



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CARRERA DE BIOLOGÍA

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

LABORATORIO DE BIOLOGÍA DEL DESARROLLO

**RESPUESTA OVULATORIA EN ANIMALES CON SECCIÓN
DEL NERVIO VAGO Y ADRENALECTOMÍA CONTRALATERAL
POR LA MAÑANA DE CADA ETAPA DEL CICLO ESTRAL DE
LA RATA ADULTA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

B I Ó L O G A

P R E S E N T A

Mónica Ingrid Gutiérrez Estrada



DIRECTORA DE TESIS:
M. en IBSH Angélica Flores Ramírez

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

CDMX., 14 de febrero de 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

"ZARAGOZA"

DIRECCIÓN

JEFE DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
PRESENTE.

Comunico a usted que la alumna GUTIÉRREZ ESTRADA MÓNICA INGRID, con número de cuenta 106006773, de la carrera de Biología, se le ha fijado el día 14 de febrero de 2016 a las 09:00 hrs., para presentar examen profesional, el cual tendrá lugar en esta Facultad con el siguiente jurado:

PRESIDENTE Dra. MARÍA ESTHER CRUZ BELTRÁN

VOCAL M. en IBSH. ANGÉLICA FLORES RAMÍREZ

SECRETARIO Dra. MARÍA ELENA AYALA ESCOBAR

SUPLENTE Dra. LETICIA MORALES LEDESMA

SUPLENTE Dra. JUANA MONROY MORENO

[Firma]

[Firma]

[Firma]

[Firma]

[Firma]

El título de la tesis que presenta es: **Respuesta ovulatoria en animales con sección del nervio vago y adrenalectomía contralateral por la mañana de cada etapa del ciclo estral de la rata adulta.**

Opción de titulación: Tesis.

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

ATENTAMENTE DE ESTUDIOS
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPIRITU"
Ciudad de México, a 29 de noviembre de 2015

DR. VÍCTOR MANUEL MENDOZA NÚÑEZ
DIRECTOR



DIRECCION

VO. BO.

M. en C. ARMANDO CERVANTES SANDOVAL
JEFE DE CARRERA

RECIBÍ
OFICINA DE EXÁMENES
PROFESIONALES Y DE GRADO

Dedicatoria

A mi mamá, por ser una mujer maravillosa la cual me ha dado la fortaleza de seguir adelante, por estar conmigo en todo momento, por la confianza y amor que me ha demostrado a lo largo de mi vida, por ser un ejemplo a seguir y sobre todo por ser mi apoyo incondicional.

A mi papá, porque has sido un ángel en mi camino, por todos aquellos consejos que me brindaste, por inculcarme el amor y la pasión a todo lo que realice, por todo el apoyo y el gran amor que me brindaste en el tiempo que estuviste a mi lado, porque fuiste una maravillosa persona, por ser mi ejemplo a seguir y porque a pesar de nuestra distancia física sé que siempre estás conmigo.

A mi hermano, por estar siempre a mi lado, por todo el amor y la confianza que me brindas.

A Javo, por brindarme tu tiempo, por cuidarme y consentirme sin esperar nada a cambio, por tu apoyo y amor incondicional, por llevarme a ganar y por ser un ejemplo a seguir.

A mis tíos (Edith, Israel e Ismael), por ser parte importante de mi vida, por brindarme siempre su apoyo y por contar siempre con ustedes.

A mis primos, por todo su amor y alegría que le dan a mi vida, porque siempre tiene la forma de hacerme reír y porque sé que siempre contaré con ustedes.

Los amo con todo mi ser.

Agradecimientos

A la M. en IBSH Angélica Flores Ramírez por la confianza que me otorgó al darme la oportunidad de formar parte de su equipo de trabajo, por la enorme paciencia que tuvo conmigo para poder concluir y hacer de éste un excelente trabajo, por mostrarme la dedicación y amor con la que realiza su trabajo, por ser un grandioso ejemplo a seguir, por todo lo que ha hecho por mí dentro y fuera del laboratorio, por todos los ratos de convivencia y por creer en mí. Gracias por ser una maravillosa persona y un gran ser humano, siempre la llevaré en mi corazón.

A los sinodales Dra. María Esther Cruz Beltrán, Dra. María Elena Ayala Escobar, Dra. Leticia Morales Ledesma y Dra. Juana Monroy Moreno por el tiempo invertido en revisar este trabajo, por sus valiosas aportaciones y comentarios que hicieron de éste un trabajo de calidad y sobre todo gracias por la disponibilidad con la que aclararon todas mis dudas.

A mi equipo de laboratorio Gina, Cintia y Camilo por su constante estímulo y por hacer grata mi estancia en el laboratorio. A Polet y Pedro por su amistad fuera y dentro del laboratorio y por todos los ratos de convivencia.

A mis amigos, por formar parte de mi vida y por apoyarme a seguir a delante con su constante cariño y comprensión.

Resumen

La ovulación es regulada por señales neuroendocrinas que provienen del hipotálamo, la hipófisis y el propio ovario. Se tienen evidencias que muestran que la falta de una o ambas adrenales o de uno o ambos nervios vago por la mañana de cada etapa del ciclo estral resulta en cambios en la ovulación y la ciclicidad que dependen de la adrenal o el nervio vago *in situ*, la hora y la etapa del ciclo estral en la que se realiza el estudio. El nervio vago inerva a los ovarios y a las glándulas adrenales; las que a su vez reciben fibras del vago que pasan a través del ganglio celíaco. Por lo anterior, es posible suponer que haya comunicación nerviosa entre los ovarios y las adrenales a través del nervio vago, que explique los resultados obtenidos en los animales con adrenalectomía o vagotomía sobre la ovulación.

Por ello, el objetivo del presente estudio fue analizar si en la regulación de la ovulación, el nervio vago vincula la información entre los ovarios y las adrenales y si esta vinculación funcional depende de la hora de la mañana y de la etapa del ciclo estral en la que se realiza el estudio. Para ello, se utilizaron ratas cíclicas de la cepa CIIZ-V que a las 7:00, 9:00 u 11:00 h a lo largo del ciclo estral fueron sometidas a vagotomía izquierda seguida de adrenalectomía derecha (Nv-I+Adx-D) o vagotomía derecha seguida de adrenalectomía izquierda (Nv-D+Adx-I). Como grupos de comparación se utilizaron animales con laparotomía ventral, adrenalectomía unilateral o vagotomía unilateral. Los animales fueron sacrificados en el día del estro vaginal y se cuantificó el porcentaje de animales ovulantes (PAO), el número de ovocitos liberados, la masa corporal (g), y la de los ovarios, el útero y la adrenal *in situ* (mg/100 g de masa corporal).

La Nv-I+Adx-D a las 7:00 h en diestro-2 resultó en la disminución del número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo. En contraste, la Nv-D+Adx-I resultó en aumento de este parámetro por el mismo ovario. En estro, ambas cirugías a las 9:00 h resultaron en menor número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo. Los animales con Nv-I+Adx-D a las 11:00 h en estro liberaron menor número de ovocitos por el ovario derecho, mientras que, en proestro aumentó dicho número. La Nv-D+Adx-I resultó en menor PAO por el ovario derecho.

Con base en estos resultados sugerimos que en la regulación del número de ovocitos liberados: el nervio vago derecho a las 7:00 h en la etapa de Diestro-2 es la vía de comunicación entre el ovario izquierdo y la adrenal izquierda, a las 9:00 h en la etapa de estro el nervio vago derecho es la vía de comunicación entre el ovario izquierdo con la adrenal izquierda y el nervio vago izquierdo es la vía de comunicación entre el ovario izquierdo y la adrenal derecha y a las 11:00 h en la etapa de proestro y estro el nervio vago izquierdo es la vía de comunicación entre el ovario derecho y la adrenal derecha. En la regulación del porcentaje de animales ovulantes: a las 11:00 h en la etapa de diestro-1 el nervio vago derecho es la vía de comunicación entre el ovario derecho con la adrenal izquierda. La pérdida de información proporcionada por el nervio vago y las adrenales resulta en cambios de la masa corporal, los ovarios y la adrenal *in situ* que dependen del nervio vago, la adrenal *in situ*, el ovario, la hora y la etapa del ciclo estral analizado.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	
Eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario.....	2
Ovarios	
Histología.....	5
Desarrollo folicular.....	5
La ovulación.....	13
Cuerpo lúteo.....	16
Atresia folicular.....	17
Síntesis de hormonas.....	18
Inervación del ovario.....	21
Participación de las adrenales en la ovulación.....	26
Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal.....	28
Inervación de la glándula adrenal.....	35
Participación del nervio vago en la ovulación.....	43
JUSTIFICACIÓN	45
HIPÓTESIS	45
OBJETIVO GENERAL	45
MATERIALES Y MÉTODOS	46
RESULTADOS	
Animales con sección del nervio vago izquierdo seguida de la adrenalectomía derecha.....	52
Animales con sección del nervio vago derecho seguida de adrenalectomía izquierda.....	63
ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	74
CONCLUSIONES	89
Anexo 1. Ciclo estral	90
Anexo 2. Esteroidogénesis	95
REFERENCIAS	99
PARTICIPACIÓN EN CONGRESOS	110

INTRODUCCIÓN

La ovulación es un proceso fisiológico regulado por el hipotálamo y la hipófisis. Para ello, en el hipotálamo se secreta la Hormona Liberadora de las Gonadotropinas (GnRH), la cual es vertida al sistema portal hipotalámico-hipofisario desde donde es llevada a la parte distal de la adenohipófisis y estimula la secreción de las gonadotropinas: Hormona Estimulante del Folículo (FSH) y Hormona Luteinizante (LH). Éstas son liberadas a la circulación general y actúan sobre los ovarios donde regulan la ovulación ([Arce y Costoya, 2006](#); [Casabiell, 2006](#); [Robin y col., 2012](#); [Thompson y Kaiser, 2014](#)).

[Peppler y Jacobs \(1976 y 1980\)](#) mostraron que las glándulas adrenales también participan en la regulación de la ovulación y resultados de nuestro laboratorio han evidenciado que dicha regulación varía en función de la etapa del ciclo estral y la hora del día en la cual se realiza el estudio ([Martínez, 2015](#); [Silva y col., 2015](#)).

Aunado a ello, se tienen evidencias de que la inervación extrínseca de la gónada modula la acción de las gonadotropinas sobre las funciones ováricas y esta modulación varía en función de la etapa del ciclo estral y la hora del día ([Dominguez y Cruz-morales, 2011](#)). Al respecto, el nervio vago lleva información parasimpática y sensorial ([Ojeda y col., 1996](#); [Dissen y col., 1999](#)), y se ha considerado que éste podría ser una posible vía de comunicación entre los ovarios y las adrenales ya que inerva directamente a ambas glándulas ([Tóth y col., 2008](#)). Por lo anterior, es posible suponer que existe comunicación nerviosa entre dichos órganos a través del nervio vago, que explique los resultados obtenidos en los animales con adrenalectomía o vagotomía sobre la ovulación.

Con base en lo anterior, el objetivo del presente estudio fue analizar si en la regulación de la ovulación, el nervio vago vincula la información entre los ovarios y las adrenales y si esta vinculación funcional depende de la hora de la mañana y de la etapa del ciclo estral en la que se realiza el estudio.

MARCO TEÓRICO

EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-OVARIO

Los ovarios son órganos pares situados en la región sub-lumbar, en la cavidad abdominal en posición dorsal al tubo digestivo, suspendidos en la pared del cuerpo por el mesovario y a la pared pélvica por el ligamento suspensorio (**Figura 1**); lugar por donde transitan los vasos y nervios ováricos (Ross y Pawlina, 2007).

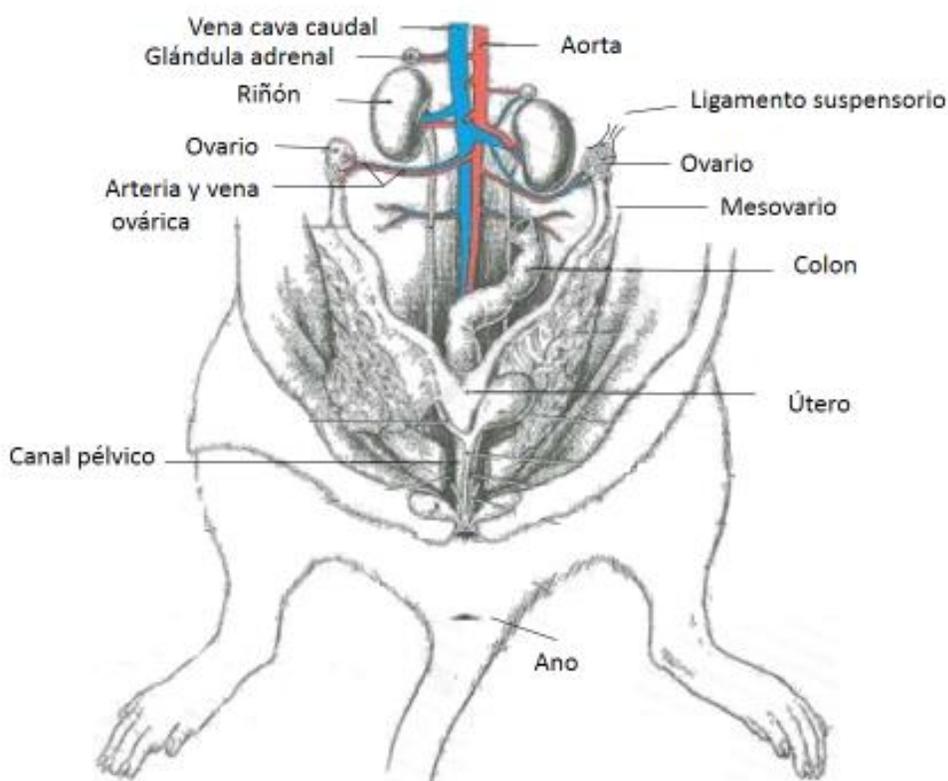


Figura 1. Estructura y ubicación del aparato genital femenino de una rata (modificada de Walker y Homberger, 1997).

Los ovarios liberan gametos (óvulos) y secretan hormonas esteroides (progesterona, testosterona y estradiol) y proteicas (inhibina, activina y folistatina). Dichas funciones son reguladas por la GnRH; secretada por el hipotálamo, y por las gonadotropinas secretadas en la adenohipófisis (Domínguez y col., 1991; Tresguerres, 1995).

La GnRH es un decapeptido (pGlu-His-TrpSer-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂) codificado por un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 8 (Prieto-Gómez y Vázquez-Paniagua, 2002).

Los somas de las neuronas que sintetizan GnRH se localizan a lo largo de un eje anteroposterior que inicia desde los bulbos olfatorios, el núcleo septal medial, el área rostral preóptica hasta el área hipotalámica anterior (AHA) (Herbison, 2015).

La GnRH es liberada por exocitosis en la eminencia media y a través del sistema portal hipotalámico-hipofisiario llega a la parte distal de la adenohipófisis. Se fija a su receptor de alta afinidad localizado en la superficie de las células gonadotropas que constituyen del 5 al 15% de las células adenohipofisarias. Este receptor pertenece a la familia de los receptores de membrana con siete dominios acoplados a las proteínas G (Halvorson y Chin, 2001; Robin y col., 2012; Thompson y Kaiser, 2014).

La unión de la GnRH con su receptor de membrana activa la vía de transducción del inositol trifosfato 3 (IP₃)-calcio que induce la secreción de las gonadotropinas, por exocitosis, a la circulación general (**Figura 2**) (Robin y col., 2012; Thompson y Kaiser, 2014). En los ovarios, la FSH estimula la proliferación de las células de la granulosa que resulta en el crecimiento folicular, la síntesis de aromatasa que resulta en la secreción de estrógenos, y el número de receptores a LH en las células de la granulosa. La LH induce la luteinización del folículo, la ruptura folicular, la ovulación y la secreción de andrógenos y progesterona en las células intersticiales de la teca (Botella, 1995b; Domínguez y Cruz-Morales, 2011).

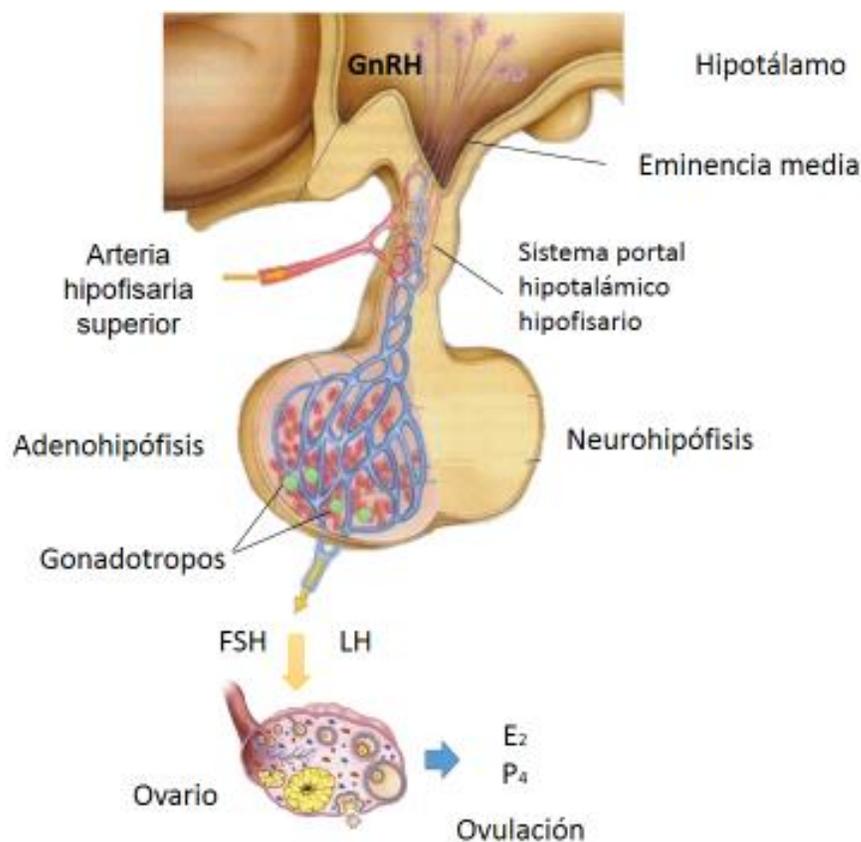


Figura 2. Eje hipotálamo-hipófisis-gónada. El hipotálamo secreta la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH), la que estimula que las células gonadotropas liberen la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Ambas gonadotropinas estimulan la ovulación y la secreción de estrógenos (E₂) y progesterona (P₄) (modificada de Connors y Paradison, 2008).

La frecuencia y amplitud de los pulsos de secreción de la GnRH regulan los patrones de secreción de las gonadotropinas. La secreción de LH preferencialmente se lleva a cabo con frecuencias de secreción rápidas de GnRH, mientras que las frecuencias de secreción lentas dan lugar a una mayor liberación de FSH (Palermo, 2007; Thompson y Kaiser, 2014).

Las gonadotropinas tienen un peso molecular de aproximadamente 30,000 Da y están formadas por una subunidad α , común a las dos hormonas, y una subunidad β específica; la cual le confiere a cada hormona su especificidad inmunológica y biológica (Palermo, 2007; Robin y col., 2012).

Ambas gonadotropinas cumplen un papel relevante en el control neuroendocrino del ciclo estral (**Anexo 1**) (Callejas, 2001).

OVARIOS

Histología de ovario

La superficie del ovario está cubierta por una capa de epitelio simple formado por células cúbicas, que en algunas partes son casi planas, denominado epitelio germinativo (epitelio superficial) (**Figura 3**) (Espey y Richards, 2006; Ross y Pawlina, 2007).

Por debajo del epitelio germinativo se localiza la túnica albugínea, de color blanquecino, que forma una capa externa de protección al ovario que se compone casi en su totalidad de fibroblastos y fibras de colágeno (Espey y Richards, 2006).

El ovario está formado por una corteza y una médula; sin una clara delimitación entre ambas. La médula se encuentra situada en el centro del ovario y contiene tejido conjuntivo laxo, vasos sanguíneos, vasos linfáticos y nervios. La corteza está ubicada en la parte periférica del ovario, rodeando a la médula, y contiene los folículos ováricos incluidos en un tejido conjuntivo y a los cuerpos lúteos. En el estroma que rodea los folículos hay células musculares lisas dispersas (**Figura 3**) (Ross y Pawlina, 2007):

Desarrollo folicular

El folículo ovárico es la unidad anatómico-funcional del ovario, a partir del cual se originan los tres compartimientos funcionales del órgano: el folicular, el luteal y el intersticial (Domínguez y col., 1991).

El folículo está formado por el ovocito I, una membrana basal que aísla a las células de la granulosa del resto de los componentes del ovario y las células tecales; estas últimas conforman la denominada teca interna. Además, está rodeado por un complejo de fibras colágenas, células del tejido conectivo,

sustancia fundamental y fibras musculares lisas todo lo que recibe el nombre de teca externa (Domínguez y col., 1991).

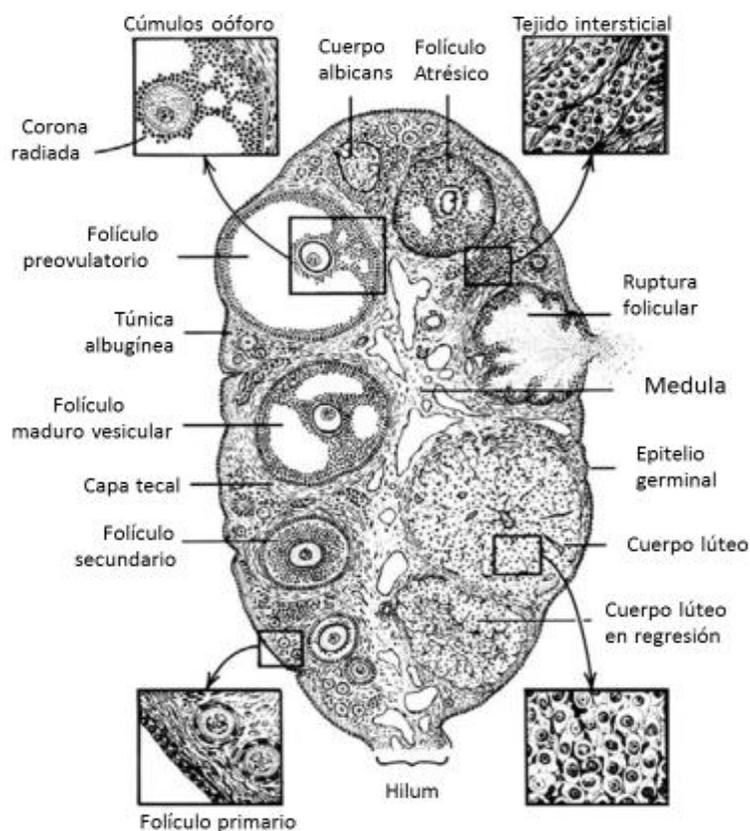


Figura 3. Etapas del desarrollo del folículo ovárico, la ovulación, la formación del cuerpo lúteo y la regresión del mismo (Freeman, 2006).

Los ovocitos se originan a partir de las células germinales primordiales en el endodermo y su desarrollo depende inicialmente de señales derivadas tanto del ectodermo extraembrionario como del endodermo visceral (Sánchez y Smitz, 2012). La gran mayoría de los ovocitos entran en meiosis durante la vida embrionaria, y al nacer, algunos ovocitos están en las etapas transitorias de la profase (paquiteno y diploteno temprano), mientras que otros han entrado a diploteno tardío y ahí permanecerán hasta que la meiosis sea reanudada de nuevo poco antes de la ovulación (Rajkovic y col., 2006).

La foliculogénesis es la secuencia de desarrollo folicular que resulta en el crecimiento y diferenciación del ovocito y las células somáticas asociadas (Rajkovic y col., 2006). Se inicia con el reclutamiento del folículo primordial al grupo de folículos en crecimiento y finaliza con la ovulación o bien con la desaparición del folículo por atresia (Casabiell, 2006).

La clasificación de los folículos más utilizada se basa en el tamaño de los ovocitos (cuyo tamaño varía entre 20 y 70 μm), el número de células de la granulosa y la morfología folicular. Con base en ella, se clasifican en: 1) folículo primordial, 2) primario, 3) secundario, 4) antral y 5) preovulatorio (Figura 4) (Domínguez y col., 1991; Rajkovic y col., 2006).

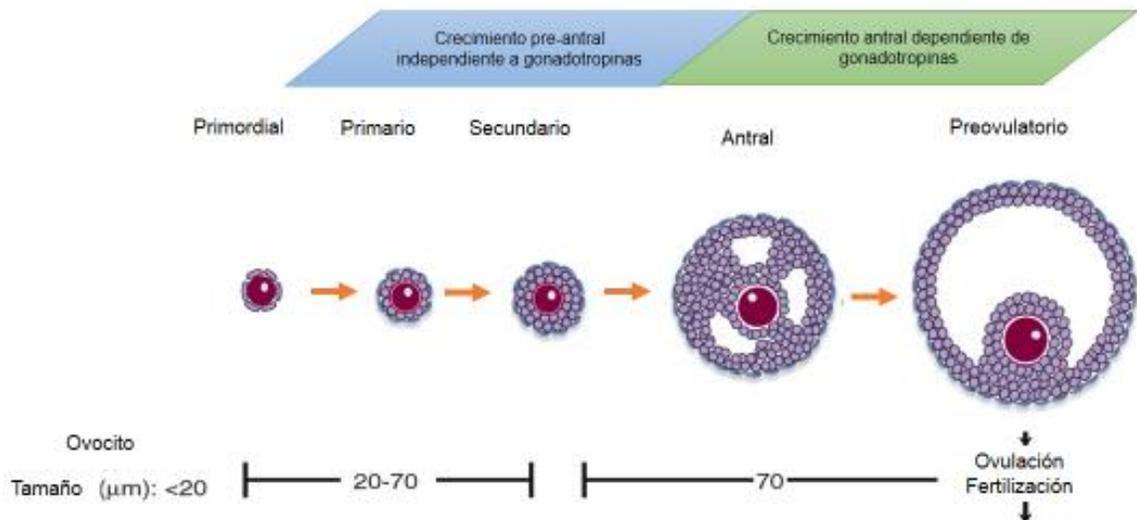


Figura 4. Clasificación de los folículos de ratón. Antes de que se forme el antro, el crecimiento del folículo es independiente de las gonadotropinas de la adenohipófisis (modificada de Rajkovic y col., 2006; Sánchez y Smitz, 2012).

El crecimiento del folículo antes y durante la fase preantral es independiente de las gonadotropinas (Taymor, 1996). Malamed y colaboradores (1992), proporcionaron evidencias de que las señales neurales influyen en el inicio de la foliculogénesis y la adquisición de la capacidad de respuesta del folículo a las gonadotropinas.

El **folículo primordial** contiene un ovocito primario, de 20 μm , en estado de arresto meiótico. Tiene una sola capa de células de la granulosa pre-escamosas planas (o foliculares) que rodean al ovocito y la superficie externa de las células se encuentra rodeada por una lámina basal que aísla al folículo del resto del tejido ovárico; sin acceso directo al sistema vascular (**Figura 5**) (Casabiell, 2006; Rajkovic y col., 2006; Ross y Pawlina, 2007).

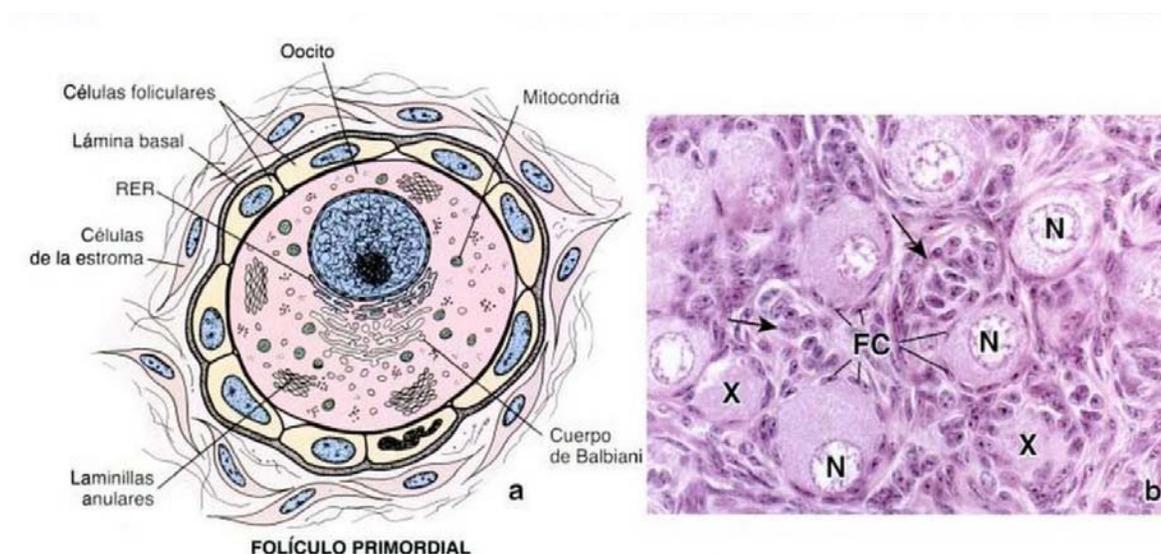


Figura 5. a) Dibujo esquemático de un folículo primordial que muestra a un ovocito detenido en la profase de la primera división meiótica. El ovocito está rodeado por una capa simple de células foliculares aplanadas y la superficie externa de estas células está separada del tejido conjuntivo por una membrana basal. b) Micrografía de folículos primordiales donde se ven los ovocitos rodeados por una capa simple de las células foliculares aplanadas (FC), el núcleo del ovocito (N). Se señalan dos ovocitos (→) en los que el núcleo no ha quedado incluido en el plano de corte (X). De modo similar, se indican dos folículos que se cortaron tangencialmente y por eso solo se ven las células foliculares ya que el ovocito, que ha quedado en otro plano b (→) (640x) (Ross y Pawlina, 2007).

Las células de la granulosa en el **folículo primario** adoptan una morfología cúbica y adquieren potencial mitótico. El ovocito crece más allá de las 20 μm y se expresan nuevas proteínas, como ZP1/ZP2/ZP3, que forman la zona pelúcida (**Figura 6**) (Casabell, 2006; Rajkovic y col., 2006).

La zona pelúcida es una matriz extracelular que rodea al ovocito y al embrión mamífero en estadios tempranos del desarrollo. Durante la fecundación establece el contacto especie-específico de las células espermáticas, la unión de los espermatozoides capacitados y la inducción de la reacción acrosómica (Sinowatz y col., 2001).

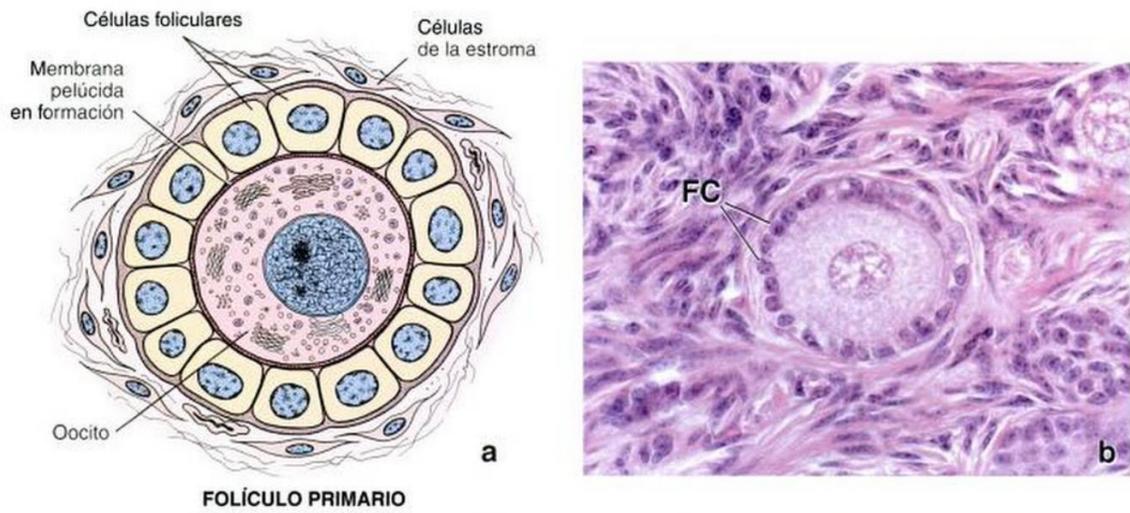


Figura 6. a) Dibujo esquemático de un folículo primario en el inicio de su desarrollo. Se observa la formación de la zona pelúcida entre el ovocito y las células foliculares cúbicas que rodean al ovocito en crecimiento. b) Micrografía de un folículo primario donde se observa la capa bien definida de las células foliculares (FC) alrededor del ovocito (640x) (Ross y Pawlina, 2007).

Durante la fase de **folículo secundario** se produce estratificación de las células de la granulosa y la diferenciación de las células del estroma ovárico en una capa de células que se diferencia en teca interna y teca externa (**Figura 7**) (Casabiell, 2006; Rajkovic y col., 2006). La teca interna es una capa delgada de células secretoras de esteroides que se suministran nutrientes y oxígeno por numerosos capilares grandes que reciben colectivamente; la mayor parte de la sangre desde el suministro arterial del ovario. En el citoplasma de estas células hay gotas de lípidos, numerosas mitocondrias y redes de Golgi que se distribuyen a lo largo del retículo endoplásmico (Espey y Richards, 2006). La teca externa

es una capa de tejido conectivo de colágeno que está formada de células fusiformes u ovals; semejantes a las células que componen el estroma ovárico (González-Merlo y col., 2006; Espey y Richards, 2006).

Las células de la granulosa comienzan a formar receptores a FSH durante la fase de crecimiento independiente de las gonadotropinas. Cuando ya disponen de suficientes receptores a FSH, pasan a la fase de dependencia gonadotrópica y se acelera la multiplicación celular (Clavero, 1995).

La FSH estimula la formación de receptores a LH, tanto en las células de la granulosa como en las de la incipiente teca. Los estrógenos actúan de manera sinérgica con la FSH ya que aumentan la capacidad de respuesta de los folículos a las gonadotropinas al inducir la proliferación de las células de la granulosa y aumentar los receptores a FSH (Domínguez y col., 1991; Taymor, 1996).

El reclutamiento de los folículos que desencadenan el inicio de la primera onda de crecimiento folicular es estimulado por el segundo pico de secreción de la FSH que ocurre después de la ovulación en la madrugada de la etapa de estro (Domínguez y col., 1991; Freeman, 2006).

Una vez que las células de la granulosa forman siete u ocho capas alrededor del ovocito comienza a observarse entre las células de la granulosa la presencia de líquido folicular formando los llamados cuerpos de Call-Exner (**Figura 7**) (Domínguez y col., 1991).

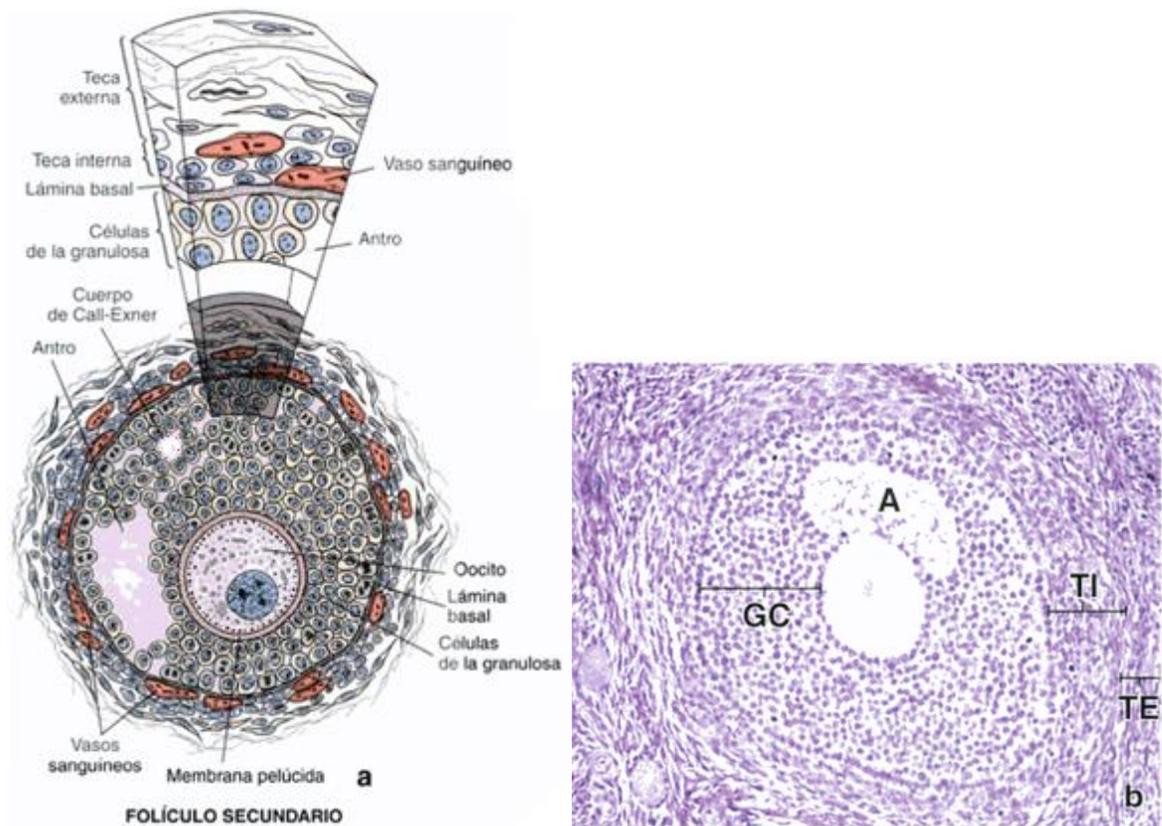


Figura 7. a) Dibujo esquemático de un folículo secundario que muestra la acumulación multiestratificada de células de la granulosa y los cuerpos de Call-Exner. b) Micrografía de un folículo secundario en el que se observa que dentro de la capa de células de la granulosa (GC) es visible el antro (A) lleno de líquido folicular. Por fuera de la lámina basal pueden verse múltiples estratos de células de la teca interna (TI) y de la teca externa (TE) (Ross y Pawlina, 2007).

