



BUAP

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

LABORATORIO DE NEUROENDOCRINOLOGÍA

“Efecto de la Capsaicina sobre el desarrollo celular del estómago de ratonas CD1 inducidas con Síndrome de Ovario Poliquístico ”

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE LICENCIATURA EN QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:

BEATRIZ ROJAS LÓPEZ

DIRECTOR DE TESIS:

D.C. VICTORINO GILBERTO SERAFÍN ALATRISTE BUENO

COORDIRECTORA DE TESIS:

M.C. CINTIA ABIGAIL ZERÓN ALVARADO

PUEBLA, PUE. OCTUBRE, 2025.

Contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1 HISTORIA DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO (SOP).....	3
1.2 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO Y CLÍNICA DEL SOP.....	7
1.3 ESTÓMAGO, ANATOMÍA, FISIOLOGÍA E HISTOLOGÍA.....	12
1.3.1 ANATOMIA DEL ESTÓMAGO.....	12
1.3.2 HISTOLOGÍA DEL ESTÓMAGO.....	16
1.3.3 GRELINA Y REGULACIÓN DE SECRESIONES DIGESTIVAS.....	17
1.3.4 ABSORCIÓN DE NUTRIENTES.....	18
1.3.5 ANTECEDENTES ENTRE EL SOP Y EL ESTÓMAGO.....	19
1.4 MODELOS DE INDUCCIÓN A SOP.....	24
1.4.1 VALERATO DE ESTRADIOL (VE) COMO MODELO DE INDUCCIÓN DEL SOP.....	25
1.5 RECEPTOR DE POTENCIAL TRANSITORIO A VANILOIDE TIPO 1 (TRPV1).....	26
1.6 CAPSAICINA COMO AGONISTA DEL RECEPTOR TRPV1.....	29
2. JUSTIFICACION.....	32
3. HIPÓTESIS.....	33
4. OBJETIVOS.....	33
4.1 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	33
4.2 OBJETIVOS GENERALES.....	33
5. METODOLOGÍA.....	34
6. RESULTADOS.....	41
7. DISCUSION DE RESULTADOS.....	47
8. CONCLUSIÓN.....	53
9. PERSPECTIVAS	54
10. BIBLIOGRAFÍA.....	55

1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino-metabólico que afecta entre el 5 y 10% de las mujeres en edad fértil en México. Se caracteriza por periodos menstruales irregulares, anovulación e hiperandrogenismo, lo que puede llevar a la infertilidad. Este síndrome tiene implicaciones multifactoriales, incluyendo obesidad, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, que impactan en los sistemas metabólico, reproductivo y psicosocial (Delgado, 2022).

Las principales complicaciones del SOP incluyen quistes ováricos, hiperplasia endometrial, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo II (DM2), hígado graso y problemas emocionales como depresión y ansiedad (Delgado, 2022).

1.1 HISTORIA DEL SOP

El estudio del SOP ha evolucionado con el tiempo, identificando factores clave para su diagnóstico. En la Figura 1, se muestra una línea del tiempo de los estudios más relevantes y que a continuación son descritos:

- **1921:** Emilie Achard y Thiers definen el SOP como un trastorno que afecta a mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus tipo II (DM2), caracterizado por hirsutismo, voz grave, obesidad y adenoma de corteza adrenal (Morales, 2005).
- **1935:** Irving Stein y Michael Leventhal establecen que el diagnóstico del SOP requiere la presencia de amenorrea y ovarios poliquísticos (Morales, 2005).
- **1976:** Kahn describe la relación entre el hiperandrogenismo ovárico y la resistencia a la insulina (Morales, 2005).
- **1980:** Bergen asocia los ovarios poliquísticos con hiperandrogenismo e hiperinsulinemia, identificando riesgos metabólicos relacionados como hirsutismo e infertilidad (Morales, 2005).
- **2003:** En Holanda se establecen los Criterios de Rotterdam, que determinan que el SOP está presente si se cumplen al menos dos de tres criterios:

- Irregularidades menstruales,
 - Signos bioquímicos o clínicos de exceso de andrógenos
 - Morfología de ovarios poliquísticos.
- **2005:** Para definir SOP, Legro, refiere que parte de la dificultad en entender el SOP es que deja de ser considerado una enfermedad y es considerado un síndrome, debido a una variedad de signos y síntomas (Morales, 2005).

