

Modificación del ciclo ovárico, ovulación y reproducción en la rata por p-clorofenilalanina en períodos cercanos a la ovulación

J. Marcó y J. Jiménez-Vargas

Departamento de Investigaciones Fisiológicas
Sección de Fisiología Aplicada
C.S.I.C.
Pamplona (España)

(Recibido el 17 de mayo de 1978)

J. MARCO and J. JIMENEZ-VARGAS. *Modification of the Ovarian Cycle, Ovulation and Reproduction in Rat by Administration of p-Chlorophenylalanine in the pre and post Ovulation Period.* Rev. esp. Fisiol., 35, 63-74. 1979.

The effect of p-Chlorophenylalanine (PCPA) administered in pre and post-ovulation phases on ovulation reproduction and ovarian cycle was studied in rats. Vaginal smears, number of ovules, mature follicles and ovarian histologic features were evaluated.

PCPA administered in the periods after follicular rupture prolongs the diestrus phase from 2 to 10 consecutive days and totally inhibits the reproductive conduct. When administered in the periods just prior to follicular rupture, PCPA prolongs the estrus phase from 2 to 4 consecutive days and does not totally inhibit reproduction. A progressive increase in reproduction took place as treatment time approached ovulation, to such an extent that the number of inseminated and fertilized rats when treated at the ninth hour of the proestrus phase, was superior to the control group.

PCPA administered in periods after and before follicular rupture totally inhibits ovulation in all cases. Ovaries present many mature follicles, as many as in the controls sacrificed at the 18 hour of the proestrus, just before ovulation.

Son numerosos los trabajos que indican que el transmisor de neuronas centrales, 5-hidroxitriptamina (5-HT) interviene a través de la regulación de la secreción de gonadotrofinas hipofisarias en la ovulación, conducta reproductora y ciclo ovárico (14, 24, 25, 28, 29, 38, 39). La p-clorofenilalanina (PCPA) es un potente y específico inhibidor de la triptófano hidroxilasa — enzima que limita la velocidad de síntesis de la 5-HT —, con

lo que se produce una intensa depleción de la serotonina cerebral (19, 20). Se viene utilizando para estudiar el papel fisiológico en la serotonina en la ovulación y conducta reproductora (1, 2, 4, 5, 25, 27, 32, 33, 35).

La mayoría de autores han señalado un control inhibitorio de la 5-HT sobre la LH y la ovulación (17, 18, 21-23, 38, 39) y que la disminución de los niveles cerebrales de 5-HT produce un aumento de

la conducta reproductora y de la receptividad en la rata hembra (5, 29, 32, 35, 41). En trabajos anteriores se constató que, al inhibir la 5-HT mediante PCPA administrada 48 horas antes de la fase de proestro, producía una inhibición total en la ovulación y reproducción, mientras que el ciclo ovárico presentaba repetición de la fase de diestro de 3 a 5 días consecutivos (10-13). Estos resultados difieren de los primeros en los que se había utilizado patrones de valoración distintos, pero están de acuerdo con los obtenidos por otros autores (30, 31, 33, 37, 39).

Ante la existencia de resultados opuestos, KORDON (22) sugirió que los efectos podrían ser diferentes según con qué antelación respecto a la rotura folicular se produzca la depleción de la serotonina cerebral, señalando un posible período crítico de 20 horas. Este trabajo pretende aportar datos sobre la posible existencia de una doble acción de la PCPA, que pueda explicar los datos contradictorios obtenidos hasta ahora. Para ello hemos estudiado el efecto de la inhibición de la serotonina cerebral por la administración de PCPA en períodos próximos y alejados de la rotura folicular, valorando las modificaciones producidas en la ovulación, aspecto histológico de los ovarios, ciclo vaginal y reproducción.

Material y métodos

Se utilizan ratas Wistar hembras de peso aproximado a 200 g. Se mantienen en condiciones de iluminación y temperatura ambiente (20 a 25° C), con comida y agua *ad libitum*. Se realiza control del ciclo ovárico mediante frotis vaginales diarios a la misma hora, utilizándose sólo las que presentan ciclo regular por lo menos desde 12 días antes de los experimentos. Los frotis vaginales se continúan hasta el momento de sacrificar los animales. La PCPA se disuelve en agua destilada con 1 % de Tween 80 y se administra a ratas hembras en una sola do-

sis de 300 mg/kg por vía intraperitoneal (30 mg/ml).

Estudio del ciclo ovárico. Se controla el ciclo ovárico durante 15 días a 70 animales, divididos en 9 grupos tratados con PCPA a distintas horas y fases: horas 9 y 16 de proestro, hora 16 de estro y horas 9, 16 y 19 de metaestro y diestro.