El **folículo antral** se caracteriza por la aparición de una cavidad (antro folicular) y el ovocito alcanza su diámetro final de aproximadamente 70 μm . La cavidad folicular se forma a partir de la acumulación del líquido folicular, el cual aumenta de tamaño con el desarrollo del folículo (**Figura 8**). En el licor folicular se encuentran proteínas, polipéptidos, FSH, LH, prolactina, estrógenos, progesterona, gonadocrininas y noradrenalina cuyas concentraciones varían durante el ciclo estral. Se origina por la extravasación de componentes plasmáticos y por secreción de las células foliculares (productos de secreción aportados por el ovocito y por las células de la granulosa) (Domínguez y col., 1991; Casabiell, 2006; Rajkovic y col., 2006).

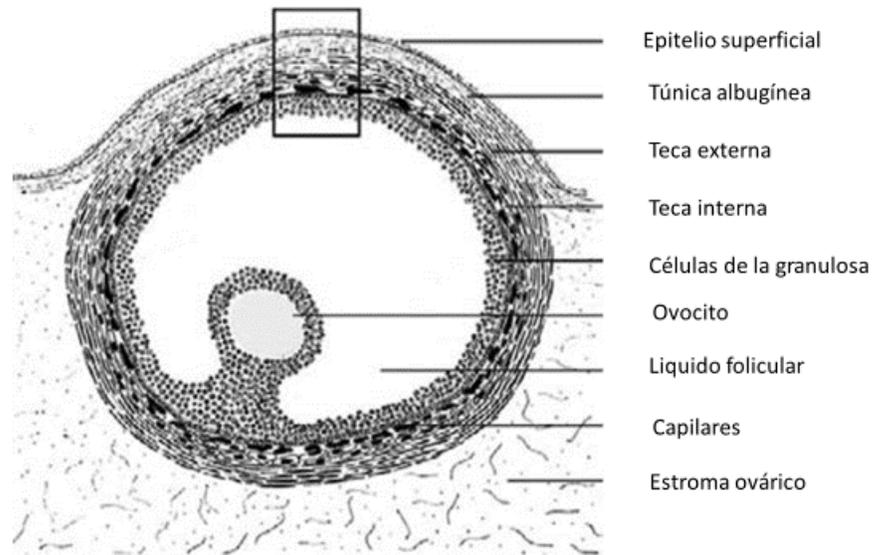


Figura 8. Morfología de un folículo antral. El rectángulo en el ápice del folículo indica la región donde la ruptura suele ocurrir (Lawrence y JoAnne, 2006).

La formación de la cavidad antral divide a las células de la granulosa en dos poblaciones, mural y cúmulo. Las células de la granulosa que se encuentran en contacto con la membrana basal se llaman células murales, mientras que aquellas que rodean al ovocito en el folículo antral se llaman células cumulares. Éstas forman el denominado *cumulus oophorus*, el cual es expulsado junto con el ovocito en el momento de la ovulación. Entre el ovocito y las células de la granulosa del *cumulus oophorus* existen numerosos desmosomas y nexos (Rajkovic y col., 2006).

El folículo llega al estado preovulatorio cuando ha alcanzado su máximo diámetro (1 mm) y se encuentra capacitado para responder al estímulo de la LH que induce la ovulación (Flores-Pérez y col., 2005; Fábregues y Balasch, 2009).

La ovulación

La ovulación es un proceso inflamatorio que requiere la desintegración física de tejido sano en la superficie del ovario cuando el ovocito ha alcanzado el grado de diferenciación adecuado (Lawrence y JoAnne, 2006).

Justo antes de la ovulación, el folículo se vasculariza intensamente, la pared folicular protruye y se produce su rotura debido a la acción de enzimas proteolíticas (colagenasa y plasmina) y prostaglandinas (Casanueva y Vázquez, 1995).

Durante la última etapa de crecimiento y la diferenciación folicular se produce la desaparición de los desmosomas presentes en las células de la granulosa y teca, así como de la degradación de las fibras de colágena, provocada por la fibrinolisis sintetizada por las células de la granulosa. Esta enzima es activada por el plasminógeno, producto de las células de la granulosa. La desaparición de los desmosomas y los nexos entre las células de la granulosa son consecuencia de la disminución de la concentración de estrógenos en el licor folicular, ya que después del “pico” de LH, la capacidad de síntesis de estrógenos por las células de la granulosa disminuye rápidamente, mientras que aumenta la de progesterona (Domínguez y col., 1991).

El activador del plasminógeno, una enzima proteolítica, se localiza en concentraciones crecientes en las paredes foliculares ováricas de ratas justo antes de la ovulación. Éste estimula la conversión del plasminógeno que compone el líquido en la enzima proteolítica activa, la plasmina. Se conoce, que ésta activa la colagenasa, presumiblemente obligatoria en la disolución de la membrana basal y el estroma folicular durante la ovulación. Entonces, la conversión de plasminógeno en plasmina mediada por el activador del plasminógeno puede contribuir a la digestión proteolítica de la pared folicular, lo cual es un prerrequisito para la ruptura folicular. También se considera que el activador del plasminógeno puede estar envuelto en la disrupción de las uniones gap y el cúmulo celular circundante (Figura 9) (Yeh y Adashi, 2001).

La estimulación de la síntesis del plasminógeno por la LH parece estar mediada por las prostaglandinas, mientras que la secreción del plasminógeno es estimulada por las gonadotropinas y la GnRH (**Figura 9**). (Domínguez y col., 1991; Brann y col., 1995).

La LH aumenta la concentración de prostaglandina sintetasa y la concentración de dos tipos de prostaglandinas: PGE-2 y de PGF-2 (**Figura 9**). Las dos prostaglandinas poseen una acción diferente y complementaria sobre la ovulación. La E-2 actúa sobre el tejido conjuntivo de la teca provocando una colagenólisis que facilitaría, en relación con el activador de plasminógeno, la rotura del folículo. Por otro lado, la oxitocina y la F-2 participan en la contracción de las células de músculo liso que rodea al folículo, ayudando de este modo a la extrusión de la masa de células cúmulos-ovocito (Fritz y Speroff, 2011).

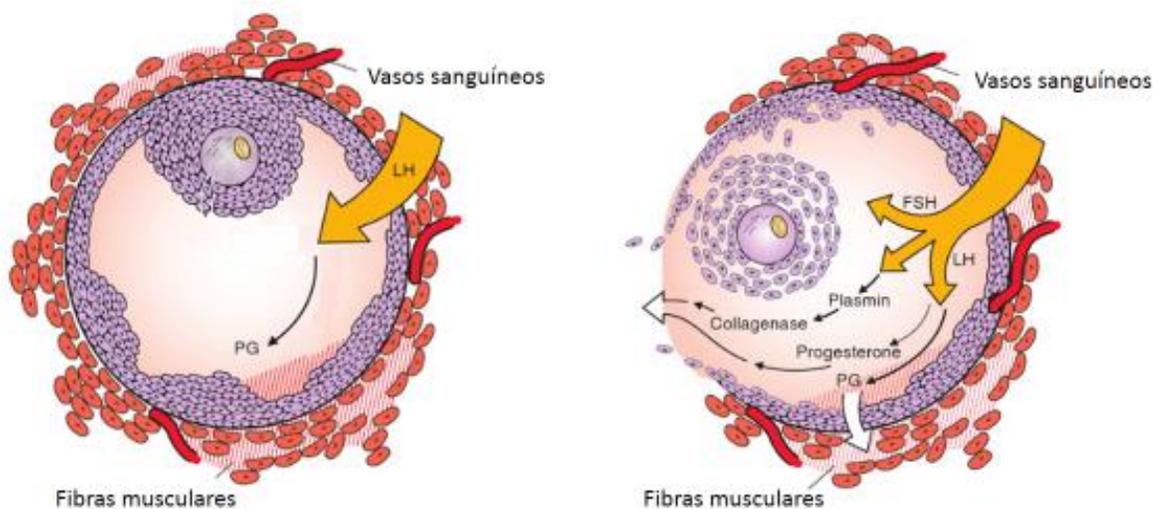


Figura 9. La producción de prostaglandinas se debe a un aumento de la hormona luteinizante (LH). La producción del plasminógeno activador por las células de la granulosa incrementa por la LH y la hormona estimulante del folículo (FSH) (Fritz y Speroff, 2011).

En los últimos minutos de la ruptura, en la parte más apical, aparece una pequeña mancha avascular sobre dicha prominencia: el estigma. Su formación se inicia una vez que el “pico” preovulatorio de LH estimula la producción de progesterona y prostaglandinas en el folículo preovulatorio. El folículo se rompe minutos después de la formación del estigma (**Figura 10**) (Espey y Richards, 2006; Casabiell, 2006; Moore y Dalley, 2007).

En la zona del estigma se hace más patente el edema ovárico, la hiperemia y la hipervascularización. La hiperemia es iniciada por la histamina y continuada por la PGE-2. Ambos agentes causan vasodilatación y aumenta la permeabilidad vascular. El pico de LH desencadena la liberación masiva de gránulos de histamina, procedentes de las células plasmáticas que rodean al folículo, y ésta aumenta la contractibilidad de las células mioepiteliales que van a facilitar la expulsión del ovocito (Escudero, 1995; Yeh y Adashi, 2001).

El edema y la liberación de varios compuestos farmacológicamente activos como las prostaglandinas, la histamina, la vasopresina y el plasminógeno activador constituyen el punto de partida de diversas reacciones que convergen en la síntesis local de metaloproteinasas de matriz, una familia de enzimas que degradan componentes de la matriz extracelular (Carlson, 2009).



Figura 10. Momento de la ovulación en la rata. La flecha señala un ovocito fuera del folículo envuelto en su corona radiada (Botella, 1995c).

En la tarde del proestro (entre las 14:00 - 15:00 h), las concentraciones de LH y FSH (simultáneamente) comienzan a aumentar rápidamente y alcanzan las concentraciones máximas de las 17:00 a 19:00 h de esa noche. El rápido "aumento" en la concentración de la LH induce la ruptura folicular y la ovulación que se produce entre las 3:00 y las 5:00 h en la etapa de estro (Freeman, 2006). En el ovocito se completa la meiosis I, se emite el primer cuerpo polar y avanza a la etapa de metafase de la meiosis II; donde se detiene de nuevo hasta la fertilización (Rajkovic y col., 2006).

Cuerpo lúteo

Una vez liberado el óvulo, el antro se colapsa, la lámina basal que separa las capas de la granulosa y teca del folículo se desintegra originando una pequeña hemorragia en la cavidad producida por la ruptura de los vasos sanguíneos de las células de la teca. El llamado cuerpo hemorrágico actúa de sostén para las células de la granulosa y de la teca durante su transformación en células lúteas (**Figura 11**) (Barioglio, 2001; Espey y Richards, 2006; Stouffer, 2006).

La luteinización se compone de dos procesos principales: (a) la proliferación, hipertrofia y diferenciación de las células esteroideogénicas del folículo preovulatorio a células lúteas que conforman el cuerpo lúteo; y (b) el crecimiento rápido de los vasos sanguíneos; angiogénesis (Stouffer, 2006).

La luteinización de las células de la granulosa incrementan la formación de adenosín monofosfato cíclico (AMPc), por lo cual se aumenta la síntesis de progesterona sólo unas pocas horas después de que ha iniciado la ovulación y dejan de secretar estrógenos (González-Merlo y González, 2006).

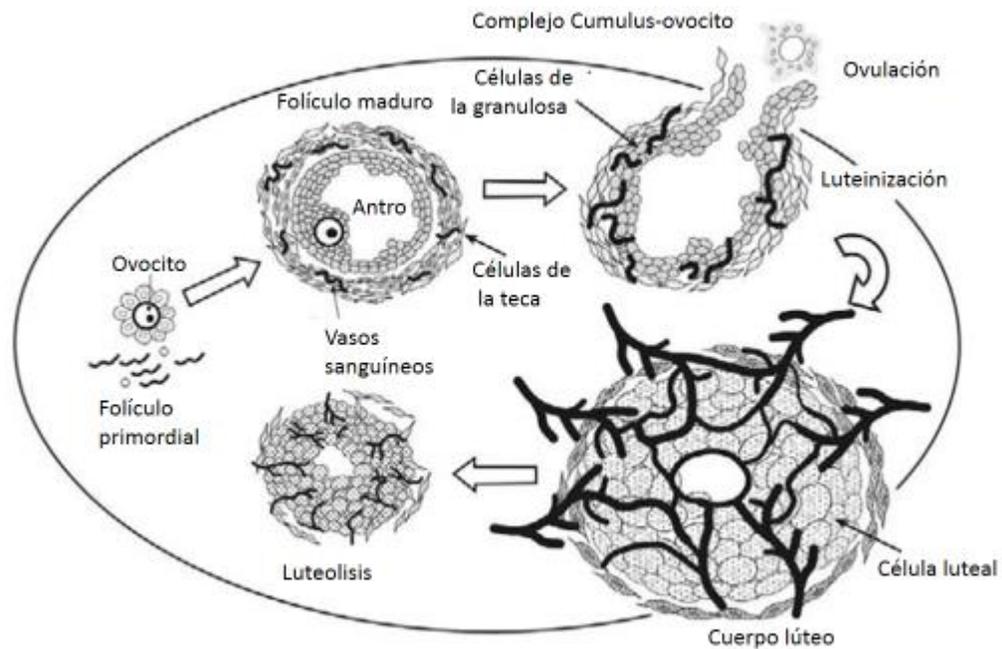


Figura 11. Esquema del desarrollo del cuerpo lúteo a partir del folículo maduro (modificada de Stouffer, 2006).

Atresia folicular

La atresia folicular es un proceso normal por el cual se eliminan del ovario todos aquellos folículos que, habiendo iniciado el su crecimiento y diferenciación, no ovulan (**Figura 12**). Se presenta en cualquier etapa del desarrollo folicular y su incidencia está directamente relacionada con el tamaño de los folículos; los más grandes (folículos antrales) presentan un índice proliferativo mayor que hace a sus células más susceptibles a la muerte por apoptosis y por lo tanto a la atresia (Domínguez y col., 1991; Rosales y Guzmán, 2008). La apoptosis es un modelo de muerte celular no tóxica que elimina células aisladas de los tejidos sin desencadenar una respuesta inflamatoria (Yeh y Adashi, 2001).

El inicio de la atresia parece estar determinado por alteraciones del ovocito, el cual pierde su capacidad para mantener el control metabólico del folículo. Las células de la granulosa pierden gradualmente los receptores a las gonadotropinas, lo que se traduce en la disminución de la capacidad de aromatización de los

andrógenos. La pérdida de la capacidad de síntesis de estrógenos también se acompaña de disminución de la capacidad de síntesis de andrógenos por las células de la teca (Domínguez y col., 1991).

En los folículos atrésicos se observan algunos cambios morfológicos e histológicos como son: núcleos picnóticos y fragmentación nuclear en las células de la granulosa, desprendimiento de las células de la granulosa por la pérdida de la matriz intercelular, desprendimiento del complejo *cumulus-oophorus-ovocito* y en algunos casos hipertrofia de las células de la teca (Rosales y Guzmán, 2008).

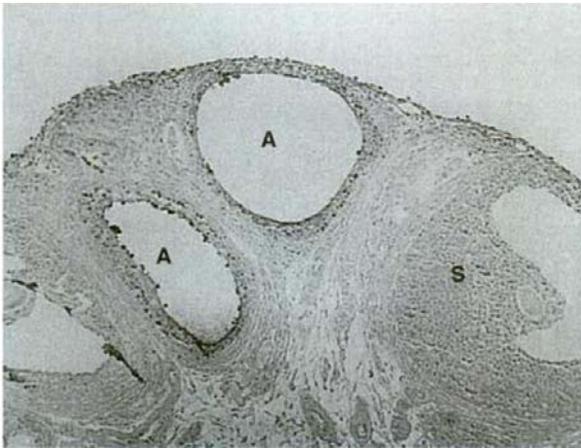


Figura 12. Fotomicrografía de una sección de ovario de rata durante la atresia. S: folículo sano, A: folículo atrésico (Yeh y Adashi, 2001).

Síntesis de Hormonas

La gónada femenina regula sus funciones mediante la secreción de las hormonas esteroideas y peptídicas las cuales inducen retroalimentación inhibitoria en el hipotálamo, la hipófisis o ambas (Botella, 1995c).

Los sitios de producción de esteroideas en el ovario son: las células de la granulosa, la teca interna, las células intersticiales del estroma y las células del cuerpo lúteo, que poseen el sistema enzimático requerido para la síntesis de hormonas esteroideas (**Anexo 2**) (González-Merlo y González, 2006b; Tresguerres y Castillo, 2010).

La LH se fija a sus receptores en las células de la teca y eso favorece el aumento en el AMPc (Domínguez, 1991), ya que es el principal mediador intracelular de la LH en la biosíntesis de esteroides (González-Merlo y González, 2006).

Las hormonas peptídicas liberadas por los ovarios (inhibina, activina y folistatina) actúan en la adenohipófisis y forman parte de los mecanismos neuroendócrinos que regulan la secreción de las gonadotropinas (Botella, 1995c).

La inhibina es una glucoproteína heterodímera constituida por las cadenas α y β unidas por puentes disulfuro. Forma parte de la superfamilia de los factores transformadores de crecimiento (TGF- β ; del inglés transforming growth factors β) (Peñarrubia y col., 2008). En el ovario es sintetizada por las células de la granulosa y su producción es estimulada por las gonadotropinas (Domínguez y col., 1991). Las dos clases de inhibinas, la A y la B, tienen la misma subunidad α , pero difieren en la β (González-Merlo y col., 2006).

A partir del desarrollo de ensayos inmunoenzimáticos específicos para la inhibina A y B, se ha podido mostrar que el patrón de secreción para las dos hormonas es distinto a lo largo del ciclo (Peñarrubia y col., 2008). La inhibina A presenta bajas concentraciones durante la fase folicular, aumenta durante la ovulación y es máxima durante la mitad de la fase luteal, mientras que la inhibina B, producida en los folículos antrales, es la forma de inhibina característica de la fase folicular (Ibañez y Potau, 2007).

La inhibina disminuye la liberación de FSH (**Figura 13**) (Yeh y Adashi, 2001). El aumento de las gonadotropinas (principalmente la FSH) estimula la formación de esta hormona. La inhibina también favorece la producción de andrógenos por las células tecales y es un inhibidor de la proliferación celular ovárica (Botella, 1995b; González-Merlo y col., 2006; Palermo, 2007).

La activina pertenece al grupo de TGF- β . Está constituida por un homodímero de cadenas β de la inhibina. Esta sustancia estimula la síntesis y

liberación de las gonadotropinas (**Figura 13**). Al inicio de la fase folicular temprana se incrementa el número de los receptores a la FSH y la producción de inhibina, mientras que al final inhibe la producción de progesterona y estradiol. Por otro lado, disminuye la apoptosis de las células de la granulosa en el folículo antral (Botella, 1995b; González-Merlo y col., 2006; Palermo, 2007; Tresguerres y Castillo, 2010).

La activina tiene una acción paracrina sobre el ovario ya que actúa directamente sobre las células de la granulosa debido a que induce su luteinización (Botella, 1995a).

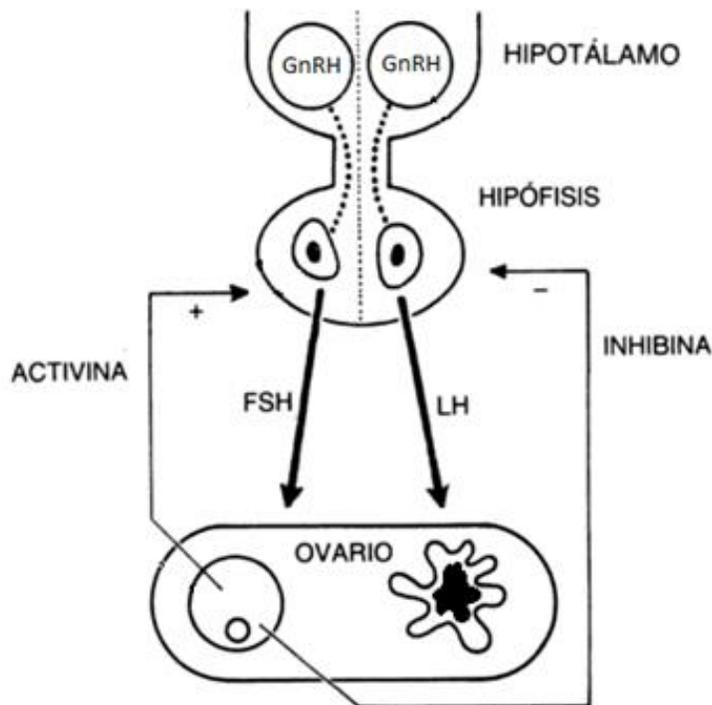


Figura 13. Esquema de la acción de la activina y de la inhibina, liberada de los ovarios, en la adenohipófisis. GnRH: hormona liberadora de las gonadotropinas, FSH: hormona estimulante del folículo, LH: hormona luteinizante, (+): estimula, (-): inhibe (Botella, 1995a).

La folistatina es un polipéptido altamente glucosilado. Suprime la expresión del gen que codifica para la cadena β de la FSH (FSH- β), pero con una potencia de aproximadamente un tercio de la inhibina (Botella, 1995b; Halvorson y Chin., 2001). La folistatina tiene gran afinidad para unirse a los receptores de la activina y puede así antagonizar sus acciones; entre ellas la síntesis y liberación de FSH. También puede unirse, aunque con menos afinidad a los receptores de la inhibina (González-Merlo y col., 2006).

Los diferentes mecanismos funcionales que ocurren en el ovario a través de las gonadotropinas también son regulados por la información nerviosa que recibe la gónada.

INERVACIÓN DEL OVARIO

La inervación extrínseca del ovario es proporcionada por los nervios simpáticos, así como por nervios parasimpáticos y sensoriales (**Figura 14**) (Ojeda y col., 1996).

Las fibras simpáticas que llegan al ovario lo hacen a través del nervio del plexo ovárico (NPO), que se extiende a lo largo de la arteria ovárica y del nervio ovárico superior (NOS) que se encuentra asociado al ligamento suspensorio que se inserta al ovario, el oviducto y el útero (Dissen y Ojeda, 1999).

La inervación simpática del ovario tiene fibras que contienen noradrenalina (NA), neuropéptido Y (NPY) y péptido intestinal vasoactivo (VIP), mientras que la inervación sensorial contiene fibras con sustancia P (SP) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (Ojeda y col., 1996; Dissen y Ojeda, 1999).

La información parasimpática y sensorial que llega al ovario es aportada por el nervio vago (**Figura 14**), el cual contiene acetilcolina y péptidos como somatostatina, SP, gastrina, VIP y CGRP (Gilbert y col., 1980; Ojeda y col., 1996; Yuan y Silberstein, 2016).

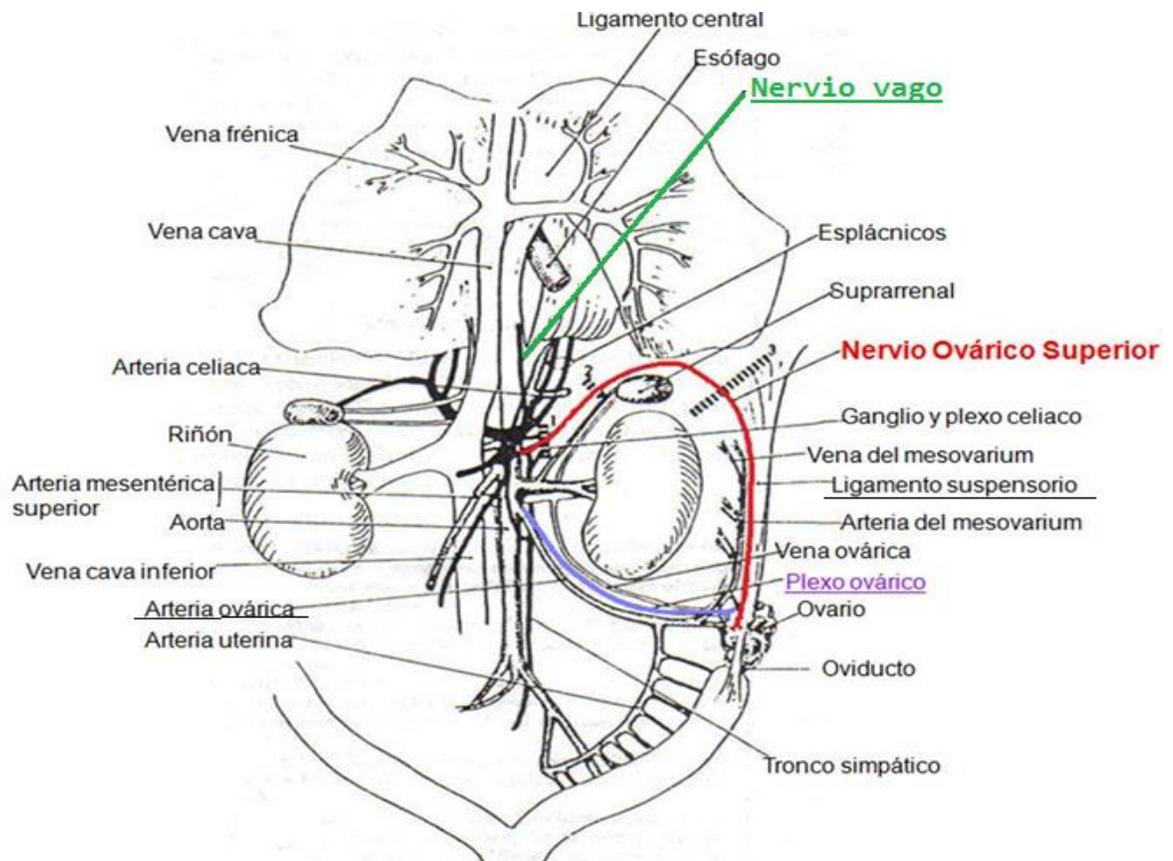


Figura 14. Inervación extrínseca del ovario a través del nervio ovárico superior, el nervio del plexo ovárico y el nervio vago (Lawrence y Burden, 1980).

La inervación sensorial del ovario deriva del ganglio nodoso y del ganglio de la raíz dorsal localizado alrededor del segmento torácico caudal (T9-T11) y del segmento craneal del cordón espinal (L2-L4) (Ojeda y col., 1996; Dissen y Ojeda, 1999). Las fibras parasimpáticas derivan del nervio vago y regulan la actividad tono vasomotora y la actividad secretora del ovario (Gerendai y col., 2002).

Mediante el rastreo viral retrógrado y anterógrado se ha observado que existe un vínculo entre el útero y el cervix con el sistema nervioso central (SNC) a través de la información que se transmite por el nervio vago (Figura 15) (Collins y col., 1999). Trabajos más recientes han mostrado que el ovario forma parte del recorrido natural del nervio vago (Gerendai y col., 2000).

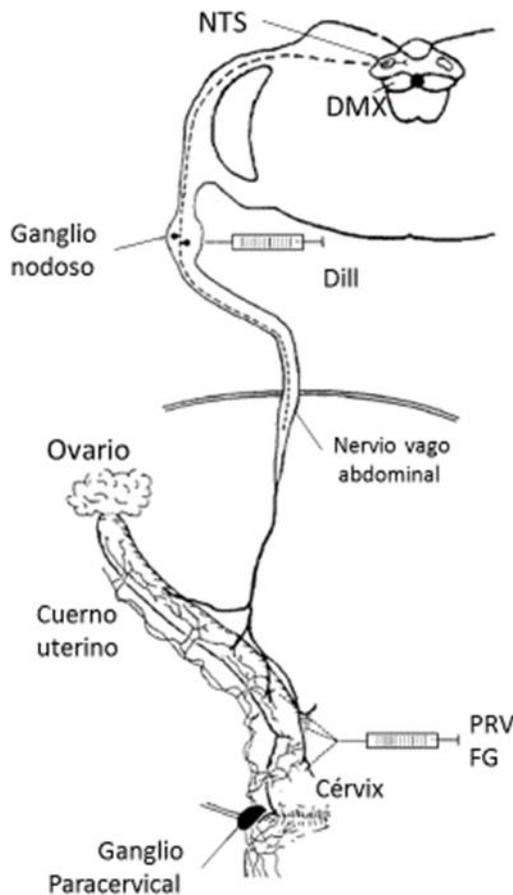


Figura 15. Esquema en el que se representa el tronco cerebral, el ganglio nodoso y el curso postulado del nervio vago a los cuernos uterinos y cérvix. Los sitios de inyección se identifican por las jeringas: el trazador anterógrado Dil se inyectó en el ganglio nodoso, mientras que para el axonal retrógrado se inyectaron trazadores Fluorogold (FG) y el virus de la pseudorrabia (PRV) en múltiples sitios en el cérvix y los cuernos uterinos. NTS: núcleo del tracto solitario, DMX: núcleo motor dorsal del nervio vago (Collins y col., 1999).

El nervio vago es un nervio mixto (motor y sensitivo) cuyas fibras se originan en tres núcleos celulares localizados en el bulbo raquídeo: 1) el núcleo motor principal (ambiguo), 2) el núcleo parasimpático (motor dorsal del vago) y 3) el núcleo sensitivo (del tracto solitario) (**Figura 16**) (Cruz, 1995).

El nervio vago emerge del bulbo raquídeo del tronco encefálico dorsal a la oliva. Las fibras del nervio vago abandonan la superficie del bulbo raquídeo y se unen en un solo nervio, que abandona el cráneo a través del foramen yugular (Wilson-Pauwels y col., 2003).

En el interior del agujero yugular, o inmediatamente por afuera del mismo, se encuentran dos ganglios, el ganglio superior (yugular) y el ganglio inferior (nodoso), que poseen los cuerpos celulares de las neuronas sensitivas del nervio vago (Latarjet y Ruiz, 2004; Afifi y Bergman, 2006).

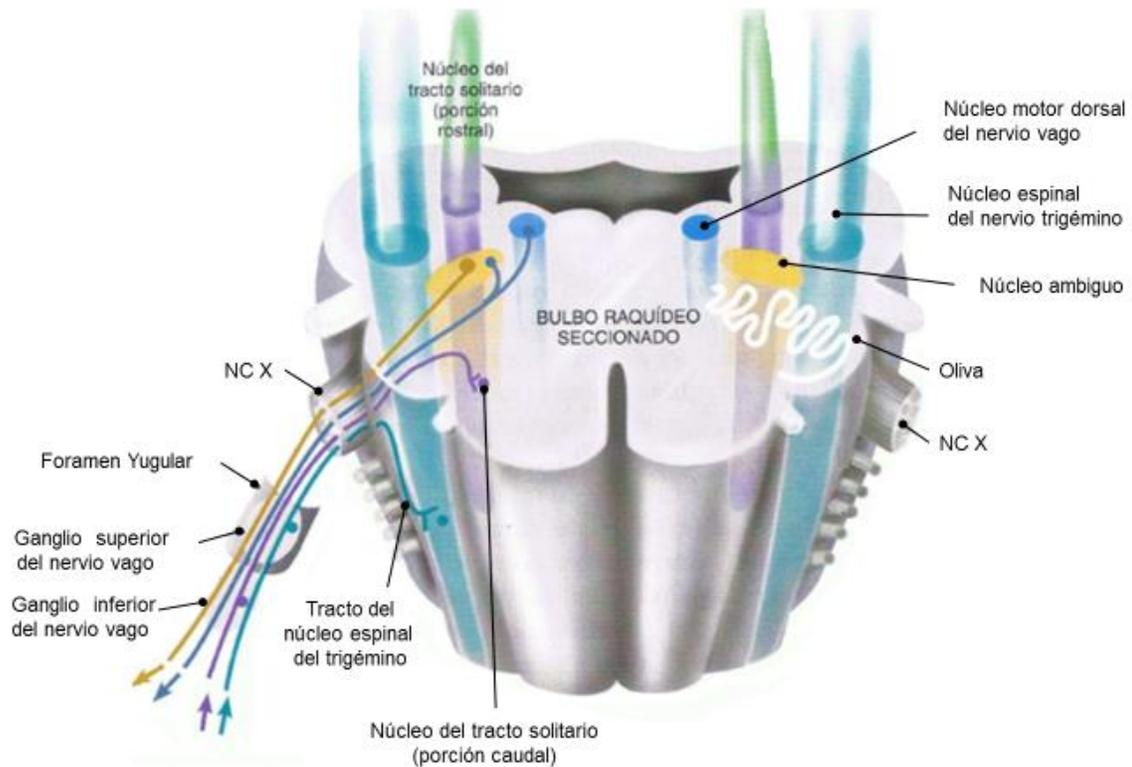


Figura 16. Corte transversal del bulbo raquídeo en el punto de entrada del nervio craneal X (NC X) que ilustra los núcleos asociados con este nervio (Wilson-Pauwels y col., 2003).

El nervio vago desciende verticalmente en el cuello dentro de la vaina carotidea con la vena yugular interna y las arterias carótidas interna y común. El nervio vago derecho entra al tórax, pasa por detrás de la raíz del pulmón derecho, formando un plexo pulmonar. El nervio vago izquierdo entra en el tórax, cruza el lado izquierdo del arco aórtico, desciende por detrás de la raíz del pulmón izquierdo y forma parte del plexo pulmonar (**Figura 17**) (Moore y Dalley, 2007; Snell, 2007).

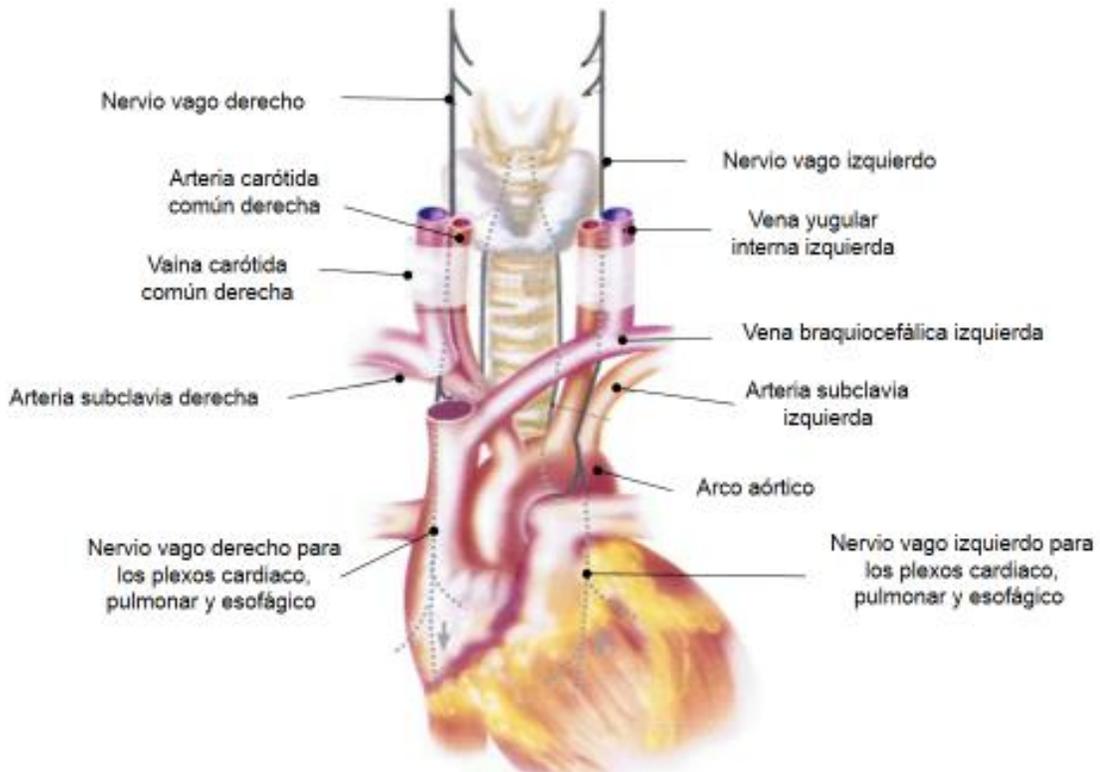


Figura 17. Recorrido de los nervios vago izquierdo y derecho (Wilson-Pauwels y col., 2003).

El vago derecho se dirige hacia la superficie posterior del esófago, mientras que el vago izquierdo desciende sobre la superficie anterior del esófago. Ambos ingresan al abdomen por el orificio esofágico del diafragma (Latarjet y Ruiz, 2004; Snell, 2007).

El hiato esofágico del diafragma es el último lugar en el que puede identificarse el nervio vago como nervio diferenciado. Sin embargo, los axones vagales continúan dentro de la cavidad abdominal y en los ganglios celiacos y mesentérico superior se unen con los del sistema simpático y forman nervios mixtos, que luego cruzan junto con los vasos sanguíneos celiacos y mesentéricos superiores para alcanzar las vísceras abdominales (Figura 18) (Ward y col., 2006).

