



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

Interacción entre los Nervios Ovárico
Superior y Vago en la Regulación de la
Ovulación y la Secreción Hormonal. La Rata
con Síndrome de Ovario Poliquístico como
Modelo de Estudio.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

**MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
BIOLOGÍA EXPERIMENTAL**

P R E S E N T A

ROSA LINARES CULEBRO

TUTORA PRINCIPAL DE TESIS: DRA. LETICIA MORALES LEDESMA
COMITÉ TUTOR: DRA. MARÍA ELENA AYALA ESCOBAR
DRA. MARGARITA MARTÍNEZ GÓMEZ

MÉXICO, D.F.

MAYO DE 2011



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.



Dr. Isidro Ávila Martínez
Director General de Administración Escolar, UNAM
Presente

Me permito informar a usted que en la reunión ordinaria del Comité Académico del Posgrado en Ciencias Biológicas, celebrada el día 11 de Abril de 2011, se aprobó el siguiente jurado para el examen de grado de **MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS (BIOLOGIA EXPERIMENTAL)** de la alumna **LINARES CULEBRO ROSA** con número de cuenta **97261687** con la tesis titulada **"Interacción entre los nervios ovárico superior y vago en la regulación de la ovulación y la secreción hormonal. La rata con síndrome de ovario poliquístico como modelo de estudio"**, realizada bajo la dirección de la **DRA. LETICIA MORALES LEDESMA**

Presidente: DRA. LETICIA ROCHA ZAVALETA
Vocal: DR. BENJAMÍN FLORAN GARDUÑO
Secretario: DRA. MARÍA ELENA AYALA ESCOBAR
Suplente: DRA. MARÍA ESTHER CRUZ BELTRÁN
Suplente: DRA. MARGARITA MARTÍNEZ GÓMEZ

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cd. Universitaria, D.F., a 26 de Abril de 2011.

María del Coro Arizmendi
Dr. María del Coro Arizmendi Arriaga
Coordinador del Programa

Agradecimientos

Al *Posgrado en Ciencias Biológicas*, por brindarme la oportunidad de adquirir valiosas experiencias que me permitieron crecer en el ámbito académico y profesional.

Al *Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología*, por financiar económicamente mis estudios de maestría por medio de la beca número 225344 y al apoyo financiero otorgado por *DGAPA-PAPIIT* convenio IN-213110.

A la Dra. *Leticia Morales Ledesma*, porque gracias a su dedicación, dirección e infinita paciencia logre culminar una más de mis metas ¡¡¡MIL GRACIAS!!!

A los miembros del jurado:

Dra. Leticia Rocha Zavaleta.

Dr. Benjamín Florán Garduño.

Dra. María Elena Ayala Escobar.

Dra. María Esther Cruz Beltrán.

Dra. Margarita Martínez Gómez.

Por dedicar su valioso tiempo a la revisión de este estudio y compartir sus conocimientos para enriquecerlo.

A la *Dra. Margarita*, por seguir de cerca el desarrollo de este estudio otorgando siempre sus mejores críticas en beneficio de mi formación y desarrollo profesional.

A la *Dra. María Elena*, por su invaluable ayuda en la cuantificación de las catecolaminas y por compartir conmigo su conocimiento y críticas que me ayudaron a mejorar la escritura de la tesis.

A todos mis compañeros y amigos de la Unidad de Investigación en Biología de la Reproducción: Azucena, Juanito, Betza, Rocío, Tzayaka, Crhistian, Iosif, Dra. Paty, Reino Timo y en especial a Deyra, Elizabeth y *Gaby* por su apoyo, amistad y solidaridad en los momentos difíciles.

A la Dra. Adriana, al Dr. Román y al personal del bioterio de la FES Zaragoza, por el cuidado de los animales utilizados en este estudio.

Al Biól. Roberto Chavira y al Biól. Mario Cárdenas, por su colaboración en la medición hormonal del presente estudio.

Rosa Linares Culebra

Dedicatorias

A ti mi padre celestial, por guiar mis pasos, no soltar mi mano y mostrarme la luz cuando no veo más que oscuridad, por permitirme respirar día a día y con ello brindarme la oportunidad de cosechar de todo lo que en tu jardín nos ofreces, hoy te dedico esta meta que tú quisiste que lograra. ¡Bendito seas mi DIOS!

A mis padres, Crescencia y Macedonio, quienes son las alas que impulsaron el vuelo que me ha permitido alcanzar las metas que desde niña compartimos. Hoy dedico a ustedes este gran éxito que he logrado por medio de su esfuerzo y apoyo, gracias por enseñarme el valor de una familia y sobre todo por darme la vida y el ejemplo de superación incansable ¡¡¡LOS AMO!!!

A mis hermanos, Francisco, Javier, Adolfo y a mi hermano Emilio, por estar siempre pendientes de mi y hacerme reír con sus ocurrencias cuando estoy a punto de tirar la toalla, agradezco a Dios que me permita gozar de su compañía, malos chistes y experiencias que han enriquecido mi paso por la vida ¡¡¡LOS QUIERO TANTO!!! Nunca lo olviden.

Dedicatorias

*A mis angelitos, AXEL y LUPITA, porque su llegada me lleno de alegría y el día a día a su lado es sensacional, no tengo palabras para expresar todos los sentimientos que evocan en mí, lo único que se es que ustedes cambiaron la manera de percibir la vida, son el motor de mi alma a su lado la tristeza y la soledad no tienen cavidad
¡¡¡LOS ADORO MIS PRECIOSOS!!!*

A Nayeli, por ser un miembro más de mi familia y por el florecimiento de una nueva amistad, que espero se fortalezca y siga creciendo con el tiempo ¡¡¡GRACIAS!!!

*Una mención honorífica para mi querida Dra. Lety, por brindarme su amistad y compartir conmigo alegrías y tristezas, por tener esas palabras de aliento que en su momento me fortalecieron y sobre todo por el esfuerzo compartido durante la realización de esta tesis
¡¡¡GRACIAS AMIGA!!!*

*Al Dr. Roberto, por contribuir a mi formación académica, crítica y humana, por su tenacidad para enseñarnos a ser autosuficientes y sobre todo por su gran paciencia, ¡¡¡GRACIAS
ES USTED UN GRAN EJEMPLO A SEGUIR!!!*

Dedicatorias

A mi querida amiga Gaby, por todos estos años de amistad en los que hemos compartido tantos momentos felices, tristes, nostálgicos en fin... porque nadie más que tú sabes los sacrificios realizados a lo largo de este camino para ver coronado un sueño más ¡¡¡TE QUIERO MUCHO AMIGA!!!

A mi queridísimo SR. Vázquez, por ser mi consejero espiritual que en todo momento me brinda la paz y tranquilidad que pierdo con frecuencia, gracias por estar siempre para mi, escucharme, aconsejarme e incluso consolarme ¡¡¡ES USTED MÁS QUE UN AMIGO, LO QUIERO MUCHO!!!

A mi amiga Marilú, por escucharme, aconsejarme y desear siempre lo mejor para mí y sobre todo por ser esa hermana que me hubiera gustado tener ¡¡¡GRACIAS, POR SER MAS QUE MI AMIGA!!!

ÍNDICE DE CONTENIDO

PÁGINAS

ABREVIATURAS.....	<i>i</i>
RESUMEN.....	<i>iv</i>
ABSTRACT.....	<i>vi</i>
INTRODUCCIÓN.....	1
MARCO TEÓRICO.....	2
Etapas del Desarrollo Postnatal.....	2
Pubertad en la Rata.....	5
Estructura y Función del Ovario.....	6
Desarrollo Folicular.....	8
Ovulación.....	13
Atresia.....	15
Esteroidogénesis.....	17
Inervación Ovárica.....	21
Participación de la Inervación extrínseca del Ovario en la Regulación de las Funciones del mismo.....	26
Inervación Parasimpática.....	26
Inervación Simpática.....	28
Síndrome de Ovario Poliquístico.....	32

	PÁGINAS
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	36
HIPÓTESIS.....	37
OBJETIVO GENERAL.....	38
OBJETIVOS PARTICULARES.....	38
MATERIALES Y MÉTODOS.....	39
RESULTADOS.....	46
EXPERIMENTO 1. Efecto de la administración de vehículo o valerato de estradiol, sobre el inicio de la pubertad, ovulación, pesos de órganos, concentración de hormonas esteroides y concentración de NA ovárica.....	46
EXPERIMENTO 2. Efecto de la operación simulada, sección unilateral del NOS, sección unilateral del nervio vago, en ratas con SOPQ.....	51
EXPERIMENTO 3. Efecto de la sección unilateral del NOS más sección ipsi o contralateral del nervio vago, en ratas con SOPQ.....	63
DISCUSIÓN.....	79
MODELO.....	93
CONCLUSIONES.....	95
REFERENCIAS.....	96

ABREVIATURAS

SOPQ	Síndrome del ovario poliquístico
NOS	Nervio ovárico superior
VE	Valerato de estradiol
NV	Nervio vago
LH	Hormona luteinizante
FSH	Hormona folículo estimulante
NA	Noradrenalina
GnRH	Hormona liberadora de las gonadotropinas
Il-6	Interleucina-6
TNF- α	Factor de necrosis tumoral α
EGF	Factor de crecimiento epidermal
NGF	Factor de crecimiento neural
IGF-I	Factor de crecimiento semejante a la insulina
bFGF	Factor de crecimiento fibroblasto básico
DHEA	Dihidroepiandrosterona
3 β -HSD	3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa
VIP	Péptido intestinal vasoactivo
R- β_2	Receptor noradrenérgico del subtipo β_2
R-VPAC _{1,2}	Receptores al VIP

NPY	Neuropéptido Y
PO	Plexo ovárico
SP	Substancia P
CGRP	Péptido relacionado con el gen que codifica a la calcitonina
GC	Ganglio celiáco
Ach	Acetilcolina
NTS	Núcleo del tracto solitario
NPV	Núcleo paraventricular
SNC	Sistema nervioso central
GTD	Guanetidina
NGF-Ab	Anticuerpos al factor de crecimiento neural
TH	Tirosina hidroxilasa
GCS	Ganglio cervical superior
NGF-p75	Receptor de baja afinidad
Vh	Vehículo
RIA	Radioinmunoanálisis
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta presión
HClO ₄	Ácido perclórico
ANDEVA	Análisis de varianza multifactorial
EAV	Edad de apertura vaginal

PEV	Primer estro vaginal
TA	Testigo absoluto
OI	Ovario izquierdo
OD	Ovario derecho
ST	Sin tratamiento hormonal
OSV	Operación simulada ventral
SNOI	Sección del nervio ovárico izquierdo
SNOD	Sección del nervio ovárico derecho
SNVI	Sección del nervio vago izquierdo
SNVD	Sección del nervio vago derecho
ND	No detectable
DHT	Dihidrotestosterona
HMB	Hipotálamo medio basal
POA	Área preóptica
PMSG	Gonadotropina de suero de yegua preñada
hCG	Gonadotropina corionica humana
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro

RESUMEN

La etiología del síndrome del ovario Poliquístico (SOPQ) se ha asociado con desordenes en el eje hipotálamo-hipofisiario. En las últimas décadas, se ha demostrado que en el desarrollo del síndrome también participa la inervación simpática. La administración de valerato de estradiol (VE) en ratas prepúberes o adultas incrementa la actividad de las fibras catecolaminérgicas, que viajan por el nervio ovárico superior (NOS). La sección bilateral del NOS restablece la función ovárica, mientras que la sección unilateral restaura la ovulación sólo por el ovario innervado. Estos resultados nos permiten sugerir la existencia de otra vía neural involucrada en la regulación de las funciones ováricas y en la persistencia del SOPQ.

Con el fin de analizar el papel del NOS y de la inervación vagal en el desarrollo del SOPQ, en el presente estudio se utilizó como modelo al animal con SOPQ inducido por la inyección de VE a ratas de 10 días de edad. Ratas hembras de la cepa CII-ZV, no inyectadas o inyectadas intraperitoneal con 2 mg de VE disuelto en 0.1 ml de aceite de maíz o con vehículo fueron sometidas 14 días después de la inyección bajo anestesia con éter a la laparotomía ventral o a la sección unilateral del NOS o del nervio vago (NV). En otro grupo de animales la sección unilateral del NOS fue seguida de la sección ipsilateral o contralateral del NV. Un grupo de animales testigo absoluto fue también incluido. Todos los animales fueron sacrificados por decapitación a los 90-92 días de edad en el día del estro vaginal. El ciclo estral, la tasa de ovulación, la concentración sérica de progesterona, testosterona, estradiol, LH, FSH y Noradrenalina (NA) ovárica fueron evaluados.

En las ratas inyectadas con VE y sometidas a la sección del NOS izquierdo con o sin sección del NV izquierdo, la alteración de ciclo estral provocado por la administración con VE, fue restaurado.

En ratas tratadas con VE, la sección unilateral del NOS restableció la ovulación por el ovario inervado, mientras que en el grupo con sección unilateral del NV la ovulación se restableció en ambos ovarios. La ovulación bilateral también ocurrió en ratas con VE y sometidas a la sección unilateral del NOS seguida de la sección ipsilateral o contralateral del NV.

En animales tratados con VE+SNOD+SNVI o VE+SNOD+SNVD la concentración de progesterona, testosterona y estradiol fue menor que en el grupo inyectado con Vh y sometido a las mismas cirugías. En las hembras con VE+SNOI+SNVI la concentración de testosterona fue menor.

En el grupo con VE+SNOI+SNVI la concentración de LH fue mayor, respecto al grupo sin inyección y sometido a las mismas cirugías, mientras que en el grupo tratado con VE+SNOI+SNVD la concentración de FSH fue menor.

En los animales con VE+SNOD la concentración de NA ovárica fue depletada en el ovario derecho. Las ratas con VE y sometidas a la sección unilateral del NOS más sección ipsi o contralateral del NV mostraron una menor concentración de NA en el ovario carente de inervación simpática, en comparación al ovario inervado.

Los presentes resultados muestran que la sección unilateral del NV (con o sin sección unilateral del NOS) restablece las funciones ováricas en ambos ovarios, mientras que la sección unilateral del NOS las restaura solo en la gónada inervada. Estos resultados apoyan la hipótesis de que no solo la inervación ovárica aportada por el NOS participa en la regulación de las funciones ováricas en ratas con SOPQ inducido por la inyección con VE.

ABSTRACT

The polycystic ovary syndrome (PCOS) etiology has been associated with disorders at the hypothalamic-pituitary level. In the last decades, it has been shown that the development of the syndrome also involves the sympathetic ovarian innervation. The administration of estradiol valerate (EV) to prepubertal or adult rats increases the activity of catecholaminergic fibers traveling through the superior ovarian nerve (SON). Bilateral section of the SON restores ovarian function, whereas unilateral section restores ovulation only by the innervated ovary. These results allow us to suggest the existence of another neural pathway involved in regulation of ovarian functions and the persistence of PCOS.

To analyze the role of the SON and vagal innervations in the development of the PCOS, in present study we used as a model of PCOS induced by EV injection to 10 days old rats. Un-injected female rats or rats injected intraperitoneally with 2 mg of EV in 0.1 ml or with the vehicle, of the CII-ZV strain, 14 days later, were submitted under ether anesthesia, a ventral laparotomy or to unilateral section of the SON or the vagus nerve (VN). In other animals groups the unilateral section of the SON was immediately followed by an ipsilateral or contralateral section of the VN. Un untouched control group was also included. All animals were sacrificed by decapitation at 90-92 days of age, on the day of vaginal estrus. Estrous cycle, ovulation rate, progesterone, testosterone, estradiol, LH and FSH serum levels, and norepinephrine (NE) concentrations in the ovaries were evaluated.

In rats injected with EV submitted to the section of the left SON with or without the section of the left VN, the estrous cycle eliminated by the EV treatment, was restored.

In EV-treated rats, unilateral section of the SON restored ovulation by the innervated ovary, while the group with unilateral section of the VN ovulation occurred in both ovaries. Bilateral ovulation also occurred in rats injected with EV submitted to unilateral section of the SON followed by the ipsilateral or contralateral section of the VN.

In animals treated with EV+SOND+SVNI or EV+SOND+SVND the concentrations of progesterone, testosterone or estradiol were lower than in injected with vehicle group submitted to the same surgeries. In females with EV+SONI+SVNI testosterone concentration was lower, than in rats injected with vehicle submitted to the same surgery.

In the group with EV+SONI+SVNI, LH concentration was higher than the group without injection, submitted to the same surgery, while in the group treated with EV+SONI+SVND, FSH was lower.

In animals with EV+SOND the NE was depleted in the right ovary. EV-treated rats subjected to unilateral section of the SON and ipsilateral or contralateral section of the VN showed a lower concentration of NE in the ovary devoid of sympathetic innervation, compared to the innervated ovary.

Present results show that unilateral section of VN (with or without unilateral section of the SON) restores ovarian functions in both ovaries, while unilateral section of the SON restores them only by the innervated gonad. These results support our hypothesis that not only the SON ovarian innervations participate in the regulation of ovarian functions in rats with PCOS induced by VE injection.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOPQ), es considerado como la causa más común de infertilidad, que afecta a mujeres en edad reproductiva. Antes de la década de los noventa diversos autores habían descrito que esta patología podría ser el resultado de la alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada, que se traduce en desordenes endócrinos y metabólicos que culminan con la infertilidad (Schulster y col., 1984; Brawer y col., 1986).

La fisiopatología del síndrome se ha asociado con una mayor actividad de la fibras simpáticas que llegan al ovario por medio del nervio ovárico superior (NOS), ya que en la rata la sección bilateral del nervio, revierte las características del SOPQ, como son: falta de ovulación, aciclicidad, alteración en el patrón de secreción de gonadotropinas, altas concentraciones de andrógenos, estradiol y formación de quistes foliculares (Barria y col., 1993; Lara y col., 2000; Rosa-E-Silva., 2003).

A diferencia de lo observado con la sección bilateral del NOS, la sección unilateral sólo restablece la ovulación en la gónada inervada. Estos resultados nos permiten sugerir la existencia de una comunicación entre los ovarios que pudiera regular la persistencia del SOPQ, vía que podría estar dada por el nervio vago, ya que este nervio establece una comunicación neural entre el ovario y el sistema nervioso central. Por lo que en el presente estudio se analizó la participación conjunta de la información simpática y parasimpática en el desarrollo del SOPQ.

MARCO TEÓRICO

❖ Etapas del Desarrollo Postnatal

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

En la rata hembra, el evento de la apertura vaginal se presenta en un lapso de 35 a 40 días aproximadamente a partir del nacimiento. Este evento es considerado como el único indicio externo de que el animal ha alcanzado la madurez reproductiva. La canalización de la vagina generalmente es precedida por el incremento brusco de la secreción de gonadotropinas, conocido como “pico preovulatorio” (Becu-Villalobos y Lacau-Mengido, 1990).

En la rata, el desarrollo de los mecanismos neuroendócrinos que regulan el inicio de la pubertad se producen en un lapso de cinco semanas; durante este tiempo el animal presenta un incremento en peso y talla.

Con base en parámetros fisiológicos y morfológicos que ocurren en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada la etapa entre el nacimiento y la pubertad se ha clasificado en cuatro (Ojeda y col., 1980).

Etapa Neonatal: Transcurre desde el nacimiento hasta el día siete de vida. El control del desarrollo folicular por gonadotropinas se inicia a partir del día quinto de vida, momento en el cual las células de la granulosa del folículo ya presentan receptores a la hormona folículo estimulante (FSH). La unión de la FSH a su receptor estimula la síntesis de la aromatasas, enzima que cataliza la conversión de la testosterona a estrógenos. Sin embargo, la mayor parte de los estrógenos circulantes se encuentran unidos a la α -fetoproteína, la cual torna a los estrógenos inactivos, por lo tanto aún no se puede establecer el mecanismo de retroalimentación inhibitorio en el eje hipotálamo-hipófisis (Raynaud, 1973; Lamprecht y col., 1976).

Etapa Infantil: Se inicia desde el día ocho de vida y culmina el día 21. Durante esta etapa se observan altas concentraciones plasmáticas de FSH, que favorecen el reclutamiento y crecimiento de los folículos, algunos de los cuales llegarán a ovular cuando el animal inicie la pubertad. Se presentan incrementos bruscos de la secreción de la hormona luteinizante (LH) (Döhler y Whuttke, 1974), que en el día 15 de vida desaparecen y la concentración de FSH disminuye. Aumenta la concentración de estrógenos libres en respuesta a la disminución de la α -feto proteína, lo que permite el establecimiento del papel inhibitorio del estradiol sobre la secreción de las gonadotropinas (Becu-Villalobos y Lacau-Mengido, 1990).

En nuestra cepa de ratas (CII-ZV), a los 10 días de edad el ovario presenta un gran número de folículos, que disminuyen al final de la etapa infantil. La concentración de LH incrementa bruscamente entre los 14 y 16 días de edad y tiende a disminuir en las etapas subsecuentes. La concentración de progesterona no se modifica durante esta etapa, mientras que la de estradiol aumenta conforme el animal crece. En el hipotálamo anterior y medio la concentración de noradrenalina (NA) aumenta al final de la etapa infantil, entre los 16 y 18 días de edad, mientras que no se observan modificaciones en el hipotálamo posterior (Castro, 1999).

Etapa Juvenil: Se inicia en el día 22 y termina alrededor del día 32 de vida; en ésta fase la secreción de la LH se presenta de manera pulsátil, inicialmente la concentración de la hormona es baja y tiende a incrementar conforme madura el animal (Andrews y Ojeda, 1981). En el ovario aumenta la esteroidogénesis, por la influencia de la LH y del incremento en la cantidad de receptores a esta hormona (Smith-White y Ojeda, 1981).

Etapa Peripuberal: Inicia en el día 33 de vida y su duración está determinada por el momento en el que se presenta la apertura vaginal, por lo que su duración es variable. En esta etapa se establece el patrón circadiano de secreción de la LH. En el ovario el número de receptores a la FSH y LH es máximo, lo que se traduce en una mayor respuesta esteroidogénica. Las concentraciones de estrógenos, progesterona y testosterona incrementan significativamente en relación a la etapa juvenil (Ojeda y Urbanski, 1994). Las gonadotropinas al actuar en el ovario estimulan el crecimiento y la maduración del folículo preovulatorio, éste responde a la liberación brusca de la LH y el evento culmina con la primera ovulación (Becu-Villalobos y Lacau-Mengido, 1990).

❖ Pubertad en la Rata

La pubertad es la etapa de transición a la vida adulta. En la rata hembra se inicia con la liberación de gametos capaces de ser fecundados y con esto se da inicio a la vida reproductiva. En muchas especies, las manifestaciones externas de que el animal llegó a la pubertad incluyen cambios graduales en el comportamiento y aumento en la talla y peso corporal. Por ejemplo, en las hembras de los primates esta manifestación es la primera menstruación. En el caso de los roedores, es la apertura vaginal el único signo externo (Foster y Ebling, 1999).

Los cambios observados en esta etapa de transición se deben básicamente al incremento en la producción de hormonas sexuales por parte de las gónadas, ya sea ovarios o testículos. Cabe destacar que dicho proceso se encuentra regulado por el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Una de las neurohormonas que secreta el hipotálamo es la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH), la cual es vertida al sistema porta hipotalámico-hipofisiario, llega a la adenohipófisis y favorece la secreción de LH y FSH, las cuales actúan sobre el ovario y regulan el desarrollo, el crecimiento folicular y la esteroidogénesis (Foster y Ebling, 1999).

❖ Estructura y Función del Ovario

En la mayoría de los vertebrados se desarrollan ambos ovarios, sin embargo existen especies como las aves, reptiles y algunos mamíferos que solo desarrollan una gónada (Yao y Bahr, 1999). Los ovarios se ubican en relación con la pared lateral de la pelvis, a cada lado del útero, y están suspendidos por un pliegue del peritoneo y por el ligamento suspensorio (Bergman y col., 1998).

El ovario cumple básicamente con dos procesos fisiológicos: el desarrollo folicular que culmina con la ovulación y la secreción de hormonas esteroideas, entre los que se encuentran la progesterona, andrógenos y estrógenos (Barria y col., 1993).

A partir de la década de los setentas un gran número de evidencias han mostrado que aunado al control hormonal, las funciones gonadales son reguladas por la información neural que llega a los ovarios, por medio del sistema nervioso simpático (Aguado y col., 1982; Lara y col., 1990c), parasimpático y sensorial (Burden y Lawrence 1977; Burden, 1978; Klein y Burden, 1988).

Los ovarios son uno de los órganos más vascularizados, la sangre llega a ellos por la arteria ovárica a lo largo del mesovario (Yao y Bahr, 1999).

Aunque el tamaño de los ovarios varía entre las distintas especies de mamíferos su estructura es similar. De tal forma que en el ovario se distinguen tres zonas fundamentales (Figura 1):

1. **Médula:** esta zona se localiza en el interior del ovario y contiene tejido conjuntivo laxo, vasos linfáticos, fibras nerviosas; así como abundantes vasos sanguíneos (Yao y Bahr, 1999; Ross y col., 2005).
2. **Corteza:** Se localiza en la periferia del ovario, por lo tanto se encuentra revestida por el epitelio germinal (Berne y Levy, 2001). En esta zona se encuentran numerosos folículos embebidos en el estroma. El estroma se compone de tres diferentes tipos de células, las células del tejido conjuntivo, llamadas fibroblastos que realizan funciones de soporte; células del músculo liso, las cuales regulan la contracción de los vasos sanguíneos y células intersticiales, cuya función es secretar andrógenos (Yao y Bahr, 1999).
3. **Hilium:** es la zona por donde penetran al ovario tanto fibras nerviosas como vasos linfáticos, la arteria y la vena ovárica (Ross y col., 2005).

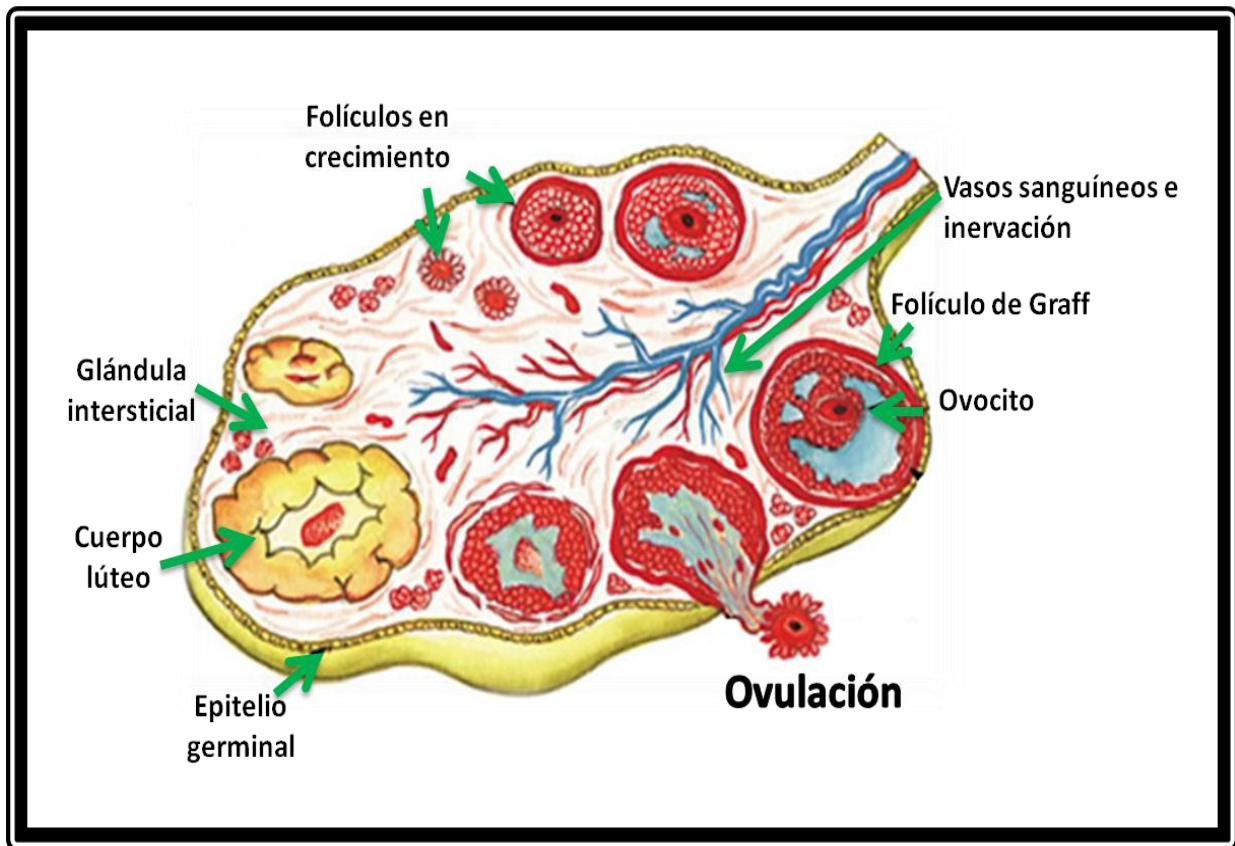


Figura 1. Esquema en el que se muestran los diferentes compartimientos ováricos, donde principalmente la glándula intersticial secreta andrógenos, el cuerpo lúteo progesterona y los folículos estradiol (Modificado de Ross y col., 2005).

