



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"**

CARRERA DE BIOLOGÍA

**"EFECTO DE LA OVARIECTOMÍA UNILATERAL REALIZADA EN LA RATA
JUVENIL, SOBRE LA CONCENTRACIÓN DE HORMONAS ESTEROIDES Y LA
RESPUESTA COMPENSADORA DEL OVARIO EN LA RATA CON
SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO".**

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

JULIETA AZUCENA ESPINOZA MORENO

DIRECTORA DE TESIS: DRA. LETICIA MORALES LEDESMA



MÉXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DE 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
“ZARAGOZA”

CARRERA DE BIOLOGÍA

“EFECTO DE LA OVARIECTOMÍA UNILATERAL REALIZADA EN LA RATA JUVENIL, SOBRE LA CONCENTRACIÓN DE HORMONAS ESTEROIDES Y LA RESPUESTA COMPENSADORA DEL OVARIO EN LA RATA CON SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO”.

Tesis presentada por:

JULIETA AZUCENA ESPINOZA MORENO

DIRECTORA DE TESIS: DRA. LETICIA MORALES LEDESMA

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

Cuando amas lo que eres, no hay cosa inconquistable ni inalcanzable. Cuando realmente te amas a ti mismo, vives solamente en la luz de tu propia risa y viajas solamente por el camino de la alegría. Cuando el amor abunda dentro de tu maravilloso ser, el mundo, con todos sus desagradados, se convierte en algo hermoso, y la vida se llena de sentido y de alegría.

—Ramtha.

A mis padres Guadalupe y Benito, por su amor infinito e incondicional, por la dicha de tenerlos siempre a mi lado y brindarme tanta confianza y la libertad de tomar mis propias decisiones. Los quiero con todo toda el alma y siempre los llevo conmigo en mis pensamientos, pero sobre todo en mi corazón.

“En un estado de alegría exuberante, estás en paz con todo lo que tú eres. Cuando gozas de la vida, no puedes sentirte rencoroso o inseguro, atemorizado, enfadado o carente de nada. En un estado de gozo estas satisfecho y completo, y la vida, la sabiduría y la creatividad fluyen como un poderoso río dentro de tu ser. En un estado de gozo, tu inspiración llega hasta lo más alto de la grandeza y lo más profundo del sentimiento”

—Ramtha.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, la esencia ilimitada y suprema del ser, la fuerza vital, que lo es todo y que me ha dado singularidad y voluntad libre para soñar, imaginar, pensar, amar, confiar, así como el impresionante poder de realizar todo lo que deseo y con lo que sueño. Este es uno de ellos.

A la Dra. Leticia Morales Ledesma por la infinita paciencia que me brindó durante la realización de esta tesis, por su amistad, apoyo, cariño, confianza, consejos y por compartir sus conocimientos y experiencias.

A los miembros del jurado:

Dra. María Esther Cruz Beltrán

Dra. Leticia Morales Ledesma

Dra. Patricia Rosas Saucedo

M. en B. E. Enrique Mendieta Márquez

M. en IBSH. Angélica Flores Ramírez

Por el tiempo invertido en la revisión de esta tesis y enriquecerla con sus observaciones y comentarios.

A cada uno de mis compañeros y amigos del laboratorio: Deyra, Eli, Vero, Gabby, Rosa, Cipactli, Adriana, Juanito, Ricardo, Dan, Roció, Tzayaka, Ivan, Iosif y en especial a Denisse y Andrea por su apoyo en la parte experimental, pero sobre todo por su amistad.

A María Luisa Illesca Vera, por su colaboración en la realización de los cortes histológicos.

Al Dr. Roberto Chávira y al Dr. Mario Cárdenas por su colaboración en las mediciones de las concentraciones hormonales.

A la Dra. Adriana Altamirano, al Dr. Román Hernández y al personal técnico del Bioterio de la FES-Zaragoza, por haberme proporcionado los animalitos para la realización de esta tesis.

DEDICATORIAS

A mis padres Guadalupe y Benito, por darme la vida, por todos los cuidados, por el amor y la confianza que me han brindado desde pequeña y a la fecha. Todos los recuerdos felices que tengo de mi infancia son gracias a Ustedes que siempre estuvieron junto a mí. Este logro, es en gran parte de Ustedes. Los quiero mucho.

A mi Mamy.

Mamy, sabes que te quiero mucho, que eres parte muy importante en mi vida, un ejemplo de amor, ternura, comprensión, gracias por todos los sacrificios que hiciste para que hoy pudiera estar aquí.

A mi Papy.

Papy, te quiero mucho, recuerdas cuando era pequeña y me decías, “ponte hacer la tarea”, recuerdo que siempre estabas pendiente de mis calificaciones, quizá si no hubiera sido de esa manera hoy no estaría dando este paso. Gracias por estar todas tus enseñanzas.

A mi Abuelita.

Abue, gracias por todos los cuidados que me diste, prácticamente estuve a tu lado toda mi infancia, tal vez no te lo digo muy seguido pero te quiero mucho y te agradezco todo lo que has hecho por mí.

A Roush.

Gracias por ser más que mi tía, como una hermana, como una amiga con la que he vivido y compartido muchas etapas en mi vida, con la que he podido sincerarme, platicar con mucha confianza, mi compañera de juegos. Te quiero mucho.

DEDICATORIAS

A Guadalupe Franco y Sergio de la Rosa.

Recuerdo que desde que los conocí sentí gran aprecio por Ustedes y en muy poco tiempo ese aprecio se convirtió en cariño. A pesar que ahora están tan lejos los considero parte importante en mi vida y sé que si estuvieran aquí compartirían conmigo este logro. Gracias por todos sus consejos, por estar tan pendiente de mí, por su cariño, confianza y por hacerme sentir como un miembro más de su familia. Los quiero mucho. Espero verlos muy pronto.

A Chiky.

Por los momentos compartidos, porque nuestra amistad perdure a lo largo del tiempo. Gracias por los consejos, por apoyarme, por escucharme cuando más lo necesito y por considerarme de tu familia, muchas personas no entenderán esto, porque no es común, pero ahora es de esta manera y en ti veo más que a un amigo, un hermano, en quien sé que puedo confiar. Gracias Chiriky. Sabes que te quiero.

A la Dra. Lety.

Por todas las enseñanzas, pero sobre todo por su amistad, por sus consejos, apoyo y comprensión en los momentos difíciles. Por hacer de la convivencia en el laboratorio algo que se disfruta, como un hogar. Admiro su dedicación al laboratorio y su entrega a la investigación.

A la Dra. Paty Rosas.

Por su amistad, por sus consejos, apoyo y solidaridad. Gracias por siempre mostrarnos una sonrisa, por las aventuras que hemos compartido, por la ayuda que me brindó cuando más la necesite.

A Andy.

Amiga, gracias por todo tu apoyo, por estar cuando más te necesito, por la confianza que me has brindado. Sabes que te quiero mucho, que te tengo mucha confianza y pues aquí vamos, veras que nuestros sueños se cumplen.

DEDICATORIAS

A Denisse.

Amiga, como te extraño, gracias por la confianza, por tu amistad, por todos tus consejos, por el cariño y las experiencias que vivimos juntas.

A Juanito.

Juanito, gracias por tu amistad, por el apoyo que me has brindado desde que nos conocimos, por mantenerme al pendiente del laboratorio.

A Cipactli.

Porque en este poco tiempo que he convivido contigo me has demostrado que eres una amiga en la que puedo confiar, tus palabras me demuestran madurez. Gracias por tu amistad Clau.

A Martha Piedras.

Maestra Martha un muy especial agradecimiento para Usted, porque he recibido un apoyo muy especial e invaluable de parte suya, Tiempo, el tiempo que me brindo y con el que me fue posible cumplir esta meta, siempre se lo agradeceré. También quiero agradecerle por la confianza que me ha tenido y por brindarme su amistad, eso es algo que no se puede pagar con nada, más que correspondiendo de la misma forma. Gracias.

A mis compañeros de la secundaria 313 t. v., Minerva, Maribel, Emma, Ernesto, Elda, Isaac, al Subdirector Rafael y al Maestro Mario Castillo Pastrana, por el apoyo que siempre me brindaron en lo que corresponde a mi trabajo, para que pudiera terminar esta tesis. Gracias.

ÍNDICE

	PÁGINAS
ABREVIATURAS	i
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MARCO TEÓRICO	5
DESARROLLO PREPUBERAL DE LA RATA HEMBRA.....	5
CICLO ESTRAL.....	7
OVARIO.....	8
DESARROLLO FOLICULAR.....	12
ATRESIA FOLICULAR.....	13
CUERPO LÚTEO.....	14
OVULACIÓN.....	15
HORMONAS OVÁRICAS.....	16
ASIMETRÍAS MORFOLÓGICAS Y FUNCIONALES EN EL OVARIO Y TESTÍCULO.....	19
EFECTOS ASIMÉTRICOS DE LA OVARIECTOMÍA UNILATERAL.....	20
PARTICIPACIÓN DE LA INNERVACIÓN EXTRÍNSECA EN LAS FUNCIONES REPRODUCTIVAS DE LA RATA CON OVARIECTOMÍA UNILATERAL.....	21
EL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO (SOPQ).....	22
PROPIEDADES DEL VALERATO DE ESTRADIOL.....	23

	PÁGINAS
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
HIPÓTESIS.....	25
OBJETIVO GENERAL.....	26
OBJETIVOS PARTICULARES.....	26
MATERIALES Y MÉTODOS.....	27
TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS.....	28
MONITOREO DE LA APERTURA VAGINAL Y CICLO ESTRAL.....	28
PROCEDIMIENTO DE LA AUTOPSIA.....	29
CUANTIFICACIÓN HORMONAL POR RIA.....	29
CÁLCULO DE LA TASA DE ANIMALES OVULANTES (TAO) Y RESPUESTA COMPENSADORA DEL OVARIO.....	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	31
RESULTADOS	32
EFFECTOS DE LA OVARIECTOMÍA UNILATERAL EN LA RATA TRATADA CON VEHÍCULO Y VALERATO DE ESTRADIOL SOBRE:	
INICIO DE LA PUBERTAD	32
RESPUESTA OVULATORIA.....	36
PESO RELATIVO DE LOS ÓRGANOS.....	41
HORMONAS ESTEROIDES.....	49
PROGESTERONA.....	49
TESTOSTERONA.....	53
ESTRADIOL.....	54
GONADOTROPINAS.....	58
LH.....	58

	PÁGINAS
FSH.....	62
RESPUESTA COMPENSADORA OVÁRICA.....	66
PORCENTAJE DE OVULACIÓN COMPENSADORA DEL OVARIO.....	66
PORCENTAJE DE HIPERTROFIA COMPENSADORA DEL OVARIO.....	67
DISCUSIÓN.....	68
CONCLUSIONES.....	74
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75

RESUMEN

El síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) es el desorden endocrino-metabólico más común que afecta del 6 al 10% de mujeres en edad reproductiva y es la causa más común de infertilidad femenina (representa aproximadamente del 50 al 60% de los casos). En la mujer, las características más comunes del síndrome son irregularidad en los ciclos menstruales, hiperandrogenismo, presencia de ovarios poliquísticos, anovulación y frecuentemente obesidad.

En condiciones experimentales podemos inducir el SOPQ mediante la administración de Valerato de Estradiol (VE), estrógeno de larga actividad, que induce la formación de quistes foliculares, ausencia de ovulación, así como alteración en la concentración de hormonas ováricas y gonadotropinas.

En el presente estudio se analizó en la rata con SOPQ si la caída en la concentración sérica de estrógenos, resultado de la ovariectomía unilateral, restablece las funciones ováricas por el ovario remanente. Para ello, a ratas hembra de la cepa CII-ZV de 10 días de vida se les administró por vía intraperitoneal 2.0 mg de VE, catorce días después (24 días de edad), grupos de ratas fueron ovariectomizadas del lado izquierdo (OUL-I) o derecho (OUL-D), o se realizó una operación simulada izquierda (OSI) o derecha (OSD). Como grupos de comparación se utilizaron animales intactos (TA) o inyectados con vehículo (VH). Todos los animales fueron sacrificados por decapitación a los 90 días de edad, en el día del estro.

La administración de una dosis de VE resultó en el bloqueo de la ovulación en la etapa adulta. En comparación con las hembras tratadas con el VH, en los animales tratados con VE se observó adelanto en el inicio de la pubertad (**18.0 ± 0.3 vs. 35.7 ± 0.5 p<0.05**) y en la etapa adulta aumentó la concentración de E₂ (**148.5 ± 10.4 vs. 85.2 ± 5.5 p<0.05**), disminuyó la de LH (**0.35 ± 0.05 vs. 0.55 ± 0.07 p<0.05**) y FSH (**3.1 ± 0.3 vs. 10.4 ± 0.9 p<0.05**).

En el animal con SOPQ la ovariectomía unilateral (izquierda o derecha) no normalizó la edad promedio en que la rata hembra inicia la pubertad y la respuesta ovulatoria del ovario remanente. En comparación con los animales tratados únicamente con el VE, en el grupo con el síndrome y sometidos a la OUL-D aumentó la concentración de E₂ (**190.4 ± 13.8 vs. 148.5 ± 10.41 p<0.05**). Los animales con el síndrome y sometidos a la OUL-I presentaron un decremento en la concentración sérica de LH (**0.18 ± 0.02 vs. 0.35 ± 0.05 p<0.05**), mientras que la FSH fue similar a la que presentaron las hembras con el síndrome y ambas gónadas.

En los animales sin el síndrome, el fenómeno de ovulación e hipertrofia compensadora fue semejante y no dependen del ovario extirpado, en tanto que en los animales con el síndrome el porcentaje de hipertrofia compensadora es mayor cuando el ovario remanente es el derecho.

Con los resultados anteriores sugerimos que en la hembra con SOPQ la ovariectomía unilateral no fue capaz de restablecer las funciones ováricas, dado que se desencadena la respuesta compensadora del ovario, que hace que el animal tenga un comportamiento semejante al animal con la patología pero que conserva sus dos ovarios intactos.

INTRODUCCIÓN

Tanto en la pubertad como en la vida adulta de las hembras y los machos, los ejes reproductivos están regulados por mecanismos neuroendócrinos diseñados para promover el proceso integral de la gametogénesis y el patrón fisiológico de secreción de las hormonas sexuales correspondientes (Reyes y Chavarría, 1998).

En la mujer, existen patologías asociadas con el funcionamiento del sistema hipotálamo-hipófisis-ovario, tal es el caso del síndrome del ovario poliquístico (SOPQ), del cual se conoce poco sobre los factores primarios que lo originan.

En la rata hembra puede inducirse este síndrome mediante la administración de valerato de estradiol (VE), el cual desarrolla características semejantes a las que presenta la mujer con el SOPQ, como son: anovulación, formación de quistes foliculares, aciclicidad, alteración en la concentración de gonadotropinas, hiperandrogenismo, así como altas concentraciones de estrógenos.

Se ha sugerido que el origen del SOPQ se debe a un aumento en la concentración de estrógenos circulantes, la cual estaría afectando en el hipotálamo y la hipófisis la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y de gonadotropinas respectivamente.

El grupo de Farookhi (1985) observó que cuando se induce en la rata adulta el SOPQ y se le somete a la eliminación de una gónada, el ciclo estral se restablece y en el ovario se observan cuerpos lúteos (CL), lo cual fue señal de que en estos animales se había restablecido la respuesta ovulatoria.

Previamente se ha mostrado que es importante la edad en que se establecen los modelos de estudio (Rosas, 2006) y que la respuesta fisiológica varía dependiendo de la edad en que se someta a los animales a los procedimientos farmacológicos o quirúrgicos.

Por ello en el presente estudio se analizó si en la rata hembra tratada con VE en la etapa infantil y sometida a la ovariectomía unilateral (izquierda o derecha) en la etapa juvenil, se restablecían las funciones del ovario remanente en la etapa adulta.

MARCO TEÓRICO

Desarrollo prepuberal de la rata hembra

La rata nace en un estado de inmadurez equivalente a los 150 días de gestación del humano (Ojeda y col., 1980). En este momento, tanto en la rata como en el humano, se produce la diferenciación sexual del encéfalo por la presencia o ausencia de la testosterona secretada por los testículos (Dorner, 1980).

En la rata hembra la manifestación puberal ocurre aproximadamente entre los 35 y 40 días de vida. El único signo exterior que señala el comienzo de la función reproductora es la canalización de la vagina. La apertura vaginal ocurre el día posterior a los picos preovulatorios de gonadotropinas y los frotis vaginales muestran células correspondientes a un estro.

En la rata, el desarrollo de los mecanismos involucrados en la reproducción se produce en un corto lapso de cinco semanas (Becú-Villalobos y col., 1990).

El desarrollo prepuberal de la rata hembra se ha clasificado en cuatro etapas, considerando parámetros morfológicos y fisiológicos relacionados con los distintos componentes del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (Ojeda y col., 1980).

Etapa Neonatal. Inicia desde el nacimiento hasta el día 7 de vida. En este periodo el crecimiento folicular comienza en forma independiente de las gonadotropinas (Peter, 1970). Cinco días después del nacimiento el ovario presenta receptores para la hormona folículo estimulante (FSH). Cuando la hormona se une a su receptor, estimula la producción de E₂ a partir de testosterona (T). El efecto inhibitorio del estradiol sobre la secreción

gonadotrófica es ineficiente debido a la presencia en el suero de la α -feto proteína (α -FP) que une potentemente a los estrógenos y los hace biológicamente inactivos (Raynaud, 1973). Al final de esta etapa se hace evidente la respuesta esteroidogénica de los ovarios a las gonadotropinas (Lamprecht y col., 1976). La concentración de FSH, baja antes del nacimiento, comienza a aumentar y la hormona luteinizante (LH) se mantiene baja (Dohler y Wuttke, 1974).

Etapa Infantil. Abarca del día 8 al día 21 de vida. Esta etapa se caracteriza por concentraciones muy altas de FSH (Dohler y Wuttke, 1974; Mackinnon y col., 1976). Las cuales son indispensables para el reclutamiento y crecimiento de los folículos que llegarán a ovular en la pubertad (Hage y col., 1978; Ojeda y col., 1980). Por su parte la LH se presenta en picos esporádicos (Dohler y Wuttke, 1974; Wuttke y col., 1980).

A la mitad de esta fase la concentración de FSH disminuye y los picos esporádicos de LH desaparecen. En el torrente sanguíneo comienza a detectarse la inhibina, hormona que regula la secreción FSH actuando de manera directa sobre la hipófisis (Rivier y Vale, 1987; Sander y col., 1987) y disminuye la α -FP, lo que facilita el establecimiento del efecto inhibitorio que ejerce el E_2 sobre la secreción de gonadotropinas (Ojeda y Urbanski, 1994).

Etapa Juvenil. Comprende del día 22 al 32 de vida. En esta fase la concentración de FSH ha disminuido y la de LH es baja y constante en un principio. Posteriormente esta última gonadotropina comienza a secretarse en forma pulsátil (Andrews y Ojeda, 1981) y hacia el final de la etapa incrementa su concentración basal (Meijs-Roelofs y col, 1983) y la amplitud de sus pulsos durante la tarde (Urbanski y Ojeda, 1983), estableciéndose un ritmo de secreción circadiano. En el ovario se observa el aumento de receptores a LH (Smith-White y Ojeda, 1981), que junto con el patrón de secreción de la LH producen mayor esteroidogénesis. Es ahora cuando ha quedado establecido el efecto estimulante del E_2 sobre la LH (Ojeda y col., 1986).

Etapa Peripuberal. Comienza alrededor de los 33 días de edad y finaliza con la primera ovulación. En el ovario se observa un mayor número de receptores para FSH y LH, lo que se traduce en una mayor capacidad esteroidogénica (Ojeda y Urbanski, 1988). Asimismo se establece clara y regularmente el patrón de secreción circadiano de la LH. Este ritmo circadiano de la LH es independiente del control esteroideo (Kimura y Kawakami, 1981; Urbanski y Ojeda, 1987). Aumenta la concentración de E_2 , progesterona (P_4) y T, siendo esta última la responsable de la canalización de la vagina (Mathews y col., 1987)

Ciclo estral

El ciclo estral de la rata, puede ser de 4 ó 5 días, es regulado por factores como la luz, la temperatura y las sustancias químicas percibidas por el sentido del olfato. Se divide en cuatro fases: *Estro*, *Diestro I*, *Diestro II* y *Proestro* (Sánchez Criado, 1999).

- ❖ **Estro.** En este periodo tiene lugar la ovulación, dura de 9 a 15 horas, el estro se encuentra bajo la influencia de la FSH y de los estrógenos. El útero se alarga y se hace edematoso en preparación para la implantación, la mucosa vaginal prolifera y las capas epiteliales superficiales se hacen escamosas y cornificadas en preparación para la cópula.