Estudio de la reproducción. Cada rata hembra se coloca con un macho en jaula individual en una fase concreta del ciclo durante 16 horas desde la hora 16 de proestro a la hora 9 de estro. El frotis vaginal de los días que están en condiciones de copulación y del siguiente tienen especial interés, ya que la presencia de espermatozoides es la comprobación de haberse producido inseminación y sirve como valoración de la conducta reproductora. Las ratas hembras se sacrifican 15 días después de ponerlas con los machos y se realiza recuento de embriones.

La distribución de experiencias en la reproducción es la siguiente: Un grupo control de 12 ratas, 10 tratadas con PCPA a la hora 9 de diestro, 11 tratadas a la hora 16 de diestro y 9 tratadas con PCPA a la hora 9 de proestro.

Estudio de la ovulación. Se utilizan 41 ratas que se sacrifican por decapitación a la hora 18 de estro y en un grupo a la hora 18 de proestro. Se disecan trompas y ovarios, se realizan cortes seriados de 5 a 10 μ de espesor que se tiñen con hematoxilina-eosina. Este método permite gran seguridad en el recuento de óvulos en las trompas y de folículos maduros en los ovarios, así como el estudio histológico de los ovarios (7-9, 16).

La distribución de experiencias en el estudio de la ovulación es la siguiente: a) Dos grupos control de 6 y 11 ratas tratadas con suero fisiológico a la hora 9 de diestro y sacrificadas a la hora 18 de proestro y estro, respectivamente. b) Dos

grupos de 6 ratas tratadas con PCPA a la hora 9 de diestro. Un grupo se sacrifica el primer día de estro y el otro el segundo día de estro consecutivo.

Resultados

Ciclo ovárico. La administración de PCPA (tabla 1) en los grupos: 1) en la hora 9 de proestro — unas 9 horas antes de la rotura folicular —, 2) en la hora 16

de proestro — unas 2 horas antes de la rotura folicular —, 3) en la hora 16 de estro — unas 74 horas antes de la rotura folicular —, 4) en la hora 9 de metaestro — unas 57 horas antes de la rotura folicular —, produce alargamiento de la fase de diestro en la mayoría de las ratas durante 2 a 14 días consecutivos, sin que se alargue en ningún caso la fase de estro. En los grupos 1 y 2, un 23,09 y 8,33 %, respectivamente, presentan ciclo regular.

Tabla 1. Efecto sobre el ciclo ovárico de la rata por la administración de *p*-clorofenilalanina (300 mg/kg) en distintas fases y horas del ciclo ovárico, antes de la rotura folicular.

Hora y fase del tratamiento	N.º de ratas	N.º de ratas ciclo normal	N.º ratas con predominio de la fase de estro	N.º ratas con predominio de la fase de diestro	Días consecutivos que se mantiene en fase estro	Días consecutivos que se mantiene en fase diestro
Hora 9 del proestro (9 h antes)	13	3 (23,09 %)	0	10 (76,91 %)	—	2 a 5 días en 8 ratas 8 días en 2 ratas
Hora 16 del proestro (2 h antes)	12	1 (8,33 %)	0	11 (91,61 %)	—	2 a 7 días en 8 ratas 13 ó 14 d. en 2 ratas
Hora 16 del estro (74 h antes)	9	0	0	9 (100 %)	—	2 a 4 días en 6 ratas 6 a 7 días en 3 ratas
Hora 9 del metaestro (57 h antes)	14	0	0	14 (100 %)	—	2 a 4 días en 7 ratas 6 a 10 días en 7 ratas
Hora 16 del metaestro (50 h antes)	11	1 (9,09 %)	4 (36,36 %)	6 (54,54 %)	2 días en 2 ratas 3 ó 4 días en 5 ratas	3 a 5 días en 4 ratas 9 días en 2 ratas
Hora 19 del metaestro (47 h antes)	11	0	5 (45,45 %)	6 (54,54 %)	2 días en 3 ratas 3 días en 2 ratas	2 ó 3 días en 4 ratas 5 ó 7 días en 2 ratas
Hora 9 del diestro (33 h antes)	17	2 (11,76 %)	13 (76,47 %)	2 (11,76 %)	2 días en 8 ratas 3 ó 4 días en 5 ratas	2 días en 1 rata 14 días en 1 rata
Hora 16 del diestro (26 h antes)	17	1 (5,88 %)	13 (76,47 %)	3 (17,64 %)	2 ó 3 días en 12 ratas 5 días en 2 ratas	2 días en 1 rata 3 días en 1 rata 9 días en 1 rata
Hora 19 del diestro (23 h antes)	10	2 (20 %)	5 (50 %)	3 (30 %)	2 días en 2 ratas 3 ó 4 días en 3 ratas	2 días en 3 ratas

Por tanto, se prolonga la fase de diestro en la mayoría de las ratas de los grupos 1 y 2, y en la totalidad de los grupos 3 y 4. En los grupos 5) con PCPA a la hora 16 de metaestro —unas 50 horas antes de la rotura folicular— y 6) en la hora 19 de metaestro —unas 47 horas antes de la rotura folicular—, mantienen la fase de diestro de 2 a 9 días consecutivos en 6 de las 11 ratas de cada grupo (54,54 %). En una rata del grupo 5, el ciclo es regular y el resto (36,36 y 45,45 %, respectivamente), se alarga la fase de estro de 2 a 4 días consecutivos.