❖ Desarrollo Folicular

La unidad fundamental del ovario es el folículo, el cual está formado por un ovocito primario, una membrana basal que aísla a las células de la granulosa del resto de los componentes del ovario y las células de la teca; estas últimas conforman la teca interna. Además de las células de la granulosa y las de la teca interna, el folículo se encuentra rodeado por células de tejido conectivo y fibras musculares lisas que reciben el nombre de teca externa (Rivhards, 1978; Berne y Levy 2001).

En el folículo se mantiene, se nutre y madura al ovocito, y lo libera en el momento de la ovulación. En caso de embarazo, el cuerpo lúteo proporciona sostén hormonal al feto hasta que la placenta asume esta función (Berne y Levy, 2001).

En la mujer el proceso de foliculogénesis se produce en la etapa fetal. Se sabe que las ovogonias se forman a partir de células germinales primordiales que emigran a la cresta gonadal. En el ovario en desarrollo, las ovogonias a partir de la octava a la novena semana y hasta 6 meses después del nacimiento, entran en la profase I de la meiosis para convertirse en ovocitos primarios u ovocitos I (Berne y Levy 2001).

A diferencia de lo que ocurre en la mujer, en la rata el proceso de foliculogénesis se produce después de las primeras 24 horas de vida (Malamed y col., 1992). En el ovario de la rata los receptores a FSH y LH empiezan a formarse entre los 5 y 7 días de vida, razón por la cual se ha planteado que el inicio de la foliculogénesis es un proceso independiente a las gonadotropinas.

A partir de la década de los noventa se mostró que el ovario fetal de la rata presenta fibras de naturaleza noradrenérgica, las cuales podrían estar participando en la regulación del desarrollo de los folículos (Malamed y col., 1992). En la rata neonata la eliminación de esta información neural resulta en disminución de la población folicular (Lara y col., 1990b).

El grupo de Bergman (1998) describe el desarrollo de los folículos en las siguientes etapas (Figura 2):

Folículo Primordial: Este tipo de folículos presentan un ovocito primario (detenido en la etapa de profase de la meiosis I) de 20 a 30 μm de diámetro con un núcleo vesicular grande, el cual está rodeado por una sola capa de células foliculares planas derivadas del epitelio germinal embrionario (Bergman y col., 1998). Estos folículos se encuentran principalmente en la corteza externa por debajo de la cápsula fibrosa del ovario (Goldfien y Monroe, 1998).

Folículo Primario: el cambio morfológico indicador de que el folículo primordial ha salido de la población de los folículos en reposo y que su crecimiento ha sido reactivado, es el aumento en el tamaño del ovocito primario, que en promedio mide de 100 a 150 μm , lo que es seguido por la formación de la llamada membrana pelúcida (lámina homogénea acidófila y retráctil), que se ubica entre el ovocito y las células foliculares contiguas. Mediante la rápida proliferación mitótica, la capa simple de células foliculares da origen al epitelio estratificado, que es la capa granulosa, que rodea al ovocito (Goldfien y Monroe, 1998; Van Voorhis, 1999).

Folículo Secundario: la proliferación de la capa de células de la granulosa resulta en el aumento del diámetro del folículo, cuyo valor promedio es de 260 μm . Cuando la capa de células de la granulosa alcanza un espesor de 6 a 12 estratos celulares, aparecen espacios entre las células de la granulosa, llenas de líquido folicular, llamadas cuerpos de Call-Exner. A medida que el líquido folicular (que

contiene ácido hialurónico, LH, FSH, progesterona y estradiol entre otros) continúa acumulándose entre las células de la granulosa, los espacios se unen y constituyen un espacio único llamado antro folicular (Roos y col., 2005). Algunos autores definen a estos folículos como folículos antrales. Al continuar el crecimiento del folículo, células mesenquimatosas, se alinean de manera concéntrica por fuera de la membrana basal y forman la capa de células de la teca, que se diferencia en interna y externa (Goldfien y Monroe, 1998; Geneser, 2000; Guyton y Hall, 2001).

Folículo Preovulatorio o de Graaf: En la mujer, un folículo primario tarda aproximadamente de 10 a 14 días para alcanzar su madurez. En la rata el folículo a ovular requiere de tres ciclos estrales como mínimo para alcanzar el estado preovulatorio (Domínguez y col., 1991). El folículo preovulatorio aumenta de tamaño considerablemente debido a la acumulación rápida de líquido folicular y alcanza un diámetro mayor a 500 μm . En este momento el folículo está listo para la ovulación. Poco antes de la ovulación el ovocito primario comienza a moverse en el líquido folicular y más adelante se rompe el folículo y el ovocito abandona la cavidad folicular (Geneser, 2000; Guyton y Hall, 2001).

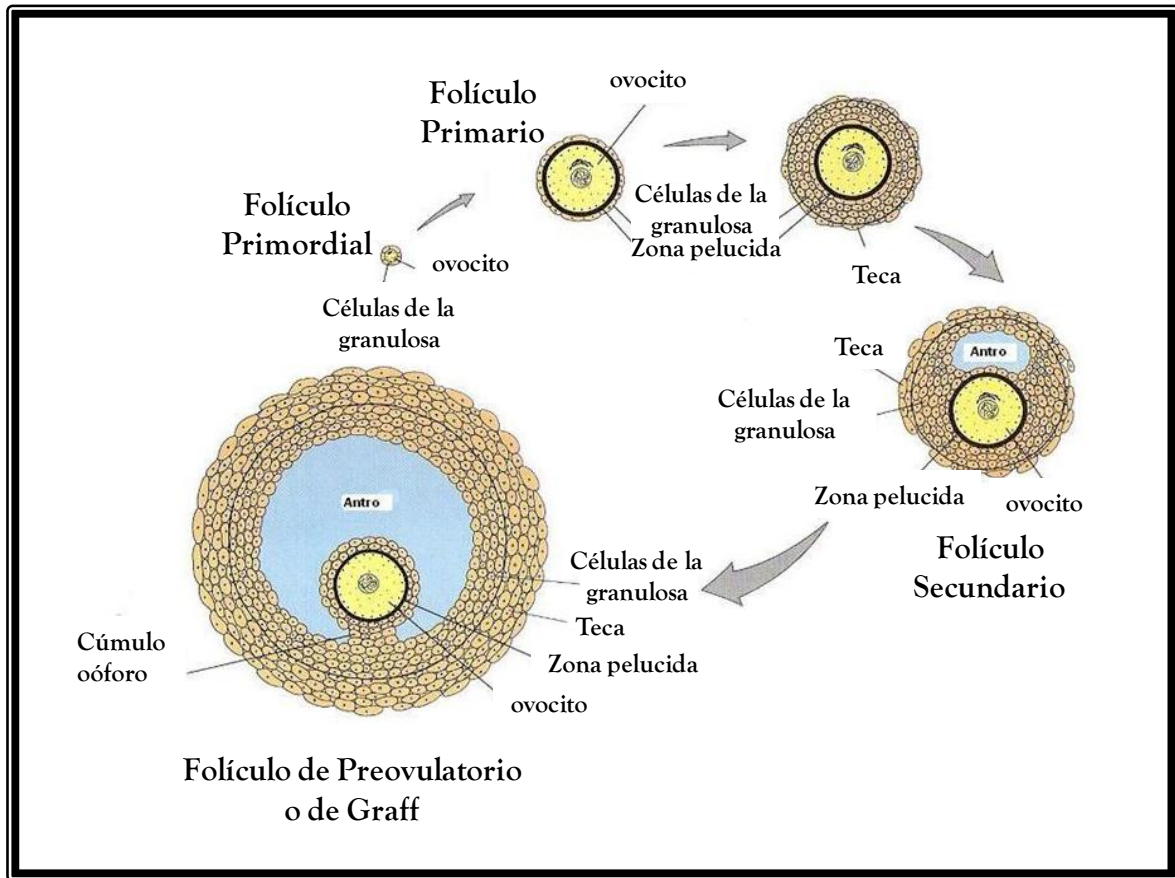


Figura 2. Esquema en el que se muestran los diferentes estadios de un folículo ovárico (Modificado de Ross y col., 2005).

Al finalizar la fase folicular del ciclo ovárico, se da inicio a la fase luteínica, las células de la granulosa y tecales del folículo roto cambian y se luteinizan, dando lugar a la formación del cuerpo lúteo, el cual produce progesterona y estrógenos. El número de cuerpos lúteos presentes en el ovario depende del número de óvulos liberados y varía según la especie (Sánchez, 1999). Si el óvulo liberado no es fecundado, en el cuerpo lúteo disminuye la producción de progesterona y estrógenos lo que ocasiona que en los primates se produzca la menstruación (Ross y Vande-Wiele, 1981; Freeman, 1994; Geneser, 2000).

❖ Ovulación

La ovulación es un proceso mediante el cual el folículo preovulatorio se rompe y libera al ovocito secundario, detenido en metafase II, (Bergman y col., 1998; Gartner y Hiatt, 2008). El ovocito atraviesa toda la pared folicular y el epitelio superficial del ovario. Para que se produzca tal evento son necesarios varios cambios en la pared del folículo, mediados por cambios hormonales y enzimáticos (Domínguez y col., 1991).

La ovulación depende de una serie de eventos endocrinos llevados a cabo en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. A la mitad del ciclo ovárico, la concentración de estrógenos incrementa notablemente y ello contribuye a que se presente el “pico” de LH y de FSH en menor magnitud. Este es el gatillo que provoca que el folículo preovulatorio ovule (Yen, 1991).

En la rata la concentración máxima de estradiol se presenta en la tarde del día del proestro (Freeman, 1994), después desciende y con ello se da la liberación preovulatoria de gonadotropinas, la cual se produce en la noche del proestro. El “pico” de LH favorece la reactivación de la meiosis, el ovocito primario del folículo preovulatorio termina su primera división meiótica y es considerado como ovocito secundario que pasa a la segunda división meiótica y se detiene en metafase. Por otro lado, la LH estimula la síntesis de la enzima prostaglandina endoperóxido sintasa, que es clave en el proceso inflamatorio que antecede a la ovulación. Esta enzima estimula la producción de factores inflamatorios como prostaglandinas,

leucotrienos y tromboxanos. Por su parte, la FSH estimula la producción de glucosaminoglicanos que dispersan el cúmulo ooforus. También induce la producción de enzimas proteolíticas que catalizan la degradación final de la pared folicular (Berve y Levy, 2006).

Justo antes de la ovulación, la superficie del ovario donde el folículo preovulatorio presiona contra la túnica albugínea, pierde su aporte sanguíneo. Esta región avascular se conoce como estigma. El tejido conjuntivo del estigma degenera, al igual que la pared del folículo preovulatorio que está en contacto con éste, y se forma una apertura entre la cavidad peritoneal y el antro del folículo preovulatorio, que es por donde el ovocito secundario es liberado (Gartner y Hiatt, 2008).

Si el ovocito es fecundado, la hipófisis secreta altas concentraciones de LH que permiten la permanencia del cuerpo lúteo durante la gestación (que dura de 20 a 22 días). Finalmente el cuerpo lúteo experimenta regresión o luteólisis (Freeman, 1994).

❖ Atresia

La atresia es un mecanismo de degeneración que presentan la mayoría de los folículos antes de la ovulación (Hsueh y col., 1994; Geneser, 2000). Este proceso se da de manera continua, se presenta desde antes de la pubertad y se acelera antes de la menopausia (Hsueh y col., 1994; Kapia y Hsueh, 1997; Oliver y col., 1999).

Algunas de las alteraciones que caracterizan el proceso de atresia son la pérdida de los receptores a la FSH en las células de la granulosa y degeneración subsecuente de estas últimas (Speroff, 1983).

Aún no se han identificado las principales causas que inducen la atresia folicular, Hsueh y colaboradores (1994) sugieren que los factores que determinan este proceso son: deficiencias inherentes al ovocito (rompimiento de la vesícula germinal y alteración de la zona pelúcida) o a las células de la granulosa (disminución en la síntesis de estrógenos, incremento en la producción de progesterona y disminución en el número de receptores a gonadotropinas); exposición de los folículos a factores inductores de la atresia (atretogénicos), entre los que se encuentran los andrógenos, GnRH-like, interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) (Kapia y Hsueh, 1997).

También existen factores que rescatan a los folículos de la atresia, entre los más conocidos se encuentran las gonadotropinas, los estrógenos, el factor de crecimiento epidermal (EGF), el factor de crecimiento neural (NGF), el factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-I), y el factor de crecimiento fibroblasto básico (bFGF) (Braw y Tsafiriri, 1980; Gougeon, 1986).

Con base en criterios morfológicos y fisiológicos el proceso de atresia folicular se ha clasificado en tres etapas (Greenwald y Roy, 1994; Hsueh y col., 1994).

- ☪ **Etapa I:** el folículo se caracteriza por presentar un 10% o menos de células de la granulosa con picnosis nuclear. Disminuye la tasa de proliferación celular.

- ☪ **Etapa II:** el folículo presenta entre el 10 y el 30 % de células de la granulosa con el núcleo picnótico, algunas células se encuentran libres en el antro folicular, (descamación). Debido a que la membrana basal pierde su integridad la capa de células de la granulosa es invadida por linfocitos T citotóxicos. En este estado los folículos no pueden recuperarse de la atresia y degeneran.

- ☪ **Etapa III:** se caracteriza porque en las células de la granulosa se detiene la mitosis e incrementa la muerte de estas células. Las células de la teca se hipertrofian y hay separación y fragmentación de la membrana basal.

Los folículos atrésicos secretan una gran cantidad de androstenediona y disminuye la actividad de las aromatasas, por lo que la síntesis de estradiol es menor (Hsueh y col., 1994; Van Voorhis, 1999).

❖ Esteroidogénesis

La regulación de la secreción hormonal se lleva a cabo mediante circuitos de retroalimentación denominados feed-back. Debido a que cada circuito funciona conectado a otro(s), los mecanismos de regulación conforman un sistema en el que cada hormona se encuentra en relación de interdependencia con los demás componentes de cada sistema (Tresguerres, 1999).

El ovario produce hormonas, algunas de las cuales son derivadas del colesterol como son: los estrógenos, la progesterona y los andrógenos, mientras que otras son de naturaleza peptídica, entre las que se encuentran la relaxina, la activina y la inhibina (Domínguez y col., 1991).

El colesterol es el precursor inicial en la síntesis de las hormonas esteroides. Las células con función esteroidogénica pueden obtener el colesterol principalmente de tres formas:

1. Incorporándolo de la sangre a partir de lipoproteínas circulantes.
2. Utilizando el colesterol almacenado bajo formas de esteres en las gotitas de lípidos.
3. Sintetizándolo de “*novo*” a partir de acetato (Tresguerres, 1999).

Aunque cada tipo celular puede usar en forma preferencial una de las fuentes de colesterol antes mencionadas, por lo general las células esteroideogénicas del ovario lo obtienen de las lipoproteínas circulantes (Berne y Levy, 2001).

El primer paso en la síntesis de las hormonas esteroideas comienza en la membrana interna de las mitocondrias, aquí la enzima que actúa es la P450_{scc} (desmolasa), la cual corta la cadena lateral de 6 carbonos del colesterol, lo que da origen al ácido isocaproico y pregnenolona (Yen, 2001b; Díaz, 2004).

Una vez sintetizada la pregnenolona, ésta puede tomar dos rutas, la $\Delta 5$ que va de pregnenolona a la dihidroepiandrosterona (DHEA) o la $\Delta 4$ en la cual pasa por progesterona y termina en androstenediona (Yen, 2001b).

En ambas rutas participan dos enzimas diferentes: la 3β -HSD (3β -Hidroxiesteroide deshidrogenasa), interviene en la ruta $\Delta 4$, donde convierte la pregnenolona en progesterona, y la 17α -hidroxilasa (P450_{c17}), participa en la ruta $\Delta 5$, donde convierte la pregnenolona en 17α -hidroxi-pregnenolona. Tanto la 3β -HSD como la 17α -hidroxilasa se localizan en el retículo endoplásmico liso, por lo que la pregnenolona debe salir de la mitocondria (Yen, 2001b).

La 17α -hidroxilasa, está compuesta por un citocromo específico, P450_{17C} y la flavoproteína NADPH-citocromo P450 reductasa. Los sustratos de la enzima pueden ser pregnenolona y progesterona, y los productos que se obtienen son la DHEA o androstendiona respectivamente. A su vez la DHEA puede ser transformada a androstendiona por acción de la 3β -HSD (Pedernera, 1993).

Si el sustrato de la 3β -HSD es la progesterona, el producto intermedio, será la 17α OH-progesterona, la cual es finalmente convertida en androstenediona, que es el precursor de los andrógenos y estrógenos (Díaz, 2004).

La androstenediona es convertida en testosterona por la 17β -hidroxi-esteroide-deshidrogenasa (17β -HSD), enzima que también convierte la estrona a estradiol. La 17β -HSD está en el retículo endoplásmico, y cataliza la reacción en ambos sentidos: hidroxilo C19 a ceto, o viceversa. El producto resultante, la testosterona, es el precursor del estradiol, para lo cual debe salir de las células de la teca y pasar a las células de la granulosa, donde la enzima aromatasa, convierte la testosterona a estradiol (Díaz, 2004) (Figura 3).

La esteroidogénesis es regulada por las gonadotropinas y su efecto es amplificado por neurotransmisores, como la NA y el péptido intestinal vasoactivo (VIP), que transcurren por la inervación simpática. Estas moléculas ejercen su efecto al interactuar con sus receptores ubicados en las células de la granulosa y de la teca (Figura 3).

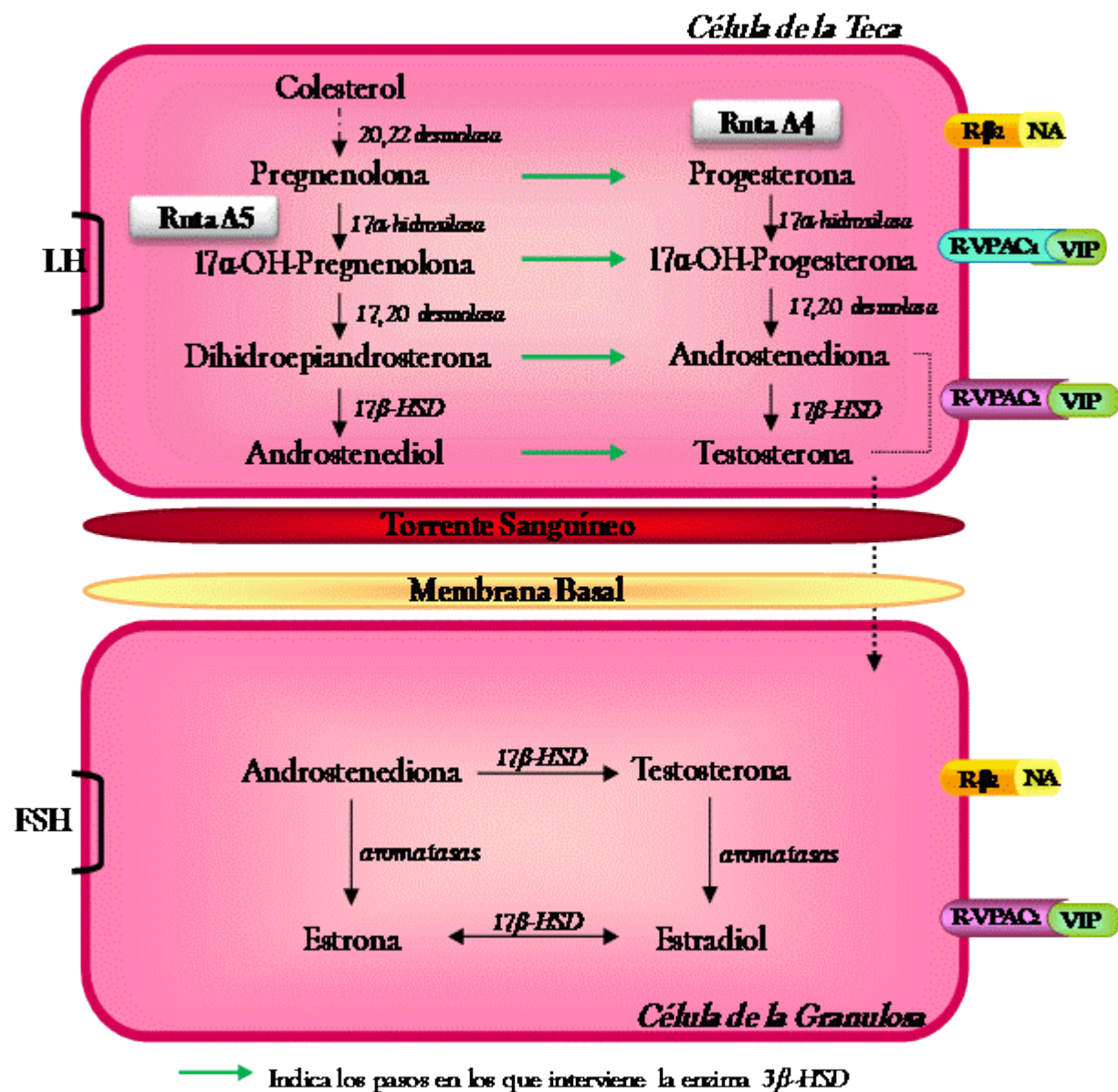


Figura 3. Esquema que muestra la síntesis de hormonas esteroides por parte de las células foliculares. Receptor a noradrenalina (R-β₂). Tipos de receptores al VIP, VPAC₁, VPAC₂ (Modificado de Tresguerres, 1999).

❖ Inervación Ovárica

En la rata, los nervios ováricos simpáticos se originan del plexo celiaco, del plexo intermesentérico y del nervio esplácnico lumbar superior (Baljet y Drukker, 1980; Isomura y col., 1985). **La inervación simpática** llega al ovario por dos rutas principales (Figura 4):

- ❖ **El nervio ovárico superior (NOS)** que viaja a lo largo del ligamento suspensorio del ovario (Burden, 1978; Baljet y Drukker, 1980; Lawrence y Burden, 1980; Hsueh y col., 1984; Ojeda y Lara, 1989) y está formado por un paquete de fibras simpáticas que básicamente transporta catecolaminas [principalmente NA] y péptidos [neuropéptidos Y (NPY) y VIP] (Lawrence y Burden, 1980).

- ❖ **El plexo ovárico (PO)** que acompaña a la arteria ovárica, está constituido en su mayoría por fibras de naturaleza sensorial, las cuales transportan neurotransmisores como la sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (Dees y col., 1995; Klein y Burden, 1988), aunque este plexo también contiene fibras de naturaleza simpática por las cuales viaja NA y NPY (McDonald y col., 1987).

La porción simpática de la innervación ovárica proviene de los segmentos T₁₁ a L₄ de la cadena simpática que hacen sinapsis en los ganglios celiaco y mesentérico superior (Dissen y Ojeda, 1999). Las neuronas que se proyectan al ovario inervan los diferentes componentes estructurales de la glándula, incluyendo la vasculatura, el tejido intersticial y la teca interna y externa de los folículos en desarrollo. A pesar de que las células de la granulosa y del cuerpo lúteo no se encuentran inervados, presentan receptores β -adrenérgicos que son capaces de responder ante un estímulo noradrenérgico (Lawrence y Burden, 1980; Burden, 1985; Jorgensen y col., 1991). Algunas fibras del NOS inervan al oviducto y al útero (Dissen y Ojeda, 1999).

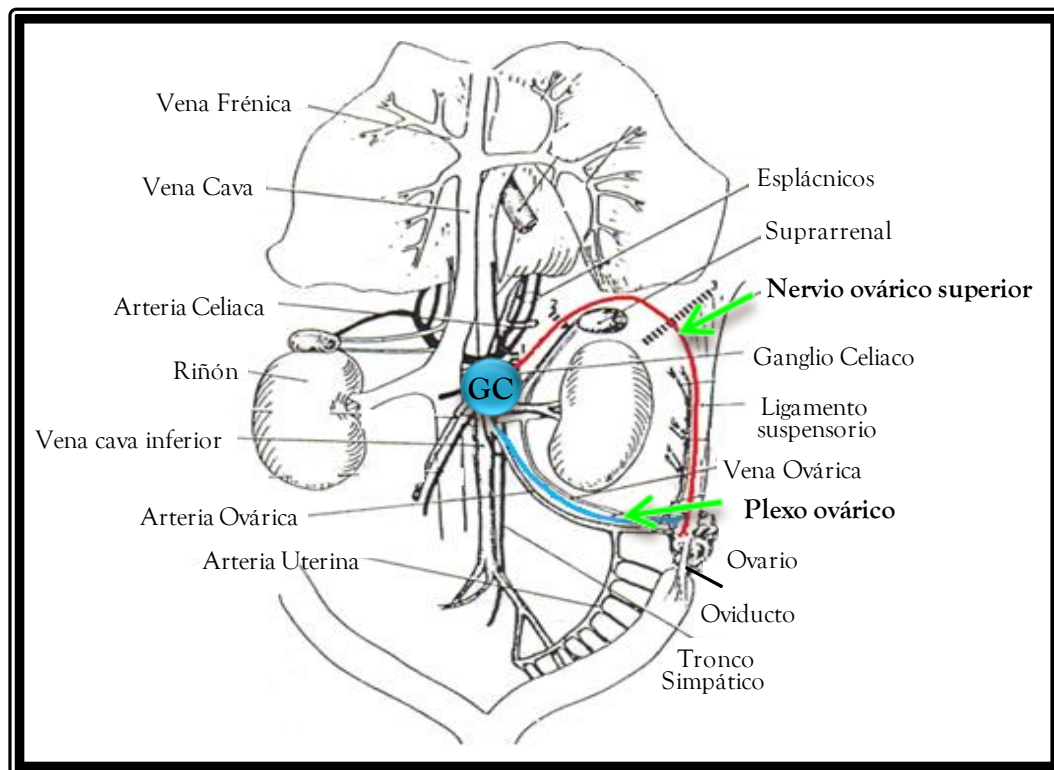


Figura 4. Esquema que muestra el origen de la innervación ovárica, a partir del ganglio celiaco (GC) y que llega al ovario vía el nervio ovárico superior y el plexo ovárico (Modificado de Lawrence y Burden, 1980).

Inervación Parasimpática

El nervio glosofaríngeo (IX par craneal) y el nervio vago (X par craneal), son considerados como un complejo único, ya que ambos son de tipo fundamentalmente parasimpático y establecen conexiones centrales con 4 núcleos: el dorsal del vago, el del tracto solitario (NTS), el ambiguo y el espinal del nervio trigémino (Netter, 2005) (Figura 5).

Cada nervio vago está fijado al bulbo raquídeo a lo largo del surco dorsolateral por 8 a 10 raicillas, éstas se unen y el nervio constituido de esta manera sale del cráneo a través del *agujero rasgado posterior*. Fuera del cráneo, el vago se ensancha en los *ganglios superior e inferior* (Netter, 2005).

- **Ganglio vagal superior:** se comunica con el ganglio superior del tronco simpático cervical y con los nervios facial, glosofaríngeo y espinal. Emite una rama recurrente para las meninges de la fosa posterior y una rama auricular, que transporta impulsos sensitivos.
- **Ganglio vagal inferior:** comunica con el ganglio superior del tronco simpático cervical, el nervio hipogloso, y el asa entre el I y el II nervio espinal cervical. Da origen a la rama faríngea y laríngea superior y a ramas carotideas.

Por debajo de su ganglio inferior, el nervio vago desciende en la vaina carotidea homolateral hasta el tórax, situándose por detrás y entre la vena yugular interna y la arteria carótida primitiva. El nervio vago se divide en vago derecho y vago izquierdo descendiendo por la cavidad torácica y abdominal con trayectos distintos (Netter, 2005).

En el tórax, el **vago derecho** (o posterior) pasa entre la arteria y la vena subclavia, a continuación desciende por la cara lateral del tronco braquiocefálico, por el lado derecho de la tráquea y pasando por detrás del pulmón derecho alcanza la cara derecha del esófago. El vago derecho, forma el plexo de la cara posterior gástrica. A partir de estos plexos nacen ramas que se distribuyen por el tubo digestivo, otras al hígado, al bazo, al páncreas, etc., (Guyton, 1989; Netter, 2005).

El **vago izquierdo** (o anterior) sigue un curso paralelo a la arteria carótida primitiva llegando a la subclavia izquierda, luego pasa entre la cara anterior del cayado aórtico y borde posterior del pulmón izquierdo, de ahí llega al esófago (Netter, 2005).

La inervación parasimpática del ovario llega principalmente por el nervio vago (Burden y Lawrence, 1977), el cual transporta SP, CGRP, somatostatina, gastrina, VIP y principalmente acetilcolina (Ach) (Klein y Burden, 1988), y por el plexo hipogástrico que se origina en los segmentos S₂-S₄ de la médula espinal (Mitchel, 1988).

El soma de las neuronas que inervan al ovario y que provienen del nervio vago, se localiza en el ganglio nodoso y en las células ganglionares de la raíz dorsal de los segmentos T₁₀ a L₂ (Burden y col., 1983). Se ha descrito que las fibras de este nervio llegan a la vasculatura ovárica (Dissen y Ojeda, 1999) (Figura 5).