- ❖ **Diestro I.** Este periodo tiene una duración de 10 a 14 horas. Durante este se forma un pequeño cuerpo lúteo (CL) el cual secreta una pequeña cantidad de P_4 y los folículos secretan E_2 , ambas hormonas inhiben la secreción de gonadotropinas. En esta etapa la vascularización y la motilidad del útero disminuye mientras que los frotis vaginales presentan leucocitos junto con células cornificadas.

- ❖ **Diestro II.** Tiene una duración de 60 a 70 horas. En esta etapa el CL entra en regresión. La secreción de E_2 por los folículos en crecimiento sigue aumentando y al igual que en la fase anterior los esteroides ováricos inhiben la secreción basal de gonadotropinas que, a su vez, mantienen el crecimiento folicular.

- ❖ **Proestro.** Dura unas 12 horas, es una preparación para el próximo estro. En esta etapa la hembra es receptiva al macho. Los folículos han adquirido el estadio de folículos preovulatorios y secretan grandes cantidades de E_2 . Esta hormona ahora ejerce un efecto estimulante sobre la secreción de gonadotropinas. La secreción de FSH en la mañana del día del estro, que es debida a la disminución de la secreción ovárica de inhibina, estimula el crecimiento folicular. El pico de LH produce la ovulación y la luteinización del folículo postovulatorio. El útero, por la acción del E_2 , se hace extremadamente contráctil y en la vagina aparecen células epiteliales nucleadas (Sánchez Criado, 1999).

Ovario

El ovario es la gónada femenina responsable de la generación de los gametos femeninos (ovocitos) y la síntesis de hormonas necesarias para la regulación de las funciones reproductivas (Humbrey y col., 1999). El par de ovarios se sitúan en relación con la pared de la pelvis, a cada lado del útero, y están suspendidos por un pliegue de peritoneo, el ligamento suspensorio ovárico (Bergman y col., 1998).

En el ovario se pueden distinguir tres zonas bien diferenciadas (Figura 1):

1. **La corteza.** Es la zona más abundante, en ella se encuentran los folículos en sus diferentes estados de maduración con los ovocitos. Entre los folículos se encuentran el tejido conectivo de sostén y las células intersticiales (estroma).

2. **La médula.** La forman una rica red vascular y tejido conectivo laxo y fibroso.
3. **El hilio.** Se encuentra alrededor de la zona de unión del ovario al mesovario, a través del cual se insertan la arteria y vena ovárica, los vasos linfáticos, las terminales nerviosas y las células intersticiales (Sánchez Criado, 1999).

El ovario está constituido por tres unidades funcionales diferentes:

1. **El tejido intersticial.** En el estroma ovárico se encuentran cuatro tipos principales de células intersticiales, éstas se clasifican de acuerdo a sus características y posición en el ovario en: *primarias, tecales, secundarias* e *hiliares* (Figura 1) (Sánchez Criado, 1999; Yen y col., 2001).
 - ❖ **Células intersticiales primarias.** Son células productoras de andrógenos localizadas en el compartimiento medular del ovario fetal (Gondos y Hobel, 1973). Morfológicamente se asemejan a las células fetales de Leydig, pero están funcionalmente limitadas en la síntesis de esteroides ya que no responden a los estímulos gonadotróficos.
 - ❖ **Células tecointersticiales.** Son el componente principal que sintetizan andrógenos, esteroide relacionado con el mantenimiento y la atresia del folículo (Ryan y Petro, 1966).
 - ❖ **Células intersticiales secundarias.** Representan la teca hipertrofiada que sobrevive a la atresia folicular. Se ha mostrado que son célula blanco donde actúa la innervación noradrenérgica (Yen y col., 2001).
 - ❖ **Células intersticiales hiliares.** Constituyen el hilio ovárico, tienen capacidad esteroidogénica. Están asociadas con las fibras nerviosas simpáticas no mielinizadas (Yen y col., 2001).

2. **Los folículos.** De acuerdo a su organización estructural los folículos pueden diferenciarse hasta en 4 tipos diferentes: *primordiales, primarios, secundarios y terciarios o preovulatorios*. Una vez llevada a cabo la ovulación, la estructura folicular evoluciona hasta la formación de un CL, considerado como la fase final de maduración del folículo (Figura 1).

3. **El cuerpo lúteo.** El número de CL presentes en el ovario depende de la especie. El CL secreta fundamentalmente P_4 , también produce relaxina y oxitocina aunque estas hormonas varían según la especie (Figura 1) (Sánchez Criado, 1999).

Estas estructuras están en constante transformación, ya que mientras alguna de ellas se atrofian (folículos atrésicos pasan a formar parte del estroma), otras pueden formarse (el folículo tras la ovulación se transforma en cuerpo lúteo) (Tresguerres, 1999).

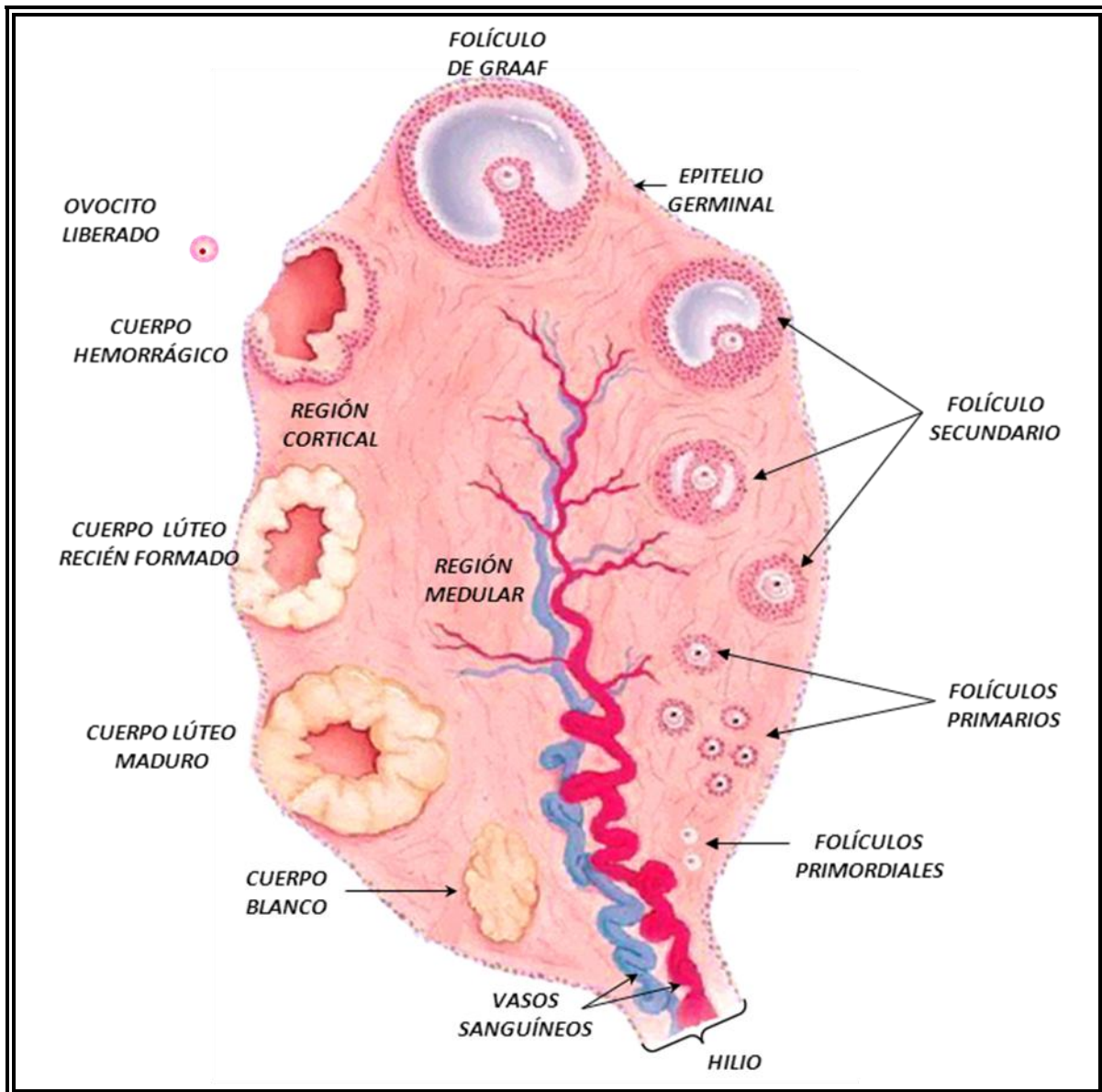


Figura 1. Esquema que muestra la estructura histológica de un ovario de mamífero que indica las zonas que lo conforman y sus compartimentos funcionales (folicular, luteal e intersticial) (Tomado de Marieb, 1992).

Desarrollo folicular.

El folículo es la unidad estructural y funcional del ovario (Bergman y col., 1998). El desarrollo folicular es un proceso regulado por influencias parácrinas y autócrinas y por señales hormonales provenientes del sistema nervioso (Ojeda y col., 1992; Richards, 1994).

- ❖ **Folículos primordiales.** Son los más pequeños y numerosos, están formados por un ovocito de 25 μm de diámetro rodeado por una membrana basal y por fuera de ella una única capa de células cúbicas planas de la granulosa que acompañan al folículo desde su formación (Figura 2) (Sánchez Criado, 1999).
- ❖ **Folículo primario (en crecimiento).** Constituye una estructura de unos 200 μm de diámetro, en esta etapa aparecen los receptores a FSH, E_2 y T así como la formación de las tecas (Figura 2) (Erickson, 1978).
- ❖ **Folículos secundarios (antrales).** En estos folículos las células de la granulosa continúan multiplicándose, lo que ocasiona la formación de espacios confluentes que se van llenando de líquido folicular y desplazan al ovocito, rodeado de algunas capas de células de la granulosa, hacia un polo para formar el *cumulus ooforus*, alcanzando de este modo el estado antral. Se forma la teca interna y la teca externa. En este estadio el folículo ya mide 5 mm (Figura 2) (Sánchez Criado, 1999).
- ❖ **Folículo maduro.** En este folículo el antro está completamente formado y el *cumulus* ha sido separado del resto de las células de la granulosa. Las células de la granulosa aumentan su volumen y se llenan de lípidos que serán precursores de la esteroidogénesis. El folículo alcanza su máxima producción estrogénica (Young y Jaffe, 1976) (Figura 2).

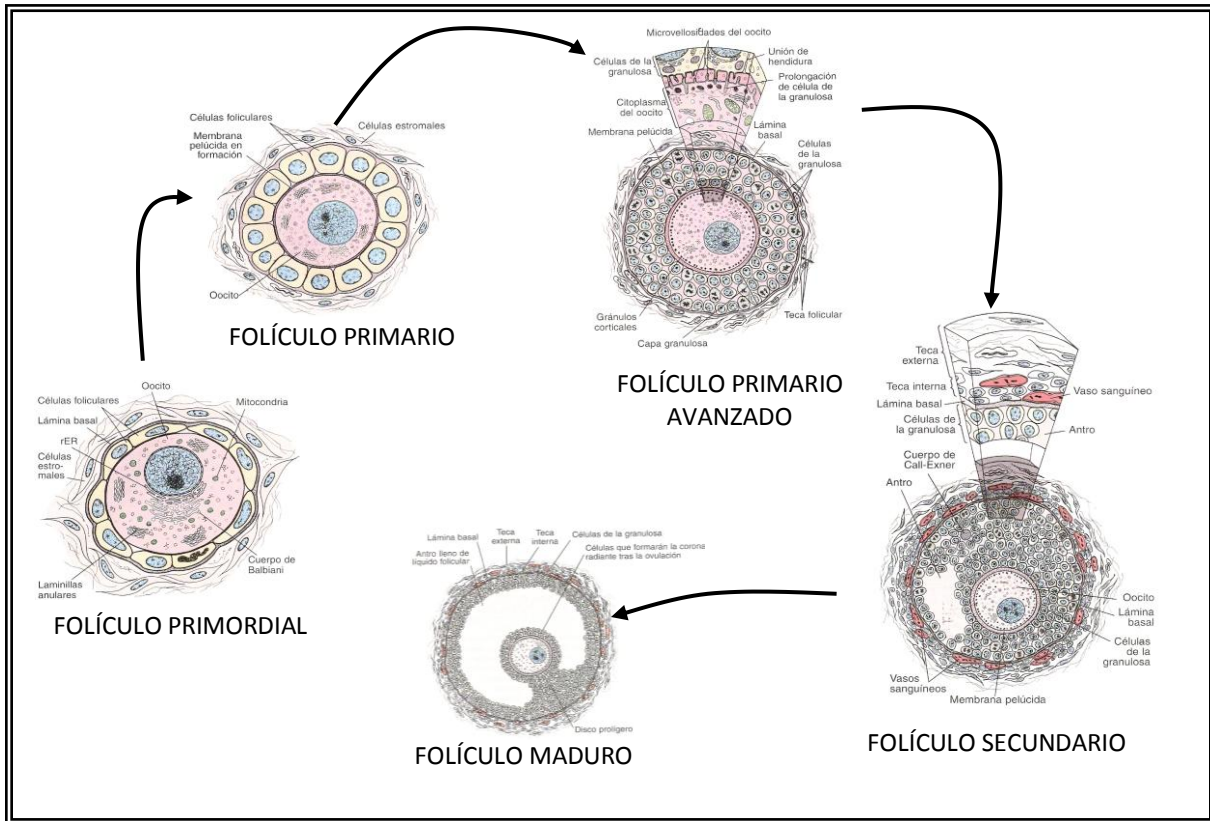


Figura 2. Esquema que muestra las características del folículo ovárico en diferentes etapas del crecimiento en el ovario (Modificado de Ross y col., 2005).

Atresia Folicular

La atresia folicular es un proceso degenerativo e irreversible por el cual se pierde el 99% de los folículos que constituyen el potencial reproductivo de las hembras y sólo el 1% de los folículos culmina con la ovulación (Rosales, 1998).

La atresia folicular se presenta en las hembras desde la vida prenatal. En los humanos la atresia comienza alrededor del sexto mes de vida embrionaria (Peters y col., 1975) y continúa durante toda la vida reproductiva, en otras especies, como en la rata, se produce durante etapas tempranas del desarrollo postnatal. El proceso de atresia puede ocurrir en cualquier estadio del desarrollo folicular, desde los folículos primordiales hasta los antrales (Hsueh y col., 1994; Kaipia y Hsueh, 1997; Oliver y col., 1999).

Varios procesos morfológicos y moleculares están asociados con la atresia folicular, entre ellos se encuentran: el encogimiento del ovocito, el desprendimiento y degeneración de las células de la granulosa, la presencia de células de la granulosa con núcleos picnóticos (Hay y col., 1976), la fragmentación de la lámina basal (Bagavandoss y col., 1983), la reducción en la síntesis de ADN (Greenwald, 1989), la disminución de la síntesis de estrógenos (Carson y col., 1979), la disminución de receptores a gonadotropinas, las modificaciones de la estructura de la zona pelúcida, y la hipertrofia de las células de la teca (De Felici y col., 1993). La atresia ha sido asociada con una falla en la producción o activación de las enzimas que facilitan la aromatización de los andrógenos a estrógenos (García y col., 1997).

Cuerpo Lúteo

El CL o también llamado cuerpo amarillo, en algunas especies, es un órgano endocrino temporal y la principal fuente de hormonas esteroides en la última mitad del ciclo menstrual, así como durante los primeros meses de embarazo. En la mujer de no establecerse el embarazo, el CL sufre regresión y degradación para formar el *corpus albicans* (cuerpo blanco). La formación y el mantenimiento del cuerpo lúteo dependen de la secreción de LH.

El parénquima del CL se deriva de las células de la granulosa y las células secretoras de la teca interna. Ambas se diferencian en *células luteínicas granulosas* y *células luteínicas de la teca (paraluteínicas)*. Las primeras ocupan las regiones más profundas y centrales del CL y su secreción principal es la P_4 . Las células luteínicas de la teca se especializan en la secreción de esteroides y se consideran secretoras de E_2 y estrona además de P_4 (Bergman y col., 1998).

En la rata, el CL se forma después de la ovulación y de la eliminación del líquido folicular, cuando las capas de las células de la granulosa y de la teca del folículo post-ovulatorio forman pliegues y el folículo se colapsa. En los roedores la fase lútea dura de 1 a 2 días, el CL adquiere su máximo tamaño en el día del

diestro II (Freeman, 1994). El número de cuerpos lúteos presentes en el ovario indica el número de ovulaciones, que a la vez varía según la especie (Tresguerres, 1999).

Ovulación

La ovulación en los mamíferos esta definida como el proceso biológico que inicia con la estimulación de los folículos ováricos maduros por parte de las gonadotropinas y finaliza con la ruptura del folículo y la liberación de un ovocito fértil dentro del oviducto (Lawrence, 1999).

En la mujer se produce la liberación del ovocito alrededor del día 14 de un ciclo normal de 28 días (Ross y col., 2005), justo antes de la ovulación el flujo sanguíneo se detiene en una pequeña región de la superficie ovárica sobre el folículo que hace protusión. En la rata, el ciclo estral es de cuatro o cinco días y la ovulación se produce en el día del estro vaginal (Ojeda y Urbanski, 1994).

Días antes de la ovulación la tasa de secreción de LH por la adenohipófisis aumenta de 6 a 10 veces y alcanza sus concentraciones máximas unas 16 horas antes de la ovulación. El aumento en la liberación de la LH es precedido por el aumento brusco de E₂ en plasma, el cual es estimulado por acción de las gonadotropinas. Al mismo tiempo, la FSH aumenta de dos a tres veces. Ambas gonadotropinas actúan de forma sinérgica lo que provoca que el folículo se hinche en días previos a la ovulación (Guyton, 1997).

Para que se lleve a cabo la ovulación, en el folículo ocurren un conjunto de cambios que favorecen la expulsión del ovocito:

- I. Las células de la teca externa liberan enzimas proteolíticas que causan la disolución y debilitamiento de la matriz colágena de la pared folicular, esto produce una pequeña protuberancia llamada estigma.

- II. Simultáneamente crecen rápidamente nuevos vasos sanguíneos hacia el interior de la pared folicular y se estimula la secreción de prostaglandinas (hormonas que provocan vasodilatación) en los tejidos foliculares.

- III. Finalmente la combinación de la hinchazón del folículo con la degeneración del estigma hacen que el folículo se rompa y el ovocito sea expulsado (Guyton, 1997).

Hormonas ováricas

Las hormonas ováricas participan en procesos como el desarrollo folicular, la ovulación, la fertilización y el desarrollo embrionario (Humbrey y col., 1999). El ovario utiliza al colesterol como precursor en la síntesis de hormonas esteroideas, el colesterol es producido a partir del acetato dentro de las células, o bien incorporado desde el plasma donde es transportado unido a lipoproteínas de baja densidad (LTD). A través de los diferentes compartimentos foliculares el colesterol se metaboliza a progestágenos, andrógenos y estrógenos (Tresguerres, 1999).

El primer paso en la biosíntesis de las hormonas esteroideas se lleva a cabo en la membrana interna de las mitocondrias de las células de la teca (Figura 3), donde a partir de la unión de la LH a sus receptores y por activación del citocromo p450acc ocurre la conversión del colesterol a pregnenolona (Tresguerres, 1999).