Estudios previos han sugerido que el SOP puede heredarse como un rasgo autosómico dominante con baja penetrancia y expresión variable, iniciando generalmente en la pubertad debido al exceso de andrógenos (Agudelo-Vélez, 2010).

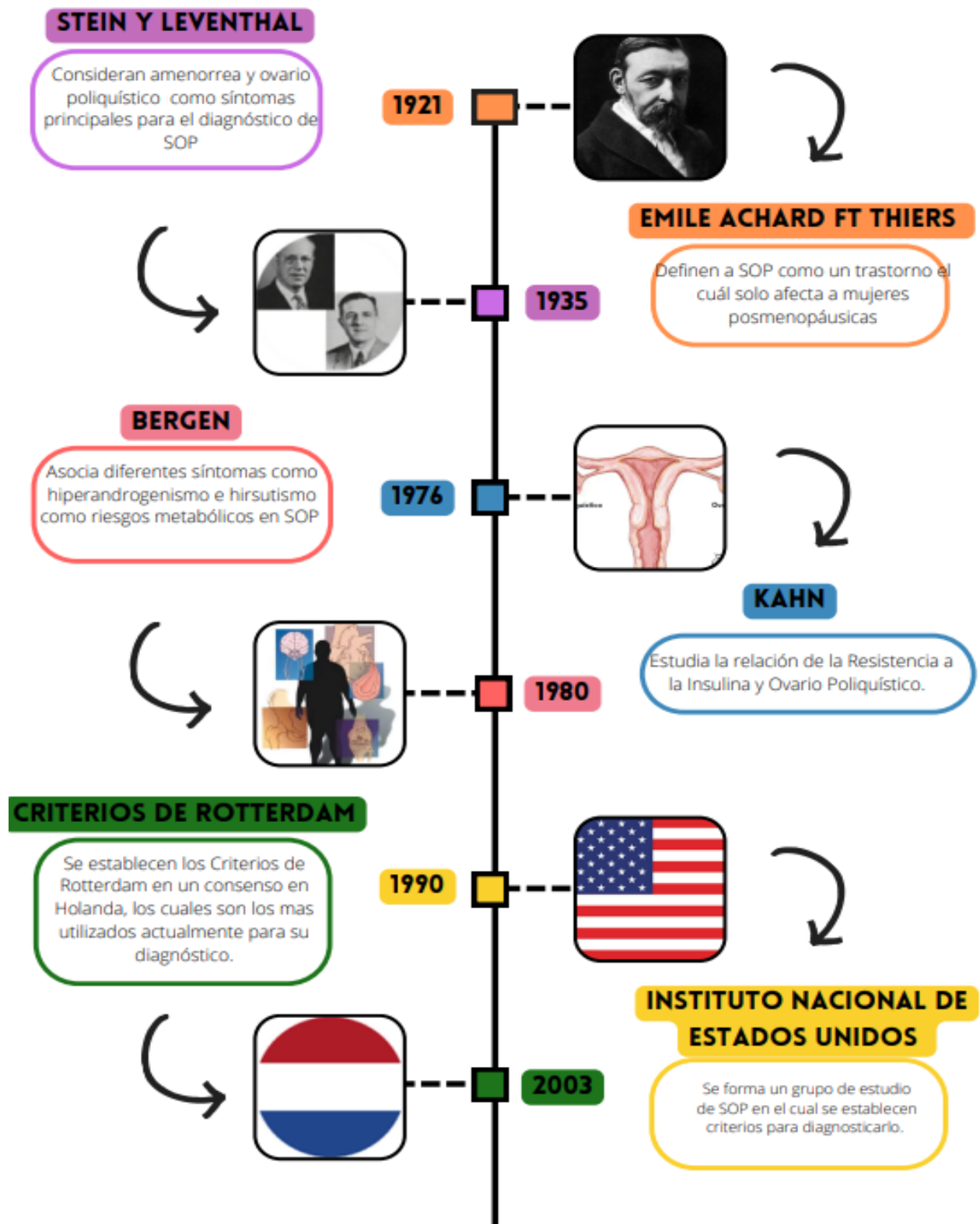
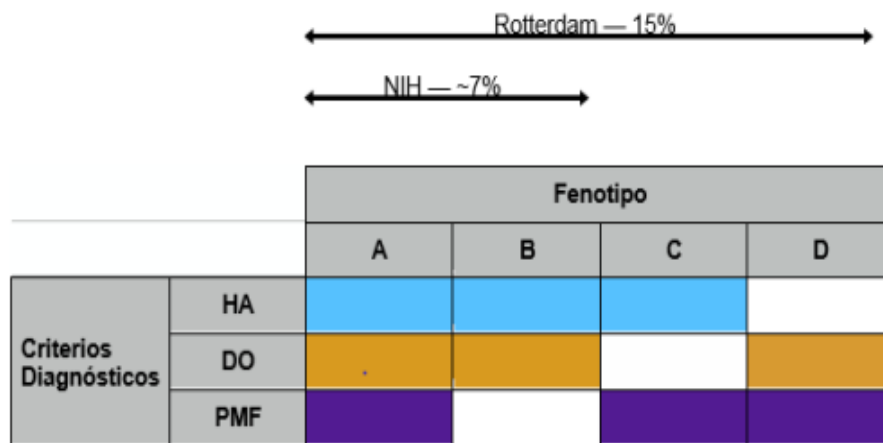