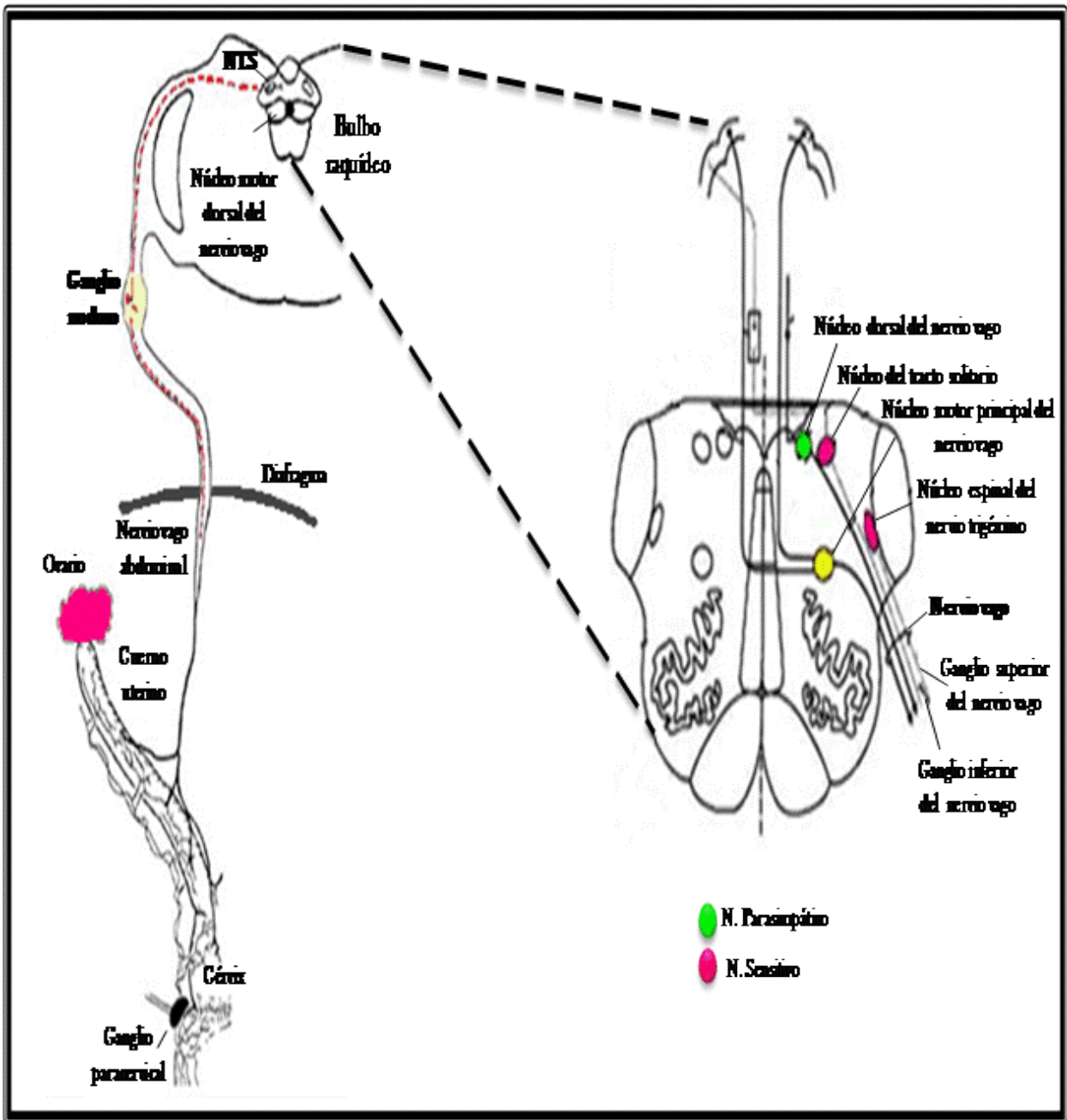


Figura 5. Esquema que muestra el origen de la innervación parasimpática y el posible curso que recorre el nervio vago desde su origen hasta llegar al ovario, al útero y al cérvix. NTS, núcleo del tracto solitario (Modificado de Collins y col., 1999 y Snell, 1999).

Participación de la inervación extrínseca del ovario en la regulación de sus funciones

❖ Inervación parasimpática

Cruz y colaboradores (1986), mostraron que en la rata adulta la sección bilateral del nervio vago trae como resultado un aumento en el número de ovocitos liberados. En ratas preñadas, la vagotomía bilateral ocasiona una disminución en el número de fetos vivos e incrementa el número de reabsorciones fetales, lo cual se relaciona con la disminución en la concentración plasmática de progesterona y LH (Lawrence y col., 1978).

La vagotomía unilateral o bilateral realizada a ratas prepúber retrasa el inicio de la pubertad, lo cual es determinado por la edad en la que se produce de manera espontánea la canalización de la vagina (Ojeda y col., 1983). En la rata de 28 días de edad la sección derecha del vago o la de ambos, disminuye la concentración de progesterona y estradiol. En la rata de 24 días la denervación uni o bilateral disminuye la concentración de estradiol, mientras que la de progesterona aumenta con la sección bilateral. Estos resultados llevan a pensar que el papel que tiene el nervio vago en la regulación de la esteroidogénesis depende de la edad en la cual se realice la vagotomía (Morales y col., 2004).

Ricardo (2005), sugiere que la información neural que transcurre por los nervios vagos es asimétrica y varia con la edad del animal. Conclusión a la que llega después de observar que en el modelo del animal con ovariectomía, la sección unilateral del nervio vago, realizada a ratas de 32 días de edad, resulta en la disminución del porcentaje de animales ovulantes cuando el ovario *in situ* fue el izquierdo. Este mismo comportamiento se observó cuando a ratas de 28 días se les realizó la sección del nervio vago derecho.

En ratas adultas la eliminación de nervio vago realizada inmediatamente después de la hemicastración inhibe la respuesta compensadora ovárica. Sin embargo, cuando la vagotomía se realiza cuatro horas y media después, no se modifica la respuesta compensadora ovárica. Estos resultados llevan a los autores a sugerir que los mecanismos que desencadenan la hipertrofia compensadora dependen del tiempo que transcurre entre la ovariectomía unilateral y la vagotomía (Trkulja y Lackovic., 2001).

El grupo de Toth (2007), utilizó la rata adulta inoculada con pseudovirus de rabia y mostró que existe un mayor número de conexiones tras-sinápticas entre el ovario izquierdo y estructuras del cerebro (NTS, el núcleo dorsal del vago, el núcleo caudal del rafe, el núcleo paraventricular (NPV) y el hipotálamo lateral) que entre el cerebro y la gónada derecha. Por ello, los autores sugieren la existencia de una asimetría de la inervación supraespinal de los ovarios.

Gerendai y colaboradores (2000) sugirieron la existencia de una vía de comunicación entre el ovario y el hipotálamo dada por el nervio vago. Ya que la inyección del virus de pseudorabia en el ovario de ratas adultas resulta en el marcaje de varias estructuras del sistema nervioso central (SNC), entre las que destacan el núcleo ambiguo y el NTS (núcleos del nervio vago), marcaje que desaparece después de realizar una vagotomía.

❖ Inervación simpática

La inervación simpática del ovario participa en la regulación de la ovulación, el desarrollo folicular y la esteroidogénesis (Domínguez y Riboni, 1971; Grob 1974; Gerendai y col., 1978; Lawrence y Burden, 1980; Barria y Lara, 1991; Morales y col., 1993; Morán y col., 2000).

Estudios *in vivo* e *in vitro* muestran que las catecolaminas estimulan la liberación de progesterona por las células de la granulosa y luteales (Weiss y col., 1982; Aguado y Ojeda 1984a) y de andrógenos por las células tecales (Hernández y col., 1988). La inervación catecolaminérgica modula el efecto estimulante de las gonadotropinas sobre la secreción de esteroides (Aguado y col., 1982; Hsueh y col., 1984; Ojeda y Lara, 1989; Barria y col., 1993). En ratas adultas la estimulación eléctrica del NOS, realizada en el día del diestro, resulta en el aumento de la secreción de progesterona ovárica (Weiss y col., 1982). Asimismo, el VIP incrementa la actividad del complejo enzimático P450_{scc} y de las aromatasas, lo que resulta en un aumento de la secreción de progesterona y estradiol (Davoren y Hsueh, 1985; George y Ojeda, 1987).

En ratas neonatas la administración crónica de guanetidina (GTD, neurotóxico de las terminales adrenérgicas) o la administración del anticuerpo al factor de crecimiento neural (NGF-Ab) resulta en el retraso de la pubertad y alteraciones en el ciclo estral. En la rata tratada con GTD aumenta el número de folículos antrales pequeños y disminuye el de los folículos preantrales (Lara y col., 1990a), en cambio, el NGF-Ab incrementa el número de folículos preantrales (Lara y col., 1990b). Estas diferencias se han atribuido a la integridad de la inervación sensorial presente en los animales tratados con GTD, la cual no se observa en ratas tratadas con NGF-Ab.

Aguado y Ojeda (1984a) mostraron que la sección bilateral del NOS, realizada a ratas de 24 días de edad, provoca la disminución de hasta el 60% de la concentración de NA en el ovario, que se acompaña del descenso agudo en la concentración sérica de progesterona. A pesar de la menor actividad esteroidogénica no se alteró el inicio de la pubertad, ni la primera ovulación. Estos resultados señalan que la inervación simpática no participa en la regulación de los eventos que culminan con la pubertad y la primera ovulación.

Fornieris y Aguado (2002) han sugerido la participación de la inervación simpática en la regulación de la actividad ovárica desde etapas tempranas del desarrollo de la rata. La sección bilateral del NOS realizada al cuarto día de vida postnatal, resulta en el retraso de la edad de la apertura vaginal y del primer diestro. A partir de los 30 días de edad hasta los 60 días disminuye la concentración sérica de FSH, incrementa la de estradiol y la de LH no se modifica. Después de 37 días de haber practicado la denervación aumenta la concentración de NA en el ovario, que se acompaña de la disminución en el número de receptores β -adrenérgicos.

La denervación bilateral del NOS realizada a ratas adultas en la mañana del proestro, resulta en la disminución de la concentración de progesterona y estrógenos minutos después de la sección. Esta disminución se acompaña de la caída en la concentración de NA ovárica. Con base en estos resultados, los autores sugieren que el NOS facilita la secreción de esteroides (Aguado y Ojeda, 1984b).

Los ovarios de ratas con sección unilateral del NOS e inyectadas con NA intracerebro-ventricular, cultivados en presencia de LH resulta en la disminución de la secreción de progesterona y androstenediona (De Bortoli y col., 2000). Estos resultados permitieron a los autores sugerir que la información que transcurre por el NOS podría estar antagonizando la respuesta estimulante de la LH en la esteroidogénesis del ovario.

Estudios realizados por Sosa y colaboradores (2004) mostraron que la estimulación *in vitro* del ganglio celiaco con agentes colinérgicos y adrenérgicos estimulan la liberación de progesterona por parte del ovario izquierdo y que los resultados varían dependiendo del día del ciclo estral en el que se obtienen los ovarios.

Los efectos agudos de la sección unilateral o bilateral del NOS, realizada a ratas jóvenes, sobre la estreroidogénesis ovárica se presentan de manera diferencial y depende del nervio seccionado, así como del tiempo transcurrido entre la sección y la evaluación de sus efectos (Vieyra, 2007).

Resultados obtenidos en nuestro laboratorio muestran que la sección bilateral del NOS no modifica la cuota ovulatoria espontánea en la rata prepúber o adulta (Morales y col., 1993; Chávez y Domínguez, 1994). Sin embargo, cuando se realiza la sección unilateral del nervio, el ovario denervado libera un menor número de ovocitos. En el caso del animal púber, la gónada intacta presenta una respuesta compensadora semejante a lo que ocurre en un animal hemicastrado (Morales y col., 1993). El hecho de que en las hembras con sección unilateral del NOS la administración de gonadotropinas no restablezca la cuota ovulatoria por parte del ovario denervado (Morales y col., 1998) apoya la hipótesis de que la inervación simpática modula la respuesta del folículo a las gonadotropinas. Estos resultados han llevado a sugerir que existe una comunicación neural entre los ovarios que podría ser dada por el mismo NOS (Chávez y col., 1991; Morales y col., 1993) o por el plexo ovárico (Klein y Burden, 1988; Forneris y Aguado, 2002).

❖ Síndrome del Ovario Poliquístico

El Síndrome del Ovario Poliquístico (SOPQ), es un desorden endocrino que afecta del 6 al 10 % de mujeres en edad reproductiva y es la causa más común de infertilidad femenina. Se caracteriza por presentar concentraciones variables de gonadotropinas circulantes, irregularidades en el ciclo menstrual, falta de ovulación, hiperandrogenismo, infertilidad y formación de quistes foliculares (Barria y col., 1993; Rosa-E-Silva y col., 2003).

En la sangre se presenta el incremento en la concentración de estrógenos y de hormonas androgénicas y sus precursores (Barria y col., 1993; Franks, 1995; Lara y col., 2000). El síndrome frecuentemente se acompaña de obesidad, hirsutismo y en la mayoría de los casos, infertilidad (Barria y col., 1993). Mediante evaluaciones clínicas se ha detectado resistencia a la insulina e hiperinsulinemia en un 50-70% de los casos de mujeres con la patología. La hiperinsulinemia se ha relacionado con las altas concentraciones de andrógenos y defectos en el transporte de glucosa (Yen, 2001a).

Las anomalías detectadas en este síndrome pueden ser atribuidos a defectos primarios en la unidad hipotálamo-hipófisis, el microambiente del ovario, la glándula adrenal y a cambios en el metabolismo (Barria y col., 1993; Lara y col. 2000).

A pesar de que se han descrito las características clínicas del SOPQ y de que se han aplicado diversos tratamientos terapéuticos, hasta el momento no se sabe cuál es el origen de la patología. Se dice que probablemente existe alteración en los pulsos de liberación de la GnRH, lo cual en la adenohipófisis provoca modificación en la secreción de LH y FSH. Esta alteración en la relación LH/FSH en el ovario trae como consecuencia la formación de quistes foliculares y alta secreción de andrógenos provenientes de los quistes (Franks, 2005; Morán-Villota, 2006).

En la rata el SOPQ inducido por la administración de una dosis de valerato de estradiol (VE) tiene características similares a las mujeres que presentan este síndrome (Hemming y col., 1983; Brawer y col. 1986). El VE, es un estrógeno de larga duración (Williams y Stancel, 1996) que causa aciclicidad, anovulación y formación de quistes foliculares (Brawer y col., 1986) y alcanza su concentración plasmática máxima entre el tercer y quinto día después de su administración.

El grupo de Lara (2000), mostró que la administración del VE, provoca en el ovario el incremento en la concentración del NGF y de su receptor de baja afinidad, el p-75. El NGF tiene la particularidad de viajar de manera retrograda a centros superiores de tal manera, que al llegar al ganglio celiaco provoca un incremento en la actividad de la tirosina hidroxilasa (TH), enzima limitante en la síntesis de catecolaminas. El incremento en la TH trae como resultado una mayor liberación de NA, lo cual se interpreta como mayor actividad de las fibras simpáticas, que llegan al ovario vía el NOS.

En los últimos años, se han obtenido evidencias que muestran la participación de la inervación simpática en el desarrollo del SOPQ (Barria y col., 1993; Lara y col., 1993; Rosa-E-Silva y col., 2003). La administración de VE a ratas infantiles (Rosa-E-Silva y col., 2003) o adultas (Barria y col., 1993) ocasiona la activación de las neuronas simpáticas periféricas que inervan al ovario, influencia que contribuye al incremento en el contenido de NA ovárica y a la disminución en el número de receptores β -adrenérgicos, lo que se traduce en pérdida del ciclo estral, falta de ovulación, hiperandrogenismo y formación de quistes foliculares (Lara y col., 1993).

A partir del postulado de que los animales con SOPQ se produce una hiperactividad de las fibras simpáticas, algunos grupos de investigación han mostrado que la eliminación total de la información simpática que transcurre por el nervio ovárico superior, restablece la función ovárica (Barria y col., 1993; Rosa-E-Silva y col., 2003).

Sin embargo, nuestro grupo de trabajo mostró que en ratas con SOPQ, inducido con VE en la etapa infantil (10 días de edad), la sección unilateral del NOS realizada a los 24 días de edad, resulta en el restablecimiento de la ovulación por la gónada inervada cuando las hembras llegan a la etapa adulta (Linares, 2006).

Se ha postulado que en algunos órganos existe interrelación bidireccional entre las fibras simpáticas y las sensoriales (Venebra y col., 2005). Así, en el iris la simpatectomía, realizada por la extirpación del ganglio cervical superior (GCS), resulta en el incremento de las fibras inmunoreactivas a la SP y al CGRP (Cole y col., 1983). La inyección de trazadores retrógrados en el nervio vago resulta en el marcaje de neuronas localizadas en el GCS, lo cual es interpretado como una prueba de que el nervio vago tiene comunicación axonal con el sistema simpático (Venebra y col., 2005).

En la rata de 28 días de edad la sección unilateral del NOS, seguida de la inyección ovárica del trazador, resulta en la ausencia de marca en el GC, mientras que cuando se realiza esta manipulación a los 24 días de edad, se presenta marca en el ganglio. Estos resultados fueron interpretados como indicadores de que la actividad neural de las fibras simpáticas cambia con la edad y que podría existir una conexión nerviosa entre el ganglio celiaco-mesentérico superior y los ovarios a través del plexo ovárico (Morán, 2005).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SOPQ, es uno de los desordenes endócrinos y metabólicos más comunes que afecta del 6 al 10 % de las mujeres en edad reproductiva. En la rata prepúber o adulta la sección bilateral del NOS revierte las características del SOPQ, por lo que su etiología se ha atribuido a la hiperactividad de las fibras simpáticas que llegan al ovario por medio del NOS. Sin embargo, estudios realizados por nuestro grupo de trabajo reportan que la sección unilateral del NOS no restablece la ovulación en el ovario denervado, aún cuando la concentración de noradrenalina disminuye y sí lo hace, en la gónada inervada a pesar de tener un tono noradrenérgico alto. Este evento nos ha permitido postular que el SOPQ no sólo se produce por la mayor actividad de las fibras simpáticas y que podría existir algún tipo comunicación neural entre los ovarios que facilita la ovulación de la gónada inervada, la cual podría estar dada por el nervio vago, el cual comunica al SNC con las gónadas. Por lo que en el presente estudio se analizó la participación conjunta de la información simpática y parasimpática en el desarrollo del SOPQ.

HIPÓTESIS

Dado que en un animal con el SOPQ la sección unilateral del NOS restablece la ovulación por el ovario inervado, y que se ha sugerido que los ovarios podrían comunicarse por el nervio vago, entonces en el animal con SOPQ, la eliminación de la información simpática (NOS) y parasimpática (vago) restablecerá las funciones de la gónada.

OBJETIVO GENERAL

Analizar en el animal con SOPQ la participación del nervio vago y del NOS en la posible comunicación bidireccional de las gónadas.

OBJETIVOS PARTICULARES

- ✧ Analizar en el animal con SOPQ, el efecto de la sección unilateral del NOS más sección del nervio **vago izquierdo**, sobre el ciclo estral, ovulación, secreción de estradiol, progesterona, testosterona, LH, FSH y NA ovárica.

- ✧ Analizar en el animal con SOPQ, el efecto de la sección unilateral del NOS más sección del nervio **vago derecho**, sobre el ciclo estral, ovulación, secreción de estradiol, progesterona, testosterona, LH, FSH y NA ovárica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron ratas hembras de la cepa CIL-ZV, mantenidas en condiciones de bioterio, con luces encendidas de 5:00 a 19:00 h y temperatura de 22 ± 2 °C, con libre acceso a agua y alimento. En todos los casos se siguió lo establecido por la Ley Mexicana de Protección Animal para el uso de animales de experimentación (NOM-062-ZOO-1999, especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio). El Subcomité del Posgrado en Ciencias Biológicas de la UNAM aprobó el protocolo experimental. Los animales se colocaron en grupos de seis crías por camada (cinco hembras y un macho), el destete se realizó el día 24 de vida. Los animales se asignaron al azar en alguno de los siguientes grupos experimentales, cada uno de ellos formado de 10 animales (Figura 6).

✱ Grupo Testigo

Se utilizaron animales intactos que fueron sacrificados a los 90 días de edad en el día del estro.

✱ Tratamiento con Valerato de Estradiol (VE) o el Vehículo (Vh)

La administración de una dosis del valerato de estradiol (VE) (Sigma Chemical Co., St. Louis Mo. USA), o del vehículo (Vh) se llevó a cabo en ratas de 10 días de edad, por vía intraperitoneal. Se disolvieron 2 mg de VE en 0.1 ml de aceite de maíz, que fungió como el vehículo. Al llegar a los 24 días de edad fueron sometidas a alguna de las siguientes cirugías:

✱ Operación Simulada

A los 24 días de edad hembras sin tratamiento o tratadas con VE o Vh se sometieron a la operación simulada. Para ello, los animales se anestesiaron con éter, se procedió a realizar una incisión ventral en piel y músculo de aproximadamente 2 cm, a lo largo de la línea media del cuerpo y sin tocar ningún órgano se suturó la herida.

✱ Sección Unilateral del NOS

A hembras sin tratamiento o tratadas con VE o Vh a los 24 días de edad se les realizó la sección unilateral del NOS. Para ello, a los animales bajo anestesia con éter se les realizó una incisión ventral en piel y músculo, de aproximadamente 2 cm de largo, a través de la cual se exteriorizó el ovario unido al útero. Se identificó el ligamento suspensorio por el cual transcurre el NOS y se procedió a realizar la sección unilateral del nervio. El ovario se regresó a la cavidad peritoneal y se procedió a suturar la herida.

✱ Sección Unilateral del nervio vago

A los 24 días de edad hembras sin tratamiento o tratadas con VE o Vh se sometieron a la sección unilateral del nervio vago. Para ello, los animales se anestesiaron con éter, se procedió a realizar una incisión ventral en la piel y el músculo de aproximadamente 2 cm, posteriormente se exteriorizó el estómago, se desplazó el hígado y se expuso el esófago. A nivel subdiafragmático con la ayuda de una pinza de microdissección se seccionó el vago anterior (izquierdo) o posterior (derecho) y se suturó la herida.

Como grupos de comparación se utilizaron animales con sección unilateral del NOS y vagotomía ipsilateral o contralateral que no recibieron ningún tratamiento hormonal.

Los grupos de animales con los diferentes tratamientos quirúrgicos fueron sacrificados a los 90 días de edad en el día del estro. Todos los grupos se revisaron diariamente hasta que se presentó la canalización de la vagina, momento en el que se inició la toma de frotis vaginal por un lapso de 2 semanas, el cual se reanudó 2 semanas antes de que las ratas fueran sacrificadas, con el fin de contar con un registro del patrón del ciclo estral de los animales.

*** Procedimiento de Autopsia**

Cuando los animales tuvieron 90 días de edad y presentaron un estro vaginal se registró el peso corporal y se llevó a cabo el sacrificio por decapitación. Se colectó la sangre del tronco y se dejó coagular a temperatura ambiente, se centrifugó a 3500 r.p.m. y el suero se dividió en alícuotas, las que inmediatamente se congelaron a -20 °C. En el suero se cuantificó la concentración de estradiol, progesterona, testosterona, FSH y LH por radioinmunoanálisis (RIA). En el momento de la autopsia, se disecaron y pesaron el útero, las adrenales y ovarios. Se disecaron los oviductos y en ellos se contaron los ovocitos con la ayuda de un microscopio estereoscópico, siguiendo la metodología habitual del laboratorio (Morales y col., 1998). De cada grupo experimental los ovarios de cinco animales fueron congelados a -70° C para la cuantificación de la concentración de NA, la cual fue determinada por cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC).

* Cuantificación de Hormonas Esteroides

Las concentraciones plasmáticas de progesterona, testosterona y estradiol, fueron cuantificadas por RIA de fase sólida, mediante reactivos comerciales Coat-A-Count (Diagnostic Products, Los Angeles, CA, USA).

En tubos de polipropileno que ya contienen el anticuerpo específico: anti-progesterona-I o anti-estradiol-I se adicionaron 100 μl de la muestra problema, en el caso de los tubos que contenían anti-testosterona-I se adicionaron 50 μl de la muestra. En todos los casos, se adicionó 1 ml de la hormona marcada con I^{125} . Para facilitar la reacción, la mezcla se agitó en un vortex durante un minuto y se incubó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego se decantó la muestra, se removió el exceso de líquido y se determinó la concentración de hormona en la muestra problema con la ayuda de un contador de rayos gamma modelo Cobra 5005, Packard TM, en función de las cuentas por minuto y una curva de calibración. La concentración de progesterona se expresó en ng/ml, mientras que la testosterona y estradiol en pg/ml en suero.

* Cuantificación de Gonadotropinas

La medición de FSH y LH se realizó por RIA de doble anticuerpo para lo cual a 100 μl de muestra problema se le añadieron 100 μl de hormona marcada con I^{125} , posteriormente se le adicionó el anticuerpo de suero de borrego para LH(rLH-RP2) o para FSH (rFSH-RP2) según fue el caso y se incubó a temperatura ambiente por 24 hrs. Después se agregaron 100 μl del segundo anticuerpo (suero normal de conejo) y se incubaron durante 2 hrs. Posteriormente los tubos se centrifugaron a 3000 rpm a -4°C por 30 min., el sobrenadante fue decantado, se sacaron las paredes de cada tubo y se colocaron, para ser analizados en el contador de rayos gamma modelo Cobra 5005, Packard TM.

Para cuantificar la concentración de la hormona en la muestra problema, se realizó una curva de calibración utilizando estándares para FSH (rFSH-RP2) o LH (rLH-RP2) y de las cuentas por minuto. Las concentraciones de FSH y LH se expresaron en ng/ml de suero. Los coeficientes intra e iterespecíficos fueron: 5.1% y 6.5% para LH y 4 % y 7.9% para FSH. La sensibilidad del análisis fue de 0.02 ng/ml para LH y de 0.1 ng/ml para FSH.

La cuantificación hormonal se realizó en el Laboratorio de Hormonas Esteroides del Departamento de Biología de La Reproducción del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

✧ Cuantificación de Noradrenalina Ovárica

La concentración de noradrenalina, se cuantificó en los ovarios de los animales de los diferentes grupos experimentales, por el sistema de HPLC. Los ovarios que fueron almacenados a -70°C , se pesaron y se homogenizaron en 500 μl de de ácido perclórico (HClO_4) al 0.1 N, se centrifugaron a 12,500 rpm, a 4°C durante 30 minutos; el sobrenadante se filtró a través de filtros de celulosa regenerada de tamaño de poro 0.2 μm ; se inyectaron 20 μl del filtrado al sistema de cromatografía.

El equipo de HPLC se compone de una bomba isocrática (modelo L-250, Perkin Elmer), una válvula de inyección (Reodine modelo 7125 con capacidad de 20 μl), una precolumna de sílica (3.5cm x 4.6mm) y una columna C18 de fase reversa (25cm x 4.6 mm) conectado a un detector electroquímico amperométrico LC-4C (Bionalitcal System Inc. USA) acoplado a un inyector Nelson 1020 (Perkin Elmer). La concentración de noradrenalina fue expresada en ng/mg de ovario.

El equipo de HPLC identifica automáticamente el neurotransmisor, en este caso noradrenalina, compara el tiempo de retención de un estándar y realiza el cálculo de su concentración mediante la comparación del área bajo la curva de las muestras problema, con el área del estándar del neurotransmisor.

✱ Análisis Estadístico

Los resultados del peso corporal, peso relativo de los ovarios, útero y adrenales (g del órgano/100 g del peso corporal del animal), el contenido de noradrenalina en el ovario y la concentración sérica de hormonas esteroides y de gonadotropinas se analizaron por la prueba de Análisis de Varianza Multifactorial (ANDEVA) seguida por la prueba de Tukey. Cuando se realizó la comparación entre dos grupos se utilizó la prueba “*t*” de Student. La edad de apertura vaginal y el número de ovocitos liberados fueron analizados por la prueba de Kruskal-Wallis, seguida por la prueba de U de Mann-Whitney. La tasa de animales ovulantes (número de animales que ovulan/número total de animales) y el porcentaje de las etapas del ciclo estral se analizaron por la prueba exacta de Fisher para proporciones o de χ^2 . Se consideraron como estadísticamente significativas aquellas diferencias cuya probabilidad fue igual o menor a 0.05.

RESULTADOS

Efecto de la Administración de Vehículo o Valerato de Estradiol, Sobre el inicio de la Pubertad, Ovulación, Pesos de Órganos, Concentración de Hormonas Esteroides y Concentración de NA Ovárica.

Inicio de la Pubertad

La administración de Vh no modificó la edad de la apertura vaginal ni del primer estro. En cambio, los animales tratados con VE tuvieron adelanto en la edad de apertura vaginal y del primer estro (cuadro 1).

