultó en disminución en la masa del útero (Cuadro 5).

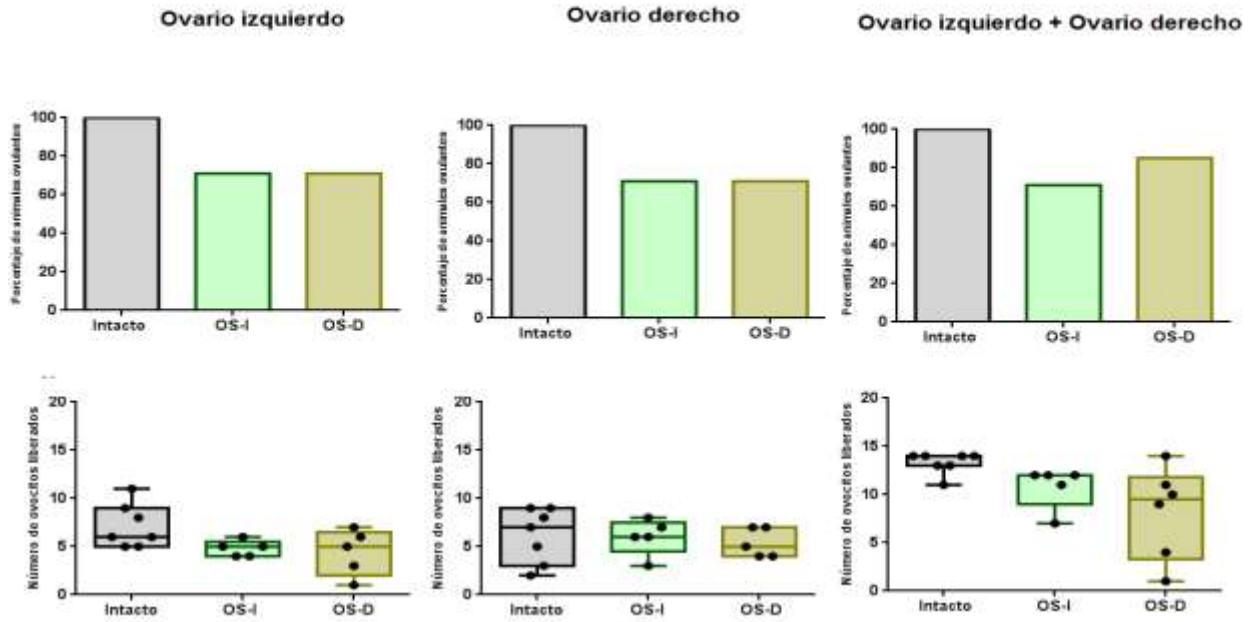
Cuadro 2. Porcentaje de animales que presentaron alargamiento del ciclo estral cuando fueron sometidos a operación simulada unilateral y sacrificados en la etapa de estro.

Grupo	Etapa de tratamiento	Seguimiento del frotis			Animales con alargamiento del ciclo	Retraso	
Operación simulada izquierda	estro	D	D	P	E	0.0%	-----
	diestro-1	D	D	P	E	57.1%	24 horas
	diestro-2	P	E			0.0%	-----
	proestro	E				0.0%	-----
Operación simulada derecha	estro	D	D	P	E	0.0%	-----
	diestro-1	D	P	E		0.0%	-----
	diestro-2	P	E			0.0%	-----
	proestro	E				0.0%	-----



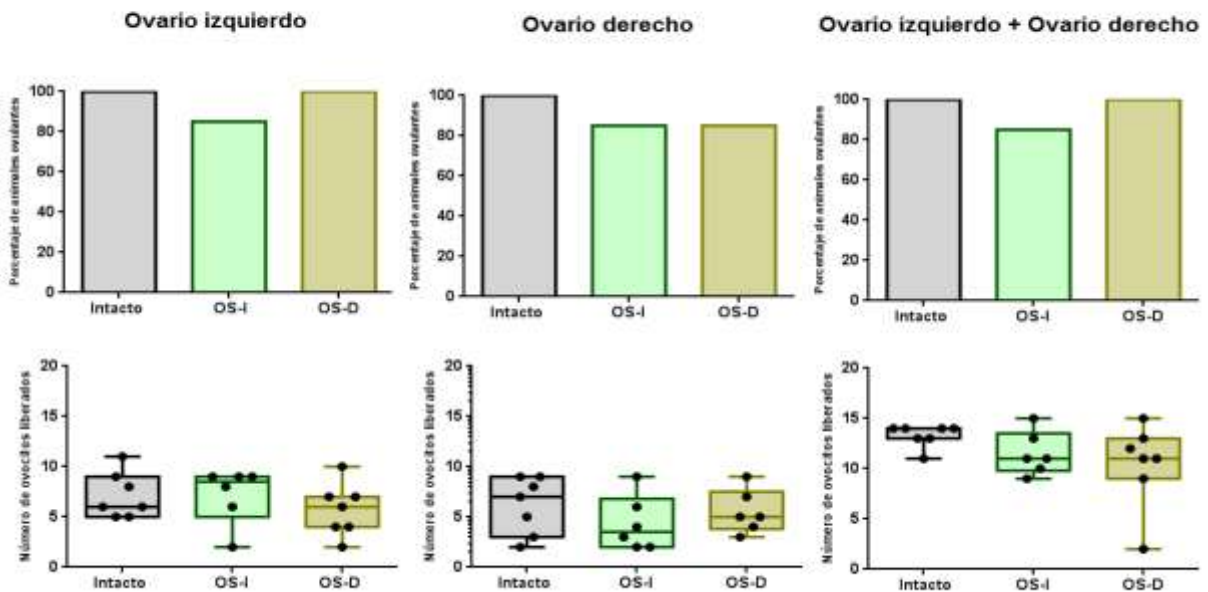
Gráfica 1. Porcentaje de animales ovulantes y número de ovocitos liberados por cada ovario en animales intactos o con operación simulada izquierda (OS-I) o derecha (OS-D) en la etapa de estro y sacrificados en la etapa de estro.

diestro-2

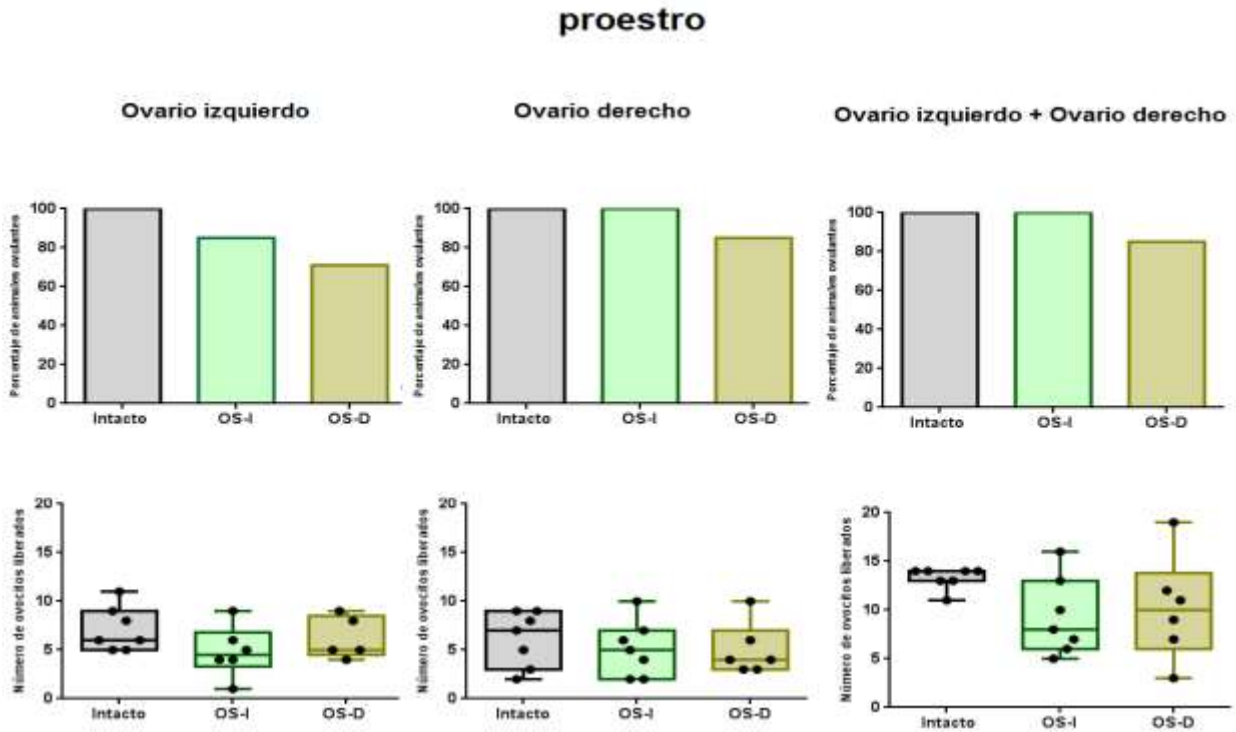


Gráfica 2. Porcentaje de animales ovulantes y número de ovocitos liberados por cada ovario en animales intactos o con operación simulada izquierda (OS-I) o derecha (OS-D) en la etapa de diestro-1 y sacrificados en la etapa de estró.

diestro-1



Gráfica 3. Porcentaje de animales ovulantes y número de ovocitos liberados por cada ovario en animales intactos o con operación simulada izquierda (OS-I) o derecha (OS-D) en la etapa de diestro-2 y sacrificados en la etapa de estró.



Gráfica 4. Porcentaje de animales ovulantes y número de ovocitos liberados por cada ovario en animales intactos o con operación simulada izquierda (OS-I) o derecha (OS-D) en la etapa de proestro y sacrificados en la etapa de estro.

Cuadro 3. Media \pm e.e.m. de la masa corporal de animales con operación simulada unilateral y sacrificados en la etapa de estro.

Grupo	Etapas del tratamiento	Masa corporal inicial	Masa corporal sacrificio	Diferencia de masas
Intacto	—	—	236.6 \pm 6.7	---
	g			
OS-I	estro	259.3 \pm 7.8	258.6 \pm 8.8	-0.7 \pm 1.2
OS-D		248.9 \pm 3.4	251.6 \pm 3.8	2.7 \pm 1.6
OS-I	diestro-1	255.6 \pm 5.4	252.7 \pm 5.2	-2.9 \pm 1.3
OS-D		249.9 \pm 4.4	254.0 \pm 3.1	4.1 \pm 2.3
OS-I	diestro-2	254.3 \pm 6.1	253.1 \pm 7.2	-1.1 \pm 3.8
OS-D		252.4 \pm 8.0	252.3 \pm 7.9	-0.1 \pm 0.5
OS-I	proestro	263.7 \pm 6.0	265.0 \pm 6.4	1.3 \pm 1.2
OS-D		260.4 \pm 10.0	258.3 \pm 9.6	-2.1 \pm 3.1

Operación simulada izquierda (OS-I), Operación simulada derecha (OS-D).

Cuadro 4. Media \pm e.e.m. de la masa de los ovarios de animales con operación simulada unilateral y sacrificados en la etapa de estro.

Grupo	Etapa del tratamiento	Ovario izquierdo	Ovario derecho
		mg/ 100 g de m.c.	
Intacto	—	11.3 \pm 0.5	12.1 \pm 0.8
OS-I	estro	12.3 \pm 0.4	12.2 \pm 0.6
OS-D		11.3 \pm 0.9	12.1 \pm 0.5
OS-I	diestro-1	13.6 \pm 0.5*	12.9 \pm 1.2
OS-D		10.3 \pm 0.5	11.8 \pm 0.4
OS-I	diestro-2	12.7 \pm 0.8	14.3 \pm 0.9
OS-D		12.6 \pm 0.7	12.3 \pm 0.5
OS-I	proestro	12.7 \pm 0.7	12.5 \pm 1.0
OS-D		12.1 \pm 0.6	13.0 \pm 0.9

Operación simulada izquierda (OS-I), Operación simulada derecha (OS-D). * p= 0.0003 vs. Intacto (Prueba de ANDEVA seguida de la prueba de Dunnett).

Cuadro 5. Media \pm e.e.m. de la masa del útero y las adrenales de animales con operación simulada unilateral y sacrificados en la etapa de estro.

Grupo	Etapa del tratamiento	Útero	Adrenal izquierda	Adrenal derecha
		mg/ 100 g de m.c.		
Intacto	—	86.5 \pm 11.2	12.9 \pm 0.8	12.0 \pm 0.5
OS-I	estro	166.0 \pm 0.8	11.5 \pm 0.8	11.1 \pm 0.6
OS-D		169.2 \pm 9.5	11.3 \pm 0.5	10.2 \pm 0.4
OS-I	diestro-1	163.8 \pm 5.0	12.4 \pm 0.3	11.6 \pm 0.5
OS-D		47.2 \pm 12.2*	12.4 \pm 0.6	12.0 \pm 0.5
OS-I	diestro-2	152.2 \pm 5.0#	11.9 \pm 0.4	11.6 \pm 0.5
OS-D		160.1 \pm 6.4	11.8 \pm 1.6	11.5 \pm 0.5
OS-I	proestro	151.1 \pm 2.5&	11.6 \pm 0.1	10.9 \pm 0.4
OS-D		152.1 \pm 10.1	12.2 \pm 0.5	10.9 \pm 0.4

Operación simulada izquierda (OS-I), Operación simulada derecha (OS-D). #p=0.0087 vs. Intacto, &p= 0.095 vs. Intacto, *p= 0.0389 vs. Intacto (Prueba de ANDEVA seguida de la prueba de Dunnett).

Debido a que el grupo con operación simulada es sometido a anestesia, laparotomía y movimiento de los órganos que se requieren para localizar las adrenales, entonces se consideró que fue el grupo control más idóneo para realizar las comparaciones con los resultados obtenidos en los animales con adrenalectomía unilateral y reemplazo hormonal.