Figura 1. Línea del tiempo sobre el estudio de Síndrome de Ovario Poliúístico

Un estudio genético evaluó a 18 pacientes con Síndrome de Stein-Leventhal. Los síntomas más comunes entre estos pacientes fueron la oligomenorrea, el hirsutismo y los ovarios de gran tamaño. Este estudio permitió la clasificación del SOP en cuatro fenotipos (Agudelo-Vélez, 2010):

- A) Hiperandrogenemia con oligo o amenorrea crónica.
- B) Hiperandrogenemia y ciclos menstruales regulares.
- C) Mujeres sin signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenemia.
- D) Casos que no se ajustan a los patrones anteriores.

Los fenotipos conocidos como SOP NIH (Síndrome de Ovario Poliquístico por National Institutes of Health) son los que están descritos como A y B, los cuales conllevan alteraciones clínicas y metabólicas graves, mientras que los fenotipos C y D son conocidos como SOP Rotterdam y le siguen en gravedad de alteraciones a los fenotipos A y B (Figura 2) (Gutierrez A. Z., 2022).



Abreviatura. NIH, National Institutes of Health; HA, hiperandrogenismo (); DO, disfunción ovárica; PMF, patrón polimicrofolicular.

Figura 2. Clasificación de Fenotipos de SOP y criterios diagnósticos. (Gutierrez A. Z., 2022).

1.2 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO Y CLÍNICA DEL SOP

El diagnóstico del Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) se basa en la historia clínica y en una serie de estudios de gabinete. Las pacientes suelen presentar síntomas como amenorrea, ciclos menstruales irregulares, sobrepeso u obesidad, hirsutismo y acantosis *nigricans*. Los estudios diagnósticos recomendados incluyen:

- **Relación LH/FSH (Hormona Luteinizante/Hormona Foliculoestimulante):** Indicativa de desequilibrios hormonales.
- **Testosterona total elevada:** Un valor de ≥ 3.9 pg./dL se observa en un 60-80% de los casos.
- **Índice de andrógenos libres (FAI):** Utilizado para evaluar la cantidad de andrógenos no ligados.
- **Androstenediona y dehidroepiandrosterona (DHEA):** Hormonas androgénicas que suelen estar elevadas en SOP.
- **Globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG):** A menudo reducida en SOP.
- **Prolactina:** Niveles elevados (≥ 2.5 mg/dL) pueden ser observados.
- **Ultrasonido vaginal:** Para observar cambios morfológicos en los ovarios.
- **Conteo de folículos:** Evaluado en cortes longitudinales y anteroposteriores, para identificar la presencia de ovarios poliquísticos.

En el criterio clínico, se observa que la concentración de LH puede estar elevada entre un 40% y un 60% en comparación con la población control, lo que refleja una respuesta estrogénica limitada (Scaglia, 2022). La desregulación esteroidogénica que ocurre en el SOP provoca un aumento en la producción de andrógenos intraovarios, afectando negativamente la foliculogénesis. Las células de la teca secretan andrógenos que, bajo la influencia de la LH, se convierten en estrógenos en las células de la granulosa mediante la acción de la enzima aromataasa. Este proceso desordenado conduce a una maduración folicular deficiente y un incremento en la atresia folicular (Gutiérrez, 2022)

La producción de andrógenos está determinada por la actividad aumentada de la aromatasas y el desarrollo de las células de la granulosa. Mientras que un folículo sano, con un diámetro de ≥ 8 mm, puede convertir eficientemente la androstenediona en estradiol, los folículos atrésicos o quísticos presentan una mayor proporción de androstenediona en relación con el estradiol (Scaglia, 2022).

Los factores de crecimiento insulínico IGF (*Insulin-like Growth Factors*) y la acción de la FSH son críticos para el crecimiento de folículos sanos hasta 25 mm de diámetro. Las concentraciones fisiológicas de insulina también estimulan la producción de estradiol, mientras que la proteína transportadora de IGF (*IGF-binding proteins*) inhibe la bioactividad de la FSH en los folículos atrésicos. La inhibina B es un péptido regulado por la FSH que participa en una retroalimentación negativa esencial para la síntesis de andrógenos, los cuales, a su vez, estimulan la producción de inhibina B, disminuyendo así los niveles de testosterona (Scaglia, 2022).

El incremento de LH y disminución de FSH, es la característica principal dentro del eje hipotálamo-hipófisis-ovario en el SOP. La hiperplasia en las células de la teca, se relaciona con aumento de LH a FSH, lo que con lleva a un incremento en la producción de andrógenos, afectando varios tejidos y causando característicos síntomas del SOP y la apariencia poliquística del ovario (Figura 3) (Zerón, 2023 y Carlson, 2019).

Se ha reportado que las células de la teca asociadas al SOP presentan una menor respuesta a la FSH y producen menos progesterona. Las alteraciones más comunes incluyen la secreción desordenada de gonadotropinas, hiperandrogenemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, disfunción ovárica y alteraciones en la foliculogénesis (Rubio, 2012).