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

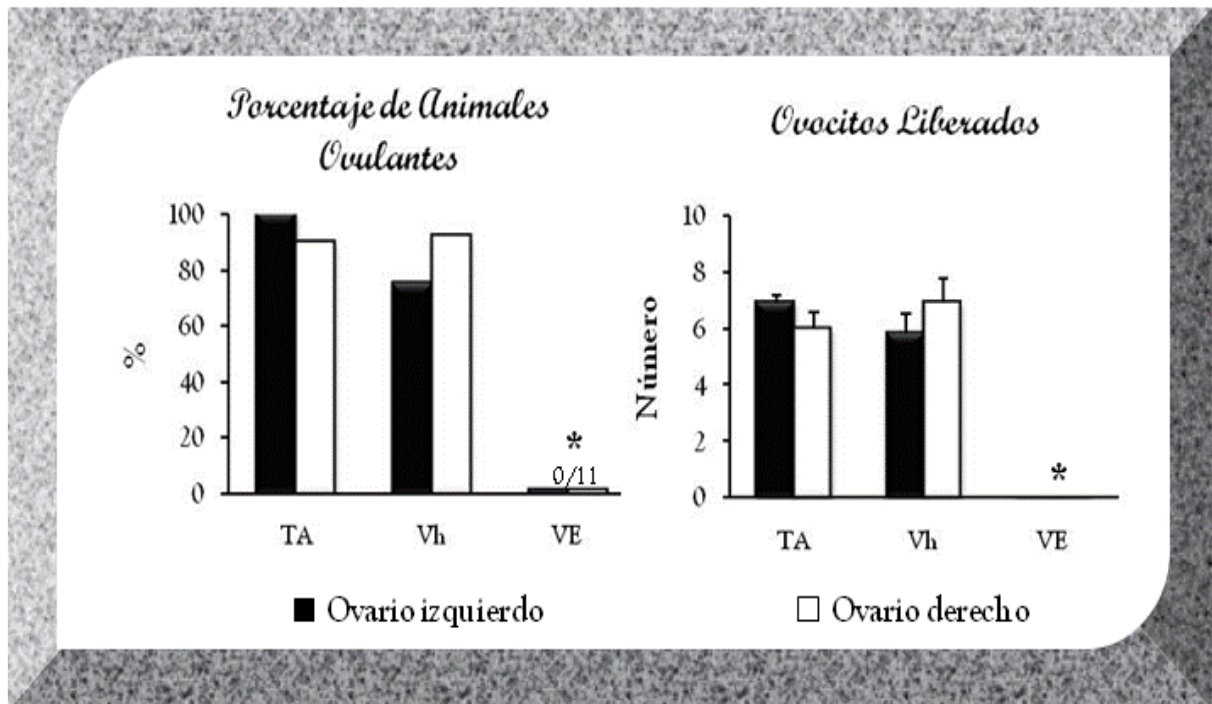
GRUPO	EAV	PEV
TA	37.7 \pm 0.9	40.3 \pm 1.0
Vh	37.6 \pm 0.8	39.8 \pm 0.9
VE	19.3 \pm 0.16 ♠	23.6 \pm 0.6 ♠

♠ $p < 0.05$ vs. TA y Vh (prueba de Kruskal-Wallis seguida por la prueba de U de Mann-Whitney).

Respuesta Ovulatoria

El tratamiento con Vh no modificó la respuesta ovulatoria. En los animales tratados con VE se observó un bloqueo total de la ovulación (Figura 7).

Figura 7. Porcentaje de animales ovulantes y número de ovocitos liberados, por el ovario izquierdo o derecho de hembras testigo absoluto (TA) tratadas con vehículo (Vh) o valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y autopsiadas a los 90 días.



* $p < 0.05$ vs. TA y Vh (su respectivo ovario) (prueba de U de Mann-Whitney).

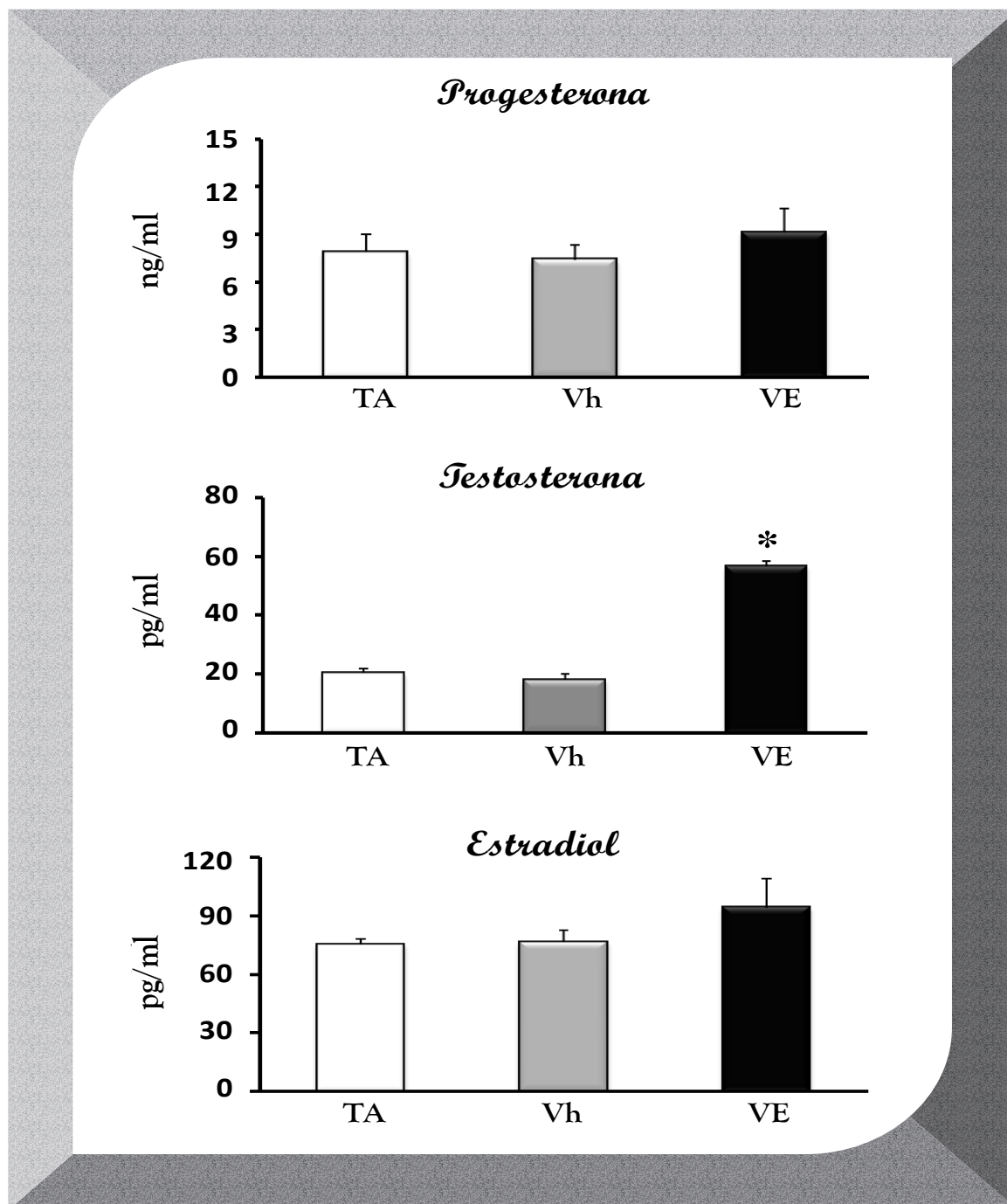
Peso Corporal y Peso Relativo de Ovarios, Útero y Masa Adrenal

El peso corporal de los animales tratados con VE fue mayor respecto al de los animales inyectados con Vh o sin tratamiento, (ST 235 ± 5.8 ; Vh 227 ± 5.1 vs VE 258 ± 7.7 , $p < 0.05$).

Hormonas Esteroides

En los animales inyectados con Vh no se observaron diferencias en la concentración de progesterona, testosterona y estradiol, respecto a los animales sin tratamiento hormonal. Un comportamiento similar se observó en el grupo tratado con VE, donde la concentración de progesterona y estradiol no se modificó, sin embargo, la concentración de testosterona fue mayor (Figura 8).

Figura 8. Concentración sérica de Progesterona, Testosterona y Estradiol, de animales testigo absoluto (TA), tratados con vehículo (Vh) o valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y autopsiados a los 90 días.

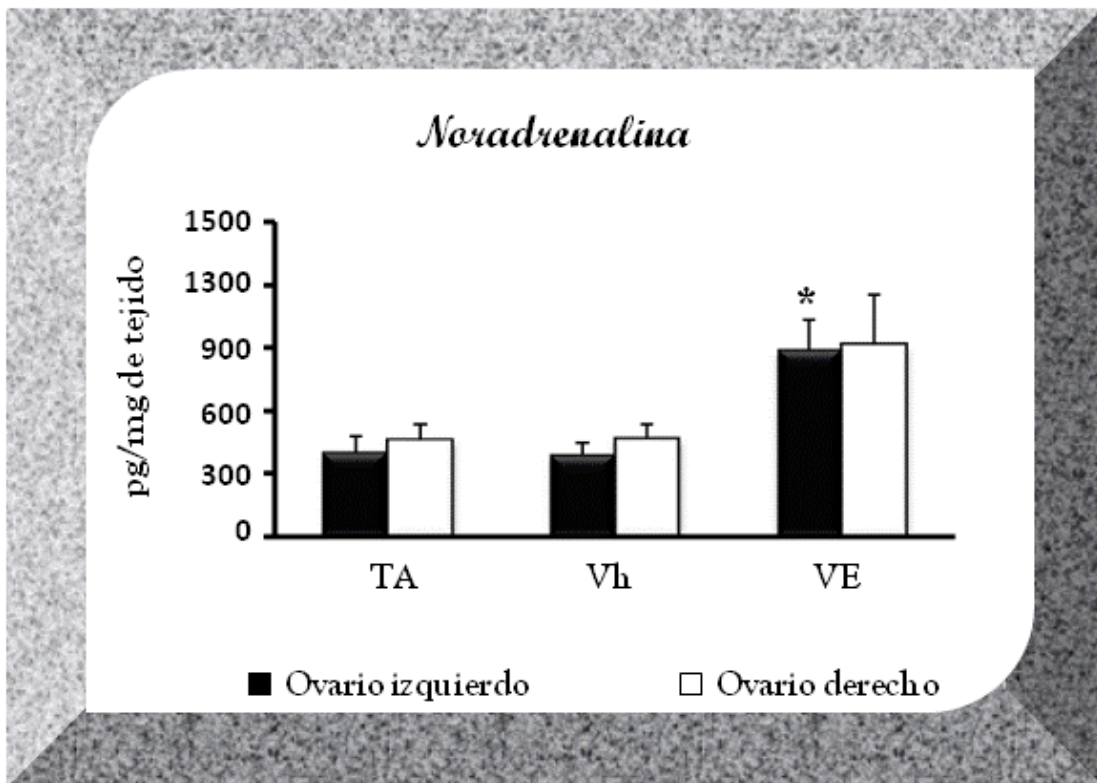


* $p < 0.05$ vs. TA y Vh (Prueba de Andeva seguida por la prueba de Tukey).

Concentración de Noradrenalina

La concentración de noradrenalina no se modificó por la administración del Vh. Mientras que, con respecto al testigo absoluto o tratados con Vh, la concentración de noradrenalina fue mayor en los animales inyectados con VE, diferencia que fue significativa sólo para el ovario izquierdo (Figura 9).

Figura 9. Concentración de noradrenalina en el ovario izquierdo o derecho, de animales sin tratamiento (TA), tratados con vehículo (Vh) o valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y autopsiados a los 90 días.



* $p < 0.05$ vs. TA y Vh (ovario izquierdo) (Prueba "t" de Student).

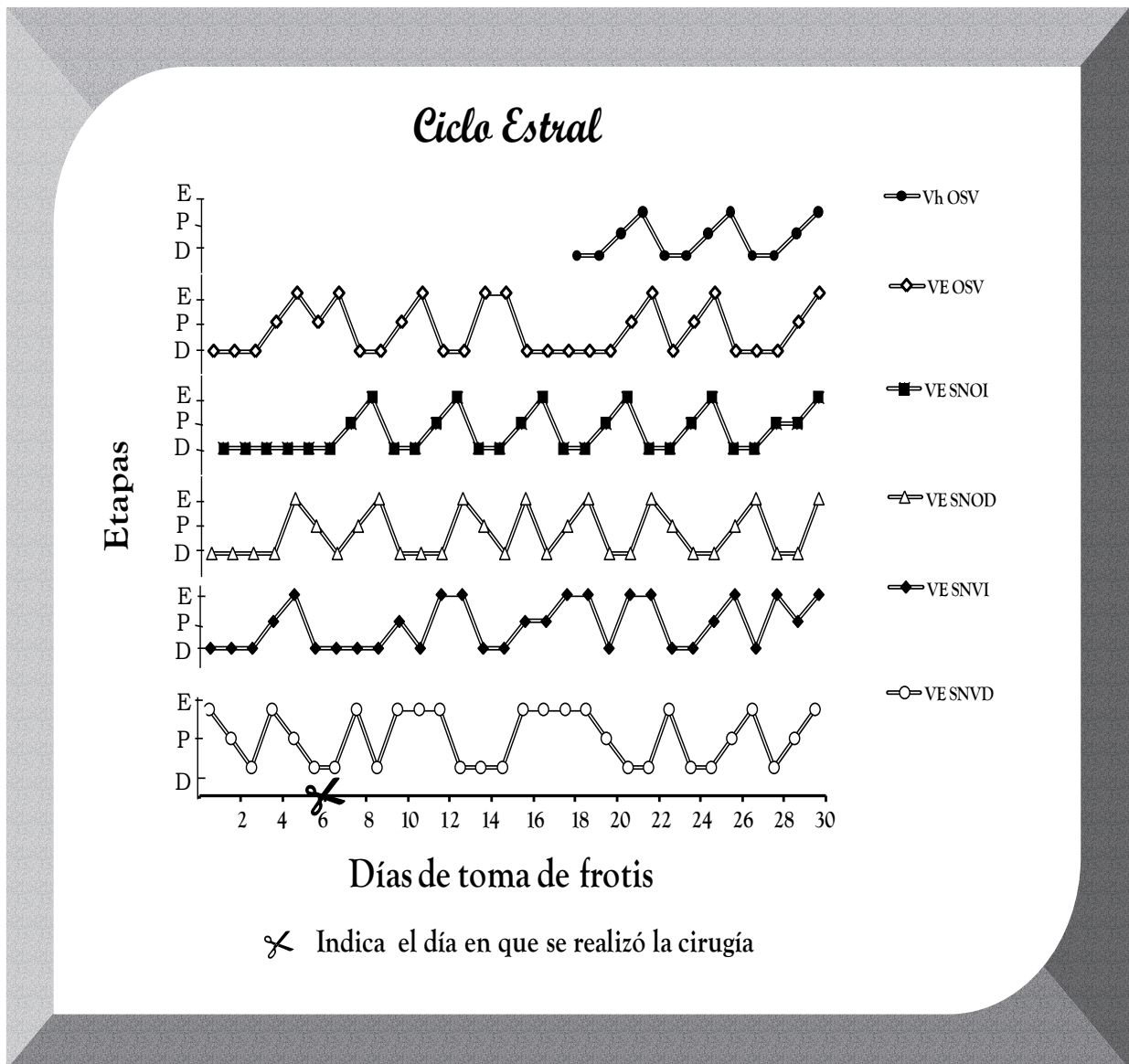
Efecto de la Operación Simulada, Sección Unilateral del NOS, Sección unilateral del Nervio Vago, en Ratas con SOPQ

Patrón Representativo del Ciclo Estral

La OSV en los animales tratados con Vh no modificó el patrón de ciclo estral, en tanto que la administración de VE resultó en la alteración del ciclo estral (Figura 10), con un mayor número de días en diestro (13.5 ± 1.3), respecto a los animales inyectados con Vh y sometidos a la OSV (6.8 ± 0.5).

En las hembras tratadas con VE y sometidas a la sección izquierda del NOS se observó un patrón de ciclo estral similar al de animales tratados sólo con el Vh. Por otro lado, los animales inyectados con VE y sometidos a la SNOD o sección unilateral del nervio vago presentaron fluctuaciones en el patrón del ciclo estral, es decir no se observó la permanencia en una etapa del ciclo estral en específico (Figura 10).

Figura 10. Patrón representativo del ciclo estral de animales tratados con vehículo (Vh) o con valerato de estradiol (VE) a los 10 días y sometidos a la operación simulada ventral (OSV), sección del nervio ovárico superior izquierdo (SNOI), derecho (SNOD) o sección del nervio vago izquierdo (SNVI) o derecho (SNVD) a los 24 días de edad y autopsiados a los 90 días.



Respuesta Ovulatoria

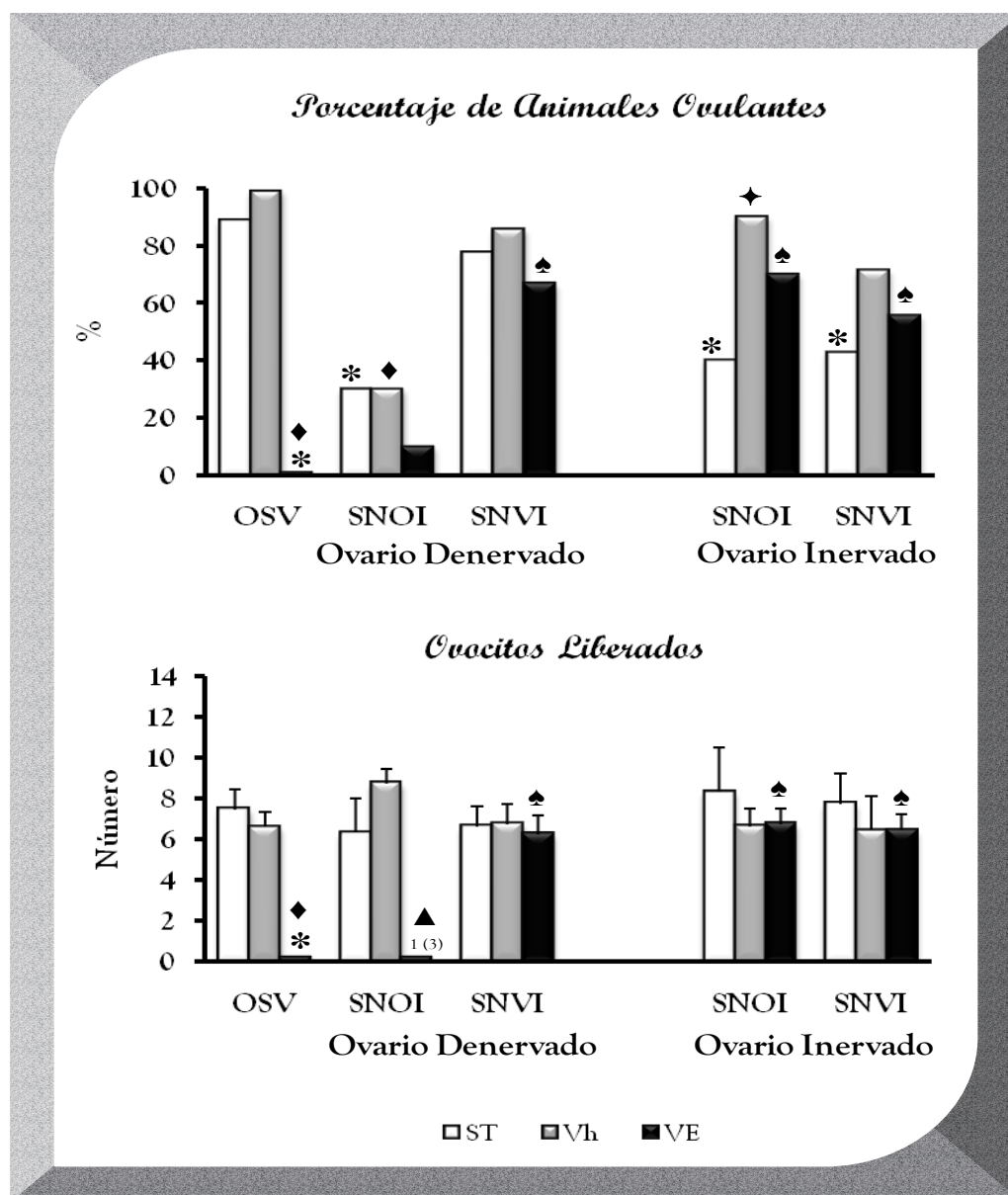
El 100% de las hembras inyectadas con el Vh y sometidas a la OSV ovularon por ambos ovarios al estro vaginal, con un promedio de 6 ovocitos, semejante a lo que ocurre en los animales sin tratamiento (89% ovuló con una cuota de 7 ovocitos). La administración del VE bloqueó la respuesta ovulatoria en el 100% de los animales sometidos a la OSV (Figura 11).

La respuesta ovulatoria por el ovario denervado de animales sin tratamiento o tratados con Vh y sometidos a la SNOI (Figura 11) o SNOD (Figura 12) fue menor respecto a su grupo con operación simulada.

El porcentaje de animales ovulantes por el ovario denervado de animales tratados con VE y sometidos a la SNOI fue bajo debido a que sólo un animal ovuló 3 ovocitos, en tanto que el ovario inervado restableció la respuesta ovulatoria (Figura 11). Este mismo efecto se observó cuando a los animales inyectados con la hormona se les sometió a la SNOD (Figura 12).

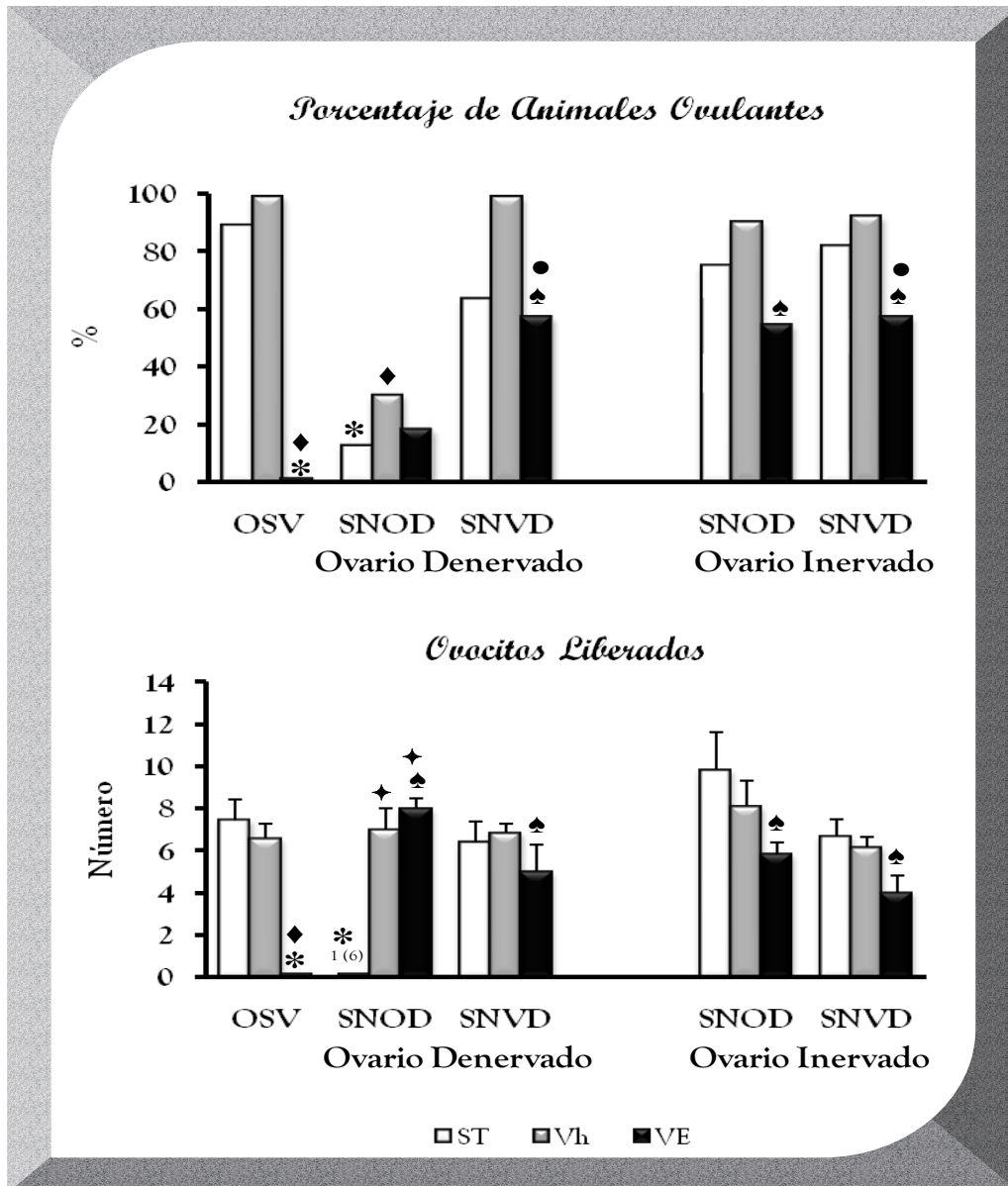
Las ratas tratadas con VE y sometidas a la SNVI (Figura 11) o SNVD (Figura 12) presentaron un restablecimiento en el porcentaje y número de ovocitos liberados tanto por el ovario denervado como por el inervado en comparación con los animales inyectados con la hormona y sometidos a la OSV.

Figura 11. Porcentaje de animales ovulantes y Número de ovocitos liberados por el ovario denervado o inervado de animales sin tratamiento (ST), tratados con vehículo (Vh) o valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y sometidos a la sección del nervio ovárico superior izquierdo (SNOI), o sección del nervio vago izquierdo (SNVI) a los 24 días de edad y autopsiados a los 90 días.



* p < 0.05 vs. ST OSV, ♦ p < 0.05 Vh OSV; ▲ p < 0.05 vs. ST, Vh SNOI; ♠ p < 0.05 vs. VE OSV; ♦ p < 0.05 vs. ST SNOI. (Prueba de Fischer, Prueba de Kruskal-Wallis seguida por la prueba de U de Mann-Whitney).

Figura 12. Porcentaje de animales ovulantes y Número de ovocitos liberados por el ovario denervado o inervado de animales sin tratamiento (ST), tratados con vehículo (Vh) o valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y sometidos a la sección del nervio ovárico superior derecho (SNOD), o sección del nervio vago derecho (SNVD) a los 24 días de edad y autopsiados a los 90 días.



* p < 0.05 vs. ST OSV, ♦ p < 0.05 Vh OSV; ♠ p < 0.05 vs. VE OSV; ● p < 0.05 vs. Vh SNVD; ✦ p < 0.05 vs. ST SNOD. (Prueba de Fischer, Prueba de Kruskal-Wallis seguida por la prueba de U de Mann-Whitney).

Peso Relativo de Ovarios, Útero y Masa Adrenal

La OSV en animales tratados con Vh o VE no modificó el peso de los ovarios ni el del útero. El peso de la masa adrenal de animales con Vh fue menor, en comparación con su grupo sin tratamiento (cuadro 2).

El peso del ovario derecho de las hembras sometidas a la SNOI fue mayor respecto al peso del ovario derecho de animales ST y con OSV. La masa adrenal de animales ST y SNOI fue menor en comparación a su grupo con OSV. En las hembras tratadas con Vh la SNOI no modificó el peso de los ovarios ni del útero, sin embargo el peso de la masa adrenal fue mayor respecto a su grupo ST. El peso del ovario izquierdo de animales inyectados con VE y SNOI fue menor, en comparación con su grupo ST o tratado con Vh. El peso de la masa adrenal de animales inyectados con VE y SNOI fue mayor respecto a su grupo ST (cuadro 2).

El peso del ovario derecho de animales ST y SNOD fue menor en comparación con su ovario izquierdo. En hembras con Vh la SNOD no modificó el peso de ovarios ni útero, sin embargo, la masa adrenal fue mayor respecto a su grupo ST. En los animales tratados con VE y SNOD se observó un menor peso del ovario derecho y de la masa adrenal (cuadro 2).

La SNVI en los animales con Vh o VE no modificó el peso de los ovarios. El peso del útero y de la masa adrenal en el grupo con Vh fue mayor respecto a su grupo sin tratamiento hormonal.

La SNVD en animales ST, provocó un mayor peso del ovario derecho y útero, respecto a los animales sometidos a la OSV. En tanto que en el grupo de animales tratados con Vh y SNVD se observó un menor peso del ovario derecho, útero y masa adrenal en comparación con su grupo ST.

Por otro lado, en las hembras tratadas con VE y sometidas a la SNVI o SNVD no se modificó el peso de ovarios, útero y masa adrenal (cuadro 2).

Cuadro 2. Media \pm e.e.m. del peso relativo (mg/100g de peso corporal) del ovario izquierdo (OI), derecho (OD), útero y masa adrenal de animales sin tratamiento (ST), tratados con vehículo (Vh) o valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y sometidos a la operación simulada ventral (OSV), sección del nervio ovárico superior izquierdo (SNOI), derecho (SNOD) o sección del nervio vago izquierdo (SNVI) o derecho (SNVD) a los 24 días de edad y autopsiados a los 90 días.