Grupo con adrenalectomía

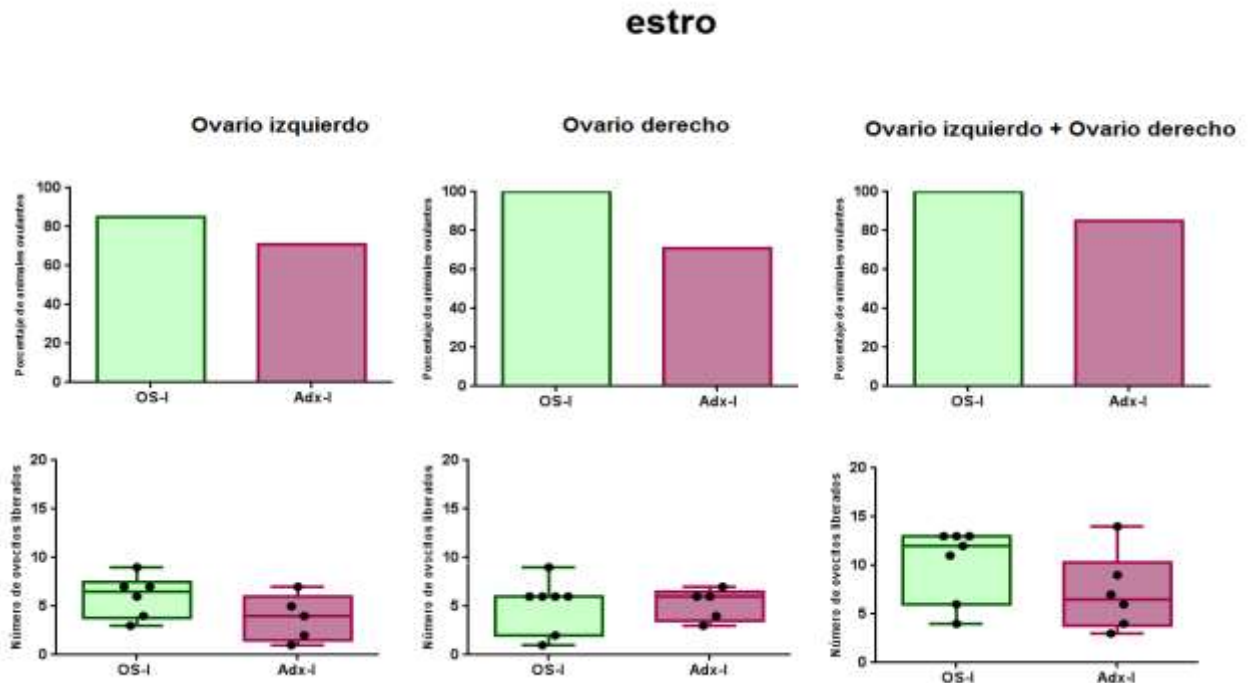
El monitoreo del ciclo estral en los animales con adrenalectomía unilateral mostró que sólo aquellos que fueron operados en diestro-1 presentaron alargamiento del ciclo estral ya que requirieron de un día adicional, en la etapa de diestro, para que presentaran el estro vaginal (Cuadro 6).

La extirpación de la adrenal izquierda en las etapas de estro, diestro-2 o proestro no resultó en alteraciones en el PAO o del número de ovocitos liberados en comparación con lo registrado en el grupo de animales con operación simulada (Gráficas 5 a 8), pero en diestro-1 resultó en menor cuota ovulatoria (Gráfica 6). La adrenalectomía izquierda en la etapa de proestro resultó en disminución de la masa corporal (Cuadro 7), en las etapas estro y diestro-1 en aumento de la masa de la adrenal *in situ* (derecha), mientras que, en la etapa de proestro resultó en aumento de la masa del útero respecto a la de los animales con operación simulada respectiva (Cuadros 8 al 9).

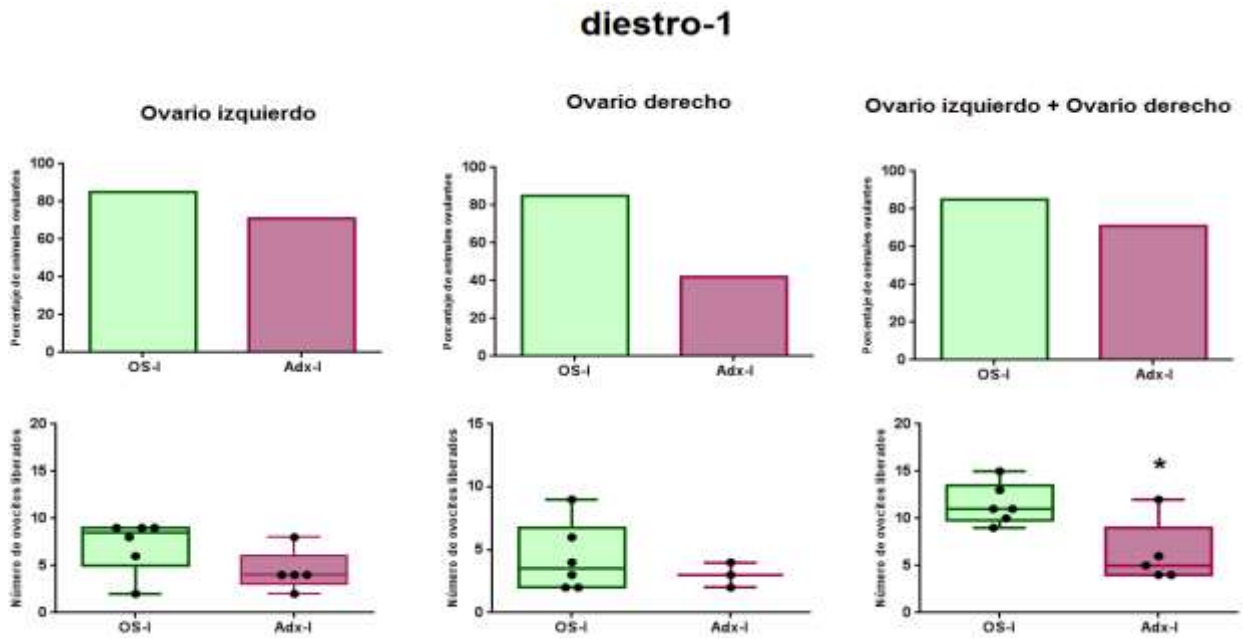
Los animales con adrenalectomía derecha no presentaron alteraciones en el PAO, el número de ovocitos que fueron liberados (Gráficas 9 a 12), o en la masa corporal (Cuadro 10) respecto a su grupo con operación simulada derecha. En contraste, aquellos que fueron sometidos a la cirugía en la etapa de proestro presentaron aumento en la masa del ovario izquierdo (Cuadro 11), mientras que los que fueron sometidos a la cirugía en la etapa de estro presentaron aumento de la masa de la adrenal *in situ* (izquierda) respecto a la del grupo control respectivo (Cuadro 12).

Cuadro 6. Porcentaje de animales que presentaron alargamiento del ciclo estral cuando fueron sometidos a adrenalectomía y sacrificados en la etapa de estro.

Grupo	Etapa	Seguimiento del frotis				Porcentaje de animales que presentaron retraso	Retraso
		D	D	P	E		
Adrenalectomía izquierda	estro	D	D	P	E	0.0%	0 horas
	diestro-1	D	D	P	E	14.2%	24 horas
	diestro-2	P	E			0.0%	0 horas
	proestro	E				0.0%	0 horas
Adrenalectomía derecha	estro	D	D	P	E	0.0%	0 horas
	diestro-1	D	D	P	E	14.2%	24 horas
	diestro-2	P	E			0.0%	0 horas
	proestro	E				0.0%	0 horas



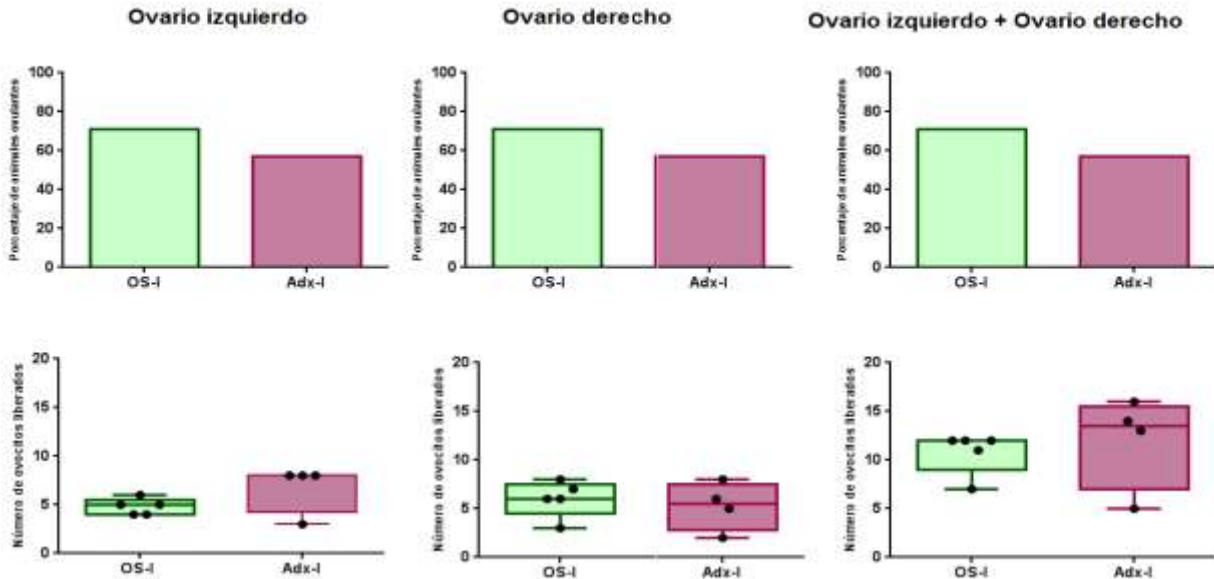
Gráfica 5. Porcentaje de animales ovulantes y número de ovocitos liberados por cada ovario en animales con operación simulada izquierda (OS-I) o adrenalectomía izquierda (Adx-I) en la etapa de estro y sacrificados en la etapa de estro.



Gráfica 6. Porcentaje de animales ovulantes y número de ovocitos liberados por cada ovario en animales con operación simulada izquierda (OS-I) o adrenalectomía izquierda (Adx-I) en la etapa de diestro-1 y sacrificados en la etapa de estro.

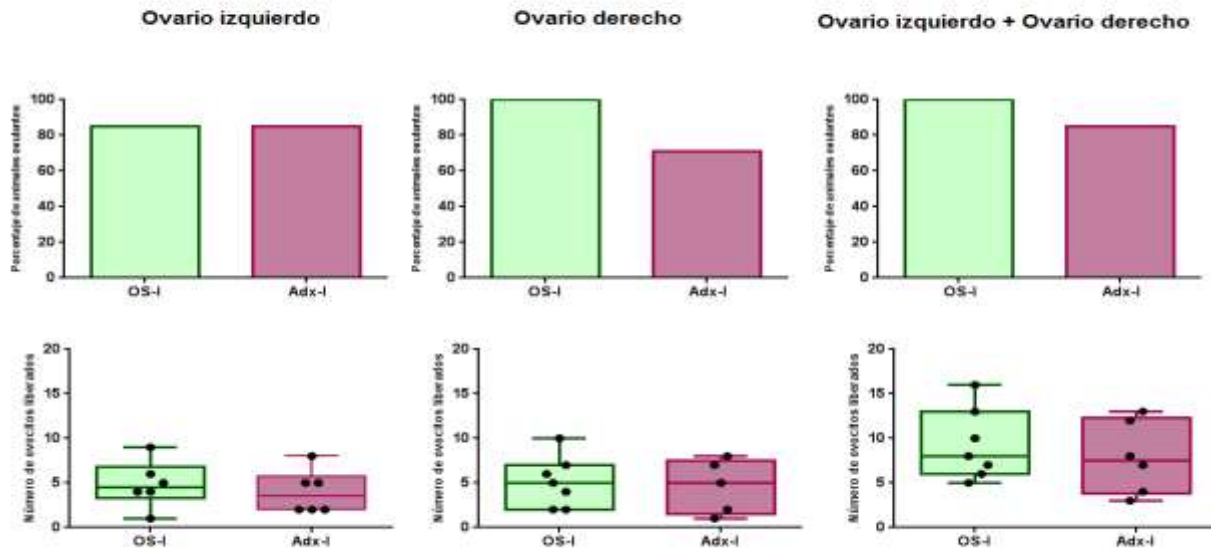
* $p = 0.0433$ vs. OS-I (Prueba "U" de Mann Whitney)

diestro-2



Gráfica 7. Porcentaje de animales ovulantes y número de ovocitos liberados por cada ovario en animales con operación simulada izquierda (OS-I) o adrenalectomía izquierda (Adx-I) en la etapa de diestro-2 y sacrificados en la etapa de estro.

proestro



Gráfica 8. Porcentaje de animales ovulantes y número de ovocitos liberados por cada ovario en animales con operación simulada izquierda (OS-I) o adrenalectomía izquierda (Adx-I) en la etapa de proestro y sacrificados en la etapa de estro.

Cuadro 7. Media \pm e.e.m. de la masa corporal de animales con adrenalectomía izquierda en cada etapa del ciclo estral y sacrificados en la etapa de estro.

Grupo	Etapas del tratamiento	Masa corporal inicial	Masa corporal sacrificio	Diferencia de masas
		g		
OS-I	estro	259.3 \pm 7.8	258.6 \pm 8.8	-0.7 \pm 2.6
Adx-I		256.6 \pm 5.2	259.0 \pm 5.2	2.4 \pm 3.3
OS-I	diestro-1	255.6 \pm 5.4	252.7 \pm 5.2	-2.9 \pm 1.3
Adx-I		239.1 \pm 7.3	241.3 \pm 7.2	2.1 \pm 1.3
OS-I	diestro-2	254.3 \pm 6.1	253.1 \pm 7.2	-1.1 \pm 3.8
Adx-I		249.0 \pm 5.3	244.3 \pm 3.3	-4.7 \pm 3.1
OS-I	proestro	263.7 \pm 6.0	265.0 \pm 6.4	1.3 \pm 1.2
Adx-I		248.7 \pm 4.6	241.7 \pm 3.2	-7.0 \pm 2.5 #

Operación simulada izquierda (OS-I), Adrenalectomía izquierda (Adx-I). # p= 0.0114 vs. OS-I (prueba ANDEVA de dos vías seguida de prueba de Sidak).

Cuadro 8. Media \pm e.e.m. de la masa de los ovarios de animales con adrenalectomía izquierda encada etapa del ciclo estral y sacrificados en la etapa de estro.