En los grupos 7) con PCPA a la hora 9 de diestro —unas 33 horas antes de la rotura folicular— y 8) en la hora 16 de diestro —unas 26 horas antes de la rotura folicular—, la administración de PCPA produce en 13 de las 17 ratas de cada grupo (76,46 %) alargamiento de la fase de estro de 2 a 4 días consecutivos. En 2 (11,76 %) y 3 (11,64 %) ratas de cada grupo se alarga la fase de

diestro, en el ciclo siguiente, mientras que en las 3 restantes el ciclo es regular. En el grupo 9) con PCPA a la hora 19 de diestro —unas 23 horas antes de la rotura folicular—, se produce en 5 de los 10 animales (50 %), alargamiento de la fase de estro de 2 a 4 días consecutivos. En 3 (30 %) se mantiene la fase de diestro en el ciclo siguiente durante 2 días y en 2 (70 %) el ciclo es regular.

Reproducción. Al administrar la PCPA a la hora 9 de metaestro se produce inhibición total de la reproducción, ya que no se observan espermatozoides en el frotis y ninguna queda preñada (tabla II). La inhibición desaparece al administrar PCPA en periodos más cercanos a la rotura folicular, observándose un aumento significativo en el número de ratas inseminadas y preñadas.

La administración de PCPA a la hora 9 de diestro produce, respecto al grupo control, una ligera disminución del número de ratas inseminadas y del número de

Tabla II. Efecto de la *p*-clorofenilalanina (300 mg/kg) administrada en distintas fases y horas del ciclo ovárico sobre ratas en copulación durante 16 horas, desde la hora 16 de proestro a la hora 16 de estro.

Hora y fase tratamiento	N.º de ratas	Inseminación	Ratas preñadas	Embriones por rata	Ciclo ratas inseminadas	Ciclo ratas no inseminadas
Control	12	10 (83,33 %)	8 (66,66 %)	11,37 ± 1,82	Diestro de 3 a 5 días consecutivos	Normal
Hora 9 del metaestro	12	0	0	—	—	Normal en 10 ratas Diestro 5 y 12 días consecut. en 2 ratas
Hora 9 del diestro	10	7 ** (70 %)	6 ** (60 %)	8,00 ± 1,72 *	Diestro 5 días consecutivos	Estro de 2 a 3 días consecutivos
Hora 16 del diestro	11	11 (100 %)	7 (63,63 %)	9,14 ± 1,36	Estro de 2 a 5 días consecutivos	—
Hora 9 del proestro	12	12 (100 %)	12 (100 %)	10,25 ± 1,79	—	—

* 0,05 > p > 0,02 respecto al primer grupo.

** 0,05 > p > 0,02 respecto al último grupo.

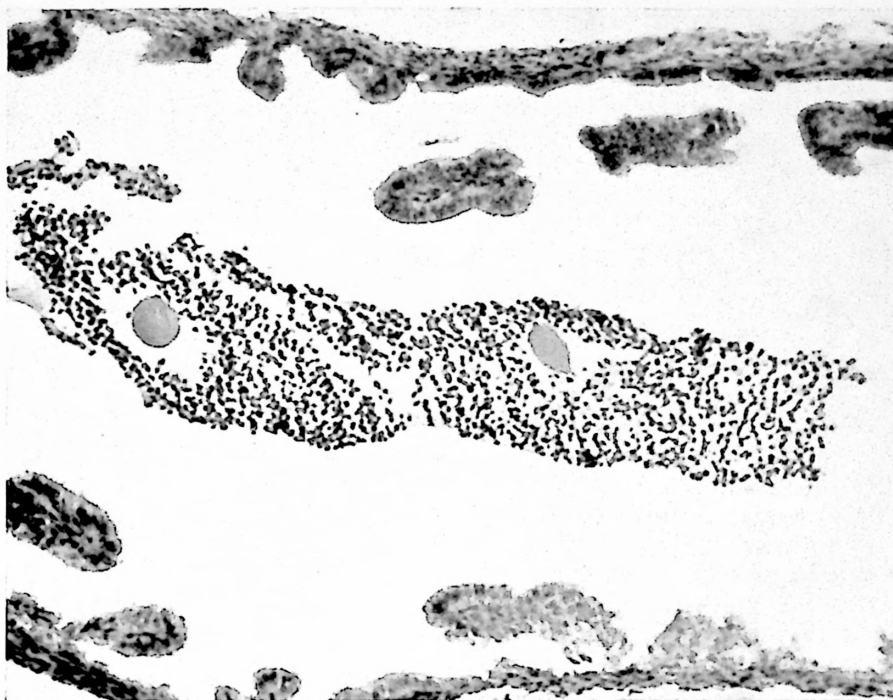


Fig. 1. Sección de trompa en la que se observan 2 óvulos rodeados de sus cúmulos ovígeros ($\times 150$).