GRUPO	n	Ovario		Útero	Masa Adrenal
		OI	OD		
ST OSV	9	12.6 \pm 0.8	12.0 \pm 0.6	125.6 \pm 3.6	23.7 \pm 1.3
Vh OSV	9	12.8 \pm 0.3	12.0 \pm 0.7	141.1 \pm 6.7	20.2 \pm 0.9 c
VE OSV	11	10.5 \pm 0.8	11.7 \pm 0.9	131.7 \pm 6.4	21.4 \pm 0.8
ST SNOI	10	12.6 \pm 0.9	14.0 \pm 0.9 c	127.8 \pm 4.7	17.1 \pm 0.7 c
Vh SNOI	10	11.4 \pm 0.8	13.8 \pm 1.1	155.8 \pm 13.8	21.8 \pm 0.9 g
VE SNOI	10	8.6 \pm 0.8 g b	11.9 \pm 1.3	130.6 \pm 6.7	20.3 \pm 0.6 g
ST SNOD	8	15.7 \pm 1.1 c	10.6 \pm 1.5 a	152.5 \pm 14	18.2 \pm 1.1 c
Vh SNOD	10	13.9 \pm 1.2	10.9 \pm 0.8	143.8 \pm 4.9	25.5 \pm 1.2 gh
VE SNOD	11	11.7 \pm 0.9	7.9 \pm 1.2 ad	140.3 \pm 7.5	19.5 \pm 0.7 f
ST SNVI	9	12.0 \pm 0.7	12.3 \pm 0.9	125.1 \pm 3.2	20.0 \pm 0.9 c
Vh SNVI	7	12.5 \pm 0.9	12.6 \pm 1.15	164.0 \pm 18 e	23.7 \pm 0.9 eh
VE SNVI	9	11.8 \pm 1.4	10.6 \pm 1.2	125.4 \pm 8.3	21.3 \pm 1.4
ST SNVD	11	12.9 \pm 0.9	14.1 \pm 0.6 c	147.5 \pm 5.9 c	22.2 \pm 0.9
Vh SNVD	13	12.9 \pm 0.5	11.6 \pm 0.7 e	127.9 \pm 3.8 e	19.5 \pm 0.8 e
VE SNVD	7	11.7 \pm 1.4	11.3 \pm 1.8	133.3 \pm 9.7	21.7 \pm 1.2

a $p < 0.05$ vs. su ovario izquierdo (Prueba “t” de Student).

b $p < 0.05$ vs. Vh SNOI; **c** $p < 0.05$ vs. ST OSV; **d** $p < 0.05$ vs. VE OSV;

e $p < 0.05$ vs. ST (su respectiva sección de nervio vago); **f** $p < 0.05$ vs. Vh SNOD;

g $p < 0.05$ vs. ST (su respectiva sección de nervio ovárico);

h $p < 0.05$ vs. Vh OSV. (Prueba de Andeva seguida por la prueba de Tukey).

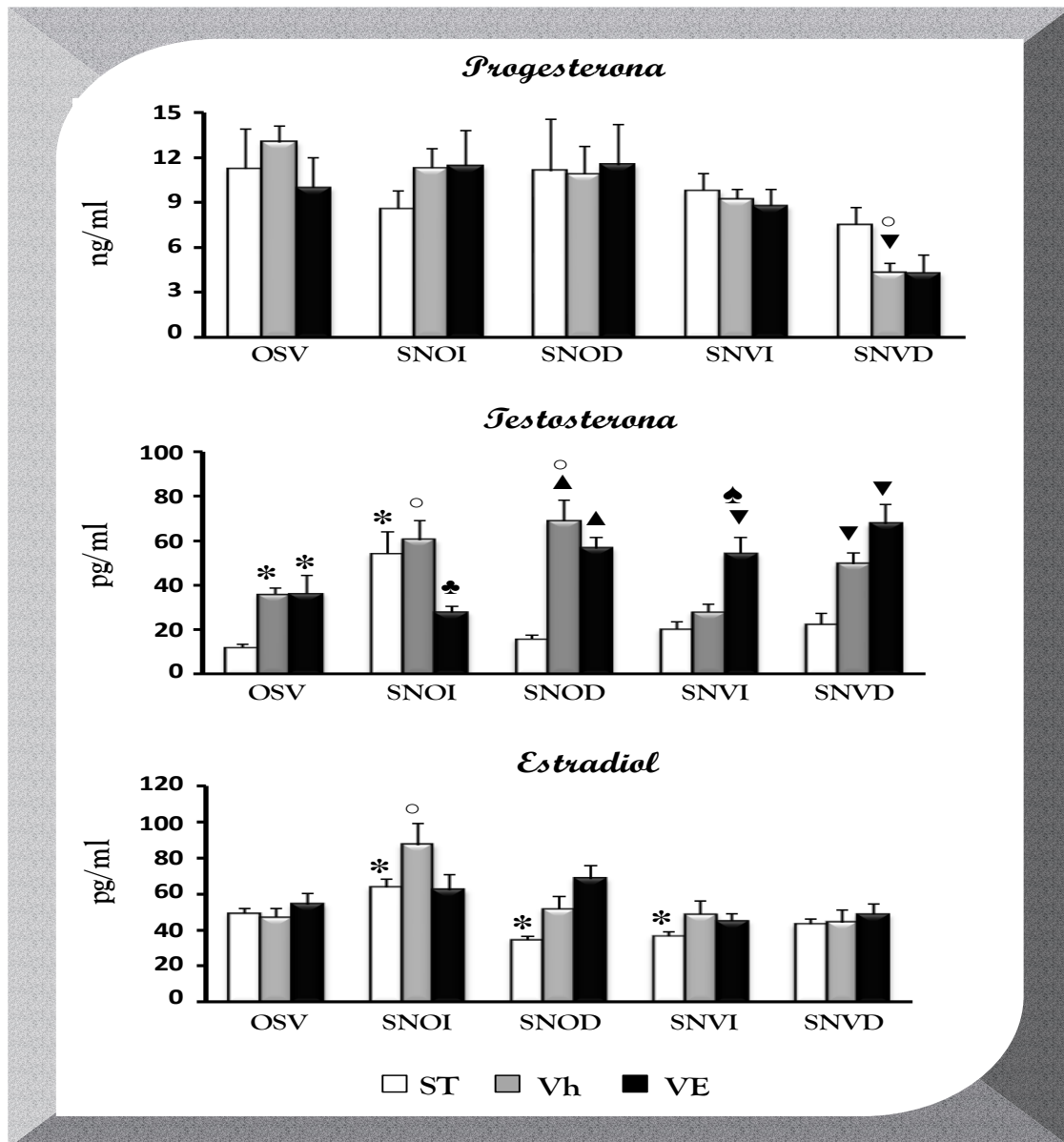
Hormonas Esteroides

Los animales inyectados con vehículo y sometidos a la SNVD presentaron una menor concentración de progesterona respecto a los animales sin tratamiento y sometidos a la misma cirugía (Figura 13).

La concentración de testosterona en animales tratados con vehículo o VE y sometidos a la OSV fue mayor que la de animales sin tratamiento y sometidos a la OSV. La SNOI en animales inyectados con VE, resultó en una menor concentración de la hormona, en comparación con animales inyectados con vehículo. Con la SNOD, la concentración de la hormona fue mayor respecto a su grupo sin tratamiento hormonal. La sección unilateral del nervio vago en animales con síndrome resultó en una mayor concentración del andrógeno, respecto a los animales sin tratamiento y sometidos a las mismas cirugías (Figura 13).

La concentración de estradiol fue mayor en las ratas ST o inyectadas con el Vh y sometidas a la SNOI, en comparación con los animales sometidos a la OSV. La SNOD o SNVI en las ratas sin tratamiento hormonal resultó en una menor concentración de la hormona, respecto al grupo con OSV (Figura 13).

Figura 13. Concentración sérica de Progesterona, Testosterona y Estradiol, de animales sin tratamiento (ST), tratados con vehículo (Vh) o valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y sometidos a la operación simulada ventral (OSV), sección del nervio ovárico superior izquierdo (SNOI), derecho (SNOD) o sección del nervio vago izquierdo (SNVI) o derecho (SNVD) a los 24 días de edad y autopsiados a los 90 días.



▼ $p < 0.05$ vs. ST (su respectiva sección de nervio vago); ○ $p < 0.05$ vs. Vh OSV; * $p < 0.05$ vs. ST OSV; ▲ $p < 0.05$ vs. ST (su respectiva sección de nervio ovárico); ♠ $p < 0.05$ vs. Vh SNVI; ♣ $p < 0.05$ vs. Vh SNOI; (Prueba de Andeva seguida por la prueba de Tukey).

Concentración de Gonadotropinas.

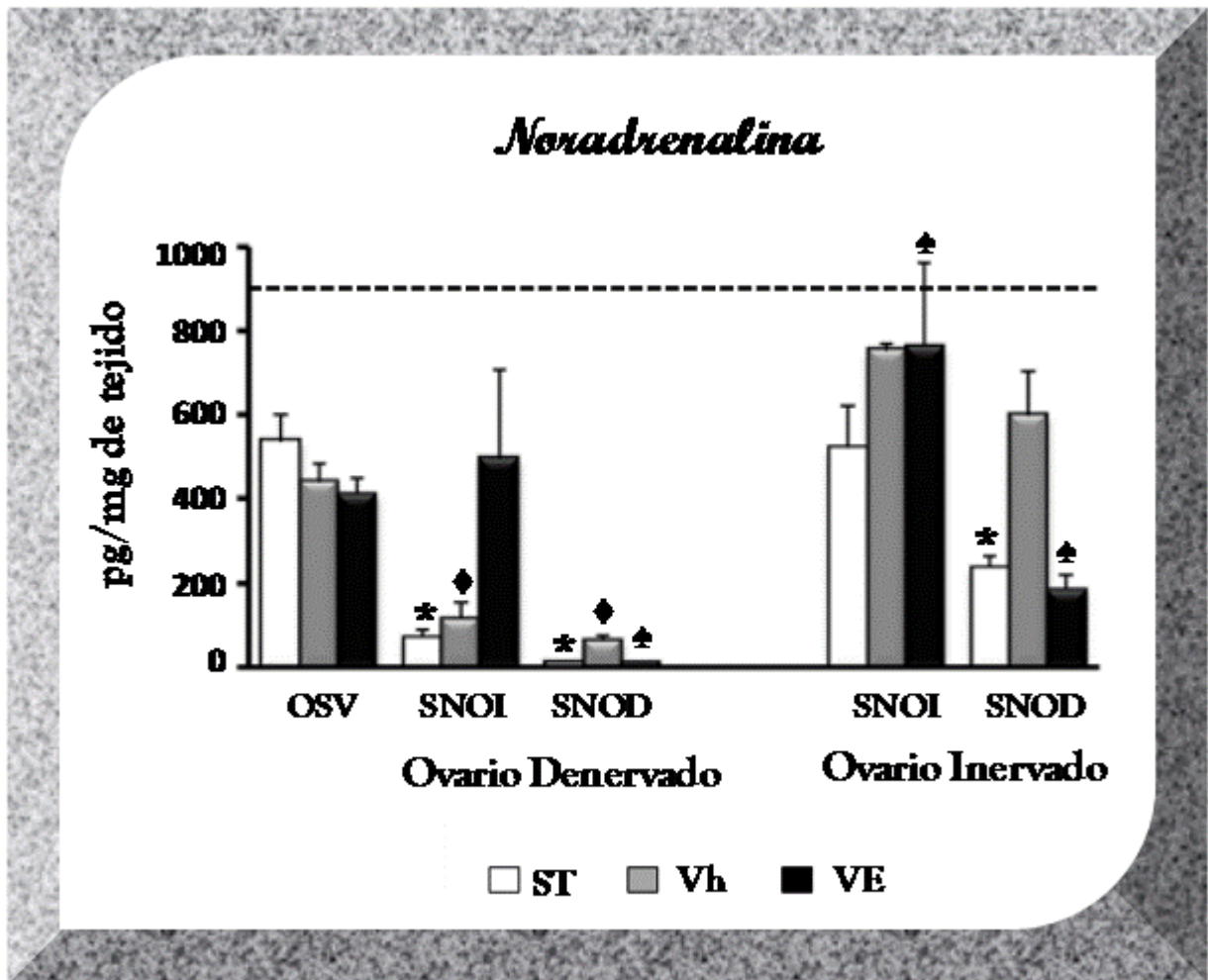
En el presente estudio no se cuantificó la concentración de FSH y LH en los grupos sometidos únicamente a la sección unilateral del NOS o del NV, debido a que se cuenta con datos obtenidos en estudios previos (Hernández, 2009; Morales y col., 2010).

Concentración de Noradrenalina

La OSV en las hembras tratadas con Vh o VE no modificó la concentración de NA ovárica (Figura 14). En las ratas sin tratamiento o inyectadas con Vh y sometidas a la SNOI se observó una menor concentración del neurotransmisor en el ovario denervado, mientras que incrementó en el ovario innervado (derecho). En las hembras tratadas con VE la SNOI no modificó la concentración de la amina (Figura 14).

En las hembras sin tratamiento, tratadas con Vh o VE la SNOD resultó en la depleción de la noradrenalina ovárica por parte de la gónada denervada (derecha). El ovario derecho del grupo con VE y SNOD presentó concentración semejante a la del grupo sin tratamiento hormonal (Figura 14).

Figura 14. Concentración de noradrenalina en el ovario denervado o inervado, de animales sin tratamiento (ST), tratados con vehículo (Vh) o valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y sometidos a la operación simulada ventral (OSV) o sección del nervio ovárico superior izquierdo (SNOI), o derecho (SNOD) los 24 días de edad y autopsiados a los 90 días.



* $p < 0.05$ vs. ST OSV, ♦ $p < 0.05$ Vh OSV; ♣ $p < 0.05$ vs. VE OSV
(Prueba de Andeva seguida por la prueba de Tukey).

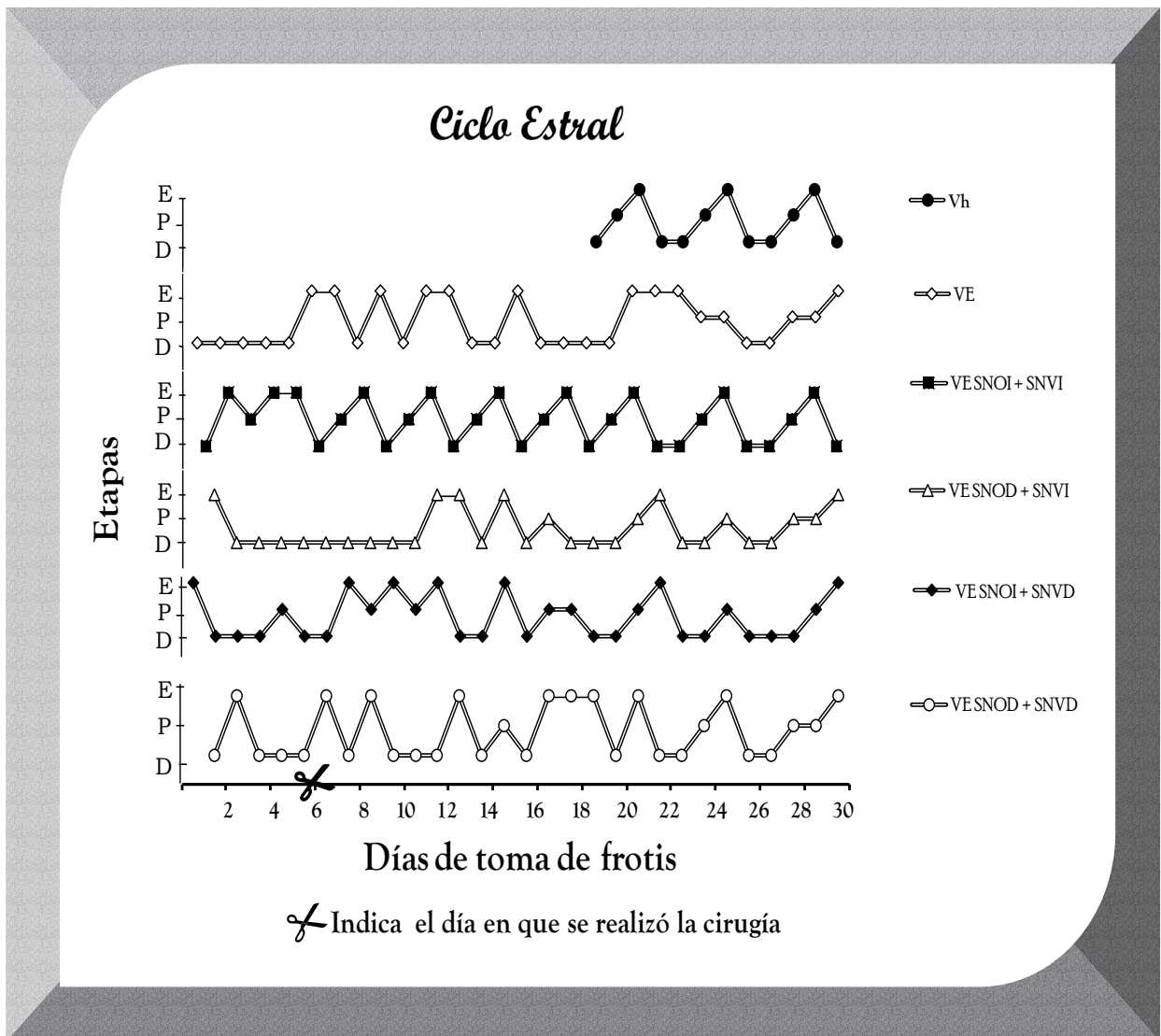
Efecto de la Sección Unilateral del NOS más Sección Ipsilateral o Contralateral del Nervio Vago, en Ratas con SOPQ

Patrón Representativo del Ciclo Estral

Como se puede observar en la figura 15, las hembras inyectadas con Vh presentaron un patrón normal de ciclo estral, en tanto que los animales tratados con VE, se observó un patrón de aciclicidad, con periodos prolongados de diestro. Las ratas tratadas con VE y sometidas a la SNOI + SNVI, presentaron un restablecimiento del ciclo estral, efecto que no se produce cuando se realiza la SNOD + SNVI.

Por otro lado, las hembras tratadas con la hormona y sometidas a la sección unilateral del NOS más SNVD, no recuperaron la ciclicidad estral, sin que predominara alguno de los días del ciclo (Figura 15).

Figura 15. Patrón representativo del ciclo estral de animales tratados con vehículo (Vh) o valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y sometidos a una sección del nervio ovárico izquierdo (SNOI), derecho (SNOD) más sección del nervio vago izquierdo (SNVI) o derecho (SNVD) a los 24 días de edad.



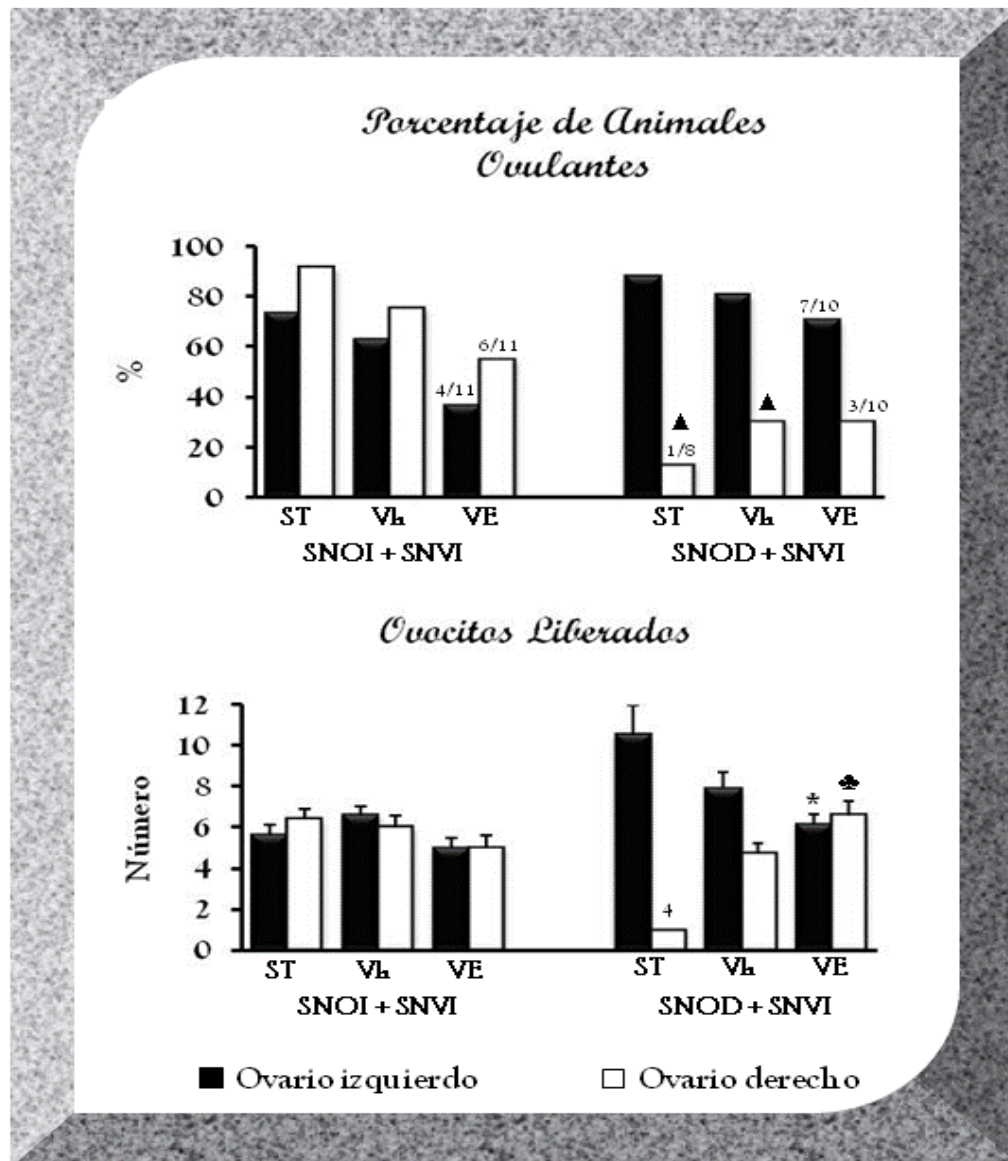
Respuesta Ovulatoria

En los animales tratados con VE y sometidos a la SNOI + SNVI o a la SNOD + SNVI, se observó el restablecimiento de la respuesta ovulatoria por ambos ovarios. Por otro lado, los animales sin tratamiento o tratados con vehículo y sometidos a la SNOD + SNVI, presentaron una baja respuesta ovulatoria por el ovario derecho, en comparación con su respectivo ovario izquierdo (Figura 16).

El 18% de las ratas tratadas con VE la SNOI + SNVD restableció la ovulación por el ovario izquierdo con cuota ovulatoria normal y el 36% lo hizo por el ovario derecho (Figura 17). Aproximadamente el 40% de las hembras inyectadas con VE y SNOD + SNVD restableció la respuesta ovulatoria por ambos ovarios, con un número de ovocitos liberados menor que su grupo con Vh (Figura 17).

Los animales sin tratamiento hormonal y con SNOD + SNVI (Figura 16) o SNOD + SNVD (Figura 17), presentaron una disminución en el porcentaje de animales ovulantes que se acompañó de un menor número de ovocitos liberados por el ovario derecho.

Figura 16. Porcentaje de animales ovulantes y número de ovocitos liberados, por el ovario izquierdo o derecho de animales sin tratamiento (ST), tratados con vehículo (Vh) o valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y sometidos a la sección del nervio ovárico superior izquierdo (SNOI) o derecho (SNOD) más sección del nervio vago izquierdo (SNVI) a los 24 días de edad y autopsiados a los 90 días.



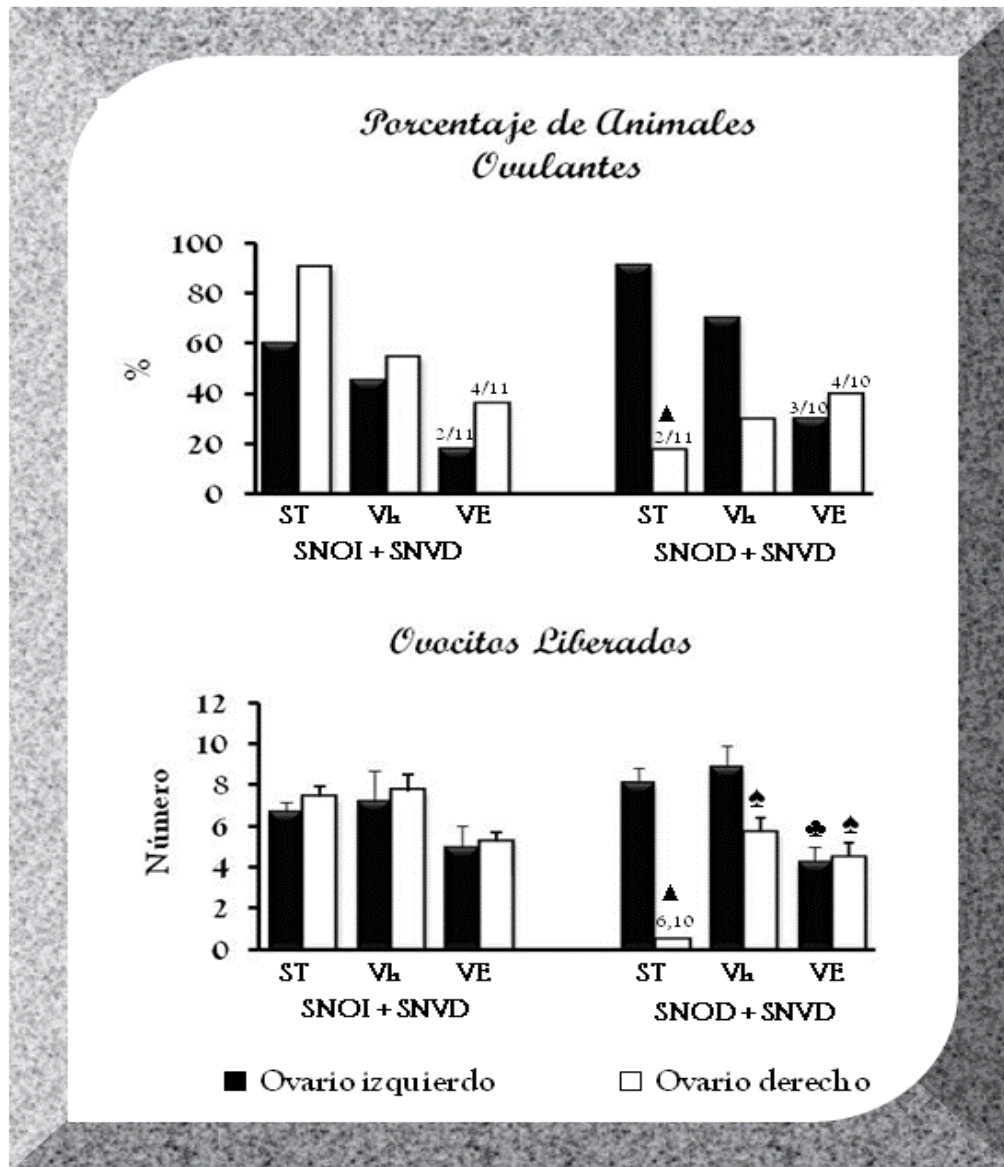
▲ $p < 0.05$ vs. (su ovario izquierdo) (Prueba de Fisher).

* $p < 0.05$ vs. ST y Vh SNOD + SNVI (ovario izquierdo);

♣ $p < 0.05$ vs. ST SNOD + SNVI (ovario derecho)

(Prueba de Kruskal-Wallis seguida por la prueba de U de Mann-Whitney).

Figura 17. Porcentaje de animales ovulantes y número de ovocitos liberados, por el ovario izquierdo o derecho de animales sin tratamiento (ST), tratados con vehículo (Vh) o valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y sometidos a la sección del nervio ovárico superior izquierdo (SNOI) o derecho (SNOD) más sección del nervio vago derecho (SNVD) a los 24 días de edad y autopsiados a los 90 días.



▲ $p < 0.05$ vs. (su ovario izquierdo) (Prueba de Fisher).

♣ $p < 0.05$ vs. Vh SNOD + SNVD (ovario izquierdo)

♠ $p < 0.05$ vs. ST SNOD + SNVD (ovario derecho)

(Prueba de Kruskal-Wallis seguida por la prueba de U de Mann-Whitney).

Peso Corporal y Peso Relativo de Ovarios, Útero y Masa Adrenal

El peso del ovario derecho de los animales sin tratamiento hormonal y con SNOD+SNVI fue menor que el peso de su ovario izquierdo (6.14 ± 2.14 vs 16.5 ± 1.3).

El peso del ovario derecho del grupo de animales sin tratamiento o tratados con Vh y sometidos a SNOD + SNVD, fue menor en comparación con el peso de su respectivo ovario izquierdo. En el grupo de animales inyectados con VE y SNOD + SNVD, el peso del ovario izquierdo y el peso del útero fue menor que el de animales sometidos únicamente a la sección (cuadro 3).

Cuadro 3. Media \pm e.e.m. del peso corporal y peso relativo (mg/100g de peso corporal) del ovario izquierdo, derecho y útero de animales sin tratamiento (ST), tratados con vehículo (Vh) o valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y sometidos a la sección del nervio ovárico superior izquierdo (SNOI) o derecho (SNOD) más sección del nervio vago derecho (SNVD) a los 24 días de edad y autopsiados a los 90 días.

GRUPO	n	Peso Corporal	Ovario		Útero	Masa Adrenal
			OI	OD		
ST SNOI + SNVD	10	248.6 \pm 5.0	12.6 \pm 0.6	12.6 \pm 0.7	131.2 \pm 4.2	20.9 \pm 0.5
Vh SNOI + SNVD	11	250.3 \pm 5.9	10.9 \pm 0.9	10.9 \pm 1.4	122.1 \pm 5.6	19.2 \pm 0.7
VE SNOI + SNVD	11	241.1 \pm 3.8	10.4 \pm 1.5	12.1 \pm 1.4	136.6 \pm 8.1	20.8 \pm 0.95
ST SNOD + SNVD	11	226 \pm 7.5	17.1 \pm 1.2	9.2 \pm 1.2 *	140.8 \pm 6.3	22.1 \pm 1.1
Vh SNOD + SNVD	10	243.8 \pm 9.1	14.8 \pm 1.2	8.4 \pm 1.2 *	148.2 \pm 7.2	20.8 \pm 1.02
VE SNOD + SNVD	10	232.7 \pm 5.4	11.2 \pm 1.2 ♦	9.9 \pm 1.2	122.1 \pm 7.9 ♠	19.8 \pm 0.8

* p < 0.05 vs. su ovario izquierdo (Prueba "t" de Student).