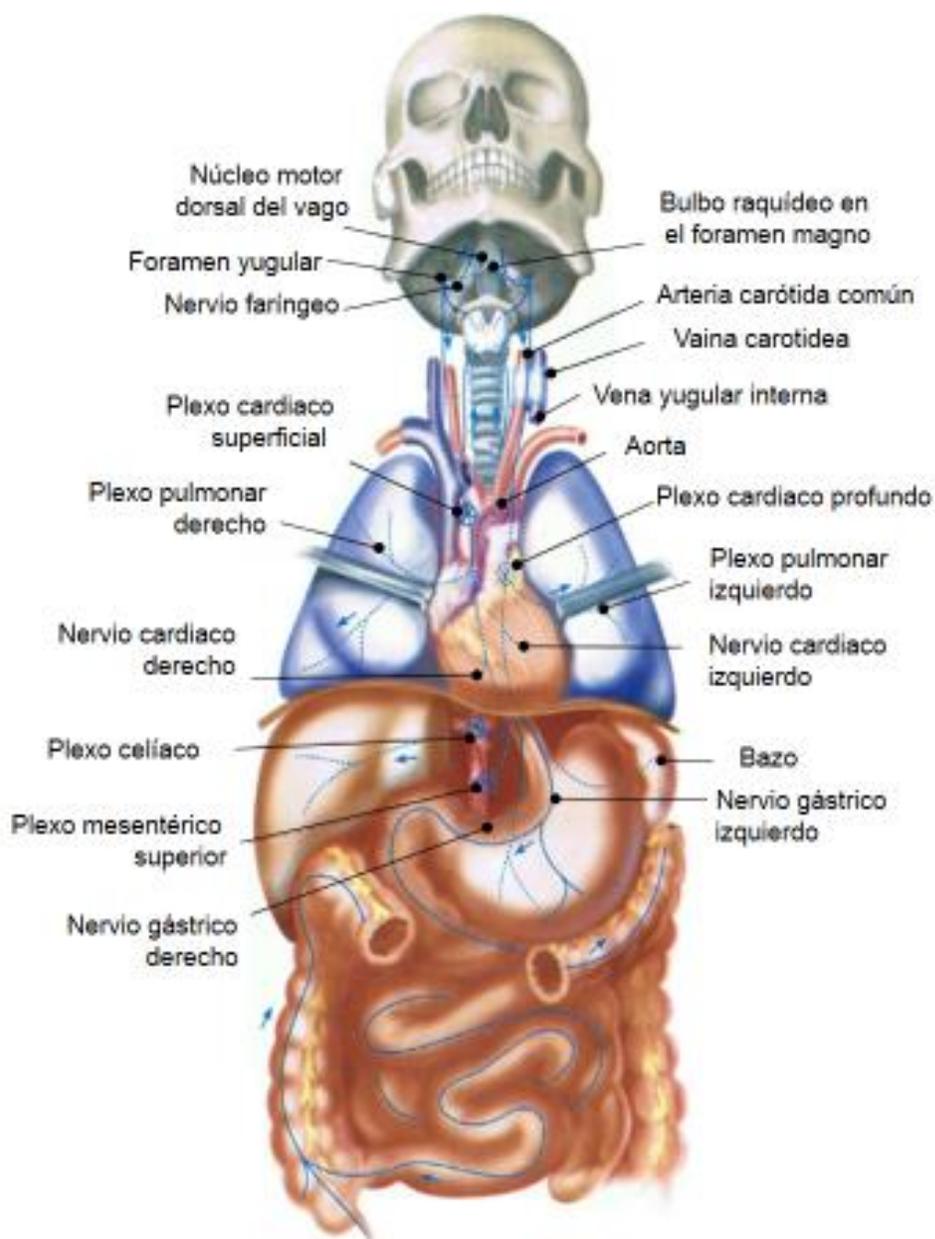


Figura 18. Recorrido de los nervios vago izquierdo y derecho (Wilson-Pauwels y col., 2003).

Participación del nervio vago en la regulación de las funciones de los ovarios

Con el fin de conocer la participación de la inervación parasimpática en los mecanismos neuroendocrinos que regulan las funciones ováricas se han realizado experimentos que interrumpen esta vía de comunicación neural entre el SNC y las gónadas, a través de una vagotomía unilateral o bilateral.

En animales adultos con ovariectomía unilateral, la sección de ambos nervios vagos evaluada 15 días después de la cirugía, bloquea la hipertrofia compensatoria del ovario y altera el ciclo estral y la concentración sérica de gonadotropinas disminuye a las 5 y 24 horas después del tratamiento. Por ello, los autores sugirieron que el nervio vago modula la actividad cíclica de los animales, la HCO y la secreción de gonadotropinas (Burden y Lawrence, 1977).

En la rata, la vagotomía abdominal en el día 8 de preñez provocó disminución del número de fetos vivos, mientras que en el día 16 aumentó el número de reabsorción de fetos, lo que fue acompañado de la disminución de la concentración de LH y de progesterona. Con base en los resultados los autores sugirieron que el nervio vago participa en la regulación de la secreción de LH durante la preñez a través de una retroalimentación neural al hipotálamo (Lawrence y col., 1978).

Burden y colaboradores (1981) mostraron que la vagotomía en proestro o estro alteró la ciclicidad de los animales ya que en la citología vaginal se observó hasta 12 días de diestro continuo.

En ratas adultas, la interrupción de la inervación vagal resultó en el bloqueo de la secreción preovulatoria de LH, lo que se acompañó de la pérdida de ciclicidad estral, disminución en la respuesta ovárica y en la producción de esteroides ováricos (Allen y col., 1985).

Cruz y colaboradores (1986) mostraron que en la rata adulta la vagotomía derecha (Nv-D) resultó en disminución del número de animales ovulantes, mientras que la vagotomía bilateral (Nv-B) aumentó el número de ovocitos liberados. Los autores concluyeron que el nervio vago participa de manera diferente en la regulación de la ovulación.

Años más tarde Chávez y colaboradores (1989) mostraron que el nervio vago también participa en los mecanismos que regulan la duración del ciclo estral y que esto depende del día del ciclo, ya que la vagotomía unilateral realizada en el día del estro o diestro-1, resultaba en cambios en la ciclicidad y no así cuando se realizaba en el diestro-2 o proestro.

En años más recientes se ha evidenciado que el resultado de la vagotomía unilateral o bilateral sobre la ovulación también depende del momento de la etapa del ciclo estral. La vagotomía unilateral a las 7:00 h en cada etapa del ciclo estral de la rata no alteró la ovulación. En contraste, la Nv-B en diestro-2 resultó en disminución de la tasa de animales ovulantes (TAO), sin afectar el número de ovocitos liberados. Con base en los resultados los autores sugirieron que la disminución en la TAO se debe a una alteración en la secreción de la LH, ya que ésta estimula la liberación de los ovocitos en los folículos preovulatorios, y que la información que proviene del nervio vago en las etapas del estro, diestro-1 y proestro al parecer no está involucrada en los mecanismos que regulan la ovulación, mientras que en el diestro-2 es necesaria al menos la presencia de un nervio vago para que se lleve a cabo este proceso fisiológico (Gutiérrez y col., 2015a).

La Nv-D a las 9:00 h en diestro-1 y diestro-2 resultó en la disminución de la TAO. En diestro-1, la Nv-B disminuyó el número de ovocitos liberados por el ovario derecho con respecto a lo observado en el grupo con laparotomía ventral, y un aumento del número de ovocitos liberados por ambos ovarios respecto al del grupo con vagotomía izquierda (Nv-I) (Bonilla y col., 2010; Gutiérrez y col., 2015b).

A las 11:00 h, la Nv-D en el estro resultó en la disminución de la TAO por el ovario izquierdo sin alterar el número de ovocitos liberados respecto a la observada en los animales con laparotomía (datos no publicados).

Con base en los resultados se sugiere que la información que reciben los ovarios a través del nervio vago, modula la acción de las gonadotropinas sobre la ovulación, lo que depende de la etapa del ciclo estral y del horario en la que se realice el tratamiento. Además, que el nervio vago es una de las vías que vinculan a las gónadas con el SNC (Ricardo y Koh, 1978; Powley y col., 1983; Leslie, 1985).

EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-ADRENAL

Las funciones de los ovarios no solo son reguladas por la información que proviene del hipotálamo, la hipófisis, el propio ovario o la inervación del mismo, ya que se ha

mostrado que la información que proviene de las adrenales también participan en dicha regulación.

Las glándulas suprarrenales se encuentran a cada lado del plano mediano, en el retroperitoneo. Están rodeados de tejido conectivo suelto y están encerrados con los riñones dentro de la fascia renal, sobre los polos superiores (Okpokam y Johnson, 2014). La glándula derecha que está en relación con el riñón derecho, se sitúa en posición antero-lateral al pilar diafragmático derecho y está en contacto en su parte anteromedial con la vena cava inferior y con la parte anterolateral del hígado. La glándula izquierda se encuentra en relación con el bazo, el estómago, el páncreas y el pilar izquierdo del diafragma (Moore y Dalley, 2007).

La glándula adrenal derecha es irregularmente triangular, aplanada de adelante hacia atrás, mientras que la izquierda es más gruesa en sentido medial y adopta la forma un casquete semilunar. Cada glándula tiene una superficie cóncava en la base, que se aplica sobre la extremidad superior del riñón y miden 30 mm de alto por 25 mm de ancho y de 7 a 8 mm de espesor (Latarjet y Ruiz, 2004).

Las glándulas adrenales reciben el aporte sanguíneo de las ramas superior, media e inferior de la arteria diafragmática inferior, de las arterias renales y directamente de la aorta. Las arterias adrenales se ramifican y forman un plexo bajo la cápsula. Este plexo irriga la corteza adrenal; algunas de las arterias del plexo penetran en la corteza y nutren la médula. Este sistema capilar proveniente del plexo arterial que irriga a la corteza se continúa con el sistema venoso que drena esta estructura y da lugar a la formación del sistema porta cortico-medular (**Figura 19**), luego estas pequeñas venas van aumentando de calibre hasta formar las venas adrenales; la derecha es de corta longitud y drena directamente en la vena cava inferior, la izquierda de mayor longitud se anastomosa con la vena frénica inferior formando una vena de mayor calibre que drena en la vena renal izquierda (Brandan y col., 2010).

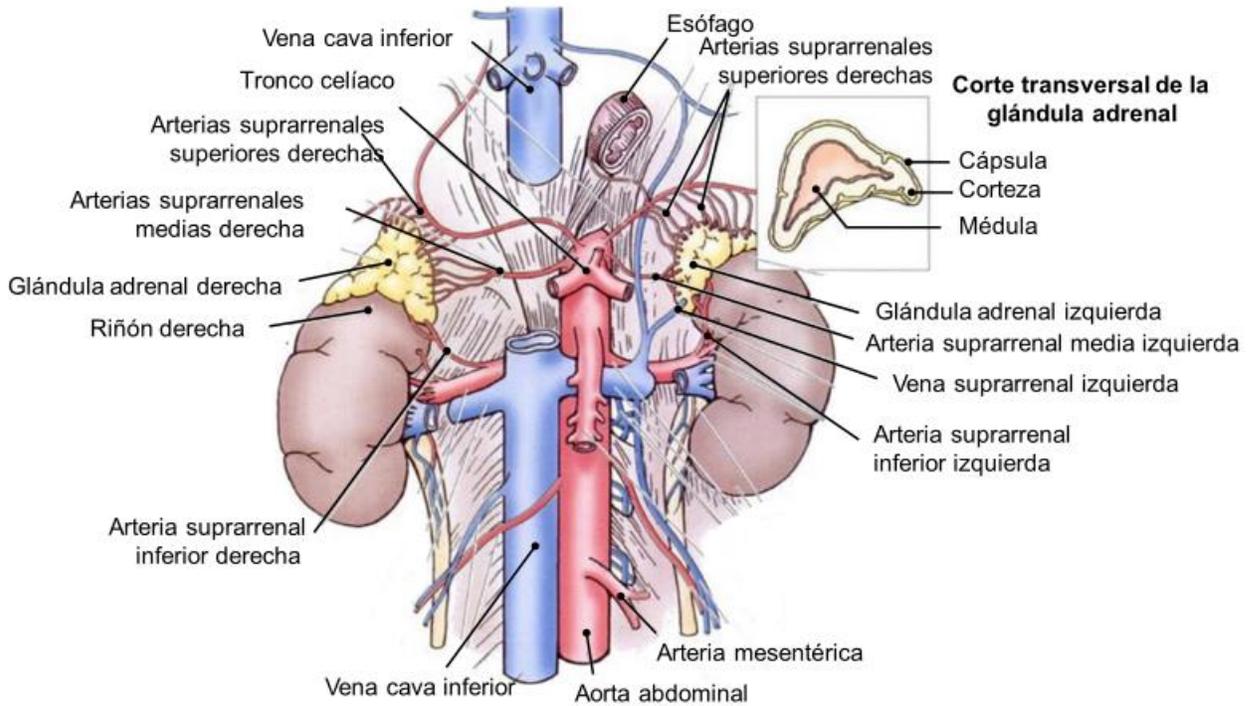


Figura 19. Anatomía, localización y riego sanguíneo de las glándulas adrenales (modificada de Moore y Dalley, 2007).

Las diferencias funcionales de la corteza y la médula adrenal se relacionan con su origen embrionario. La médula deriva del ectodermo de la cresta neural embrionaria y segrega catecolaminas: adrenalina y noradrenalina, mientras que la corteza deriva del mesodermo, y secreta hormonas esteroideas. La corteza adrenal desde el punto de vista histológico se subdivide en tres zonas anatómica y funcionalmente diferentes: glomerular, fascicular y reticular (**Figura 20**) (Martín y Carón, 2007; Fox, 2011).

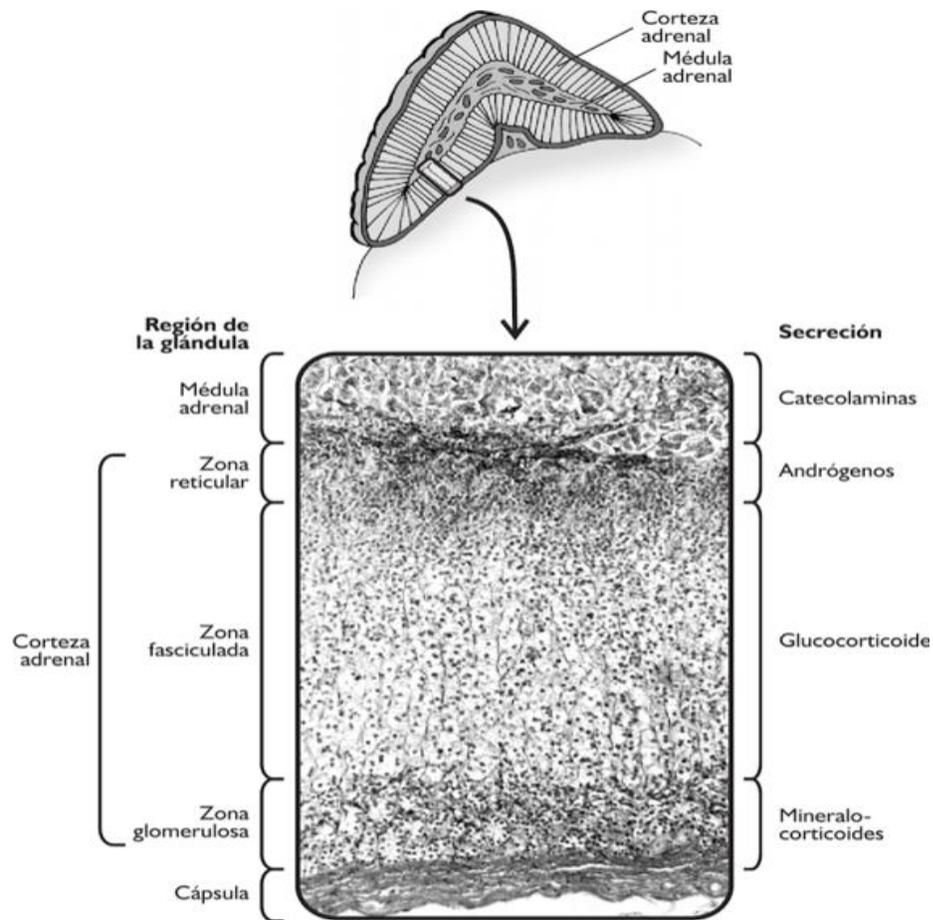


Figura 20. Estructura de la glándula adrenal (Martín y Carón, 2007).

Por debajo de la cápsula se localiza la zona glomerular que ocupa aproximadamente un 15 % de la corteza adrenal y está formada por cúmulos de células pequeñas que forman esferas o asas (Nora y col., 2008). Secreta mineralocorticoides (entre ellos la aldosterona), los que estimulan la reabsorción de Na^+ y agua, y la excreción de K^+ por el riñón. Estas acciones ayudan a incrementar el volumen sanguíneo, la presión arterial y regulan el equilibrio de electrolitos en la sangre (Raux, 2010; Fox, 2011).

La zona fascicular constituye alrededor de un 75% de la corteza y contiene células de mayor tamaño dispuestas en largos cordones (Nora y col., 2008). Secreta glucocorticoides (cortisol en humanos y corticosterona en roedores), que poseen diversos efectos sobre el metabolismo: 1) estimulan la gluconeogénesis (producción de glucosa a partir de aminoácidos y ácido láctico) e inhibe la utilización de glucosa en

sangre, y 2) promueve la lipólisis (desintegración de grasa) y la liberación consiguiente de ácidos grasos libres hacia la sangre. Los glucocorticoides desempeñan un papel esencial durante la respuesta al estrés (traumático, infeccioso, psicológico) (Hill y col., 2006; Fox, 2011).

La zona reticular, la parte más interna de la corteza, ocupa el 10% restante y presenta límites bien definidos con la zona fascicular y la médula. Está formada por células de tamaño intermedio dispuestas en cordones irregulares o red anastomosada. Secreta dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) y androstenodiona, las que no tienen actividad androgénica por sí mismos, pero pueden convertirse en andrógenos en los tejidos periféricos (Nora col., 2008; Raux, 2010).

Las funciones de la glándula adrenal están reguladas por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), sin embargo también posee receptores para la hormona liberadora de corticotropina (CRH), cuya estimulación directa, independiente de la ACTH, promueve la esteroidogénesis (Gerulewicz y Hernández-Andrade, 2009).

La CRH es un neuropéptido de 41 residuos de aminoácidos producido por las neuronas en el núcleo paraventricular parvocelular medial (mpPVN) del hipotálamo. Las terminales nerviosas de las neuronas que sintetizan a la CRH terminan en la eminencia media donde la liberan por exocitosis al sistema portal hipotalámico-hipofisario. A través de éste se transporta hasta unirse a su receptor de membrana que se encuentra en los corticotropos (constituyen el 20% de la población celular de la adenohipófisis) y estimula la secreción de la ACTH (**Figura 21**) (Arce, 2006; Arce y Costoya, 2006; Mendoza, 2008; Brunton, 2015).

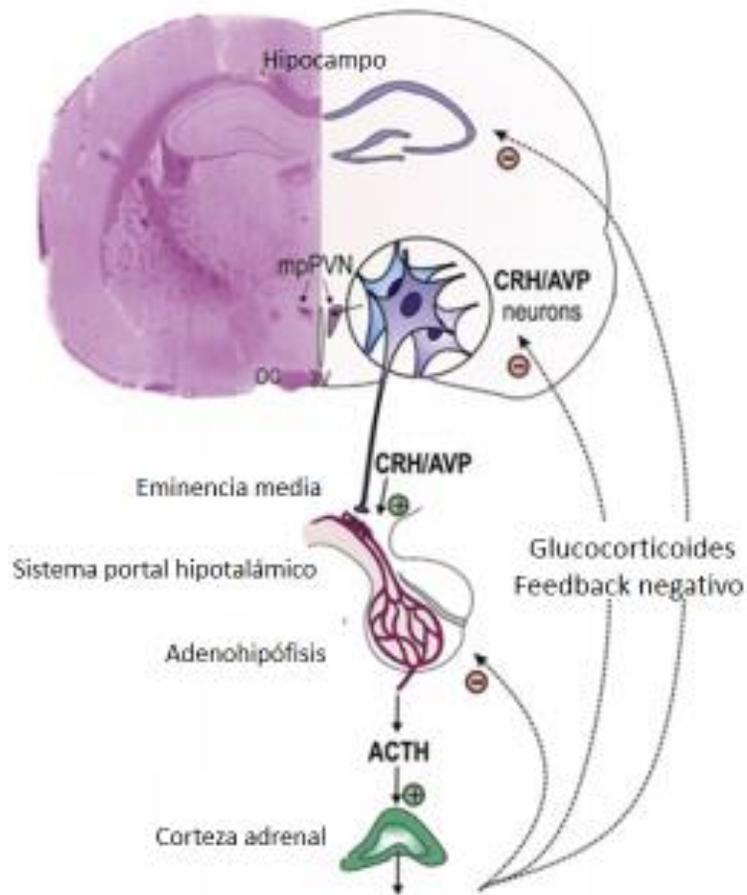


Figura 21. Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal. mpPVN: núcleo paraventricular parvocelular medial, CRH: Hormona liberadora de la corticotropina, AVP: Arginina Vasopresina, ACTH: Hormona adenocorticotrópica (Brunton, 2015).

El precursor de la ACTH es una molécula de 240 aminoácidos llamada proopiomelanocortina (POMC). La transcripción de la POMC inicia cuando se lleva a cabo la unión de la CRH a su receptor. En este precursor se produce un corte proteolítico específico en las células corticotropas hasta llegar a obtener un péptido de 39 aa (ACTH) (Diéguez y Aguilar, 1997).

La secreción de la ACTH presenta un ritmo circadiano donde las concentraciones máximas de secreción se observan en las primeras horas de la mañana (06:00 h) y la producción más baja en la última hora de la tarde (Arce, 2006).

La ACTH es liberada a la circulación general y se une a proteínas plasmáticas o continúa libre hasta llegar a las glándulas adrenales, donde se une a sus receptores específicos (melanocortina-2) que activan las vías del AMPc y la MAP-cinasa e induce la esteroidogénesis (Mendoza, 2008; Brunton, 2015).

El estrés estimula la liberación de las hormonas de las adrenales (Rodríguez-Fernández y col., 2013). Los glucocorticoides actúan a través de receptores en la adenohipófisis, el núcleo paraventricular y el hipocampo (Figura 21) (Brunton, 2015). Los mineralocorticoides actúan a través de receptores en el riñón, el colon, la paratiroides, el hipocampo y el árbol vascular (Vázquez-Guerrero y Garcia-Romero, 2001). Las células de la médula adrenal secretan una mezcla de hormonas catecolaminérgicas en la circulación sanguínea: 85% de epinefrina (adrenalina), 15% de norepinefrina (noradrenalina) y cantidades mínimas de dopamina (Saladin, 2012).

Los múltiples efectos de las catecolaminas se ejercen a través de receptores adrenérgicos o adreno-receptores cuyo número en un determinado tejido es dinámico. Sus efectos dependen de su concentración, del número y estado funcional de los adrenoceptores (Arias y col., 1999).

Las catecolaminas adrenales se encuentran en la vesícula simpática o gránulo cromafín. Su liberación ocurre por exocitosis, desde donde los contenidos vesiculares son descargados al espacio extracelular adyacente a un capilar. Tienen una vida media corta en el plasma (1 a 2 minutos), a raíz de su captación celular o de su degradación enzimática (Shapiro y Gross, 1992, Barontini, 1997).

La adrenalina produce efectos importantes como el aumento de la frecuencia cardíaca, vasoconstricción, broncodilatación y aumento del metabolismo. La noradrenalina se secreta en mayor medida en los tumores adrenales de gran tamaño, causando hipotensión ortostática, bradicardia e hipertensión arterial sistólica y diastólica (Handal, 2012).

La liberación de adrenalina y noradrenalina de la médula adrenal está controlada por la acción de los nervios simpáticos preganglionares. Estas fibras son colinérgicas; es decir, liberan acetilcolina como neurotransmisor. La médula adrenal actúa en

conexión y de forma coordinada con el SNC en las situaciones de peligro o estrés, el hipotálamo recibe impulsos que a su vez transmite a las neuronas preganglionares simpáticas, y estas últimas hacen que las células cromafines incrementen la producción de adrenalina y noradrenalina (Randall y col., 2002; Cuenca, 2006).

Inervación de las Glándulas Adrenales

Las glándulas adrenales son inervadas por fibras nerviosas intrínsecas y extrínsecas (Figura 22) (Parker y col., 1993).

La inervación **intrínseca** se compone de células ganglionares situadas debajo de la cápsula o dispersas entre las células de la corteza y la médula (Figura 22) (Parker y col., 1993). La inervación se origina a partir de dos tipos de células ganglionares medulares: las células de tipo 1 son noradrenérgicas y NPY-positivas, mientras que el tipo 2 producen óxido nítrico sintetasa (nNOS) y VIP (Delarue y col., 2001; Ulrich-Lai y col., 2006).

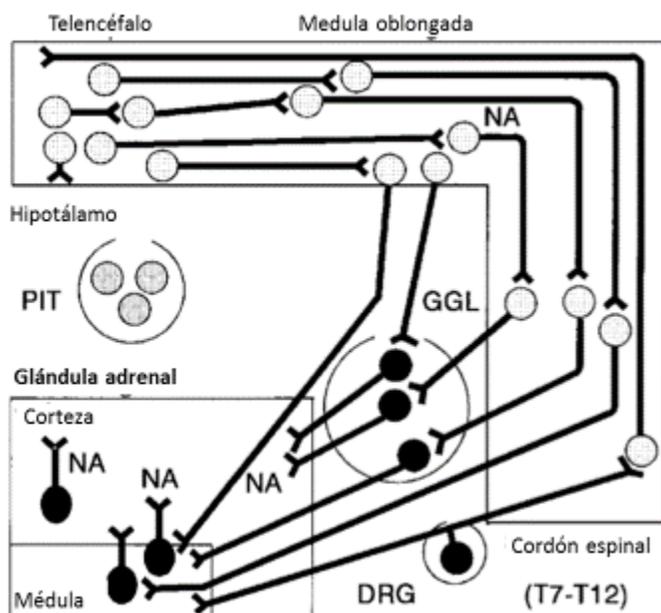


Figura 22. Diagrama esquemático de las conexiones neuronales de la glándula adrenal de rata. Inervación intrínseca y extrínseca de la glándula adrenal. NA: noradrenalina, PIT: hipófisis, GGL: ganglio simpático, DRG: ganglio de la raíz dorsal (Tóth y col., 1997).

Las glándulas adrenales **reciben inervación** a través de dos plexos nerviosos: el plexo suprarrenal y el plexo celíaco. El plexo nervioso suprarrenal se origina a partir de ramas del plexo celíaco, las fibras que componen este plexo se derivan del nervio esplácnico, de los ganglios celíacos y de los nervios frénico y esplácnico mayor, formándose un ganglio en el punto de unión con este último nervio (Teitelbaum, 1942). El plexo solar o celíaco (a través del cual la adrenal recibe la mayor parte de su suministro nervioso) es una densa red nerviosa que rodea a la arteria aorta ventral en el punto de donde salen la arteria mesentérica superior y el tronco celíaco, a nivel de la primera vértebra lumbar, detrás del estómago. La raíz parasimpática del plexo celíaco es una rama del tronco vagal posterior que contiene fibras de los nervios vago derecho e izquierdo. Las raíces simpáticas del plexo celíaco son los nervios esplácnicos mayor y menor (Moore y Agur, 2003).

Los nervios esplácnicos constituyen la vía simpática más importante de la glándula adrenal y se originan a partir de fibras preganglionares. El nervio esplácnico mayor se forma a partir de ramos de los ganglios torácicos quinto a noveno. Desciende en forma oblicua a los costados de los cuerpos de las vértebras torácicas y atraviesa el pilar del diafragma para establecer sinapsis con células excitadoras en los ganglios del plexo celíaco, el plexo renal y la médula suprarrenal. El nervio esplácnico menor se forman a partir de los ramos de los ganglios torácicos décimo y undécimo. Desciende con el nervio esplácnico mayor y atraviesa el diafragma para unirse a células excitadoras en los ganglios de la parte inferior del plexo celíaco (Snell, 2007).

Los estudios indican que el 88.2% de las fibras nerviosas esplácnicas en la rata son preganglionares; la mayoría de las neuronas simpáticas preganglionares están localizadas entre el segmento T7-T12 de la médula espinal. Una pequeña proporción de los nervios suprarrenales son postganglionares y proceden de los ganglios autónomos (Figura 23) (Tóth y col., 1997).

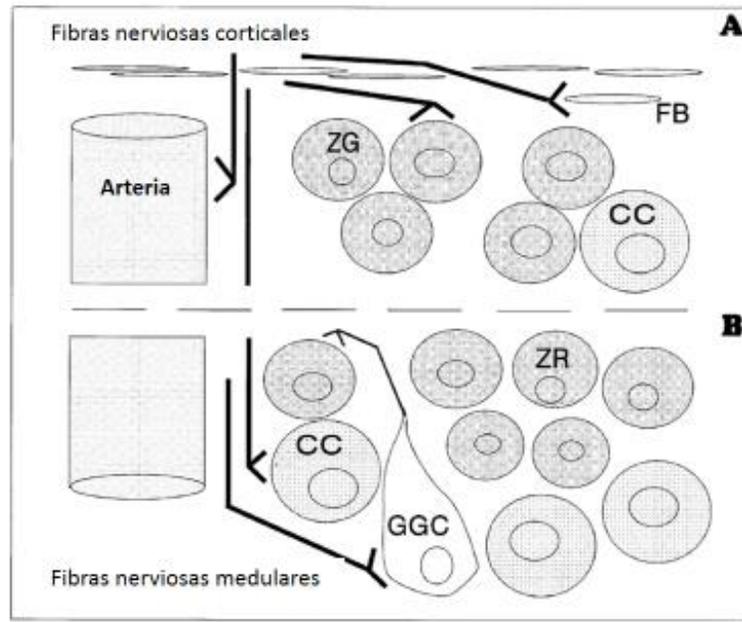


Figura 23. El diagrama muestra la distribución de las terminales nerviosas en la cápsula y la zona glomerular (A), y la yuxtaposición medular región cortical (B). A: El nervio esplácnico inerva las arteriolas, las células de la zona glomerular y a menudo están cerca de las células de los capilares corticales o tejido conectivo. B: En la médula, la mayor parte de las fibras nerviosas inervan las células cromafines. ZR: células de la zona reticular, ZG: células de la zona glomerular, FB: fibroblastos, CC: células cromafines, GGC: células ganglionares (Tóth y col., 1997).

La inervación catecolaminérgica ha sido la más estudiada. Alrededor del 50% de todas las neuronas parecen ser noradrenérgicas. Los haces de nervios presentes en la cápsula, forman un plexo neural capsular y subcapsular; desde este sitio los haces nerviosos penetran en la zona glomerular. En esta zona, la distribución del plexo neural subcapsular es la siguiente: alrededor del 44% de las numerosas varicosidades del axón se asocian con arteriolas; 36% de las varicosidades están cerca de los capilares (por ejemplo, células endoteliales y pericitos) y además cerca de las células del tejido conectivo (fibroblastos, mastocitos o adipocitos); y alrededor del 20% de las terminaciones nerviosas se unen a las células de la zona glomerular (**Figura 24**) (Holzwarth y col., 1987; Parker y col., 1993; Vinson y col., 1994; Tóth y col., 1997).

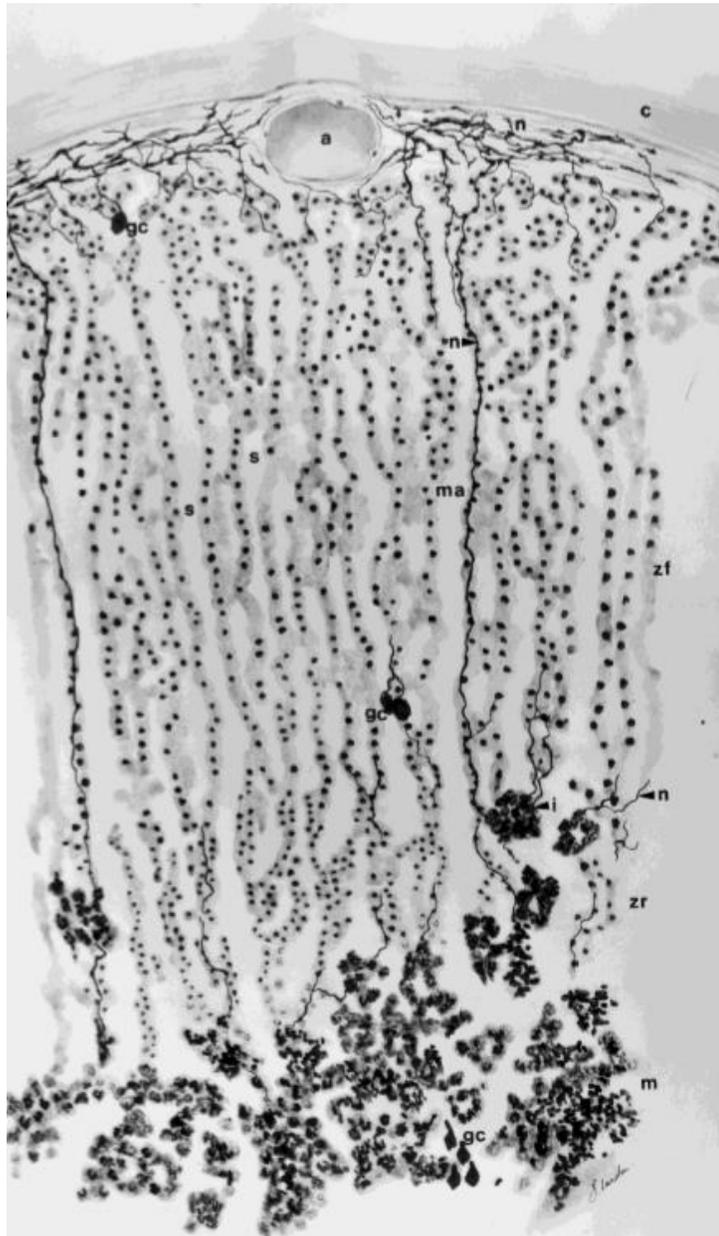


Figura 24. Disposición general de las fibras nerviosas noradrenérgicas. La mayor parte de las fibras nerviosas están situados en la cápsula (c). zg: zona glomerular, zf: zona fascicular, zr: zona reticular, m: médula, n: fibras del nervio, a: arteriola, ma: arteria medular, s: sinusoides, i: islotes aislados de células cromafines, gc: células ganglionares (Vinson y col., 1994).

La inervación que llega a la corteza adrenal contiene diversos neurotransmisores y neuropéptidos: catecolaminas, VIP, NPY, leucina-encefalina, CGRP, SP, galanina, taquicininas y polipéptido de la adenilato ciclasa de la pituitaria (PACAP) (Holzwarth y col., 1987; Vinson y col., 1994; Delarue y col., 2001).

Las fibras simpáticas que inervan la médula adrenal se originan de los niveles T3-L2 de la médula espinal, pero el mayor número de fibras surgen en T9 y T10 (**Figura 25**). Los informes más recientes muestran que las fibras postganglionares de la glándula adrenal, en parte, inervan los vasos sanguíneos corticales ([Parker y col., 1993](#)).

La médula adrenal izquierda recibe un suministro importante de nervios aferentes, cuyos cuerpos celulares se encuentran dentro de los ganglios de la raíz dorsal (DRG) y el ganglio sensorial vagal (nodoso) (VSG) ([Parker y col., 1993](#)).

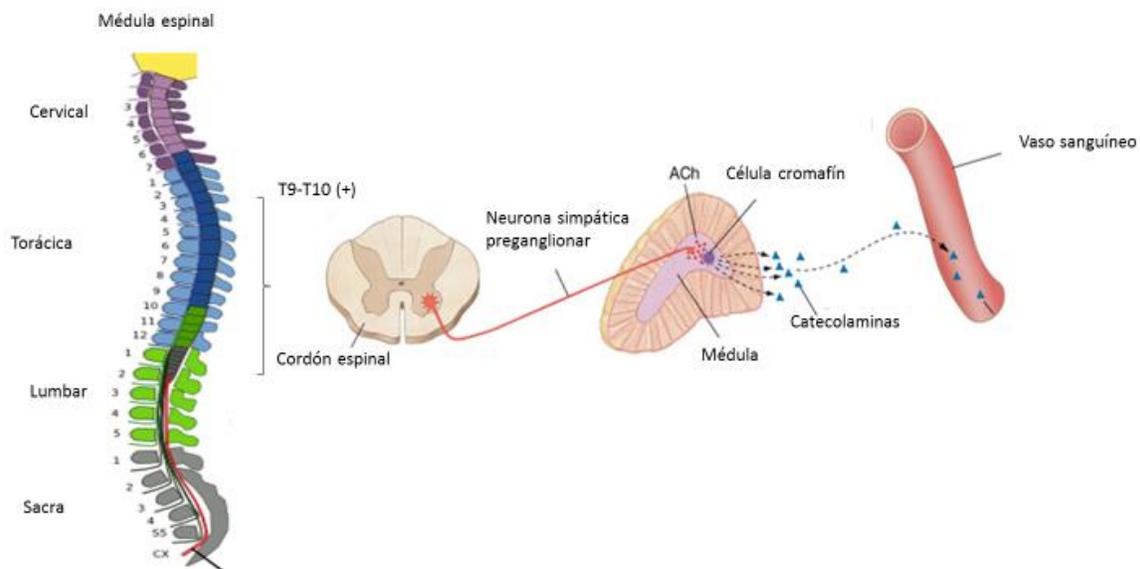


Figura 25. Diagrama esquemático simplificado de la inervación simpática preganglionar colinérgica de la médula adrenal de una ratona. ACh: acetilcolina ([modificada de http://biologiaentonomenor.blogspot.mx/2016/08/en-torno-los-rinones.html](http://biologiaentonomenor.blogspot.mx/2016/08/en-torno-los-rinones.html) Fecha de consulta 08/11/2016).

Las células cromafines están inervadas por fibras preganglionares que se originan en la médula espinal y discurren a lo largo del nervio esplácnico, cuyas terminaciones nerviosas liberan acetilcolina. Ésta es reconocida y se combina con receptores colinérgicos específicos, de tipo nicotínico o muscarínico, dependiendo de las especies, que al ser activados estimulan la secreción de catecolaminas (**Figura 26**) ([Sánchez y Armijo, 1987](#); [Parker y col., 1993](#)).