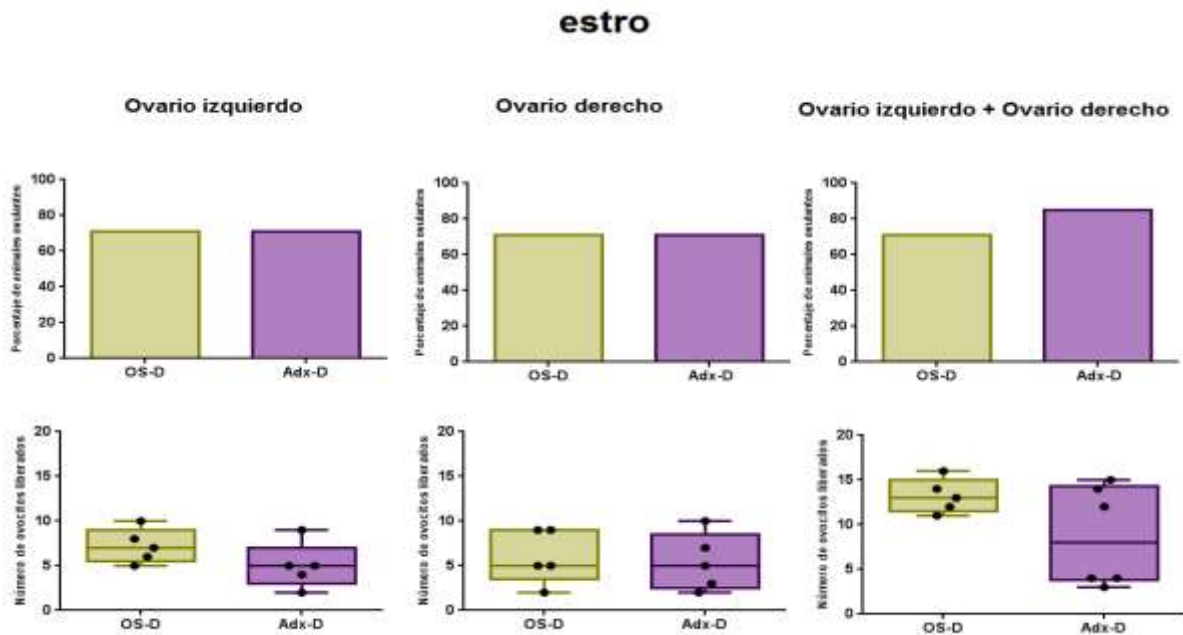
Grupo	Etapas del tratamiento	Ovario izquierdo	Ovario derecho
		mg/ 100 g de m.c.	
OS-I	estro	12.3 \pm 0.4	12.2 \pm 0.6
Adx-I		12.4 \pm 0.8	13.0 \pm 0.5
OS-I	diestro-1	13.6 \pm 0.5	12.9 \pm 1.2
Adx-I		12.9 \pm 0.7	13.5 \pm 0.8
OS-I	diestro-2	12.7 \pm 0.8	14.3 \pm 0.9
Adx-I		14.2 \pm 0.6	13.6 \pm 0.9
OS-I	proestro	12.7 \pm 0.7	12.5 \pm 1.0
Adx-I		12.0 \pm 0.7	13.7 \pm 0.5

Operación simulada izquierda (OS-I), Adrenalectomía izquierda (Adx-I).

Cuadro 9. Media \pm e.e.m. de la masa del útero y las adrenales de animales con adrenalectomía izquierda encada etapa del ciclo estral y sacrificados en la etapa de estro.

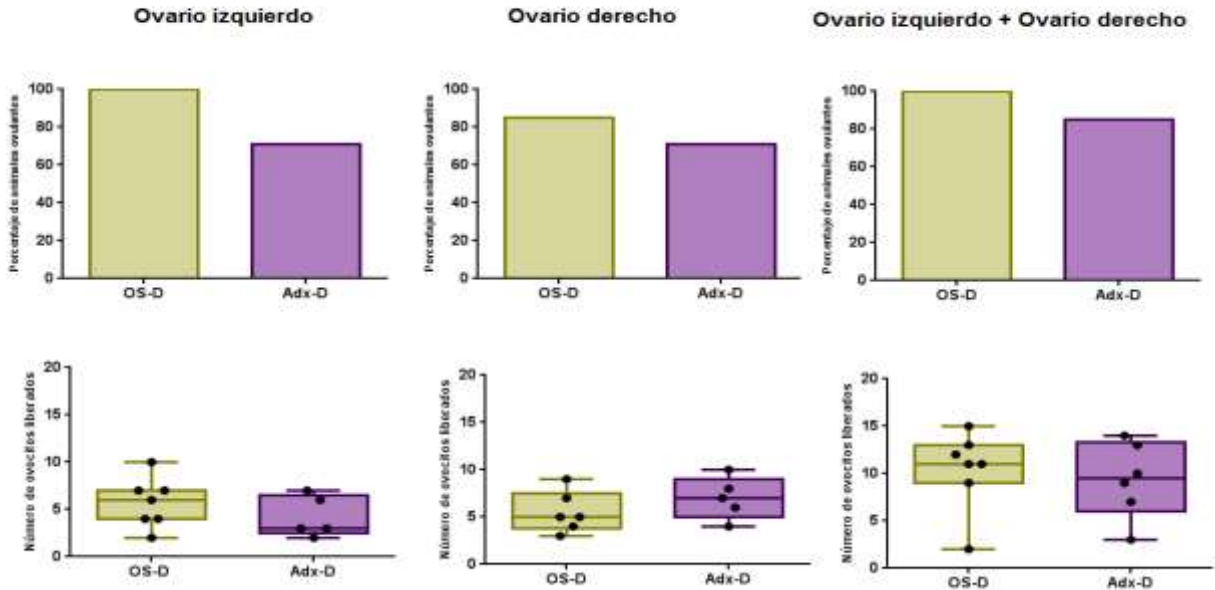
Grupo	Etapa del tratamiento	Útero	Adrenal derecha
		mg/ 100 g de m.c.	
OS-I Adx-I	estro	166.0 ± 0.8	11.1 ± 0.6
		167.1 ± 5.8	14.5 ± 0.5 *
OS-I Adx-I	diestro-1	163.8 ± 5.0	11.6 ± 0.5
		172.1 ± 11.8	13.7 ± 0.4#
OS-I Adx-I	diestro-2	152.2 ± 5.0	11.6 ± 0.5
		139.9 ± 11.0	11.5 ± 0.6
OS-I Adx-I	proestro	151.1 ± 2.5	10.9 ± 0.4
		168.5 ± 5.5 &	11.5 ± 1.0

Operación simulada izquierda (OS-I), Adrenalectomía izquierda (Adx-I). *p= 0.0017 vs. OS-I, # p= 0.0064 vs. OS-I, &p= 0.0141 vs. OS-I (prueba de "t" de Student).



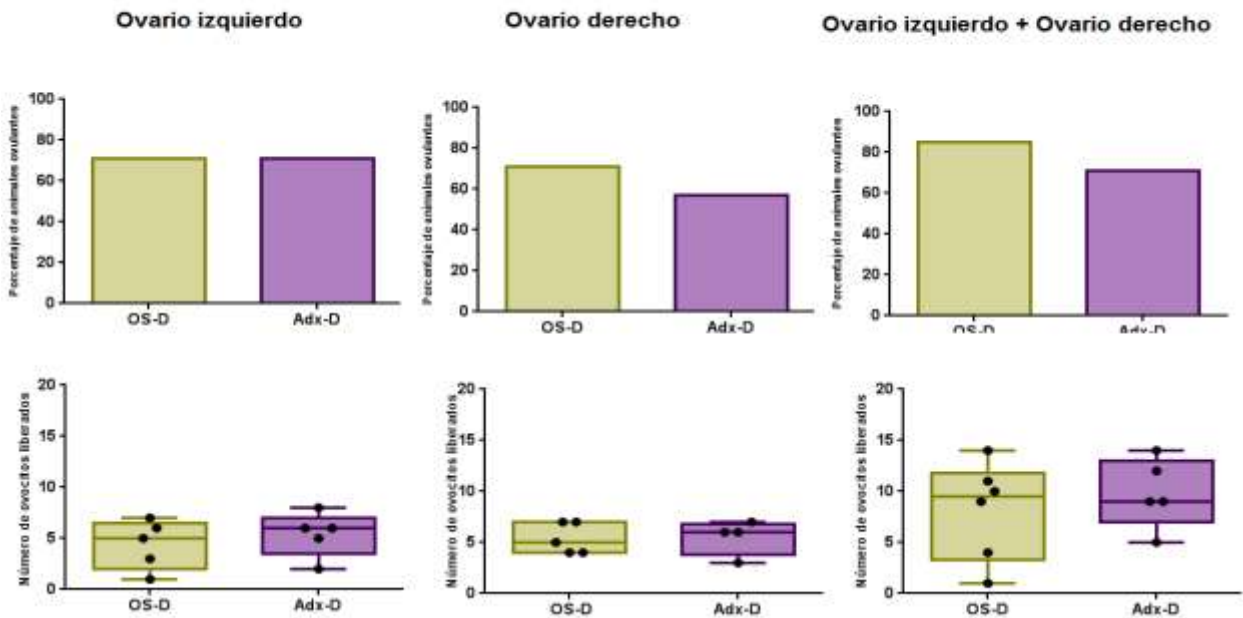
Gráfica 9. Porcentaje de animales ovulantes y número de ovocitos liberados por cada ovario en animales con operación simulada derecha (OS-D) o adrenalectomía derecha (Adx-D) en la etapa de estro y sacrificados en la etapa de estro.

diestro-1

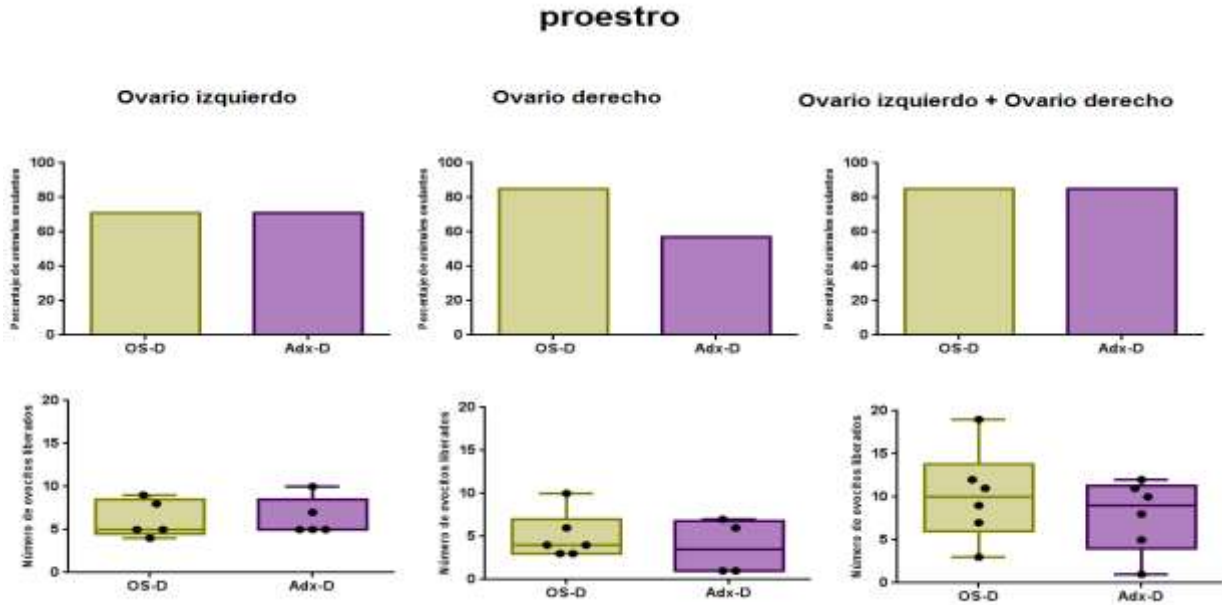


Gráfica 10. Porcentaje de animales ovulantes y número de ovocitos liberados por cada ovario en animales con operación simulada derecha (OS-D) o adrenalectomía derecha (Adx-D) en la etapa de diestro-1 y sacrificados en la etapa de estro.

diestro-2



Gráfica 11. Porcentaje de animales ovulantes y número de ovocitos liberados por cada ovario en animales con operación simulada derecha (OS-D) o adrenalectomía derecha (Adx-D) en la etapa de diestro-2 y sacrificados en la etapa de estro.



Gráfica 12. Porcentaje de animales ovulantes y número de ovocitos liberados por cada ovario en animales con operación derecha (OS-D) o en adrenalectomía izquierda (Adx-D) en la etapa de proestro y sacrificados en la etapa de estró.

Cuadro 10. Media \pm e.e.m. de la masa corporal de animales con adrenalectomía derecha en cada etapa del ciclo estral y sacrificados en la etapa de estró.

Grupo	Etapa del tratamiento	Masa corporal inicial	Masa corporal sacrificio	Diferencia de masas
			g	
OS-D	estro	248.9 \pm 3.4	251.6 \pm 3.8	2.7 \pm 1.6
Adx-D		254.4 \pm 4.0	259.4 \pm 3.0	5.0 \pm 1.5
OS-D	diestro-1	249.9 \pm 4.4	254.0 \pm 3.1	4.1 \pm 2.3
Adx-D		244.4 \pm 7.5	249.3 \pm 3.5	4.9 \pm 6.8
OS-D	diestro-2	252.4 \pm 8.0	252.3 \pm 7.9	-0.1 \pm 0.5
Adx-D		239.1 \pm 9.2	241.6 \pm 7.8	2.4 \pm 3.6
OS-D	proestro	260.4 \pm 10.0	258.3 \pm 9.6	-2.1 \pm 3.1
Adx-D		246.7 \pm 7.9	248.7 \pm 7.6	2.0 \pm 4.2

Operación simulada derecha (OS-D), Adrenalectomía derecha (Adx-D).

Cuadro 11. Media \pm e.e.m. de la masa de los ovarios de animales con adrenalectomía derecha en cada etapa del ciclo estral y sacrificados en la etapa de estro.

Grupo	Etapa del tratamiento	Ovario izquierdo	Ovario derecho
		mg/ 100 g de m.c.	
OS-D	estro	11.3 \pm 0.9	12.1 \pm 0.5
Adx-D		10.8 \pm 0.6	12.7 \pm 0.6
OS-D	diestro-1	10.3 \pm 0.5	11.8 \pm 0.4
Adx-D		11.7 \pm 0.6	11.7 \pm 1.0
OS-D	diestro-2	12.6 \pm 0.7	12.3 \pm 0.5
Adx-D		12.3 \pm 0.8	16.6 \pm 0.6
OS-D	proestro	12.1 \pm 0.6	13.0 \pm 0.9
Adx-D		14.0 \pm 0.5 #	14.1 \pm 0.6

Operación simulada derecha (OS-D), Adrenalectomía derecha (Adx-D). *p= 0.0306 vs. OS-D (prueba "t" de Student).

Cuadro 12. Media \pm e.e.m. de la masa del útero y las adrenales de animales con adrenalectomía derecha en cada etapa del ciclo estral y sacrificados en la etapa de estro.