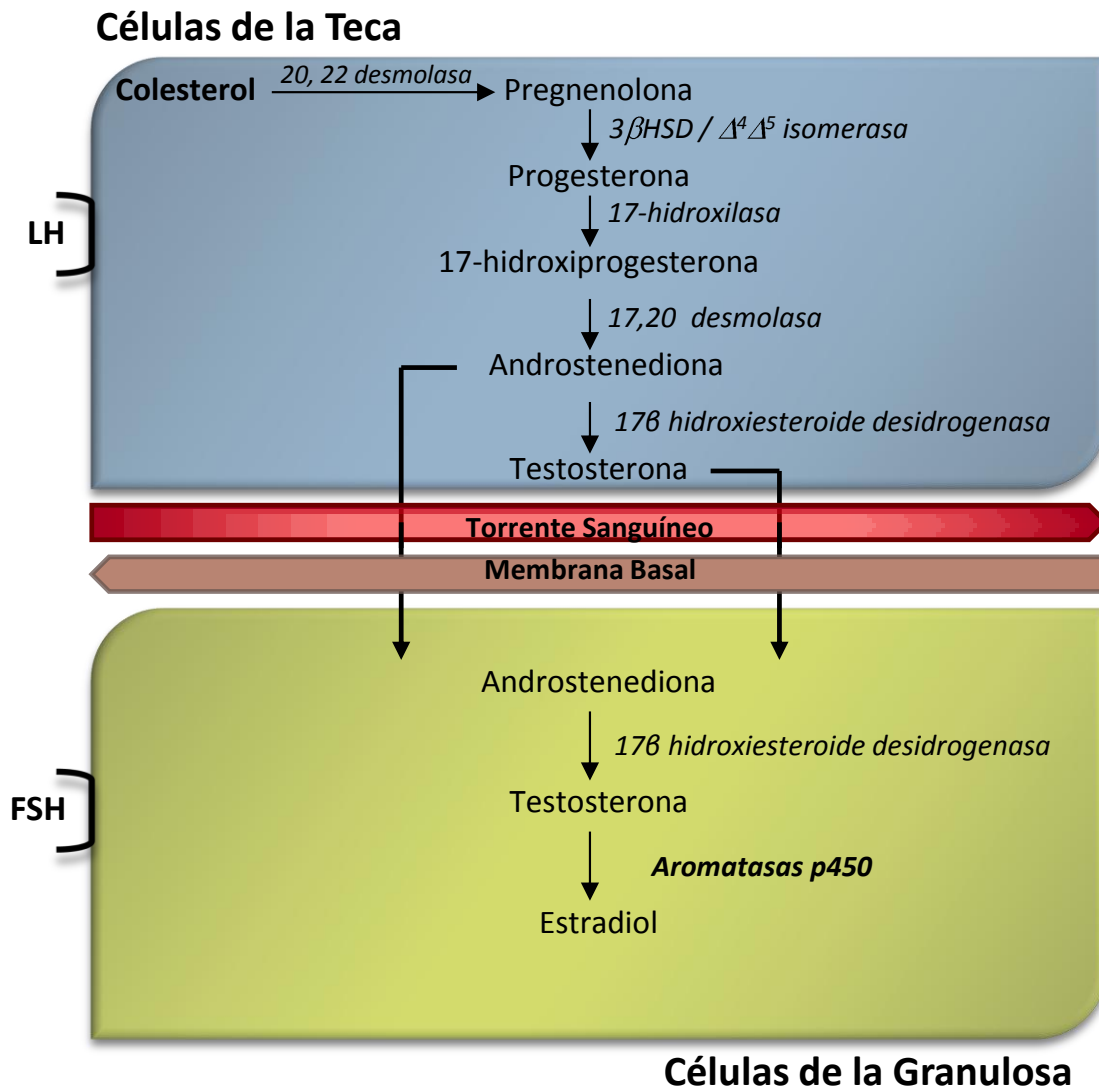


Figura 3. Esquema que muestra la teoría de la doble célula, representa los pasos esenciales en el proceso de la biosíntesis de la hormonas esteroideas en el ovario (Tomado y modificado de Tresguerres, 1999).

El progestágeno de mayor importancia es la pregnenolona, la cual puede ser biotransformada a partir de dos vías la Δ^4 o la Δ^5 . La oxidación de la pregnenolona a P_4 (progestágeno más abundante) es catalizada a partir de la enzima 3 β -hidroxisteroide deshidrogenasa (3 β HSD) y la Δ^4/Δ^5 isomerasa que está presente en las células tecales, de la granulosa y lútea (Guyton, 1997; Humbrey y col., 1999; Tresguerres, 1999).

A partir de la 17-hidroxilasa la **pregnenolona** se convierte a **17-hidroxipregnenolona**, después por efecto de la 17, 20-desmolasa se convierte en **dehidroepiandrosterona (DHEA)**, la cual se transforma a **androstenediol** por acción de la 17- β hidroxisteroide deshidrogenasa y a **T** por efecto de la 3 β - α -deshidrogenasa y la δ 4-5 isomerasa.

O bien, a partir de la 3 β - α -deshidrogenasa y la δ 4-5 isomerasa la **pregnenolona** se convierte en **progesterona**, la cual por acción de la 17-hidroxilasa es convertida a **17-hidroxiprogesterona** después por efecto de la 17, 20-desmolasa se transforma en **androstenediona** la cual se convierte en **T** por la acción de la 17- β hidroxisteroide deshidrogenasa (Humbhrey y col., 1999; Tresguerres, 1999).

Los andrógenos son secretados a la vena ovárica, pero también pasan a las células de la granulosa (Figura 4), la mayoría de los **andrógenos** son biotransformados a **estrona y E₂** por acción de las aromatasas (Tresguerres, 1999).

En la rata al final del periodo peripuberal aumentan las concentraciones de E₂, P₄ y T, siendo esta última la responsable de la canalización de la vagina (Mathews y col., 1987).

Fisiológicamente los estrógenos, especialmente la estrona y el E₂ son los esteroides más importantes en el ovario, aunque también hay pequeñas cantidades de estriol (Guyton, 1997; Humbhrey y col., 1999). El E₂ es el principal estrógeno secretado por los ovarios su potencia es 12 veces mayor que la de la estrona y 80 veces la del estriol (Guyton, 1997).

Los estrógenos ováricos controlan la secreción de LH y FSH por sus acciones en hipotálamo e hipófisis. El E₂ secretado por el compartimiento folicular durante la fase proliferativa ejerce una acción inhibitoria (retroalimentación negativa) sobre la secreción de LH y FSH, manteniendo la secreción de estas gonadotropinas en una concentración basal. Durante la fase folicular tardía, las altas concentraciones de E₂ secretadas por el folículo preovulatorio estimulan la secreción de LH y FSH (retroalimentación positiva) que precede a la ovulación.

El E₂ es fundamental para que las gonadotropinas ejerzan sus acciones sobre el ovario, permitiendo la acción de la FSH sobre las células de la granulosa y posibilitando la capacidad de la FSH para incrementar y mantener sus propios receptores (Tresguerres, 1999).

Asimetrías morfológicas y funcionales en los ovarios y testículos

Es bien conocido que en las aves sólo el ovario izquierdo es funcional; por su parte, la gónada derecha se reduce a una capa de tejido localizado por debajo de la vena cava. La ovariectomía izquierda provoca que la gónada derecha se diferencie en una glándula semejante a un testículo, en la que se pueden observar espermatozoides (Benoit, 1932). En los murciélagos, la ovulación ocurre predominantemente en la gónada derecha; el ovario contralateral tiene la capacidad de funcionar, sólo si se extirpa el ovario dominante (Blejer y Ehteshami, 1981).

En la mujer, el ovario derecho se desarrolla más temprano que el izquierdo (Mittwoch, 1975), la sangre venosa del ovario derecho llega a la vena cava inferior, mientras que la vena del ovario izquierdo entra en la vena renal izquierda (Gerendai y Halász, 1997). En el hombre, el testículo derecho es más pesado que el izquierdo y éste último se encuentra en el escroto más abajo que el derecho (Chang y col., 1969).

Por estudios histológicos se ha mostrado que el ovario derecho presenta mayor innervación simpática que el izquierdo (Klein y Burden, 1988). La sección unilateral del nervio ovárico superior disminuye el número de ovocitos liberados por el ovario que se localiza del mismo lado que se seccionó el nervio, sin modificar la cuota ovulatoria del ovario opuesto (Morales y col., 1993). En ratas a las que se les ha realizado la sección del nervio vago izquierdo junto con la ovariectomía derecha incrementa la porción de animales ovulantes, la hipertrofia compensadora del ovario y el número de ovocitos liberados; esta misma sección del nervio vago en ratas con ovariectomía izquierda disminuye los parámetros antes mencionados (Chávez y col., 1987).

Efectos asimétricos de la ovariectomía unilateral

En el estudio de las funciones ováricas se han utilizado diversos modelos experimentales. Uno de los más usados es el del animal con ovariectomía unilateral (eliminación de una gónada), este modelo ha sido frecuentemente usado para analizar la existencia de asimetría entre los ovarios (Domínguez y col., 2003). La extirpación de uno de los ovarios resulta en el aumento de peso del órgano remanente, a este fenómeno se le conoce como *hipertrofia compensadora* (HCO) (Burden y Lawrence, 1977) y la liberación de un número de ovocitos similar al que ovulan ambos ovarios en un animal intacto, fenómeno conocido como *ovulación compensadora* (OC) (Meijs-Roelofs y col., 1982; Greenwald y Roy, 1994; Barco y col., 2003). Tal respuesta había sido explicada por un incremento en la secreción de gonadotropinas inducidas por una disminución en las concentraciones de estrógenos (Butcher, 1977). Recientemente se plantea que la respuesta compensadora que se produce por la ovariectomía podría depender de la innervación ovárica.

Meijs-Roelofs y colaboradores (1984) describió que en la rata prepúber el número de ovocitos liberados por una rata a la cual se le había realizado la ovariectomía unilateral era igual al número de ovocitos liberados por un animal intacto, estableciendo el fenómeno compensatorio del ovario.

Ramírez en el 2007, realizó la ovariectomía unilateral derecha o izquierda en ratas de 32 días de vida y sacrificó a los 30 minutos, 1, 5, 48, 72 horas post-cirugía o al presentar el primer estro vaginal y encuentra que la hipertrofia y ovulación compensadora es semejante y no depende del ovario extirpado.

Participación de la innervación extrínseca en las funciones reproductivas de la rata con ovariectomía unilateral.

Aunado a la hipótesis de que la respuesta compensadora ovárica se da por un incremento en la secreción de gonadotropinas, se ha postulado la existencia de un mecanismo neuroendócrino donde de la innervación juega un papel modulador en la respuesta del ovario remanente a las gonadotropinas (Burden y Lawrence, 1977; Gerendai y Hálasz, 1978; Chávez y col., 1987; Flores y col., 1990; Morales y col., 2007). Tal mecanismo es llevado a cabo por el sistema parasimpático, a partir del nervio vago (NV) y simpático a través del Nervio Ovario Superior (NOS) y el plexo ovárico (PO) (Chávez y col., 1987; Morales y col., 1993; Chávez y Domínguez, 1994; Barco y col., 2003).

El grupo de Chávez (1987) mostró que la vagotomía abdominal bilateral realizada en ratas con OUL-D reduce la HCO, mientras que la sección del nervio vago izquierdo induce diferentes efectos que varían conforme al ovario *in situ*. En las ratas con OUL-D (ovario izquierdo *in situ*) el porcentaje de ovulación, el de hipertrofia compensadora y el número de ovocitos liberados por animales ovulantes incrementó después de la vagotomía izquierda, mientras que el mismo procedimiento en ratas con OUL-I (ovario derecho *in situ*) induce un decremento en todos los parámetros antes señalados.

En la rata adulta, la participación de la innervación noradrenérgica ovárica en la HCO depende del día del ciclo en que fue hecha la ovariectomía unilateral y la denervación (Chávez y Domínguez, 1994). En la rata prepúber la participación de la innervación depende de la edad en que se realiza la cirugía y del nervio seccionado (Morales y col., 1993).

Síndrome del ovario poliquístico

El SOPQ es un desorden endocrino que afecta aproximadamente del 5% al 10% de las mujeres en edad reproductiva. Está considerado como un síndrome no como una enfermedad, el cual se manifiesta por síntomas clínicos heterogéneos (Xita y col., 2002).

Este síndrome es la causa más frecuente de esterilidad anovulatoria hiperandrogénica. Se manifiesta clínicamente por una combinación de hiperandrogenismo con anovulación crónica y un aumento de la relación LH:FSH. El hiperandrogenismo se traduce en hirsutismo, acné y, en casos raros, en una alopecia dependiente de los andrógenos asociados con un aumento de los niveles séricos de testosterona y androstenediona. La anovulación crónica se asocia con oligomenorrea o amenorrea y con la presencia de ovarios poliquísticos bilaterales (Yen y col., 1970).

Estudios previos han mostrado que la forma clásica del SOPQ se asocia con una secreción inapropiada de gonadotropinas. Comparando con la fase folicular del ciclo menstrual normal, las mujeres con el síndrome presentan una secreción de LH muy elevada y concentraciones reducidas y constantes de FSH (Yen y col., 1970).

En la mujer con el síndrome, la morfología ovárica se caracteriza por un aumento del tamaño de ambos ovarios y por la presencia de una cápsula regular pero engrosada y desprovista de vascularización. En ocasiones puede observarse un cuerpo lúteo o un cuerpo albicans. Los quistes por lo general están revestidos por unas pocas capas de células de la granulosa (Almahbobi y col., 1996). Los ovarios poliquísticos asociados con este síndrome presentan alteraciones funcionales, como la hiperactividad esteroidogénica de las células tecales y la hipofunción de las células de la granulosa (Erickson y col., 1979; Ehrmann y col., 1995; Franks, 1995).

Se han desarrollado numerosos modelos experimentales para estudiar la etiología del SOPQ. Las siguientes sustancias hormonales se han empleado para inducir esta condición: *VE, propionato de testosterona (PT), dihidroepiandrosterona, androgenización neonatal y la continua exposición a la luz* (Mahesh y col., 1987; Mahajan 1988; Salvetti y col., 2003, 2004a, b).

Se ha visto que el modelo de la rata con el síndrome desarrolla características como aciclicidad, anovulación, formación de quistes foliculares y cambios en la concentración de hormonas ováricas y de gonadotropinas (Brawer y col., 1978; Farookhi y col., 1985; Brawer y col., 1986; Barria y col., 1993).

Propiedades del valerato de estradiol

El VE es un estrógeno de larga actividad, generalmente es inodoro, soluble en aceite de maíz o ajonjolí, tiene una vida media de 14 a 15 días. Produce anovulación crónica, formación de ovarios poliquísticos, alteración del ciclo ovárico, caracterizado por la ausencia de CL (Farookhi y col., 1985; Barria y col., 1993; Brawer y col., 1986; Rosa-e-Silva y col., 2003). En la rata la administración del VE provoca persistencia de estro vaginal (Brawer y col., 1993; Farookhi y col., 1985).

En la rata adulta la administración del VE interrumpe el ciclo estral e incrementa la expresión ovárica de noradrenalina (NA). Su administración durante la etapa juvenil de la rata resulta en el adelanto del inicio de la pubertad, disminución de las concentraciones de LH y FSH; provoca un incremento en la concentración de NA ovárica y E₂ (Rosa E-Silva y col., 2003).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En años recientes la incidencia de mujeres con problemas de fertilidad ha ido en aumento, una de las patologías más frecuentes asociadas con este tipo de problemas es el SOPQ, el cual afecta aproximadamente del 5 al 10% de las mujeres en edad reproductiva. Este síndrome se manifiesta por una combinación de hiperandrogenismo, anovulación crónica y formación de quistes foliculares. A la fecha se han planteado varias hipótesis para explicar su origen, una de ella plantea que el aumento en la concentración plasmática de E_2 desencadena la formación de quistes y la alteración en la concentración de gonadotropinas, todo lo cual resulta en una falta de ovulación. Con base en lo anterior se decidió analizar la respuesta del animal con SOPQ ante la eliminación de uno de los ovarios, principal fuente de E_2 . Para ello se administró una sola dosis de VE a ratas hembra de 10 días de vida y a los 24 días de edad se les realizó la ovariectomía unilateral izquierda o derecha y sus efectos fueron analizados en la etapa adulta a los 90 días de vida en el día que presenta un estro vaginal típico.

HIPÓTESIS

Si en la rata hembra el aumento en la concentración de estrógenos por la administración de VE en la etapa infantil resulta en el desarrollo del SOPQ, entonces la extirpación de uno de los ovarios resultará en una caída inmediata de la concentración sérica de hormonas esteroides, la cual puede restablecer la respuesta ovulatoria y la capacidad esteroideogénica por parte del ovario remanente de la rata adulta.

OBJETIVO GENERAL

En la rata hembra adulta con SOPQ, inducido por la administración de VE en la etapa infantil, estudiar el efecto de la ovariectomía unilateral realizada en la etapa juvenil (a los 24 días de vida) sobre el inicio de la pubertad y las funciones ováricas.

OBJETIVOS PARTICULARES

- ❖ En ratas con SOPQ, estudiar los efectos de la ovariectomía unilateral, realizada a los 24 días de edad, sobre el inicio de la pubertad espontánea.
- ❖ En ratas con SOPQ, estudiar los efectos de la ovariectomía unilateral, realizada a los 24 días de edad, sobre el peso de los ovarios, útero, glándulas adrenales, bazo y timo.
- ❖ En ratas con SOPQ, estudiar los efectos de la ovariectomía unilateral, realizada a los 24 días de edad, sobre la concentración sérica de P_4 , E_2 y gonadotropinas.
- ❖ En ratas con SOPQ, estudiar los efectos de la ovariectomía unilateral, realizada a los 24 días de edad, sobre la respuesta compensadora ovárica (ovulación e hipertrofia compensadora del ovario *in situ*).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron ratas hembras de la cepa CII-ZV que al momento del nacimiento (día cero) fueron sexadas y colocadas en grupos de siete crías por camada (seis hembras y un macho), esto para evitar las alteraciones en la maduración del sistema nervioso central (SNC) y el aparato reproductor del animal (Salas y col., 1991).

Las crías se mantuvieron bajo condiciones controladas de iluminación, con 14 h de luz y 10 h de oscuridad (luces encendidas de 05:00 a 19:00 h) y de temperatura de $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, con libre acceso al agua y alimento. El destete se realizó el día 24 de vida.

Los animales fueron divididos en los siguientes grupos experimentales:

- ❖ **Intactos.** Animales a los cuales no se les realizó ningún tratamiento farmacológico, ni quirúrgico.
- ❖ **Sin tratamiento farmacológico.** Animales a los cuales se les realizó alguno de los tratamientos quirúrgicos a los 24 días de vida.
- ❖ **Con tratamientos farmacológico y quirúrgico.** Animales inyectados intraperitonealmente a los 10 días de edad con una sola dosis de 2.0 mg de VE (Sigma Chemical Co., St. Louis Mo. USA) disueltos en 0.1 ml de aceite de maíz, dosis capaz de inducir el SOPQ (Brawer y col., 1986; Lara y col., 1993). Como grupo testigo se consideró a los animales inyectados con 0.1 ml de aceite de maíz, que fungió como el vehículo (VH). A los 24 días de edad se les realizó alguno de los tratamientos quirúrgicos.

Cada grupo estuvo conformado de 10 a 17 animales, asignados al azar dentro de alguno de los tratamientos quirúrgicos.

Tratamientos Quirúrgicos

Para los tratamientos quirúrgicos los animales fueron anestesiados con éter entre las 08:00 y 12:00 h y antes de realizar la cirugía se registró el peso corporal de los animales. Una vez realizado cualquier tratamiento quirúrgico los animales fueron regresados a condiciones del bioterio.

- ❖ **Operación simulada Izquierda (OSI) o Derecha (OSD).** Los animales una vez anestesiados fueron sometidos a una incisión dorso lateral de piel y músculo de aproximadamente 1 cm de largo, ya sea del lado izquierdo o derecho sin tocar ningún órgano y se suturo la herida.

- ❖ **Ovariectomía Unilateral Izquierda (OUL-I) o Derecha (OUL-D).** La ovariectomía implica la extirpación de alguno de los ovarios. Para ello se procedió como en el caso anterior y una vez realizada la incisión se extirpó el ovario izquierdo o derecho e inmediatamente después se suturó la herida.

Monitoreo de la apertura vaginal y ciclo estral

Tomando en cuenta que el VE adelanta el inicio de la pubertad (Rosa-e-Silva y col., 2003), el monitoreo de la apertura vaginal se efectuó a partir de la fecha de administración del fármaco. En caso del grupo testigo la canalización de la vagina se revisó a partir de los 30 días de edad.

Una vez que las hembras presentaron canalización de la vagina, durante dos semanas se realizaron frotis vaginales que fueron teñidos por la técnica de Hematoxilina-Eosina y se evaluó el ciclo estral de la rata. La frecuencia y duración de las diferentes fases del ciclo estral se evaluaron por la proporción relativa de células cornificadas y leucocitos (Fase de Diestro 1), leucocitos (Fase de Diestro 2), células epiteliales nucleadas (Fase de Proestro) y células cornificadas (Fase de Estro).

Procedimiento de la autopsia

Catorce días previos a la autopsia se tomó diariamente los frotis vaginales de los animales y cuando cumplieron 90 días de vida y presentaron un estro vaginal fueron pesados y posteriormente sacrificados por decapitación entre las 08:00 y 12:00 horas. Se colectó la sangre del tronco, se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 minutos y se centrifugó a 3500 rpm durante 15 minutos, se separó el suero del botón celular, se depositó en tubos eppendorf y se almacenaron a -20°C hasta el momento en que se realizó la cuantificación de P₄, T, E₂, LH y FSH, por radioinmunoanálisis (RIA).

Los ovarios, el útero, las glándulas adrenales, el bazo y timo fueron disecados y pesados en balanza analítica. Los oviductos se revisaron con ayuda de un microscopio estereoscópico para efectuar el conteo de ovocitos liberados.