Tabla III. Efecto de la p-clorofenilalanina (300 mg/kg) administrada en las horas 9 y 16 de diestro sobre la ovulación en ratas sacrificadas en la hora 18 de proestro y estro.

Condiciones experimentales	N.º de ratas	N.º de ratas que ovulan	N.º de óvulos por rata	N.º de folículos maduros
Control Sacrificadas en estro	11	11	$10,00 \pm 3,09$	$4,81 \pm 1,49$ *
Control Sacrificadas en proestro	6	1	12	$15,16 \pm 0,96$ (6, la que ovula)
PCPA 9 h diestro Sacrificadas 1.º día de estro	6	0	—	$14,83 \pm 3,36$
PCPA 9 h diestro Sacrificadas 2.º día de estro	6	0	—	$15,16 \pm 0,56$
PCPA 16 h diestro Sacrificadas 1.º día de estro	5	0	—	$15,60 \pm 1,30$
PCPA 16 h diestro Sacrificadas 2.º día de estro	5	0	—	$14,60 \pm 1,30$

* $P < 0,001$ respecto al resto de los grupos.

preñadas, siendo el número medio de embriones significativamente menor. En las no inseminadas la fase de estro se mantiene de 2 a 3 días consecutivos, mientras que en la inseminada y no preñada la fase de diestro se alarga durante 5 días (tabla II).

Al administrar PCPA a la hora 16 de diestro, todas las ratas presentan espermatozoides en el frotis, mientras que el número de preñadas y número medio de embriones son ligeramente inferiores al grupo control. Las ratas preñadas no alargan la fase de estro, mientras que las inseminadas y no preñadas mantienen la fase de estro de 2 a 5 días consecutivos. Todas las ratas tratadas con PCPA a la hora 9 de proestro presentan espermatozoides y quedan preñadas, siendo significativo el aumento respecto al grupo tratado con PCPA a la hora 9 de diestro. También es mayor el número de embri-

nes, pero respecto al control es ligeramente inferior (tabla II).

Ovulación. En la tabla III se observa que en todas las ratas del grupo control sacrificadas a la hora 18 de estro, se produce ovulación con un número medio de óvulos de $10,00 \pm 3,09$ (fig. 1). Los cortes de ovarios presentan abundantes cuerpos lúteos y algunos folículos sin romper en avanzado desarrollo sin llegar a la maduración completa. Sólo una rata del grupo control sacrificada a la hora 18 de proestro ovula, presentando 12 óvulos en la trompa y en los cortes de ovario se observan algunos folículos rotos sin oocitos y 6 folículos con desarrollo medio.

No hay óvulos en las trompas en el resto de animales del grupo control sacrificado a la hora 18 de proestro (84,17 %), ni en ninguno de los tratados con PCPA y sacrificados el primer y segundo día

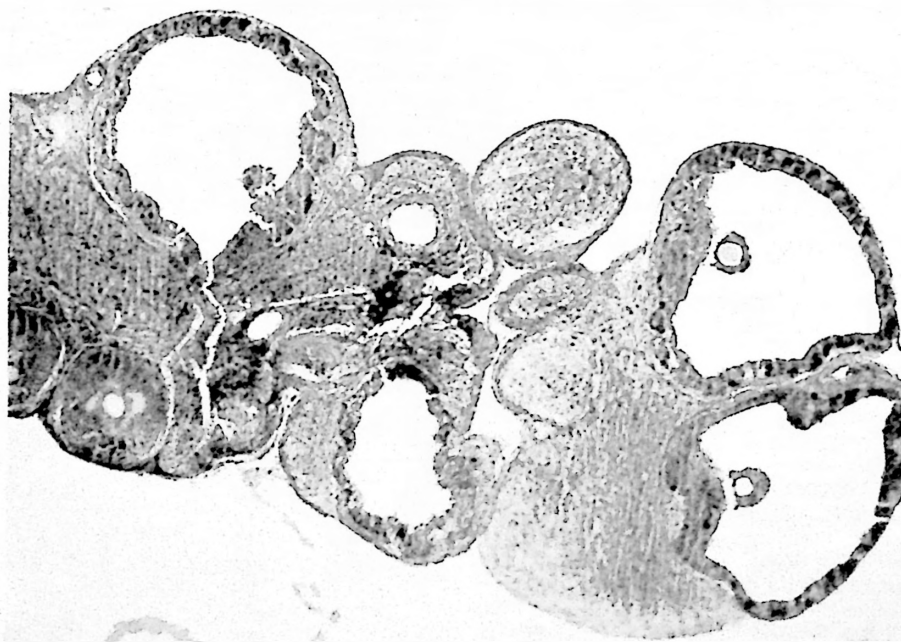


Fig. 2. Sección de ovario de rata tratada con PCPA y sacrificada a la hora 18 del primer día de estro.