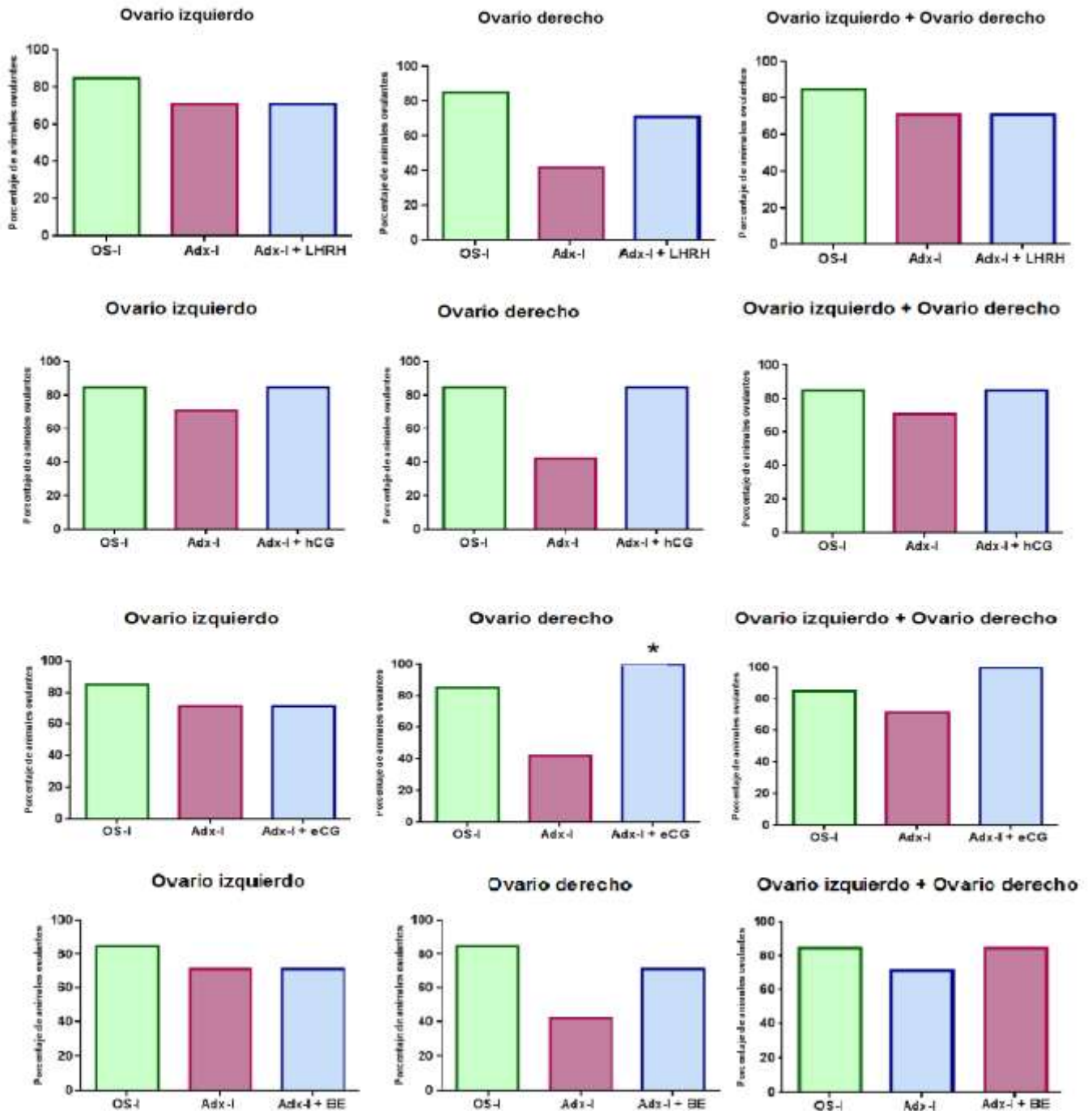
Grupo	Etapa del tratamiento	Útero	Adrenal izquierda
		mg/ 100 g de m.c.	
OS-D	estro	169.2 \pm 9.5	11.3 \pm 0.5
Adx-D		158.5 \pm 2.2	12.8 \pm 0.4 *
OS-D	diestro-1	147.2 \pm 12.2	12.4 \pm 0.6
Adx-D		173.7 \pm 9.4	13.2 \pm 0.8
OS-D	diestro-2	160.1 \pm 6.4	11.8 \pm 1.6
Adx-D		149.2 \pm 7.7	14.3 \pm 0.6
OS-D	proestro	152.1 \pm 10.1	12.2 \pm 0.5
Adx-D		153.8 \pm 8.0	13.4 \pm 0.9

Operación simulada derecha (OS-D), Adrenalectomía derecha (Adx-D). *p<0.04525 vs. OS-D (prueba de "t" de Student).

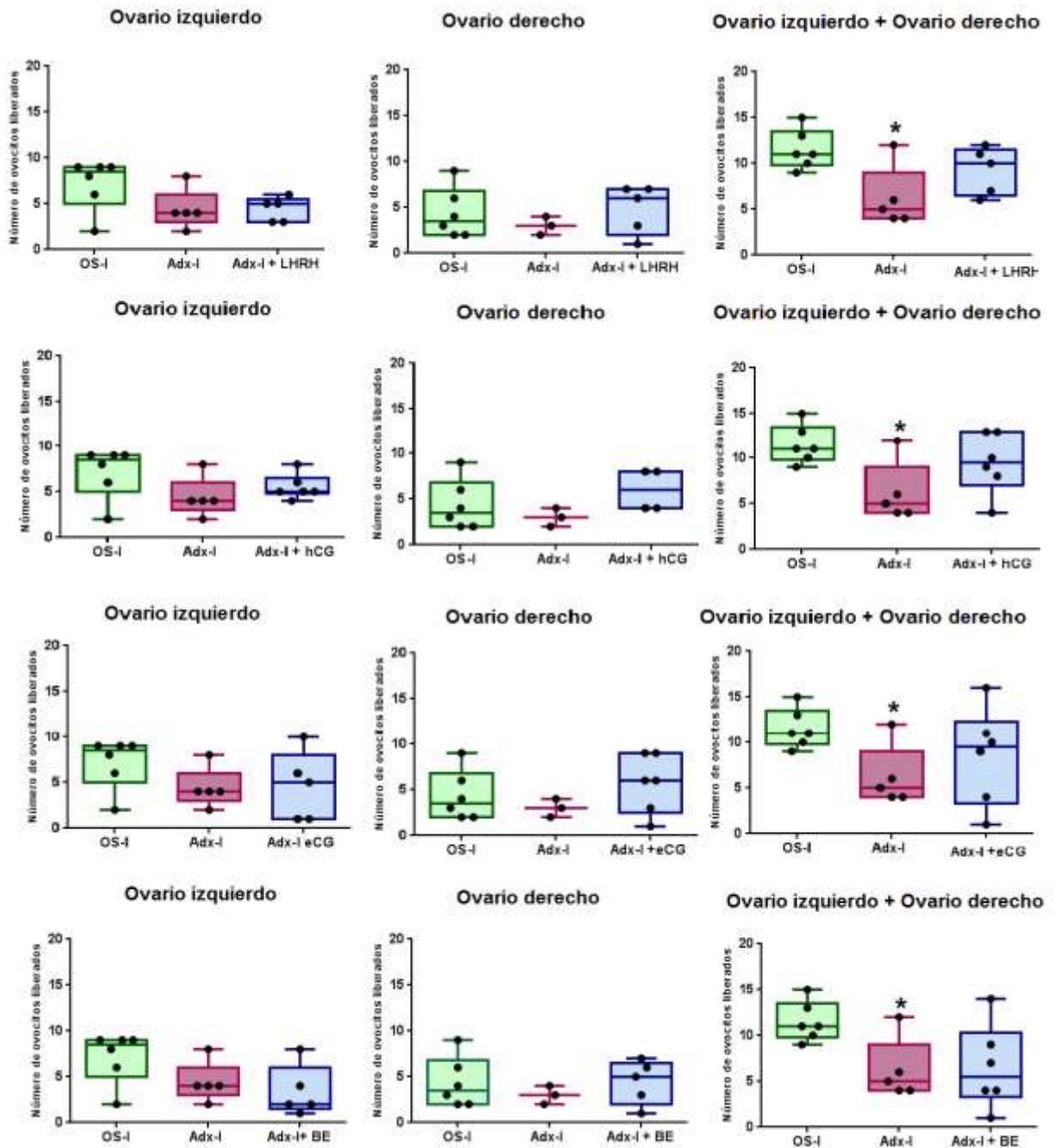
Grupo reemplazo de la señal hipotalámica, hipofisaria u ovárica en animales con adrenalectomía izquierda en la etapa de diestro-1

En animales con adrenalectomía izquierda en la etapa de diestro-1, el reemplazo de la señal hipotalámica en proestro con LHRH, hipofisaria en proestro con hCG o con eCG en diestro-1, así como de la señal ovárica en diestro-2 con BE, no se presentó alargamiento en el ciclo estral.

La administración de eCG en animales con adrenalectomía izquierda, resultó en aumento del porcentaje de animales ovulantes por parte del ovario derecho en comparación con el grupo de animales con adrenalectomía izquierda. Por otra parte, en aquellos animales con adrenalectomía izquierda seguida de cualquiera de los reemplazos hormonales, el número de ovocitos liberados por ambos ovarios fue similar a los liberados por el grupo con operación simulada ([Gráficas 13 y 14](#)). En aquellos animales adrenalectomía izquierda, el tratamiento hormonal no modificó la masa corporal, de los ovarios, masa ovárica y útero, sin embargo, el tratamiento con eCG resultó en aumento de la masa de la adrenal derecha en comparación con el grupo de animales con operación simulada izquierda ([Cuadros 13 y 14](#)).



Gráfica 13. Porcentaje de animales ovulantes de animales con operación simulada izquierda (OS-I) o adrenalectomía izquierda (Adx-I) con o sin reemplazo de la señal hipotalámica (LHRH), hipofisaria (hCG o eCG) y ovárica (BE). * $p < 0.05$ vs. Adx-I (prueba de probabilidad exacta de Fisher).



Gráfica 14. Número de ovocitos liberados de animales con operación simulada izquierda (OS-I) o adrenalectomía izquierda (Adx-I) con o sin reemplazo de la señal hipotalámica (LHRH), hipofisaria (hCG o eCG) y ovárica (BE). * $p=0.0433$ vs. OS-I (Prueba “U” de Mann Whitney).

Cuadro 13. Media \pm e.e.m. de la masa corporal de animales con adrenalectomía izquierda con o sin reemplazo de la señal hipotalámica (LHRH), hipofisaria (hCG o eCG) y ovárica (BE).

Grupo	Masa corporal inicial	Masa corporal sacrificio	Diferencia de masas
	g		
OS-I	255.6 \pm 5.4	252.7 \pm 5.2	-2.9 \pm 1.3
Adx-I	239.1 \pm 7.3	241.3 \pm 7.2	2.1 \pm 1.3
Adx-I + LHRH	235.6 \pm 7.2	236.9 \pm 5.7	1.3 \pm 2.6
Adx-I + hCG	254.9 \pm 6.9	254.0 \pm 5.5	-0.9 \pm 2.2
Adx-I + eCG	244.1 \pm 5.7	244.6 \pm 5.6	0.4 \pm 1.3
Adx-I + BE	254.9 \pm 4.4	254.7 \pm 3.1	-0.1 \pm 1.6

Operación simulada izquierda (OS-I), adrenalectomía izquierda (Adx-I).

Cuadro 14. Media \pm e.e.m. de la masa de los órganos de animales con adrenalectomía izquierda con o sin reemplazo de la señal hipotalámica (LHRH), hipofisaria (hCG o eCG) y ovárica (BE).

Grupo	Ovario izquierdo	Ovario derecho	Útero	Adrenal derecha
	mg/ 100 g de m.c.			
OS-I	13.6 \pm 0.5	12.9 \pm 1.2	163.8 \pm 5.0	11.6 \pm 0.5
Adx-I	12.9 \pm 0.7	13.5 \pm 0.8	172.1 \pm 11.8	13.7 \pm 0.4*
Adx-I + LHRH	12.6 \pm 0.4	12.0 \pm 0.5	166.6 \pm 9.4	12.5 \pm 0.4
Adx-I + hCG	12.7 \pm 0.8	13.4 \pm 0.8	145.8 \pm 7.4	13.5 \pm 1.2
Adx-I + eCG	14.4 \pm 0.5	15.3 \pm 0.1	161.4 \pm 5.9	14.3 \pm 0.7&
Adx-I + BE	12.0 \pm 0.4	12.5 \pm 0.4	159.2 \pm 6.4	13.8 \pm 0.5

Operación simulada izquierda (OS-I), adrenalectomía izquierda (Adx-I). * p= 0.0064 vs. OS-I, & p= 0.0393 vs. OS-I, (Prueba de ANDEVA seguida de la prueba de Dunnett).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que las adrenales participan de manera asimétrica en los mecanismos neuroendocrinos que regulan la ovulación. La adrenal izquierda en la etapa de diestro-1 participa de manera estimulante en la regulación del número de ovocitos destinados a ovular.

¿Cómo podría explicarse el alargamiento en la duración del ciclo estral en animales con operación simulada izquierda en la etapa de diestro-1?

El alargamiento del ciclo estral que se observó en los animales sometidos a operación simulada en diestro-1 es resultado del aumento en la secreción de progesterona por parte del cuerpo lúteo en respuesta al estrés de la cirugía. En apoyo a esta sugerencia se tienen las siguientes evidencias:

El cuerpo lúteo es una glándula endocrina que sintetiza y secreta progesterona en respuesta a la LH ([Stocco et al., 2007](#)), se ha mostrado que la secreción de la prolactina (PRL) incrementa en respuesta a una variedad de estímulos estresantes y de esta manera mantiene el cuerpo lúteo funcional, estimulando así la secreción de progesterona ([Greenwald y Johnson, 1968](#); [Briski y Silvester, 1990](#); [Torner y Neuman, 2002](#)).

[Nequin y colaboradores \(1979\)](#), observaron que en ratas con ciclos de cinco días se presentó aumento en la concentración de progesterona que iniciaba a las 6:00 h del diestro-1 y disminuía gradualmente hasta concentraciones basales en la tarde del diestro-2. Por ello, plantearon la hipótesis de que el aumento temprano en la secreción de dicha hormona pudiera causar ciclos de cinco días. En confirmación a lo planteado por Nequin, [He y colaboradores \(2017\)](#), mostraron que la administración de progesterona en ratas con ciclos de cuatro días durante la mañana del diestro-1 prolonga la duración del ciclo estral, ya que los animales presentaron la citología correspondiente a la etapa de diestro durante un día extra.