Cuantificación hormonal por RIA

La cuantificación de hormonas esteroides (P₄, T y E₂) se realizó por RIA de fase sólida, con estuches comerciales Coat-A-Count (Los Angeles, CA, USA), que consisten en tubos de polipropileno impregnados con anticuerpos específicos: anti-P₄-I¹²⁵, anti-T-I¹²⁵ o anti-E₂-I¹²⁵. En el caso de P₄ y E₂ a cada tubo se le adicionaron 100 µl de suero problema más 1 ml de la hormona radiactiva (I¹²⁵), para la T se adicionaron 50 µl del suero. Los tubos fueron agitados en un vortex durante un minuto y se incubaron a temperatura ambiente durante tres horas; la muestra se decantó, se retiró el sobrenadante y los tubos fueron colocados en un contador de rayos gama modelo Cobra 5005 Packard™ para determinar la concentración de la hormona en la muestra problema, en función de las cuentas por minuto y de la curva de calibración. La concentración de P₄ se expresó en ng/ml de suero y las concentraciones de T y E₂ en pg/ml.

La medición de LH y FSH se realizó por RIA de doble anticuerpo con tubos de vidrio a los que se les agregaron 100 µl del suero problema, posteriormente 100 µl de la hormona marcada con I¹²⁵, después se adicionó el anticuerpo de suero de borrego para LH (rLH-RP2) o para FSH (rFSH-RP2) según el caso. Posteriormente se incubó a temperatura ambiente durante 24 hrs. Después se le agregaron 100 µl del segundo anticuerpo (suero normal de conejo) se incubaron por 2 horas y posteriormente los tubos se centrifugaron a 3000 rpm a -4 °C durante 30 minutos, el sobrenadante fue decantado, se secaron las paredes de los tubos y se colocaron en un contador de centelleo de rayos gamma modelo Cobra 5005, PackardTM para determinar la concentración de la hormona en la muestra problema.

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

Cálculo de la Tasa de Animales Ovulantes (TAO) y Respuesta Compensadora del Ovario.

El cálculo de la Tasa de Animales Ovulantes (TAO), se realizó usando la siguiente fórmula:

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

La Hipertrofia Compensadora del Ovario (HCO) *in situ* fue calculada con la siguiente fórmula:

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

A = la media del peso del ovario *in situ* de animales con ovariectomía unilateral izquierda o derecha.

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

La Ovulación Compensadora del ovario (OC) *in situ* se calculó mediante la siguiente fórmula:

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

A = la media del número de ovocitos liberados del ovario *in situ* de animales con ovariectomía unilateral izquierda o derecha.

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

Análisis Estadístico

Los resultados del peso corporal, peso relativo de los órganos (ovarios, útero, glándulas adrenales, bazo y timo), concentración de hormonas esteroides y gonadotropinas se analizaron por la prueba de Análisis de Varianza Multifactorial (ANDEVA) seguida por la prueba de Tukey.

La edad de apertura vaginal (EAV), la edad del primer estro vaginal (EPEV), el número de ovocitos liberados, el porcentaje de hipertrofia compensadora ovárica (% HCO) y el porcentaje de ovulación compensadora (% OC) se analizaron por la prueba de Kruskal-Wallis, seguida por la prueba de Dunn.

La tasa de animales ovulantes (TAO) se analizó con la prueba de probabilidad exacta de Fisher o de J_i^2 . En aquellos casos en que se compararon dos grupos se utilizó la prueba “*t*” de Student. Se consideraron como estadísticamente significativas aquellas diferencias con un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Inicio de la Pubertad

Los animales tratados con el vehículo (VH) mostraron un mayor peso corporal que los testigos absolutos (TA) y que los tratados con valerato de estradiol (VE). El grupo tratado con VE mostró un adelanto en la edad de apertura vaginal y en el primer estro vaginal respecto a los grupos con VH o TA (Cuadro 1).

Cuadro 1. Media \pm e.e.m. del **peso corporal**, **edad de apertura vaginal (EAV)** y **del primer estro vaginal (PEV)** de animales testigo absoluto (TA), tratados con vehículo (VH) o con valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y autopsiados a los 90 días de edad.

Grupo	n	Peso Corporal (gramos)	EAV (días)	PEV (días)
TA	19	240.7 \pm 6.3	34.6 \pm 0.9	36.4 \pm 1.1
VH	18	264.5 \pm 7.0♥	35.7 \pm 0.5	36.8 \pm 0.6
VE	14	248.9 \pm 9.8	18.0 \pm 0.3●	18.0 \pm 0.3●

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

● $p < 0.05$ vs. TA y VH (prueba de Kruskal-Wallis seguida por la prueba Dunn's)

En el cuadro 2 se observa una ganancia en el peso corporal en los animales sometidos a la ovariectomía unilateral izquierda, respecto a sus grupos testigo. En el grupo sometido a la OSI se presentó un retraso en la edad de la apertura vaginal, mientras que al realizar la ovariectomía unilateral izquierda, la edad de apertura vaginal y del primer estro vaginal es semejante a la de los animales intactos. La operación simulada derecha resultó en un retraso en el primer estro vaginal, este retraso desaparece en los animales sometidos a la ovariectomía unilateral derecha.

Cuadro 2. Media \pm e.e.m. del **peso corporal, edad de apertura vaginal (EAV) y del primer estro vaginal (PEV)** de animales testigo absoluto (TA), sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (OSI) o Derecha (OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (OUL-I) o Derecha (OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

Grupo	n	Peso Corporal (gramos)	EAV (días)	PEV (días)
TA	19	240.7 \pm 6.3	34.6 \pm 0.9	36.4 \pm 1.1
OSI	12	246.5 \pm 3.2	37.5 \pm 0.6♣	39.5 \pm 1.1
OUL-I	12	264.2 \pm 5.4■	35.3 \pm 0.5♠	35.6 \pm 0.6♠
OSD	10	254.6 \pm 8.5	37.5 \pm 1.0	40.6 \pm 1.1♣
OUL-D	12	246.0 \pm 6.4	35.4 \pm 0.2	35.7 \pm 0.4♠

■ p < 0.05 vs. TA y su grupo con OS (prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

♣ p < 0.05 vs. TA (prueba de Kruskal-Wallis seguida por la prueba Dunn's)

♠ p < 0.05 vs. su grupo con OS (prueba de Kruskal-Wallis seguida por la prueba Dunn's)

Las hembras tratadas con VH que se sometieron a la operación simulada derecha o a la ovariectomía unilateral derecha presentaron un menor peso corporal que el grupo control únicamente inyectado con VH. Los animales con VH que conservan el ovario izquierdo *in situ* presentan un menor peso corporal que los animales que conservan el ovario derecho *in situ*. Las ratas con VH sometidas a la ovariectomía unilateral izquierda presentaron un adelanto en la edad de apertura vaginal (cuadro 3).

Cuadro 3. Media \pm e.e.m. del **peso corporal, edad de apertura vaginal (EAV) y del primer estro vaginal (PEV)** de animales tratados con aceite de maíz (VH) a los 10 días de vida, sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (VH OSI) o Derecha (VH OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (VH OUL-I) o Derecha (VH OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

Grupo	n	Peso Corporal (gramos)	EAV (días)	PEV (días)
VH	18	264.5 \pm 7.0	35.7 \pm 0.5	36.8 \pm 0.6
VH OSI	12	251.5 \pm 10.1	33.6 \pm 1.4	34.3 \pm 1.6
VH OUL-I	13	249.1 \pm 4.1	33.3 \pm 1.0♣	35.1 \pm 1.3
VH OSD	15	243.4 \pm 4.6*	34.6 \pm 2.3	34.3 \pm 3.3
VH OUL-D	17	230.0 \pm 5.1*♣	34.0 \pm 1.7	35.9 \pm 2.2

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

♣ p < 0.05 vs. el grupo con OUL-I (prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

♠ p < 0.05 vs. VH (prueba de Kruskal-Wallis seguida por la prueba Dun's)

Las hembras tratadas con VE y sometidas a la OUL-D presentaron un menor peso corporal que los sometidos a la OSD. En la rata, la sola administración de VE indujo un adelanto en el inicio de la pubertad de aproximadamente 16 días (cuadro 1). Cuando los animales son sometidos a la operación simulada o a la ovariectomía unilateral, la edad de apertura vaginal y del primer estro se retrasan respecto al grupo inyectado con el VE, pero se siguen presentando aproximadamente 14 días antes que en un animal intacto (Cuadro 4).

Cuadro 4. Media \pm e.e.m. del **peso corporal, edad de apertura vaginal (EAV) y del primer estro vaginal (PEV)** de animales tratados con valerato de estradiol (VE) a los 10 días de vida, sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (VE OSI) o Derecha (VE OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (VE OUL-I) o Derecha (VE OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

Grupo	n	Peso Corporal (gramos)	EAV (días)	PEV (días)
VE	14	248.9 \pm 9.8	18.0 \pm 0.3	18.0 \pm 0.3
VE OSI	8	244.5 \pm 14.5	19.2 \pm 0.2	19.2 \pm 0.2
VE OUL-I	11	239.7 \pm 12.3	21.2 \pm 0.2♥	21.2 \pm 0.2♥
VE OSD	14	241.0 \pm 5.0	20.0 \pm 0.3♠	20.5 \pm 0.5♠
VE OUL-D	15	222.0 \pm 6.4♦	20.5 \pm 0.5♠	20.5 \pm 0.5♠

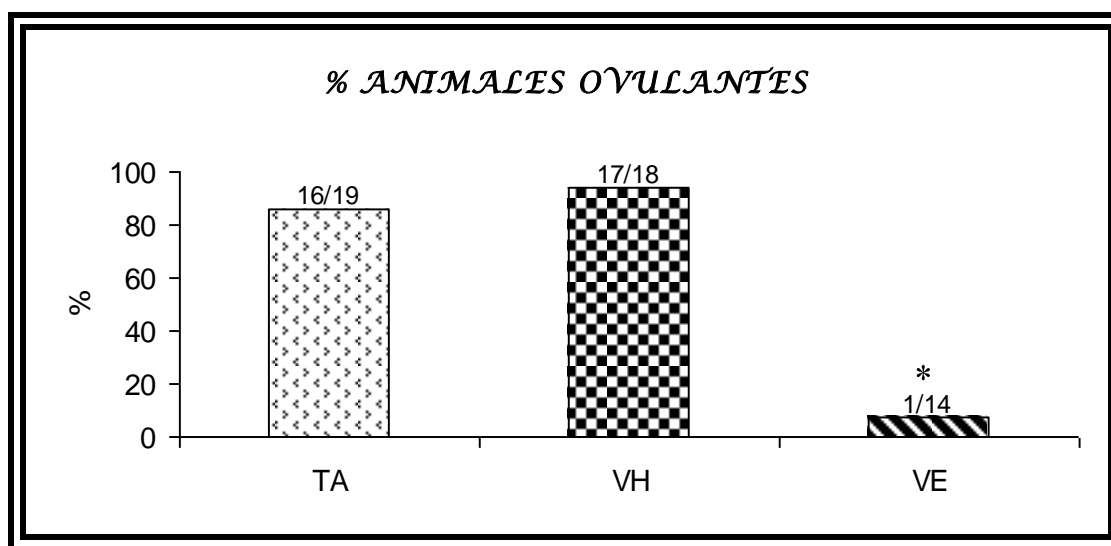
♦ p < 0.05 vs. su grupo con OS (prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

♥ p < 0.05 vs. VE y su grupo con OS (prueba de Kruskal-Wallis seguida por la prueba Dunn's)

♠ p < 0.05 vs. VE (prueba de Kruskal-Wallis seguida por la prueba Dunn's)

Respuesta Ovulatoria

El tratamiento con VE a ratas hembras de 10 días y sacrificadas a los 90 días de edad disminuyó el porcentaje de animales ovulantes en comparación con los animales TA o tratados con VH (Figura 4). En los animales tratados con el VH no se modificó el número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo o derecho, mientras que el único animal que ovuló con la administración de VE liberó en total nueve ovocitos por ambos ovarios (Cuadro 5).



* $p < 0.05$ vs. TA y VH (prueba de Ji^2)

Figura 4. Porcentaje de animales ovulantes de hembras testigo absoluto (TA), tratados con vehículo (VH) o con valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y autopsiados a los 90 días de edad.

Cuadro 5. Media \pm e.e.m. del número de **ovocitos liberados por ovario** de animales testigo absoluto (TA), tratados con vehículo (VH) o con valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y autopsiados a los 90 días de edad.

Grupo	Ovocitos Liberados por Ovario		Totales
	Izquierdo	Derecho	
TA	6.9 \pm 0.6	4.9 \pm 0.8	10.0 \pm 1.1
VH	5.9 \pm 0.5	6.5 \pm 0.8	11.7 \pm 0.9
VE	(1)	(8)	(9)

En () aparece el número de ovocitos liberados por el animal ovulante

En la figura 5 se observa que la operación simulada o a la ovariectomía unilateral no modificaron el porcentaje de animales ovulantes. En cuanto al número de ovocitos liberados, los animales sometidos a la ovariectomía unilateral mostraron una cuota ovulatoria semejante a la de los animales que conservaron ambos ovarios (Cuadro 6).

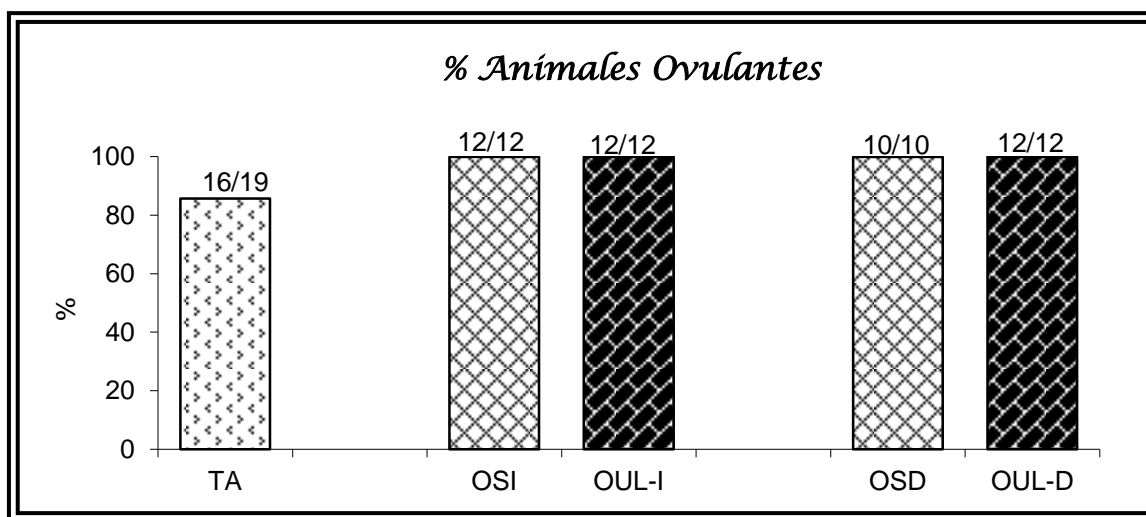


Figura 5. Porcentaje de animales ovulantes de hembras testigo absoluto (TA), sometidas a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (OSI) o Derecha (OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (OUL-I) o Derecha (OUL-D) y autopsiadas a los 90 días de edad.

Cuadro 6. Media \pm e.e.m. del número de **ovocitos liberados por ovario** de animales testigo absoluto (TA), sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (OSI) o Derecha (OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (OUL-I) o Derecha (OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

Grupo	Ovocitos Liberados por Ovario		Totales
	Izquierdo	Derecho	
TA	6.9 \pm 0.6	4.9 \pm 0.8	10.0 \pm 1.1
OSI	6.5 \pm 0.5	6.3 \pm 0.6	12.8 \pm 0.5
OUL-I	-----	14.6 \pm 0.7♥	14.6 \pm 0.7♥
OSD	6.2 \pm 0.6	6.0 \pm 0.7	12.2 \pm 0.5
OUL-D	13.8 \pm 0.5♥	-----	13.8 \pm 0.5♥

♥ p < 0.05 vs. TA y su grupo con OS (prueba de Kruskal-Wallis seguida por la prueba Dunn's)

Resultados semejantes a los anteriores observamos en los animales tratados con VH, donde no se observan diferencias en el porcentaje de animales ovulantes (figura 6). En los animales con ovariectomía unilateral, el número de ovocitos liberados fue semejante al liberado por los dos ovarios de los grupos con operación simulada o de animales tratados con el VH (cuadro 7).

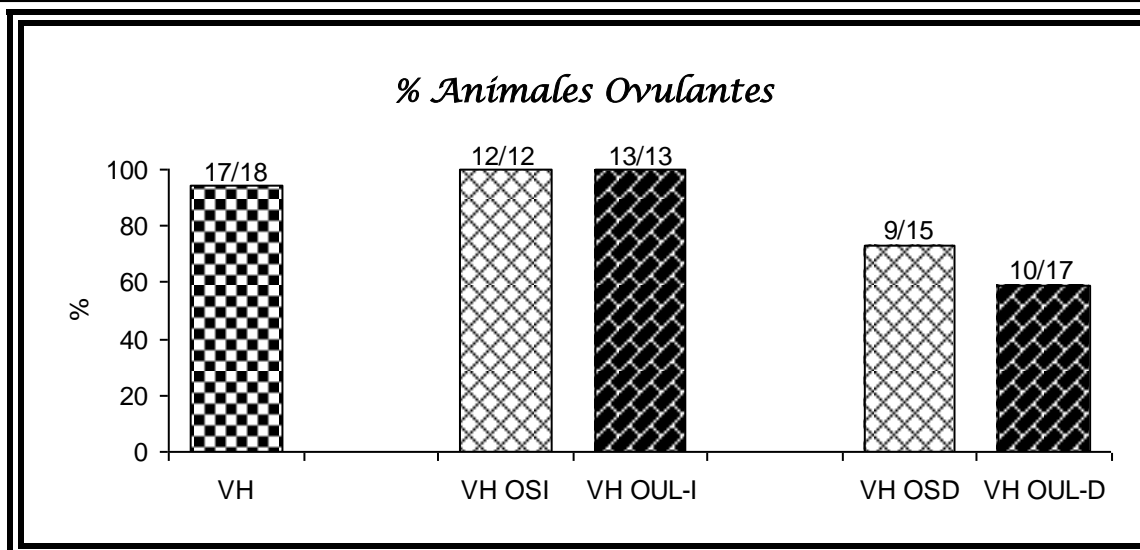


Figura 6. Porcentaje de animales ovulantes de hembras tratadas con aceite de maíz (VH) a los 10 días de vida, sometidas a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (VH OSI) o Derecha (VH OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (VH OUL-I) o Derecha (VH OUL-D) y autopsiadas a los 90 días de edad.

Cuadro 7. Media \pm e.e.m. del número de **ovocitos liberados por ovario** de animales tratados con aceite de maíz (VH) a los 10 días de vida, sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (VH OSI) o Derecha (VH OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (VH OUL-I) o Derecha (VH OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

Grupo	Ovocitos Liberados por Ovario		Totales
	Izquierdo	Derecho	
VH	5.9 \pm 0.5	6.5 \pm 0.8	11.7 \pm 0.9
VH OSI	6.3 \pm 0.4	7.6 \pm 0.8	13.3 \pm 1.2
VH OUL-I	-----	12.6 \pm 0.70♥	12.6 \pm 0.7
VH OSD	6.1 \pm 0.5	6.5 \pm 0.5	12.4 \pm 0.6
VH OUL-D	11.0 \pm 1.0♥	-----	11.0 \pm 1.0

♥ p < 0.05 vs. VH y su grupo con OS (prueba de Kruskal-Wallis seguida por la prueba Dunn's)

En todos los grupos a los que se les administró VE se redujo el porcentaje de animales ovulantes. En los grupos con VE, donde ovuló uno o dos animales la cuota ovulatoria fue normal (figura 7).