Se aprecian 4 folículos maduros sin romper con su oocito en el interior de dos de ellos ($\times 40$).

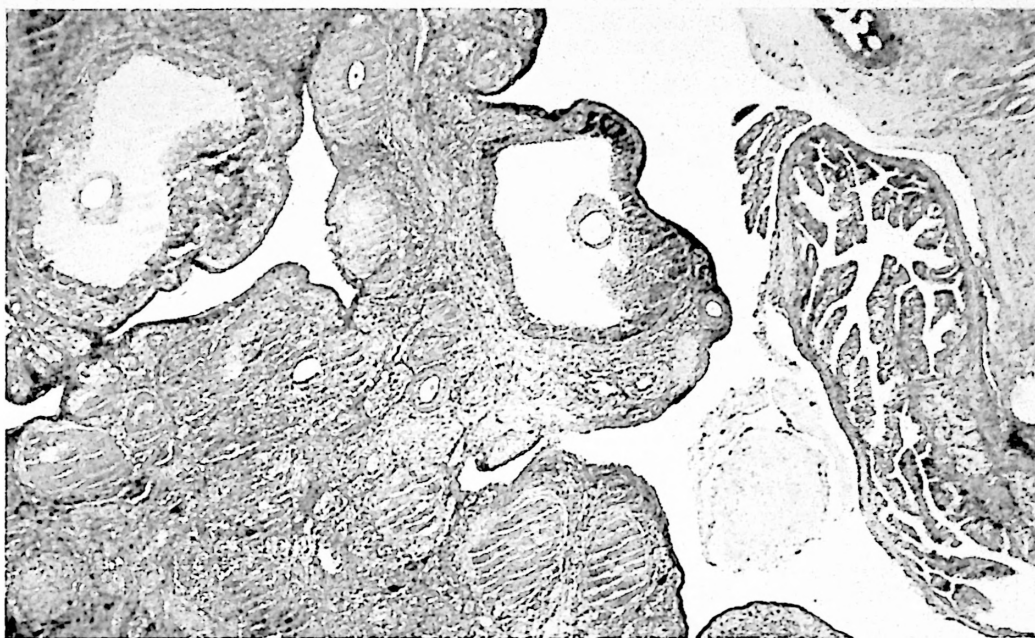


Fig. 3. Sección de ovario y trompa de rata tratada con PCPA y sacrificada a la hora 18 del segundo día de estro.

Se aprecia ausencia de óvulos en la trompa y en el ovario 2 folículos maduros con el oocito en el interior ($\times 40$).

consecutivo de estro. Los ovarios presentan abundantes folículos maduros sin romper con el oocito en el interior, en un número medio que varía de $14,60 \pm 1,30$ a $15,60 \pm 1,30$ (fig. 2), siendo significativamente mayor respecto al grupo control.

Discusión

En trabajos anteriores se había visto que la inhibición de la serotonina cerebral mediante PCPA en periodos alejados de la rotura folicular, producía en el ciclo ovárico alargamiento de la fase de diestro con inhibición de la reproducción (10-13). Esto está de acuerdo con lo obtenido al administrar la PCPA en la hora 16 de estro y hora 9 de metaestro (aproximadamente 74 y 57 horas antes de la rotura folicular), que mantiene en todos los animales la fase de diestro de 2 a

10 días consecutivos, con ausencia de inseminación e inhibición total de la reproducción en el grupo colocado en condiciones de copulación y tratado a la hora 9 de metaestro.

La administración de PCPA en periodos muy próximos a la rotura folicular en la hora 9 y 16 de proestro (9 y 12 horas antes de la rotura folicular), no llega a modificar ese ciclo ovárico sino al siguiente, debido a que existe un período de latencia antes de manifestarse los efectos de la PCPA. En el siguiente ciclo ovárico se produce alargamiento de la fase de diestro en la mayoría de las ratas (76,91 y 91,61 %, respectivamente) mientras que en unas pocas el ciclo es regular. Es la acción propia de la PCPA administrada en un período alejado de la rotura folicular. En el grupo que permanece en condiciones de copulación y tratado a la

hora 9 de proestro, se observa que todos los animales quedan inseminados y preñados, ya que la PCPA no afecta a ese ciclo sino al siguiente.