El hecho de que la operación simulada izquierda, mas no la de derecha, ocasionara el alargamiento del ciclo estral puede interpretarse de varias formas. Es posible que el movimiento de los órganos del lado izquierdo, bazo y estómago, genere mayor estrés que el movimiento del hígado, en la operación simulada derecha.

Otra posible interpretación es que el movimiento de los órganos en la operación simulada izquierda modifique los mecanismos neurales que regulan la duración del ciclo estral, esto mediante el nervio vago que inerva el peritoneo visceral (Tanaka *et al.*, 2002). Chávez y colaboradores (1989) mostraron que el nervio vago participa en los mecanismos que regulan la duración ciclo estral, ya que la vagotomía unilateral realizada en las etapas de estro y diestro-1 resultó en cambios en la ciclicidad.

En nuestro estudio la operación simulada izquierda consistió en el movimiento bazo y estómago para encontrar la adrenal, mientras que en el de Chávez y colaboradores (1989) para encontrar el nervio vago izquierdo o derecho se exteriorizo el estómago para posteriormente manipular el esófago. Es posible que el movimiento de las vísceras del lado izquierdo, específicamente el estómago, estimulen al nervio vago y de esta manera modificar los mecanismos neurales que regulan la duración del ciclo estral.

¿Cómo podría explicarse que la operación simulada realizada en cada etapa del ciclo estral no modificó la ovulación?

La respuesta al estrés de la cirugía se caracteriza por la activación del sistema nervioso simpático y del eje HHA (Desborough, 2000), y dicha activación tiene efecto inhibitorio sobre el sistema reproductivo (Chrousos *et al.*, 1998). Procedimientos en los que se perfora la piel, músculo y peritoneo modifican la ovulación y la esteroidogénesis ovárica o adrenal, lo que varía en función del sitio de incisión (ventral o dorsal), la etapa del ciclo estral y la hora en que se realiza la cirugía (Barco *et al.*, 2003; Flores *et al.*, 2008).

De igual manera, se tiene evidencia de que la ovulación puede ser alterada por la existencia de una vía de comunicación nerviosa entre la pared abdominal, las vísceras y los nervios simpáticos que arriban a los ovarios (Baljet y Drukker, 1979; Tanaka *et al.*, 2002; Barco *et al.*, 2003; Ramírez *et al.*, 2019).

En el presente estudio la operación simulada unilateral no modifico la ovulación, por lo que es posible sugerir que a las 13:00 h el estrés causado por la perforación de la piel, músculo y peritoneo, así como el movimiento de las vísceras, no es suficiente para alterar los mecanismos neuroendocrinos que regulan la ovulación.

Ramírez y colaboradores 2019, reportaron que a las 17:00 h las señales nerviosas que provienen del peritoneo parietal y visceral pueden modificar de manera diferencial el número de ovocitos liberados. Nuestro estudio se diferencia con el realizado por Ramírez y colaboradores 2019, en el tipo de operación simulada realizada y la hora del día en que se realiza. En dicho estudio se realizó una operación simulada bilateral, en la que se mueven simultáneamente hígado, bazo y estómago para localizar ambas adrenales, mientras que, en nuestros animales, se realizó una operación simulada unilateral, en la que se procedió a buscar la adrenal izquierda, moviendo bazo y estómago, o derecha, moviendo solo el hígado. Esta diferencia parece indicar que a las 13:00 h el movimiento de las vísceras de un solo lado no es suficiente para modificar los mecanismos neurales que regulan la ovulación.

Por otra parte, las diferencias en este estudio con respecto a lo reportado por Barco y colaboradores 2003 y Flores y colaboradores 2008, podría explicarse por el uso de éter como anestésico en dichos estudios, mientras que en este estudio se utilizó isoflurano. El éter puede ocasionar estrés en los animales y disminuir las concentraciones séricas de LH (Barco *et al.*, 2003), por lo que los resultados observados podrían ser consecuencia de la activación del eje HHA a causa de la anestesia.

¿Cómo podría explicarse la disminución en la masa del útero en animales con operación simulada?

La corticosterona es el producto final de la activación del eje HHA ya que aumenta su concentración en respuesta a diversos estímulos estresantes proporcionando una vía endocrina por la cual este sistema interactúa con muchas funciones corporales durante una variedad de desafíos (Kalil *et al.*, 2013).

En el presente estudio, la disminución de la masa del útero en animales con operación simulada derecha en diestro-1 o de la operación simulada izquierda en diestro-2 o proestro podría explicarse por disminución en la respuesta al estradiol y progesterona causado por aumento en los glucocorticoides debido a la operación simulada. El estradiol y la progesterona estimulan la proliferación y diferenciación epitelial en el útero que conduce a la formación de un endometrio secretor de múltiples capas (Weihua *et al.*, 2002; Binder *et al.*, 2015).

Dallman y colaboradores (1976), reportaron que después de realizar operaciones simuladas izquierdas, las concentraciones de corticosterona aumentaron doce horas después de la cirugía en comparación con el grupo control, para posteriormente disminuir; por lo que a las 72 horas no se encontraban diferencias entre los grupos operados y el grupo control. Aunado a ello, se ha descrito que los glucocorticoides tienen un efecto antagonista sobre la acción de los estrógenos. La dexametasona inhibe el aumento de la masa del útero ya que bloquea el crecimiento y la proliferación uterinos inducidos por los estrógenos en roedores y también regula la expresión de genes cuyas funciones están relacionadas con el desarrollo, crecimiento y proliferación celular (Whirledge y Cidlowoski, 2017).

Con base en esta información, se sugiere que la operación simulada izquierda en la etapa de diestro-2 y proestro resultó en aumento en la concentración de glucocorticoides que bloquearon la acción del estradiol y la progesterona sobre

el útero, evitando el crecimiento y la proliferación celular; mientras que, cuando la operación fue realizada en estro y diestro-1, de 72 a 96 horas después de la cirugía, pudieron disminuir las concentraciones de glucocorticoides, permitiendo la adecuada respuesta a los estrógenos.

¿Cómo podría explicarse que la adrenalectomía unilateral realizada en las etapas de diestro-2, proestro y estro no modificó la ovulación?

La regulación de la función adrenal (secreción de hormonas esteroideas y de catecolaminas) está bajo un control multifactorial, que incluye procesos reguladores hormonales y neuronales (Tóth *et al.*, 2008b).

Flores y colaboradores (2008), mostraron que las glándulas adrenales son la principal fuente de progesterona a lo largo del ciclo estral. Esta progesterona adrenal es una señal importante que desencadena la oleada de LH preovulatoria, ya que alcanza un pico máximo entre las 14:00 y 16:00 h del proestro, mientras que la secreción ovárica de progesterona permanece sin cambios (Shaikh y Shaikh, 1975). Asimismo, se considera que la progesterona puede jugar un papel importante en la modulación de la cantidad de gonadotropina liberada durante la oleada de LH preovulatoria (Rao y Mahesh, 1986).

Velasco (2007), reportó que los animales con adrenalectomía unilateral realizada a las 13:00 h en la etapa de proestro mostraron disminución de la concentración de progesterona, que se vio acompañada de disminución en la tasa de animales ovulantes. En nuestro estudio no se observaron alteraciones en la ovulación cuando la adrenalectomía unilateral se realizó en dicha etapa, pese a que en ambos estudios se realizaron adrenalectomías unilaterales a las 13:00 h en ratas pertenecientes a la cepa CIIZ-V, la diferencia podría explicarse por el uso de un anestésico diferente, isoflurano en este estudio, y éter, en el caso de Velasco (2007).

Actualmente la Norma Oficial Mexicana de Protección Animal para el Uso de Animales de Experimentación (NOM-062-ZOO-1999 “especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio”), desaprueba el uso de éter, ya que puede causar estrés en los animales, lo que nos hace sugerir que, posiblemente los resultados obtenidos por [Velasco \(2007\)](#) en animales con adrenalectomía no fueron exclusivamente resultado de la falta de las adrenales, sino de la activación del eje HHA a causa de la anestesia, lo que a su vez ocasionó la disminución en la tasa de animales ovulantes.

Aunado a ello, la NOM-062-ZOO-1999, recomienda el uso de isoflurano. [Linares y colaboradores \(2019\)](#), mostraron que la anestesia con isoflurano realizada a las 15:00 h de cada etapa del ciclo estral no altera significativamente la tasa de animales ovulantes y el número de ovocitos liberados por ambos ovarios. Por tanto, no interviene en los mecanismos neuroendocrinos que regulan la ovulación.

[Pimentel \(2011\)](#) y [Gutiérrez y colaboradores \(2016\)](#), mostraron que al realizar adrenalectomías bilaterales a las 13:00 h, en las etapas de diestro-1, proestro, y estro, y a las 15:00 h, en la etapa de estro y proestro, existían alteraciones en la ovulación (disminución de la tasa de animales ovulantes o el número de ovocitos liberados). [Jacobs y Peppler \(1980\)](#), proponen que la adrenalectomía bilateral puede haber aumentado aún más las concentraciones plasmáticas de ACTH lo que resultó en la inhibición de la liberación de gonadotropinas y, por lo tanto, disminución en el número de ovocitos liberados.

Los resultados obtenidos en este estudio también son similares a lo reportado por [Pimentel \(2011\)](#) en animales con adrenalectomía unilateral, y puede explicarse por lo sugerido por [Dallman y colaboradores \(1976\)](#) e [Ibrahim y colaboradores \(2015\)](#). Ellos plantean que después de la extracción de una adrenal, la glándula contralateral aumenta su masa y función, para así poder cumplir la función de ambas adrenales. Por tanto, se sugiere que en los animales con adrenalectomía unilateral en las etapas de diestro-2, proestro y estro, la adrenal remanente sintetiza

la suficiente concentración de progesterona que es capaz de estimular la secreción preovulatoria de la LH y por ende la ovulación.

¿Cómo podría explicarse el aumento en la masa de la adrenal *in situ* en animales con adrenalectomía?

Se ha mostrado que el crecimiento suprarrenal compensatorio se observa de 12 a 48 horas después de la adrenalectomía (Ulrich-Lai *et al.*, 2002; Engeland *et al.*, 2005), y que está mediado por un reflejo neural que consta de conexiones neurales aferentes y eferentes entre la suprarrenal y el hipotálamo (Dallman *et al.*, 1976; Ulrich-Lai *et al.*, 2002; Engeland *et al.*, 2005).

La glándula suprarrenal está inervada por varias fibras nerviosas de origen tanto extrínseco como intrínseco. La mayor parte de la inervación extrínseca se deriva del sistema nervioso simpático, mientras que la inervación intrínseca se origina en dos tipos diferentes de células ganglionares medulares, las células ganglionares de tipo I son noradrenérgicas, positivas para el NPY, mientras que, las células ganglionares de tipo II sintetizan el VIP y la óxido nítrico sintasa. Además, de la inervación simpática, las fibras eferentes también están relacionadas con el nervio vago. Se ha reportado que la inervación supraespinal de la adrenal izquierda es mayor que la de la adrenal derecha (Tóth *et al.*, 2008).

Dado que el aumento compensatorio de la masa adrenal se observó en animales con adrenalectomía izquierda en el estro y diestro-1 o adrenalectomía derecha en la etapa de estro, de 72 a 96 horas después de la cirugía y que la inervación de la glándula derecha es menor, sugerimos que en la etapa de diestro-1 este es un proceso asimétrico, y que después de la extirpación de la adrenal derecha es necesario más tiempo post-operatorio para que se lleve a cabo.

¿Cómo podría explicarse la disminución en el número de ovocitos liberados en animales con adrenalectomía izquierda en la etapa de diestro-1?

Peppler y Jacobs (1976), Jacobs y Peppler (1980), Gutiérrez y colaboradores (2018), y Contreras y colaboradores (2019) han evidenciado que la falta de ambas adrenales en la etapa de diestro-1 resulta en alteraciones de la ovulación (disminución de la tasa de animales ovulantes y el número de ovocitos liberados). Los resultados obtenidos en el presente estudio ponen de manifiesto la asimetría funcional de las adrenales en la regulación de la ovulación: la glándula izquierda a las 13:00 h en la etapa de diestro-1 participa de manera estimulante en los mecanismos neuroendocrinos que regulan el número de ovocitos liberados por ambos ovarios.

En este estudio, sugerimos que la disminución en el número de ovocitos liberados fue resultado del aumento en las concentraciones de CRH, ACTH o glucocorticoides, los cuales disminuyeron la secreción de GnRH o de una o ambas hormonas gonadotropinas, o bien, causaron la disminución del número de receptores en el folículo a éstas, dando como resultado disminución en el número de folículos con la capacidad de ovular o falta de respuesta por parte de estos al estímulo preovulatorio.

Los glucocorticoides modulan al eje HHA a través de un mecanismo de retroalimentación negativa. Se conoce que después de una adrenalectomía unilateral existe una disminución en las concentraciones de glucocorticoides que modifican el eje HHA a nivel de hipotálamo e hipófisis. En ratas con adrenalectomía izquierda se observó aumento en las concentraciones de CRH en el hipotálamo y de ACTH en plasma un día después de la operación (Engeland *et al.*, 1980; Nakayama *et al.*, 1993; Malendowicz *et al.*, 2009). El CRH puede inhibir centralmente la liberación de GnRH en la circulación portal hipofisaria atenuando la secreción de LH (Rivier y Vale, 1984; Petraglia *et al.*, 1987), mientras que la ACTH parece ser un potente supresor de la concentración sérica de LH en ratas hembra, lo que es más efectivo cuando las glándulas suprarrenales estaban presentes (Ogle, 1977).

Asimismo, se ha evidenciado que la adrenalectomía unilateral resulta en aumento en la concentración de corticosterona, de 24 a 72 horas después de la

operación (Dallman *et al.*, 1976; Malendowicz *et al.*, 2009). Los glucocorticoides pueden modular las funciones ováricas en tres diferentes formas. Primero, modulan el eje HHG al inhibir directamente la liberación de GnRH del hipotálamo y la síntesis y liberación de gonadotropinas de la hipófisis. Segundo, pueden afectar la función ovárica modulando las concentraciones de gonadotropinas y factores de crecimiento. Tercero, afectan la fisiología ovárica a través de la regulación de las funciones de las células de la granulosa, los ovocitos, las células del cúmulo y las células lúteas, esto mediante la unión de los glucocorticoides, como la corticosterona, a sus receptores en los folículos y el cuerpo lúteo (Schreiber *et al.*, 1982; Tetsuka, 2007; Whirledge y Cidlowoski, 2017).