♦ p < 0.05 vs. ST SNOD + SNVD (su ovario izquierdo);

♠ p < 0.05 vs. ST SNOD + SNVD (Prueba de Andeva seguida por la prueba de Tukey).

Concentración de Hormonas Esteroides

La concentración de progesterona y estradiol de animales tratados con VE y sometidos a la SNOD + SNVI, fue menor en comparación con el grupo de animales sin tratamiento o inyectados con Vh y sometidos a la misma cirugía (Figura 18).

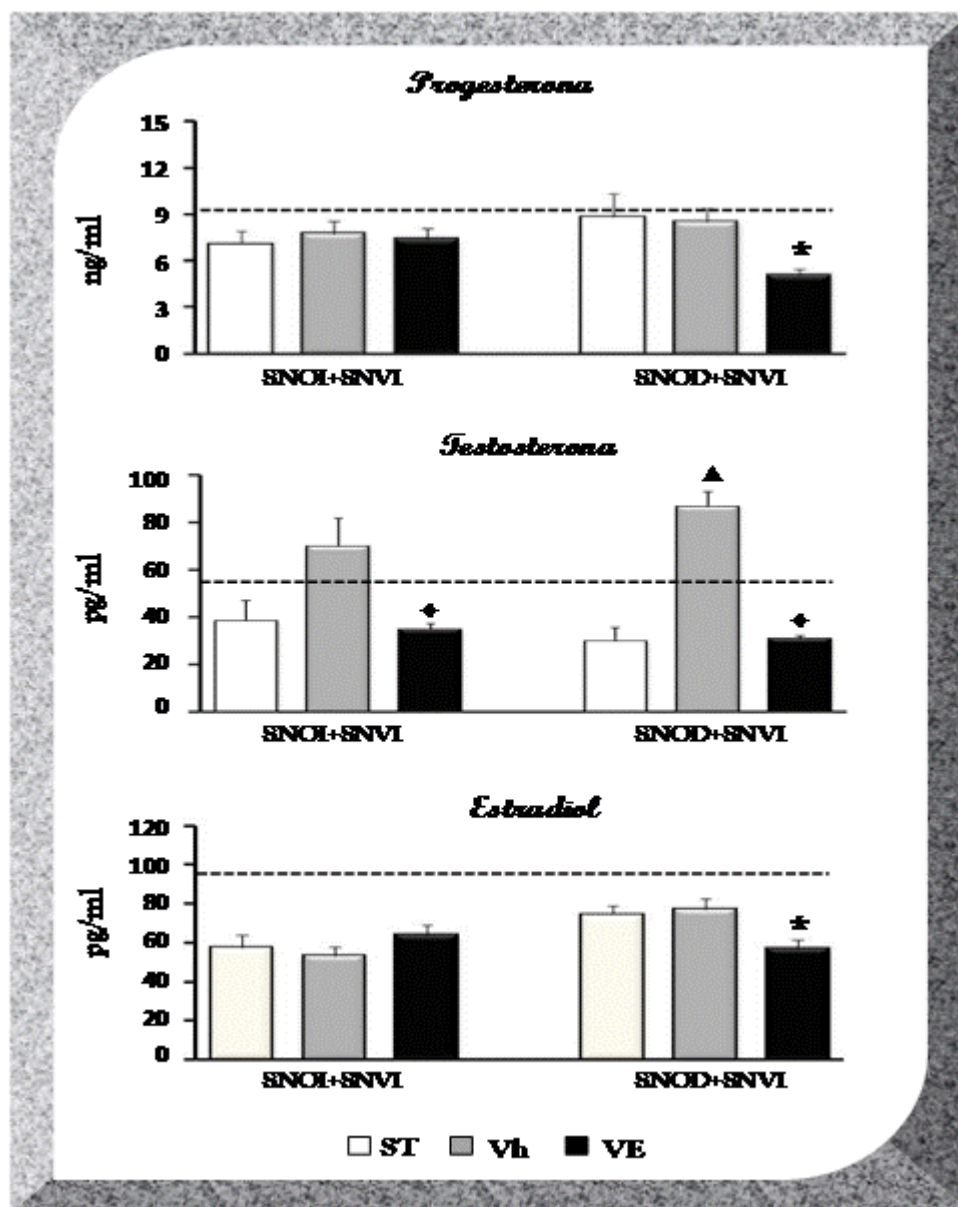
La concentración de testosterona de hembras tratadas con Vh y sometidas a la SNOD +SNVI fue mayor respecto a la de su grupo sin tratamiento hormonal. En hembras tratadas con VE y sometidas a la sección unilateral del nervio ovárico superior más SNVI, la concentración de testosterona fue menor, en comparación con su grupo tratado con vehículo (Figura 18).

Como se puede observar en la figura 19 la concentración de progesterona de ratas tratadas con Vh o VE y sometidas a la SNOD + SNVD fue menor, respecto al grupo de animales sometidos únicamente a la cirugía.

En los animales tratados con Vh y sometidos a la SNOD + SNVD se observó una mayor concentración de testosterona, respecto a su grupo ST. La concentración del andrógeno de animales tratados con VE y sometidos a la SNOD +SNVD fue menor, respecto a la de animales sin tratamiento o tratados con el vehículo (Figura 19).

El grupo de animales inyectados con Vh y sometidos a SNOD + SNVD, presentaron una menor concentración de estradiol, respecto al grupo de animales sometidos únicamente a la cirugía. Mientras que, las ratas con VE y sometidas a SNOD+ SNVD, presentaron una mayor concentración de estradiol, en comparación con los animales tratados con Vh. Por otro lado, la concentración de estradiol fue mayor en animales con Vh y SNOI+SNVD, respecto a los animales sometidos a la misma cirugía (Figura 19).

Figura 18. Concentración sérica de Progesterona, Testosterona y Estradiol, de animales sin tratamiento (ST), tratados con vehículo (Vh) o valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y sometidos a la sección del nervio ovárico superior izquierdo (SNOI) o derecho (SNOD) más sección del nervio vago izquierdo (SNVI) a los 24 días de edad y autopsiados a los 90 días.



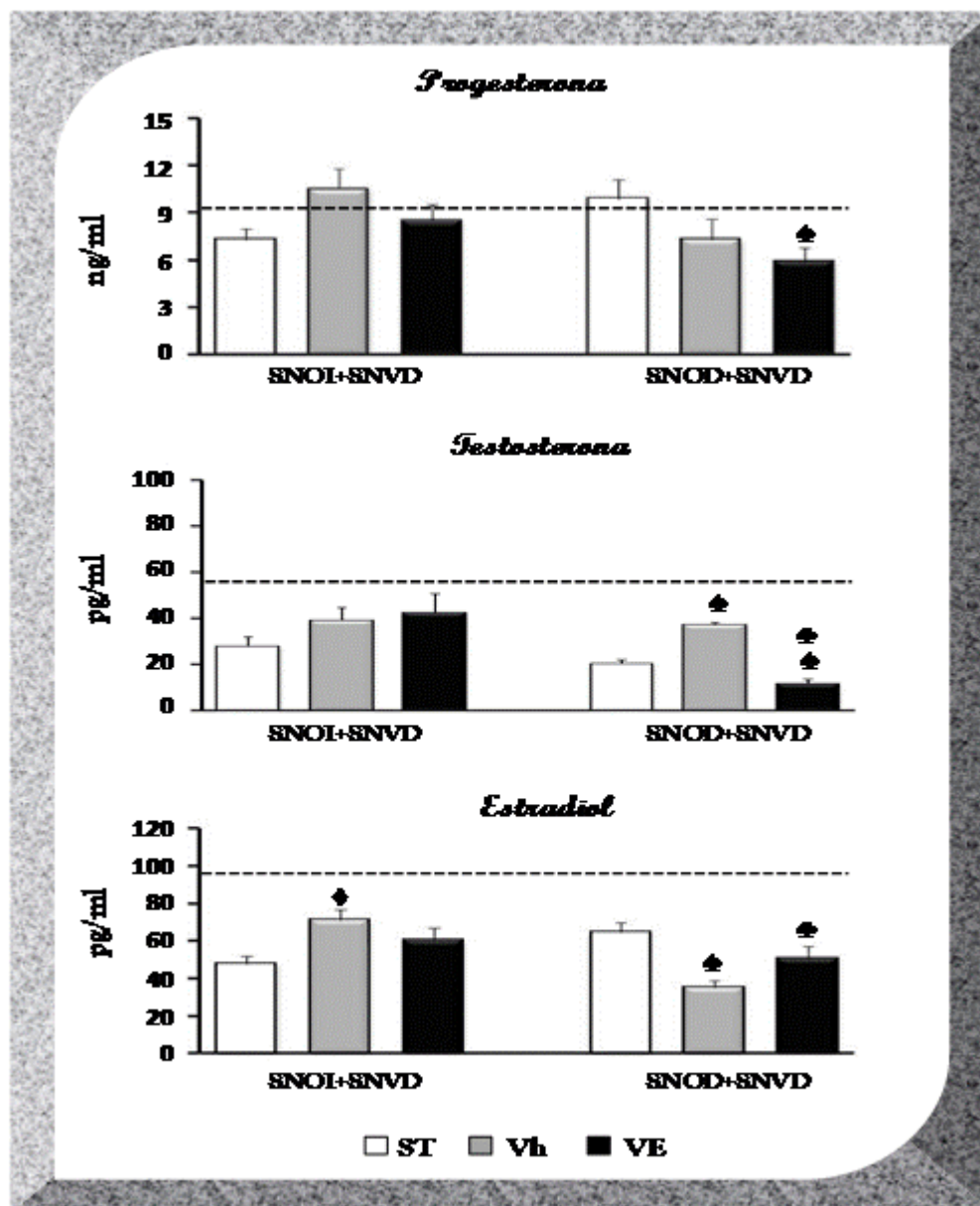
* $p < 0.05$ vs. ST y Vh SNOD + SNVI

† $p < 0.05$ vs. su respectivo grupo con Vh

▲ $p < 0.05$ vs. ST SNOD+SNVI; (Prueba de Andeva seguida por la prueba de Tukey).

La línea punteada indica la concentración de progesterona, testosterona y estradiol de animales tratados con VE.

Figura 19. Concentración sérica de Progesterona, Testosterona y Estradiol, de animales sin tratamiento (ST), tratados con vehículo (Vh) o valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y sometidos a la sección del nervio ovárico superior izquierdo (SNOI) o derecho (SNOD) más sección del nervio vago derecho (SNVD) a los 24 días de edad y autopsiados a los 90 días.



♠ $p < 0.05$ vs. ST SNOD + SNVD

♣ $p < 0.05$ vs. Vh SNOD + SNVD

♦ $p < 0.05$ vs. ST SNOI + SNVD (Prueba de Andeva seguida por la prueba de Tukey).

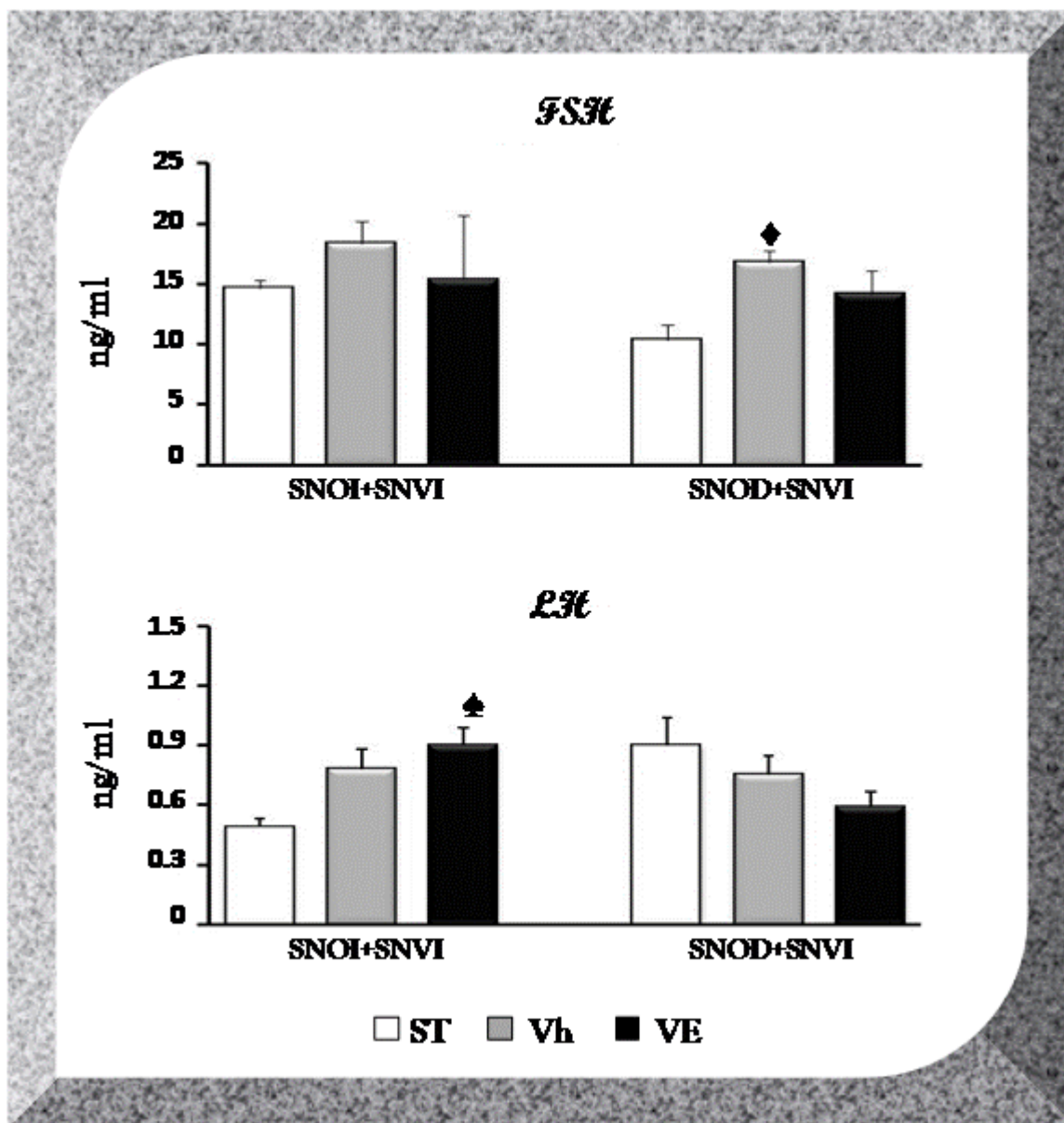
La línea punteada indica la concentración de progesterona, testosterona y estradiol de animales tratados con VE.

Concentración de Gonadotropinas.

Las ratas con Vh y SNOD + SNVI, mostraron una mayor concentración de FSH, respecto al grupo sometido únicamente a la cirugía. Por otro lado, la concentración de LH de las ratas inyectadas con VE y SNOI + SNVI, fue mayor respecto al grupo sin tratamiento y sometido a la misma cirugía (Figura 20).

La concentración de FSH fue menor en los animales inyectados con VE y sometidos a SNOI + SNVD, en comparación con el grupo sin tratamiento o tratado con Vh y sometido al mismo acto quirúrgico (Figura 21).

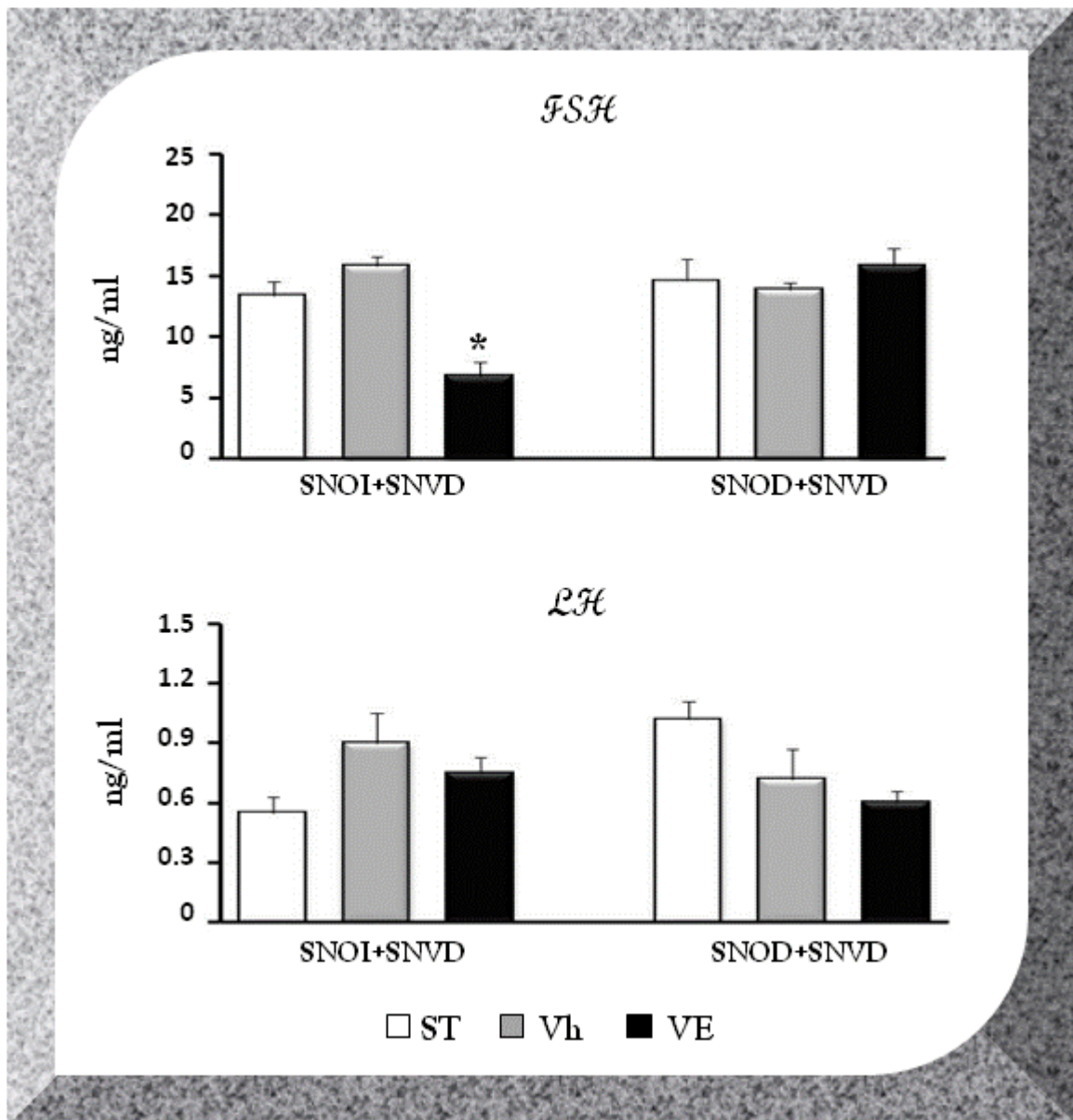
Figura 20. Concentración sérica de FSH y LH, de animales sin tratamiento (ST) tratados con vehículo (Vh) o valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y sometidos a la sección del nervio ovárico superior izquierdo (SNOI) o derecho (SNOD) más sección del nervio vago izquierdo (SNVI) a los 24 días de edad y autopsiados a los 90 días.



◆ $p < 0.05$ vs. ST SNOD + SNVI

♣ $p < 0.05$ vs. ST SNOI + SNVI (Prueba de Andeva seguida por la prueba de Tukey).

Figura 21. Concentración sérica de FSH y LH, de animales sin tratamiento (ST), tratados con vehículo (Vh) o valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y sometidos a la sección del nervio ovárico superior izquierdo (SNOI) o derecho (SNOD) más sección del nervio vago derecho (SNVD) a los 24 días de edad y autopsiados a los 90 días.



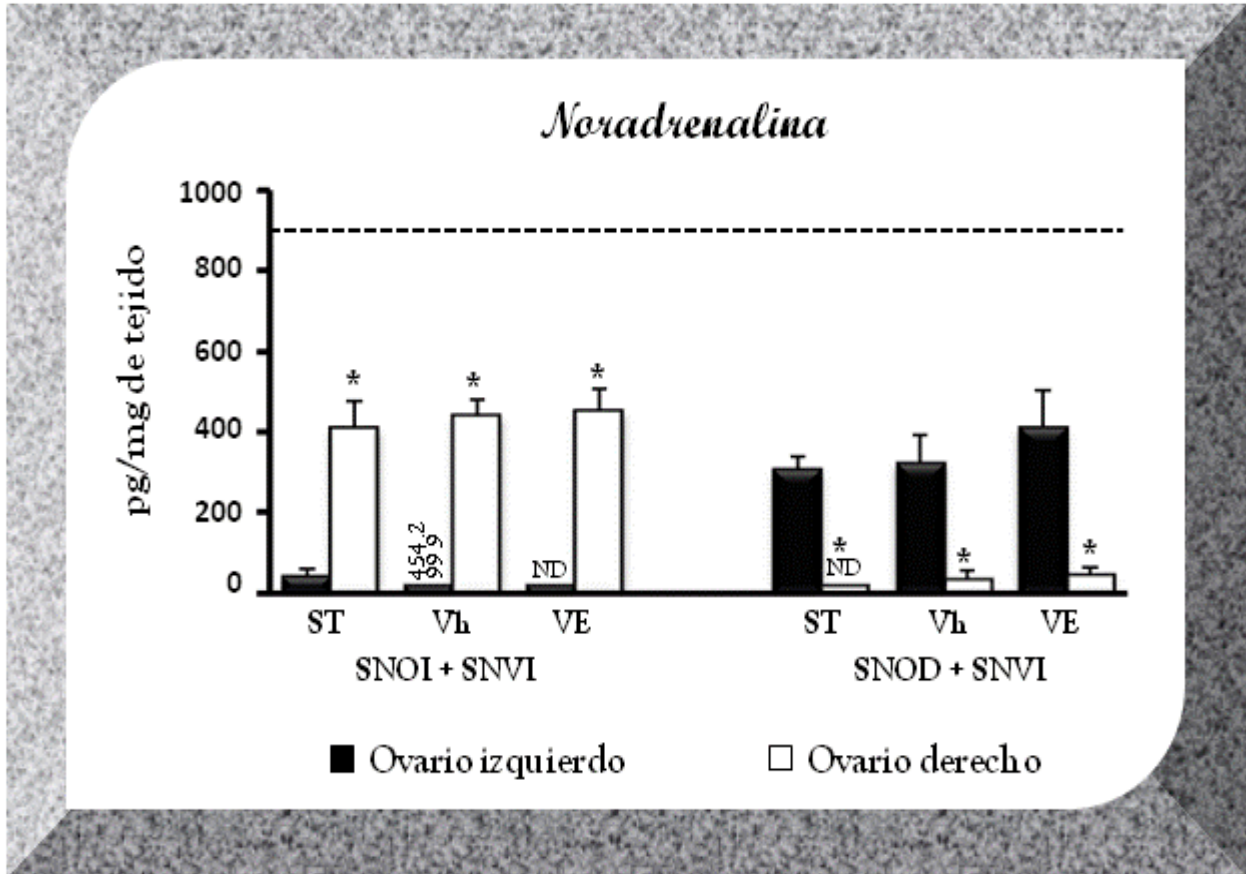
* $p < 0.05$ vs. ST y Vh SNOI + SNVD (Prueba de Andeva seguida por la prueba de Tukey).

Concentración de Noradrenalina Ovárica

En los animales sin tratamiento o tratados con Vh, la sección unilateral del NOS más SNVI, depletó la concentración de NA en la gónada denervada. Un efecto similar se observó en animales tratados con VE y sometidos a las mismas cirugías (Figura 22).

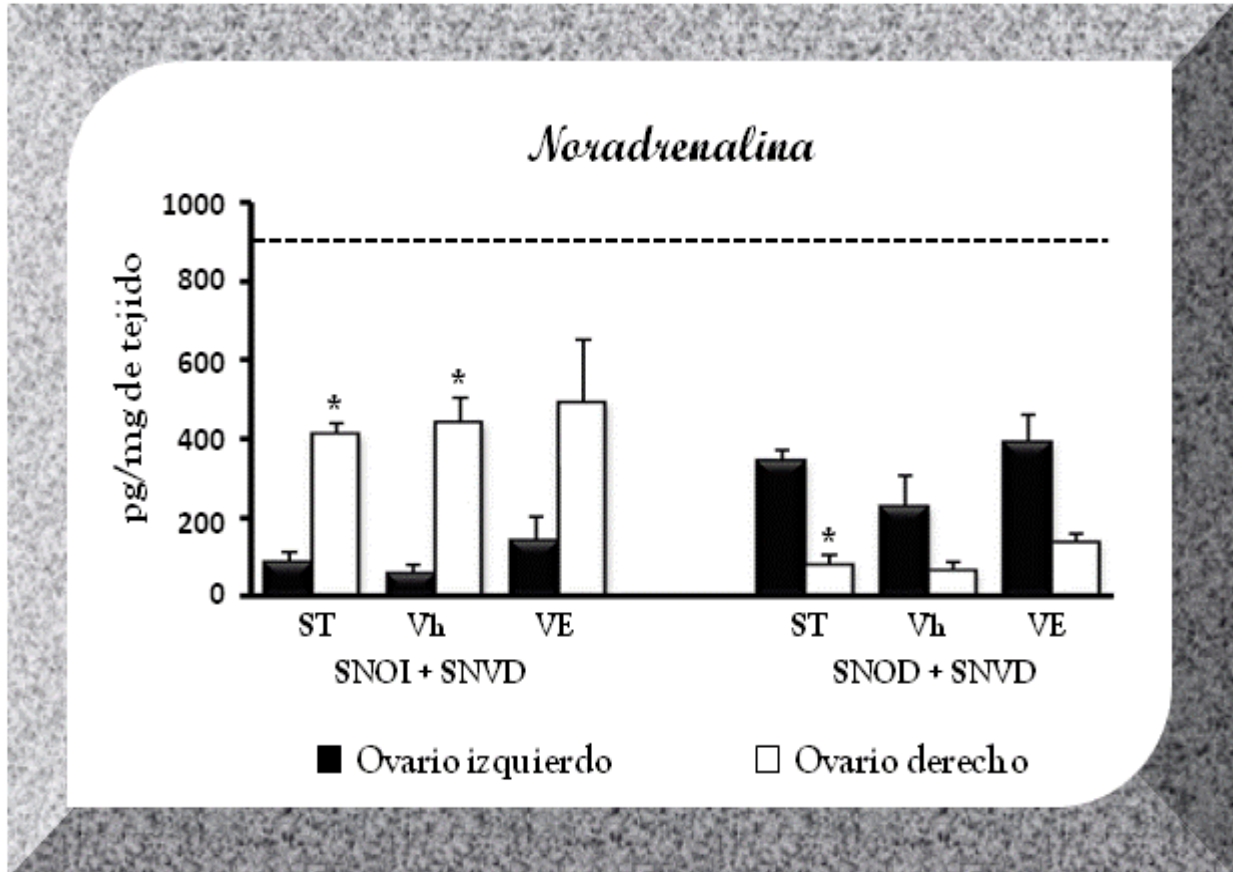
La concentración de NA en el ovario derecho de animales sin tratamiento o tratados con Vh y SNOI+ SNVD fue mayor respecto a la de su ovario izquierdo. El grupo de animales sin tratamiento SNOD +SNVD mostraron una menor concentración de la catecolamina en el ovario denervado, respecto a su gónada inervada (Figura 23).

Figura 22. Concentración de noradrenalina en el ovario izquierdo o derecho, de animales sin tratamiento (ST), tratados con vehículo (Vh) o valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y sometidos a la sección del nervio ovárico superior izquierdo (SNOI) o derecho (SNOD) más sección del nervio vago izquierdo (SNVI) a los 24 días de edad y autopsiados a los 90 días.



* $p < 0.05$ vs. su ovario izquierdo. ND = no detectado. (Prueba de Andeva seguida por la prueba de Tukey). La línea punteada indica la concentración promedio de noradrenalina de animales tratados con VE.

Figura 23. Concentración de noradrenalina en el ovario izquierdo o derecho, de animales sin tratamiento (ST), tratados con vehículo (Vh) o valerato de estradiol (VE) a los 10 días de edad y sometidos a la sección del nervio ovárico superior izquierdo (SNOI) o derecho (SNOD) más sección del nervio vago derecho (SNVD) a los 24 días de edad y autopsiados a los 90 días.



* $p < 0.05$ vs. su ovario izquierdo (Prueba de Andeva seguida por la prueba de Tukey). La línea punteada indica la concentración promedio de noradrenalina de animales tratados con VE.

DISCUSIÓN

En la rata con SOPQ, la información que transcurre por el nervio vago regula de manera inhibitoria la ovulación espontánea. Una respuesta similar se observa cuando se realiza la sección unilateral del NOS más sección ipsi o contralateral del nervio vago, aunque la respuesta es menor cuando se elimina el vago derecho. Estos resultados nos permiten sugerir que la información parasimpática que transcurre por el nervio vago modula de manera estimulante la persistencia del SOPQ.