Al tratar con PCPA en las horas 16 y 19 de metaestro (aproximadamente 50 y 47 horas antes de la rotura folicular), empieza a manifestarse en algunos casos un alargamiento de la fase de estro, ya que en el 36,36 y 45,45 % de las ratas se mantienen esta fase de 2 a 4 días consecutivos. En la hora 9 y 16 de diestro (unas 33 y 26 horas antes de la rotura folicular), la PCPA produce en la mayoría de los casos (76,76 %) un alargamiento de la fase de estro de 2 a 5 días consecutivos. Esto contrasta con el predominio de la fase de diestro que se producía en anteriores grupos. En el resto no se altera ese ciclo sino el siguiente, dando lugar a un alargamiento de la fase de diestro por acción de la PCPA en el período alejado de la rotura folicular. En los grupos que permanecen en condiciones de copulación se observa que cuanto más cercano es el tratamiento al momento de la ovulación, mayor es la conducta reproductora y no se presenta ya la inhibición de la reproducción que se producía en anteriores casos. Así, al tratar con PCPA en la hora 9 de diestro, un 70 % de las ratas quedan inseminadas y un 60 % preñadas. Al tratar en la hora 16 de diestro, todas presentan inseminación y un 63,63 % quedan preñadas. Al tratar en la hora 9 de proestro todas quedan inseminadas y preñadas, siendo los valores obtenidos ligeramente superiores a los del grupo control y respecto al grupo tratado a la hora 9 de diestro son significativamente mayores. El número medio de embriones aumenta también progresivamente, pero es inferior en todos los casos al grupo control, debido probablemente a la disminución que produce la PCPA en la ovulación. Al administrar la PCPA en la hora 19 de diestro (aproximadamente 23 horas antes de la rotura folicular), el alargamiento de la fase de estro

es menor, ya que sólo se produce en un 50 % de los animales, mientras que en el resto el ciclo es normal (20 %) o afecta al siguiente ciclo con alargamiento de la fase de diestro.

Por tanto, parece existir un doble efecto de la PCPA sobre el ciclo ovárico y la reproducción de la rata hembra, de forma que al administrar la PCPA en períodos alejados de la rotura folicular, se produce inhibición total de la reproducción, ausencia de inseminación y alargamiento de la fase de diestro, mientras que al administrar la PCPA en períodos cercanos a la rotura folicular, se produce un aumento significativo de la duración de la fase de estro y un aumento progresivo de la conducta reproductora con aumento de inseminación, de ratas preñadas y del número de embriones, aunque en este caso los valores son siempre inferiores al control. El momento de transición de los efectos sobre el ciclo ovárico tiene lugar al administrar la PCPA en las horas 16 y 19 de metaestro. Empieza a dejar de afectar a ese ciclo cuando el tratamiento es en la hora 19 de diestro y no se manifiesta al tratar en la hora 9 de proestro, lo que indica que existe un período de latencia para producir las modificaciones en el ciclo ovárico.

La falta de espermatozoides en los frotis de las ratas tratadas con PCPA en períodos alejados de la rotura folicular es un índice claro de que no tiene lugar inseminación. Comprobada previamente la capacidad fecundante del macho, este hecho debe atribuirse a la inhibición de la receptividad con alargamiento de la fase diestro que se observa en las ratas hembras tratadas con PCPA en períodos alejados de la rotura folicular y que da lugar a una depleción acusada de los depósitos de 5-HT cerebral (19, 20). No se dispone de más datos de observación directa que permita saber la modificación de otros patrones de conducta reproductora.

En numerosos trabajos se señala un

efecto estimulante sobre la conducta reproductora por tratamiento con PCPA (5, 29, 32, 35, 37, 41) que ha sido atribuida a la depleción de la 5-HT cerebral. Sin embargo, otros autores mencionan que el efecto estimulante sobre la conducta desaparece a las 24 o 72 horas cuando los niveles de 5-HT son todavía bajos (2, 4, 26, 27, 29). Parece ser que la PCPA actúa también sobre el nivel de catecolaminas, produciendo una rápida disminución de sus niveles cerebrales que dura unas 72 horas (1, 19, 24, 34, 36), mientras que la depleción de 5-HT es lenta, siendo máxima a las 48 horas y continuando los niveles bajos durante varios días (19, 20). Se ha señalado que la depleción de catecolaminas producida por la α -metil-p-tirosina y anfetamina, da lugar a un aumento en la receptividad sexual semejante al de la PCPA (1) y alargamiento de la fase de estro (6, 15, 16). Luego es posible que el efecto estimulante en la conducta reproductora producida por la PCPA en períodos cercanos a la rotura folicular, dependa de la disminución de los niveles de catecolaminas centrales, mientras que el alargamiento de la fase de diestro y la inhibición total de la reproducción producida por administración de PCPA en períodos alejados de la rotura folicular, se deba a la depleción de los depósitos de 5-HT cerebral.