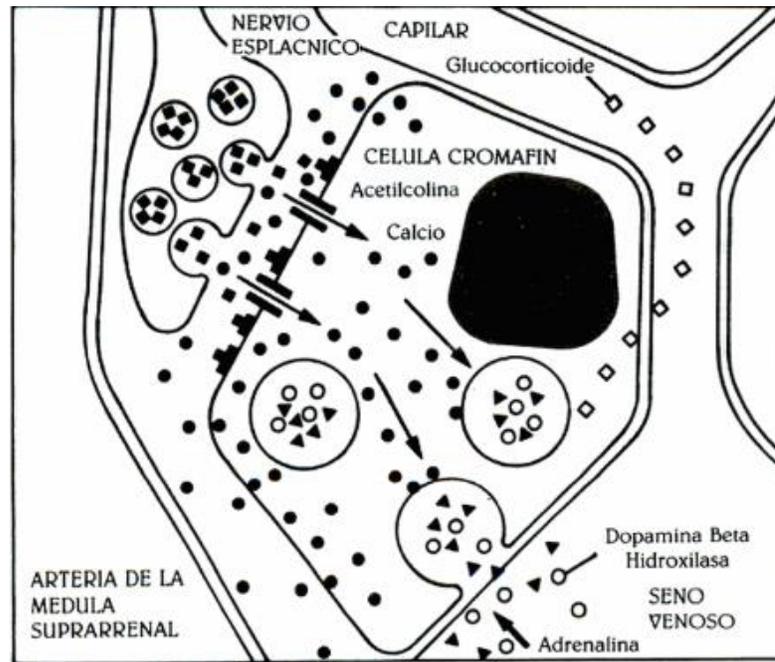


Figura 26. Esquema de la conexión esplicnico-adrenal. Las terminaciones nerviosas del esplácnico cuando son invadidas por un potencial de acción liberan acetilcolina (■), que a su vez activa receptores colinérgicos (—), presentes en la membrana de la célula cromafin, la despolariza y favorece la entrada de calcio (●). El incremento de la concentración intracelular de calcio libre, en última instancia, pone de marcha la liberación de las catecolaminas por exocitosis (modificada de Sánchez y Armijo, 1987).

En la rata, el NPY se localiza con VIP en la cápsula y en la zona glomerular. Las fibras inmunoreactivas a NPY están asociadas con los vasos sanguíneos en la cápsula y la médula (Vinson y col., 1994). En la corteza, el NPY estimula la secreción de aldosterona (Delarue y col., 2001).

Las fibras que suministran VIP a la glándula adrenal de la rata se distribuyen principalmente dentro de la cápsula, la zona glomerular y la médula (Holzwarth y col., 1987; Vinson y col., 1994; Delarue y col., 2001). El VIP estimula la secreción de glucocorticoides y mineralocorticoides en la corteza adrenal, y en la médula es un potente estimulador de células cromafines ya que tiene un efecto estimulador sobre la liberación de catecolaminas (Delarue y col., 2001).

Las fibras nerviosas que contienen CGRP se encuentran presentes en la corteza y la médula adrenal (Delarue y col., 2001). Los haces que penetran la cápsula se

distribuyen en regiones subcapsulares y la zona glomerular donde se encuentran en estrecho contacto con las células corticales y solo algunos pasan directamente a la médula (Vinson y col., 1994).

En la glándula adrenal de la rata se han detectado fibras nerviosas que contienen SP, las cuales penetran en la corteza y terminan en la médula. Estas fibras SP-inmuno-activas probablemente se originan en el nervio esplácnico y de los ganglios de la raíz dorsal. La SP estimula la secreción de corticosterona y aldosterona (Delarue y col., 2001).

La glándula adrenal recibe invasión directa del nervio vago y le llegan fibras del vago que pasan a través del ganglio celíaco (Figura 27). Aunque las fibras del nervio vago entran en el plexo celíaco no tienen ninguna relación funcional con los ganglios. Existe evidencia que apoya que cada glándula posee invasión vagal bilateral (Teitelbaum, 1942).

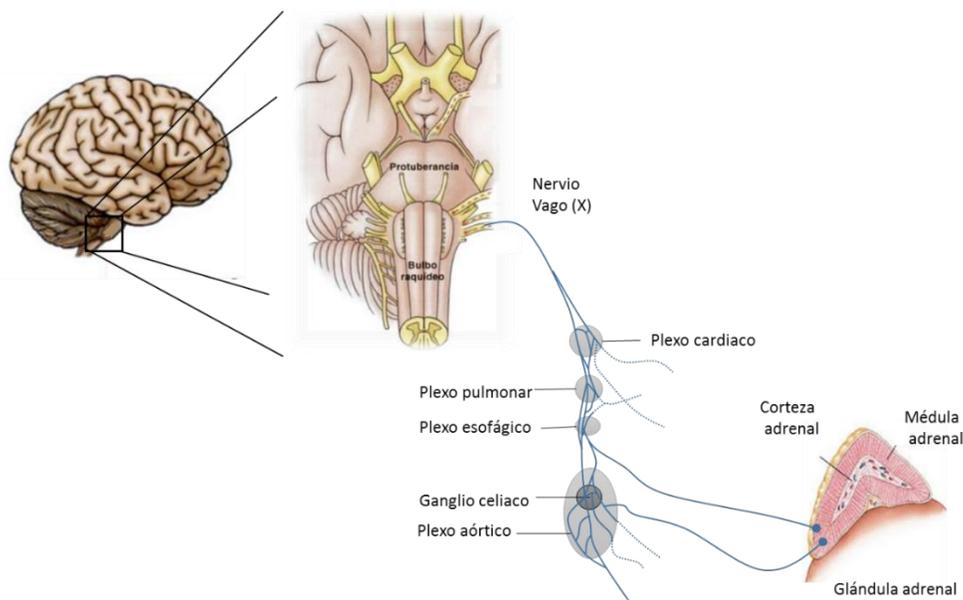


Figura 27. Trayecto del nervio vago hacia las adrenales (modificada de Moore y Dalley, 2007).

Coupland y colaboradores (1989) proporcionaron evidencia que la glándula adrenal recibe invasión vagal sensorial. Utilizando trazadores retrógrados, fast blue (FB) y peroxidasa de rábano (HRP) inyectados en la cápsula de la glándula adrenal izquierda, observaron neuronas marcadas ipsi y contralateral en los ganglios sensoriales vagales

(ganglios nodosos). Se marcaron ligeramente más neuronas sensoriales vagales ipsi- que contralaterales. Las células marcadas con FB en el ganglio nodoso izquierdo fueron de 15.4 ± 2.5 , mientras que en el ganglio contralateral (derecho) el marcaje fue de 11.8 ± 1.9 . En ratas con vagotomía unilateral no se observaron neuronas marcadas en el ganglio nodoso ipsilateral a la sección del nervio, pero si en el ganglio contralateral a la sección. Los resultados obtenidos después de la vagotomía unilateral muestran que en la rata las fibras cruzan claramente la línea media debajo de la región cervical inferior probablemente en los plexos esofágicos, pulmonares o ambos.

En el 2008, Töth y colaboradores realizaron un estudio de las neuronas cerebrales implicadas en la inervación tanto de la glándula adrenal y del ovario. Mediante el doble rastreo viral, se inoculó la glándula adrenal izquierda y el ovario izquierdo. Se detectó la doble infección en neuronas de la médula ventrolateral, el núcleo del tracto solitario, el núcleo caudal del rafe, grupos celulares noradrenérgicos A5 y en núcleo paraventricular del hipotálamo. Mediante estos resultados indicaron que hay neuronas en el SNC que contribuyen a la inervación transneuronal tanto de la glándula adrenal y el ovario. Los datos sugieren un nuevo tipo de interacción, que integran la actividad funcional de las dos glándulas.

Participación de las glándulas adrenales en la ovulación

La participación de las adrenales sobre la ovulación ha sido analizada mediante la extirpación unilateral o bilateral de las glándulas adrenales.

[Peppler y Jacobs \(1976 y 1980\)](#), mostraron que la adrenalectomía bilateral (Adx-B) realizada entre las 8:00 y 12:00 h de diestro-1 a ratas hembras adultas (de 57 días de edad) resultó en la disminución del número de ovocitos liberados cuantificados un ciclo después de la cirugía. Esta respuesta fue similar cuando la Adx-B se realizó en animales de 75 días de edad, que fueron sacrificados 30 días después. Con base en los resultados, los autores propusieron que las adrenales son parte de las señales químicas que estimulan la ovulación.

Debido a que el ambiente hormonal en la rata cambia con base en la hora y la etapa del ciclo estral, nuestro equipo de trabajo analizó la participación de las glándulas adrenales a las 7:00, 9:00 y 11:00 h en cada etapa del ciclo estral sobre la ovulación y la ciclicidad, y también se analizó si dichos efectos dependen de la glándula izquierda o de la glándula derecha (Martínez, 2015).

Martínez (2015) mostró que la Adx-B en ratas realizada en la etapa del Diestro-1 resultó en la disminución del número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo respecto al observado en los animales con adrenalectomía izquierda (Adx-I). En contraste, la extirpación de la adrenal derecha (Adx.D) en Diestro-2 se tradujo en aumento del número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo respecto a la de los animales con Adx-I.

Martínez (2015) mostró que la Adx-D a ratas adultas realizada en la etapa del diestro-1, resultó en la disminución de la TAO por el ovario izquierdo al observado en los animales con adrenalectomía izquierda (Adx-I) o laparotomía. En diestro-2 esta misma resultó en un aumento del número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo al ser comparada con el del grupo de animales con ADx-I. La Adx-B en diestro-1 resultó en la disminución del número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo con respecto al del grupo de animales con Adx-I.

Las ratas con Adx-B en Diestro-2 presentaron aumento en la masa del ovario derecho, lo que se acompañó del aumento en la masa ovárica, respecto a la del grupo con adrenalectomía unilateral. Cuando la cirugía se realizó en proestro los animales presentaron aumento en la masa del ovario derecho y de ambos ovarios con respecto al del grupo con Adx-D (Martínez, 2015).

Con base en dichos resultados, Martínez (2015) sugirió que la información que proviene de una u otra adrenal en la mañana de diestro-1 y proestro es indispensable en la estimulación de la secreción de la LH que conlleva a la ovulación. Asimismo, que la información que proviene de una sola adrenal en la mañana provee el ambiente hormonal necesario que culmina con el proceso de ovulación y mantienen la ciclicidad de los animales.

A las 9:00 horas la falta de la adrenal izquierda o derecha durante el ciclo estral no modificó la TAO de animales ovulantes, ni el número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo o derecho (Martínez, 2015).

La Adx-B a las 11:00 h en la etapa de diestro-1 resultó en la disminución de la TAO de ambos ovarios con respecto a los animales con laparotomía. Cuando la misma cirugía se realizó en proestro resultó en la disminución de la TAO del ovario derecho al ser comparado con animales con laparotomía y adrenalectomía. Este grupo de investigadores llegaron a la conclusión de que la ovulación es un evento fisiológico que es regulado por las gonadotropinas y por la información proveniente de las adrenales lo cual depende de la hora etapa del ciclo estral, el ovario y la adrenal analizado en el estudio (Martínez y col., 2015).

Con base en estos resultados, se propone que las adrenales forman parte de los mecanismos involucrados en la regulación de la ovulación, lo que depende de la hora en la que se realice el tratamiento y de la etapa del ciclo estral.

JUSTIFICACIÓN

La ovulación es regulada por señales neuroendocrinas que provienen del hipotálamo, la hipófisis y el propio ovario. Se tienen evidencias que muestran que la falta de una o ambas adrenales o de uno o ambos nervios vago por la mañana de cada etapa del ciclo estral resulta en cambios en la ovulación y la ciclicidad que dependen de la adrenal o el nervio vago *in situ*, la hora y la etapa del ciclo estral en la que se realiza el estudio.

El nervio vago inerva a los ovarios y las glándulas adrenales reciben inervación directa del nervio vago y fibras del vago que pasan a través del ganglio celíaco. Por lo anterior, es posible suponer que haya comunicación nerviosa entre los ovarios y las adrenales a través del nervio vago, que explique los resultados obtenidos en los animales con adrenalectomía o vagotomía sobre la ovulación.

HIPÓTESIS

La sección unilateral del nervio vago seguida de la adrenalectomía contralateral a la sección del nervio resultará en la pérdida de la comunicación nerviosa entre los ovarios y la adrenal *in situ*, lo cual se traducirá en disminución o ausencia de la frecuencia de animales que ovulan y cambios en la ciclicidad lo cual dependerá de la adrenal o el nervio vago *in situ*, la hora y la etapa del ciclo estral en la que se realice la intervención.

OBJETIVO GENERAL

Analizar si en la regulación de la ovulación, el nervio vago vincula la información entre los ovarios y las adrenales y si esta vinculación funcional depende de la hora de la mañana y de la etapa del ciclo estral en la que se realiza el estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron ratas hembra, adultas, de tres meses de edad, cíclicas, de la cepa CIIZ-V, mantenidas en condiciones controladas: con un fotoperiodo de 14 horas luz y de 10 horas de oscuridad (luces encendidas de 05:00 a 19:00 h), libre acceso al agua y al alimento (Purina lab chow 5001). El ciclo estral de las ratas fue monitoreado mediante la toma diaria de frotis vaginales y sólo se utilizaron aquellas que presentaron por lo menos dos ciclos consecutivos de 4 días de duración.

Todas las intervenciones quirúrgicas se realizaron en la mañana de cada etapa del ciclo estral y para ello, las ratas fueron anestesiadas con éter (un tiempo aproximado de 2 a 3 minutos). Los grupos experimentales se conformaron de 7 animales.

Grupos Experimentales

Sección del nervio vago unilateral y adrenalectomía contralateral: Para analizar si entre los ovarios y la adrenal derecha existe vinculación funcional para regular la ovulación a través del nervio vago izquierdo (vinculación funcional contralateral) en un grupo de animales se llevó a cabo la vagotomía izquierda y a continuación se extirpó la adrenal derecha (Nv-I+Adx-D) (**Figura 28A**).

En otros grupos de ratas se analizó si entre los ovarios y la adrenal izquierda existe vinculación funcional para regular la ovulación a través del nervio vago derecho (vinculación funcional contralateral), para lo cual se llevó a cabo la vagotomía derecha seguida de la adrenalectomía izquierda (Nv-D+Adx-I) (**Figura 28B**).

Para analizar si la vinculación funcional entre los ovarios y la adrenal *in situ* en la regulación de la ovulación depende de la etapa del ciclo estral, las cirugías se llevaron a cabo a las 7:00, 9:00 y 11:00 h en cada etapa del ciclo estral. Al finalizar las intervenciones, los órganos expuestos fueron retornados a su lugar, las heridas se suturaron por planos y se utilizó alcohol yodado como antiséptico.

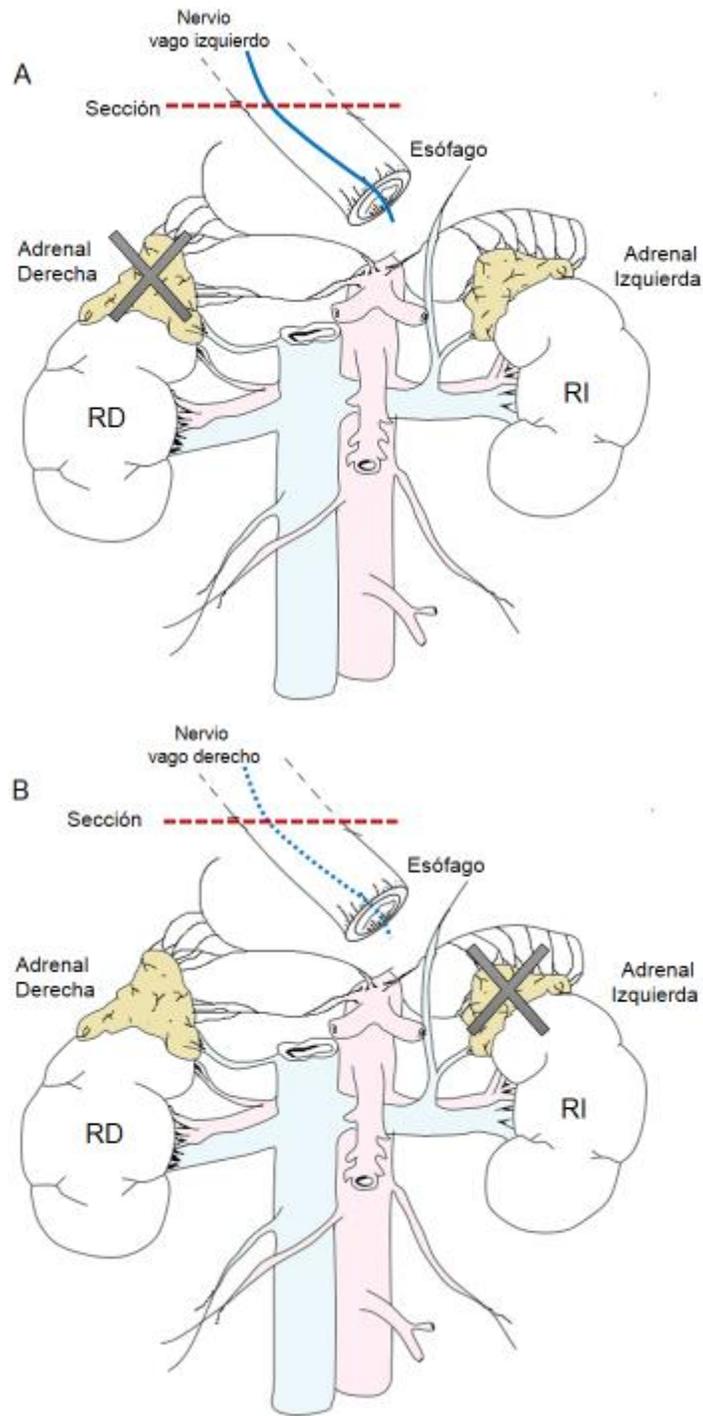


Figura 28. Representación esquemática de la vagotomía izquierda seguida de la adrenalectomía derecha (A) y una vagotomía derecha seguida de la adrenalectomía izquierda (B). La línea azul corresponde al nervio vago izquierdo y la línea azul punteada corresponde al nervio vago derecho. En ambas figuras la sección de los troncos vagales está representada con una línea roja punteada por encima del estómago y la extirpación de la glándula adrenal con una X. RI: riñón izquierdo; RD: riñón derecho (modificada de Moore y Dalley, 2007).

Como grupos de comparación se utilizaron animales sometidos a los siguientes tratamientos*:

Testigo absoluto: Con el fin de conocer si existen diferencias en el porcentaje de animales ovulantes, el número de ovocitos liberados entre un ovario y otro, y la masa de los ovarios y las adrenales, animales cíclicos e intactos fueron sacrificados en la etapa de estro vaginal.

Laparotomía ventral: Para analizar los efectos de la laparotomía ventral sobre la ovulación, la ciclicidad y la masa de ovarios, útero y adrenales, un grupo de animales fueron anestesiados y se les realizó una incisión ventral horizontal de aproximadamente de 1 cm en la cavidad abdominal por debajo del esternón que abarcó piel, músculo y peritoneo, sin manipular ningún órgano. Posteriormente se suturó la herida por planos y se utilizó alcohol yodado como antiséptico.

Adrenalectomía Unilateral: Para analizar la participación de las adrenales por la mañana del ciclo estral de la rata sobre la ovulación, la ciclicidad y la masa de los ovarios, el útero y las adrenales, los animales fueron anestesiados y sometidos a una laparotomía ventral. Posterior a ello, el estómago y el bazo fueron desplazados hacia la derecha y se extirpó la adrenal izquierda (Adx-I) (**Figura 29A**). A otro grupo de ratas, una vez realizada la laparotomía, los lóbulos del hígado se desplazaron hacia arriba y a la izquierda con precaución de no lastimarlos, se localizó el riñón y se extirpó la adrenal derecha (Adx-D) (**Figura 29B**). Al finalizar la cirugía, los órganos fueron retornados a su lugar, la herida se suturó por planos y se utilizó alcohol yodado como antiséptico.

***NOTA: Los resultados de los grupos intacto, con laparotomía ventral o con adrenalectomía unilateral que se utilizaron para realizar el análisis estadístico fueron tomados de la tesis de licenciatura de Martínez (2015).**

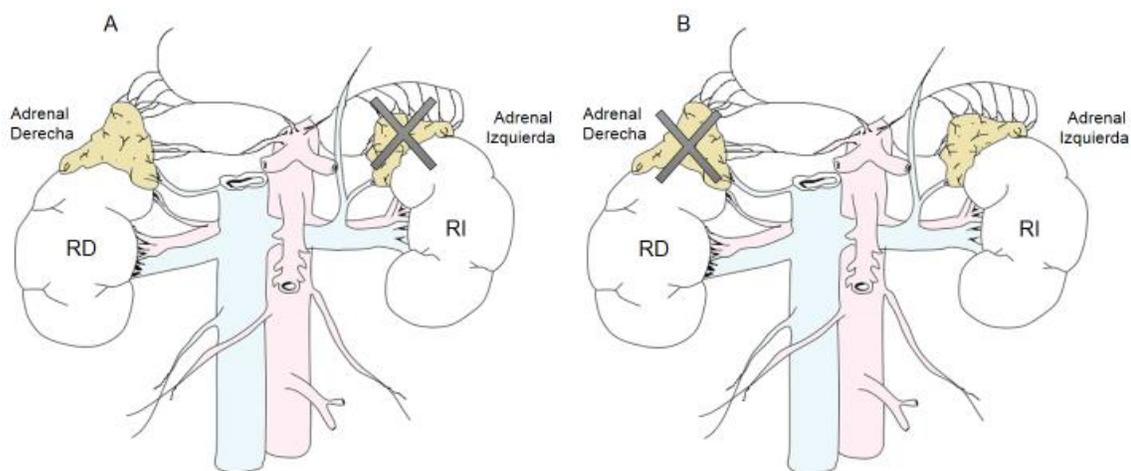


Figura 29. Representación esquemática de la adrenalectomía izquierda (A) o derecha (B). En ambas figuras la extirpación de la glándula adrenal está representada con una X. RI: riñón izquierdo; RD: riñón derecho (modificada de Moore y Dalley, 2007).

Vagotomía unilateral*: Para analizar la participación del nervio vago por la mañana en cada etapa del ciclo estral sobre la ovulación, la ciclicidad y la masa de los ovarios, el útero y las adrenales, a animales bajo las mismas condiciones experimentales del grupo con laparotomía se les realizó vagotomía unilateral. En un grupo de ratas se expuso el estómago a nivel sub-diafragmático, se exteriorizó el esófago, se localizó el nervio vago izquierdo (el cual se encuentra anterior al esófago), y posteriormente se seccionó (Nv-I) (**Figura 30A**). A un segundo grupo de ratas, una vez expuesto el estómago, éste fue girado a la derecha para seccionar el nervio vago derecho (Nv-D) localizado en la parte posterior del esófago (**Figura 30B**). Al finalizar la cirugía, los órganos expuestos fueron retornados a su lugar, la herida se suturó por planos y se utilizó alcohol yodado como antiséptico.

***NOTA:** Los resultados de los grupos con vagotomía unilateral a las 7:00, 9:00 u 11:00 h que se utilizaron para realizar el análisis estadístico fueron tomados de Gutiérrez y colaboradores (2015ab), Bonilla (2010, 2011) y de resultados no publicados.

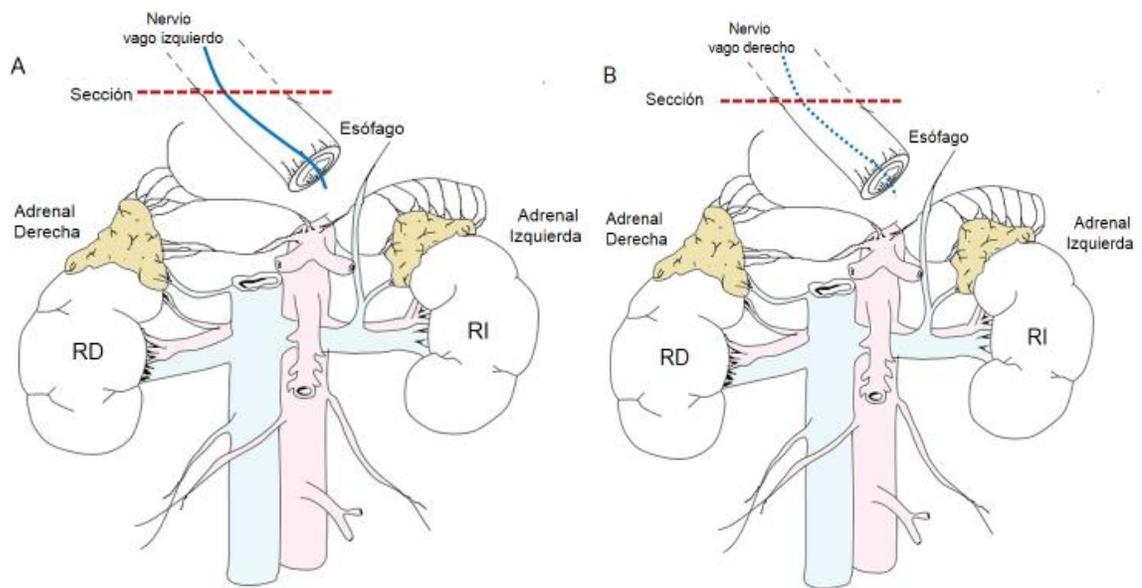


Figura 30. Representación esquemática de la vagotomía izquierda (A) o derecha (B). Nervio vago izquierdo (línea azul) y nervio vago derecho (línea punteada azul). En ambas figuras la sección de los troncos vagales está representada con una línea punteada roja por encima del estómago.

Autopsia

Una vez que en los animales se llevaron a cabo las diferentes cirugías (Nv-I+Adx-D o Nv-D+Adx-I) fueron retornados a sus jaulas para su recuperación. Al día siguiente se reanudó la toma del frotis vaginal con el fin de conocer lo que sucedió con su patrón de ciclicidad. El día que se presentó el estro vaginal fueron pesados y sacrificaron por sobredosis con éter a la misma hora en la que se llevó a cabo la cirugía (7:00, 9:00 u 11:00 h).

Se diseccionaron los órganos (la adrenal remanente, el útero y los ovarios), y fueron pesados en una balanza analítica. Las masas de los órganos se expresaron en miligramos por cada 100 g de masa corporal (mg/100 g M.C.).

En los oviductos de los ovarios se extrajeron los ovocitos sobre un portaobjetos y se cuantificó el número de ovocitos liberados por cada ovario con ayuda del microscopio estereoscópico. Esto fue corroborado mediante la tinción de los ovocitos con la técnica de tinción de Hematoxilina-Eosina y se utilizó el microscopio óptico para contar los ovocitos liberados. Los resultados fueron expresados como la media más

menos el error estándar de la media (Media \pm e.e.m.). La tasa de animales ovulantes (TAO) fue definida como el número de animales que ovulan entre el número de animales tratados y fue expresada en porcentaje (PAO).

El análisis estadístico

El número de ovocitos liberados se analizó mediante la prueba estadística de Kruskal-Wallis seguida de una prueba de Dunn. La tasa de animales ovulantes (TAO) se analizó mediante la prueba de probabilidad exacta de Fisher.

Los resultados de la masa corporal, del útero, de las adrenales y los ovarios se analizaron por la prueba de análisis de varianza múltiple (ANDEVA), seguida de la prueba de Tukey. En todos los casos, se consideró significativas aquellas diferencias en las cuales la probabilidad fue menor o igual al 5%.

RESULTADOS

Animales con sección del nervio vago izquierdo seguida de adrenalectomía contralateral

Ciclicidad

La Nv-I+Adx-D en las etapas de estro y diestro-1 resultó en alteraciones del ciclo estral (independientemente de la hora en la que se realizó la cirugía), ya que los animales requirieron un día adicional, en la etapa de diestro, para que presentaran el estro vaginal. Cuando el tratamiento se realizó en el proestro a las 7:00 u 11:00 h, los animales operados también requirieron 24 horas para que presentaran el estro vaginal, pero en la etapa de proestro (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Porcentaje de animales que presentaron alteraciones del ciclo estral cuando fueron sometidos a vagotomía izquierda seguida de adrenalectomía derecha a las 7:00, 9:00 u 11:00 h de cada etapa del ciclo estral y que fueron sacrificados en el estro vaginal.

7:00 h							
Día de cirugía	Seguimiento de frotis vaginales					Porcentaje de animales que presentaron el retraso	Retraso
E	D	D	D	P	E	14.3	24 horas
D1	D	D	P	E		28.6	24 horas
D2	D	P	E			14.3	24 horas
P	P	E				14.3	24 horas

9:00 h							
Día de cirugía	Seguimiento de frotis vaginales					Porcentaje de animales que presentaron el retraso	Retraso
E	D	D	D	P	E	28.6	24 horas
D1	D	D	P	E		14.3	24 horas
D2	D	P	E			14.3	24 horas
P	E					0	-

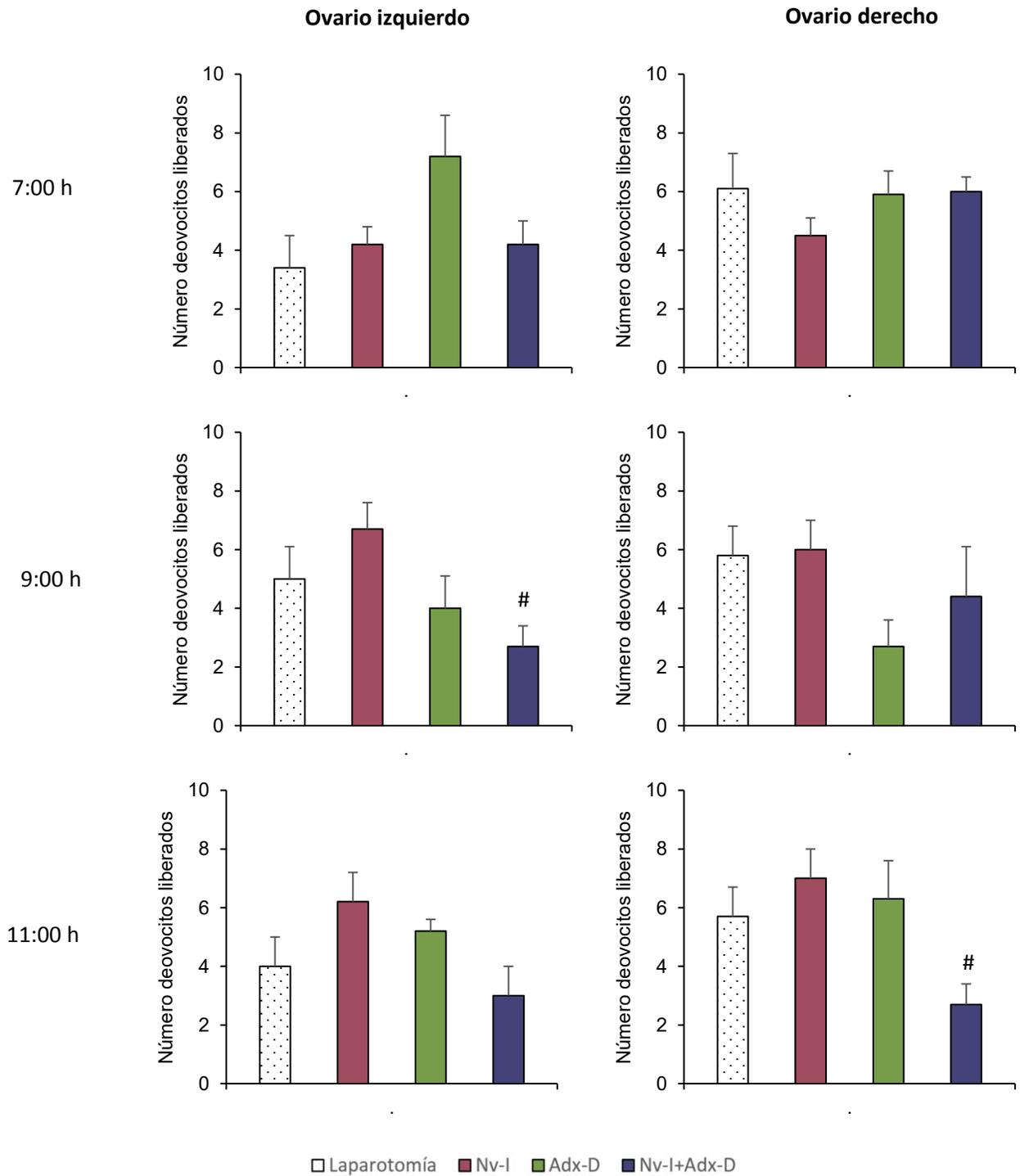
11:00 h							
Día de cirugía	Seguimiento de frotis vaginales					Porcentaje de animales que presentaron el retraso	Retraso
E	D	D	D	P	E	42.8	24 horas
D1	D	D	P	E		42.8	24 horas
D2	D	P	E			85.7	24 horas
P	P	E				14.3	24 horas

La Nv-I+Adx-D en la etapa de **estro** no modificó el PAO independientemente de la hora en la cual se realizó la cirugía. Sin embargo, esta intervención a las 9:00 h resultó en la disminución del número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo y a las 11:00 h por el ovario derecho al compararse con el del grupo de animales con Nv-I; sin afectar este parámetro cuando el estudio se realizó a las 7:00 h (**Gráfica 1**).

El tratamiento a las 7:00 h resultó en el aumento de la masa corporal cuando se comparó con la del grupo de animales con laparotomía o con Nv-I, y en disminución de la masa del ovario izquierdo (con respecto a la del grupo con Adx-D) y del ovario derecho (con respecto a la del grupo de animales con laparotomía o Adx-D). La masa de la adrenal que permaneció *in situ* (adrenal izquierda) presentó disminución al compararla con la del grupo con Adx-D; mientras que a las 9:00 h presentó aumento de su masa al compararla con la del grupo con Nv-I. A las 11:00 h, la Nv-I+Adx-D no modificó la masa corporal, ni la masa de los órganos con respecto a lo registrado en los animales control (laparotomía, Nv-I o Adx-D) (**Cuadro 2**).

En la etapa de **diestro-1**, la Nv-I+Adx-D no modificó el PAO, ni el número de ovocitos liberados independientemente del horario en que se realizó el tratamiento (**Gráfica 2**). Dicha cirugía a las 7:00 h no resultó en alteraciones en la masa corporal o la de los órganos con respecto a lo registrado en los animales control. Sin embargo, a las 9:00 h resultó en el aumento de la masa del ovario izquierdo con respecto a la del grupo de animales con laparotomía. Aunado a esto, la masa del útero resultó en disminución cuando es comparada con la del grupo de animales con Adx-D. Los animales operados a las 11:00 h registraron aumento de la masa corporal, con respecto a la del grupo de animales con Adx-D, y disminución de la masa del ovario derecho cuando se compara con la del grupo de animales con Adx-D (**Cuadro 3**).

Estro



Gráfica 1. Media \pm e.e.m del número de ovocitos liberados por el **ovario izquierdo** y el **ovario derecho** de animales con laparotomía, vagotomía izquierda (Nv-I), adrenalectomía derecha (Adx-D) o vagotomía izquierda seguida de adrenalectomía derecha (Nv-I+Adx-D) a las 7:00, 9:00 u 11:00 h en la etapa de **estro** y que fueron sacrificados en el día del estro vaginal. # $p < 0.05$ vs. Nv-I (Prueba de Kruskal Wallis seguida de la prueba de Dunn).

Cuadro 2. Media \pm e.e.m. de la masa corporal y la de los órganos en animales con laparotomía, vagotomía izquierda, adrenalectomía derecha o vagotomía izquierda seguida de adrenalectomía derecha a las 7:00, 9:00 u 11:00 h en la etapa de **estro** y que fueron sacrificados en el día del estro vaginal.