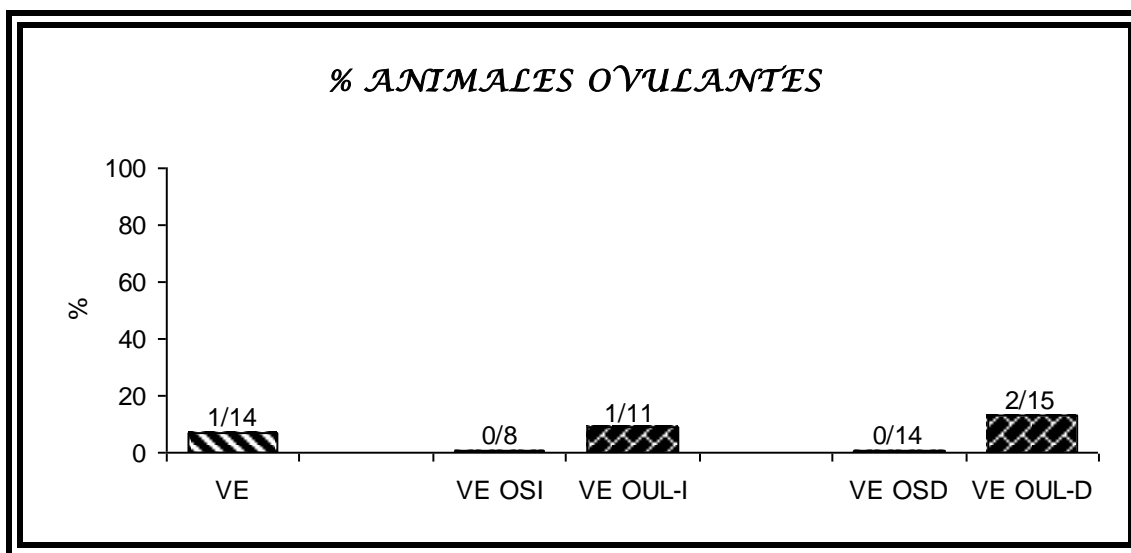


Figura 7. Porcentaje de animales ovulantes de hembras tratadas con valerato de estradiol (VE) a los 10 días de vida, sometidas a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (VE OSI) o Derecha (VE OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (VE OUL-I) o Derecha (VE OUL-D) y autopsiadas a los 90 días de edad.

Peso Relativo de los Órganos

La administración de VE a ratas hembra de 10 días de edad y sacrificadas a los 90 días de vida resultó en una disminución en el peso de ambos ovarios, con respecto al grupo TA y al grupo tratado con VH. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el peso del útero (Cuadro 8).

Cuadro 8. Media \pm e.e.m. del **peso relativo (mg/100g de peso corporal) del ovario izquierdo, derecho y útero** de animales testigo absoluto (TA), tratados con vehículo (VH) o con valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y autopsiados a los 90 días de edad.

Grupos	n	Ovarios		Útero
		Izquierdo	Derecho	
TA	19	15.0 \pm 0.5	15.1 \pm 0.5	148.9 \pm 5.6
VH	18	15.0 \pm 0.6	14.7 \pm 0.6	152.7 \pm 3.8
VE	14	11.2 \pm 0.9 \blacklozenge	12.0 \pm 1.1 \blacklozenge	154.8 \pm 6.2

\blacklozenge p < 0.05 vs. TA y VH (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

En el cuadro 9 observamos que al realizar la operación simulada izquierda el peso de ambos ovarios disminuyó, con la ovariectomía unilateral el ovario remanente presentó el fenómeno de hipertrofia compensadora ovárica donde el ovario derecho gana más peso que el izquierdo. Solo los animales sometidos a la ovariectomía unilateral izquierda presentaron un aumento en el peso del útero, comparado con los animales sometidos a la operación simulada izquierda.

Cuadro 9. Media \pm e.e.m. del **peso relativo (mg/100g de peso corporal) del ovario izquierdo, derecho y útero** de animales testigo absoluto (TA), sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (OSI) o Derecha (OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (OUL-I) o Derecha (OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

Grupos	n	Ovarios		Útero
		Izquierdo	Derecho	
TA	19	15.0 \pm 0.5	15.1 \pm 0.5	148.9 \pm 5.6
OSI	12	12.8 \pm 0.7*	13.0 \pm 0.4*	136.0 \pm 3.9
OUL-I	12	-----	25.6 \pm 0.5♥	154.6 \pm 5.6♦
OSD	10	13.7 \pm 0.7	14.4 \pm 0.6	146.8 \pm 7.7
OUL-D	12	22.8 \pm 0.7♥♣	-----	154.4 \pm 6.4

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

♥ p < 0.05 vs. TA y su grupo con OS (prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

♣ p < 0.05 vs. el grupo con OUL-I (prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

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

Cuando los animales fueron inyectados con el VH y sometidos a la ovariectomía unilateral ya sea izquierda o derecha el peso de las gónadas remanentes aumentó. El peso del útero no se modificó en ninguno de los grupos experimentales (Cuadro 10).

Cuadro 10. Media \pm e.e.m. del **peso relativo (mg/100g de peso corporal) del ovario izquierdo, derecho y útero** de animales tratados con aceite de maíz (VH) a los 10 días de vida, sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (VH OSI) o Derecha (VH OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (VH OUL-I) o Derecha (VH OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

Grupos	n	Ovarios		Útero
		Izquierdo	Derecho	
VH	18	15.0 \pm 0.6	14.7 \pm 0.6	152.7 \pm 3.8
VH OSI	12	13.4 \pm 0.7	13.9 \pm 0.4	149.2 \pm 6.4
VH OUL-I	13	-----	23.5 \pm 0.7♥	149.8 \pm 6.2
VH OSD	15	14.3 \pm 0.8	15.2 \pm 0.6	154.1 \pm 4.8
VH OUL-D	17	24.7 \pm 1.1♥	-----	172.1 \pm 10.5

♥ p < 0.05 vs. VH y su grupo con OS (prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

En los animales tratados con VE y sometidos a la operación simulada izquierda o derecha el peso del ovario derecho fue menor, respecto al grupo tratado con el VE. En las hembras con ovariectomía unilateral, la gónada remanente presenta una ganancia en peso. Únicamente la ovariectomía izquierda disminuyó el peso del útero (Cuadro 11).

Cuadro 11. Media \pm e.e.m. del **peso relativo (mg/100g de peso corporal) del ovario izquierdo, derecho y útero** de animales tratados con valerato de estradiol (VE) a los 10 días de vida, sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (VE OSI) o Derecha (VE OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (VE OUL-I) o Derecha (VE OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

Grupos	n	Ovarios		Útero
		Izquierdo	Derecho	
VE	14	11.2 \pm 0.9	12.0 \pm 1.1	154.8 \pm 6.2
VE OSI	8	10.0 \pm 0.7	7.9 \pm 0.8*	144.6 \pm 15.4
VE OUL-I	11	-----	17.8 \pm 1.2♥	127.5 \pm 6.3*♣
VE OSD	14	9.2 \pm 0.6	8.8 \pm 0.8*	138.4 \pm 7.6
VE OUL-D	15	15.1 \pm 1.2♥	-----	157.9 \pm 10.1

♥ p < 0.05 vs. VE y su grupo con OS (prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

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

♣ p < 0.05 vs. el grupo con OUL -D (prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

En ningún grupo se modificó el peso relativo de la masa adrenal ni del bazo. Con respecto al timo se observó un menor peso respecto a los animales TA (Cuadro 12).

Cuadro 12. Media \pm e.e.m. del **peso relativo (mg/100g de peso corporal) de la masa adrenal, el bazo y el timo** de animales testigo absoluto (TA), tratados con vehículo (VH) o con valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y autopsiados a los 90 días de edad.

Grupos	n	Masa adrenal	Bazo	Timo
TA	19	25.1 \pm 0.9	223.8 \pm 9.1	165.6 \pm 7.5
VH	18	22.7 \pm 0.7	246.5 \pm 22.4	148.8 \pm 8.4
VE	14	23.8 \pm 1.1	244.9 \pm 10.0	128.7 \pm 10.9 \boxtimes

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

Con la ovariectomía unilateral izquierda el peso de la masa adrenal y del timo fue mayor, respecto al grupo con operación simulada (Cuadro 13).

Cuadro 13. Media \pm e.e.m. del **peso relativo (mg/100g de peso corporal) de la masa adrenal, el bazo y el timo** de animales testigo absoluto (TA), sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (OSI) o Derecha (OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (OUL-I) o Derecha (OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

Grupos	n	Masa adrenal	Bazo	Timo
TA	19	25.1 \pm 0.9	223.8 \pm 9.1	165.6 \pm 7.5
OSI	12	24.6 \pm 0.8	221.9 \pm 7.2	127.3 \pm 9.6*
OUL-I	12	30.5 \pm 1.1♥♣	215.8 \pm 3.6	162.8 \pm 8.2♦
OSD	10	23.2 \pm 0.6	231.2 \pm 9.0	150.5 \pm 5.6
OUL-D	12	24.1 \pm 0.7	222.2 \pm 4.2	146.0 \pm 6.4

♥ p < 0.05 vs. TA y su grupo con OS (prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

♣ p < 0.05 vs. el grupo con OUL -D (prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

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

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

En las hembras tratadas con VH la operación simulada o la ovariectomía unilateral no modificó el peso de la masa adrenal. La operación simulada derecha resultó en un mayor peso del bazo. Mientras que con la ovariectomía unilateral izquierda el peso del timo fue menor (Cuadro 14).

Cuadro 14. Media \pm e.e.m. del **peso relativo (mg/100g de peso corporal) de la masa adrenal, el bazo y el timo** de animales tratados con aceite de maíz (VH) a los 10 días de vida, sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (VH OSI) o Derecha (VH OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (VH OUL-I) o Derecha (VH OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

Grupos	n	Masa adrenal	Bazo	Timo
VH	18	22.7 \pm 0.7	246.5 \pm 22.4	148.8 \pm 8.4
VH OSI	12	21.5 \pm 1.1	243.4 \pm 14.6	132.3 \pm 6.6
VH OUL-I	13	22.8 \pm 1.1	269.2 \pm 16.8	120.9 \pm 7.7*
VH OSD	15	23.5 \pm 1.0	340.5 \pm 26.7*	167.5 \pm 10.5
VH OUL-D	17	24.7 \pm 1.0	260.1 \pm 14.4♦	150.5 \pm 6.0♣

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

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

♣ p < 0.05 vs. el grupo con OUL-I (prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

En los animales tratados con VE que conservaron el ovario izquierdo *in situ* hubo una ganancia del peso relativo de la masa adrenal comparada con su grupo con operación simulada, cuando se realizó la operación simulada izquierda el peso del bazo disminuyó. Con la ovariectomía unilateral izquierda el peso del timo fue menor (cuadro 15).

Cuadro 15. Media \pm e.e.m. del **peso relativo (mg/100g de peso corporal) de la masa adrenal, el bazo y el timo** de animales tratados con valerato de estradiol (VE) a los 10 días de vida, sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (VE OSI) o Derecha (VE OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (VE OUL-I) o Derecha (VE OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

Grupos	n	Masa adrenal	Bazo	Timo
VE	14	23.8 \pm 1.1	244.9 \pm 10.0	128.7 \pm 10.9
VE OSI	8	22.7 \pm 1.8	211.2 \pm 8.6*	153.6 \pm 11.9
VE OUL-I	11	23.9 \pm 0.5	294.5 \pm 24.6♦	115.5 \pm 6.4♦
VE OSD	14	21.8 \pm 1.0	295.8 \pm 32.3	138.5 \pm 12.8
VE OUL-D	15	25.5 \pm 1.0♦	251.3 \pm 10.9	148.7 \pm 8.3♣

♦ p < 0.05 vs. su grupo con OS (prueba t de Student)

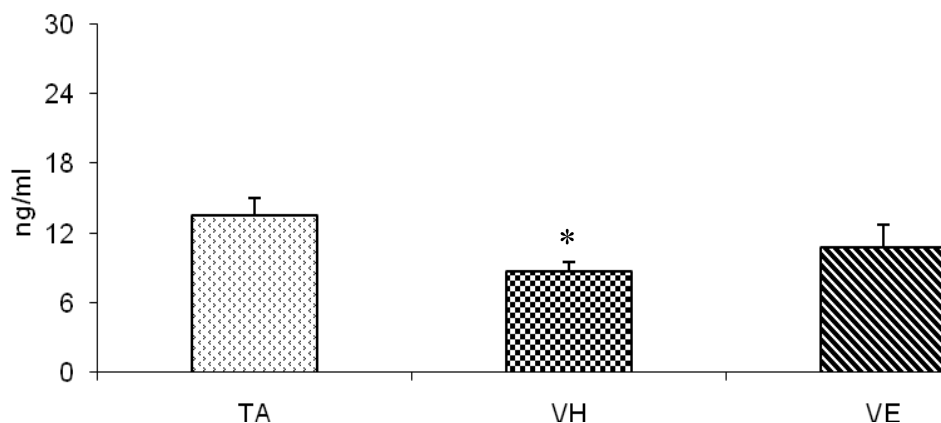
* p < 0.05 vs. VE (prueba t de Student)

♣ p < 0.05 vs. el grupo con OUL-D (prueba t de Student)

Hormonas Esteroides

Progesterona

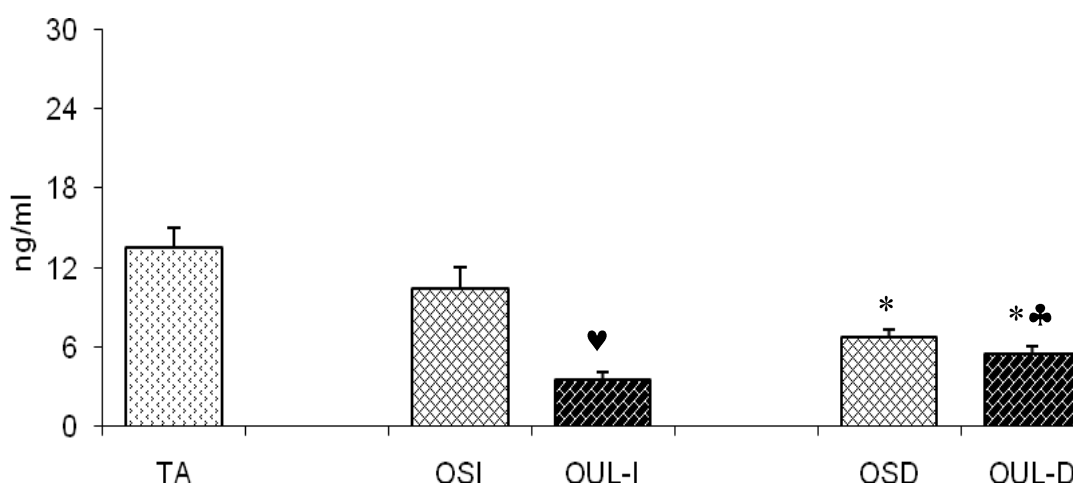
En los animales tratados con VH a los 10 días de vida y sacrificados al cumplir los 90 días de edad, la concentración sérica de **progesterona** disminuyó en comparación con los animales testigo absoluto. La administración de VE no modificó la concentración de la hormona (Figura 8).



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

Figura 8. Media \pm e.e.m. de la concentración plasmática de **progesterona** animales testigo absoluto (TA), tratados con vehículo (VH) o con valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y autopsiados a los 90 días de edad.

En la figura 9 podemos observar que la OSD resultó en una menor concentración sérica de la hormona, esta respuesta fue similar cuando los animales fueron sometidos a la ovariectomía unilateral. Las hembras con el ovario izquierdo *in situ* presentaron una mayor concentración de P_4 que las que mantuvieron la gónada derecha (5.5 ± 0.5 vs. 3.5 ± 0.5 $p < 0.05$).



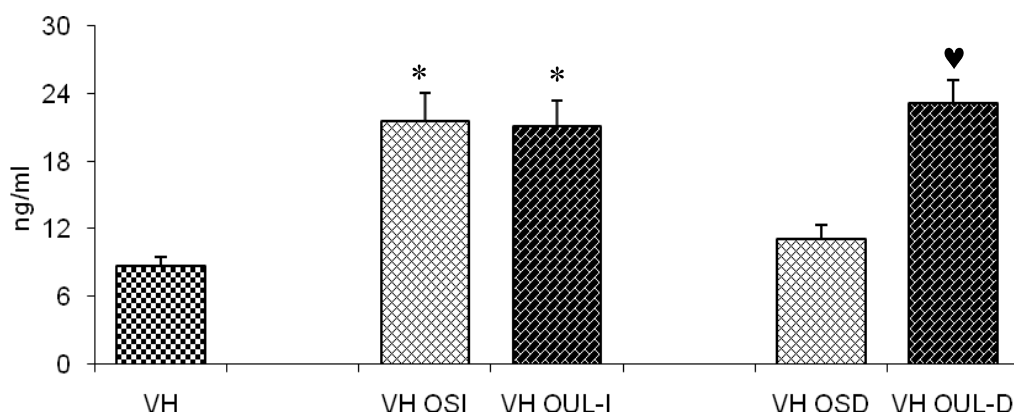
♥ $p < 0.05$ vs. TA y grupo con OS (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

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

♣ $p < 0.05$ vs. el grupo con OUL-I (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

Figura 9. Media \pm e.e.m. de la concentración plasmática de **progesterona** de animales testigo absoluto (TA), sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (OSI) o Derecha (OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (OUL-I) o Derecha (OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

Cuando las hembras fueron tratadas con el VH y sometidas a la operación simulada izquierda, la concentración de P_4 aumentó y este efecto se mantuvo cuando los animales fueron sometidos a la ovariectomía unilateral izquierda. La concentración sérica de la hormona se incrementó cuando los animales fueron sometidos a la ovariectomía unilateral derecha (Figura 10).



* $p < 0.05$ vs. VH (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

♥ $p < 0.05$ vs. VH y su grupo con OS (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

Figura 10. Media \pm e.e.m. de la concentración plasmática de **progesterona** de animales tratados con aceite de maíz (VH) a los 10 días de vida, sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (VH OSI) o Derecha (VH OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (VH OUL-I) o Derecha (VH OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

En la figura 11 podemos apreciar que en los animales en los que se indujo el SOPQ, ni la operación simulada ni la ovariectomía unilateral produjeron algún efecto en la concentración sérica de la P₄.

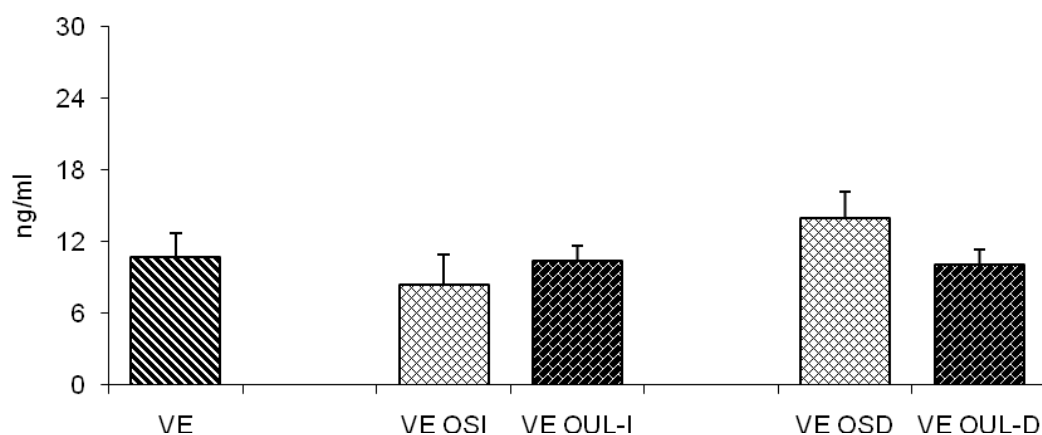


Figura 11. Media \pm e.e.m. de la concentración plasmática de **progesterona** de animales tratados con valerato de estradiol (VE) a los 10 días de vida, sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (VE OSI) o Derecha (VE OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (VE OUL-I) o Derecha (VE OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

Testosterona

La administración de VE a ratas hembras de 10 días de vida y sacrificadas al cumplir los 90 días no modificó la concentración sérica de **testosterona**, en comparación con los animales TA o tratados con VH (Figura 12).