En nuestro modelo experimental, la administración de una dosis de VE resultó en un adelanto del inicio de la pubertad, acompañado por un incremento de la concentración de noradrenalina ovárica y de la testosterona plasmática. El adelanto en la pubertad puede ser explicado por el efecto que produce el VE a diferentes niveles 1) a nivel ovárico, donde se produce una mayor síntesis de testosterona. En apoyo a esta idea se ha reportado que la canalización de la vagina depende de los andrógenos aromatizables (Ojeda y Urbanski 1994) los cuales incrementan la irrigación sanguínea del epitelio vaginal (Traish y col., 2007) con lo cual, la membrana vaginal está expuesta a una mayor concentración de testosterona y ello facilita su canalización, mediante la activación de receptores a andrógenos. 2) A nivel hipotalámico, donde se ha reportado que los implantes de estrógenos en el hipotálamo medio basal (HMB), resulta en adelanto en la edad de apertura vaginal e incremento en la secreción de LH, lo cual llevó a los autores a sugerir que los estrógenos actúan a través de mecanismos neurales en la inducción de la liberación de LH, cuyo incremento es indispensable para que se inicie la pubertad (Motta y col., 1968). En apoyo a esta idea se ha mostrado que los estrógenos actúan a través

de mecanismos neurales acelerando los procesos neuroendócrinos que regulan la secreción de LH y que este proceso de maduración involucra la sinaptogénesis en el núcleo arcuato (Matsumoto y Arai., 1977; Clough y Rodríguez., 1983).

La administración de VE a ratas prepúberes (Rosa-E-Silva y col., 2003; Rosas, 2006) o adultas (Hemmings y col., 1983; Brawer y col., 1986) resulta en la pérdida del ciclo estral con periodos prolongados de estro, que se ha relacionado con la alta concentración de estradiol presente en estos animales. Sin embargo, en el presente estudio los animales mostraron una condición de diestro constante que pudiera estar relacionado con el incremento en la concentración de testosterona. Mannerás (2007) y Feng (2009) mostraron que la administración de dihidrotestosterona (DHT) a ratas de 21 días de edad, resulta en aciclicidad estral caracterizada por periodos de diestro constante, acompañado por el incremento en la expresión de receptores a andrógenos, en el HMB, en el área preóptica, (POA) y por un mayor número células inmunoreactivas a la GnRH. Debido a que co-existen los receptores a andrógenos y a la GnRH en éstas zonas hipotálamicas, los autores proponen que la función de las neuronas GnRHérgicas se encuentra regulada por los andrógenos (Feng y col., 2009).

En la rata sin ninguna patología la sección bilateral del nervio vago (Chávez y col., 1989) o la sección del NOS resulta en aciclicidad estral (Forneris y col., 2002). En las ratas con SOPQ la sección uni o bilateral del vago no restablece el ciclo estral (Hernández, 2009), mientras que si lo hace la sección bilateral del NOS (Barria y col., 1993; Rosa-E-Silva y col., 2003; Linares, 2006). En este estudio se observó que

la regulación del ciclo parece depender de la información aportada por el NOS izquierdo, ya que el ciclo estral se restablece si realizamos sólo la sección del NOS izquierdo o combinado con la vagotomía izquierda. Algunos autores han postulado que la recuperación del ciclo se debe al restablecimiento en la esteroidogénesis ovárica, que se observa después de la sección bilateral del NOS (Barria y col., 1993) o bien a la normalización de las concentraciones de gonadotropinas (Dierschke y col., 1970).

En la rata adulta o prepúber la sección unilateral del NOS resulta en una disminución de la cuota ovulatoria por parte de la gónada denervada (Chávez y col., 1991; Morales y col., 1993), lo que llevó a sugerir que la información simpática que recibe el ovario por el NOS modula la respuesta del ovario a las gonadotropinas, idea que se confirma por el hecho de que a ratas sometidas a la sección unilateral del NOS el tratamiento con PMSG + hCG no restablece la respuesta ovulatoria en la gónada denervada (Morales y col., 1998). En el presente estudio se sigue observando el efecto estimulante del NOS en la ovulación.

A diferencia de la respuesta que se obtiene ante la eliminación de la información simpática, que transcurre por el NOS, donde la gónada denervada no ovula, se ha reportado que es indispensable la integridad del nervio vago izquierdo para que se presente la ovulación espontánea, mientras que la información que transcurre por el vago derecho parece no participar en la regulación de dicho evento (Cruz y col., 1986; Chávez y col., 1989). En el presente estudio se observó que la sección unilateral del nervio vago, no modificó la respuesta ovulatoria por parte de

la gónada denervada. La discrepancia observada puede ser atribuída al momento en el que se realizó la denervación, ya que en este estudio se realizó en la rata juvenil y en los reportes anteriores se practicó en la etapa adulta.

Los animales sometidos a la sección del NOS derecho más la sección ipsi o contralateral del vago presentaron una menor respuesta ovulatoria por parte del ovario derecho, mientras que con la sección del NOS izquierdo más sección ipsi o contralateral de vago la ovulación no se modificó. Estos resultados nos permiten sugerir, que la información que viaja por el NOS modula la respuesta ovulatoria de una manera asimétrica, donde al parecer el NOS derecho está más comprometido en la regulación de los eventos que culminan con la ovulación. Este evento podría ser explicado por la asimetría que se presenta a nivel del ganglio celíaco, donde hay un mayor número de fibras simpáticas que se proyectan hacia el ovario derecho (Klein y Burden 1988). Otra explicación podría ser que, a la falta de información simpática, en la gónada denerva disminuya el número de receptores a gonadotropinas biológicamente activos, ya que se ha reportado que en la rata neonata, el cultivo de ovarios en presencia de VIP o isoproterenol resulta en la formación de receptores a FSH biológicamente activos, lo que conlleva a un incremento en la formación de AMPc en estos ovarios (Mayerhofer y col., 1997).

En el presente estudio se observó que la administración de VE resulta en un bloqueo de la ovulación que se acompaña por un incremento en la concentración de NA ovárica, tal y como ya ha sido reportado, donde se ha sugerido que el SOPQ se debe a una mayor actividad de las fibras simpáticas que llegan al ovario por el

NOS, por lo que la sección bilateral del NOS (Rosa-E-Silva y col., 2003) o el tratamiento con electroacupuntura (Stener-Victorin y col., 2000) disminuye la concentración de la amina y los animales recuperan la función ovulatoria.

Recientemente nuestro grupo de trabajo mostró que la concentración de NA no es un factor determinante que explique la etiología del SOPQ, ya que la sección unilateral del NOS en animales con VE, restablece la ovulación espontánea sólo en la gónada inervada a pesar de las altas concentraciones de NA presentes en éste ovario (Morales y col., 2010). Misma respuesta que se observó en el presente estudio, lo que nos permite apoyar la idea de que la ovulación por la gónada inervada podría ser el resultado de una comunicación entre los ovarios que posiblemente este dada por el propio NOS o bien por el nervio vago. Proponemos que la comunicación entre los ovarios se da a nivel del ganglio celíaco a través del nervio vago. En apoyo a esta idea, Mrvec (2011) señala que las terminales vagales presentan receptores β -adrenérgicos, mediante los cuales se regula la acción de las catecolaminas.

Se ha mostrado que la aparición de quistes foliculares y por consiguiente la falta de ovulación se deben al incremento en la concentración de NGF (Dissen y col., 2000; Lara y col., 2000), por lo que no podemos descartar que en los animales con SOPQ, la ausencia de ovulación en la gónada denervada se deba a una elevada concentración del factor neural, tal y como se ha mostrado que ocurre después de la sección del NOS (Lara y col., 1990a).

La mayoría de los animales con SOPQ sometidos a la sección unilateral del nervio vago restableció la respuesta ovulatoria en ambos ovarios. Estos resultados nos permiten sugerir que en el modelo del animal con síndrome, el nervio vago regula de manera inhibitoria la ovulación. De acuerdo a Allen y colaboradores (1985) el nervio vago participa en la regulación de la secreción de LH. Por lo tanto, es posible que en nuestro modelo la ovulación ocurra en respuesta al restablecimiento en la concentración de LH, tal y como se ha mostrado que ocurre cuando a los animales con SOPQ se les secciona el nervio vago (Hernández, 2009).

En el modelo del animal con SOPQ, la sección unilateral del NOS seguida de la sección ipsi o contralateral del nervio vago resultó en el restablecimiento de la respuesta ovulatoria. Este hecho nos lleva a sugerir que el efecto modulador que ejerce el NOS sobre las gonadotropinas, se encuentra bajo un control vagal. En apoyo a esta interpretación estudios realizados por Berthoud y Powley (1996), muestran que en el sitio donde se origina la inervación sináptica se encuentran fibras vagales, de tal forma que la información que transcurre por el vago pudiera estar regulando la actividad simpática postganglionar y la respuesta ovulatoria del ovario. Otra evidencia del papel regulatorio que ejerce el vago sobre el sistema simpático la proporcionó Mravec (2011) quien mostró que las fibras sensoriales, que tienen receptores β -adrenérgicos, constituyen un circuito de retroalimentación negativa que regula directamente la actividad del sistema simpático-adrenal.

En el presente estudio la administración de VE resultó en un mayor peso corporal, que se acompañó de un incremento en la concentración de testosterona. Es posible que el aumento en la hormona sea la responsable de una mayor masa corporal, ya que en la rata la exposición a andrógenos o a letrozol (inhibidor de la aromatasas) durante 90 días resulta en un incremento en el peso corporal y en una mayor concentración de testosterona (Mannerás y col., 2007). Al igual que en mujeres con hiperandrogenismo tiende a acumularse más la grasa visceral, lo cual lleva a una condición de obesidad (Pasquali, 2006).

En los animales con o sin el SOPQ, la sección del NOS resultó en una disminución en el peso de la gónada denervada. Este evento se mantiene cuando se realiza la sección ipsi o contralateral del vago y se acompaña de una disminución en la concentración de NA ovárica. La disminución en el peso ovárico podría deberse a la disminución en la población folicular, o a la disminución en la proliferación de células de la granulosa, tal y como se ha reportado que ocurre en la rata de 2 días, con sección del NOS (Zhang y col., 2010), o cuando se realiza la denervación en la rata infantil (Morán y col., 2000).

Las gonadotropinas, principalmente la FSH, ejercen un papel estimulante en crecimiento folicular, efecto que es amplificado por la NA (Dyer y Erickson., 1985) la cual promueve la proliferación de células de la granulosa (Zhang y col., 2010). Por lo tanto, ante la ausencia del tono noradrenérgico, las gonadotropinas ejercen un efecto menor, lo que explicaría la disminución de peso en la gónada denervada.

El útero de la rata es innervado por fibras adrenérgicas, colinérgicas y peptidérgicas (Haase y col., 1997). En el presente estudio se observó que, la eliminación de la información simpática no modifica el peso del órgano, mientras que la vagotomía induce efectos asimétricos, tal y como ya se ha reportado (Morales y col., 2004). Es posible que los cambios en el peso del útero se deban a una modificación en la sensibilidad de los receptores a estrógenos, presentes en las neuronas vagales a nivel del ganglio nodoso, lo cual estaría modificando el efecto mitogénico que ejercen los estrógenos a nivel del útero (Collins y col., 1999).

En animales con SOPQ, la sección unilateral del NOS o del vago no modificó el peso del útero. Sólo cuando se combina la sección derecha del NOS y del vago disminuye el peso del órgano. Esta respuesta podría ser explicada por el incremento en la concentración de estradiol que favorece a nivel del útero, una mayor síntesis del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que al interactuar con el receptor p-75 provoca la inhibición del crecimiento de las fibras neurales, que innervan el útero y ello lleva a una condición de atrofia uterina y por lo tanto a un menor peso del órgano (Latini y col., 2008).

El grupo de Gerendai (2009) reportó que a partir del ganglio celiaco (origen de la innervación simpática del ovario) se proyectan fibras simpáticas hacia la adrenal, lo cual sugiere la comunicación entre la adrenal y el ovario. Por lo tanto, es posible que la caída en el peso de la masa adrenal observada en los animales con sección unilateral del NOS, se deba a la alteración en su crecimiento provocada por la simpatectomía.

En nuestros animales con SOPQ, la sección unilateral del vago no modifica el peso de las adrenales, mientras que la sección del NOS resulta en una respuesta asimétrica. La asimetría podría deberse a que existen una mayor conexión de la adrenal izquierda con estructuras del SNC (entre las que se encuentran el NPV, NTS y células del grupo A5) que con la adrenal derecha (Gerendai y col., 2009).

Estudios realizados por Forneris y Aguado (2002) han mostrado que en la rata neonata la sección bilateral del NOS no modifica la concentración de progesterona, similar a lo observado en el presente estudio, donde la sección unilateral del NOS no modificó la concentración de la hormona, en tanto que la sección del vago derecho la disminuye. Con base en estos resultados sugerimos que en el animal adulto sin la patología, la regulación de la secreción de progesterona por el nervio vago es asimétrica, efecto que se mantiene en la rata con SOPQ. A diferencia de lo que reportamos en la rata púber, donde la vagotomía unilateral, realizada al inicio de la etapa juvenil, no modificó la concentración de la hormona e incrementa con la sección de ambos nervios vago, lo que indica que se requiere de la integridad de ambos nervios para regular la secreción de progesterona (Morales y col., 2004). Es posible que la información vagal se encuentre regulando la actividad de la enzima 3β -HSD (enzima que participa en la síntesis de progesterona) ya que la sección bilateral del nervio vago en ratas preñadas, disminuye la actividad de la enzima en la glándula intersticial y en el cuerpo lúteo, que se acompaña de una disminución en la concentración de progesterona (Burden y Lawrence 1977).

Dyer y Erickson (1985), mostraron que el cultivo de células teco-intersticiales con isoproterenol + hCG, resulta en un incremento en la concentración de androstenediona y testosterona. Similar a lo que se observa cuando el ganglio celiaco, unido al ovario por el NOS, es estimulado con NA o Ach (Delgado y col., 2010). Con estos resultados se postula que la inervación simpática amplifica la respuesta de las células a las gonadotropinas. En el presente estudio se observó que la sección unilateral del NOS o del vago derecho incrementa la concentración de testosterona. Esta respuesta podría ser explicada por una hipertrofia de las células tecales, tal y como se ha propuesto por Forneris y Aguado (2002).

La sección del NOS derecho más la sección ipsi o contralateral del nervio vago resultó en un incremento en la concentración de testosterona. A partir de estos resultados sugerimos que ante la falta parcial de la inervación simpática y parasimpática, la que queda *in situ* estaría ejerciendo un efecto compensador sobre la secreción de testosterona. En apoyo a esto, Schicho y colaboradores (1998) mostraron que la eliminación de información sensorial por la administración de capsaicina resulta en un incremento en el número de fibras inmunoreactivas a la TH, que se acompaña de un incremento en la concentración de NA.

La administración de VE resultó en una concentración mayor de testosterona. Esto podría ser atribuido a un incremento en la atresia folicular y a la presencia de quistes foliculares, tal y como ha sido mostrado (Sotomayor-Zárate y col., 2008; Morales y col., 2010). Recientemente se publicó que existe una alta correlación entre la concentración de andrógenos (androstenediona y testosterona)

la presencia de quistes foliculares y la atresia folicular (Szulanczyk-Mencel y col., 2010). La sección unilateral del nervio vago en animales con SOPQ resultó en un incremento en la concentración de testosterona, similar a lo que se observó en animales sometidos únicamente a la sección unilateral del nervio vago, lo cual nos lleva a sugerir que en el animal con o sin la patología, el nervio vago tiene un papel inhibitorio en la secreción de testosterona.

En el presente estudio se observó que en la rata con SOPQ, el NOS regula de manera asimétrica la secreción de testosterona. El NOS-izquierdo modula de manera estimulante la secreción de testosterona, ya que su sección resulta en una disminución de la hormona, mientras que la sección del nervio derecho la incrementa. Esta respuesta podría ser explicada por la asimétrica que existe entre las conexiones neurales del SNC y los ovarios, donde el ovario izquierdo tiene un mayor número de conexiones trans-sinápticas que la gónada derecha (Toht y col., 2007). El efecto estimulante del NOS izquierdo parece predominar, ya que se ha reportado en el modelo del animal con síndrome que la sección bilateral del NOS, resulta en el restablecimiento de las concentraciones de andrógenos (Barria y col., 1993).

En la hembra sin la patología, el NOS modula de manera asimétrica la secreción de estradiol. Estos resultados concuerdan con lo ya reportado (Ramírez, 2011). También se acepta que el papel del nervio varía con el estado endócrino del animal, en la rata infantil, el NOS no parece participar en la regulación de la secreción de estradiol, mientras que en la rata peripuber ejerce un efecto inhibitorio (Morán y col., 2000).

Se ha reportado que en la rata púber la información vagal modula de manera estimulante la secreción de estradiol (Ojeda y col., 1983; Morales y col., 2004). En el animal hemiovariectomizado, el papel que ejerce el vago depende del ovario *in situ* (Morales y col., 2007). A diferencia de lo que reportamos para la rata púber, en el presente estudio se observa que la modulación que ejerce el nervio vago en la secreción de estradiol es asimétrica, donde el vago izquierdo actúa de manera estimulante, mientras que el nervio derecho no participa. Esta respuesta podría deberse a que el nervio vago izquierdo inerva tanto al ovario izquierdo como el derecho, mientras el vago derecho sólo lo hace con la gónada derecha (Powley y col., 1983).

En las últimas décadas se ha propuesto que la etiología del síndrome está vinculada con el incremento en la actividad de las fibras simpáticas, que llegan al ovario vía el NOS. Tal propuesta ha sido evidenciada por el hecho de que la administración de VE a ratas adultas, resulta en el incremento de la concentración de NA, incluso 30 días después de la administración del fármaco, y es mayor si se evalúa 60 días después del tratamiento (Lara y col., 1993).

Asimismo se ha mostrado que en ratas con SOPQ se presenta un incremento en la concentración de NGF, lo cual se traduce en una mayor actividad de la TH, que provoca una mayor liberación de Noradrenalina (Lara y col., 2000).

Con base en estos antecedentes se ha señalado que en la rata con SOPQ la eliminación del principal aporte noradrenérgico al ovario de manera farmacológica por la administración de guanetidina (Ruíz, 2009) o quirúrgica realizada por la sección bilateral del NOS, restablece la concentración de hormonas esteroides y gonadotrópicas (Barria y col., 1993; Rosa-E-Silva y col., 2003).

En las hembras con SOPQ, la sección del NOS derecho más sección ipsi o contralateral del vago, resultó en el restablecimiento de la concentración de progesterona, testosterona y estradiol, que se acompañó de la disminución en la concentración de NA ovárica, semejante a la respuesta que se obtiene cuando a ratas con SOPQ se les realiza la sección bilateral del NOS (Barria y col., 1993; Rosa-E-Silva y col., 2003; Linares R, 2006). Este restablecimiento en la concentración de las hormonas no se observa cuando se secciona el NOS-izquierdo más la vagotomía unilateral. Estos resultados nos permiten plantear que en el animal con SOPQ, el restablecimiento en la concentración de esteroides está dada por el NOS derecho. Esto quizás se explique por el hecho de que la gónada derecha recibe fibras provenientes del ganglio celiaco izquierdo y derecho, mientras que la gónada izquierda, sólo lo hace por el ganglio izquierdo (Morán y col., 2009).

La inervación simpática aportada por el NOS y la parasimpática del vago modulan de manera estimulante la secreción de gonadotropinas (Lawrence y Burden, 1977; Forneris y Aguado, 2002). En animales con SOPQ el NOS modula de manera inhibitoria la secreción de LH (Rosa-E-Silva y col., 2003). Este comportamiento es semejante a lo que observamos cuando se realizó de manera

conjunta la sección izquierda del NOS y del vago. Esta respuesta no se presenta si los nervios que se seccionan son el NOS-derecho y el vago izquierdo. Resultados que nos llevan a plantear que en el modelo del animal con SOPQ la inervación está participando de manera diferencial en la secreción de gonadotropinas, en respuesta a una modificación en los pulsos de liberación de la GnRH (Feng y col., 2009).

Existen evidencias de que en la rata con SOPQ la inervación simpática no participa en la regulación de la FSH (Rosa-E-Silva y col., 2003), sin embargo, recientemente reportamos que el NOS la modula de manera inhibitoria (Morales y col., 2010) y el nervio vago lo hace de manera estimulante (Hernández 2009). En el presente estudio se observó que cuando se corta el NOS-izquierdo y el vago derecho la secreción de FSH disminuye.

No podemos descartar que los cambios en las gonadotropinas estén relacionados con modificaciones en la concentración de corticosterona, la cual estaría inhibiendo la función reproductiva (Paredes y col., 1998).

Con base en nuestros resultados y dado que a nivel de ganglio celiaco existe una comunicación entre las fibras de naturaleza simpática y parasimpática (Berthoud y Powley., 1996), nuestros resultados nos llevan a sugerir que el nervio vago, es una vía de comunicación entre los ovarios, que se encuentra estrechamente relacionado con el desarrollo y persistencia del SOPQ y, apoyan la hipótesis de la regulación fina que ejerce la inervación parasimpática sobre la inervación simpática en la regulación del desarrollo del SOPQ, tal y como lo planteamos en nuestro modelo.

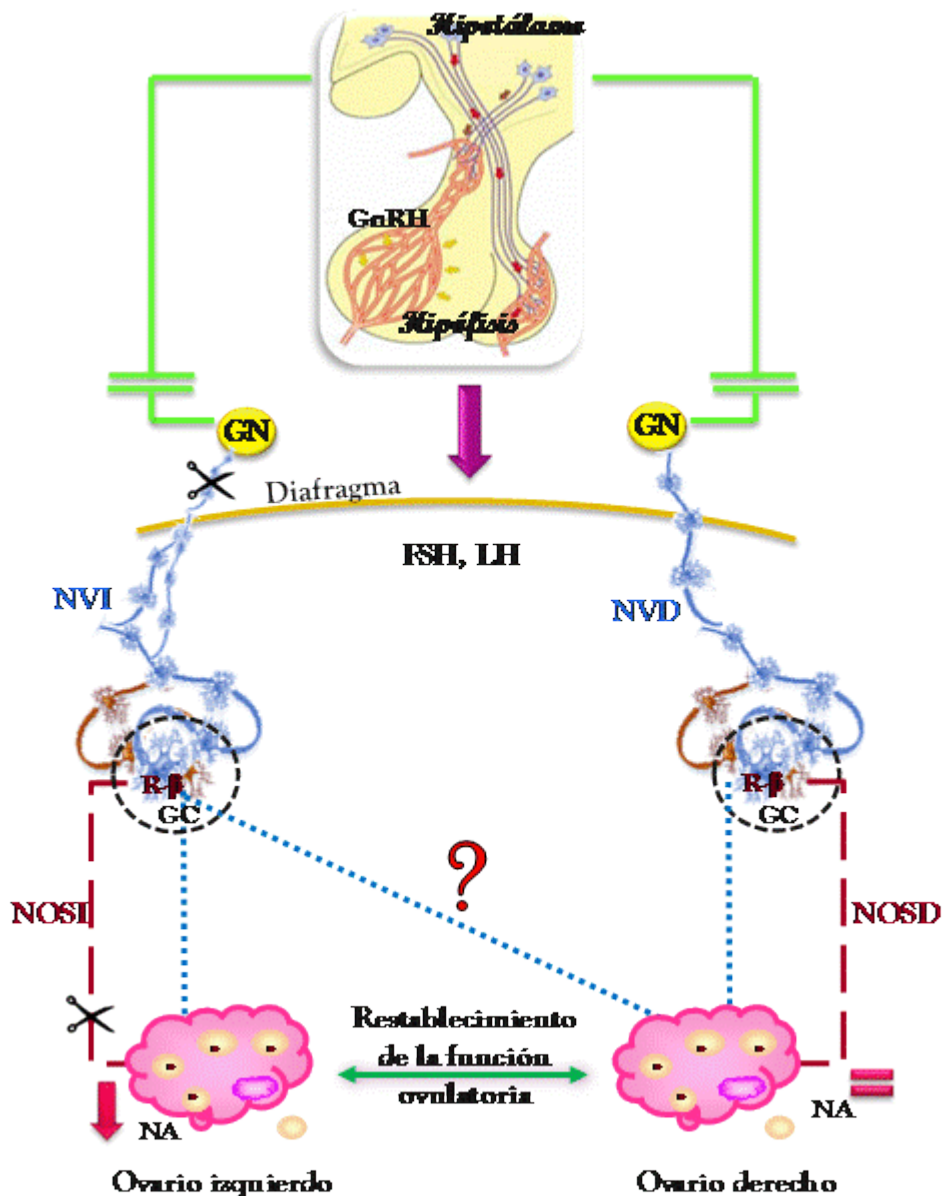


Figura 28. Participación de la innervación simpática y parasimpática en el desarrollo del SOPQ. VE, valerato de estradiol; NOSI, nervio ovárico superior izquierdo; NOSD nervio ovárico superior derecho; NVI, nervio vago izquierdo; NVD, nervio vago derecho; GN, ganglio nodoso; GC, ganglio celiaco; R- β , receptor beta-adrenérgico; NA, noradrenalina; GnRH; FSH; LH. — — — Representa la innervación simpática que llega a los ovario mediante el NOS y es de manera ipsilateral. Muestra la innervación parasimpática que llega a los ovarios, mediante el NV, donde el ovario derecho recibe innervación del vago izquierdo y del derecho, (ver página siguiente).

En la figura 28, se muestra que la inervación parasimpática aportada al ovario por el nervio vago (neuronas color azul) se origina en el GN (círculo amarillo), el NVI se bifurca por debajo del diafragma, por lo tanto la vagotomía se realizó antes de la bifurcación. Asimismo se observa que la inervación simpática aportada por el NOS (neuronas café) tiene su origen en el GC (círculo negro). Ambos tipos de inervación convergen en el ganglio celiaco. En el animal con SOPQ, **el restablecimiento en la función ovulatoria**, que se observa después de la sección unilateral del NOS más sección ipsi ocontralateral del nervio vago (las tijeras indican la sección ipsilateral), **refuerza la idea de una comunicación entre los ovarios (flecha verde) que al parecer está dada por el nervio vago**. Se propone que el nervio vago participa como un regulador fino del papel que ejerce el nervio ovárico superior en el desarrollo y persistencia del SOPQ, mediante la activación de receptores β -adrenérgicos ubicados en las terminales nerviosas de la inervación vagal.

CONCLUSIONES

- ✧ El SOPQ, no es únicamente el resultado de una hiperactividad simpática, ya que la sección unilateral del NOS restablece la función ovulatoria en la gónada inervada a pesar de las altas concentraciones de NA presentes.
- ✧ En la rata con SOPQ, la información parasimpática, aportada por el nervio vago, regula de manera estimulante la persistencia de la patología. La sección unilateral del vago restablece la respuesta ovulatoria en un 50 %.
- ✧ La interacción de la inervación extrínseca de la gónada, en la regulación de las funciones ováricas, es distinta en un animal sin la patología que en uno que la presenta.
- ✧ En el modelo del animal con SOPQ, el NOS derecho se encuentra más comprometido en el restablecimiento de la esteroidogénesis ovárica.
- ✧ En ratas con SOPQ, la sección del NOS más sección ipsi o contra lateral del vago, restablece la ovulación en ambos ovarios. Por lo que, en estos animales, el nervio vago participa como un regulador fino en la persistencia del síndrome, ante la ausencia de la inervación simpática.

REFERENCIAS

1. Aguado L.I y Ojeda S.R. (1984a) "Prepubertal Ovarian Function is Finely Regulated by Direct Adrenergic Influences. Role of Noradrenergic Innervation". *Endocrinology*. 114: 1845-1853.
2. Aguado L.I y Ojeda S.R. (1984b) "Ovarian Adrenergic nerves play a role in maintaining preovulatory steroid secretion". *Endocrinology*. 114: 1944-1946.
3. Aguado L.I, Petrovic S.L, Ojeda S.R. (1982) "Ovarian β Adrenergic Receptors during the Onset of Puberty: Characterization, Distribution and Coupling to Steroidogenic Responses". *Endocrinology*. 110: 1124-1132.
4. Allen L.G, Lawrence I.E, Burden H.W y Hodson C.A. (1985) "Effects of Abdominal Vagotomy on Serum LH Concentrations in Female Rats" *Journal Endocrinology* 74: 87-94.
5. Andrews W.W, Ojeda S.R. (1981) "A Quantitative Analysis of the Maturation of Steroid Negative Feedbacks Controlling Gonadotropin Release in the Female Rat: Transition From an Androgenic to a Predominantly Estrogenic Control". *Endocrinology* 108: 1313-1320.
6. Baljet B, Drukker J. (1980) "The Extrinsic Innervation of the Pelvic Organs in the Female Rat". *Acta Anatomica*. 107: 241-267.
7. Barria A, Lara H.E. (1991) "Polycystic Ovary. Changes in Ovarian Steroids Secretion. Role of Sympathetic Innervation". *Archives of Biology and Medical Experimental*. 24: R-154.
8. Barria A, Leyton V, Ojeda S, Lara H.E. (1993) "Ovarian Steroidal Response to Gonadotropins and β -Adrenergic Stimulation is Enhanced in Polycystic Ovary Syndrome: Role of Sympathetic Innervation". *Endocrinology*. 133: 2696-2703.