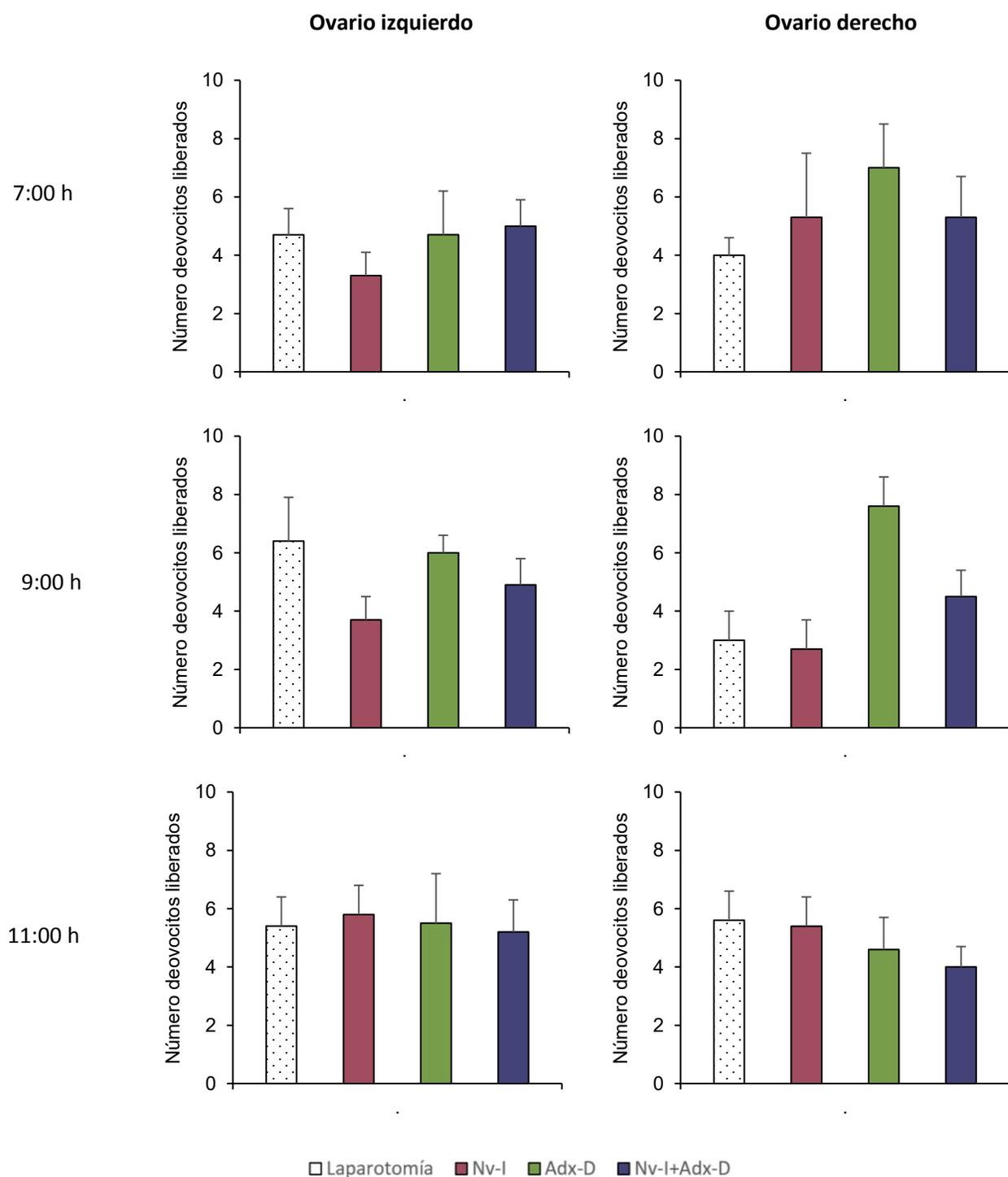
7:00 h						
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	235.1 \pm 6.2	16.0 \pm 1.6	15.4 \pm 1.5	165.5 \pm 11.8	14.9 \pm 1.2	12.5 \pm 1.7
Nv-I	230.0 \pm 6.9	14.3 \pm 0.7	14.9 \pm 0.6	170.9 \pm 9.2	13.2 \pm 0.6	12.1 \pm 0.6
Adx-D	257.6 \pm 8.4	17.9 \pm 1.3	17.3 \pm 0.8	176.0 \pm 7.4	20.7 \pm 1.5	Extirpada
Nv-I+Adx-D	248.0\pm8.0*#	14.7\pm2.2&	13.4\pm1.0*&	143.2 \pm 8.4	14.0\pm0.5&	Extirpada

9:00 h						
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	261.4 \pm 5.7	11.6 \pm 0.7	12.9 \pm 0.9	150.7 \pm 10.8	13.1 \pm 0.6	12.4 \pm 0.7
Nv-I	251.9 \pm 10.1	11.3 \pm 1.0	12.2 \pm 0.5	158.2 \pm 4.6	12.3 \pm 0.4	10.9 \pm 0.4
Adx-D	261.0 \pm 10.5	11.7 \pm 0.7	13.3 \pm 0.8	157.1 \pm 9.5	14.9\pm1.1#	Extirpada
Nv-I+Adx-D	250.7 \pm 5.2	12.6 \pm 0.6	13.1 \pm 0.4	163.0 \pm 0.4	15.1\pm0.4#	Extirpada

11:00 h						
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	271.0 \pm 6.6	13.4 \pm 1.0	13.7 \pm 0.8	153.7 \pm 12.6	12.4 \pm 0.5	12.5 \pm 0.5
Nv-I	255.7 \pm 4.5	15.3 \pm 0.4	14.3 \pm 0.4	152.5 \pm 3.4	13.7 \pm 0.6	13.7 \pm 0.7
Adx-D	239.7 \pm 8.3	15.1 \pm 1.6	15.6 \pm 1.4	158.1 \pm 9.3	16.4 \pm 1.5	Extirpada
Nv-I+Adx-D	236.1 \pm 8.7	13.9 \pm 0.9	15.1 \pm 0.9	175.1 \pm 19.0	15.7 \pm 1.3	Extirpada

Vagotomía izquierda (Nv-I), adrenalectomía derecha (Adx-D), vagotomía izquierda seguida de adrenalectomía derecha (Nv-I+Adx-D). * $p < 0.05$ vs. Laparotomía, # $p < 0.05$ vs. Nv-I, & $p < 0.05$ vs. Adx-D (ANDEVA seguida de la prueba de Tukey).

Diestro-1



Gráfica 2. Media \pm e.e.m del número de ovocitos liberados por el **ovario izquierdo** y el **ovario derecho** de animales con laparotomía, vagotomía izquierda (Nv-I), adrenalectomía derecha (Adx-D) o vagotomía izquierda seguida de adrenalectomía derecha (Nv-I+Adx-D) a las 7:00, 9:00 u 11:00 h en la etapa de **diestro-1** y que fueron sacrificados en el día del estro vaginal.

Cuadro 3. Media \pm e.e.m. de la masa corporal y la de los órganos en animales con laparotomía, vagotomía izquierda, adrenalectomía derecha o vagotomía izquierda seguida de adrenalectomía derecha las 7:00, 9:00 u 11:00 h en la etapa de **diestro-1** y que fueron sacrificados en el día del estro vaginal.

					7:00 h	
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	242.7 \pm 7.2	16.6 \pm 1.3	15.9 \pm 0.9	176.6 \pm 5.2	14.0 \pm 0.5	12.8 \pm 1.2
Nv-I	242.7 \pm 6.9	14.8 \pm 0.9	14.6 \pm 1.3	182.7 \pm 11.0	12.4 \pm 0.6	11.8 \pm 0.4
Adx-D	244.9 \pm 8.9	14.7 \pm 1.5	14.7 \pm 1.9	172.4 \pm 13.3	16.1 \pm 1.7	Extirpada
Nv-I+Adx-D	271.3 \pm 6.4	14.6 \pm 1.0	13.9 \pm 0.9	159.9 \pm 12.1	13.6 \pm 0.9	Extirpada

					9:00 h	
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	263.4 \pm 7.4	10.3 \pm 0.9	11.9 \pm 0.9	173.7 \pm 13.4	12.4 \pm 0.4	12.3 \pm 0.8
Nv-I	252.3 \pm 5.8	11.3 \pm 0.9	12.5 \pm 0.7	153.2 \pm 8.5	13.7 \pm 1.9	9.7 \pm 1.1
Adx-D	251.0 \pm 7.7	17.0\pm1.4*#	16.5\pm1.2*#	187.9 \pm 7.8	16.2 \pm 1.1	Extirpada
Nv-I+Adx-D	246.4 \pm 7.2	14.7\pm1.0*	13.9 \pm 0.8	141.4\pm6.7&	11.6 \pm 1.2	Extirpada

					11:00 h	
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	246.1 \pm 4.5	15.8 \pm 1.5	15.4 \pm 1.0	167.2 \pm 7.2	15.3 \pm 0.8	16.3 \pm 0.8
Nv-I	246.3 \pm 5.1	14.1 \pm 0.4	17.7 \pm 0.4	166.4 \pm 9.9	12.9 \pm 0.7	12.6 \pm 0.4
Adx-D	226.0\pm4.6*#	18.3 \pm 2.1	16.9 \pm 1.2	186.4 \pm 8.5	19.4 \pm 2.2	Extirpada
Nv-I+Adx-D	252.9\pm5.7&	13.7 \pm 1.4	12.3\pm0.6&	153.1 \pm 10.7	17.0 \pm 1.2	Extirpada

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

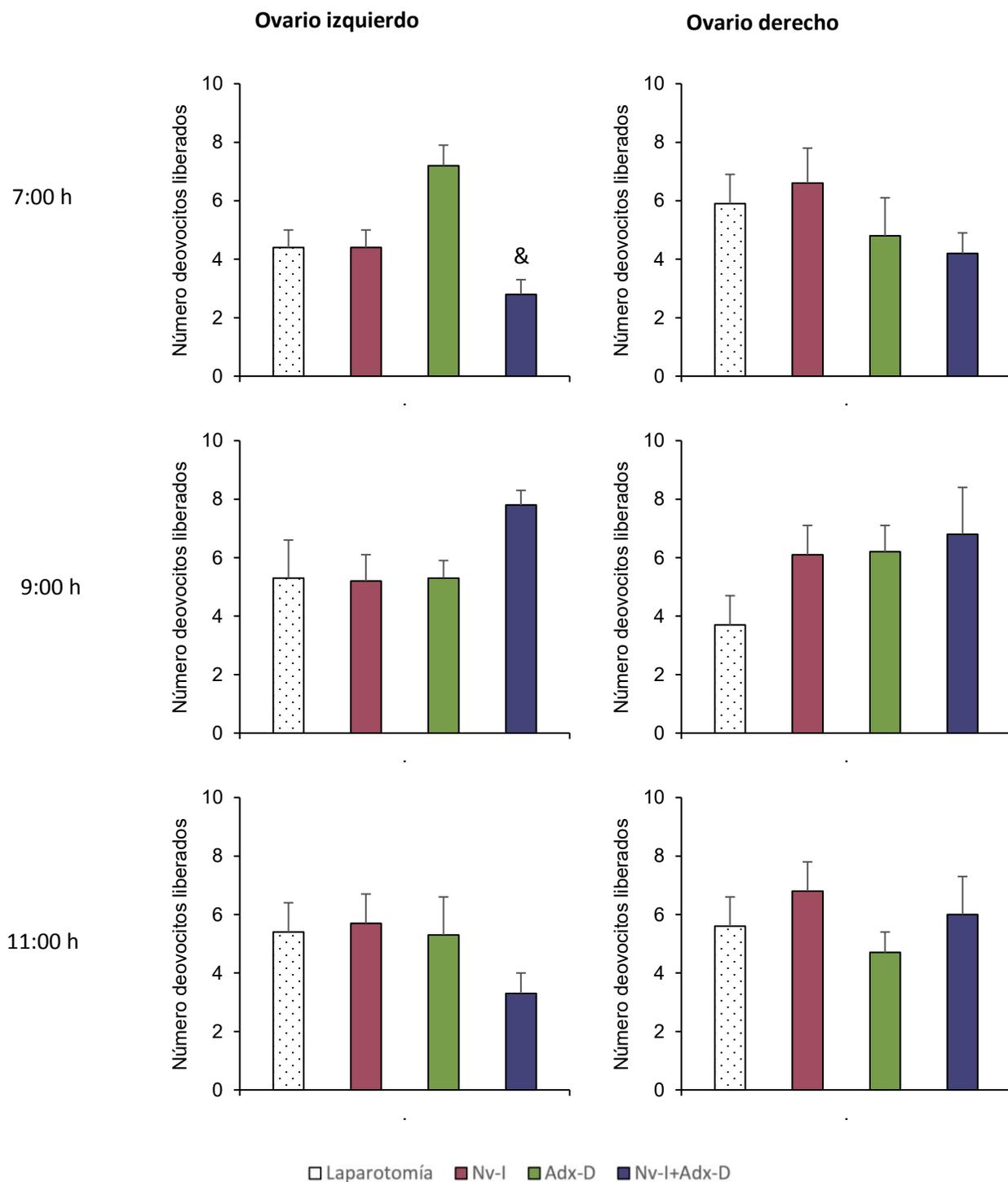
La Nv-I+Adx-D en **diestro-2** a las 7:00 h resultó en la disminución del número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo al compararlo con el del grupo de animales con Adx-D; sin afectar el PAO. A las 9:00 u 11:00 h la cirugía no modificó los parámetros de ovulación (**Gráfica 3**).

Respecto a los órganos, la cirugía a las 7:00 h resultó en aumento de la masa corporal y de la masa del útero respecto a la del grupo de animales con laparotomía o con Adx-D. Aunado a esto, la masa del ovario izquierdo fue menor, que la del grupo con laparotomía, al igual que la del derecho, cuando se comparó con la del grupo Adx-D. Los animales operados a las 9:00 h presentaron mayor masa de cada ovario cuando se comparó con la del grupo de animales con Nv-I. El tratamiento a las 11:00 h resultó en aumento de la masa corporal al compararla con la del grupo de animales con ADx-D. La masa de la adrenal que permaneció *in situ* (adrenal izquierda) fue menor al ser comparada con la del grupo de animales con Adx-D (**Cuadro 4**).

La Nv-I+Adx-D en la etapa del **proestro** no modificó el PAO independientemente de la hora en la que se realizó y del ovario analizado. El número de ovocitos liberados aumentó sólo cuando dicha intervención se realizó a las 11:00 h al ser comparado con el del grupo de animales con laparotomía (**Gráfica 4**).

Los animales operados a las 7:00 h presentaron menor masa del útero respecto a la registrada en el grupo de animales con Adx-D. Aquellos operados a las 9:00 h mostraron menor masa de corporal al ser comparada con la de los animales control (laparotomía, Nv-I o Adx-D). La adrenal que permaneció *in situ* (adrenal izquierda) presentó aumento en su masa respecto a la del grupo con Nv-I. A las 11:00 h dicha cirugía no modificó la masa corporal, ni la masa de los órganos con respecto a lo registrado en los animales control (laparotomía, Nv-I o Adx-D) (**Cuadro 5**).

Diestro-2



Gráfica 3. Número de ovocitos liberados por el **ovario izquierdo** y el **ovario derecho** de animales con laparotomía, vagotomía izquierda (Nv-I), adrenalectomía derecha (Adx-D) o vagotomía izquierda seguida de adrenalectomía derecha (Nv-I+Adx-D) a las 7:00, 9:00 u 11:00 h en la etapa de **diestro-2** y que fueron sacrificados en el día del estro vaginal. &p<0.05 vs. Adx-D (Prueba de Kruskal Wallis seguida de la prueba de Dunn).

Cuadro 4. Media \pm e.e.m. de la masa corporal y la de los órganos en animales con laparotomía, vagotomía izquierda, adrenalectomía derecha o vagotomía izquierda seguida de adrenalectomía derecha a las 7:00, 9:00 u 11:00 h en la etapa de **diestro-2** y que fueron sacrificados en el día del estro vaginal.

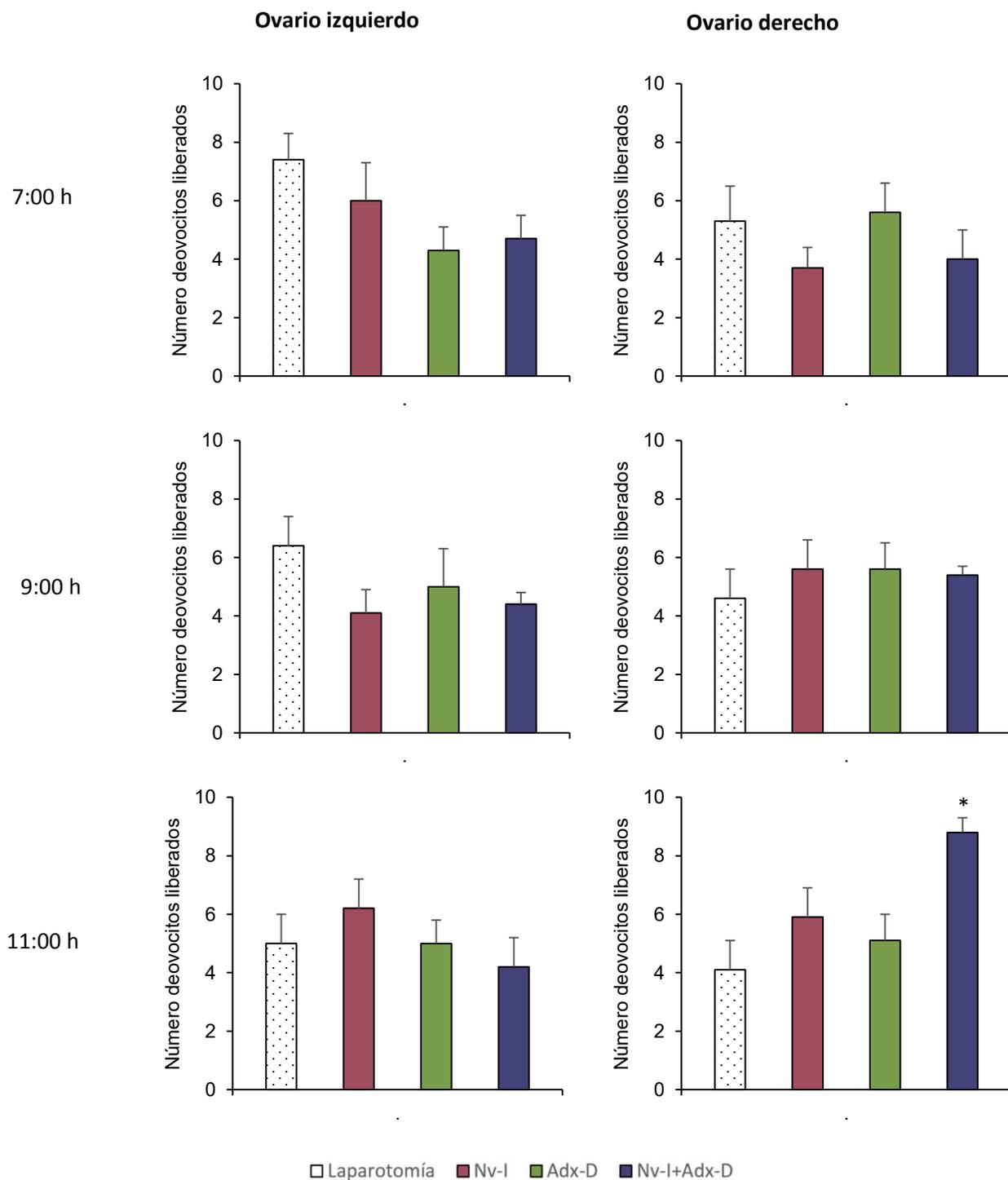
7:00 h						
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	237.9 \pm 5.8	15.4 \pm 0.8	16.1 \pm 0.9	169.9 \pm 8.1	16.7 \pm 0.8	15.0 \pm 0.9
Nv-I	263.7 \pm 8.5	12.2 \pm 1.0	13.0 \pm 0.9	171.0 \pm 22.1	11.9 \pm 0.9	11.2 \pm 0.6
Adx-D	231.4 \pm 2.3	17.2\pm1.0#	15.8 \pm 0.8	170.3\pm9.0#	16.4 \pm 0.9	Extirpada
Nv-I+Adx-D	271.3\pm6.4*&	11.9\pm0.8&	12.5\pm0.7*&	186.8\pm18.3*&	15.4 \pm 2.1	Extirpada

9:00 h						
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	267.1 \pm 7.7	13.3 \pm 0.6	14.1 \pm 0.7	179.2 \pm 10.2	13.2 \pm 0.3	12.6 \pm 0.6
Nv-I	239.0 \pm 6.3	9.7\pm0.5*	10.0\pm0.6*	125.1\pm8.1*	11.6 \pm 0.5	10.7 \pm 0.8
Adx-D	235.3 \pm 11.4	14.1\pm0.9#	14.9\pm1.4#	150.8 \pm 12.7	18.7\pm3.2#	Extirpada
Nv-I+Adx-D	245.0 \pm 11.2	15.6\pm1.0#	13.7\pm0.8#	154.9 \pm 10.4	15.1 \pm 0.9	Extirpada

11:00 h						
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	243.6 \pm 2.0	13.9 \pm 1.7	15.2 \pm 0.9	155.7 \pm 9.4	12.7 \pm 1.2	12.1 \pm 1.2
Nv-I	247.7 \pm 2.9	13.0 \pm 1.0	12.4 \pm 0.3	137.8 \pm 2.8	17.4 \pm 1.3	15.1 \pm 1.9
Adx-D	231.4 \pm 6.7	16.0 \pm 1.2	15.5 \pm 1.5	183.1 \pm 9.3	17.4\pm1.3*	Extirpada
Nv-I+Adx-D	259.3\pm6.2&	12.9 \pm 1.4	13.7 \pm 1.2	151.1 \pm 13.4	13.3\pm0.9&	Extirpada

Vagotomía izquierda (Nv-I), adrenalectomía derecha (Adx-D), vagotomía izquierda seguida de adrenalectomía derecha (Nv-I+Adx-D). * $p < 0.05$ vs. Laparotomía, # $p < 0.05$ vs. Nv-I, & $p < 0.05$ vs. Adx-D (ANDEVA seguida de la prueba de Tukey).

Proestro



Gráfica 4. Número de ovocitos liberados por el **ovario izquierdo** y el **ovario derecho** de animales con laparotomía, vagotomía izquierda (Nv-I), adrenalectomía derecha (Adx-D) o vagotomía izquierda seguida de adrenalectomía derecha (Nv-I+Adx-D) a las 7:00, 9:00 u 11:00 h en la etapa de **proestro** y que fueron sacrificados en el día del estro vaginal. * $p < 0.05$ vs. Laparotomía (Prueba de Kruskal Wallis seguida de la prueba de Dunn).

Cuadro 5. Media \pm e.e.m. de la masa corporal y la de los órganos en animales con laparotomía, vagotomía izquierda, adrenalectomía derecha o vagotomía izquierda seguida de adrenalectomía derecha a las 7:00, 9:00 u 11:00 h en la etapa de **proestro** y que fueron sacrificados en el día del estro vaginal.

					7:00 h	
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	238 \pm 6.7	15.6 \pm 1.2	16.1 \pm 2.0	165.0 \pm 9.4	14.4 \pm 0.9	13.7 \pm 1.0
Nv-I	249.1 \pm 9.2	13.6 \pm 1.2	13.1 \pm 0.8	153.3 \pm 6.0	13.3 \pm 0.9	15.0 \pm 1.1
Adx-D	258.0 \pm 4.5	13.8 \pm 2.0	11.9 \pm 1.5	173.7 \pm 10.6	17.4 \pm 1.9	Extirpada
Nv-I+Adx-D	251.6 \pm 4.9	12.1 \pm 0.7	13.6 \pm 0.6	150.5\pm5.3&	15.3 \pm 1.5	Extirpada

					9:00 h	
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	255.0 \pm 6.1	12.9 \pm 1.1	13.9 \pm 0.7	143.5 \pm 6.9	15.2 \pm 2.8	14.8 \pm 2.6
Nv-I	244.0 \pm 4.2	11.9 \pm 0.6	12.3 \pm 0.5	135.1 \pm 9.0	10.6 \pm 0.9	10.2 \pm 0.6
Adx-D	265.3\pm6.3#	14.4 \pm 0.7	14.9 \pm 1.2	161.0 \pm 12.4	14.7 \pm 1.0	Extirpada
Nv-I+Adx-D	217.6\pm5.4*&#	13.5 \pm 1.0	15.3 \pm 0.9	169.4 \pm 9.0	16.9\pm0.9#	Extirpada

					11:00 h	
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	254.1 \pm 4.5	18.4 \pm 0.6	18.8 \pm 3.6	137.9 \pm 8.8	12.6 \pm 1.3	11.2 \pm 1.1
Nv-I	247.7 \pm 2.9	13.0 \pm 1.0*	12.4 \pm 0.3	137.8 \pm 2.8	17.4 \pm 1.3	15.1 \pm 1.9
Adx-D	250.6 \pm 3.2	13.9 \pm 1.1*	14.3 \pm 1.0	147.7 \pm 9.3	14.1 \pm 1.9	Extirpada
Nv-I+Adx-D	255.0 \pm 4.5	16.4 \pm 0.9	15.5 \pm 0.9	146.7 \pm 9.6	16.4 \pm 1.0	Extirpada

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

Animales con sección del nervio vago izquierdo seguida de adrenalectomía contralateral

Ciclicidad

Los animales Nv-D+Adx-I a las 7:00 h en diestro-1 o a las 9:00 h en diestro-2 requirieron 24 horas adicionales, en la etapa de diestro, para presentar el estro vaginal. Cuando el tratamiento se realizó en la etapa de proestro, los animales operados mostraron dos tipos de alargamiento en el ciclo estral: 1) de 24 horas cuando la cirugía se realizó a las 7:00 h y 2) de 48 horas cuando la intervención se realizó a las 7:00 o a las 9:00 h; en ambos el alargamiento ocurrió en la etapa de proestro. Cuando la cirugía se realizó a las 11:00 h en la etapa de estro resultó en dos tipos alteraciones: 1) un día adicional en la etapa de diestro y 2) dos días adicionales en la etapa de diestro (**Cuadro 6**).

Cuadro 6. Porcentaje de animales que presentaron alteraciones del ciclo estral cuando fueron sometidos a vagotomía derecha seguida de adrenalectomía izquierda las 7:00, 9:00 u 11:00 h en cada etapa del ciclo estral y que fueron sacrificados en el estro vaginal.

7:00 h							
Día de cirugía	Seguimiento de frotis vaginales					Porcentaje de animales que presentaron el retraso	Retraso
E	D	D	P	E		0	-
D1	D	D	P	E		28.6	24 horas
D2	P	E				0	-
P	E					0	-

9:00 h							
Día de cirugía	Seguimiento de frotis vaginales					Porcentaje de animales que presentaron el retraso	Retraso
E	D	D	P	E		0	-
D1	D	P	E			0	-
D2	D	P	E			14.3	24 horas
P	P	E				14.3	24 horas
	P	P	E			14.3	48 horas

11:00 h							
Día de cirugía	Seguimiento de frotis vaginales					Porcentaje de animales que presentaron el retraso	Retraso
E	D	D	D	P	E	14.3	24 horas
	D	D	D	D	P	E	14.3
D1	D	P	E			0	-
D2	D	D	P	E		14.3	48 horas
P	E					0	-

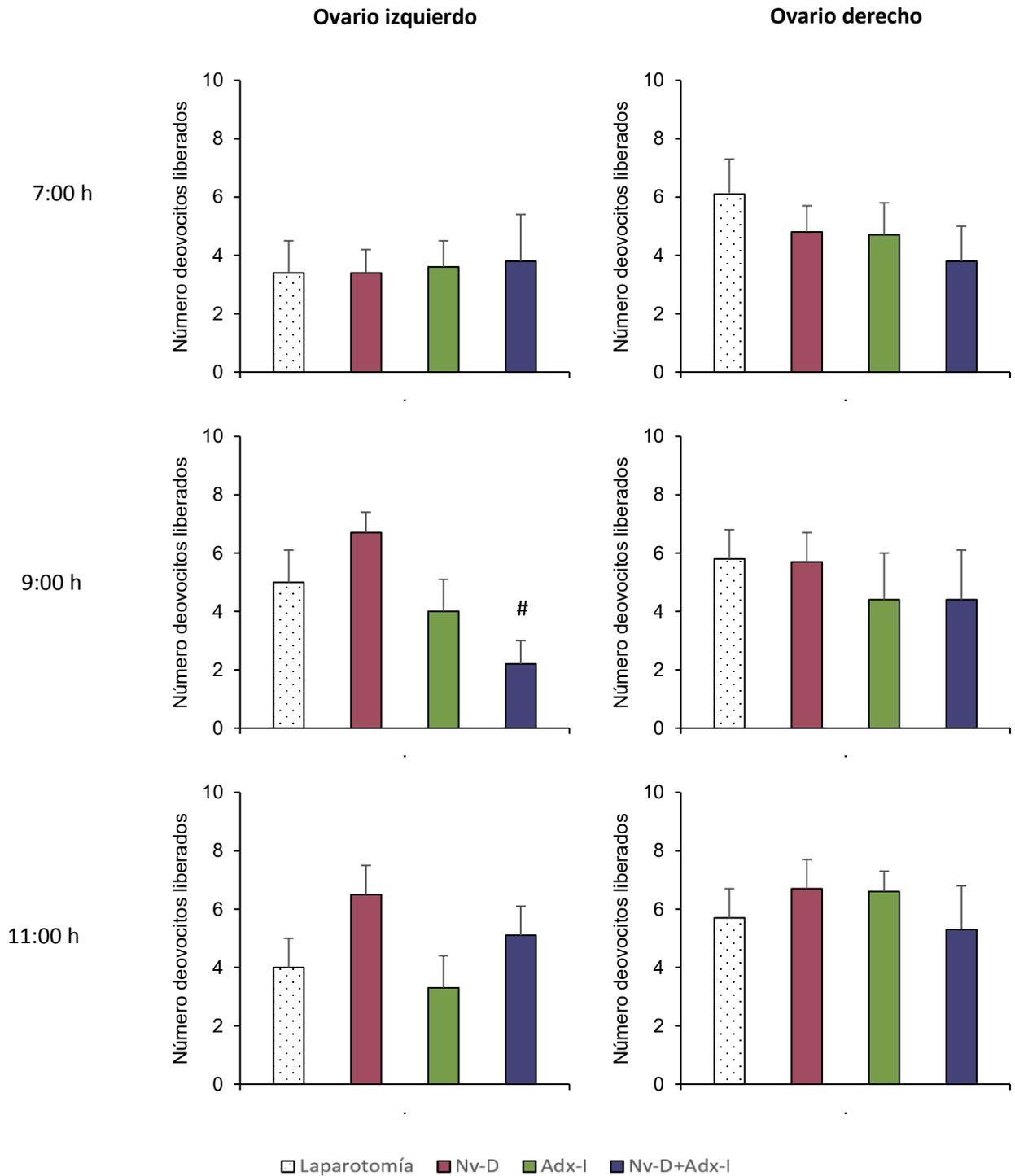
La Nv-D+Adx-I en la etapa del **estro** no modificó el PAO independientemente de la hora en la que se realizó la intervención. El número de ovocitos liberados sólo se alteró cuando esta intervención se efectuó a las 9:00 h, ya que este parámetro disminuyó en el ovario izquierdo al compararse con el del grupo de animales con Nv-D (**Gráfica 5**).

Respecto a la masa de los órganos, la cirugía a las 7:00 h en la etapa de estro resultó en menor masa del útero respecto a la del grupo con Nv-D o Adx-I. Los animales que fueron intervenidos a las 9:00 h presentaron mayor masa de ambos ovarios, al compararse con la del grupo de animales con laparotomía o con Nv-D, y de la masa de la adrenal que permaneció *in situ*, con respecto a la del grupo con Nv-D. Aquellos intervenidos a las 11:00 h mostraron menor masa de ambos ovarios, con respecto a la del grupo de animales con Adx-I, y de la masa del útero, con respecto a la de los grupos control (con laparotomía, Nv-D o Adx-I) (**Cuadro 7**).

En la etapa de **diestro-1**, la Nv-D+Adx-I a las 7:00 o 9:00 h no modificó los parámetros de ovulación (**Gráfica 6**). En contraste, la cirugía a las 11:00 h resultó en la disminución del PAO por el ovario derecho al compararse con el del grupo de animales con laparotomía (42.9% vs. 100%); sin modificar el número de ovocitos liberados.

El tratamiento a las 7:00 h resultó en el aumento de la masa corporal, respecto a la de los grupos control (Laparotomía, Nv-D o Adx-I), y de la adrenal que permaneció *in situ* (adrenal derecha) al ser comparada con la del grupo de animales con laparotomía. A las 9:00 h, la intervención resultó en el aumento de la masa del ovario izquierdo, respecto a la del grupo de animales con laparotomía, y de la de la masa de la adrenal *in situ*, respecto al grupo de animales con Nv-D. La cirugía a las 11:00 h resultó en la disminución de la masa del ovario izquierdo (con respecto a la del grupo con Adx-I), del ovario derecho (con respecto a la del grupo de animales con laparotomía o Adx-I) y del útero (con respecto a la del grupo con Adx-I) (**Cuadro 8**).

Estro



Gráfica 5. Número de ovocitos liberados por el **ovario izquierdo** y el **ovario derecho** de animales con laparotomía, vagotomía derecha (Nv-D), adrenalectomía izquierda (Adx-I) o vagotomía derecha seguida de adrenalectomía izquierda (Nv-D+Adx-I) a las 7:00, 9:00 u 11:00 h en el día del **estro** y que fueron sacrificados en el día del estro vaginal. # $p < 0.05$ vs. Nv-D (Prueba de Kruskal Wallis seguida de la prueba de Dunn).

Cuadro 7. Media \pm e.e.m. de la masa corporal y la de los órganos en animales con laparotomía, vagotomía derecha, adrenalectomía izquierda o vagotomía derecha seguida de adrenalectomía izquierda a las 7:00, 9:00 u 11:00 h en la etapa de **estro** y que fueron sacrificados en el día del estro vaginal.

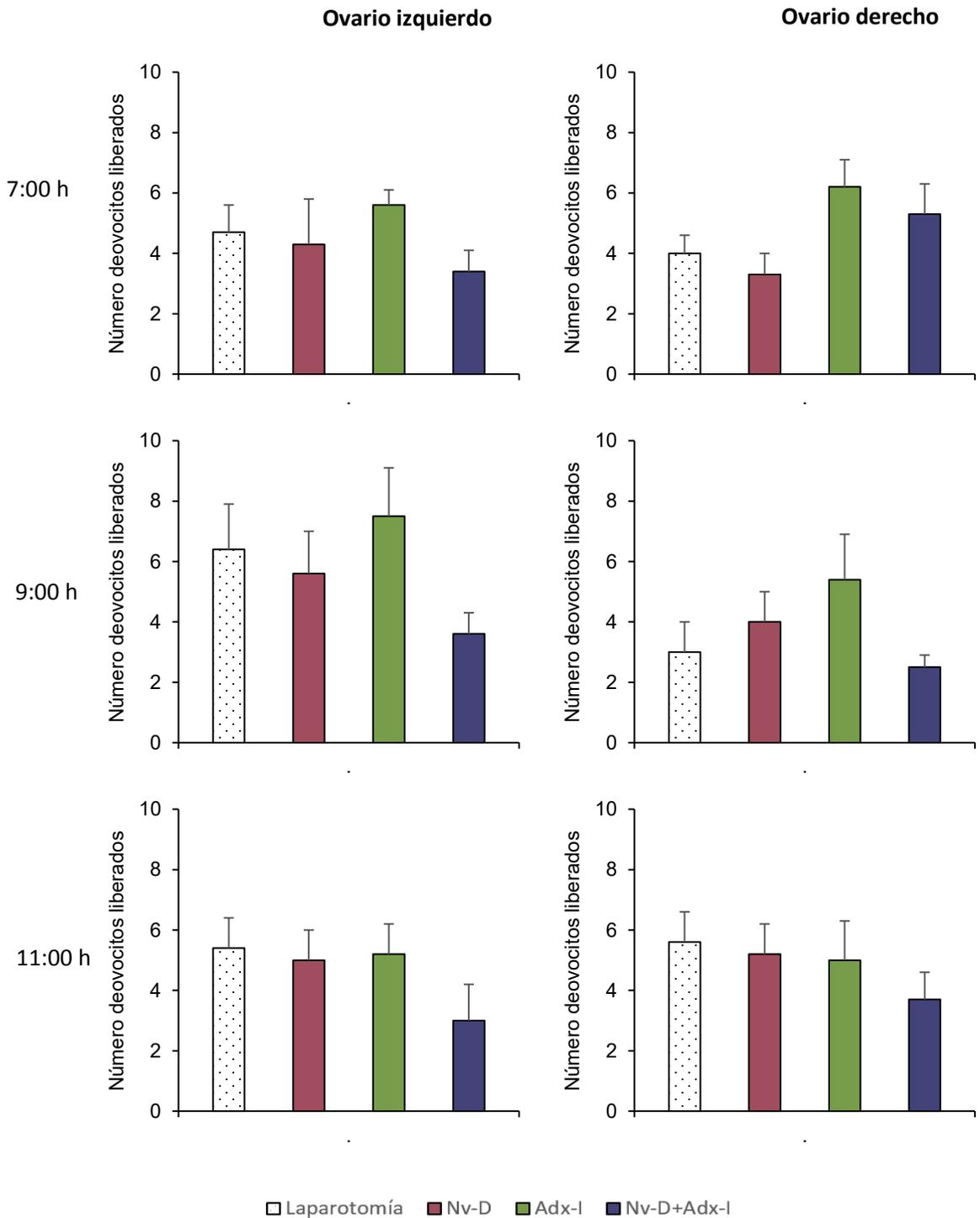
						7:00 h	
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha	
Laparotomía	235.1 \pm 6.2	16.0 \pm 1.6	15.4 \pm 1.5	165.5 \pm 11.8	14.9 \pm 1.2	12.5 \pm 1.7	
Nv-D	240.7 \pm 8.9	15.5 \pm 0.9	15.4 \pm 1.2	186.7 \pm 9.2	15.4 \pm 1.0	16.7 \pm 2.4	
Adx-I	249.9 \pm 7.1	16.6 \pm 1.0	16.2 \pm 0.9	183.9 \pm 8.4	Extirpada	15.2 \pm 1.3	
Nv-D+Adx-I	265.7 \pm 9.2	11.4 \pm 1.0	11.5 \pm 0.5	146.5\pm9.6#&	Extirpada	14.4 \pm 0.8	

						9:00 h	
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha	
Laparotomía	261.4 \pm 5.7	11.6 \pm 0.7	12.9 \pm 0.9	150.7 \pm 10.8	13.1 \pm 0.6	12.4 \pm 0.7	
Nv-D	260.9 \pm 11.0	11.4 \pm 1.0	10.4 \pm 1.3	149. \pm 2 \pm 9.9	11.2 \pm 0.6	10.9 \pm 0.7	
Adx-I	241.9 \pm 11.6	13.1 \pm 1.1	13.7 \pm 0.9	161.7 \pm 10.2	Extirpada	15.2\pm0.9#	
Nv-D+Adx-I	247.7 \pm 4.3	17.3\pm1.9*#	18.5\pm2.0*#	167.2 \pm 5.8	Extirpada	14.0\pm0.8#	

						11:00 h	
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha	
Laparotomía	271.0 \pm 6.6	13.4 \pm 1.0	13.7 \pm 0.8	153.7 \pm 12.6	12.4 \pm 0.5	12.5 \pm 0.5	
Nv-D	263.1 \pm 10.1	12.8 \pm 1.1	13.6 \pm 0.8	172.4 \pm 8.7	13.5 \pm 0.7	11.4 \pm 1.3	
Adx-I	232.9 \pm 5.1#	18.5\pm0.7*#	17.1 \pm 0.7	179.7 \pm 7.3	Extirpada	15.3\pm0.9#	
Nv-D+Adx-I	240.0 \pm 5.6	12.8\pm0.8&	12.5\pm1.4&	118.0\pm5.5*#&	Extirpada	14.1 \pm 0.8	

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

Diestro-1



Gráfica 6. Número de ovocitos liberados por el **ovario izquierdo** y el **ovario derecho** de animales con laparotomía, vagotomía derecha (Nv-D), adrenalectomía izquierda (Adx-I) o vagotomía derecha seguida de adrenalectomía izquierda (Nv-D+Adx-I) a las 7:00, 9:00 u 11:00 h en la etapa de **diestro-1** y que fueron sacrificados en el día del estro vaginal.