Además de suprimir la síntesis de GnRH, los glucocorticoides disminuyen la actividad del centro generador de pulsos de GnRH (Whirledge y Cidlowoski, 2010). En el hipotálamo, los glucocorticoides liberados en respuesta al estrés agudo y crónico pueden modular la secreción de GnRH mediante la regulación de las neuronas que secretan kisspeptina (KISS) y la hormona inhibidora de gonadotropina (GnIH) (Whirledge y Cidlowoski, 2017).

En modelos *in vitro*, el tratamiento con glucocorticoides ha logrado inhibir la secreción basal de LH, al mismo tiempo que mejora la secreción basal de FSH (Suter y Schwartz, 1985). En la rata hembra adulta, la administración de dexametasona y cortisol evita el aumento de LH preovulatorio y disminuye la respuesta de LH a LHRH exógena cuando se administra durante el diestro tardío y el proestro temprano. Sin embargo, los implantes de cortisol aumentaron el contenido de FSH en la hipófisis (Balwin 1979). No obstante, también se ha observado que el tratamiento con dexametasona en ratas redujo los niveles de ARNm de FSH β (Whirledge y Cidlowoski, 2010).

La exposición a glucocorticoides también se asocia con disminución de la expresión de ARNm del gen del receptor a glucocorticoides NR3C1 (por sus siglas

en inglés, *nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1*), el factor de crecimiento ovárico, factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en las células de la granulosa mural (Whirledge y Cidlowoski, 2017).

Los glucocorticoides inducen y reprimen de manera diferencial la esteroidogénesis en el ovario e inhiben la maduración folicular (Tetsuka, 2007). En las células de la granulosa de folículos preovulatorios de rata, la dexametasona aumentó la producción de progesterona al aumentar la expresión de caspasa-3 y las proteínas esteroidogénicas, proteína reguladora aguda esteroidogénica (StAR) y enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol citocromo P450 (Whirledge y Cidlowoski, 2017).

La expresión del receptor P450arom y LH en células de la granulosa es un requisito previo para la maduración folicular (Tetsuka, 2007). Se ha demostrado que los glucocorticoides inhiben este proceso ya que pueden inhibir directamente dos pasos clave en la diferenciación de un folículo preovulatorio dependiente de la FSH, es decir, la expresión del receptor de LH / hCG y la inducción de la enzima aromatasas en las células de la granulosa (Schoemaker y Erickson, 1983).

En conjunto, esta información sugiere que CRH y ACTH pueden modular al eje HHG a nivel de hipotálamo, al inhibir la secreción de GnRH, y de hipófisis, al disminuir las concentraciones de LH y FSH. Mientras que, los glucocorticoides pueden regular al eje HHG a nivel de hipotálamo, al inhibir la secreción de GnRH, de hipófisis, al disminuir la síntesis y liberación de gonadotropinas, y de ovario, al inhibir la maduración folicular y la esteroidogénesis. Con la finalidad de esclarecer a que nivel las hormonas secretadas por el eje HHA están regulando al eje HHG se procedió a realizar los reemplazos hormonales.

¿Cómo se podría explicar la restauración de la ovulación en aquellos animales con adrenalectomía izquierda en la etapa de diestro-1 con reemplazo de la señal hipotalámica?

Considerando que las alteraciones en la ovulación observadas en los animales con Adx-I en el diestro-1 se deban a la ausencia de la señal preovulatoria que desencadena la secreción de GnRH, se llevó a cabo un reemplazo de esta hormona. Los resultados obtenidos muestran que este tratamiento restauró el número de ovocitos liberados, ya que no se encontraron diferencias en este parámetro entre el grupo con reemplazo con LHRH y el grupo con operación simulada.

La manera en que la adrenal izquierda puede modular la secreción de GnRH por parte del hipotálamo podría ser a través de la innervación. [Toth y colaboradores \(2008b\)](#) mediante el doble rastreo viral inocularon la adrenal izquierda y el ovario izquierdo y mostraron que se presentaba una doble infección en las neuronas de la médula ventrolateral, el núcleo del tracto solitario, el núcleo caudal del rafe, grupos celulares noradrenérgicos A5 y en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Mediante estos resultados indicaron que hay neuronas en el sistema nervioso central que reciben información de las glándulas adrenales y los ovarios. La información que proviene de la glándula izquierda podría participar en la secreción de GnRH, al regular a las neuronas parvicelulares ubicadas en el núcleo paraventricular secretan GnRH ([Prieto-Gómez y Velázquez-Paniagua, 2002](#)).

Por lo tanto, proponemos que la información que proviene de la adrenal izquierda a las 13:00 h del diestro-1 está involucrada en la secreción preovulatoria de GnRH y que la actividad secretora de la adenohipófisis, así como su sensibilidad a la GnRH, y la sensibilidad de los ovarios a las gonadotropinas no se ven alteradas.

¿Cómo se podría explicar la restauración de la ovulación en aquellos animales con adrenalectomía izquierda en la etapa de diestro-1 con reemplazo de la señal hipofisaria?

Los resultados obtenidos muestran que tanto la hCG como la eCG restauran la ovulación. El hecho de que los reemplazos de la señal hipotalámica con GnRH e hipofisaria con LH en proestro restauraran la ovulación indica que los folículos con la capacidad de ovular están presentes al momento de recibir la señal exógena preovulatoria, y que la información que proviene de la glándula izquierda participa en la regulación de la secreción preovulatoria de gonadotropinas o en la respuesta de los folículos a éstas.

Los folículos que se ovulan en la mañana del estro en realidad comenzaron a crecer 19 días antes como miembros de un grupo más grande de folículos primarios en crecimiento (Levine, 2015). Existe evidencia de que la FSH desempeña un papel en la regulación del número de ovocitos destinados a ovular. Las altas concentraciones de FSH durante el proestro y estro estimulan el crecimiento de varios folículos antrales pequeños, los cuales serán seleccionados durante la mañana del diestro-1 para continuar con el proceso de ovulación. Aquellos folículos seleccionados continuarán creciendo y en respuesta a las concentraciones basales de FSH y LH adquieren una mayor capacidad para producir estrógenos y de responder al pico de preovulatorio de LH del siguiente ciclo (Hirshfiel y Midgley, 1978; Uilenbroek y Richards, 1979; Levine, 2015). Por lo que podemos suponer que los mecanismos neuroendocrinos que regulan la secreción basal de ambas hormonas gonadotropinas funcionan normalmente, permitiendo el crecimiento y posterior ovulación de estos folículos, cuando la señal preovulatoria se da correctamente.

Sin embargo, se ha mostrado que la inducción de la ovulación requiere de una dosis de LH más alta que la maduración de los ovocitos. En ratas adultas estimuladas con PMSG se ha observado que, aunque se expande el conjunto de folículos preovulatorios, la oleada de LH endógena parece incapaz de ovular

completamente estos folículos, por lo que se requiere una dosis de hCG más alta (Tain *et al.*, 2000). En animales con Adx-I en diestro-1, el reemplazo con hCG en la etapa de proestro, pudieron desarrollarse folículos preovulatorios que necesitaron de una dosis mayor de LH que estimule la ovulación.

Otra posible explicación, puede ser el aumento en la sensibilidad de los folículos preovulatorios a la LH. Se ha mostrado que, en folículos antrales grandes, LH/hCG y FSH estimula la expresión del receptor a LH en las células de la teca y la granulosa, y en éstas imita el papel de la FSH, ya que promueve el desarrollo folicular y la esteroidogénesis (Uilenbroek y Richards, 1979; Bogovich *et al.*, 1981).

Por otra parte, el hecho de que en animales con reemplazo de la señal hipofisaria con eCG se observa aumento en el porcentaje de animales ovulantes en comparación con el grupo con adrenalectomía, podría indicar que la falta de la adrenal izquierda en la etapa de diestro-1 resulta en disminución de la secreción de FSH, por lo que los agonistas de esta hormona pudieron estimular la formación de una cohorte mayor de folículos capaces de ovular que respondieron a la señal preovulatoria y que también aumentaron la concentración de estradiol. Mientras que, el reemplazo con hCG pudo estimular la aparición del receptor a LH en las células de la granulosa y en éstas imitar el papel de la FSH para estimular el desarrollo folicular y la esteroidogénesis.

¿Cómo se podría explicar la restauración de la ovulación en aquellos animales con adrenalectomía izquierda en la etapa de diestro-1 con reemplazo de la señal ovárica?

En animales con adrenalectomía izquierda y reemplazo de la señal ovárica, el número de ovocitos liberados fue similar al del grupo con operación simulada. Por lo que sugerimos que la adrenal izquierda participa en la regulación de la secreción de estradiol por parte del ovario.

Con base en estos resultados, sugerimos que la falta de la adrenal izquierda en diestro-1 conllevó a la disminución de estradiol, el cual tiene el papel de ser el desencadenante neural para estimular el aumento en la secreción preovulatoria de las gonadotropinas. Esta disminución pudo ser causada por 1) aumento de la concentración de glucocorticoides, los cuales pudieron actuar a nivel de ovario para inhibir la esteroidogénesis en los folículos, disminuyendo las concentraciones de estradiol y atenuando la secreción de GnRH por el hipotálamo, o 2) por disminución en las concentraciones preovulatorias de LH y FSH que inhibió la secreción de estradiol por parte de los folículos.

La secreción tónica de FSH es necesaria para estimular la secreción de estradiol ya que esta gonadotropina induce en las células de la granulosa la expresión de aromatasa; una enzima crítica responsable en la síntesis de estradiol a partir de andrógenos que se produce por las células de la teca en respuesta a la estimulación de LH. También, cabe señalar que se ha mostrado que este estradiol ovárico secretado en el diestro es necesario para activar el pico preovulatorio de LH en el proestro ([Levine, 2015](#)).

[Madrigal \(2009\)](#) mostró que al realizar adrenalectomías izquierdas a las 13:00 h en la etapa de diestro-2 existía disminución en la concentración de estradiol 24 horas después de la cirugía, durante el periodo crítico para la estimulación por estradiol del pico preovulatorio de GnRH, esto sin modificar la tasa de animales ovulantes, así como el número de ovocitos liberados.

Por lo anterior, se sugiere que la información que proviene de la adrenal izquierda a las 13:00 h del diestro-1 está involucrada en la regulación de la secreción preovulatoria de la GnRH por parte del hipotálamo, de la LH y la FSH por la hipófisis y de estradiol por los ovarios.

CONCLUSIONES

- La operación simulada realizada a las 13:00 h en cada etapa del ciclo estral, no altera los mecanismos neuroendocrinos que regulan la tasa de animales ovulantes y el número de ovocitos liberados.
- La operación simulada izquierda realizada a las 13:00 h en la etapa de diestro-1 modifica los mecanismos neuroendocrinos que regulan la duración del ciclo estral.
- A las 13:00 h en las etapas de diestro-2, proestro y estro, la adrenal *in situ* tiene la capacidad de compensar la función de ambas adrenales en el proceso de ovulación.
- La información que proviene de las glándulas adrenales a las 13:00 h en la etapa de diestro-1 participa de manera asimétrica en la ovulación.
- La información que proviene de la glándula adrenal izquierda a las 13:00 h en la etapa de diestro-1 participa de manera estimulante en la regulación del número de ovocitos destinados a ovular.
- La información que proviene de la adrenal izquierda a las 13:00 h del diestro-1 participa de manera estimulante en la regulación de la secreción preovulatoria de la GnRH por parte del hipotálamo, de la LH y la FSH por la hipófisis y de estradiol por los ovarios.

REFERENCIAS

Aguado, L. (2002). Role of the central and peripheral nervous system in the ovarian function. *Microscopy Research and Technique*, 59 (6), 462-473. doi: <https://doi.org/10.1002/jemt.10232>

Albertini, F. D. (2015). The mammalian oocyte. En T. Plant y A. Zelenznik (Ed.), *Physiology of Reproduction* (4 thed, Vo. 1, pp. 997-1021). Pittsburgh, USA: Academic Press.

Bahr, J., Kao, L., y Nalvandov, V. (1974). The Role of catecholamines and nerves in ovulation. *Biology of Reproduction* 10, 273-290. doi: [10.1095/biolreprod10.2.273](https://doi.org/10.1095/biolreprod10.2.273)

Baljet, B., y Drukker, J. (1979). The extrinsic innervation of the abdominal organs in the female rat. *Acta Anatomica* 104 (3), 243-267. doi: [10.1159/000145073](https://doi.org/10.1159/000145073).

Balwin, M. D. (1979). The effect of glucocorticoids on estrogen-dependent luteinizing hormone release in the ovariectomized rat and on gonadotropin secretion in the intact female rat. *Endocrinology*, 105 (1), 120-128. doi: [10.1210/endo-105-1-120](https://doi.org/10.1210/endo-105-1-120).

Barco, A. I., Flores, A., Chavira, R., Damián-Matsumura, P., Domínguez, R., Cruz, M. E. (2003). Asymmetric effects of acute hemiovariectomy on steroid hormone secretion by the *in situ* ovary. *Endocrine*, 21 (3), 209-215. doi: [10.1385/ENDO:21:3:209](https://doi.org/10.1385/ENDO:21:3:209).

Barrett, K. E., Barman, S. M., Boitano, S. y Brooks H. L. (2013). Médula y corteza suprarrenales. En K. E. Barrett. (Ed). *Fisiología Humana* (24 ed. pp. 337-360). México: McGraw-Hill interamericana.

Binder, A.K., Winuthayanon, W., y Hewitt, S.C. (2015). Neuroendocrine Control of the Ovarian Cycle of the Rat. En T. Plant, y A. Zelenznik (Ed.), *Physiology of Reproduction* (4 th ed, Vo. 1, pp. 1099-1193). Pittsburgh, USA: Academic Press.

Bogovich, K., Richards, J. S., y Reiccheater, L., E. (1981). Obligatory role of luteinizing hormone (LH) in the initiation of preovulatory follicular growth in the pregnant rat: specific effects of human chorionic gonadotropin and follicle-stimulating hormone on the LH receptors and steroidogenesis in theca, granulosa, and luteal cells. *Endocrinology*, 109 (3), 860-867. doi: [10.1210/endo-109-3-860](https://doi.org/10.1210/endo-109-3-860).

Briski, K. P., y Sylverster, P. W. (1990). Comparative effects of various stressors versus bioactive prolactin release in old and young male rats. *Neuroendocrinology*, 51 (6), 625-631. doi: [10.1159/000125402](https://doi.org/10.1159/000125402)

Burrola-Barraza, M. E. y González-Rodríguez, E. (2015). Efectos de los RNAm maternos sobre la maduración del ovocito y el desarrollo embrionario temprano en mamíferos. Revisión. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias*, 6 (1), 39-68.