-
-
9. Becu-Villalobos D, Lacau-Mengido M. (1990) "Control Hormonal del Desarrollo Puberal en la Rata Hembra". *Acta Physiology Pharmacology Latinoamerican*. 40: 1-17.
 10. Bergman R.A, Afifi A.K, Heidger P.M. (1998) "Sistema Reprodutor Femenino". En: *Histología*. Editorial McGraw-Hill•Interamericana. México. Cap. 16. pp. 307-320.
 11. Berne R. M, Levy M. N. (2001). "Fisiología" 3ª Edición. Editorial Elsevier-Science. Madrid.
 12. Berne R. M, Levy M. N. (2006). "Fisiología" 4ª Edición. Editorial Elsevier-Science. Madrid.
 13. Berthoud H.R y Powley TL. (1986). "Interaction between Parasympathetic and Sympathetic Nerves in Prevertebral Ganglia Morphological evidence for Vagal Efferent Innervation of Ganglion Cells in the Rat". *Microsc Res Tech*. 35: 80-86.
 14. Braw R.H, Tsafri A. (1980) "Follicles Explanted from Pentobarbitone-treated Rats Provide a Model for Atresia". *Journal of Reproduction and Fertility*. 59: 259-265.
 15. Brawer J.R, Munoz M, Farookhi R. (1986) "Development of the Polycystic Ovarian Condition (PCO) in the Estradiol Valerate-Treated Rat". *Biology of Reproduction*. 35: 647-655.
 16. Burden H.W y Lawrence I.E. (1977). "The Effect of Denervation on Compensatory Ovarian Hypertrophy". *Neuroendocrinology*. 23: 368-378.
 17. Burden H.W. (1978) "Ovarian Innervation". En: Jones R.E. (ed.) *The Vertebrate Ovary Comparative Biology*. Plenum Press. New York. pp. 615-628.

-
-
18. Burden H.W, Leonard M, Smith C.P y Lawrence I.E. (1983). The Sensory Innervation of the Ovary. "A horseradish peroxidase study in the rat". *The Anatomical Record*. 207: 623-627.
 19. Burden H.W. (1985) "The Adrenergic Innervation of Mammalian Ovaries". En: Ben-Jonathan N, Barh J.M, Weiner R.I. (Eds.) *Catecholamines as Hormone Regulator*. Raven Press. New York. pp. 261-278.
 20. Castro M. (1999) "Cambios en la Maduración y Crecimiento del Folículo Ovárico, Secreción de Gonadotropinas, Esteroides Ováricos y Monoaminas Hipotálamicas durante el Desarrollo Prepuberal de la Rata. *Tesis de Licenciatura*. UNAM, FES Zaragoza.
 21. Chávez R y Domínguez R. (1994) "Participation of the Superior Ovarian Nerve in the Regulation of Compensatory Ovarian Hypertrophy: The Effects of its Section Performed on Each Day of the Oestrous Cycle". *Journal of Endocrinology*. 140: 197-201.
 22. Chávez R, Carrizosa L, Domínguez R. (1991) "Effects of Superior Ovarian Nerve Section on Spontaneous and Induced Ovulation in Adult Rat". *Medical Science Research*. 19: 41-42.
 23. Chávez R, Sanchez S, Ulloa-Aguirre A, Domínguez R (1989). "Effects on Oestrus Cyclicity and Ovulation of Unilateral Section on the Vagus Nerve Performed on Different Days of the Oestrus Cycle in the Rat". *Journal of Endocrinology*. 123:441-444.
 24. Clough R.W y Rodríguez-Sierra J.F. (1983) "Synaptic Changes in the Hypothalamus of the Prepuberal Female Rat Administered Estrogen". *The American Journal of Anatomy*. 167: 205-214.

-
-
25. Cole D.F, Bloom S.R, Burnstock G, Butler J.M, McGregor G.P, Saffrey M.J, Unger W.G y Zhang S.Q (1983) "Increase in SP-like Immunoreactivity in Nerve Fibres of Rabbit iris and Ciliary Body one to four Months Following Sympathetic Denervation". *Experimental Eye Research*. 37: 191-197.
 26. Collins J.J, Lin C.E, Berthoud H.R y Papka R.E. (1999) "Vagl Afferents from the Uterus and Cervix Provide Direct Connections to the Brainstem". *Cell Tissue Res*. 295: 43-54.
 27. Cruz, Ma. E, Chávez, R y Domínguez, R. (1986). "Ovulation, Follicular Growth and Ovarian Reactivity to Exogenous Gonadotropins in Adult Rats with Unilateral or Bilateral Section of the Vagi Nerves". *La Revista Investigación Clínica*. 38: 167-171.
 28. Davoren J.B y Hsueh A.J.W. (1985) "Vasoactive Intestinal Peptide: A Novel Stimulator of Steroidogenesis by Cultured Rat Granulosa Cells". *Biology of Reproduction*. 33: 37-52.
 29. De Bortoli M. A., GarrazaM. H. y Aguado L.I. (2000). "Epinephrine Intracerebroventricular Stimulation modifies the LH effect on Ovarian Progesterone and Androstenedione release". *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 74: 19-24.
 30. Dees W.L, Hiney C.E, Schultea T.D, Mayerhofer A, Danilchik M, Dissen G.A y Ojeda S.R. (1995) "The Primate Ovary Contains a Population of Catecholaminergic Neuron-Like Cells Expressing Nerve Growth Factor Receptors". *Endocrinology*. 136: 5760-5768.
 31. Delgado S.M, Escudero C.G, Casais M, Gordillo M, Anzulovich A.C, Sosa Z y Rastrilla A. M. (2010) "Ovariz Physiology in the first Oestral Cycle: Influence of Noradrenergic and Cholinergic Neural Stimuli from Coeliac Ganglion". *Steroids*. 75: 685-694.

-
-
32. Díaz BN. (2004) "Bioquímica Básica de las hormonas Esteroideas; Biología y Clínica del Cáncer" **Departamento de Bioquímica y Fisiología**. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.
 33. Dierschke D.J, Bhattacharya A.N, Atkinson L.E y Knobil E. (1970) "Circular Oscillations of Plasma LH Levels in the Ovariectomized Rhesus Monkey". *Endocrinology*. 87:850-853.
 34. Dissen G y Ojeda S.R. (1999) "Ovarian Innervation". En: Knobil E, Neill J (Eds.) *Encyclopedia of Reproduction*. Academic Press. USA. 3: 583-589.
 35. Dissen G.A, Lara H.E, Leyton V, Paredes A, Hill D.F, Costa M.E, Martinez-Serrano A y Ojeda S.R. (2000) "Intraovarian excess of nerve growth factor increases androgen secretion and disrupts estrous cyclicity in the rat". *Endocrinology*. 141: 1073-1082.
 36. Döhler K.D y Whuttke W. (1974) "Serum LH, FSH, Prolactin and Progesterone from Birth to Puberty in Female and Male Rats". *Endocrinology*. 94: 1003-1008.
 37. Domínguez R y Riboni L. (1971) "Failure of Ovulation in Autografted Ovary of Hemispayed Rat". *Neuroendocrinology*. 7: 164-170.
 38. Domínguez R, Chávez R y Cruz M.E. (1991) "La Regulación del Crecimiento y del Desarrollo del Folículo Ovárico". En: **Tópicos Selectos de Biología de la Reproducción**. Miguel Ángel Porrúa. México 161-192.
 39. Dorner G. (1980) "Sexual Differentiation of the brain". *Vitamins & Hormones*. 38: 325-334.
 40. Dyer C. A y Erickson G.F. (1985) "Norepinephrine Amplifies Human Chorionic Gonadotrophin-Stimulated Androgen Biosynthesis by Ovarian Theca-Interstitial Cells". *Endocrinology*. 116: 1645-1652.

-
-
41. Feng Y, Johansson J, Shao R, Mannerás L, Fernández-Rodríguez J, Billig H, Stener-Victorin E. (2009) "Hypothalamic Neuroendocrine Functions in Rats with Dihydrotestosterone-Induced Polycystic Electro-Acupuncture". *Plos one*. 4 (8): 1-12.
 42. Forneris M.L y Aguado L.I. (2002) "Neonatal Superior Ovarian Nerve Transection Disturbs the Cyclic Activity of the Female Rats". *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 82: 75-82.
 43. Foster D.L y Ebling F.J.P (1999) "Puberty, in Nonprimate Mammals". En: Knobil E, Neill J (Eds.) *Encyclopedia of Reproduction*. Academic Press. USA. 3: 583-589.
 44. Franks S. (1995) "Polycystic Ovary Syndrome". *Medical Progress. Massachusetts*. Vol. 333 No. 13: 853-861.
 45. Franks S. (2005) "Polycystic Ovary Syndrome". *Medical Progress*. 333(13): 853 - 861.
 46. Freeman M.E. (1994) "The Neuroendocrine Control of the Ovarian Cycle of The Rat". En: Knobil E, Neill J. D. (Eds.) *The Physiology of Reproduction*. 2a Edición. Volúmen 2. Editorial Raven Press. New York. pp: 615-620.
 47. Garther L.P y Hiatt J.L. (2008) "Texto Atlas de Histología". 3ª edición. Editorial **McGrawHil**. China. Pp 466-471.
 48. Geneser F. (2000). "Órganos de la Reproducción". En: *Histología sobre Bases Moleculares*. 3a edición. Editorial Médica • Panamericana. Buenos Aires. Cap. 22. pp. 613-638.
 49. George F.W y Ojeda S.R. (1987) "Vasoactive Intestinal Peptide enhances Aromatase Activity in the Neonatal Rat Ovary before Development of Primary Follicles or Responsiveness to Follicle-Stimulating Hormone". *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 84: 5803-5807.

-
-
50. Gerendai I, Marchetti B, Maugeri S, Amico R.M y Scapagnini U. (1978) "Prevention of Compensatory Ovarian Hypertrophy by Local Treatment of the Ovary with 6 - OHDA". *Neuroendocrinology* 27: 193.
 51. Gerendai I, Tóth I.E y Boldogkői. (2009) "Recent Findings on the Organization of Central Nervous System Structures Involved in the Innervation of Endocrine Glands and other Organs; Observations Obtained by the Transneuronal Viral Double-Labeling Technique". *Endocrinology*. 36: 179-188.
 52. Gerendai I, Tóth I.E, Boldogkői Z, Medveczky I, Halász B. (2000) "CNS Structures Presumably Involved in Vagal Control of Ovarian Function". *Journal Autonomic Nervous System*. 80:40-45.
 53. Goldfien A y Monroe S.E. (1998) "Ovarios". En: Greenspan F.S, Strewler G.J. (Eds.) *Endocrinología Básica y Clínica*. 4a edición. Editorial El Manual Moderno. México D.F. Cap. 13. pp. 497-554.
 54. Gougeon A. (1986) "Dynamics of Follicular Growth in the Human: A Model from Preliminary Results". *Human Reproduction*. 1: 81-87.
 55. Greenwald G.S y Roy S.K. (1994) "Follicular Development and its Control". En: Knobil E y Neill J.D. (Eds.) *The Physiology of Reproduction*. 2ª edición. Raven Press Ltd. Vol. 2 Cap. 12. New York. pp. 629-724.
 56. Grob H.S. (1974) "Follicle Growth in Denervated Ovaries of Hypophysectomised Mice". *Federation Proceedings*. 33: 213.
 57. Guyton A.C y Hall J.E. (2001) "Fisiología Femenina antes de la Gestación y Hormonas Femeninas". En: *Tratado de Fisiología Médica*. 10a edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México. Cap. 81. pp. 1117 - 1133.
 58. Guyton A.C. (1989) "Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso". *Editorial Panamericana*. Buenos Aires.

-
-
59. Haase E.B, Buchman J, Tietz A.E y Schramm L.P. (1997) "Pregnancy induced uterine neuronal degeneration in the rat". *Cell Tissue Res.* 288: 293-306.
 60. Hemmings R, Farookhi R y Brawer J.R. (1983) "Pituitary and Ovarian Responses to Luteinizing Hormone Releasing Hormone in a Rat with Polycystic Ovaries". *Biology of Reproduction* 29: 239-248.
 61. Hernández E.R, Jiménez J.L, Payne D.W y Adashi E.Y. (1988) "Adrenergic Regulation of Ovarian Androgen Biosynthesis is Mediated Via β_2 -Adrenergic Theca Interstitial Cell Recognition Sites". *Endocrinology.* 122: 1592-1602.
 62. Hernández V.D. (2009) "Efecto de la Sección Uni o Bilateral del Nervio Vago Sobre la Persistencia del Ovario Poliquístico". *Tesis de Licenciatura.* UNAM. Fes Zaragoza.
 63. Hsueh A.J.W, Adashi E.Y, Jones P.B.C y Wels T.H.J. (1984) "Hormonal Regulation of the Differentiation of Cultured Ovarian Granulosa Cells". *Endocrinology Rev.* 5: 76-127.
 64. Hsueh A.J.W, Billig H y Tsafiriri A. (1994) "Ovarian Follicle Atresia: A Hormonally Controlled Apoptotic Process". *Endocrinology Rev.* 15: 707-724.
 65. Isomura G, Iwata S, Chiba M y Shimizu N. (1985) "Constitution of the Greater Splanchnic Nerve in the Rat". *Anatomischer Anzeiger.* 159: 159-171.
 66. Jorgensen J.C, Kannisto P, Liedberg K, Ottesen B, Owman C y Schmidt G. (1991) "The Influence of Neuropeptide γ and Norepinephrine on Ovulation in the Rat Ovary". *Peptides* 12: 975-982.
 67. Kapia A y Hsueh A.J.W. (1997) "Regulation of Ovarian Follicle Atresia". *Annual Review Physiology.* 59: 349-363.

-
-
68. Klein C.M y Burden H.W. (1988) "Anatomical Localization of Afferent and Postganglionic Sympathetic Neurons Innervating the Rat Ovary". *Neuroscience Letters*. 85: 217-222.
 69. Lamprecht S.A, Kohen F, Ausher J, Zor U y Linder H.R. (1976) "Hormonal Stimulation of Oestradiol-17 β Release from the Rat Ovary During Early Postnatal Development". *Journal Endocrinology*. 68: 313-344.
 70. Lara H.E, Dissen G.A, Leyton V, Paredes A, Fuenzalida H y Fiedler J.L, Ojeda S.R. (2000) "An Increased Intraovarian Synthesis of the Nerve Growth Factor and its low Affinity Receptor is a Principal Component of Steroid-induced Polycystic Ovary in the Rat". *Endocrinology*. 141: 1059-1072.
 71. Lara H.E, Ferruz J.I, Luza S, Bustamante D.A, Borges Y y Ojeda S.R. (1993) "Activation of Ovarian Sympathetic Nerves in Polycystic Ovary Síndrome". *Endocrinology*. 133: 2690-2695.
 72. Lara H.E, Hill D.F, Katz K.H y Ojeda S.R. (1990a) "The Gene Encoding Nerve Growth Factor is Expressed in the Immature Rat Ovary: Effect of Denervation and Hormonal Treatment". *Endocrinology*. 126: 357-363.
 73. Lara H.E, McDonald J.K, Ahmed C.E y Ojeda S.R. (1990b) "Guanethidine-Mediated Destruction of Ovarian Sympathetic Nerves Disrupts Ovarian Development and Function in Rats". *Endocrinology*. 127: 2199-2209.
 74. Lara H.E, McDonald J.K y, Ojeda S.R. (1990c) "Involvement of nerve growth factor in female sexual development". *Endocrinology*. 126: 364-375.
 75. Latini C, Frontini A, Morroni M, Marzioni D, Castellucci M y Smith P.G. (2008) "Remodeling of Uterine Innervation". *Cell Tissue Research*. 334: 1-6.
 76. Lawrence I.E y Burden H.W. (1980) "The Origin of Extrinsic Adrenergic Innervation to the Rat Ovary". *Anatomic Record* 196: 51-59.

-
-
77. Lawrence I.E, Burden H.W y Louis T.M. (1978) "Effect of Abdominal Vagotomy of the Pregnant Rat on LH and Progesterone Concentration and Fetal Resorption". *Journal of Reproduction and Fertility*. 33: 131-136.
78. 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.
79. Malamed S, Gibney J.A y Ojeda S.R. (1992) "Ovarian Innervation Develops Before Initiation of Folliculogenesis in the Rat". *Cell and Tissue Research*. 270: 87-93.
80. Manneras L, Cajander S, Holmang A, Seleskovic Z, Lysting T, Lonn M y Stener-Victorin E. (2007) "A New Rat Exhibiting both Ovarian and Metabolic Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome". *Endocrinology*. 148(8): 3781-3791.
81. Matsumoto A y Arai Y. (1977) "Precocious Puberty and Synaptogenesis in the Hypothalamic Arcuate Nucleus in Pregnant Mare Serum Gonadotropin (PMSG) treated Immature Female Rats". *Brain Research*. 129:375-378.
82. Mayerhofer A, Dissen G.A, Costa M.E y Ojeda S.R. (1997) "A Role for Neurotransmitters in Early Follicular Development: Induction of Functional Follicle-Stimulating Hormone Receptors in Newly Formed Follicles of the Rat Ovary". *Endocrinology*. 138: 3320 - 3329.
83. McDonald J.K, Dess W.L, Ahmed C.E, Noe B.D y Ojeda S.R. (1987) "Biochemical and Immunocytochemical Characterization of Neuropeptide y in the Immature Rat Ovary". *Endocrinology*. 120: 1703-1710.
84. Mitchel G.A.G. (1988) "The Innervation of the Ovary, Uterine Tube, Testis and Epididimus". *Journal Anatomical*. 72: 508-517.

-
-
85. Morales L, Chávez R y 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". *Medical Science Research*. 21: 15-17.
 86. Morales L, Chávez R, Ayala M.E y Domínguez R. (1998) "Effects of Unilateral or Bilateral Superior Ovarian Nerve Section in Prepubertal Rats on the Ovulatory Response to Gonadotrophin Administration". *Journal of Endocrinology*. 158: 213-219.
 87. Morales L, Betanzos R y Domínguez R (2004). "Unilateral or Bilateral Vagotomy Performed on Prepubertal Rats at Puberty onset of Femele Rat deregulates Ovarian Function". *Archives of Medical Research*. 35: 279-283.
 88. Morales L, Ricardo B, Bolaños A, Chavira R y Domínguez R. (2007) "Ipsilateral Vagotomy to Unilaterally Ovariectomized Pre.pubertal Rats Modifies Compensatory Ovarian Responses". *Reproductive Biology and Endocrinology* 5: 24.
 89. Morales L, Linares R, Rosas G, Morán C, Chavira R, Cárdenas M y Domínguez R. (2010) "Unilateral Sectioning of the Superior Ovarian Nerve of Rats with Polycystic Ovarian Syndrome Restores Ovulation in the Innervated Ovary". *Reproductive Biology and Endocrinology* 8: 99.
 90. Morán C, Morales L, Quiróz U, Domínguez R. (2000) "Effects of Unilateral or Bilateral Superior Ovarian Nerve Section in Infantile Rats on Follicular Growth". *Journal of Endocrinology*. 166: 205-211.
 91. Morán C, Zarate F, Morán J.L, Handal A y Domínguez R. (2009) "Lateralization of the Connections of the Ovary to the Celiac Ganglia in Juvenile Rats". *Reproductive Biology and Endocrinology*. 7:50.
 92. Morán C. (2005) *Tesis de Doctorado*. UNAM, Universidad Veracruzana.

-
-
93. Morán-Villota C. (2006). "Síndrome de Ovario Poliquístico". En: Delgado & Fernández (Eds.) *SOPQ en Ginecología y Reproducción Humana*. Editorial Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia A.C. México. Artículo 35. pp.313-318.
 94. Motta M, Fraschini F, Guiliana G y Martini L. (1968) "The central nervous system and puberty" *Endocrinology* 83: 1101-1107.
 95. Mravec B. (2011) "Role of Catecholamine-induced Activation of Vagal Afferent Pathways in Regulation of Sympathoadrenal System Activity: Negative Feedback Loop of Stress Response". *Endocrine Regulations*. 45 (1): 37-41.
 96. Netter F.H. (2005) "Sistema Nervioso: Anatomía y Fisiología". 10ª edición. Editorial *Masson*. Barcelona España.
 97. Ojeda S.R y Lara H.E. (1989) "Role of the Sympathetic Nervous System in the Regulation of Ovarian Function". En: Pirke K.M, Wuttke W, Schweiger U (Eds.) *The menstrual cycle and its disorders*. Springer-Verlag. Berlin. pp. 26-32.
 98. Ojeda S.R y Urbanski H.F. (1994) "Puberty in the Rat". En: Knobil E, Neill J. M. (Eds.) *The Physiology of Reproduction*. 2ª edición. Raven Press. New York. vol. 2 pp. 363-382.
 99. Ojeda S.R, Andrews W.W, Advis J.P y Smith White S. (1980) "Recent advances in the endocrinology of puberty. *Endocrine Review* 1: 228-257.
 100. Ojeda S.R, White S.S, Aguado L.I, Advis J.P y Andersen J.M. (1983) "Abdominal Vagotomy delays the onset of Puberty and Inhibits Ovarian function in the female Rat". *Neuroendocrinology*. 36: 261-267.
 101. Oliver R.H, Chen G.D y Yeh J. (1999) "Follicular Atresia". En: Knobil E, Neill J.D. (Eds.) *Encyclopedia of Reproduction*. Academic Press. San Diego. Vol. 2: 373-375.

-
-
102. Paredes A, Galvez A, Leyton V, Aravena G, Fiedler J.L, Bustamante D y Lara H.E. (1998). "Stress Promotes Development of Ovarian Qysts in Rats: The Possible Role of Sympathetic Nerve Activation. *Endocrine* 8:309-315
103. Pasquali R. (2006) "Obesity and Androgens: Facts and Perspectives". *Fertil Steril* 85: 1319-1340.
104. Pedernera E. (1993) "Cooperación Celular en la Biosíntesis de Hormonas Esteroides". En: *Comunicación Neuroendócrina*. Editado por: Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. México.
105. Powley T.L, Prechtl J.C, Fox E.A y Berthoud H.R. (1983) "Anatomical Considerations for Surgery of the Rat Abdominal Vagus: Distribution, Paraganglia and Regeneration". *Journal Autonomic Nervous System*. 9: 79-97.
106. Ramírez D. (2011) "¿La Participación del Nervio Ovárico Superior en la Regulación de la Ovulación y la Esteroidogénesis Depende del Ciclo Circádico? La Rata Adulta como Modelo de Estudio". *Tesis de Maestría*. UNAM, FES Zaragoza.
107. Raynau J.P. (1973) "Influence of Rat Estradiol Binding Plasma Protein (EBP) on Uterotrophic Activity". *Steroids*. 21: 249-258.
108. 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.
109. Rivhards, J.S. (1978) "Hormonal Control of Follicular Growth and Maturation in Mammals." En: *The Vertebrate Ovary. Comparative Biology*. Ed. R.E. Jones. Plenum Press. Nueva York. pp. 331-360.

-
-
110. Rosa-E-Silva A, Guimaraes M.A, Padmanabhan V y Lara H.E. (2003) "Prepubertal Administration of Estradiol Valerate Disrupts Cyclicity and Leads to Cystic Ovarian Morphology During Adult Life in the Rat: Role of Sympathetic Innervation". *Endocrinology*. 144: 4289-4297.
111. 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 Esteroides". *Tesis de licenciatura*. UNAM. FES Zaragoza.
112. Ross G.T y Vande-Wiele R.L. (1981) "Ovarios". En: Williams R. H. (Ed.) *Tratado de Endocrinología*. 4a edición. Editorial Salvat. Barcelona. Cap. 7. pp. 468-475, 487-494.
113. Ross M, Kaye G y Paulina W. (2005) "Histología texto y atlas a color de biología celular y molecular". 4a edición. Editorial **Médica Panamericana**. Buenos Aires. 735-736.
114. Ruiz P. K. V (2009) "Efecto de la denervación Catecolaminérgica del Ovario, Realizada desde la Etapa Infantil, sobre el Desarrollo del Síndrome del Ovario Poliquístico en la Rata". *Tesis de Licenciatura*. UNAM, Fes Zaragoza.
115. 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.
116. Schicho R, Kanai Y, Ishikawa T, Skofitsch G y Donnerer J. (1998) "Involvement of NGF in the Induction of Increased Noradrenergic Innervation of the Ureter in Neonatally Capsaicin-Treated Rat". *Journal of the Autonomic Nervous System*. 73 (1): 46-53.
117. Schulster A, Farookhi R y Brawer J.R. (1984) "Polycystic Ovarian condition in Estradiol Valerate-Treated Rats: Spontaneous Changes in Characteristics Endocrine Features". *Biology of Reproduction*. 31: 587-593.

-
-
118. Smith-White S y Ojeda S.R. (1981) "Changes in Ovarian Luteinizing (LH) and Follicle Stimulating Hormone (FSH) Receptor Content and in Gonadotropin-Induced Ornithinedecarboxylase Activite During Prepubertal and Pubertal Development of the Rat". *Endocrinology*. 109: 152-161.
119. Snell R.S. (1999) "Neuroanatomía clínica". *Editorial Médica Panamericana*. España. 4a. Edición
120. Sosa Z., Delgado M., Casais M., Aguado L. y Rastrilla A.M. (2004) "Release of Ovarian Progesterone during the Rat Oestrous Cycle by Ganglionic Cholinergic Influence. The Role of Norepinephrine". *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 91: 179-184.
121. Sotomayor-Zárate R, Dorfman M, Paredes A y Lara H.E. (2008) "Neonatal Exposure to Estradiol Valerate Programs Ovarian Sympathetic Innervation and Follicular Development in the Adult Rat". *Biology of Reproduction*. 78: 673-680.
122. Speroff L. (1983) "Ovario". En: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA. *Endocrinología y Metabolismo*. Editorial McGraw-Hill. México. Cap. 17. pp. 711 - 725.
123. Stener-Victorin E, Lundeberg T, Waldenstrom U, Manni L, Aloe L, Gunnarsson S y Olof P. (2000) "Effects of Electro-Acupuncture on Nerve Growth Factor and Ovarian Morphology in Rats with Experimentally Induced Polycystic Ovaries". *Biology of Reproduction*. 63: 1497-503.
124. Szulanczyk-Mencel K, Rzasz A y Bielas W. (2010) "Relationships between Ovarian Cystic and Morphological and Hormonal State of Ovarian Cortex in Sows". *Animal Reproduction Science*. 121: 273-278.
125. Tóth I.E, Wiesel O, Boldogkoi Z, Bálint K, Tapasztai Z y Gerendai I. (2007) "Predominance of supraspinal innervation of the left ovary". *Microscopy Research Technique* 70:710-718.

-
-
126. Traish A.M, Kim SWoong, Stankovic M, Goldstein I, y Kim N.N. (2007) "Testosterone increases blood flow and expression of androgen and estrogen receptors in the rat vagina". *Journal of Sexual Medicine*. 4: 609-619.
127. Tresguerres J.A.F; Aguilar B.L.E; Cachofeiro M. V; Cardinali D; Gil L.P; Lahera J.V; Martínez V.J; Mora T.F; Rodríguez R.R; Romano P.M; Tamargo M.J y Zarco G.P. (1999) "Fisiología Humana". 2ª edición. Editorial *Mc Graw Hill*. Madrid España.
128. Trkulja V y Lackovic Z. (2001) "Vagal Influence on Compensatory Ovarian Growth Is Important Only Briefly after Hemicastration". *Experimental Biology. Medicine* Vol. 226 (8): 776-781.
129. Van Voorhis B.J. (1999) "Follicular Development". En: Knobil E, Neill J.D. (Eds.) *Encyclopedia of Reproduction*. Academic Press. San Diego. Vol. 2. pp. 376-389.
130. Venebra M.A, Santiago V.B, Rojas V.C, Carrillo C.P, Cuevas R.E, Pacheco C.P y Camacho P. (2005) Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas.
131. Vieyra E. (2007) "Efecto Agudo de la Sección Unilateral o Bilateral del Nervio Ovárico Superior sobre la Concentración de Hormonas Esteroides". La Rata Prepúber como Modelo de Estudio. *Tesis de Licenciatura*. UNAM, FES Zaragoza.
132. Weiss G.K, Dail W.G, Ratner A. (1982) "Evidence for Direct Neural Control of Ovarian Steroidogenesis in Rats". *Journal Reproduction Fertility*. 65: 507-511.
133. Williams C.L y Stancel G.M. (1996) "Estrógenos y Progestágenos". En: Goodman & Gilman (Eds.) *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9ª edición. Editorial McGraw-Hill•Interamericana. México. Sección XIII. Cap. 57. pp. 1497-1529.

-
-
134. Yao H.C.H y Bahr J. M. (1999) "Ovary, Overview". En: Knobil E, Neill J (Eds.) *Encyclopedia of Reproduction*. Academic Press. USA. 3: 590-597.
135. Yen S.S.C (2001a) "Síndrome del Ovario Poliquístico: Anovulación Crónica Hiperandrogénica". En: Endocrinología de la Reproducción. 4ª Edición. Yen S.S.C, Jaffe R.B, Barbieri R.L. (Eds.). Editorial **Médica Panamericana**. Buenos Aires. Cap. 17: 465-510.
136. Yen S.S.C (2001b) "Hormonas Esteroides: Metabolismo y Mecanismo de Acción". En: Endocrinología de la Reproducción. 4ª Edición. Yen S.S.C, Jaffe R.B, Barbieri R.L. (Eds.) Editorial **Médica Panamericana**. Buenos Aires. Cap. 4: 118-143.
137. Yen S.S.C. (1991) "Chronic Anovulation Caused by Peripheral Endocrine Disorders". En: Yen S.S.C, Jaffe R.B. (Eds.) *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*. Saunders. Philadelphia. Vol 3: 576-630.
138. Zhang X, Zhang L, Huo S, Wang J y Cuis S. (2010) "Neonatal Superior Ovarian Nerve Transection Inhibits Follicle Development by Enhancing Follicular Atresia and Suppressing Granulosa Cell Proliferation in Rats". *Reproduction, Fertility and Development*. 22: 1148-1158.