Cuadro 8. Media \pm e.e.m. de la masa corporal y la de los órganos en animales con laparotomía, vagotomía derecha, adrenalectomía izquierda o vagotomía derecha seguida de adrenalectomía izquierda a las 7:00, 9:00 u 11:00 h en la etapa de **diestro-1** y que fueron sacrificados en el día del estro vaginal.

7:00 h						
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	237.9 \pm 5.8	15.4 \pm 0.8	16.1 \pm 0.9	169.9 \pm 8.1	16.7 \pm 0.8	15.0 \pm 0.9
Nv-D	260.0 \pm 7.0	14.2 \pm 0.8	16.6 \pm 2.9	156.5 \pm 7.4	13.2 \pm 0.8	12.7 \pm 0.6
Adx-I	234.1 \pm 7.6	15.2 \pm 1.2	14.9 \pm 1.8	182.8 \pm 7.8	Extirpada	14.5\pm1.7*#
Nv-D+Adx-I	266.4\pm10.0*#&	12.7 \pm 1.3	11.7 \pm 1.4	145.4 \pm 9.1	Extirpada	16.9\pm1.0#

9:00 h						
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	263.4 \pm 7.4	10.3 \pm 0.9	11.9 \pm 0.9	173.7 \pm 13.4	12.4 \pm 0.4	12.3 \pm 0.8
Nv-D	237.7 \pm 6.1	12.8 \pm 0.8	11.2 \pm 0.6	179.8 \pm 9.0	12.5 \pm 0.8	10.1 \pm 0.4
Adx-I	249.0 \pm 7.2	12.9 \pm 1.2	13.2 \pm 1.5	162.5 \pm 8.7	Extirpada	14.5\pm0.9#
Nv-D+Adx-I	239.3 \pm 11.7	15.6\pm1.6*	15.8 \pm 2.1	157.7 \pm 13.2	Extirpada	13.4\pm1.1#

11:00 h						
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	246.1 \pm 4.5	15.8 \pm 1.5	15.4 \pm 1.0	167.2 \pm 7.2	15.3 \pm 0.8	16.3 \pm 0.8
Nv-D	249.9 \pm 9.4	14.4 \pm 0.8	12.5 \pm 0.8	178.0 \pm 7.0	19.4 \pm 2.2	16.5 \pm 1.6
Adx-I	246.4 \pm 6.8	19.6\pm1.8#	15.8\pm0.9#	187.3 \pm 7.6	Extirpada	16.5 \pm 1.6
Nv-D+Adx-I	228.1 \pm 8.6	13.1\pm1.1&	11.9\pm0.5*#&	152.8\pm10.7&	Extirpada	15.1 \pm 0.9

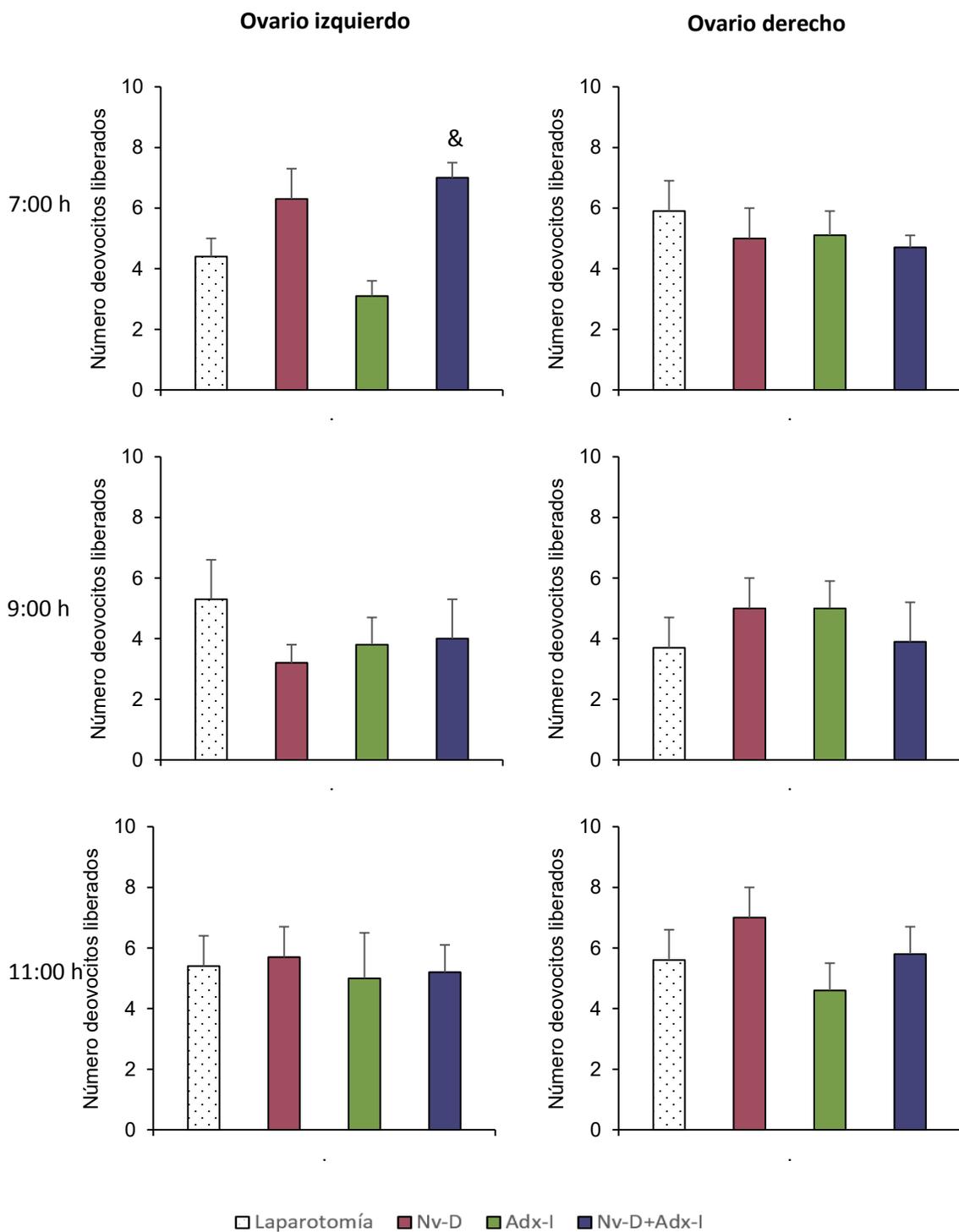
Vagotomía derecha (Nv-D), adrenalectomía izquierda (Adx-I), vagotomía derecha seguida de adrenalectomía izquierda (Nv-D+Adx-I). *p<0.05 vs. Laparotomía, #p<0.05 vs. Nv-D, &p<0.05 vs. Adx-I (ANDEVA seguida de la prueba de Tukey).

En la etapa de **diestro-2**, la Nv-D+Adx-I no resultó en alteración del PAO independientemente de la hora en que se llevó a cabo la cirugía, y únicamente en los animales que fueron operados a las 7:00 h, el ovario izquierdo liberó un mayor número de ovocitos al ser comparado con el del grupo de animales con Adx-I (**Gráfica 7**).

El tratamiento a las 7:00 h resultó en la disminución de la masa del ovario izquierdo al compararlo con la del grupo de animales con Adx-I. A las 9:00 h produjo la disminución de la masa del útero, con respecto a la del grupo de animales con laparotomía, y aumento de la masa de la adrenal que permaneció *in situ* (adrenal derecha), al compararla con la del grupo de animales con Nv-D. La cirugía a las 11:00 h no modificó la masa de los parámetros registrados con respecto a la de los grupos control (**Cuadro 9**).

La Nv-D+Adx-I por la mañana del **proestro** (a las 7:00, 9:00 u 11:00 h) no modificó el PAO, ni el número de ovocitos liberados (**Gráfica 8**). Los animales operados a las 7:00 h mostraron menor masa del ovario izquierdo, respecto a la del grupo con laparotomía o Adx-I, y mayor masa de la adrenal *in situ* (adrenal derecha), respecto a la de aquellos con Nv-D. Cuando la cirugía se realizó a las 11:00 h se presentó disminución de la masa del ovario izquierdo respecto a lo registrado en el grupo con laparotomía (**Cuadro 10**).

Diestro-2



Gráfica 7. Número de ovocitos liberados por el **ovario izquierdo** y el **ovario derecho** de animales con laparotomía, vagotomía derecha (Nv-D), adrenalectomía izquierda (Adx-I) o vagotomía derecha seguida de adrenalectomía izquierda (Nv-D+Adx-I) a las 7:00, 9:00 u 11:00 h en la etapa de **diestro-2** y que fueron sacrificados en el día del estro vaginal. &p<0.05 vs. Adx-I (Prueba de Kruskal Wallis seguida de la prueba de Dunn).

Cuadro 9. Media \pm e.e.m. de la masa corporal y la de los órganos en animales con laparotomía, vagotomía derecha, adrenalectomía izquierda o vagotomía derecha seguida de adrenalectomía izquierda a las 7:00, 9:00 u 11:00 h en la etapa de **diestro-2** y que fueron sacrificados en el día del estro vaginal.

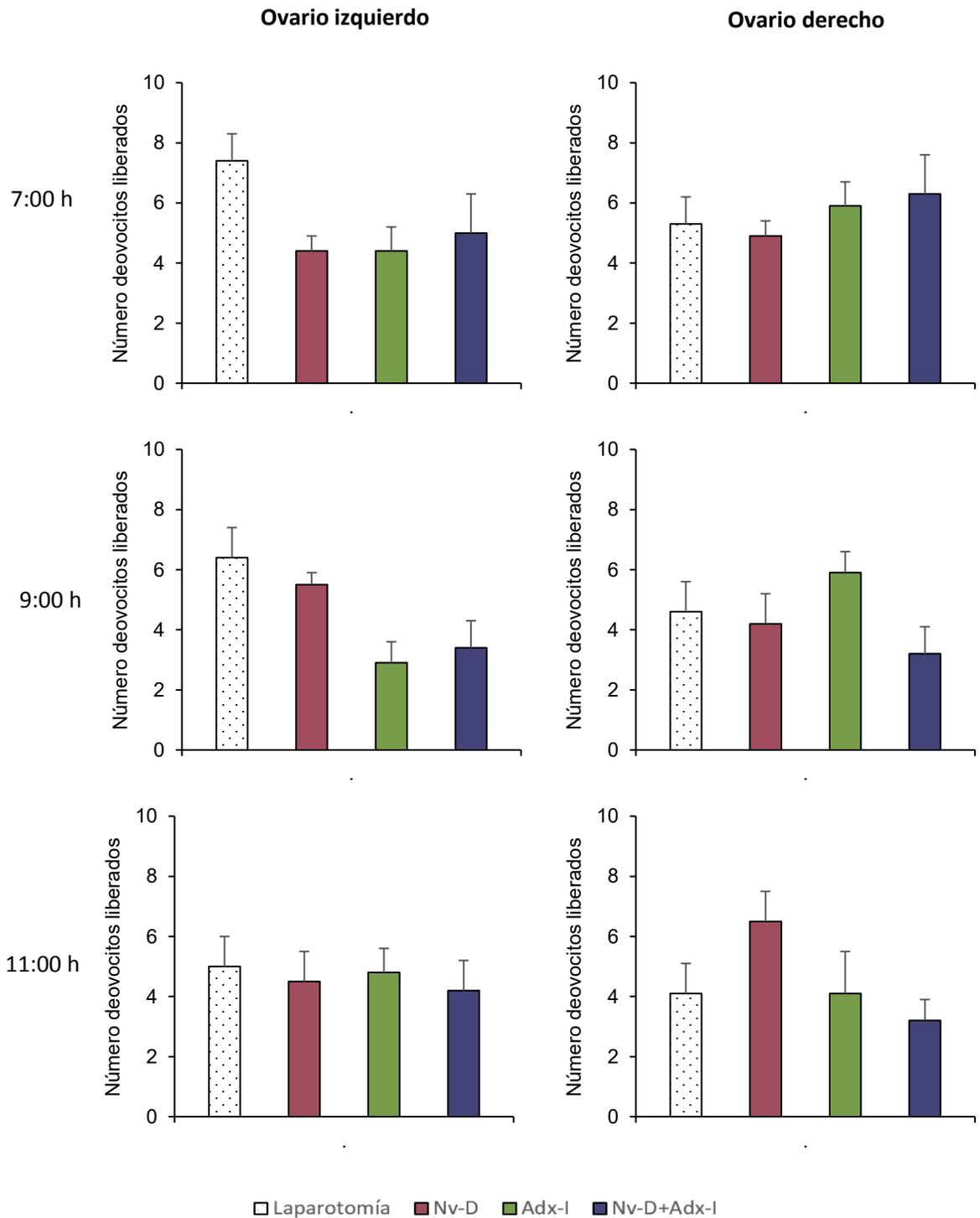
7:00 h						
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	237.9 \pm 5.8	15.4 \pm 0.8	16.1 \pm 0.9	169.9 \pm 8.1	16.7 \pm 0.8	15.0 \pm 0.9
Nv-D	260.0 \pm 7.0	14.2 \pm 0.8	16.6 \pm 2.9	156.5 \pm 7.4	13.2 \pm 0.8	12.7 \pm 0.6
Adx-I	234.1 \pm 7.6	15.2 \pm 1.2	14.9 \pm 1.8	182.8 \pm 7.8	Extirpada	14.5 \pm 1.7
Nv-D+Adx-I	266.4 \pm 10.0	12.7\pm1.3&	11.7 \pm 1.4	145.4 \pm 9.1	Extirpada	16.9 \pm 1.0

9:00 h						
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	267.1 \pm 7.7	13.3 \pm 0.6	14.1 \pm 0.7	179.2 \pm 10.2	13.2 \pm 0.3	12.6 \pm 0.6
Nv-D	232.1 \pm 5.9	11.8 \pm 0.7	11.2 \pm 1.2	143.0\pm6.9*	11.5 \pm 1.0	10.8 \pm 1.3
Adx-I	253.6 \pm 5.1	12.6 \pm 0.8	14.2 \pm 1.1	164.9 \pm 6.1	Extirpada	14.0 \pm 0.8
Nv-D+Adx-I	242.0 \pm 8.2	14.0 \pm 1.3	15.1 \pm 1.3	132.2\pm9.5*	Extirpada	15.3\pm1.0#

11:00 h						
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	243.6 \pm 2.0	13.9 \pm 1.7	15.2 \pm 0.9	155.7 \pm 9.4	12.7 \pm 1.2	12.1 \pm 1.2
Nv-D	243.6 \pm 4.6	14.4 \pm 0.9	13.5 \pm 0.5	143.3 \pm 8.3	13.3 \pm 0.9	9.6 \pm 1.4
Adx-I	246.4 \pm 3.9	12.2 \pm 1.8	14.1 \pm 1.1	145.9 \pm 8.6	Extirpada	15.1 \pm 1.9
Nv-D+Adx-I	236.0 \pm 6.9	14.4 \pm 2.0	15.5 \pm 1.4	152.9 \pm 11.2	Extirpada	16.9 \pm 1.0

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

Proestro



Gráfica 8. Número de ovocitos liberados por el **ovario izquierdo** y el **ovario derecho** de animales con laparotomía, vagotomía derecha (Nv-D), adrenalectomía izquierda (Adx-I) o vagotomía derecha seguida de adrenalectomía izquierda (Nv-D+Adx-I) a las 7:00, 9:00 u 11:00 h en la etapa de **proestro** y que fueron sacrificados en el día del estro vaginal.

Cuadro 10. Media \pm e.e.m. de la masa corporal y la de los órganos en animales con laparotomía, vagotomía derecha, adrenalectomía izquierda o vagotomía derecha seguida de adrenalectomía izquierda a las 7:00, 9:00 u 11:00 h en la etapa de **proestro** y que fueron sacrificados en el día del estro vaginal.

					7:00h	
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	238 \pm 6.7	15.6 \pm 1.2	16.1 \pm 2.0	165.0 \pm 9.4	14.4 \pm 0.9	13.7 \pm 1.0
Nv-D	253.9 \pm 6.8	12.1\pm0.6*	12.8 \pm 0.3	131.7\pm1.9*	11.5 \pm 1.8	10.7 \pm 0.7
Adx-I	237.4 \pm 8.5	15.9\pm1.0#	16.0 \pm 1.2	169.3\pm8.4#	Extirpada	16.5\pm1.1#
Nv-D+Adx-I	252.9 \pm 4.9	11.7\pm1.1*&	11.1 \pm 1.1	139.9 \pm 4.1	Extirpada	15.8\pm2.1#

					9:00h	
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	255.0 \pm 6.1	12.9 \pm 1.1	13.9 \pm 0.7	143.5 \pm 6.9	15.2 \pm 2.8	14.8 \pm 2.6
Nv-D	252.1 \pm 3.8	12.8 \pm 0.6	12.8 \pm 1.2	127. \pm 7.3	13.7 \pm 1.0	14.2 \pm 1.1
Adx-I	250.6 \pm 5.1	14.4 \pm 1.3	15.8 \pm 1.1	149.5 \pm 3.7	Extirpada	12.6 \pm 0.4
Nv-D+Adx-I	242.6 \pm 5.9	11.5 \pm 1.0	12.5 \pm 1.2	135.3 \pm 14.1	Extirpada	14.4 \pm 0.6

					11:00h	
Tratamiento	Masa Corporal	Ovario Izquierdo	Ovario Derecho	Útero	Adrenal Izquierda	Adrenal Derecha
Laparotomía	254.1 \pm 4.5	18.4 \pm 0.6	18.8 \pm 3.6	137.9 \pm 8.8	12.6 \pm 1.3	11.2 \pm 1.1
Nv-D	239.1 \pm 8.7	13.6 \pm 0.7	15.2 \pm 1.0	151.2 \pm 0.9	9.7 \pm 0.5	15.8 \pm 2.1
Adx-I	242.4 \pm 6.6	15.5 \pm 2.3	14.4 \pm 0.4	148.3 \pm 10.3	Extirpada	13.9 \pm 1.2
Nv-D+Adx-I	233.6 \pm 9.0	13.1\pm0.8*	12.0 \pm 1.1	131.3 \pm 6.2	Extirpada	15.8 \pm 2.1

Vagotomía derecha (Nv-D), adrenalectomía izquierda (Adx-I), vagotomía derecha seguida de adrenalectomía izquierda (Nv-D+Adx-I). * $p < 0.05$ vs. Laparotomía, # $p < 0.05$ vs. Nv-D, & $p < 0.05$ vs. Adx-I (ANDEVA seguida de la prueba de Tukey).

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que existe una comunicación entre las adrenales y los ovarios a través del nervio vago y ésta participa en la regulación de la ovulación, lo que depende de la adrenal o el nervio vago *in situ*, la hora y la etapa del ciclo estral en la que se realiza el estudio.

Los resultados observados por Martínez (2015) en los animales con adrenalectomía unilateral a las 7:00 h en los días del diestro sobre el PAO y el número de ovocitos liberados pone de manifiesto la asimetría funcional de las adrenales en la regulación de la ovulación del ovario izquierdo: la glándula derecha en la etapa de diestro-1 participa de manera estimulante en los mecanismos neuroendocrinos que regulan la ovulación del ovario izquierdo, mientras que en la etapa del diestro-2 participa de manera inhibitoria.

¿Cómo se entera el ovario izquierdo que se está extirpando la adrenal derecha ya que no le llega la información que de ella proviene? Con base en los resultados obtenidos en los animales con Nv-I+Adx-D en las etapas de diestro, sugerimos que el nervio vago izquierdo es la vía de comunicación entre la adrenal derecha y el ovario izquierdo, ya que la ausencia de la información proveniente de éste revierte los resultados obtenidos por la adrenalectomía derecha.

La adrenalectomía izquierda a las 7:00 h en diestro-2 resultó en menor número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo; aunque este resultado no es estadísticamente significativo. ¿Qué nervio estaría involucrado en la comunicación de estas dos glándulas? En esta investigación se mostró que cuando los animales son sometidos a la Nv-D+Adx-I presentan aumento del número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo, lo cual sugiere que el nervio vago derecho envía información de la adrenal izquierda al ovario izquierdo.

Los animales con vagotomía izquierda o derecha a las 9:00 h en la etapa de estro mostraron aumento del número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo; aunque este resultado no es estadísticamente significativo (Bonilla y col., 2010). ¿Qué adrenal enviaba información al ovario izquierdo a través de dichos nervios? Con base en los resultados en los animales con Nv-I+Adx-D o Nv-D+Adx-I a las 9:00 h en la etapa de estro sugerimos que la ovulación del ovario izquierdo está regulada por la información que proviene de ambas adrenales y que es conducida por ambos nervios vagos, ya que la pérdida de

comunicación entre las adrenales y el ovario izquierdo a través del nervio vago izquierdo o derecho resulta en la disminución del número de ovocitos liberados.

El hecho de que el ovario izquierdo sea más susceptible a Nv+Adx a las 7:00 h o 9:00 h, podría deberse a que él presenta un predominio en la inervación supraespinal (Tóth y col., 2007). Además, Chávez y colaboradores (1989) observaron que el ovario izquierdo es más sensible a la manipulación neural (sección) que el derecho. Debido a que en nuestro estudio, el ovario izquierdo responde a las cirugías a las 7:00 o 9:00 h y no a las 11:00 h, apoya que la sensibilidad del ovario izquierdo a las manipulaciones neurales también depende del horario en que se realicen las cirugías.

Los animales con vagotomía izquierda o adrenalectomía derecha a las 11:00 h en la etapa de estro mostraron aumento del número de ovocitos liberados por el ovario derecho; aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos (Martínez, 2015 y datos no publicados). ¿El ovario derecho recibe información de la adrenal derecha a través del nervio vago izquierdo? Con base en los resultados en los animales con Nv-I+Adx-D a las 11:00 h en la etapa de estro, sugerimos que en la ovulación del ovario derecho participa la información que proviene de la adrenal derecha por medio del nervio vago izquierdo; ya que la pérdida de comunicación entre el ovario derecho y la adrenal derecha que proporciona el nervio vago izquierdo resultó en la disminución del número de ovocitos liberados.

¿Cómo podría explicarse la disminución en el número de ovocitos liberados en los animales que fueron sometidos a la vagotomía unilateral seguida de la adrenalectomía?

La reproducción en mamíferos es un proceso hormonal complejo regulado con precisión que requiere de la coordinación tanto del sistema nervioso central como de los órganos reproductivos periféricos para una procreación exitosa (Geraghty y Kaufer, 2015), por ende, cualquier manipulación que se realice a los animales alterará dicha regulación. Sugerimos que los resultados observados en los animales con vagotomía unilateral seguida de adrenalectomía son consecuencia de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) que a su vez modula al eje hipotálamo-hipófisis-gónada (HHG) en todos los niveles.

La CRH y los glucocorticoides (GCs) regulan la liberación de la GnRH en el hipotálamo, de la LH en la hipófisis y en los ovarios regulan la esteroidogénesis y el

desarrollo folicular. Dicha regulación es mediada en parte por los receptores a CRH, CRH-R1 y CRH-R2 (cuya predominancia depende del tipo de estresor utilizado), y por los receptores a glucocorticoides (GRs) (Ariza y Rodríguez, 2012; Whirledge y Cidlowski, 2013; Geragthy y Kaufer, 2015).

Las terminales axónicas de CRH interactúan directamente con las dendritas de las neuronas GnRHérgicas; dichas neuronas expresan receptores a CRH (CRH-R1, R2) y a glucocorticoides (GRs). Se ha probado que muchos tipos de estrés afectan la secreción pulsátil de GnRH, y tanto la CRH como la corticosterona han sido implicadas en este mecanismo. Cates y colaboradores (2004) mostraron que la administración intracerebroventricular de CRH en ratas inhibe los pulsos de LH, y esta respuesta puede ser revertida mediante la administración de antagonistas de CRH (Geragthy y Kaufer, 2015).

Los GCs inhiben la transcripción de la GnRH, ya que estudios *in vivo* han mostrado que el tratamiento crónico con corticotropina inhibe la expresión de la GnRH, conduciendo en la disminución de las concentraciones de LH en suero (Geragthy y Kaufer, 2015).

Los GCs ejercen una influencia indirecta sobre la secreción de GnRH. Dos hormonas en particular afectan la secreción de GnRH: la kisspeptina y la hormona inhibidora de las gonadotropinas (GnIH, secretada en el núcleo dosomedial), las cuales tienen efectos opuestos sobre la GnRH (Geragthy y Kaufer, 2015). Las neuronas de kisspeptina localizadas en el núcleo periventricular del área preóptica proyectan sus terminales nerviosas directamente en las neuronas de GnRH (Herbison, 2015) y estimulan la secreción de la GnRH y de la LH (Leite y col., 2016). Se ha mostrado que las neuronas de kisspeptina expresan CRH-R y GR, lo que implica que podrían responder directamente al aumento en cualquiera de las hormonas después de un factor estresor (Geragthy y Kaufer, 2015; Whirledge y Cidlowski, 2016).

Los glucocorticoides influyen directamente en la reproducción a nivel de la hipófisis. Esta inhibición puede ocurrir a través de diferentes mecanismos: modula la sensibilidad de la hipófisis a los cambios en la secreción de la GnRH, disminuye la síntesis de las gonadotropinas o la secreción de éstas.

Al igual que los efectos observados en el hipotálamo, el estrés agudo conduce a resultados variables. Varios estudios, utilizando múltiples tipos de factores estresantes agudos sobre la secreción de las gonadotropinas mostraron que el estrés agudo estimula el eje HHG, lo que conduce a un aumento de las concentraciones de LH, prolactina (PRL)

y FSH en el plasma. Otros investigadores han encontrado que la administración aguda de glucocorticoides puede reducir el pico de LH en las hembras y la inyección de CRH inhibe la liberación de la LH y bloquea la ovulación (Geragthy y Kaufer, 2015).

Se ha mostrado que la vagotomía disminuye las concentraciones de LH (Lawrence y col., 1978), y que la adrenalectomía resulta en la disminución de las concentraciones de Gcs Proulx y Seeley (2005) y aumenta en forma gradual la secreción de la ACTH 24 horas después (Vernikos-Danellis, 1964; Mims, 1973).

Mandl (1954), mostró que en la rata adulta, la adrenalectomía ocasiona la disminución en el número de folículos antrales, la masa de los ovarios y el aumento de la atresia folicular. Aunado a esto observó que las concentraciones de ACTH aumentaron después de la cirugía, por lo cual el autor sugirió que el aumento de ACTH puede estar disminuyendo la sensibilidad de los ovarios a las gonadotropinas.

En la hipófisis, las células gonadotropas expresan GRs. Los GCs cambian la respuesta de los gonadotropos a la GnRH, esto puede ocurrir a través de la regulación del receptor a GnRH en la hipófisis (Geragthy y Kaufer, 2015).

En las gónadas los GCs actúan inhibiendo procesos reproductivos. Las células del folículo, el cuerpo lúteo y las células del epitelio superficial ovárico presentan GRs (Whirledge y Cidlowski, 2013). La corticosterona inhibe la secreción de hormonas esteroides (testosterona, estrógeno y progesterona). Se ha mostrado que altas cantidades de glucocorticoides suprimen la función de la LH, modulando la expresión del receptor a LH (LHR) en las gónadas, e inhiben la síntesis y liberación de estrógenos (Geragthy y Kaufer, 2015).

Un estudio reciente en ratones mostró que altas concentraciones de CRH en el citoplasma de los ovarios, debido al estrés por restricción, induce apoptosis ovárica, disminuyendo el desarrollo folicular independiente de GR. Este aumento de la CRH estaba actuando sobre las células tecales en el ovario, disminuyendo las concentraciones de testosterona y estrógeno y aumentando la progesterona, creando un desequilibrio hormonal entre el estrógeno y la progesterona que condujo a una disminución de los ovocitos liberados.

En este estudio, los animales fueron sometidos a la vagotomía y a la adrenalectomía, lo que nos hace sugerir que la disminución en el número de ovocitos liberados es la suma de los factores antes mencionados; disminución de los GCs,

aumento de la secreción de CRH y ACTH acompañada de disminución en la secreción de GnRH y LH, lo que explica los resultados de la ovulación.

Por otro lado, Flores y colaboradores (2008) mostraron que las adrenales proporcionan el principal aporte de progesterona a la circulación durante el ciclo estral, y se ha evidenciado que la pérdida de estas glándulas, mediante la adrenalectomía, provoca la disminución de dicha concentración (Gálvez y col., 1999).

La progesterona en el hipotálamo es un regulador de la secreción de GnRH (que depende del momento del ciclo estral) (Mahesh y Muldoon, 1987), y en la hipófisis, de la secreción de la FSH y la LH (Mahesh y Brann, 1998).

La FSH es la hormona más importante para la sobrevivencia de los folículos antrales (Flores- Pérez y col., 2005), y se ha mostrado que la FSH estimula el crecimiento y diferenciación folicular que se ve reflejado por el aumento en la secreción de estradiol durante la fase folicular del ciclo estral (Domínguez y col., 1991; Taymor, 1996).

El estradiol también es importante en el mantenimiento de la función ovárica, ya que regula el desarrollo folicular e inhibe la apoptosis de las células de la granulosa y promueve la división y el crecimiento de las células de la granulosa (Townson y Combelle, 2012).

Por otro lado, se sabe que los ovarios reciben información parasimpática y sensorial a través del nervio vago, el cual contiene VIP y acetilcolina (Gilbert y col., 1980; Ojeda y col., 1996; Yuan y Silberstein, 2016). En los ovarios, las fibras de VIP se distribuyen en el tejido intersticial de la rata y están asociadas a la capa de la teca de los folículos en desarrollo (Garraza y col., 2004). Se ha mostrado que VIP contribuye en la diferenciación de los receptores a FSH, dándoles de ese modo la capacidad de responder a las gonadotropinas, además de promover el desarrollo folicular (Dissen y Ojeda, 1999). VIP es un potente estimulador de la formación de AMPc (Davoren y Hsueh, 1985). El AMPc es el segundo mensajero que se asocia con la formación de receptores a FSH en las células de la granulosa y promueve el crecimiento folicular (Mayerhofer y col., 1997). Aunado a esto, la acetilcolina posee un papel estimulador en la proliferación celular, diferenciación y crecimiento del folículo (Mayerhofer y col., 2003).

Con base en lo anterior, proponemos que la falta del nervio vago y la adrenal conllevó a la disminución de la secreción, la sensibilidad y el número de receptores a FSH, la disminución de la proliferación y crecimiento folicular y el aumento en la atresia

folicular, lo cual repercutió en la disminución de la masa de los ovarios, en el menor número de ovocitos liberados o ambos (**Figura 31**).

La información sensorial que viaja por los nervios vago y que llega al ovario participa de forma estimulante en los mecanismos que regulan la ovulación. En el día del diestro-1 es más evidente esta participación, ya que la denervación (química) del ovario en esta etapa resulta en la disminución del número de animales ovulantes (Trujillo y col., 2015). Con base en este estudio podemos explicar por qué solo se afectó la tasa de animales ovulantes a las 11:00 h en la etapa de diestro-1.

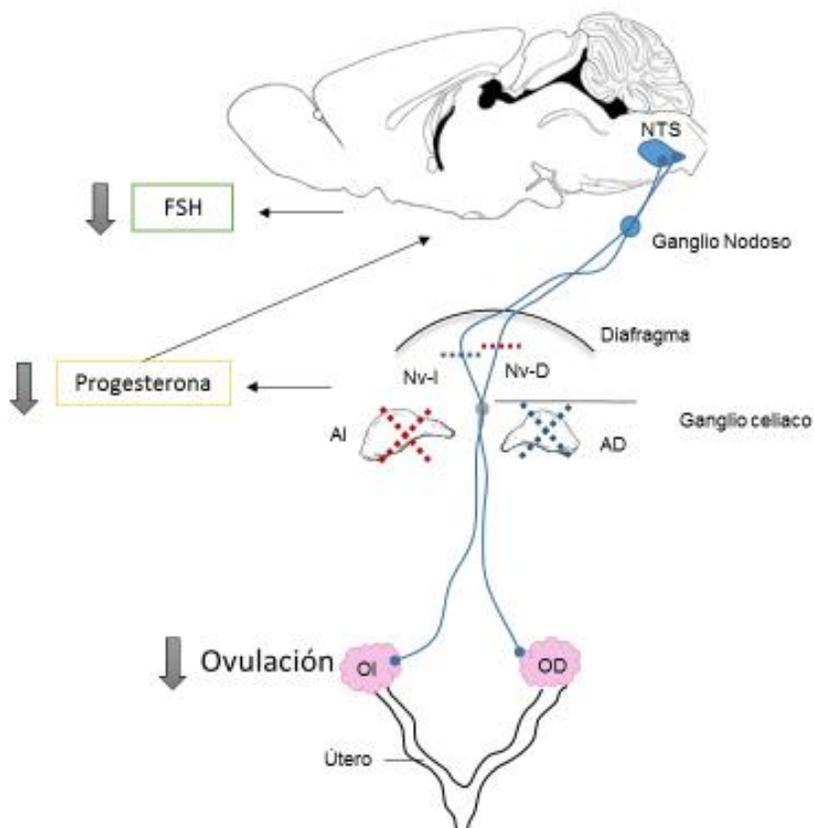


Figura 31. Modelo propuesto de efecto de la vagotomía unilateral seguida de la adrenalectomía contralateral. La flecha indica disminución; la **X** indica la extirpación de la glándula izquierda; la **X** indica la extirpación de la glándula derecha; la línea punteada roja indica la sección del nervio vago derecho; la línea punteada azul indica la sección del nervio vago izquierdo. NTS: núcleo del tracto solitario, FSH: Hormona estimulante del folículo, AI: adrenal izquierda, AD: adrenal derecha, Nv-I: nervio vago izquierdo, Nv-D: nervio vago derecho.

¿Cómo podría explicarse el aumento en el número de ovocitos liberados en los animales que fueron sometidos a la vagotomía unilateral seguida de la adrenalectomía?

Los resultados pueden variar debido a que estas cirugías son un factor estresante agudo y la respuesta varía dependiendo de diversos factores tales como: la adrenal *in situ*, el nervio vago seccionado, el ovario analizado, la hora y la etapa del ciclo estral en que se realizó la cirugía.

El estrés agudo tiende a proporcionar resultados variables en muchos resultados diferentes: la historia de vida, la edad y el género pueden influir enormemente en esta respuesta (Geraghty y Kaufer, 2015).

La información transportada por el nervio vago izquierdo parece ser diferente a la del derecho. El equipo de Cruz (1986), mostró que los animales con sección unilateral del nervio vago resultaron en aumento en el porcentaje de folículos pre-ovulatorios por el ovario inervado (69.4% vs. 33.0% {ovario denervado}). Años más tarde, Burden y colaboradores (1992), observaron que la vagotomía resultó en aumento de las concentraciones de FSH a las 24 horas y el aumento de la masa ovárica a las 48 horas. Con base en estos resultados, los autores sugirieron que el nervio vago puede estar actuando como “modulador inhibitor” de la respuesta de los ovarios a las gonadotropinas.

Los resultados del presente estudio apoyan dicha hipótesis ya que la Nv-D+Adx-I a las 7:00 h en diestro-2 resultó en el aumento del número de ovocitos liberados por el ovario izquierdo, mientras que la Nv-I+ADX-D (en la misma etapa) resultó en la disminución del número de ovocitos liberados por el mismo ovario.

La información transportada por el nervio vago izquierdo también parece ser diferente a la del derecho, lo cual también parece depender del momento del día, de la etapa y del ovario analizado. Cuando se realizó la Nv-I+Adx-D a las 11:00 h en la etapa de proestro se observó aumento en el número de ovocitos liberados, que no se observó en los animales con Nv-D+Adx-I a esa hora y etapa del ciclo.

¿Cómo podría explicarse la disminución en la masa del útero en los animales que fueron sometidos a la vagotomía unilateral seguida de la adrenalectomía?

La disminución de la masa del útero en los animales con Nv-D+Adx-I a las 7:00 h en la etapa de estro, a las 9:00 h en la etapa de diestro-2 o a las 11:00 h en la etapa de estro o diestro-1, y en los animales con Nv-I+Adx-D a las 7:00 h del proestro o a las 9:00 h en la etapa de diestro-1 podría deberse a la disminución en la concentración de estradiol y progesterona causados por dichas cirugías. Otra posible explicación a la disminución de la masa del útero podría deberse a la inervación que reciben las adrenales.

Ojeda y colaboradores (1983) evidenciaron que la vagotomía abdominal reduce las concentraciones de estradiol y de progesterona, debido a la disminución en la actividad secretora del ovario que resulta en la reducción del peso. La glándula adrenal se encuentra inervada por el nervio vago, el cual contiene VIP (Holzwarth y col. 1987). VIP estimula la secreción de progesterona (Ottesen y col., 1986). La progesterona contribuye a la inducción de la proliferación de células estromales en presencia de estradiol (Couse y col., 2006; Binder y col., 2015).

Con base en estos resultados se sugiere que la disminución de la masa del útero que se observó en los animales con sección del nervio vago seguida de adrenalectomía contralateral durante el ciclo estral puede deberse a que esta cirugía provocó disminución de la concentración de progesterona y estradiol, lo que impidió la proliferación de las células epitelio uterino (**Figura 32**).