Cahoreau, C., Klett, D. y Combarous Y. (2015). Structure–function relationships of glycoprotein hormones and their subunits' ancestors. *Frontiers in Endocrinology*, 6 (26), 1-14. doi: [10.3389/fendo.2015.00026](https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00026).

Chassagne, M. C., Descotes, J., Héritier-Pingeon, B., Forichon, A., Garnier, F. y Burnett. R. (2000). A comparison of the effects of repeated anesthesia with ether or isoflurane in rats. *Comparative Haematology International*, 10, 126-131. doi: <https://doi.org/10.1007/s005800070003>

Chrousos, G. P., Torpy, D. J., y Gold, P. W. (1998). Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Annals of Internal Medicine*, 129 (3), 229-240. doi: [10.7326/0003-4819-129-3-199808010-00012](https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-3-199808010-00012).

Contreras, G. G., Gutiérrez, E. M. I., Solís, A. V. E., Cruz, B. M. E., Silva, M. C. C., y Flores, R. A. (2019). Las glándulas adrenales a las 13:00 h de diestro-1 regulan la ovulación de la rata. LXII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, Querétaro.

Costoya J. A. y Arce V. (2005). Integración neuroendocrina. En F. J. A Tresguerres (Ed.), *Fisiología Humana* (3a ed., pp. 824-838). Madrid, España: McGraw-Hill interamericana.

Delaure G. A., Contesse V., Langlet S., Sicard F., Perraudin V., Lefebvre H., Kodjo M., Lebounrng F., Yon L., Gallo-Payet N. yVaudry H. (2001). Role of neurotransmitters and neuropeptides in the regulation of the adrenal cortex. *Review of Endocrine and Metabolism Disorders*, 2 (3), 253-267. doi: [10.1023/a:1011512415497](https://doi.org/10.1023/a:1011512415497).

Dallman, F. M., Engeland C. W. y Shinsako, J. (1976). Compensatory adrenal growth: a neurally mediated reflex. *American Journal of Physiology*, 231 (2), 408-414. doi: [10.1152/ajplegacy.1976.231.2.408](https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1976.231.2.408)

Desborough, J. P. (2000). The stress response to trauma and surgery. *The British Journal of Anaesthesia*, 85 (1), 109-117. doi: [10.1093/bja/85.1.109](https://doi.org/10.1093/bja/85.1.109)

De Silva, D. y Wijesiriwardena, B. (2007). The adrenal gland and their functions. *Ceylon Medical Journal*, 52 (3), 95-100. doi: [10.4038/cmj.v52i3.969](https://doi.org/10.4038/cmj.v52i3.969).

Domínguez, R., Chávez, R. y Cruz, M. E. (1991). La regulación del crecimiento y del desarrollo del folículo ovárico. En C. R. Domínguez. (Ed.), *Tópicos Selectos de Biología de la Reproducción* (pp. 163-193). México: Miguel Ángel Porrúa.

Domínguez, R., y Cruz-Morales S. E. (2011). The ovarian innervation participates in the regulation of ovarian functions. *Endocrinology & Metabolic Syndrome*, S: 4. doi: [10.1186/1477-7827-9-34](https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-34).

Dominguez, R., Morales L. y Cruz M. E. (2003). Ovarian asymmetry. *Annual Review of Biomedical Data Science*, 5, 95-104.

Edson, M. A., Nagaraja, A.K. y Matzuk, M. M. (2009). The mammalian ovary from genesis to revelation. *Endocrine Reviews*, 30 (6), 264-712. doi: [10.1210/er.2009-0012](https://doi.org/10.1210/er.2009-0012).

Ehrhart-Bornstein, M., Hinson, J. P., Bornstein, S. R., Scherbaum, W. A. y Vinson, G. P. (1998). Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocrine Reviews*, 19 (2), 101-143. doi: [10.1210/edrv.19.2.0326](https://doi.org/10.1210/edrv.19.2.0326)

Engeland, W. C., Siedenburg, F., Wilkinson C. W., Shinsako, J., y Dallman, M. F. (1980). Stimulus-induced corticotropin-releasing factor content and adrenocorticotropin release are augmented after unilateral adrenalectomy, independently of circulating corticosteroid levels. *Endocrinology*, 106 (5), 1410-1415. doi: [10.1210/endo-106-5-1410](https://doi.org/10.1210/endo-106-5-1410).

Engeland, W. C., Ennen, W. B., Elayaperumal, A., Durand, D.A., Levay-Young, B. K. (2005). Zone-specific cell proliferation during compensatory adrenal growth in rats. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 288 (2), 298-306. doi: [10.1152/ajpendo.00307.2004](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00307.2004)

Fernández, M. D., y Mangel, L. T. (1984). Esteroidogénesis. *Acta médica costarricense*, 26 (3), 144-149.

Flores, A., Gallegos, A. I., Velasco, J., Mendoza, F. M., Montiel, C., Everardo, P. M., Cruz M. E., y Domínguez, R. (2008). The acute effects of bilateral ovariectomy or adrenalectomy on progesterone, testosterone and estradiol serum levels depend on the surgical approach and the day of the estrous cycle when they are performed. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 6 (48), 1-7. doi: [10.1186/1477-7827-6-48](https://doi.org/10.1186/1477-7827-6-48)

Gálvez, A., Paredes, A., Fiedler, J. L., Venegas, M., y Lara, H. E. (1999). Effects of adrenalectomy on the stress-induced changes in ovarian sympathetic tone in the rat. *Endocrine*, 10 (2), 131-135. doi: [10.1385/endo:10:2:131](https://doi.org/10.1385/endo:10:2:131)

Gartner, O. L., y Hiatt L. J. (2014). *Atlas en color y texto de histología*. Madrid, España: Médica Panamericana.

Gerendai, I., y Halász, B. (1997). Neuroendocrine asymmetry. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 18, 354-381. doi: [10.1006/frne.1997.0154](https://doi.org/10.1006/frne.1997.0154)

Gerendai, I., Wiesel, O., Boldokoi, Z., y Toth E. I. (2007). The supraspinal innervation of the left adrenal is more intense than that of the right one. *Idégyogy Sz*, 60 (3-4), 159-161. PMID: [17451059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17451059/)

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

Greenwald, G. S., y Johnson, D. C. (1968). Gonadotropin requirements for the maintenance or pregnancy in the hypophysectomized rat. *Endocrinology*, 83 (5), 1052-1064. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-83-5-1052>

Gutiérrez, M. I., Silva, C. C., Benítez, D. P., Muñoz, C. J. C., y Flores, A. (2015). Las adrenales regulan la ovulación de manera asimétrica por la tarde del ciclo estral de la rata. XI Congreso de Investigación. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, México, D. F.

Gutiérrez, I., Silva, C., Martínez, N., Pimentel, M., Cortez, G., Hernández, J., Flores, A. (2018). ¿De qué manera participan las glándulas adrenales durante la fofofase del ciclo estral sobre el proceso ovulatorio? XLIII Reunión anual de la Academia de Investigación en Biología de la Reproducción (AIBIR). Puebla, Pue.

He, W., Li, X., Adekunbi, D., Liu, Y., Long, H., Wang, L., Qifeng, L., Yanping K. y O´Byrne, K. T. (2017). Hypotalamic effects of progesterone on regulation of the pulsatile and surge release of luteinising hormone in female rats. *Scientific reports*, 7(1): 8096. doi: [10.1038/s41598-017-08805-1](https://doi.org/10.1038/s41598-017-08805-1).

He, W., Li, X., Adekunbi, D., Liu, Y., Long, H., Wang, L., Qifeng, L., Yanping K. y O´Byrne, K. T. (2017). Hypotalamic effects of progesterone on regulation of the pulsatile and surge release of luteinising hormone in female rats. *Scientific Reports*, 7(1): 8096. doi: [10.1038/s41598-017-08805-1](https://doi.org/10.1038/s41598-017-08805-1).

Hirshfield, A., N., y Midgley A. R. (1978). The role of FSH in the selection of large ovarian follicles in the rat. *Biology of Reproduction*, 19 (3), 606-611.

Hoffman, L. B., Schorge, J. O., Schaffer, J., Halvorson, M., Bradshaw, D., y Cunningham, F. (2014). *Ginecología de Williams*. España: MCGRAW-HILL.

Hu, J., Zhang, Z., Shen, W. J., y Azhar, S. (2010). Cellular cholesterol delivery, intracellular processing and utilization for biosynthesis of steroid hormones. *Nutrition & Metabolism*, 7 (47), 2-25. doi: [10.1186/1743-7075-7-47](https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-47).

Ibáñez, L. T., y Potau, N. V. (2007). Ovario: estrógenos, gestágenos, andrógenos, globulina fijadora de hormonas sexuales, inhibinas y cariotipo. *Endocrinología y Nutrición*, 54 (3): 174-81.

Ibrahim, I.Y., Abdel-Hakim, S.M., Nzmy W.H., Saad A.H., y Ali, F.F. (2015). Effect of unilateral adrenalectomy on acute immobilization stress response in rats. *Endocrine Regulations*, 49 (4): 206-216. doi: [10.4149/endo_2015_04_206](https://doi.org/10.4149/endo_2015_04_206).

Jacobs, J. J., y Pepler, R. D. (1980). Adrenalectomy has a differential effect on the ovarian response of two strains of rat. *Journal of Endocrinology*, 87, 241-246. doi: [10.1677/joe.0.0870241](https://doi.org/10.1677/joe.0.0870241)

Kalantaridou, S. N., Makrigiannakis, A., Zoumakis, E., Chrousos, G. P. (2004). Stress and the female reproductive system. *Journal of Reproductive Immunology*, 62 (1-2), 61-68. doi: [10.1016/j.jri.2003.09.004](https://doi.org/10.1016/j.jri.2003.09.004).

Kalil, B., Leite, C. M., Carvalho-Lima, M., Anselmo-Franci, J. A. (2013). Role of sex steroids in progesterone and corticosterone response to acute stress in rats: sex differences. *Stress*, 16 (4), 452-460. doi: [10.3109/10253890.2013.777832](https://doi.org/10.3109/10253890.2013.777832)

Kim, J. M., Boone, D. L., Auyeung, A., y Tsang, B. K. (1998). Granulosa cell apoptosis induced at the penultimate stage of follicular development is associated with increased levels of fas and fas ligand in the rat ovary. *Biology of Reproduction*, 58 (5), 1170-1176. doi: [10.1095/biolreprod58.5.1170](https://doi.org/10.1095/biolreprod58.5.1170)

Klein, C. M., y Burden, H. W. (1988). Anatomical localization of afferent and postganglionic sympathetic neurons innervating the rat ovary. *Neuroscience Letteres*, 85(2), 217-222. doi: [10.1016/0304-3940\(88\)90354-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(88)90354-0)

Kleitman, N., y Holzwarth, M. A. (1985). Compensatory adrenal cortical growth is inhibited by sympathectomy. *The American Journal of Physiology*, 248 (2 pt 1), 261-263. doi: [10.1152/ajpendo.1985.248.2.E261](https://doi.org/10.1152/ajpendo.1985.248.2.E261)

Lacoste, C. R., Clemenson, A., Lima, S., Lecointre, R., Peoc'h, M., Chene, G. (2013). Tubo-ovarian dysplasia in relationship with ovulation induction in rats. *Fertility and Sterility*, 99(6), 1768-1773. doi: [10.1016/j.fertnstert.2013.01.127](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.127)

Lara, H. E., Dorfman, M., Venegas, M., Luza, S. M., Luna, S. L., Mayerhofer A., Guimares, M. A, Rosa, A. A. M., y Ramírez, V. D. (2002). Changes in sympathetic nerve activity of the mammalian ovary during a normal estrous cycle and in polycystic ovary syndrome: studies on Norepinephrine Release. *Microscopy Research and Technique*. 59, 495-502. doi: <https://doi.org/10.1002/jemt.10229>

Lawrence, I. E., y Burden, H. W. (1980). The origin of the extrinsic adrenergic innervation to the rat ovary. *Anatomical Record*, 196(1): 51-59. [doi:10.1002/ar.1091960106](https://doi.org/10.1002/ar.1091960106)

Levine, E. J. (2015). Neuroendocrine Control of the Ovarian Cycle of the Rat. En T. Plant, y A. Zelenznik (Ed.), *Physiology of Reproduction* (4 th ed, Vo. 1, pp. 1199-1257). Pittsburgh, USA: Academic Press.

Linares, S. A., Flores, A., Gutiérrez, M. (2019) La laparotomía bajo anestesia con isoflurano a las 15:00 h en cada etapa del ciclo estral de la rata no altera los mecanismos neuroendocrinos que regulan la ovulación. *XXIII Foro de investigación escolar en biología*. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.

Linares, S. A. S., Flores, R. A., y Gutiérrez, E. M. I., (2019) La laparotomía bajo anestesia con isoflurano a las 15:00 h en cada etapa del ciclo estral de la rata no altera los mecanismos neuroendocrinos que regulan la ovulación. *XXIII Foro de Investigación Escolar en Biología*. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, México.

López-Calderón, B. A. (2005). Glándulas suprarrenales. En: Tresguerres, F. J. A (Ed). *Fisiología Humana* (pp. 913-931). Madrid, España: McGraw-Hill Interamericana.

Madrigal, V. G. (2009). *Efectos de la ovariectomía o la adrenalectomía en el día del diestro-2 sobre la ovulación la concentración sérica de progesterona y 17 β -estradiol* (tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, México.

Malendowicz, L. K., Guidolin, D., Trejter, M., Rucinski, M., Porzionato, A., Caro, R., Nowak, M. (2009). Neuromedin-U inhibits unilateral adrenalectomy-induced compensatory adrenal growth in the rat. *Peptides*, 30 (5), 935-939. [doi: 0.1016/j.peptides.2009.01.014](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2009.01.014).

Mandl, A. M. (1954). The sensitivity of adrenalectomized rats to gonadotropins. *Journal of Endocrinology*, 11 (4), 359-376. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.0110359>

McGee, E. A., Aaron, J., y Hsueh, W. (2000). Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrine Reviews*, 21(2), 200-214. doi: [10.1210/edrv.21.2.0394](https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0394)

Meana, J. J., y García-Sevilla, J. A. (1997) Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos. En J. Florez. (Ed.), *Farmacología Humana* (pp. 235-260). Barcelona, España: MASSON.