En el estudio histológico de ovarios y trompas en las ratas tratadas con PCPA en las horas 9 y 16 de diestro, que producía un alargamiento de la fase de estro y aumento de la conducta reproductora, se observa ausencia de óvulos en las trompas tanto en las sacrificadas a la hora 18 del primer día estro como en el segundo día de estro y los ovarios presentan numerosos folículos maduros que contienen el oocito en su interior (fig. 3), siendo su número medio semejante al de las ratas que todavía no han ovulado en el grupo control sacrificado a la hora 18 del proestro. El número de folículos maduros en

los distintos grupos de ratas que no ovulan es de $15,60 \pm 1,30$ a $14,60 \pm 1,30$, mientras que en las de control que ovulan es $4,81 \pm 1,49$ y por lo tanto es significativamente menor. Ello indica que se ha producido inhibición de la rotura folicular por acción de la PCPA tanto en períodos próximos de la rotura folicular como en períodos más alejados observado en anteriores trabajos (12).

Se ha señalado que la 5-HT inhibe la secreción de LH y por tanto la rotura folicular (17, 21-23). Esta acción antiovlatoria es antagonizada por la progesterona (3, 17, 38, 39), cuya concentración plasmática empieza a aumentar justo antes de la secreción de LH (3, 18, 38). Su administración previa al período crítico del proestro incrementa significativamente la ovulación (18) y adelanta la secreción de LH (40). Por tanto, se cree que la progesterona es esencial en la inducción de la secreción de LH y en la ovulación (40). La 5-HT disminuye los niveles plasmáticos de progesterona (39), siendo interpretado como una acción periférica a nivel de los ovarios de la 5-HT a dosis no fisiológicas, produciendo vasoconstricción y disminución de la secreción de progesterona por el ovario, lo que a su vez impide la secreción de LH y la ovulación (19, 38, 39). Sin embargo, existe también una acción central de la 5-HT que produce un aumento de la ovulación y que puede quedar enmascarada por los efectos periféricos. Se ha señalado que la administración intraventricular de 5-HT no afecta a la secreción de LH y a la ovulación (30, 31, 38) o aumenta el número de óvulos al administrarla a la hora 13 de proestro (39). En el hipotálamo y otras áreas cerebrales de ratas hembras en proestro se ha observado que justo antes del pico de LH se produce un aumento brusco de la liberación de 5-HT (14, 28), interpretándose que la 5-HT facilita la liberación de los factores hipotalámicos que producen el pico de LH. La PCPA, al disminuir los depósitos

de 5-HT, impediría su aumento brusco en el proestro antes de la ovulación y por lo tanto la secreción de LH y la ovulación en la rata hembra.

Resumen

Se estudia en ratas el efecto de la p-clorofenilalanina (PCPA) administrada en periodos cercanos y alejados de la rotura folicular sobre el ciclo ovárico, la ovulación y la reproducción. Se valora el frotis vaginal, número de óvulos, número de folículos maduros y aspecto histológico del ovario.

La PCPA administrada en periodos alejados de la rotura folicular produce alargamiento de la fase de diestro de 2 a 10 días consecutivos e inhibición total de la reproducción. En periodos cercanos a la rotura folicular produce alargamiento de la fase de estro de 2 a 4 días consecutivos y no se inhibe totalmente la reproducción. A medida que el tratamiento es más cercano al momento de la ovulación, se observa un aumento progresivo de la reproducción, de forma que, cuando el tratamiento se realiza a la hora 9 de proestro, el número de ratas inseminadas y fecundadas es superior respecto al grupo control.

Administrada en periodos alejados y cercanos a la rotura folicular, produce en todos los casos inhibición total de la ovulación. Los ovarios presentan numerosos folículos maduros y en número semejante al grupo control sacrificado a la hora 18 del proestro, justo antes de producirse la ovulación.