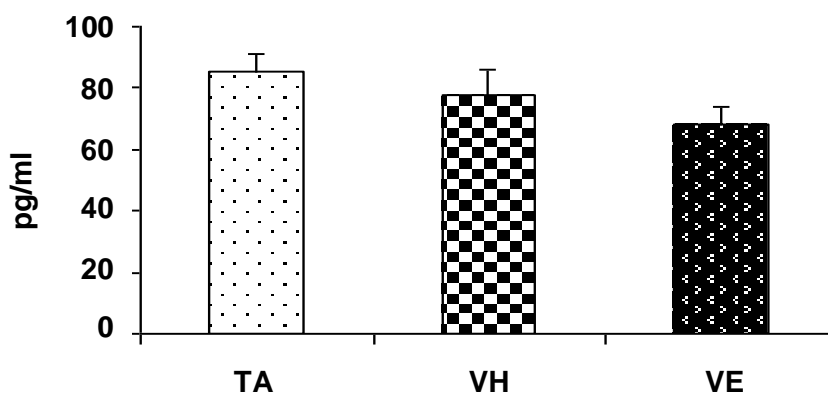
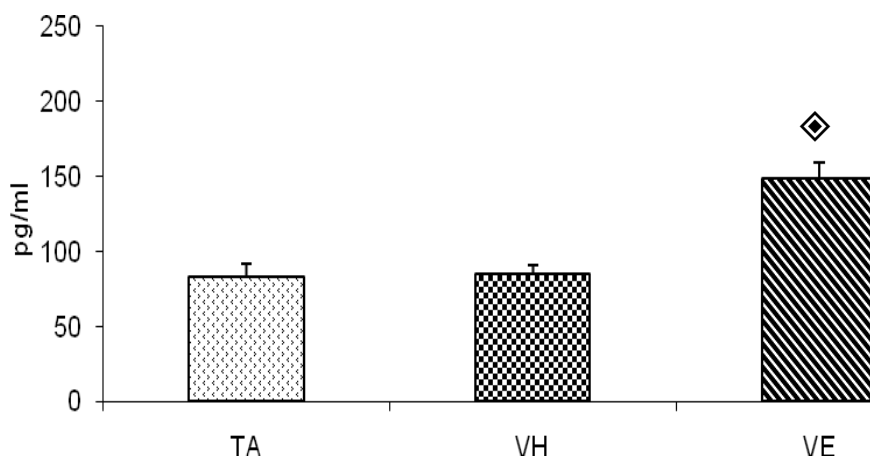


Figura 12. Media \pm e.e.m. de la concentración plasmática de **testosterona** de animales testigo absoluto (TA), tratados con vehículo (VH) o con valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y autopsiados a los 90 días de edad.

Estradiol

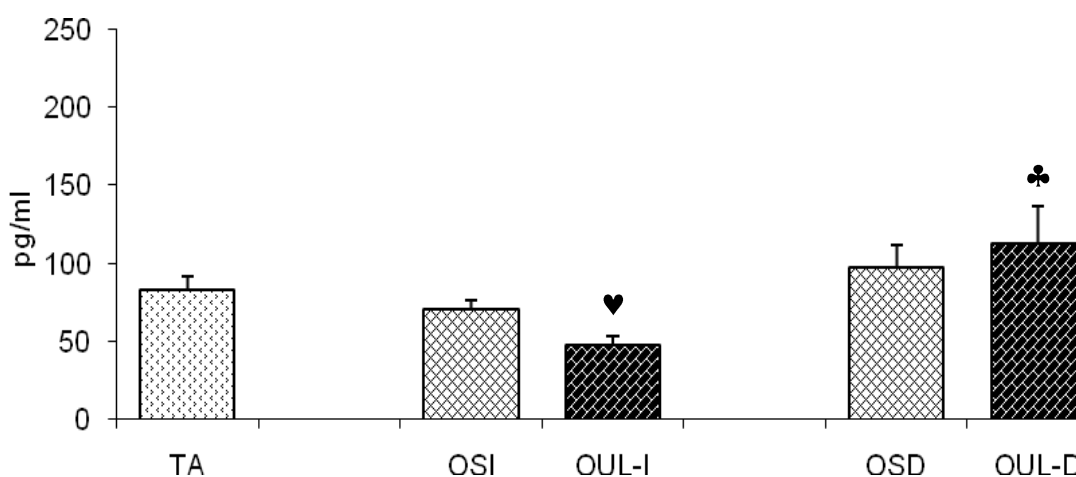
Las hembras tratadas con VE a los 10 días de vida y sacrificadas al cumplir los 90 días de edad, presentaron un incremento en la concentración sérica de **estradiol** en comparación con los animales TA o tratados con VH (Figura 13).



◆ $p < 0.05$ vs. TA y VH (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

Figura 13. Media \pm e.e.m. de la concentración plasmática de **estradiol** animales testigo absoluto (TA), tratados con vehículo (VH) o con valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y autopsiados a los 90 días de edad.

Como se puede apreciar en la figura 14, cuando los animales son sometidos a una operación simulada izquierda o derecha a los 24 días de vida esta no tiene efectos sobre la concentración de E₂ cuando la rata llega a la etapa adulta, no obstante la ovariectomía unilateral provoca efectos asimétricos en la concentración de la hormona, donde el ovario izquierdo es más eficiente en la síntesis del E₂ (**113.0 ± 23.5 vs. 47.5 ± 6.1 p<0.05**).

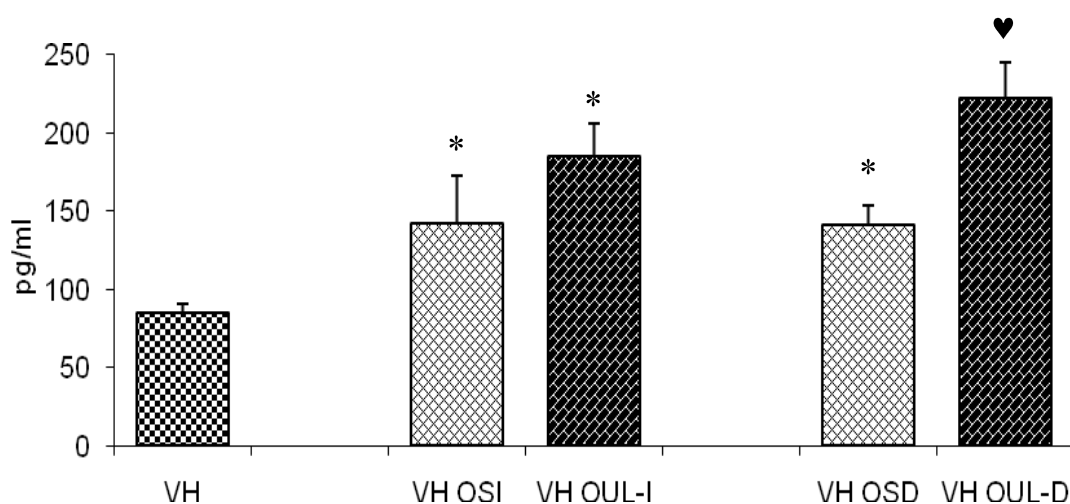


♥ p < 0.05 vs. TA y su grupo con OS (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

♣ p < 0.05 vs. el grupo con OUL-I (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

Figura 14. Media ± e.e.m. de la concentración plasmática de **estradiol** de animales testigo absoluto (TA), sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (OSI) o Derecha (OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (OUL-I) o Derecha (OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

La operación simulada realizada en la etapa juvenil de las hembras tratadas con el VH produjo una elevación en las concentraciones de E₂ con respecto a las hembras únicamente inyectados con el VH, esta elevación es mayor en las hembras sometidas a la OUL-D (Figura 15).

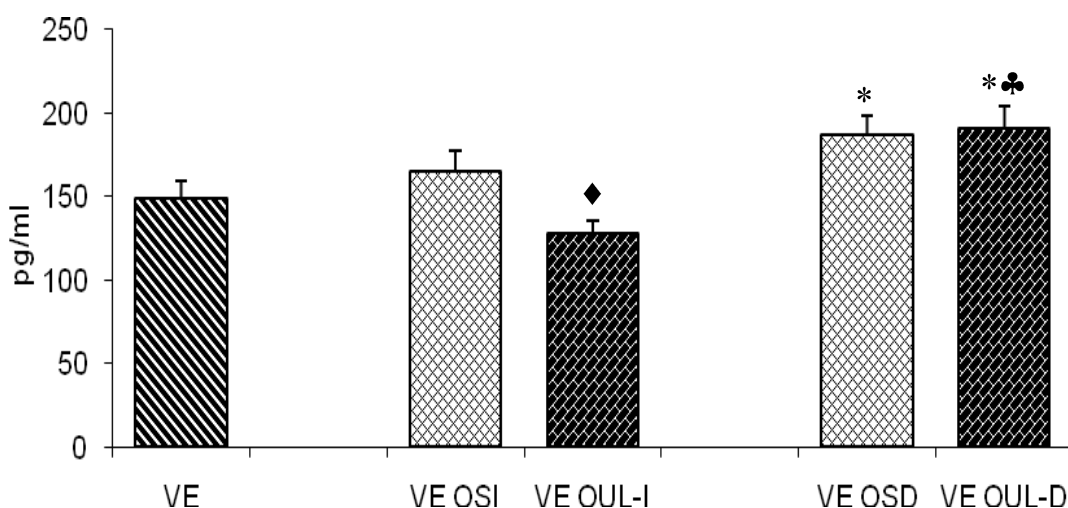


* $p < 0.05$ vs. VH (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

♥ $p < 0.05$ vs. VH y su grupo con OS (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

Figura 15. Media \pm e.e.m. de la concentración plasmática de **estradiol** de animales tratados con aceite de maíz (VH) a los 10 días de vida, sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (VH OSI) o Derecha (VH OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (VH OUL-I) o Derecha (VH OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

La figura 16 presenta a los grupos de animales tratados con VE donde observamos que la OSD incrementa la concentración de la hormona en comparación con el grupo únicamente tratado con el fármaco. En los animales con el SOPQ, la ovariectomía unilateral modificó las concentraciones de la hormona de manera asimétrica, donde el ovario izquierdo es más eficiente en la síntesis de E₂.



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

* $p < 0.05$ vs. VE (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

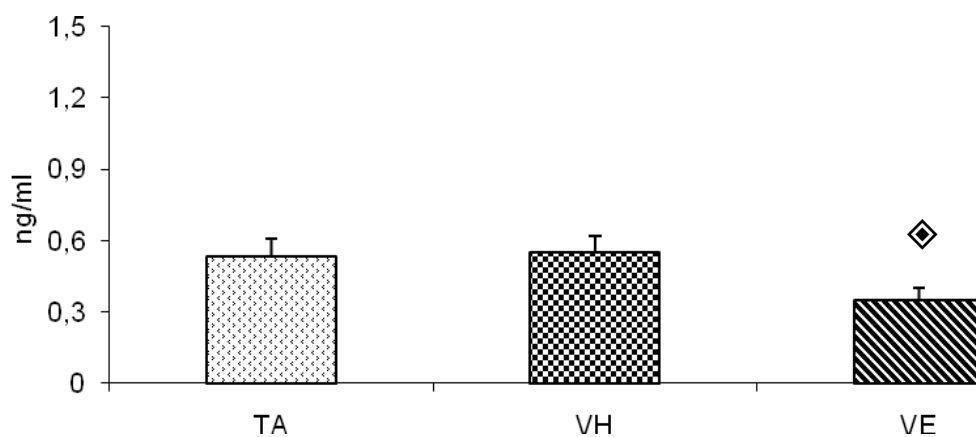
♣ $p < 0.05$ vs. el grupo con OUL-I (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

Figura 16. Media \pm e.e.m. de la concentración plasmática de **estradiol** de animales tratados con valerato de estradiol (VE) a los 10 días de vida, sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (VE OSI) o Derecha (VE OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (VE OUL-I) o Derecha (VE OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

Gonadotropinas

LH

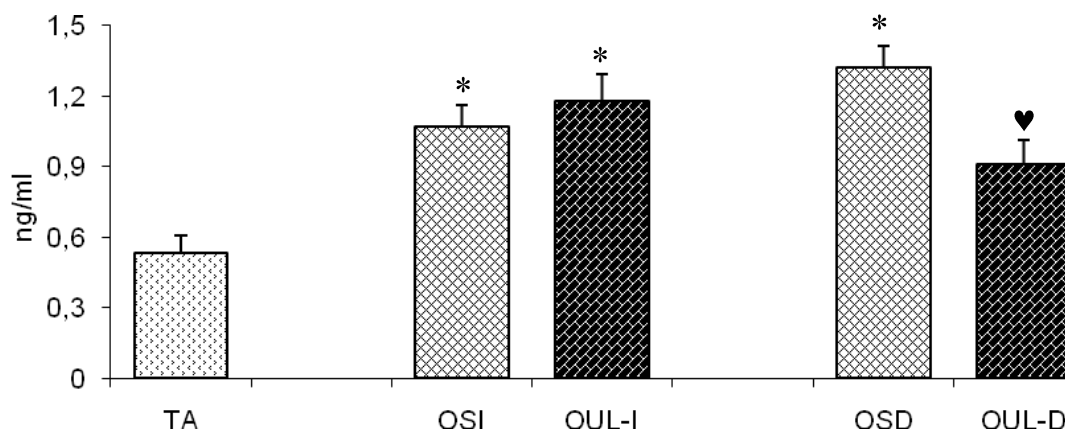
La administración del VE en la etapa infantil de la rata hembra produjo, en la etapa adulta, un decremento en la concentración sérica de la LH comparada con el grupo TA o tratado con VH (Figura 17).



◆ $p < 0.05$ vs. TA y VH (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

Figura 17. Media \pm e.e.m. de la concentración plasmática de LH animales testigo absoluto (TA), tratados con vehículo (VH) o con valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y autopsiados a los 90 días de edad.

En la figura 18 observamos que la operación simulada izquierda o derecha realizada a los 24 días de vida en la rata hembra aumenta las concentraciones de la LH, este aumento persiste cuando los animales son sometidos a la ovariectomía unilateral izquierda o derecha.



* $p < 0.05$ vs TA (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

♥ $p < 0.05$ vs. TA y su grupo con OS (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

Figura 18. Media \pm e.e.m. de la concentración plasmática de LH de animales testigo absoluto (TA), sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (OSI) o Derecha (OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (OUL-I) o Derecha (OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

En las ratas inyectadas con VH, ni la operación simulada ni la ovariectomía unilateral modificó la concentración plasmática de LH (Figura 19).

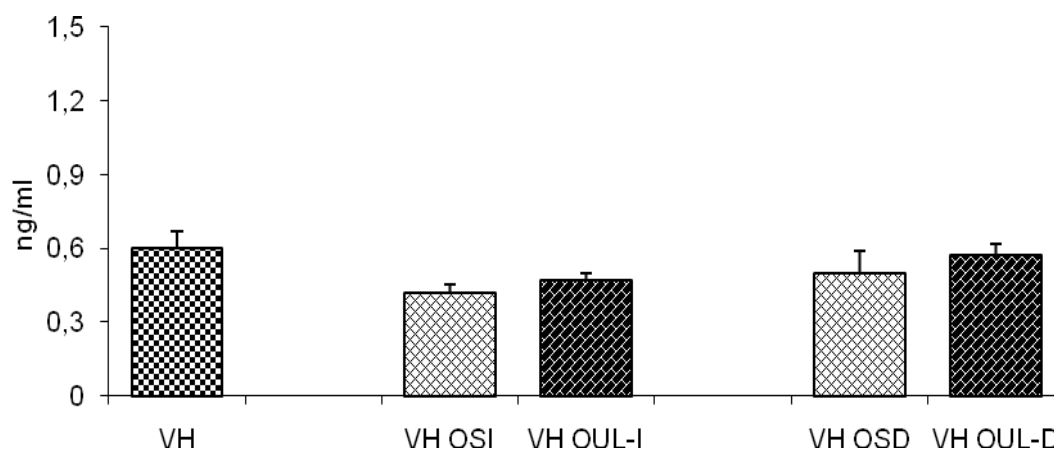
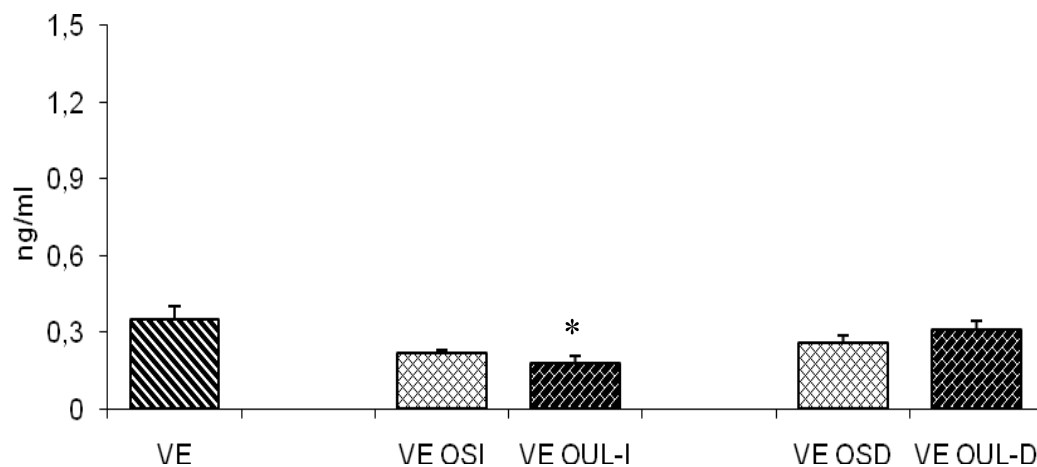


Figura 19. Media \pm e.e.m. de la concentración plasmática de LH de animales tratados con aceite de maíz (VH) a los 10 días de vida, sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (VH OSI) o Derecha (VH OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (VH OUL-I) o Derecha (VH OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

En los animales con VE y sometidos a la OUL-I la concentración de LH fue menor, respecto al grupo con VE (Figura 20).

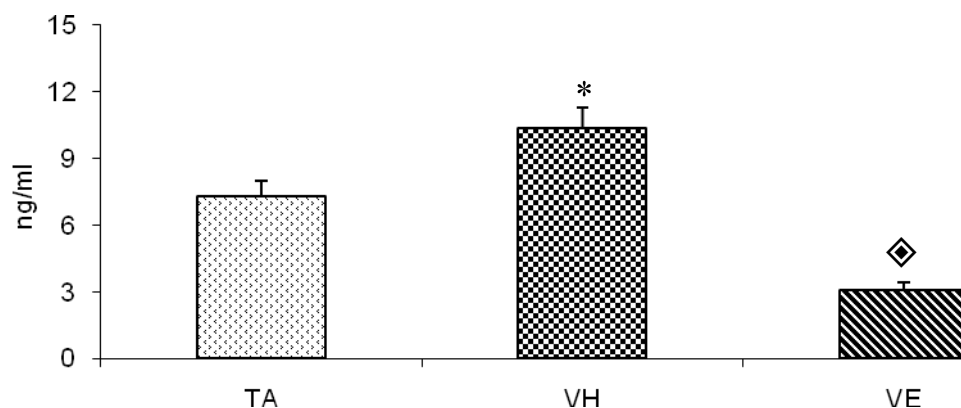


* $p < 0.05$ vs. VE (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

Figura 20. Media \pm e.e.m. de la concentración plasmática de LH de animales tratados con valerato de estradiol (VE) a los 10 días de vida, sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (VE OSI) o Derecha (VE OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (VE OUL-I) o Derecha (VE OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

FSH

En la etapa adulta la concentración de la FSH de los animales tratados a los 10 días con el VH presentó un aumento con respecto a los animales TA, este efecto se invierte cuando el animal es sometido a la inyección de VE (Figura 21).

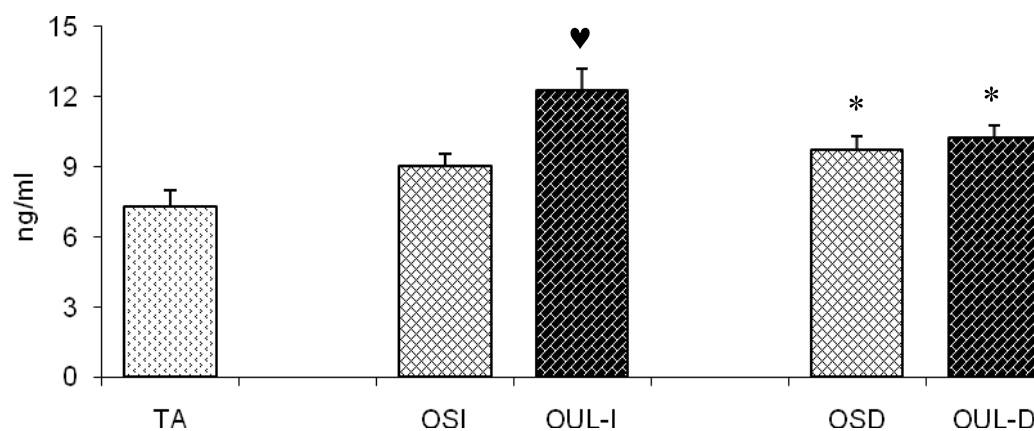


* $p < 0.05$ vs. TA (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

◊ $p < 0.05$ vs. TA y VH (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

Figura 21. Media \pm e.e.m. de la concentración plasmática de **FSH** animales testigo absoluto (TA), tratados con vehículo (VH) o con valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y autopsiados a los 90 días de edad.

En la figura 22 observamos un incremento en la concentración de la FSH de los animales sometidos a la OSD o a la ovariectomía unilateral izquierda o derecha.