Miller, M. A., y Lavell, L. C. (1979). Hormonas. En M. A. Miller. (Ed.) *Manual de Anatomía y Fisiología* (pp. 656-679). México: Prensa Médica Mexicana.

Nakayama, T., Imai, S., Soma, M., Izumi, Y., y Kanmatsuse, K. (1993). Compensatory adrenal growth and steroidogenesis after unilateral adrenalectomy. *Endocrine Journal*, 40 (5), 523-527. doi [10.1507/endocrj.40.523](https://doi.org/10.1507/endocrj.40.523)

Nequin, L. G. Alvarez, J., y Schwartz, N. B. (1979). Measurement of serum steroid and gonadotropin levels and uterine and ovarian variables throughout 4 day and 5-day estrous cycles in the rat. *Biology of Reproduction*, 20: 659-670. doi: [10.1095/biolreprod20.3.659](https://doi.org/10.1095/biolreprod20.3.659)

Ogle, T. F. (1977). Modification of serum luteinizing hormone and prolactin concentrations by corticotropin and adrenalectomy in ovariectomized rats. *Endocrinology*, 101 (2), 494-497. doi: [10.1210/endo-101-2-494](https://doi.org/10.1210/endo-101-2-494)

Palermo, R. (2007). Differential actions of FSH and LH during folliculogenesis. *Reproductive BioMedicine Online*, 15 (3), 326-337. doi: [10.1016/s1472-6483\(10\)60347-1](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60347-1)

Parker, T. L., Kesse, W. K., Mohamed, A. A., y Afework, M. (1993). The innervation of the mammalian adrenal gland. *Journal of Anatomy*, 183 (2), 265-276.

PMID: [8300416](#)

Peralta, D., y Nicolás, V. (2013). Foliculogénesis: camino hacia la sobrevivencia o muerte celular. *Revista de Educación Bioquímica*, 32 (4), 128-136.

Peppler, R. D., y Jacobs, J. J (1976). The effect of adrenalectomy on ovulation and follicular development in the rat. *Biology of Reproduction*, 15, 173-178. doi:

[10.1095/biolreprod15.2.173](#)

Petraglia, F., Sutton, S., Vale, W., y Plotsky, P. (1987). Corticotropin-Releasing Factor Decreases Plasma Luteinizing Hormone Levels in Female Rats by Inhibiting Gonadotropin-Releasing Hormone Release into Hypophysial-Portal Circulation. *Endocrinology*, 120 (3), 1083-1088. doi: [10.1210/endo-120-3-1083](#)

Pimentel, K. (2011). *La participación de las glándulas adrenales en cada etapa del ciclo estral de la rata adulta sobre la ovulación* (tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, México.

Prieto-Gómez, B., y Velázquez-Paniagua, M. (2002). Fisiología de la reproducción: hormona liberadora de gonadotrofinas. *Revista Facultad de Medicina UNAM*, 45 (6), 252-257.

Plotsky, P. M., Owens, M. J., y Nemeroff, C. B. (1998). Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatric Clinics of North America*, 21 (2), 239-307. doi: [10.1016/s0193-953x\(05\)70006-x](#)

Potau, V. N., Carreño, A. P. (2007) Gonadotropinas (LH y FSH) y corticotropina (ACTH). *Endocrinología y Nutrición*, 54 (2), 109-117

Ramírez, J. A. S., Gutiérrez, N. A. P., Gutiérrez, M. I. E., Domínguez, R. C., y Flores, A. R. (2019). Efectos del movimiento de las vísceras abdominales sobre la ovulación. XV Congreso de investigación. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, México, CDMX.

Ramírez, J. A., Gutiérrez, M. I., Domínguez, R., y Flores, A. (2019). Efectos del movimiento de las vísceras abdominales sobre la ovulación. XV Congreso de investigación. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, México, CDMX.

Rajabi, M. T. M., Shojaiana, R., Tabatabaee, A. y Ali, A. A. (2008). Effects of peritoneal exposure to povidone iodine, heparin and saline in post-surgical adhesion in rats. *Journal of Research in Medical Sciencies*, 13 (3), 135-140.

Rao, I. M., y Mahesh, V. B. (1986). Role of progesterone in the modulation of preovulatory surge of gonadotropins and ovulation in the pregnant mare's serum gonadotropin-primed inmadure rat and the adult rat. *Biology of Reproduction*, 35, 1154-1161. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod35.5.1154>

Richards, S.J., y Liu, Z. (2015). Ovulation. En T. Plant y A. Zelenznik (Ed.), *Physiology of Reproduction* (4 th ed, Vo. 1, pp. 997-1021). Pittsburgh, USA: Academic Press.

Rivier, C., y Vale, W., (1984). Influence of corticotropin-releasing factor on reproductive functions in the rat. *Endocrinology*, 114 (3), 914-921. doi: [10.1210/endo-114-3-914](https://doi.org/10.1210/endo-114-3-914)

Rosales, A. M. T., y Guzmán, S. A. (2008). Apoptosis en la atresia folicular y la regresión del cuerpo lúteo. Revisión. *Técnica Pecuaria en México*, 46(2), 159-182.

Rosol, T. J., Yarrington, J. T., Latendresse, J., y Capen, C. C. (2001). Adrenal gland: structure, function, and mechanisms of toxicity. *Toxicologic Pathology*, 29 (1), 41-48. doi: [10.1080/019262301301418847](https://doi.org/10.1080/019262301301418847)

Ross, H. M. y Pawlina, W. (2008). *Histología: texto y atlas a color con biología celular y molecular* (5ª ed.) Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.

Russell, D., y Robker, R. L. (2007). Molecular mechanisms of ovulation: coordination through the cumulus complex. *Human Reproduction Update*, 13 (3), 289-312. doi: [10.1093/humupd/dml062](https://doi.org/10.1093/humupd/dml062)

Scheller, M., Bufler, J., Schneck, H., Franke, C. (1997). Isoflurane and Sevoflurane Interact with the Nicotinic Acetylcholine Receptor Channels in Micromolar Concentrations. *Anesthesiology*, 86, 118-127. doi:[10.1097/00000542-199701000-00016](https://doi.org/10.1097/00000542-199701000-00016)

Schoonmaker, J. N., y Erickson, G. F. (1983). Glucocorticoid modulation of follicle-stimulating hormone-mediated granulosa cell differentiation. *Endocrinology*, 113 (4), 1356-1363. doi: [10.1210/endo-113-4-1356](https://doi.org/10.1210/endo-113-4-1356)

Schreiber, J. R., Nakamura, K., y Erickson, G. F. (1982). Rat ovary glucocorticoid receptor: identification and characterization. *Steroids*, 39 (5), 569-584. doi: [10.1016/0039-128x\(82\)90057-5](https://doi.org/10.1016/0039-128x(82)90057-5).

Shaikh, A. A., y Shaikh, S. A. (1975). Adrenal and ovarian steroid secretion in the rat estrous cycle temporally related to gonadotropins and steroid levels found in peripheral plasma. *Endocrinology*, 96(1), 37-44. doi: [10.1210/endo-96-1-37](https://doi.org/10.1210/endo-96-1-37)

Silverthorn, U. D., Johnson, R. B., Ober, W. C. y Garrison, W. C. (2015). *Fisiología humana: un enfoque integrado*. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.

Sinatra, S. R., Jahr, S. J., y Watkins-Pitchford, M. J. (2011). The Essence of Analgesia and Analgesics. Cambridge University Press

Smith, M. S., Freeman, M. E., y Neill, J. D. (1975). The control of progesterone secretion during the Estrous cycle and early pseudopregnancy in the rat: prolactin, gonadotropin and steroid levels associated with rescue of the Corpus Luteum of pseudopregnancy. *Endocrinology*, 95(1), 219-226. doi: [10.1210/endo-96-1-219](https://doi.org/10.1210/endo-96-1-219)

Smith, M. S., y Vale, W. W. (2006). The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8 (4), 383-395. PMID: [17290797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17290797/)

Solís, A. V. E. (2020). *Las glándulas adrenales a las 13:00 h en las etapas de estro y diestro-1 participan de manera diferencial en la ovulación.* (Servicio social). Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, México.

Stocco, C., Telleria, C., y Gibori, G. (2007). The molecular control of corpus Luteum formation, function, and regression. *Endocrine Reviews*, 28(1), 117-149. doi: [10.1210/er.2006-0022](https://doi.org/10.1210/er.2006-0022)

Suter, D. E., y Schwartz, N. B., (1985). Effects of glucocorticoids on secretion of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone by female rat pituitary cells *in vitro*. *Endocrinology*, 117 (3), 849-854. doi: [10.1210/endo-117-3-849](https://doi.org/10.1210/endo-117-3-849)

Tain, C. F., Goh, V. H. H, Ng, S.C. (2000). Effects of hyperstimulation with gonadotrophins and age of females on oocytes and their metaphase II status in rats. *Molecular Reproduction and Development*, 55(1): 104-108. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2795\(200001\)55:1<104::AID-MRD14>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2795(200001)55:1<104::AID-MRD14>3.0.CO;2-J)

Tanaka, K., Matsugami, T., Chiba, T. (2002). The origin of sensory innervation of the peritoneum in the rat. *Anatomy and Embryology*, 205 (4), 307-313. doi: [10.1007/s00429-002-0254-9](https://doi.org/10.1007/s00429-002-0254-9)

Tetsuka, M. (2007). Actions of glucocorticoid and their regulatory mechanisms in the ovary. *Animal Science Journal*, 78, 112-120. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1740-0929.2007.00414.x>

Torner, L., y Neumann, I., D. (2002). The brain prolactin system: involvement in stress response adaptations in lactation. *Stress*, 5 (4), 249-257. doi: [10.1080/1025389021000048638](https://doi.org/10.1080/1025389021000048638)

Tortora, G. J., y Derrickson, B. (2000). *Fundamentos de Anatomía y Fisiología*. México: Médica Panamericana.

Tóth, I.E., Wiesel, O., Tóth, D. E., Boldogkoi, Z., Halász, B., Gerendai, I. (2008). Transneuronal retrograde viral labeling in the brain stem and hypothalamus is more intense from the left than from the right adrenal gland. *Microscopy Research and Technique*, 71 (7), 503-509. doi: [10.1002/jemt.20578](https://doi.org/10.1002/jemt.20578).

Tóth, I.E., Banczerowski, P., Boldogkoi, Z., Tóth, J. S., Szabó, A., Halász, B., Gerendai, I. (2008b). Cerebral neurons involved in the innervation of both the adrenal gland and the ovary: a double viral tracing study. *Brain Research Bulletin*, 77 (5): 306-311. doi: [10.1016/j.brainresbull.2008.08.022](https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.08.022).

Tresguerres, F. J. A, y Castillo, C. (2005) Fisiología del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. En F. J. A. Tresguerres. (Ed.), *Fisiología humana* (pp. 1007-1023). Madrid, España: McGraw-Hill interamericana.

Uchida, S., y Kagitani, F. (2015). Autonomic nervous regulation of ovarian function by noxious somatic afferent stimulation. *Journal of Physiological Sciences*, 65 (1), 1-9. PMID: [24966153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24966153/)

Ulienbroek, J. TH. J., y Richards, J. S. (1979). Ovarian follicular development during the rat estrous cycle: gonadotropin receptors and follicular responsiveness. *Biology of Reproduction*, 20 (5), 1159-1165. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod20.5.1159>

Ulrich-Lai, Y. M., Marek, D. J., y Engeland, W. C. (2002). Capsaicin-sensitive adrenal sensory fibers participate in compensatory adrenal growth in rats. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 283 (4), 877-884. doi: [10.1152/ajpregu.00266.2002](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00266.2002).

Velasco, J. (2007). *Efectos agudos de la sección del nervio ovárico superior en el día del proestro en ratas con ovariectomía, adrenalectomía o ambas, sobre la ovulación y la secreción de progesterona y 17β-estradiol* (tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, México.

Weihua, Z., Ekma, J., Almkvist, A., Saji, S., Wang, L., Warner, M., Gustafsson, J., Involvement of androgen receptor in 17beta-estradiol-induced cell proliferation in rat uterus. (2002). *Biology of Reproduction*, 67 (2), 616-623. doi: [10.1095/biolreprod67.2.616](https://doi.org/10.1095/biolreprod67.2.616)

Westwood, F. R. (2008). The female rat reproductive cycle: A practical histological guide to staging. *Toxicologic Pathology*, 36 (3), 375-384. doi: [10.1177/0192623308315665](https://doi.org/10.1177/0192623308315665)

Whirledge, S., y Cidlowski, J. A. (2010). Glucocorticoids, stress and fertility. *Minerva Endocrinologica*, 35 (2), 109-125. PMID: [PMCID: PMC3547681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20111111/)

Whirledge, S., y Cidlowski, J. A. (2017). Glucocorticoids and reproduction: traffic control on the road to reproduction. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 8 (6), 399-415. doi: [10.1016/j.tem.2017.02.005](https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.02.005)

Yao, H. C., y Bahr, J.M. (1999). Ovary, overview. En T. Plant, y A. Zelenznik (Ed.), *Physiology of Reproduction* (4 th ed, Vo. 1, pp. 590-593). Pittsburgh, USA: Academic Press.



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA
DE MÉXICO



Constancia

Que otorga la
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES ZARAGOZA
a través de la Unidad de
Formación Integral

A Viridiana Estefany Solís Ayala, Mónica Ingrid
Gutiérrez Estrada, Gabriela Contreras González,
María Esther Cruz Beltrán y Angélica Flores Ramírez

Por su participación en modalidad de **Cartel** con el trabajo
titulado: *“La glándula adrenal izquierda a las 13:00 h del
diestro-1 regula de manera estimulante la ovulación del ovario
derecho”*, en el marco del **XXIV Foro de Investigación Escolar
en Biología**; organizado por la Carrera de Biología, el día 9 de
agosto del año en curso.

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”
Ciudad de México, 20 de septiembre de 2019.



Dr. Vicente Jesús Hernández Abad
Director



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA
DE MÉXICO



Constancia

Que otorga la
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES ZARAGOZA
a través de la Unidad de
Formación Integral

A Viridiana Estefany Solís Ayala, Mónica Ingrid Gutiérrez Estrada, Gabriela Contreras González, Eduardo Martínez García y Angélica Flores Ramírez

Por su participación en modalidad de **Cartel** con el trabajo titulado: “*¿La GnRH restaura la ovulación en animales con adrenalectomía izquierda a las 13:00 h del diestro-1?*”, en el marco del **XXV Foro de Investigación Escolar**; organizado por la Carrera de Biología, el día 31 de enero del año en curso.

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Ciudad de México, 4 de febrero del 2020.

Dr. Vicente Jesús Hernández Abad

Director