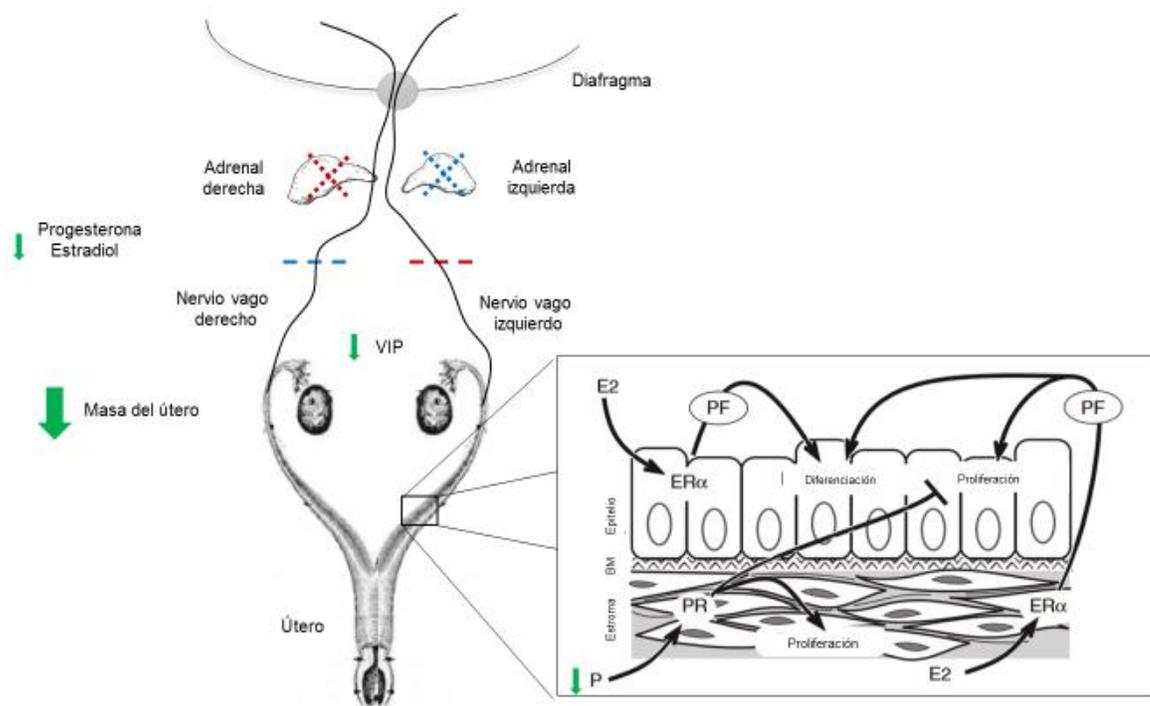


Figura 32. Modelo propuesto del efecto de Nv+Adx sobre la masa del útero. La flecha ↓ indica disminución; La línea punteada azul indica la sección del nervio vago izquierdo segunda de la adrenalectomía derecha; La línea punteada roja indica la sección del nervio vago derecho segunda de la adrenalectomía izquierda. P: progesterona, E: estradiol, VIP: péptido intestinal vasoactivo.

¿Cómo podría explicarse la disminución en la masa de la adrenal *in situ* en los animales que fueron sometidos a la vagotomía unilateral seguida de la adrenalectomía?

El aumento de la masa de la adrenal *in situ* en los animales con Nv-D+Adx-I (a las 7:00 en diestro-1 y proestro o 9:00 en estro y los días de diestro) o con Nv-I+Adx-D (a las 9:00 h en la etapa de estro) pudo deberse al estrés inducido por la cirugía y la pérdida de la adrenal, lo que resultó en el aumento en la secreción de la ACTH, que provocó la hiperplasia y la hipertrofia en la glándula remanente.

La hipertrofia es el aumento del tamaño de una célula o tejido como respuesta adaptativa de la función. La hipertrofia compensatoria ocurre cuando las células crecen para cubrir la función de otras que murieron, lo que produce el aumento sustancial en el tamaño del ese órgano. La hiperplasia es el aumento en el número de las células de un órgano como resultado del aumento en la mitosis. Este proceso adaptativo se produce en células estimuladas por el aumento de señales hormonales (Browder, 2012). La

adrenalectomía y sección de nervio vago resultan en un aumento de las concentraciones de ACTH (Mims 1973; Coupland y col 1989). La ACTH causa principalmente la hipertrofia celular adrenocortical, que es seguida por hiperplasia (Dallman, 1984-1985). Las concentraciones elevadas de ACTH aumentan la expresión de dos factores: el factor de crecimiento insulínico tipo II (IGF-II) y el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) en la glándula adrenal. El bFGF determina el ingreso de las células en reposo al ciclo celular, mientras que los IGF inducen la mitosis celular, estos factores podrían ser los responsables de la hiperplasia y la hipertrofia de la glándula adrenal (Jaffe, 2001).

En contraste, esta respuesta a la cirugía no fue la misma cuando se realizó la Nv-I+Adx-D a las 7:00 (en la etapa de estro) u 11:00 h (en la etapa de diestro-2) al compararse con los animales con adrenalectomía derecha, ya que la adrenal izquierda (*in situ*) mostró aumento en su masa. La inervación periférica de las adrenales desempeña un papel importante en el control de su función (Gerendai y Halász, 1997). La glándula adrenal recibe inervación por parte del nervio vago (Teitelbaum, 1942). Se sabe que la glándula adrenal puede presentar atrofia, ésta es la disminución en el tamaño de una célula o un tejido que puede ser resultado del desuso, denervación, pérdida de estimulación endocrina etc. (Browder, 2012). Con base en ello, se sugiere que el nervio vago podría estar estimulando el crecimiento de las glándulas adrenales y la pérdida de información por parte de éste, lo que resultó en la atrofia y la consecuente disminución de la masa de la adrenal izquierda. La glándula izquierda posee una mayor inervación supraespinal que la derecha (Gerendai y col., 2009), por lo que explicaría que solo hayamos esta respuesta en dicha glándula.

¿Cómo podría explicarse el aumento en la masa corporal en los animales que fueron sometidos a la vagotomía unilateral seguida de la adrenalectomía?

La disminución de la masa corporal en los animales con Nv-I+Adx-D a las 9:00 h en la etapa de proestro puede deberse a la pérdida de información neuronal que proviene del nervio vago y las adrenales. El cerebro participa en la regulación de la ingesta mediante un complejo sistema de señales e interacciones en el que están involucradas diversas áreas cerebrales que reciben distintas señales de neuropéptidos, neurotransmisores y algunas hormonas (Silleras y Miján, 2004).

Existe un nexo estrecho entre la secreción de glucocorticoides y el metabolismo (La Fleur, 2006). Los glucocorticoides regulan la ingesta de alimentos y la adiposidad a través de mecanismos centrales y periféricos (Ryan, 2014). Las neuronas de NPY y POMC en el núcleo arqueado expresan el gen del receptor de glucocorticoides (Godínez, 2004) Los glucocorticoides regulan de manera estimulante la síntesis y liberación de NPY (Lorenzo y col., 2009). El cual incrementa la ingesta de alimento (Almeda, 2013). La señalización del receptor glucocorticoide en el SNC aumenta la ingesta calórica y estimula la ganancia de peso corporal (Ryan, 2014).

Se ha utilizado la adrenalectomía para la eliminación de los corticosteroides endógenos y se ha demostrado que en ausencia de los glucocorticoides se reduce la alimentación y el aumento de la masa corporal (Green y col., 1992; La Fleur, 2006). Un apoyo de esto, son los estudios realizados por Hewagalamulage y colaboradores (2016), los cuales mostraron que la adrenalectomía reduce significativamente la intensidad del efecto orexígeno de NPY y proteína relacionada con Agouti (AGRP).

Así mismo se tiene evidencia que la adrenalectomía aumenta la sensibilidad a la leptina (La Fleur, 2006), que es una hormona secretada principalmente por los adipocitos, interacciona con receptores hipotalámicos (sobre todo en el núcleo arcuato, pero también en el PVN, entre otros), siendo capaz de activar diversas rutas neuroendocrinas encargadas de controlar el balance entre la ingesta y el gasto energético, lo que produce un descenso de peso (Marti y Martinez, 1999). Se sabe que la adrenalectomía incrementa la transcripción de leptina en los adipocitos y las concentraciones circulantes de leptina en la rata (Miell y col., 1996; Yen, 2001). La leptina disminuye el NPY en animales normales, el NPY funciona como un estimulador central de la conducta alimentaria (Schüller y Serrano, 1998).

Así mismo, se tiene evidencias que existe una relación entre la vagotomía y la pérdida de peso (Allen y col., 1985; Mordes y col., 1979). Furness y colaboradores (2001) mostraron que la vagotomía provoca la disminución de aproximadamente el 10 % del peso corporal y la disminución de la ingesta de alimentos un día después de la intervención. El NTS es un área del tallo encefálico caudal que integra la información sensorial proveniente del sistema gastrointestinal (SGI) y de las reservas de grasa. Esta información fundamentalmente es transmitida al tallo cerebral a través del nervio vago (Silleras y Miján, 2004, Vásquez-Machado y Ulate-Montero, 2010).

Las hormonas relacionadas con el control del metabolismo energético también tienen efectos sobre el control de apetito (Fernández y col., 1999). La grelina es una hormona orexigénica que se sintetiza en el estómago, su función se encuentra mediada por la activación de las neuronas del ARC que sintetizan NPY/AGRP, desencadenando la sensación de hambre y el inicio de la ingesta (Palma e Iriarte, 2012). La grelina parece estimular el apetito a través de acciones en los somas que dan origen al nervio vago, la vagotomía suprime la inducción de la ingesta producida por grelina (Date y col., 2002; Tucci, 2008). Los efectos de la grelina sobre la ingesta de alimento son independientes de la acción de los glucocorticoides (La Fleur, 2006).

Con base en estas evidencias sugerimos que la disminución de masa corporal de los animales con sección unilateral del nervio vago seguida de la adrenalectomía contralateral puede deberse, por un lado, a que la vagotomía interrumpió la comunicación entre el estómago y el SNC, lo que provocó que la señal que induce la grelina no se llevará a cabo; mientras que la adrenalectomía pudo ocasionar disminución de las concentraciones de glucocorticoides, lo que provocó el aumento en la transcripción de leptina y esto ocasionó disminución de la síntesis y liberación de NPY en el SNC, lo que resultó en que los animales disminuyeran el consumo de alimento y por ende se observara la pérdida de masa corporal (**Figura 33**).

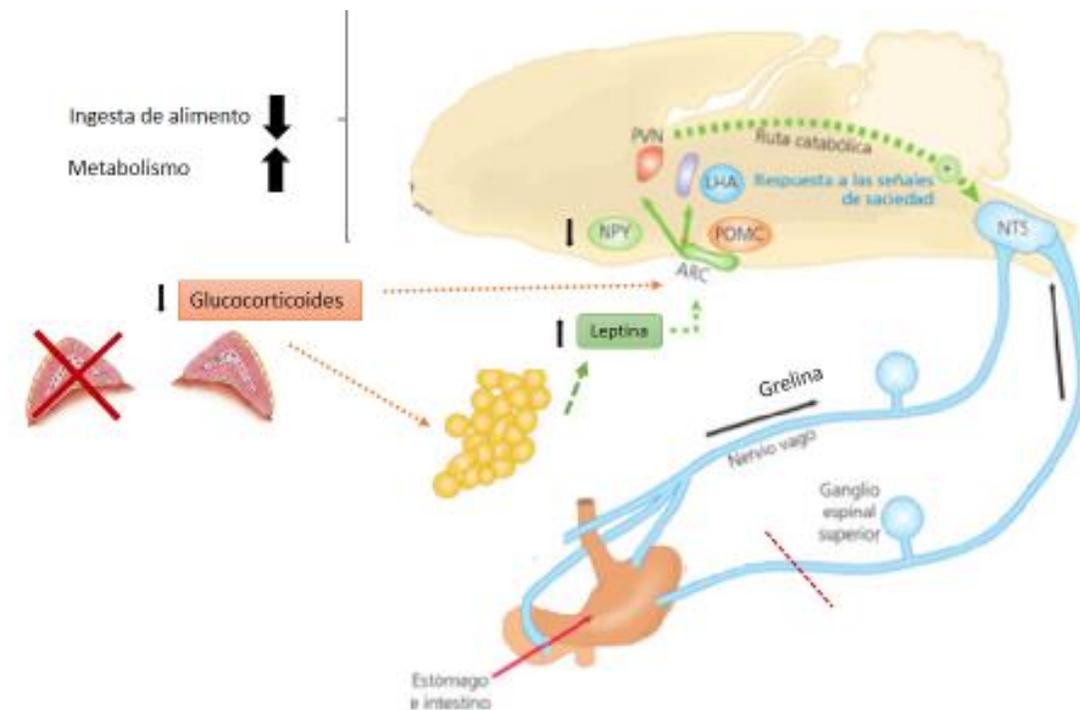


Figura 33. Modelo propuesto de efecto de la sección del nervio vago y adrenalectomía contralateral realizada en la etapa de Proestro. La flecha ↓ indica disminución; la flecha ↑ indica aumento; la X indica la extirpación; la línea punteada roja indica la sección del nervio vago. NTS: núcleo del tracto solitario, PVN: núcleo paraventricular, ARC: núcleo arqueado, LHA: área hipotalámica anterior, NPY: Neuropeptido Y, POMC: [Proopiomelanocortina](#).

¿Cómo podría explicarse la disminución en la masa de la adrenal *in situ* en los animales que fueron sometidos a la vagotomía unilateral seguida de la adrenalectomía?

Se tiene evidencia que la vagotomía en ratas produce pérdida de peso corporal significativa sólo en las primeras 24 horas del periodo posoperatorio (Cruz-Aguilera y col., 2001). Esto podría explicar nuestros resultados, ya que los animales con Nv-I+Adx-D en la etapa de proestro presentaron la disminución en la masa corporal, sin embargo, la Nv-I+Adx-D (a las 7:00, en la etapa de estro, u 11:00 h, en los días de diestro) o Nv-D+Adx-I realizada en la etapa de diestro-2 a las 7:00 h resultó en un aumento de la masa corporal.

Una vez que el bolo alimenticio ingresa al estómago y al intestino delgado, se activan los receptores de estiramiento o distensión del musculo, lo cual genera un potencial de acción en el receptor de estiramiento que se transmite a través del nervio vago hacia el NTS, y desde ahí hacia el hipotálamo ventromedial (HVM) para generar la respuesta de saciedad ([González y col. 2006](#); [Lodoño y col., 2013](#)).

Se sabe que la vagotomía elimina los efectos saciantes de la colecistocinina (CCK), cuya función es disminuir la ingesta alimenticia. Esta señalización es transportada por el nervio vago al NPV y al HVM ([Palma e Iriarte, 2012](#)). Los resultados del aumento de la masa corporal concuerdan con previos resultados obtenidos tras la vagotomía unilateral o bilateral en ratas de 24 y 28 días de edad, las cuales presentaron aumento de la masa corporal y observaron una distensión en el estómago ([Morales-Ledesma y col., 2004](#)).

De acuerdo a lo anterior, se sugiere que el aumento de la masa corporal se debe a que la vagotomía izquierda seguida de la adrenalectomía derecha interrumpió la comunicación entre el estómago y el HVM, lo que ocasionó que no se llevara a cabo la respuesta de saciedad en los animales y estos siguieran ingiriendo alimento lo que pudo ocasionar un aumento en la masa corporal (**Figura 34**).

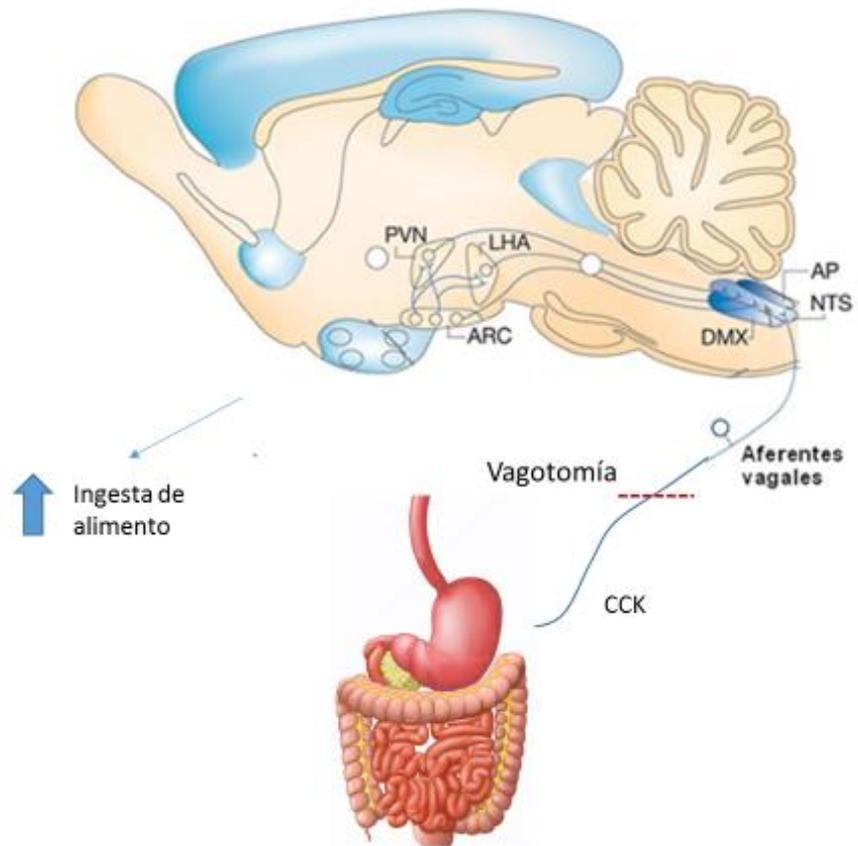


Figura 34. Modelo propuesto del efecto de la sección del nervio vago y adrenalectomía contralateral realizada en la etapa de Diestro. La flecha **↑** indica aumento; La línea punteada roja indica la sección del nervio vago. NTS: núcleo del tracto solitario, PVN: núcleo paraventricular, ARC: núcleo arqueado, LHA: área hipotalámica anterior, NPY: Neuropeptido Y, POMC: Proopiomelanocortina.

CONCLUSIONES

Existe una comunicación entre los ovarios y las adrenales a través del nervio vago que regula el número de ovocitos liberados y el porcentaje de animales ovulantes.

En la regulación del número de ovocitos liberados:

- ❖ El nervio vago derecho a las 7:00 h en la etapa de Diestro-2 es la vía de comunicación entre el ovario izquierdo y la adrenal izquierda.
- ❖ A las 9:00 h en la etapa de estro el nervio vago derecho es la vía de comunicación entre el ovario izquierdo con la adrenal izquierda y el nervio vago izquierdo es la vía de comunicación entre el ovario izquierdo y la adrenal derecha.
- ❖ A las 11:00 h en la etapa de proestro y estro el nervio vago izquierdo es la vía de comunicación entre el ovario derecho y la adrenal derecha.

En la regulación del porcentaje de animales ovulantes:

- ❖ A las 11:00 h en la etapa de diestro-1 el nervio vago derecho es la vía de comunicación entre el ovario derecho con la adrenal izquierda.

La pérdida de información proporcionada por el nervio vago y las adrenales resulta en cambios de la masa corporal, los ovarios y la adrenal *in situ* y esta depende del nervio vago, la adrenal *in situ*, el ovario, la hora y la etapa del ciclo estral analizado.

ANEXO 1: CICLO ESTRAL

El ciclo estral se define como el intervalo de tiempo que existe desde el comienzo de un periodo de celo hasta el comienzo del siguiente (Caravaca y col., 2005). Durante el ciclo estral se producen en el aparato reproductor femenino una serie de cambios fisiológicos en el ovario, en el útero y en la vagina como consecuencia de las variaciones en las concentraciones hormonales (Campos y Garrón, 2004).

La duración del ciclo estral difiere notablemente de una especie a otra, en ratas y ratones dura en promedio de 4-5 días, y diversos factores como lo es la luz, la edad, la temperatura, el ruido, la nutrición, el estrés y las relaciones sociales influyen en su duración (Caravaca y col., 2005; Cora y col., 2015).

El ciclo estral de la rata se divide en cuatro etapas 1) estro, 2) metaestro (o diestro-1), 3) diestro (o diestro-2) y 4) proestro (Marcondes y col., 2002), y en él se distinguen dos fases; una fase folicular o estrogénica (que consta de dos etapas proestro y estro) y una fase luteínica (los días de diestro) (Caravaca y col., 2005).

Las etapas del ciclo estral se identifican con base en la ausencia, presencia, o la proporción de tres tipos de células en el epitelio vaginal: los leucocitos, las células epiteliales nucleadas y las células epiteliales cornificadas (**Figura 35**) (Byers y col., 2012). Los leucocitos, también llamados como neutrófilos o células polimorfonucleares, son células redondas, muy pequeñas y poseen núcleos multilobulados. Las células epiteliales nucleadas son redondas u ovaladas, no queratinizadas, con un núcleo redondo, y en ocasiones pueden observarse vacuolas citoplasmáticas. Las células epiteliales anucleadas queratinizadas, como su nombre lo infiere, carecen de núcleos (Cora y col., 2015).

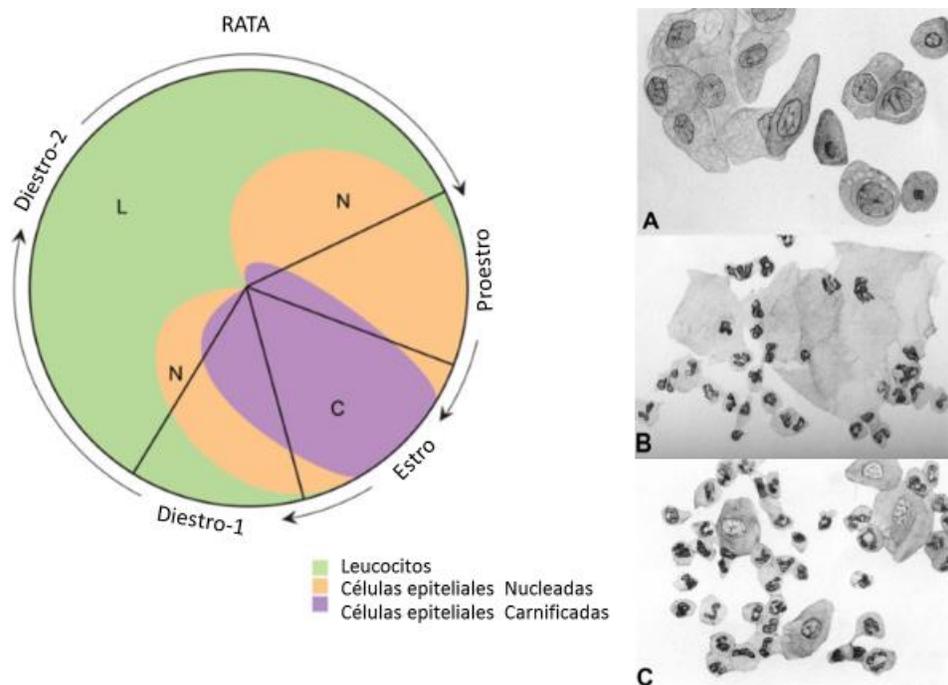


Figura 35. Representación visual de los tipos de células y la proporción relativa de cada tipo de célula presente durante las etapas del ciclo estral en el ratón y la rata. A) Células epiteliales nucleadas (N), B) leucocitos (L) y C) células epiteliales queratinizadas (C) (modificado de Cora y col., 2015; Byers y col., 2015).

El estro es el periodo en el que la hembra es receptiva al macho y está caracterizado por las manifestaciones de celo. En esta etapa se produce la ovulación y la formación del cuerpo lúteo o amarillo (Caravaca y col., 2005). Tiene una duración de 25 a 27 horas (Freeman, 2006) y el epitelio superficial de la vagina tiene gran abundancia de células anucleadas escamosas (De la Cruz y Pasaro, 1998).

La queratinización de las células epiteliales vaginales que normalmente caracteriza el día de estro es una respuesta a la creciente concentración de estradiol que se inicia en el diestro-2 (Goldman y col., 2007).

Durante la madrugada del estro se presenta aumento de la concentración plasmática de FSH, la cual alcanza un pico máximo (alrededor de las 3:00 h) e inmediatamente comienza a disminuir. En contraste, las concentraciones de

estradiol, progesterona, prolactina y LH durante el estro se mantienen basales (**Figura 36**) (Freeman, 2006).

El diestro-1 o metaestro, que tiene una duración de 8 horas, corresponde al periodo de crecimiento y maduración del cuerpo lúteo que se instaura después de la ovulación (Caravaca y col., 2005; Freeman, 2006). La citología vaginal se caracteriza por una combinación de leucocitos y células epiteliales queratinizadas y redondas (De la Cruz y Pasaro, 1998).

En la etapa de diestro-1, las concentraciones de estradiol comienzan a aumentar significativamente. El primer pico de progesterona se produce durante la tarde de esta etapa lo que tal vez provenga de los cuerpos lúteos recién formados. Las concentraciones plasmáticas de FSH, LH y prolactina se mantienen basales (**Figura 36**) (Freeman, 2006).

La etapa de diestro-2 (diestro) generalmente corresponde a un periodo de inactividad sexual. Esta fase va desde la madurez del cuerpo lúteo hasta su regresión (Caravaca y col., 2005). Es la etapa más larga del ciclo estral con una duración de 55 a 57 horas (Freeman, 2006). En el epitelio vaginal, los leucocitos son el tipo celular predominante (Byers y col., 2012), pero empiezan a aparecer células nucleadas epiteliales entre más avanzado es el diestro (De la Cruz y Pasaro, 1998).

En esta etapa las concentraciones plasmáticas de estradiol siguen aumentando, mientras que las de progesterona disminuyen y se mantiene basales. Las concentraciones plasmáticas de FSH, LH y prolactina a lo largo de este periodo se mantienen basales (**Figura 36**) (Freeman, 2006).

En el proestro, que tiene una duración de 12 a 14 horas, abundan las células epiteliales nucleadas, pero algunos leucocitos pueden estar presente si la hembra está en proestro temprano (De la Cruz y Pasaro, 1998; Byers y col., 2015).

Por la tarde de esta etapa, la concentración de estradiol alcanza su máximo valor y disminuye alrededor de las 17:00 h, a la vez que se produce el segundo pico en

la concentración de progesterona que proviene de las células de la granulosa de los folículos preovulatorios **(Figura 36)** (Freeman, 2006).

En la tarde del proestro, de las 14:00 hasta las 15:00 h, las concentraciones plasmáticas de las gonadotropinas comienzan a aumentar rápidamente y alcanzan su máxima secreción de las 17:00 a las 19:00 h. El rápido “aumento” de LH induce la ruptura folicular y la ovulación **(Figura 36)** (Freeman, 2006).

El patrón de secreción de prolactina durante el proestro es similar al de la LH **(Figura 36)** (Freeman, 2006). En las células de la granulosa aparecen los receptores a prolactina en la tarde del diestro-2 y la mañana del proestro, cuya síntesis es estimulada por la FSH y LH en los folículos antrales y preovulatorios (Domínguez y col., 1991).

La prolactina inhibe la actividad de la aromatasa de las células de la granulosa, bloquea los efectos de la FSH sobre las mismas (lo que resulta en la disminución de la producción de estrógenos), estimula la síntesis de receptores a LH en el ovario y el mantenimiento del cuerpo lúteo, con el objetivo de mantener la producción de progesterona. Además, inhibe el activador de plasminógeno en el proceso de ovulación (Domínguez y col., 1991; Cabero y col., 2007).

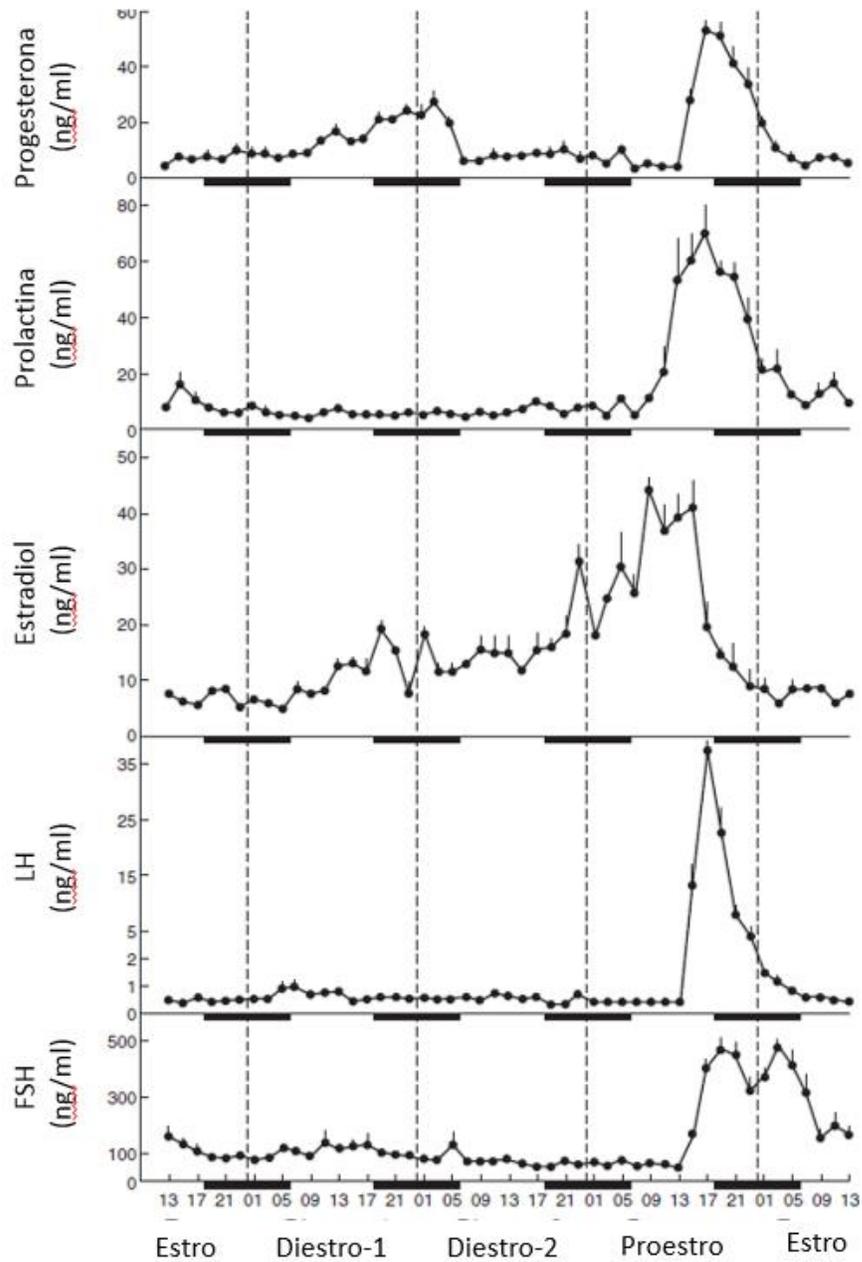


Figura 36. Las concentraciones de progesterona, prolactina, estradiol, LH y FSH en plasma periférico obtenido en intervalos de 2 horas en cada día del ciclo estral de la rata. Las barras negras representan el intervalo de oscuridad y los números por debajo de ellos representan la hora del día (Freeman, 2006).

ANEXO 2: ESTEROIDOGÉNESIS

Los principales órganos implicados en la esteroidogénesis son las gónadas (ovario y testículo), la placenta y las glándulas adrenales. Las hormonas esteroides tienen una estructura química similar debido a que todas ellas derivan del colesterol (Garrido y Teijón, 2006; Silverthorn y col., 2008).

Las células esteroidogénicas utilizan tres vías que garantizan el suministro constante de colesterol para la síntesis de hormonas esteroides (Larrea y col., 1991; Domínguez y col., 2012):

1. la síntesis de novo a partir de acetato en el retículo endoplásmico,
2. la movilización de los ésteres de colesterol de lípidos almacenados a través de colesterol-éster hidrolasa
3. el captado por lipoproteínas, las cuales transportan el colesterol en la sangre (de baja densidad [LDL] y de alta densidad [HDL]).

Debido a que el colesterol es una molécula hidrófoba existe una serie de factores que facilitan el transporte de éste al interior de la mitocondria de las células: la proteína transportadora de esterol 2 (SCP2), el polipéptido activador de la esteroidogénesis (SAP), componentes/estructuras del citoesqueleto y los cambios en la arquitectura celular (Azhar y col., 2003).

La proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (StAR) es indispensable para la translocación del colesterol a los sitios mitocondriales internos de P450scc (Azhar y col., 2003; Domínguez y col., 2012).

La conversión de colesterol en pregnenolona es dada por la enzima Citocromo P450scc (20,22 desmolasa); que separa la cadena lateral del carbono 17, reacción que requiere NADPH y oxígeno molecular (O'Malley y Strott, 2001). La pregnenolona es el precursor de todas las hormonas esteroides. Una vez en el retículo endoplásmico, la pregnenolona puede ser transformada a androstenediona y testosterona, a través de dos diferentes vías metabólicas: $\Delta 4$ y $\Delta 5$ (Figura 37) (Domínguez, 1997; Smith, 1999; O' Malley y Strott, 2001).

En la ruta $\Delta 4$, la pregnenolona es transformada a progesterona por la enzima 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa; la progesterona es convertida a 17α -hidroxiprogesterona por la enzima $P450_{c17\alpha}$; la desmolasa ($17,20$ -esterpide liasa) la convierte en androstendiona, la cual es transformada en testosterona por la enzima 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17β -HSD). Las células tecointersticiales de los folículos son fuente de andrógenos ováricos. Tanto la androstendiona como la testosterona pueden ser transformadas a estrógenos por la enzima aromatasa ($P450_{arom}$). En el SNC algunas células poseen el complejo enzimático de aromatización, por lo que convierten a los andrógenos en estrógenos (Domínguez, 1997; Smith, 1999; Yao y Bahr, 1999).

En la ruta $\Delta 5$, la pregnenolona es transformada en 17α -hidroxipregnenolona por la enzima 17α -hidroxilasa. Después, la C_{17-20} -liasa transforma a la 17α -hidroxipregnenolona en dehidroepiandrosterona, que a su vez es convertida a androstendiona por la enzima 17β -HSD. A partir de aquí, la androstendiona sigue la ruta $\Delta 4$ (Yao y Bahr, 1999).

En la glándula adrenal, la transformación de colesterol a pregnenolona es regulada por la acción de la ACTH, mientras que en el ovario es regulada por la acción de la LH (**Figuras 38**) (Larrea y col., 1991).

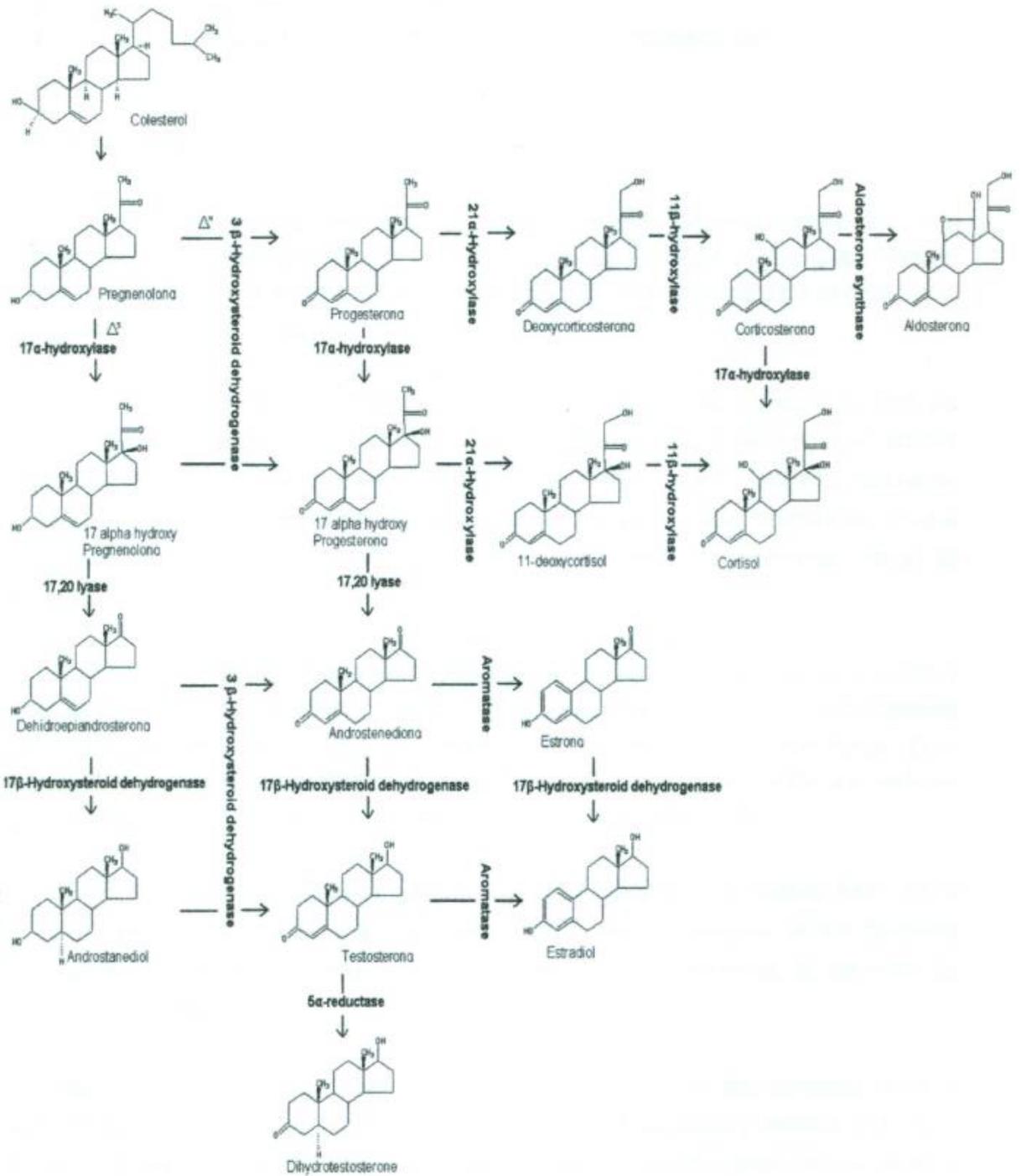


Figura 37. Las vías Δ^4 y Δ^5 de la síntesis de esteroides (Sánchez, 2003).

En el ovario, los andrógenos sintetizados en las células de la teca interna atraviesan la membrana basal y al llegar a las células de la granulosa son aromatizados y convertidos en estrógenos (Lorenzo y col., 2009). La unión de la FSH a su receptor de membrana activa el sistema adenilciclasa que activa a la enzima aromatasa (Figura 38) (Cabero y col., 2007).