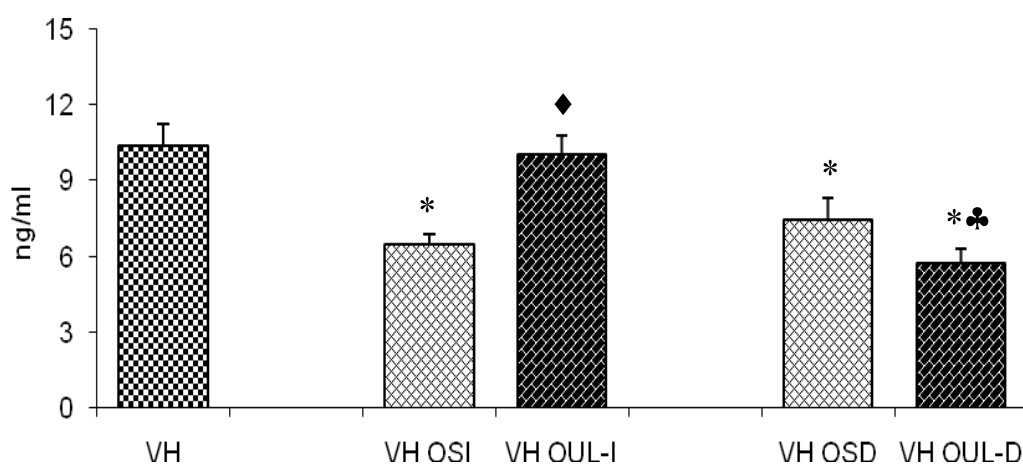


♥ $p < 0.05$ vs. TA y su grupo con OS (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

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

Figura 22. Media \pm e.e.m. de la concentración plasmática de **FSH** de animales testigo absoluto (TA), sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (OSI) o Derecha (OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (OUL-I) o Derecha (OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

Cuando las hembras fueron tratadas con el VH y en la etapa juvenil sometidas a la operación simulada izquierda o derecha, presentaron una disminución en la concentración de la FSH con respecto al grupo únicamente tratado con VH. Cuando se realizó la OUL-I la hormona presentó un incremento con respecto a su grupo con operación simulada, mientras que con la OUL-D disminuyó la concentración de la hormona con respecto a su grupo testigo (Figura 23).



* $p < 0.05$ vs. VH (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

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

♣ $p < 0.05$ vs. el grupo con OUL-I (Prueba de ANDEVA seguida por la prueba de Tukey)

Figura 23. Media \pm e.e.m. de la concentración plasmática de FSH de animales tratados con aceite de maíz (VH) a los 10 días de vida, sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (VH OSI) o Derecha (VH OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (VH OUL-I) o Derecha (VH OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

En la figura 24 observamos que en los animales que presentan el SOPQ, la operación simulada izquierda o derecha o la ovariectomía unilateral no modificó la concentración de la FSH en la etapa adulta de los animales.

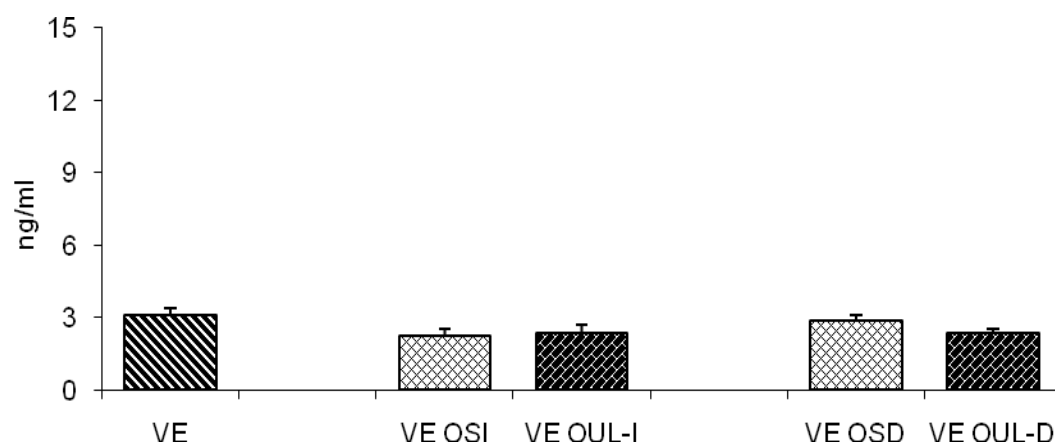


Figura 24. Media \pm e.e.m. de la concentración plasmática de **FSH** de animales tratados con valerato de estradiol (VE) a los 10 días de vida, sometidos a los 24 días de vida a la Operación Simulada Izquierda (VE OSI) o Derecha (VE OSD) o a la Ovariectomía Unilateral Izquierda (VE OUL-I) o Derecha (VE OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

Respuesta Compensadora del Ovario

Porcentaje de Ovulación Compensadora del Ovario

Dado que en aproximadamente el 90% de las hembras tratadas con VE y sometidas a la ovariectomía unilateral se bloqueó la ovulación, no se pudo realizar el cálculo del porcentaje de ovulación compensadora.

En los animales sin tratamiento o tratados con vehículo, el porcentaje de ovulación compensadora no dependió del ovario remanente (Cuadro 16).

Cuadro 16. Media \pm e.e.m. del **porcentaje de ovulación compensadora del ovario *in situ* (OC)** de animales sin tratamiento o tratados con vehículo (VH) a los 10 días de edad, sometidos a los 24 días de edad a la ovariectomía unilateral izquierda (OUL-I) o derecha (OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

%OC			
Grupo	n	Ovario <i>in situ</i>	
		Izquierdo	Derecho
Sin tratamiento			
OUL-I	12	-	134.5 \pm 9.1
OUL-D	12	128.7 \pm 6.4	-
Tratados con el vehículo			
VH OUL-I	13	-	75.4 \pm 3.8
VH OUL-D	17	92.0 \pm 9.9	-

Porcentaje de Hipertrofia Compensadora del Ovario

En el animal con ovariectomía unilateral tratada o no con el VH presentaron una ganancia del peso del ovario *in situ* semejante. En las inyectadas con VE, el porcentaje de hipertrofia fue mayor para el ovario derecho *in situ* (cuadro 17).

Cuadro 17. Media \pm e.e.m. del **porcentaje de hipertrofia compensadora del ovario *in situ* (HCO)** de animales sin tratamiento o tratados con vehículo (VH) o valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad, sometidos a los 24 días de edad a la ovariectomía unilateral izquierda (OUL-I) o derecha (OUL-D) y autopsiados a los 90 días de edad.

%HCO			
Grupo	n	Ovario <i>in situ</i>	
		Izquierdo	Derecho
Sin tratamiento			
OUL-I	12	-	83.8 \pm 7.4
OUL-D	12	66.7 \pm 5.4	-
Tratados con el vehículo			
VH OUL-I	13	-	65.3 \pm 3.9
VH OUL-D	17	77.7 \pm 5.0	-
Tratados con valerato de estradiol			
VE OUL-I	11	-	71.2 \pm 8.7
VE OUL-D	15	49.1 \pm 4.7*	-

* p < 0.05 vs. ovario derecho *in situ* (prueba U de Mann-Whitney)

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que en la rata hembra adulta con SOPQ la ovariectomía unilateral, realizada a los 24 días de edad, no restableció la respuesta ovulatoria ni disminuyó la secreción de E_2 , lo que resultó en el mantenimiento del síndrome.

El inicio de la pubertad depende de factores como la alimentación, la concentración plasmática de hormonas esteroides, la innervación ovárica, la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, así como de las condiciones ambientales (Ojeda y Urbanski, 1994). El estrés puede ser otro factor que modifique el inicio de la pubertad, tal y como se muestra en el presente estudio, donde la laparotomía resultó en un retraso de la edad en que se produce la canalización de la vagina, mientras que la ovariectomía unilateral no la modifica, resultados semejantes a lo reportado por Ramírez (2007). La inducción del SOPQ, por el tratamiento con VE resultó en un adelanto del inicio de la pubertad, similar a lo ya descrito (Rosa-e-Silva y col., 2003; Morales y col., 2010), respuesta que no se modifica por la ovariectomía unilateral. El adelanto de la pubertad se podría explicar por el incremento en la concentración de E_2 lo que hace a la membrana vaginal más sensible (Rosa-e-Silva y col., 2003).

La inducción del SOPQ a ratas infantiles resultó en una mayor concentración plasmática de E_2 , sin cambios en el peso del útero cuando el animal alcanza los 90 días de vida (Morales y col., 2010). Al igual que en el caso anterior, en los animales con SOPQ que fueron sometidos a la ovariectomía unilateral no se observó una correlación entre la concentración de E_2 y el peso del útero, ya que a mayor concentración de la hormona el peso del tejido no se modificó.

Ramírez (2007) mostró que en la rata prepúber, la operación simulada izquierda modifica el peso del bazo en respuesta a la activación del sistema inmunológico por la laparotomía. En el presente estudio, los efectos de la laparotomía sobre el peso del bazo son anulados por la ovariectomía.

El timo es un órgano que alcanza su mayor tamaño antes de la pubertad, a partir de este momento empieza a involucionar, esto en respuesta al aumento en la concentración de hormonas esteroides (Cormack, 1988). En la rata sin el SOPQ, la ovariectomía realizada en la etapa juvenil resulta en un incremento de la concentración de P_4 en la etapa adulta, sin embargo este aumento en la hormona no se ve reflejado en la involución del timo. Mientras que con el SOPQ y ovariectomizadas la concentración de P_4 es igual a la de un animal tratado con VE pero que tiene ambos ovarios, sin que se produzca la involución del timo.

Han sido varias las hipótesis que han tratado de explicar la etiología del síndrome, algunas de ellas plantean que se produce como respuesta a un cambio en la secreción hormonal del ovario.

Si bien se ha mostrado que en el SOPQ se produce hiperplasia de las células tecales, esto no parece correlacionarse directamente con la concentración de P_4 , ya que hay quienes mencionan que no se modifica (Farookhi y col., 1985; Barria y col., 1993; Rosa-e-Silva y col., 2003) y otros que se produce un aumento en la concentración de la hormona (Manneras y col., 2007). En este trabajo pudimos observar que en los animales con SOPQ, la concentración de la hormona es similar al de un animal testigo. Sin embargo, cuando en la hembra tratada con VE se le somete a la ovariectomía unilateral, el ovario *in situ* disminuye su capacidad para secretar P_4 , comparado con el animal inyectado con el VH y ovariectomizado. Estos resultados nos permiten sugerir que a nivel del folículo ovárico podría estar alterado el sistema enzimático involucrado en el paso de la pregnenolona a P_4 .

En el presente estudio, descartamos que los cambios observados en la concentración de P_4 se deban al número de CL, ya que en la rata con VH y ovariectomizada el número de ovocitos liberados por el ovario *in situ* es equivalente al liberado por los dos ovarios de un animal intacto, sin embargo la concentración de P_4 casi se duplicó. Con estos resultados sugerimos que en nuestro modelo experimental los cambios en la concentración de P_4 podrían ser un reflejo de la respuesta de la adrenal.

En la rata adulta la ovariectomía unilateral (Barco y col., 2003) no modifica la concentración de P_4 una hora después de la cirugía. En nuestro caso, cuando realizamos en la etapa juvenil la extirpación de un ovario, disminuyó la concentración sérica de la hormona en la etapa adulta, donde la disminución fue mayor cuando se extirpó el ovario izquierdo. La respuesta asimétrica que observamos en la rata ovariectomizada se pierde cuando se induce previamente el SOPQ.

El SOPQ en la mujer (Greenblatt y Mahesh, 1976; Burghen y col., 1980; Goldzieher, 1981) y en la rata (Ward y col., 1978) ha sido también atribuido a los andrógenos plasmáticos. Estudios clínicos y en animales sugieren que el SOPQ se desarrolla por un exceso de andrógenos en la etapa fetal o en la vida prepuberal, donde algunos tejidos son reprogramados y manifiestan el síndrome en la adolescencia o en la adultez (Walters y col., 2008; Steekler y col., 2009). La patología se ha desarrollado por la exposición continua a dihidroxitestosterona (DHT), un andrógeno no aromatizable (Feng y col., 2009).

En el presente estudio el tratamiento con VE no modificó las concentraciones plasmáticas de T, probablemente porque éstos son metabolizados a estrógenos. Respuesta similar se observa cuando se administra el VE en la etapa adulta, donde no se modifican las concentraciones de androstenediona, dihidroxiepandrosterona (DHEAS) y T 4, 5 y 6 semanas posteriores al tratamiento (Hemmings y col., 1983). Estos resultados llevaron a los autores a sugerir que los andrógenos no están involucrados en la generación

de los ovarios poliquísticos, sino que probablemente se deba a una alteración en el patrón de secreción de la GnRH hipotalámica o de las propias gonadotropinas hipofisiarias.

En la mujer, como en el modelo de la rata con SOPQ inducido experimentalmente por la administración de VE, el ovario secreta cantidades excesivas de estrógenos (Barria y col., 1993). Por esta razón, algunos autores sugieren que la falta de ovulación en los animales con SOPQ se debe al aumento en la concentración de E₂ que estaría regulando de manera inhibitoria la secreción de las gonadotropinas (Barria y col., 1993; Rosa-E-Silva y col., 2003). Esta idea es apoyada por los estudios realizados por el grupo de Brawer (1978), quienes después de inyectar VE observaron aumento en la concentración de E₂ desde la segunda hasta la octava semana después de la administración del fármaco. Incluso hay evidencias de que hasta 22 semanas después de la administración del VE sigue incrementando la concentración plasmática de E₂ (Schulster y col., 1984). Estos resultados permitieron a los autores sugerir que en el animal con SOPQ, las concentraciones de E₂ son producidas por el ovario, ya que el VE desaparece varias semanas después de su administración.

En el presente estudio observamos que la sola inyección de VE a la rata hembra infantil produce aumento en la concentración sérica de E₂ cuando el animal llega a la etapa adulta. En las hembras con SOPQ, la ovariectomía unilateral realizada a los 24 días de vida no disminuyó la concentración sérica de E₂ tal y como lo habíamos planteado, además observamos que cuando el ovario *in situ* es el izquierdo la concentración de la hormona es mayor que cuando queda el ovario derecho, lo que nos indica que en el animal con SOPQ y ovariectomía unilateral la secreción de E₂ en la etapa adulta se da de manera asimétrica, donde el ovario izquierdo es más eficiente en la síntesis de E₂. Es probable que la asimetría varíe en función de la edad del animal, ya que previamente mostramos que en animal púber, sin ninguna patología, es el ovario derecho *in situ* más eficiente en la síntesis de la hormona (Ramírez, 2007).

Cabe señalar que en los animales tratados con VE y sometidos a la ovariectomía unilateral se presenta el fenómeno compensador en la secreción de E₂ por parte del ovario remanente, ya que la concentración de la hormona es similar a la que presentan los animales tratados con VE y que conservan sus dos ovarios intactos. La respuesta asimétrica que observamos podría ser atribuida a la cantidad de fibras nerviosas que recibe cada ovario (Morales y col., 1993; Barco y col., 2003; Flores y col., 2006).

Actualmente existe controversia sobre el efecto que provoca en la rata hembra la administración del VE sobre la secreción de las gonadotropinas. En la rata adulta tratada con VE la concentración de LH no se modifica de la sexta hasta la 22 ava semana, si se compara con la concentración reportada para el día del proestro (Brawer y col., 1978; Hemmings y col., 1983; Schulster y col., 1984), mientras que otros autores señalan que a las 22 semanas después de la inyección del VE, la concentración de la hormona es más alta que en los animales testigo (Brawer y col., 1978). Por último, hay quienes dicen que el efecto del fármaco se produce en los primeros 2 meses post-tratamiento, ya que la concentración de ambas gonadotropinas disminuye desde del día 5 hasta el día 56 (Brawer y col., 1986).

Al igual que para la LH, el patrón de secreción de FSH puede o no modificarse en respuesta al VE. El grupo de Brawer (1978) mostró que en la rata adulta la administración de VE no modifica las concentraciones plasmáticas de FSH en las primeras 8 semanas pos-tratamiento, mientras que otros señalan que se produce un descenso inicial (sexta semana) y después se recupera a valores semejantes a los que presenta un animal en proestro (Schulster y col., 1984). En nuestra cepa de animales la inducción del SOPQ en la rata infantil, resulta en una disminución de la concentración plasmática de ambas gonadotropinas, cuando el animal llega a la etapa adulta. Esta respuesta podría ser explicada por el aumento en la concentración de E₂, el cual ejerce un efecto inhibitorio sobre el hipotálamo y la hipófisis.

En la hembra con SOPQ y ovariectomía unilateral las concentraciones de gonadotropinas fueron menores, respecto al grupo tratado con el vehículo y ovariectomía. Esto podría indicar que en las hembras con el síndrome el eje hipotálamo-hipófisis es más sensible a la retroalimentación inhibitoria ejercido por los estrógenos.

En el presente estudio se observó que al realizar la ovariectomía unilateral a ratas juveniles, intactas o tratadas con el VH, la ovulación compensadora fue independiente del ovario extirpado. Resultados semejantes se han obtenido cuando se realiza la ovariectomía unilateral en la etapa prepuberal (Ricardo, 2005; Morales y col., 2007; Ramírez, 2007) o en la adulta (Chávez y col., 1987; Chávez y Domínguez, 1994).

En la mujer con SOPQ y en la rata tratada con VE se produce el fenómeno conocido como anovulación crónica (Brawer y col., 1986; Linares, 2007; Yen, 2001). Este efecto también se observó en nuestros animales. El grupo de Farookhi (1985) sugirió que el SOPQ se desencadena por un exceso de estrógenos, por lo cual al extirpar uno de los ovarios, principal órgano productor de E₂, el ovario presenta CL, indicadores de que se ha producido la ovulación. En el presente estudio, la ovariectomía unilateral no fue capaz de inducir la ovulación, evaluada por la ausencia de ovocitos en los oviductos, y aunado a esta observación, se ha revisado al azar los cortes histológicos de algunos ovarios sin que se detecte la presencia de cuerpos lúteos.

Brawer (1986) describió que en la rata adulta tratada con VE no se produce la ovulación debido a que los folículos secundarios que se encontraban en los ovarios no recibían la señal para ovular siendo retenidos como quistes.

En conclusión, con nuestros resultados podemos decir que en la rata con SOPQ, la ovariectomía unilateral no resulta en una caída, permanente o a largo plazo, de la concentración de E₂, lo cual explicaría la ausencia de ovulación.

CONCLUSIONES

- ❖ En la rata con SOPQ, la ovariectomía unilateral no normaliza el inicio de la pubertad.
- ❖ En el animal con SOPQ, la ovariectomía unilateral no restablece la ovulación.
- ❖ En la rata con SOPQ, la ovariectomía unilateral no modifica la secreción de P_4 .
- ❖ En el animal con SOPQ la secreción de E_2 no disminuye en respuesta a la ovariectomía unilateral.
- ❖ En el animal con SOPQ el ovario izquierdo es más eficiente en la síntesis de E_2 .
- ❖ En la rata con SOPQ, el ovario derecho *in situ* modula de manera inhibitoria la concentración plasmática de LH.
- ❖ En el animal con SOPQ, la ovariectomía unilateral no modifica la concentración plasmática de FSH.
- ❖ En la rata con SOPQ, el porcentaje de hipertrofia compensadora es mayor cuando el ovario *in situ* es el derecho.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ❖ **Almahbobi G, Anderiesz C, Hitchinson P, et al.** (1996) *Functional integrity of granulosa cells from polycystic ovaries*. Clin. Endocrinol (Oxf) 44: 571.
- ❖ **Andrews WW, Ojeda SR.** (1981) *A detailed analysis of the serum luteinizing hormone secretory profile in conscious, free-moving female rats during the time of puberty*. Endocrinology 109: 2032-2039.
- ❖ **Bagavandoss P, Midgley Jr AR, Wicha M.** (1983) *Developmental changes in the ovarian follicular basal lamina detected by immunofluorescence and electron microscopy*. J Histochem Cytochem 31: 633-640.
- ❖ **Barco AI, Flores A, Chavira R, Damián-Matsumura P, Dominguez R, Cruz MA.** (2003) *Asymmetric effects of acute hemiovariectomy on steroid hormone secretion by the in situ ovary*. Endocrine vol 21 3: 209-215.
- ❖ **Barria A, Leyton V, Ojeda SR, Lara HE.** (1993) *Ovarian steroidal response to gonadotropins and β -adrenergic stimulation is enhanced in polycystic ovary syndrome: role of sympathetic innervation*. Endocrinology 133: 2696-2703.
- ❖ **Becu-Villalobos D, Lacau-Mengido M.** (1990) *Control Hormonal del Desarrollo Puberal en la Rata Hembra*. Acta Physiology Pharmacology Latinoamerican 40: 1-17.
- ❖ **Benoit J.** (1923) *Transformation experimentale du sexe par ovariectomie précoce chez la poule domestique*. CR Acad. Sci. Paris 177: 1074-1077.
- ❖ **Benoit J.** (1932) *L'inversion sexuelle de la poule déterminée par l'ablation de l'ovaire gauche*. Arch. Zool. Exp. Gen. 73:1-112.