Bibliografía

1. AHLENIUS, S., J. ENGEL, H. ERIKSON, K. MODIGH y P. SODERSTEN: *J. Neural Trans.*, 33, 247-255, 1972.
2. BALDESSARINI, R. J. y F. F. GRIFFITH: *Psychopharmacology*, 48, 91-95, 1976.
3. BARRACLOUGH, C. A., R. MASSA, L. MARTINI y R. COLLU: *Endocrinology*, 88, 1437-1447, 1971.
4. BOND, V. J., E. E. SHILLITO y M. VOGT: *Br. J. Pharmacol.*, 46, 46-55, 1972.
5. EVERITT, B. J., K. FUXE y T. HÖKFELT: *Eur. J. Pharmacol.*, 29, 187-191, 1974.
6. GONZÁLEZ-BARÓN, S., J. JIMÉNEZ-VARGAS y G. LÓPEZ-GARCÍA: *Rev. Med. Univ. Navarra*, 15, 251-260, 1971.
7. GONZÁLEZ-BARÓN, S., J. JIMÉNEZ-VARGAS y F. HERNÁNDEZ: *Rev. esp. Fisiol.*, 29, 189-196, 1973.
8. GONZÁLEZ-BARÓN, S., J. JIMÉNEZ-VARGAS y F. HERNÁNDEZ: *Rev. esp. Fisiol.*, 29, 279-288, 1973.
9. GONZÁLEZ-BARÓN, S., J. L. VELAYOS, J. MARCÓ y J. JIMÉNEZ-VARGAS: *Rev. esp. Fisiol.*, 31, 53-62, 1975.
10. GONZÁLEZ-BARÓN, S., J. JIMÉNEZ-VARGAS y J. MARCÓ: *Rev. esp. Fisiol.*, 31, 63-68, 1975.
11. GONZÁLEZ-BARÓN, S., J. MARCÓ y J. JIMÉNEZ-VARGAS: *Rev. Med. Univ. Navarra*, 19, 1-16, 1975.
12. GONZÁLEZ-BARÓN, S., J. JIMÉNEZ-VARGAS, J. MARCÓ y F. HERNÁNDEZ: *Rev. esp. Fisiol.*, 32, 29-32, 1976.
13. GONZÁLEZ-BARÓN, S., J. JIMÉNEZ-VARGAS, J. MARCÓ y B. RIBAS: *Rev. esp. Fisiol.*, 32, 301-306, 1976.
14. HÉRY, F., E. ROVER y J. GLOWINSKI: *Brain Res.*, 43, 445-465, 1972.
15. JIMÉNEZ-VARGAS, J., V. TEJERA y S. GONZÁLEZ-BARÓN: *Rev. Med. Univ. Navarra*, 14, 123-127, 1970.
16. JIMÉNEZ-VARGAS, J., S. GONZÁLEZ-BARÓN y F. HERNÁNDEZ: *Rev. Med. Univ. Navarra*, 17, 1-8, 1973.
17. KAMBERI, I. A., R. S. MICAL y J. C. PORTER: *Endocrinology*, 88, 1288-1293, 1971.
18. KOBAYASHI, F., K. HARA y T. MIYAKE: *Endocrinología Japonica*, 16, 251-260, 1969.
19. KOE, B. K. y A. WEISSMAN: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 154, 499-516, 1966.
20. KOE, B. K.: *Fed. Proc.*, 30, 886-896, 1971.
21. KORDON, C.: *Neuroendocrinology*, 4, 129-138, 1969.
22. KORDON, C. y J. GLOWINSKI: *Neuropharmacology*, 11, 153-162, 1972.
23. LABHSETWAR, A. P.: *J. Endocr.*, 54, 269-275, 1972.
24. MABRY, P. D. y B. A. CAMPBELL: *Brain Res.*, 49, 381-391, 1973.
25. MARCÓ, J., A. TOSAR, S. GONZÁLEZ-BARÓN y J. JIMÉNEZ-VARGAS: *Rev. esp. Fisiol.*, 34, 81-86, 1978.
26. MARSDEN, C. A. y G. CURZON: *Neuropharmacology*, 15, 165-171, 1976.
27. MARSDEN, C. A. y G. CURZON: *Neuropharmacology*, 16, 489-494, 1977.
28. MEYER, D. C. y W. B. QUAY: *Endocrinology*, 98, 1160-1165, 1976.

29. MEYERSON, B. J. y T. LEWAND: *Life Sci.*, Part. I, **9**, 661-671, 1970.
30. RUBINSTEIN L. y C. H. SAWYER: *Endocrinology*, **86**, 988-994, 1970.
31. SCHNEIDER, H. P. G. y S. M. McCANN: *Endocrinology*, **85**, 1127-1133, 1970.
32. SINGER, J. J.: *Psychol. Rep.*, **30**, 891-895, 1972.
33. TAGLIAMONTE, A., P. TAGLIAMONTE, G. L. GESSA y B. B. BRODIE: *Science*, **166**, 1433-1435, 1969.
34. TAGLIAMONTE, A., P. TAGLIAMONTE, G. U. CORSINI, G. P. MEREU y G. L. GESSA: *J. Pharm. Pharmacol.*, **25**, 101-103, 1973.
35. VAN DE POLL, N. E., H. VAN DIS y B. BERMOND: *Eur. J. Pharmacol.*, **41**, 225-229, 1977.
36. VOLICER, L.: *Int. J. Neuropharmacol.*, **8**, 361-364, 1969.
37. WHALEN R. y W. C. LUTTGE: *Science*, **169**, 1000-1001, 1970.
38. WILSON, C. A. y P. G. McDONALD: *J. Endocr.*, **60**, 253-260, 1974.
39. WILSON, A., C. E. HORTH, A. McNEILLY y P. G. McDONALD: *J. Endocr.*, **64**, 337-347, 1975.
40. YING, S. Y. y R. K. MEYER: *Acta Endocr.*, **72**, 161-172, 1973.
41. ZEMLAN, F. P., I. L. WARD, W. R. CROWLEY y D. C. MARGULES: *Science*, **179**, 1010-1011, 1973.