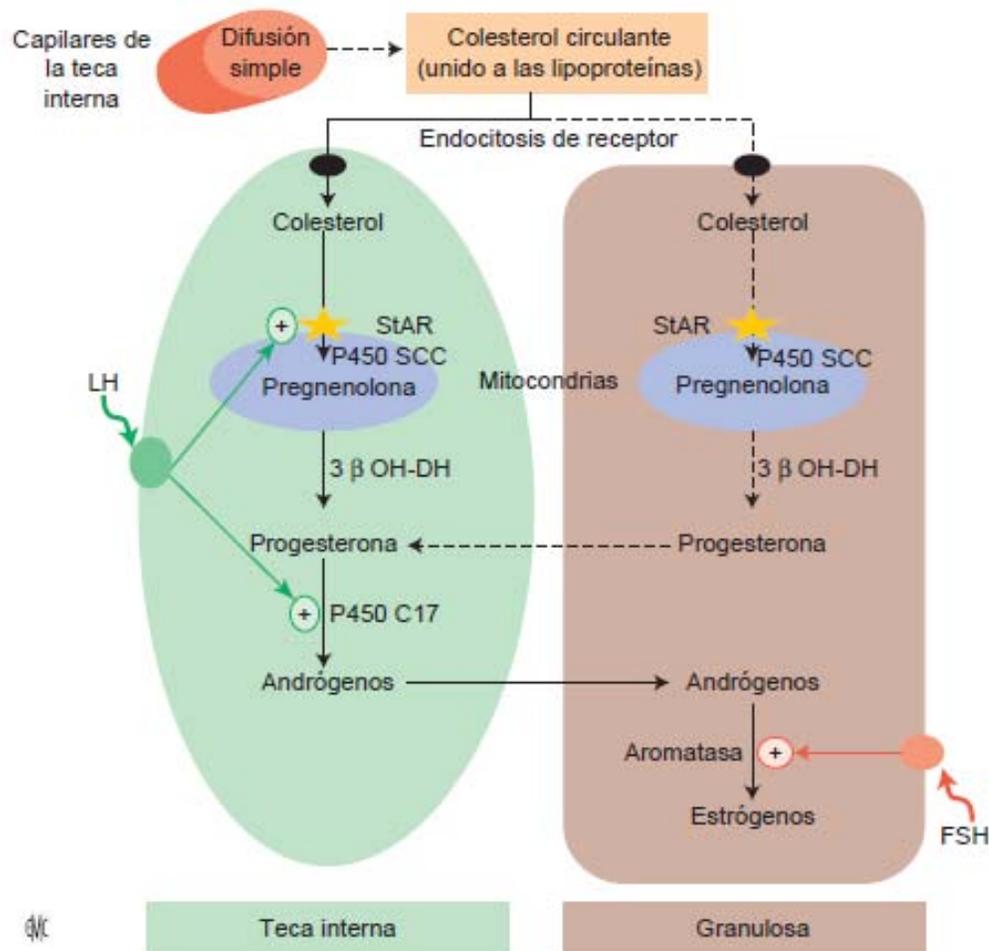


Figura 38. Modelo de acción de ambas gonadotropinas sobre dos compartimentos celulares del folículo ovárico en la biosíntesis de hormonas esteroides (Robin y col., 2012).

REFERENCIAS

- Afifi A, Bergman R. 2006.** Neuroanatomía funcional. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana. México. p. 855-856.
- Allen LG, Lawrence LE, Burden HW, Hodson CA. 1985.** Effects of abdominal vagotomy on serum LH concentrations in female rats. *Journal of Reproduction and Fertility* 74(1):87-94.
- Almeda P. 2013.** Fisiopatología de la obesidad. p. 53-66. En: Méndez-Sánchez N, Uribe M, editores. *Obesidad conceptos clínicos y terapéuticos*. 3ª ed. Mc Graw Hill. México.
- Arce VM. 2006.** Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. p. 191- 194. En: Arce VM, Catalina PF, Mallo F, editores. *Endocrinología*. Universidad de Santiago de Compostela. España.
- Arce VM, Costoya JA. 2006.** La unidad hipotálamo-hipófisis. p. 73-80. En: Arce VM, Catalina PF, Mallo F, editores. *Endocrinología*. Universidad de Santiago de Compostela. España.
- Arias J, Aller MA, Arias JI, Lorente L. 1999.** Fisiopatología quirúrgica traumatismos, infecciones, tumores. Tébar. España. p. 149.
- Ariza GA, Rodriguez C. 2011.** The CRH-R1 receptor mediates luteinizing hormone, prolactin, corticosterone and progesterone secretion induced by restraint stress in estrogen-primed rats. *Elsevier* 1421:11–19
- Azhar S, Leers-Sucheta S, Reaven E. 2003.** Cholesterol uptake in adrenal and gonadal tissues: the SR-BI and 'selective' pathway connection. *Frontiers in Bioscience: a journal and virtual library* 8:s998-s1029.
- Barioglio C. 2001.** Diccionario de producción animal. 2a ed. Brujas. Argentina. p. 97.
- Barontini MB. 1997.** Fisiología y metabolismo de las catecolaminas. p. 973-982. En: Pombo M, editor. *Tratado de endocrinología pediátrica*. 2ª ed. Díaz de Santos. España.
- Binder AK, Winuthayanon W, Hewitt SC. 2015.** Steroid receptors in the uterus and ovary. p. 1099-1193. In: Neill JD, editors. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. 4ª Ed. Academic Press. USA.
- Bonilla E, Flores A, Cruz ME, Domínguez R. 2010.** Estudio de la participación del Nervio vago en el día del diestro-1 sobre la ovulación de la rata. Publicado en las Memorias de la Sociedad C-198. LIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, A.C. Villahermosa, Tabasco.
- Brandan N, Llanos I, Ruiz D, Rodríguez A. 2010.** Hormonas catecolamínicas adrenales. Cátedra de bioquímica en le Facultad de medicina. Universidad Nacional del Nordeste. p. 1-13.

Brann DW, Mills TM, Mahesh VB. 1995. Female reproduction: the ovulatory cycle. p. 23-44. In: Witorsch RJ, editor. Reproductive Toxicology. 2ª ed. Raven Press. EUA.

Browder R. 2012. Estructura y función de la célula. p. 3-36. En: Browder R, editor. Fisiopatología. Manual Moderno. México.

Botella J. 1995a. Hormonas ováricas no esteroideas, factores paracrinos en la función ovárica, las prostaglandinas y el ovario. p. 59-80. En: Botella J, editor. El ovario: fisiología y patología. Díaz y Santos. España.

Botella J. 1995b. Las gonadotropinas y otras hormonas que actúan sobre el ovario. p. 91-118. En: Botella J, editor. El ovario: fisiología y patología. Díaz y Santos. España.

Botella J. 1995c. Los mecanismos de la ovulación. p. 141-162. En: Botella J, editor. El ovario: fisiología y patología. Díaz y Santos. España.

Brunton PJ. 2015. Neuroactive steroids and stress axis regulation: Pregnancy and beyond. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 160:160-168.

Burden, H.W., E. Lawrence. 1977. The effect of denervation on compensatory ovarian hypertrophy. Neuroendocrinology 23:368-378.

Burden HW, Lawrence IE Jr, Louis TM, Hodson CA. 1981. Effect of abdominal vagotomy on the estrous cycle of the rat and the induction of pseudopregnancy. Neuroendocrinology 33(4):218-222.

Burden HW, Leonard MJ, Hodson CA, Louis TM, Lawrence IE Jr. 1992. Effect of abdominal vagotomy at proestrus on ovarian weight, ovarian antral follicles, and serum levels of gonadotropins, estradiol, and testosterone in the rat. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 41(3-8):495-513.

Byers SL, Wiles MV, Dunn SL, Taft RA. 2012. Mouse estrous cycle identification tool and images. PLoS ONE 7(4):e35538.

Cabero L, Saldiva D, Cabrillo E. 2007. Obstetricia y medicina materno-fetal. Panamericana. España. p. 134.

Callejas S. 1995. Fisiología del ciclo estral bovino. Jornadas de Biotecnología de la Reproducción en hembras de interés zootécnico, UNLZ y SYNTEX S.A.

Campos E, Garrón M. 2014. MF0712_1: Operaciones auxiliares en reproducción ganadera. IC editorial.

Caravaca FP, Castel JM, Guzmán JL, Delgado M. Mena Y, Alcalde MJ, González P. 2005. Bases de la producción de animales. Universidad de Sevilla. España. p. 56-68.

Carlson BM. 2009. Embriología humana y biología del desarrollo. 4ª ed. Elsevier Saunders. España. p. 12.

Cates PS, Li XF, O'Byrne KT. 2004. The influence of 17beta-oestradiol on corticotrophin-releasing hormone induced suppression of luteinising hormone pulses and

the role of CRH in hypoglycaemic stress-induced suppression of pulsatile LH secretion in the female rat. *Stress* 7(2):113–8.

Casabiell X. 2006. Eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. p. 95-101. En: Arce VM, Catalina PF, Mallo F, editores. *Endocrinología*. Universidad de Santiago de Compostela. España.

Casanueva F, Vázquez JA. 1995. *Endocrinología Clínica*. Díaz de Santos. España. p. 214.

Chávez R, Sánchez S, Ulloa-Aguirre A, Domínguez R. 1989. Effects on oestrous cyclicity and ovulation of unilateral section of the vagus nerve performed on different days of the oestrous cycle in the rat. *The Journal of Endocrinology* 123(3):441-444.

Clavero JA. 1995. El ciclo ovárico. p. 129-140. En: Botella J, editor. *El ovario: fisiología y patología*. Díaz de Santos. España.

Connors B, Paradison M. 2008. *Neurociencia: explorando el cerebro*. 3ª ed. Wolters Kluwer. España.

Cora MC, Kooistra L, Travlos G. 2015. Vaginal cytology of the laboratory rat and mouse: review and criteria for the staging of the estrous cycle using stained vaginal smears. *Toxicologic Pathology* 43(6):776-793.

Couse RE, Hewitt S, Korach K. 2006. Steroid receptors in the ovary and uterus. p. 593-678. In: Neill JD, editors. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. 3ª ed. Academic Press. USA.

Coupland RE, Parker TL, Kesse WK, Mohamed AA. 1989. The innervation of the adrenal gland. III. Vagal innervation. *Journal of Anatomy* 163:173-181.

Collins JJ, Lin CE, Berthoud HR, Papka RE. 1999. Vagal afferents from the uterus and cervix provide direct connections to the brainstem. *Cell Tissue Research* 295(1):43-54.

Cruz ME, Chávez R, Domínguez R. 1986. Ovulation, follicular growth and ovarian reactivity to exogenous gonadotropins in adult rats with unilateral or bilateral section of the vagi nerves. *Revista de Investigación Clínica* 38(2):167-171.

Cruz R. 1995. *Nervios Craneanos*. 2ª ed. Prado. México. p. 218-221.

Cruz-Aguilera DL, Callejas J, Martínez A, Morales-Espinoza G, Pallicer F, Agurre-Cruz L. 2011. Sección cervical del nervio vago y pérdida de peso en ratas. *Archivos de Neurociencias (México)* 16(3):136-139.

Cuenca E. 2006. *Fundamentos de fisiología*. Thomson. España. p. 441-460.

Dallman MF. 1984-1985. Control of adrenocortical growth in vivo. *Endocrine Research* 10(3-4):213-242.

Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Niijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M. 2002. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 123(4):1120-1128.

Davoren B, Hsueh AJ. 1985. Vasoactive intestinal peptide: a novel stimulator of steroidogenesis by cultured rat granulosa cells. *Biology of Reproduction* 33: 37-52.

Delarue C, Contesse V, Langlet s, Perraudin V, Lefebvre H, Kodjo M, Leboulenger F, Yon L, Gallo-Payet N, Vaudry h. 2001. Role of neurotransmitters and neuropeptides in the regulation of the adrenal cortex. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2(3):253-267.

De la Cruz RR, Pasaro R. 1998. Control endocrino del ciclo reproductor en la rata: una experiencia docente utilizado un método de caracterización citológico. *Revista de Enseñanza Universitaria.* p. 545-554.

Diéguez C, Aguilar E. 1997. Integración neuroendocrina y regulación de la secreción adenohipofisaria. p. 26-59. En: Pombo M, editor. *Tratado de Endocrinología Pediátrica.* 2ª Ed. Díaz y Santos. España.

Dissen GA, Ojeda SR. 1999. Ovarian Innervation. p. 583-589. In: Knobil E, Neil JD Editors. *Encyclopedia of Reproduction.* Academic Press. USA.

Domínguez R. 1997. Endocrinología de las gónadas. En: curso internacional precongreso. Actualización en fisiología. Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas and Programa Universitario de Investigación en Salud - UNAM, México. 271-279.

Domínguez R, Chávez R, Cruz ME. 1991. La regulación del crecimiento y del desarrollo del folículo ovárico. p. 161-192. En: Domínguez R, editor. *Tópicos selectos de biología de la reproducción.* Miguel Ángel Porrúa. México.

Domínguez R, Cruz-Morales. 2011. The ovarian innervation participates in the regulation of ovarian functions. *Endocrinology & Metabolic Syndrome* S4:0001.

Domínguez R, Flores A, Cruz-Morales SE. 2012. Hormonal and neural mechanisms regulating hormone steroids secretion. *Steroids - Basic Science.* p 3-34. DOI: 10.5772/29314.

Escudero M. 1995. El ovario y la gestación. p. 163-174. En: Botella J, editor. *El ovario: fisiología y patología.* Díaz de Santos. España.

Espey L, Richards J. 2006. Ovulation. p. 425-526. In: Neill JD, editors. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction.* 3ª Ed. Academic Press. USA.

Fábregues F, Balasch J. 2009. Foliculogénesis: papel de la FSH y LH. p. 23-28. En: Bajo J, Coroleu B, editores. *Fundamentos de reproducción.* Panamericana. España.

Fernández J, Remesar X, Alemany M. 1999. Regulación de la ingesta de alimentos. p. 265-276. En: Hernández M, Sastre A, editores. *Tratado de Nutrición.* Díaz de Santos. España.

Flores A, Gallegos A, Velasco J, Mendoza F, Montiel C, Everardo P, Cruz ME and Domínguez R. 2008. The acute effects of bilateral ovariectomy or adrenalectomy on progesterone, testosterone and estradiol serum levels depend on the surgical approach and the day of the estrous cycle when they are performed. *Reproductive Biology and Endocrinology* 6:48.

Flores-Pérez FI, Rosas Velazco C, Romano Pardo MC, Pérez-Martínez M. 2005. Apoptosis y atresia folicular: Un binomio esencial en el desarrollo ovárico. *Veterinaria México* 36(1):87-103.

Freeman M. 2006. Neuroendocrine control of the ovarian cycle of the rat. p. 2327-2388. In: Neill JD, editors. *Knobil and Neill's physiology of reproduction*. 3^a Ed. Academic Press. USA.

Fritz MA, Speroff L. 2011. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8^a ed. Wolters Kluwer. p. 203-323.

Furness JB, Koopmans HS, Robbins HL, Clerc N, Tobin JM, Morris MJ. 2001. Effects of vagal and splanchnic section on food intake, weight, serum leptin and hypothalamic neuropeptide Y in rat. *Autonomic Neuroscience: basic and clinical* 92(1-2):28-36.

Fox S. 2011. *Fisiología humana*. 12^a ed. Mc Graw Hill. México. p. 316-354.

Gálvez A, Paredes A, Fiedler JL, Venegas M, Lara HE. 1999. Effects of adrenalectomy on the stress-induced changes in ovarian sympathetic tone in the rat. *Endocrine* 10(2):131-135.

Garraza MH, Aguado LI, De Bortoli MA. 2004. In vitro effect of neuropeptides on ovary or celiac ganglion effects the release of progesterone from ovaries in the rat. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 10(12):BR440-BR446.

Garrido A, Teijón JM, editores. 2006. *Fundamentos de bioquímica metabólica*. 2^a ed. Tébar. España. p. 137.

Geraghty AC, Kaufer D. 2015. Glucocorticoid Regulation of Reproduction. *Advance in Experimental Medicine and Biology* 872:253-78.

Green PK, Wilkinson CW, Woods SC. 1992. Interventricular corticosterone increases the rate of body weight gain in underweight adrenalectomized rats. *Endocrinology* 130(1):269-275.

Gerendai I, Halász B. 1997. Neuroendocrine asymmetry. *Frontiers in Neuroendocrinology* 18(3):354-381.

Gerendai I, Tóth I, Boldogkői Z, Medveczky, Halász B. 2000. CNS structures presumably involved in vagal control of ovarian function. *Journal of the Autonomic Nervous System* 80(1-2):40-45.

Gerendai I, Kocsis K, Halasz B. 2002. Supraspinal connections of the ovary: structural and functional aspects. *Microscopy Research and Technique* 59(6):474-483.

Gerendai I, Tóth IE, Boldogkoi Z, Halász B. 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. *Endocrine* 36(2):179-188.

Gerulewicz D, Hernández-Andrade E. 2009. Endocrinología fetal. p. 581-586. En: Gratacós E, Gómez R, Nicolaidis K, Romero R, Cabero L. *Medicina fetal*. Panamericana. España.

Gilbert RF, Emson PC, Fahrenkrug J, Lee CM, Penman E, Wass J. 1980. Axonal transport of neuropeptides in the cervical vagus nerve of the rat. *Journal of Neurochemistry* 34(1):108-113.

Godínez SA. 2004. ¿Cuáles con las bases moleculares de la obesidad? *Endocrinología y Nutrición* 12; 4(3):S102-S108.

Goldman JM, Murr AS, Cooper RL. 2007. The rodents estrous cycle: characterization of vaginal cytology and its utility in toxicological studies. *Birth Defects Research (part B)* 80:84-97.

González ME, Ambrosio KG, Sánchez S. 2006. Regulación neuroendocrina del hambre, la saciedad y mantenimiento del balance energético. *Medigraphic* 8(3):191-200.

González-Merlo J, Gonzáles E. 2006a. Regulación neuroendocrina de la función ovárica. p. 55-59. En: González-Merlo J, Laila J, Fabre E, González E, editores. *Ginecología*. 5ª ed. Elsevier Masson. México.

González-Merlo J, Gonzáles E. 2006b. Producción hormonal del ovario. p. 39-53. En: González-Merlo J, Laila J, Fabre E, González E, editores. *Ginecología*. 5ª ed. Elsevier Masson. México.

González-Merlo J, Laila JM, Fabre E, González E. 2006. Anatomía del aparato genital femenino. p. 62. En: González-Merlo J, Laila JM, Fabre E, González E, editores. *Obstetricia*. 5ª ed. Elsevier y Masson. México.

Gutiérrez MI, Zamora RA, Estevez P, Cruz ME, Flores A. 2015a. El nervio vago derecho a las 7:00 h en la etapa de Diestro-2 modula de manera estimulante la ovulación. *TIP Revista Especializada Ciencias Químico-Biológicas*. Suplemento del vol.18, No 2, B134. p. 34.

Gutiérrez M, Silva C, Benítez P, Muñoz J, Cruz ME, Flores-Ramírez A. 2015b. El nervio vago modula la ovulación de manera asimétrica dependiendo de la etapa del ciclo estral. LVIII Congreso Nacional Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. San Miguel Allende, Gto. C Mi15. p. 85.

Halvorson LM, Chin WW. 2001. Hormonas gonadotróficas: biosíntesis, secreción, receptores y acción. p. 86-117. En: Yen SS, Jaffe R, Barbieri R, editores. *Endocrinología de la reproducción: fisiología, fisiopatología y manejo clínico*. 4ª ed. Panamericana. España.

Handal VK. 2012. Médula suprarrenal. p. 257-262. En: Tripp NG, editor. Ulloa A. Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez. 5ª ed. Manual Moderno. México.

Herbison A. 2015. Physiology of the Gonadotropin-releasing hormone neural network. p. 399-466. In: Neill JD, editors. Knobil and Neill's physiology of reproduction. 4ª Ed. Academic Press. USA.

Hewagalamulage SD, Lee TK, Clarke IJ, Henry BA. 2016. Stress, cortisol, and obesity: a role for cortisol responsiveness in identifying individuals prone to obesity. Domestic Animal Endocrinology 56:S112-S120.

Hill R, Wyse G, Anderson M. 2006. Fisiología animal. Panamericana. México. p. 471.

Holzwarth MA, Cunningham LA, Kleitman N. 1987. The role of adrenal nerves in the regulation of adrenocortical functions. Annals of the New York Academy of Sciences 512:449-464.

Ibañez L, Potau N. 2007. Ovario: estrógenos, gestágenos, andrógenos, globulina fijadora de hormonas sexuales, inhibinas y cariotipo. Endocrinología y Nutrición 54(3):174-181.

Jacobs JJ, Pepler RD. 1980. Adrenalectomy has a differential effect on the ovarian response of two strains of rat. Journal of Endocrinology 87(2):241-246.

Jaffe RB. 2001. Trastornos del desarrollo sexual. p. 386-411. En: Yen S, Jaffe R, Barbieri R, editores. Endocrinología de la reproducción: fisiología, fisiopatología y manejo clínico. 4ª ed. Panamericana. España.

Latarjet M, Ruiz A. 2004. Anatomía humana. Tomo 1. 4ª ed. Panamericana. España. p. 303-348 y 1692-1699.

La Fleur SE. 2006. The effects of glucocorticoids on feeding behavior in rats. Physiology & Behavior 30; 89(1):110-114.

Larrea F, Oliart RA, Escorza A, Ulloa-Aguirre A, Valencia X. 1991. p. 106-137. En: Domínguez R, editor. Tópicos selectos de Biología de la Reproducción. Miguel Ángel Porrúa. México.

Lawrence IE Jr, Burden HW. 1980. The origin of the extrinsic adrenergic innervation to the rat ovary. The Anatomical Record 196(1):51-59.

Lawrence IE, Burden HW, Louis TM. 1978. Effect of abdominal vagotomy of the pregnant rat on LH and progesterone concentrations and fetal resorption. Journal of Reproduction and Fertility 53(1):131-136.

Lawrence E, JoAnne R. 2006. Ovulation. p. 425-474. In: Neill JD, editors. Knobil and Neill's physiology of reproduction. 3ª Ed. Academic Press. USA.

Leite CM, Kalil B, Uchôa ET, Antunes-Rodríguez J, Elias LK, Levine JE, Anselmo-Franci JA. 2016. Progesterone-induced amplification and advancement of GnRH/LH surges are associated with changes in kisspeptin system in preoptic area of estradiol-primed female rats. Brain Research 1650:21-30.

Leslie RA. 1985. Neuroactive substances in the dorsal vagal complex of the medulla oblongata: nucleus of the tractus solitarius, area postrema and dorsal motor nucleus of vagus. *Neurochemistry Interdisciplinary* 7:191–211.

Lodoño M, Castañeda G, Gutierrez R. 2013. Fundamentos farmacológicos del tratamiento de la obesidad. p. 229-333. En: Méndez-Sánchez N, Uribe M. *Obesidad conceptos clínicos y terapéuticos*. 3ª ed. Mc Graw Hill. México.

Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portóles A. 2009. Velázquez *farmacología básica y clínica*. 18ª ed. Panamericana. España. p. 649 y 708.

Mahesh VB, Muldoon TG. 1987. Integration of the effects of estradiol and progesterone in the modulation of gonadotropin secretion. *Journal of Steroid Biochemistry* 27(4-6):665-675.

Mahesh VB, Brann DW. 1998. Regulation of the preovulatory gonadotropin surge by endogenous steroids. *Steroids* 63(12):616-629.

Malamed S, Gibney JA, Ojeda SR. 1992. Ovarian innervation develops before initiation of folliculogenesis in the rat. *Cell and Tissue Research* (1):87-93.

Marcondes FK, Bianchi FJ, Tanno AP. 2002. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. *Brazilian Journal of Biology* 62 (4a):609-614.

Marti A, Martínez JA. 1999. La leptina y la regulación del peso corporal. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 22(3):353-363.

Martín AI, Carón E. 2007. Sistema endocrino. p. 375-500. En: Gal B, López M, Martín AI, Prieto J, editores. *Bases de la fisiología*. 2ª ed. Tébar. España.

Martínez N. 2015. Efecto de la adrenalectomía por la mañana de cada día del ciclo estral de la rata adulta sobre la ovulación. Tesis para obtener el título de Biólogo. FES Zaragoza, UNAM.

Mayerhofer A1, Dissen GA, Costa ME, Ojeda SR. 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(8):3320-3329.

Mayerhofer A, Dimitrijevic N, Kunz L. 2003. The expression and biological role of the non-neuronal cholinergic system in the ovary. *Life Sciences* 72(18-19):2039-2045.

Mandl AM. 1954. The sensitivity of adrenalectomized rats to gonadotrophins. *The Journal of Endocrinology* 11(4):359-76.

Mendoza N. 2008. Introducción a la farmacología de la reproducción. México. p. 393-400. En: Mendoza N. *Farmacología médica*. Panamericana.

Miell J, Englaro P, Blum W. 1996. Dexamethasone induces an acute and sustained rise in circulating leptin levels in normal human subjects. *Hormone and Metabolic Research* 28(12):704-707.

Mims RB. 1973. Plasma ACTH in the adrenalectomized rat. *Hormone and Metabolic Research* 5(5):368-371.

Moore KL, Dalley AF. 2007. Anatomía con orientación clínica. 5ª ed. Panamericana. México. p. 175-176 y 308-325.

Morales-Ledesma L, Betanzos-García R, Domínguez-Casalá R. 2004. Unilateral or bilateral vagotomy performed on prepubertal at puberty onset of female rat deregulates ovarian function. Archives of Medical Research 35(4):279-283.

Mordes JP, el Lozy M, Herrera MG, Silen W. 1979. Effects of vagotomy with and without pyloroplasty on weight and food intake in rats. The American Journal of Physiology 236(1):R61-R66.

Nora B, Llanos I, Reyes J, Rodríguez A. 2008. Hormonas esteroides adrenales. Cátedra de Bioquímica - Facultad de Medicina – Universidad nacional del Noroeste.

Ojeda SR, Mayerhofer A, Dissen GA, Hill DF, Smith GD, Wolf DP, Les Dees W, Skinner M. 1996. Ovarian development is influenced by a neuroendocrinotrophic regulatory complex. Expertal Medica International Congress Series 1106, Elsilver Science, B. V., Amsterdam. 25-27.

Ojeda SR, White SS, Aguado LI, Advis JP, Andersen JM. 1983. Abdominal vagotomy delays the onset of puberty and inhibits ovarian function in the female rat. Neuroendocrinology 36(4):261-267.

Okpokam A, Johnson S. 2014. Pathology of the pituitary, parathyroid, thyroid and adrenal glands. Basic science. Surgery 32:10. 514-524.

O'MalleyBW, Strott AC. 2001. Hormonas esteroides: metabolismo y mecanismo de acción. p. 119-143. En: Yen S, Jaffe R, Barberi R. Endocrinología de la reproducción. 4ª ed. Medica Panamericana.

Ottesen B, Pedersen B, Nielsen J, Dalgaard D, Fahrenkug J. 1986. Effect of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) on steroidogenesis in women. Regulatory Peptides 16(3-4):299-304.

Palermo R. 2007. Differential actions of FSH and LH during folliculogenesis. Reproductive BioMedicine Online 15(3):326-337.

Plama J, Iriarte J. 2012. Regulación del apetito: bases neuroendocrinas e implicaciones clínicas. Medicina Clínica 139(2):70-75.

Parker TL, Kesse WK, Mohamed AA, Afework M. 1993. The innervation of the mammalian adrenal gland. Journal of Anatomy 183(2):265-276.

Peñarrubia J, Carreras O, Fábregues F, Tur R. 2008. Concepto de reserva ovárica. Valoración endocrinológica y ecográfica. p. 77-90. En: Callejo J, Coroleu B, editores. Fallo Ovárico prematuro. Panamericana. México.

Peppler RD, Jacobs JJ. 1976. The effect of adrenalectomy on ovulation and follicular development in the rat. Biology of Reproduction 15(2):173-178.

Prieto-Gómez B, Velázquez-Paniagua M. 2002. Fisiología de la reproducción: hormona liberadora de gonadotropinas. Revista de la facultad de medicina UNAM. 45(6):252-257.

Porulx K, Seeley R. 2005. Regulación del balance energético por el sistema nervioso central. Psychiatric Clinics of North America 28:25-28

Powley TL, Prechtl JC, Fox EA, and Berthoud HR. 1983. Anatomical considerations for surgery of the rat abdominal vagus: distribution, paraganglia and regeneration Journal Autonomic Nervous System 9:79-97.

Rajkovic A, Pangas SA, Matzuk MM. 2006. Follicular development: mouse, sheep and human models. p. 383- 423. In: Neill JD, editors. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. 3ª Ed. Academic Press. USA.

Randall D, Burggren W, French K. 2002. Eckert Fisiología animal: mecanismos y adaptaciones. 4ª ed. McGraw-Hill Interamericana. México. p. 312- 333.

Ryan KK. 2014. Stress and metabolic disease. p. 247-268. In: Weinstein M, Lane MA, editors. Sociality, Hierarchy, Health comparative biodemography a collection of papers. He National Academies Press. USA.

Raux R. 2010. Corteza suprarrenal: fisiopatología y exploraciones. Elsevier Masson SAS E- 4-107-A-15.

Ricardo JA, and Koh ET. 1978. Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala and other forebrain structures in rat. Brain Research 153:1-26.

Rodríguez-Fernández JM, García-Acero M, Franco P. 2013. Neurobiología del estrés agudo y crónico: su efecto en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la memoria. Universitas Médica, Colombia 5(4):472-494.

Robin G, Ferte-Delbende C, Proust-Richard C, Karouz W, Dewailly D, Catteau-Jonard S. 2012. Infertilidad femenina de origen endocrino. Elsevier Masson SAS 48(4):1-28.

Rosales AM, Guzmán A. 2008. Apoptosis en la atresia folicular y la regresión del cuerpo lúteo. Técnica Pecuaria en México-Redalyc 46(2):159-182.

Ross MH, Pawlina W. 2007. Aparato genital femenino. p. 830-839. En: Ross MH, Pawlina W. Histología. Texto y atlas color con biología celular y molecular. 5ª ed. Panamericana. Argentina.

Saladin KS. 2012. Anatomía y fisiología. La unidad entre forma y función. 6ª ed. McGraw-Hill. México. p. 633- 677.

Schüller A, Serrano M. 1998. Resistencia insulínica (RI) y obesidad: papel de la leptina. p. 83-106. En: Anales de la real academia nacional de medicina. Instituto de España. España. 96-97.

Shapiro B, Gross MD. 1992. Trastornos de la medula suprarrenal. p. 2226-2231. En: Kelley W, editor. Medicina interna. 2ª ed. Panamericana. España.

Snell RS. 2007. Neuroanatomía clínica. 6ª ed. Panamericana. España. p. 382.

Smith CL. 1999. Estrogens, overview. p. 119-126. In: Knobil E, Neill J editors. Encyclopedia of reproduction. Vol 3. Academic press. USA, 3.

Silleras BM, Miján A. 2004. Neurobiología de los trastornos de la conducta alimentaria. Mecanismos bioquímicos reguladores de la ingesta. p. 93-122. En: Miján A, editor. Nutrición y metabolismo en trastornos de la conducta alimentaria. Glosa. España.

Silva CC, Martínez N, Muñoz JC, Villavicencio A, Cruz ME, Flores A. 2015. Durante el diestro-1 y proestro las glándulas adrenales estimulan la ovulación de la rata adulta. TIP Revista Especializada Ciencias Químico-Biológicas. Suplemento del vol.18, No 2, BI08. p. 23.

Silverthorn DU, Ober WC, Garrison CW, Silverthorn AC, Johnson BR. 2008. Fisiología humana un enfoque integrado. 4ª ed. Panamericana. Argentina. p. 217-220.

Sinowatz F, Kölle S, Palma GA. 2001. Estructura y función de la zona pelucida. p. 295-300. En: Palma GA, editor. Biotecnología de la reproducción. Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria. Argentina.

Stouffer R. 2006. Structure, function, and regulation of the corpus luteum. p. 475- 526. In: Neill JD, editors. Knobil and Neill's physiology of reproduction. 3ª Ed. Academic Press. USA.

Sánchez F, Smitz J. 2012. Molecular control of oogenesis. Biochemica et Biophysica Acta 1822(12):1896-1912.

Sánchez P, Armijo M. 1987. Ciclo secretor en la médula adrenal y sus implicaciones farmacológicas. Instituto de España: Real Academia Nacional de Medicine. España. p. 33-35.

Taymor ML. 1996. The regulation of follicle growth: some clinical implications in reproductive endocrinology. Fertility and Sterility 65(2):235-247.

Teitelbaum H. 1942. The innervation of the adrenal Gland. The Quarterly Review of Biology 17(2):135-148.

Tresguerres JA. 1995. Biosíntesis de las hormonas sexuales en el ovario. p. 49-50. En: Botella J, editores. El ovario: fisiología y patología. Díaz de Santos. España.

Tresguerres JA, Castillo C. 2010. Fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-ovárico. p. 1007-1023. En: Tresguerres JA. Fisiología humana. 2ª ed. McGraw-Hill, Interamericana. México.

Trujillo A, Morales L, Domínguez R. 2015. The effects of sensorial denervation on the ovarian function, by the local administration of capsaicin, depend on the day of the oestrous cycle when the treatment was performed. *Endocrine* 48(1):321-328.

Thompson IR, Kaiser UB. 2014. GnRH pulse frequency-dependent differential regulation of LH and FSH gene expression. *Molecular and Cellular Endocrinology* 385(1-2):28-35.

Tucci S. 2008. Grelina en regulación del apetito y papel en obesidad y trastornos alimentarios: Abordajes Terapéuticos. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* 6(2):15-23.

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

Tóth I, Banczerowski P, Boldogkői Z, Tóth J, Szabó A, Halász B, Gerengai I. 2008. Cerebral neurons involved in the innervation of the adrenal gland and the ovary: a double viral tracing study. *Elsevier. Brain Research Bulletin* 77(5):306–311.

Townson DH, Combelles CM. 2012. Ovarian follicular atresia. *Basic Gynecology - Some Related Issues* 43-77. DOI: 10.5772/32465.

Ulrich-Lai YM, Arnhold MM, Engeland WC. 2006. Adrenal splanchnic innervation contributes to the diurnal rhythm of plasma corticosterone in rats by modulating adrenal sensitivity to ACTH. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 290(4):R1128-R1135.

Vázquez-Guerrero MG, Perdignes J, y García-Romero J. 2001. Fisiología y monitorización de la función renal. p. 461- En: Torres LM, Aguilar JL, Andrés JA, De León O, Gómez-Luque A, Montero A, editores. *Tratado de anestesia y reanimación*. ARÁN. España.

Vásquez-Machado M, Ulate-Montero G. 2010. Regulación del peso corporal y del apetito. *Acta Médica Costarricense* 54(2):79-89.

Vinson GP, Hinson JP, Tóth IE. 1994. The neuroendocrinology of the adrenal cortex. *Journal of Neuroendocrinology* 6(3):235-246.

Vernikos-Danellis J. 1964. Estimation of corticotropin-releasing activity of rat hypothalamus and neurohypophysis before and after stress. *Endocrinology* 75:514-20

Ward RC, American Osteopathic Association. 2006. *Fundamentos de medicina osteopática*. 2ª ed. Panamericana. México. p. 113.

Whirledge S, Cidlowski JA. 2010. Glucocorticoids, stress, and fertility. *Minerva Endocrinol* 35(2):109-125.

Wilson-Pauwels L, Akesson E, Stewart PA, Spacey SD. 2003. Nervios craneales. En la salud y en la enfermedad. 2ª ed. Panamericana. Argentina. p. 182-183, 186 y 196.

Walker F, Homberger G. 1997. Anatomy and dissection of the rat. 3^a ed. USA.

Yao HH, Barr MB. 1999. Ovary, overview. P. 590-595. In: Knobil E, Neill J editors. Encyclopedia of reproduction. Vol 3. Academic press. USA, 3.

Yeh J, Adashi EY. 2001. El ciclo ovárico. P 164-202. En: Yen SS, Jaffe RB, Barberi RL, editores. Endocrinología de la reproducción: fisiología, fisiopatología y manejo clínico. 4^a ed. Panamericana. España.

Yen S. 2001. Neuroendocrinología de la reproducción. p. 31-75. En: Yen S, Jaffe R, Barbieri R, editores. Endocrinología de la reproducción. Fisiología, fisiopatología y manejo clínico. 4^a ed. Panamericana. España.

Yuan H, Silberstein SD. 2016. Vagus nerve and vagus Nerve Stimulation, a comprehensive review: Part II. Headache (2):259-266.



LVIII CONGRESO NACIONAL
SOCIEDAD MEXICANA DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS

Otorga la presente

CONSTANCIA a:

Mónica Ingrid Gutiérrez Estrada

Quien asistió y presentó el trabajo

El nervio vago modula la ovulación de manera asimétrica dependiendo de la etapa del ciclo estral

Co-autores:

Gutiérrez Estrada Mónica Ingrid, Silva Méndez Carlos Camilo, Benítez Jiménez Diana Pamela,
Muñoz Canales Julio César, Cruz Beltrán María Esther, Flores Ramírez Angélica

En la modalidad de presentación de Cartel durante el
LVIII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas
del 6-10 de septiembre, 2015. San Miguel de Allende, Gto.

Atentamente

La Mesa Directiva y Comité Organizador

Marcia Hirriart Urdanivia

Dra. Marcia Hirriart Urdanivia

Dr. Daniel Ortuño Sahagún



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA
DE MÉXICO



CONSTANCIA

Que otorga la
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES ZARAGOZA
a través del Departamento
de Educación Continua

a Mónica Ingrid Gutiérrez Estrada, Raúl Alejandro Zamora Romero, Pedro Estévez Torres, María Esther Cruz Beltrán, Angélica Flores Ramírez

Por la presentación del Trabajo en Cartel: **El Nervio Vago Derecho a las 7:00 h en la Etapa de Diestro-2 Modula de Manera Estimulante la Ovulación**, dentro del 11° Congreso de Investigación y Simposio Metropolitano de las Ciencias del Suelo, organizado por la División de Estudios de Posgrado e Investigación de esta Facultad, el 22 de octubre del año en curso.

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

México, D. F., a 22 de octubre de 2015.

FES Zaragoza, UNAM



Dr. Victor Manuel Mendoza Núñez
Director