-
- ❖ **Bergman RA, Afifi AK, Hildger Jr PM.** (1998) *Histología*, McGraw-Hill•Interamericana. México.
 - ❖ **Blejer WJ, Ehteshami M.** (1981) *Ovulation following unilateral ovariectomy in the California leaf-nosed bat (Macrotus californicus)*. J Reprod. Fertil 63:181-183.
 - ❖ **Brawer JR, Beaudet A, Desjardins GC, Schipper HM.** (1993) *Pathologic effect of Estradiol on the hypothalamus*. Biology of Reproduction 49: 647-652.
 - ❖ **Brawer JR, Muñoz M, Farookhi R.** (1986) *Development of the polycystic ovarian condition (POC) in the Estradiol Valerate-treated rat*. Biology of Reproduction 35: 647-655.
 - ❖ **Brawer JR, Naftolin F, Martin J, Sonnenschein C.** (1978) *Effects of a single Injection of Estradiol Valerate on the Hypothalamic Arcuate Nucleus and on Reproductive Function in the Female Rat*. Endocrinology 107: 274 - 279.
 - ❖ **Burden HW, Lawrence IE Jr.** (1977) *The effect of denervation on compensatory ovarian hypertrophy*. Neuroendocrinology 23: 368-378.
 - ❖ **Burghen GA, Givens JR y Kitabchi AE.** (1980) *Correlation of hyperandrogenism and hyperinsulinism in polycystic ovarian disease*. J. Clinic. Endocrinol. Metab. 50:113-116.
 - ❖ **Butcher RL.** (1977) *Changes in gonadotropins and steroids associated with unilateral ovariectomy of the rat*. Endocrinology 101:830-840.
 - ❖ **Carson RS, Findlay JK, Burger HG, Trounson AO.** (1979) *Gonadotropin receptors of the ovine ovarian follicle during follicular growth and atresia*. Biol. Reprod. 21: 75-87.
 - ❖ **Chang KSF, Hsu FK, Chan ST, Chan YB.** (1969) *Scrotal asymmetry and handedness*. J. Anat. 94: 543-548.

-
- ❖ **Chávez R, Cruz ME, Domínguez R.** (1987) *Differences in the ovulation rate of the right or left ovary in unilaterally ovariectomized rats: effect of ipsi- and contralateral vagus nerves on the remaining ovary.* J. Endocrinol 113:397-401.
 - ❖ **Chávez R, Domínguez R.** (1994). J. Endocrinol 140: 197-201.
 - ❖ **Cormack DH.** (1988). *Histología de HAM.* 9ª Edición. Editorial Harla. México. 299-303.
 - ❖ **De Felici M, Dolci S, Pesce.** (1993) *Proliferation of mouse primordial germ cells in vitro: a key role for cAMP.* Dev. Biol. 157: 277-280.
 - ❖ **Dolher KD, Wuttke W.** (1974) *Serum LH, FSH, prolactin and progesterone from birth to puberty in female and male rat.* Endocrinology 94: 1003-1008.
 - ❖ **Domínguez R, Morales L y Cruz ME.** (2003) *Ovarian asymmetry.* ARBS. Annu. Rev. Biomed. Sci. 5:95-104.
 - ❖ **Dorner G.** (1980) *Sexual differentiation of the brain.* Vitams Horm. 38: 325-334.
 - ❖ **Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL.** (1995) *Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion.* Endocr. Rev. 16: 322.
 - ❖ **Erickson GF, Hsueh AJW, Quigley ME, et al.** (1979) *Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries.* J Clin Endocrinol Metab. 49: 514.
 - ❖ **Erickson GF.** (1978) *Normal Ovarian function.* Clin Obstet Gynecol 21: 31.
 - ❖ **Farookhi R, Hemmings R, Brawer JR.** (1985) *Unilateral Ovariectomy restores ovulatory cyclicity in rats with a polycystic ovarian condition.* Biology of Reproduction. 32: 530-540.

-
- ❖ **Feng Y, Johanson J, Shao R., Manneras L, Fernandez-Rodriguez J, Billing H y Stener-Victorin E.** (2009) *Hypothalamic neuroendocrine functions in rats with dyhydrotestosterone-induced PCOS: effects of low frequency electroacupuncture.* Journal of Endocrinology 10:1371.

 - ❖ **Flores A, Morales L, Aguirre-Ulloa y Domínguez R.** (1990) *Acute changes in serum levels of luteinising hormone and follicle stimulating hormone, ovulation and follicular growth induced by stress, unilateral ovariectomy or mechanical stimulation of the ovarian pedicle at different stages of the oestrous cycle of the rat.* Med. Sci. Res. 18:819-821.

 - ❖ **Flores A, Rodríguez J, Domínguez R.** (2006) *The acute asymmetric effects of hemiovariectomy on testosterone secretion vary along the estrous cycle. The participation of the cholinergic system.* Reproductive Biology and Endocrinology 4:11.

 - ❖ **Franks S.** (1995) *Polycystic ovary syndrome.* N Engl. J Med. 333: 1435.

 - ❖ **Freeman ME.** (1994) *The Neuroendocrine Control of the Ovarian Cycle of the Rat.* En: Knobil E, Neill JD. (Eds.) The Physiology of Reproduction. 2nd edition. Editorial Raven Press. New York. Vol. 2 Cap. 46 pp. 615 – 620.

 - ❖ **García R, Ballesteros LM, Hernandez-Perez O, Rosales AM, Espinosa R, Soto H, Diaz de Leon L, Rosado A.** (1997) *Metalloproteinase activity during growth, maturation and atresia in the ovarian follicles of the goat.* Anim. Reprod. Sci. 47: 211-228.

 - ❖ **Gerendai I, Halász B.** (1997) *Neuroendocrine Asymmetry.* Frontiers in Neuroendocrinology 18:354-381.

 - ❖ **Goldzieher JW.** (1981) *Polycystic ovarian disease.* Fertil. Steril. 35:371-394.

 - ❖ **Gondos B, Hobel CJ.** (1973) *Interstitial cells in the human fetal ovary.* Endocrinology 93: 736.

- ❖ **Greenblantt RB y Mahesh VB.** (1976) *The androgenic polycystic ovary.* Am. J. Obstet. Gynecol. 125:712-728.
- ❖ **Greenwald GS, Roy SK.** (1994). In: *The physiology of reproduction: follicular development and its control.* Knobil E. And Neild JD. (eds.). Raven Press, New York.
- ❖ **Greenwald GS.** (1989) *Temporal and topographic changes in DNA synthesis after induced follicular atresia.* Biol. Reprod. 41: 175-181.
- ❖ **Guyton AC.** (1997) *Tratado de fisiología medica.* Editorial Interamericana-McGraw-Hill, México. pp. 1115-1132.
- ❖ **Hage AJ, Groen-Klevant AC, Welschen R.** (1978) *Follicle growth in the immature rat ovary.* Acta Endocr. (Copenh.) 88: 375-382.
- ❖ **Hay MF, Cran DG, Moor RM.** (1976) *Structural changes occurring during atresia in sheep ovarian follicles.* Cell Tissue Res. 169: 515-288.
- ❖ **Hemmings R, Farookhi R, Brawer JR.** (1983) *Pituitary and ovarian responses to luteinizing hormone releasing hormone in rat with polycystic ovary.* Biol. Reprod. 29: 239-48.
- ❖ **Hsueh AJ, Billig H y Tsafiriri A.** (1994). *Ovarian Follicle Atresia: A Hormonally Controlled Apoptotic Process.* Endocr. Rev. 15: 707-724.
- ❖ **Humbrey HC, Yao y Janice MB.** (1999) *Ovary, Ovarview.* Encyclopedia of Reproduction 3: 590-597.
- ❖ **Kaipia A. y Hsueh AJW.** (1997). *Regulation of ovarian follicle atresia.* Annu. Rev. Physiol. 59: 349-363.
- ❖ **Kimura F, Kawakami M.** (1981) *Two daily surges of prolactin secretion preserved after ovariectomy in the immature rat.* Endocrinol. Jap. 28: 647-652.

- ❖ **Klein CM, Burden HW.** (1988) *Anatomical localization of afferent and postganglionic sympathetic neurons innervating the rat ovary.* Neurosci. Lett. 85: 217-222.
- ❖ **Lamprecht SA, Kohen F, Ausher J, Zor U, Lindner HR.** (1976) *Hormonal stimulation of estradiol-17 β release from the rat ovary during early postnatal development.* J Endocr. 68: 343-344.
- ❖ **Lara HE, Ferruz J, Luza S, Bustamante DA, Borges Y, Ojeda SR.** (1993) *Activation of Ovarian Sympathetic Nerves in Polycystic Ovary Syndrome.* Endocrinology 133: 2690 - 2695.
- ❖ **Lawrence LE.** (1999) *Ovulation,* Encyclopedia of Reproduction Vol. 3, Academic Press pp. 605-614.
- ❖ **Linares R.** (2006) *Participación del Nervio Ovárico Superior en el Desarrollo del Síndrome del Ovario Poliquístico. La rata como modelo de estudio.* Tesis de licenciatura. UNAM. FES Zaragoza.
- ❖ **Mackinnon PCB, Mattock, JM, Ter Haar MB.** (1976) *Serum gonadotrophin levels during development in male, female and androgenized female rats and the effect of general disturbance on high luteinizing hormone levels.* J Endocr. 70: 361-371.
- ❖ **Mahajan DK.** (1988) *Polycystic ovaries disease: animal models.* Endocrinol Metab. Clin. 17: 705-732.
- ❖ **Mahesh VB, Mills TM, Bagnell CA, Conway BA.** (1987) *Animal models for study of polycystic ovaries and ovarian atresia.* In: Mahesh VB, Dhindsa DS, Anderson E, Kalra SP. *Regulation of ovarian and testicular function* (eds.), Plenum, New York 237: 258.

- ❖ **Mannerås L, Cajander S, Agneta H, Zamira S, Theodore L, Malin L y Stener-Victorin E.** (2007) A New Rat Model Exhibiting Both Ovarian and Metabolic Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology* 148: 3781–3791.
- ❖ **Marieb E.N.** (1992) *System reproductiva. En: Human Anatomy and Physiology.* 2ª ed. The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc. California. Cap. 28 949.
- ❖ **Mathews D, Andrews WW, Parker RJr, Ojeda SR.** (1987) *A role for aromatizable androgens in female puberty.* *Biol. Reprod.* 36: 836-843.
- ❖ **Meijs-Roelofs HMA, Kramer P, Osman P y Sander HJ.** (1984) *Compensatory ovulatory mechanisms operative after first ovulation in rats unilaterally ovariectomized prepubertally.* *Biology of Reproduction* 31: 44-51.
- ❖ **Meijs-Roelofs HMA, Kramer P, Sander HJ.** (1983) *Changes in serum concentrations of luteinizing hormone in the female rat approaching puberty.* *J Endocrinol* 98: 241-249.
- ❖ **Meijs-Roelofs HMA, Osman P y Kramer P.** (1982) *Ovarian follicular development leading to first ovulation and accompanying gonadotrophin levels as studied in the unilaterally ovariectomized rat.* *J Endocrinol* 92: 341-349.
- ❖ **Mittwoch V.** (1975) *Lateral asymmetry and gonadal differentiation.* *Lancet.* 1: 401-402.
- ❖ **Morales L, Chávez R, Domínguez R.** (1993) *Participation of the superior ovarian nerve in the regulation of ovulation in the prepubertal rat: differential effects of unilateral and bilateral section of the nerve.* *Med. Sci. Res.* 21: 15-17.

- ❖ **Morales L, Linares R, Rosas G, Moran C, Chavira R, Cardenas M, Domínguez R.** (2010) *Unilateral sectioning of the superior ovarian nerve of rats with polycystic ovarian syndrome restores ovulation in the innervated ovary.* *Reprod. Biol. Endocrinol.* 19:8 (1):99.

- ❖ **Morales L, Ricardo B, Bolaños A, Chavira R, Domínguez R.** (2007) *Ipsilateral vagotomy to unilaterally ovariectomized pre-pubertal rats modifies compensatory ovarian responses.* *Reprod. Biol. and Endocr.* 5: 24.

- ❖ **Ojeda SR, Andrews WW, Advis JP, Smith White S.** (1980) *Recent advances in the endocrinology of puberty.* *Endocrine Rev.* 1: 228-257.

- ❖ **Ojeda SR, Dissen GA, Malamed S, Hirshfield AN.** (1992) *Neurotrophic factors and female sexual development.* In: Ganong WF, Mertini L. (eds) *Frontiers in Neuroendocrinology.* Vol. 13, Raven Press, New York pp. 120-162.

- ❖ **Ojeda SR, Urbanski HF.** (1988) *Puberty in the rat.* En: *The Physiology of Reproduction.* Knobil E, Neill J, et al. Eds. Raven Press Ltd. New York, pp. 1699-1737.

- ❖ **Ojeda SR, Urbanski HF, Ahmed CE.** (1986) *The onset of female puberty: studies in the rat.* *Recent Prog. Horm. Res.* 42: 385-442.

- ❖ **Ojeda SR, Urbanski HF.** (1994) *Puberty in the Rat.* En: Knobil E, Neill JD. (Eds.) *The Physiology of Reproduction.* 2nd edition. Raven Press, Ltd. New York. Vol. 2 Cap. 40 pp. 363 - 409.

- ❖ **Oliver R. H., Chen G. D., Yeh J.** (1999). *Follicular atresia.* En: Knobil E, Neill JD. (eds.) *Encyclopedia of Reproduction.* Academia Press Vol. 2 pp. 373-375.

-
- ❖ **Peter H.** (1970) *Some aspects of early follicular development.* En: *Ovarian Follicular Development and Function.* Midgley AR, Sadler WA. (eds.) Raven Press, Nueva York, pp. 1-3.

 - ❖ **Peters H, Byskov AG, Himelstein-Braw R.** (1975) *Follicular growth in fetal and pubertal ovaries of human and other primates.* En Ross GT, Lipsett MB. (1978) (eds.) *Gynecological Endocrinology* Saunders, London pp. 469-485.

 - ❖ **Ramírez D.** (2007) *Efecto agudo de la ovariectomía unilateral en rata juvenil sobre la esteroidogénesis y la respuesta compensadora del ovario.* Tesis de licenciatura. UNAM. FES Zaragoza.

 - ❖ **Raynaud JP.** (1973) *Influence of rat estradiol binding plasma protein (EPB) on uterotrophic activity.* *Steroids* 21: 249-258.

 - ❖ **Reyes A y Chavarría ME.** (1998) *Biología de la reproducción. Regulación neuroendocrinológica del eje hipotálamo-hipófisis-gónada en el varón.* Ed. Javier Velázquez Moctezuma. UAM-I pp. 21-56.

 - ❖ **Ricardo B.** (2005) *Participación de la inervación vagal en la respuesta compensadora del ovario. La rata hemicastrada como modelo de estudio.* Tesis de licenciatura. UNAM. FES Zaragoza.

 - ❖ **Richards JS.** (1994) *Hormonal control of gene expresion in the ovary.* *Endocr. Rev.* 15: 725-751.

 - ❖ **Rivier C, Vale W.** (1987) *Inhibin: measurement and role in the immature female rat.* *Endocrinology* 120: 1688-1690.

 - ❖ **Rosa-E-Silva A, Guimaraes MA, Padmanabhan V, Lara HE.** (2003) *Prepubertal administration of Estradiol Valerate disrupts ciclicity and leads to cystic ovarian morphology during adult life in the Rat: Role of Sympathetic Innervation.* *Endocrinology* 144: 4289 - 4297.

-
- ❖ **Rosales AM.** (1998) *Atresia Folicular*. En *Biología de la Reproducción*, Ed. Javier Velázquez Moctezuma. UAM-I 223:261.
 - ❖ **Rosas G.** (2006) *Efecto de la inducción del síndrome del ovario poliquístico en la rata infantil, sobre la dinámica del crecimiento folicular y la secreción de hormonas esteroideas*. Tesis de licenciatura. UNAM. FES Zaragoza.
 - ❖ **Ross MH, Gordon IK, Wojciech P.** (2005) *Histología, texto y atlas a color con biología molecular y celular*. Editorial Medica Panamericana, Buenos Aires, Argentina pp. 736.
 - ❖ **Ryan KJ, Petro Z.** (1966) *Steroid biosynthesis by human ovarian granulose and thecal cells*. *J Clin. Endoc. Metab.* 26: 46.
 - ❖ **Salas M, Torrero C, Pulido S, Pérez H.** (1991) *Acciones Neurotrópicas de las Hormonas Tiroideas durante la Ontogenia Neural*. En: *Ontogenia Neuronal, Aspectos Corporativos y Mecanismos de Regulación*. pp. 177 – 198.
 - ❖ **Salveti N, Canal AM, Gimeno EJ, Ortega HH.** (2004a) *Polycystic ovarian syndrome: temporal characterization of the induction and revision process in an experimental model*. *Braz. J Vet. Res Anim. Sci.* 41: 389-395.
 - ❖ **Salveti NR, Gimeno EJ, Canal AM, Lorente JA, Ortega HH.** (2003) *Histochemical study of the extracellular matrix components in the follicular wall of induced polycystic ovaries*. *Braz. J Morphol. Sci* 20, 3: 10.
 - ❖ **Salveti Nr, Gimeno EJ, Lorente JA, Ortega HH.** (2004b) *Expression of cytoskeleton proteins in the follicular wall of induced ovarian cysts*. *Cells Tissues Organs* 178: 117-125.
 - ❖ **Sánchez Criado J.E.** (1999) *Fisiología del Ovario*. En: Tresguerres J.A. (Ed.) *Fisiología Humana*. 2a edición. Editorial McGraw-Hill•Interamericana. Madrid. Cap. 75 pp. 1020-1032.

-
- ❖ **Sander HJ, Meijs-Roelofs HMA, Kramer P, Van Leeuwen ECM.** (1987) *Inhibin-like activity in ovarian homogenates of prepubertal female rats and its physiological significance.* J Endocr. 107: 251-2257.
 - ❖ **Schulster A, Farookhi R, Brawer JR.** (1984) *Polycystic ovarian condition in estradiol valerate-treated rats: spontaneous changes in characteristic endocrine features.* Biol. Reprod. 31: 587–593.
 - ❖ **Smith-White S, Ojeda SR.** (1981) *Changes in ovarian luteinizing (LH) and follicle stimulating (FSH) receptor content and in gonadotropin-induced ornithine decarboxylase activity during prepuberal and puberal development of the rat.* Endocrinology 109: 152-161.
 - ❖ **Steekler TI, Herkimer C, Dumesic DA, Padmanabhan V.** (2009) *Developmental programming: excess weight gain amplifies the effects of prenatal testosterone excess on reproductive cyclicity implication for polycystic ovary syndrome.* Endocrinology 150: 1456-1465.
 - ❖ **Tresguerres JA.** (1999) *Fisiología Humana.* 2a edición. Editorial McGraw-Hill•Interamericana. Madrid. Cap. 75 pp. 1020-1032.
 - ❖ **Urbanski HF, Ojeda SR.** (1983) *The juvenile-peripubertal transition period in the female rat: establishment of a diurnal pattern of pulsatile luteinizing hormone secretion.* Endocrinology 117: 644-649.
 - ❖ **Urbanski HF, Ojeda SR.** (1987) *Gonadal-independent activation of enhanced afternoon luteinizing hormone release during pubertal development in the female rat.* Endocrinology 121: 907-913.
 - ❖ **Walters KA, Allan CM, y Handelsman DJ.** (2008). *Androgen actions and the ovary.* Biology of Reproduction 78: 380-389.
 - ❖ **Ward RC, Costoff A y Mahesh VB.** (1978) *The induction of polycystic ovaries in mature cycling rats by the administration of dehydroepiandrosterone (DHA).* Biol. Reprod. 18: 614-623.

- ❖ **Wuttke W, Honma K, Lamberts R.** (1980) *The role of monoamines in female puberty.* Fed. Proc. 39: 2378-2383.
- ❖ **Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A.** (2002) *The genetic Basic of polycystic ovary syndrome.* Eu J Endocrinol. 147: 717-725.
- ❖ **Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL.** (2001) *Endocrinología de la reproducción, Fisiología, fisiopatología y manejo clínico,* Editorial Panamericana, Buenos Aires pp. 465-510.
- ❖ **Yen SSC, Vela P, Rankin J.** (1970) *Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease.* J Clin. Endocrinol. Metab. 30: 435.
- ❖ **Young JR, Jaffe RB.** (1976) *Strength-duration characteristics of estrogen effects on gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone in women: II effects of varying concentration of estradiol.* J Clin. Endocrinol. Metab. 42: 432.