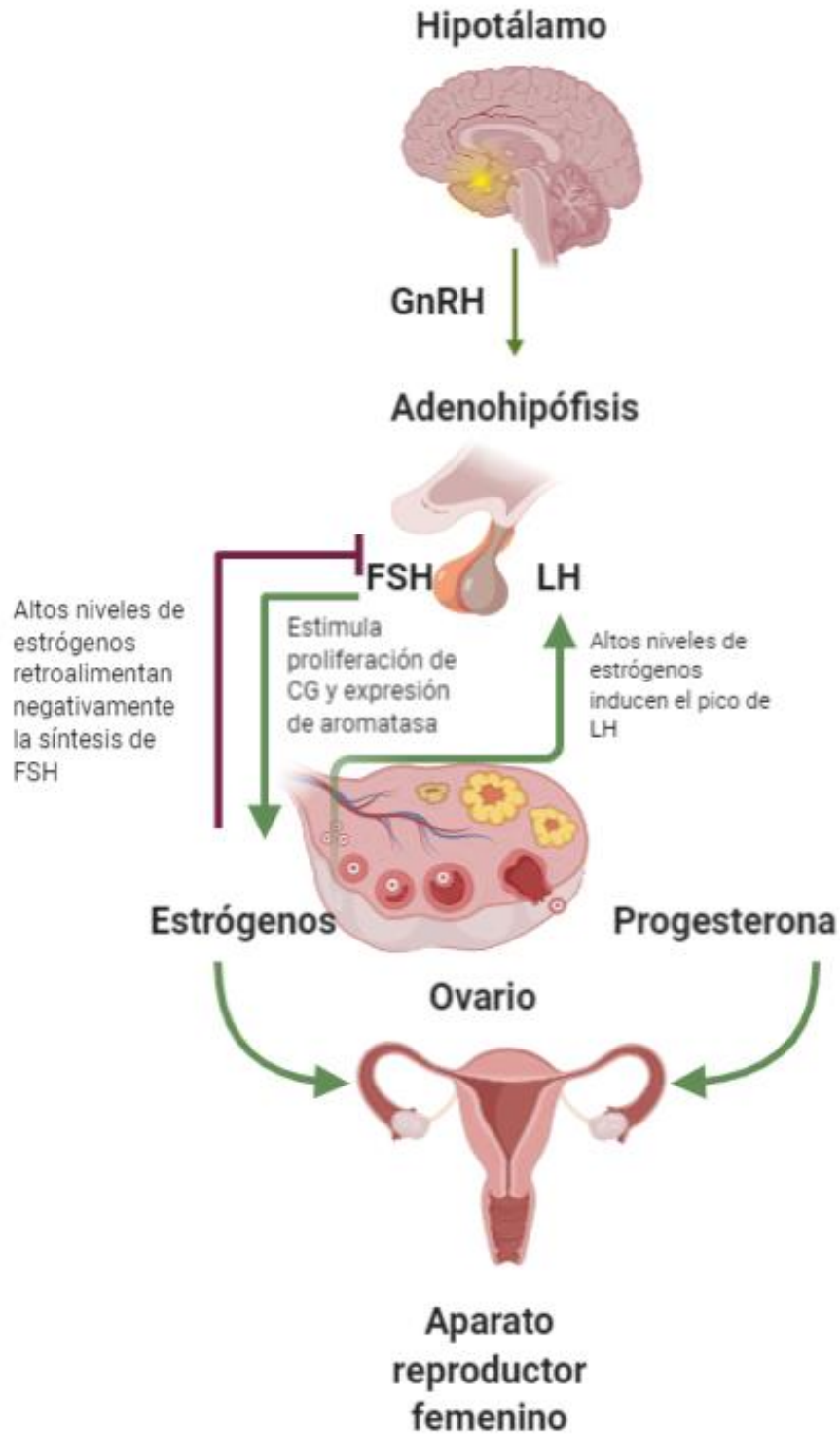


Figura 3. Esquema del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (Carlson, 2019)

Una de las manifestaciones clínicas más notables en pacientes con SOP es el hirsutismo, caracterizado por un exceso de vello corporal en zonas típicamente androgénicas como: el labio superior, el mentón, los pabellones auriculares, el abdomen, la espalda, los glúteos y la parte interna y anterior de los muslos. En las glándulas sebáceas y apocrinas, el aumento de la actividad androgénica y del metabolismo cutáneo de los andrógenos también puede causar la aparición de acné. Para evaluar el grado de hirsutismo, se utiliza la tabla de Ferriman y Gallwey (Figura 4), que otorga un puntaje a cada zona afectada. Un puntaje superior a 8 sugiere hirsutismo, mientras que en el SOP suele encontrarse entre 12 y 15. Un puntaje mayor a 30 puede ser indicativo de un tumor secretor de andrógenos (Blanco, 2012).

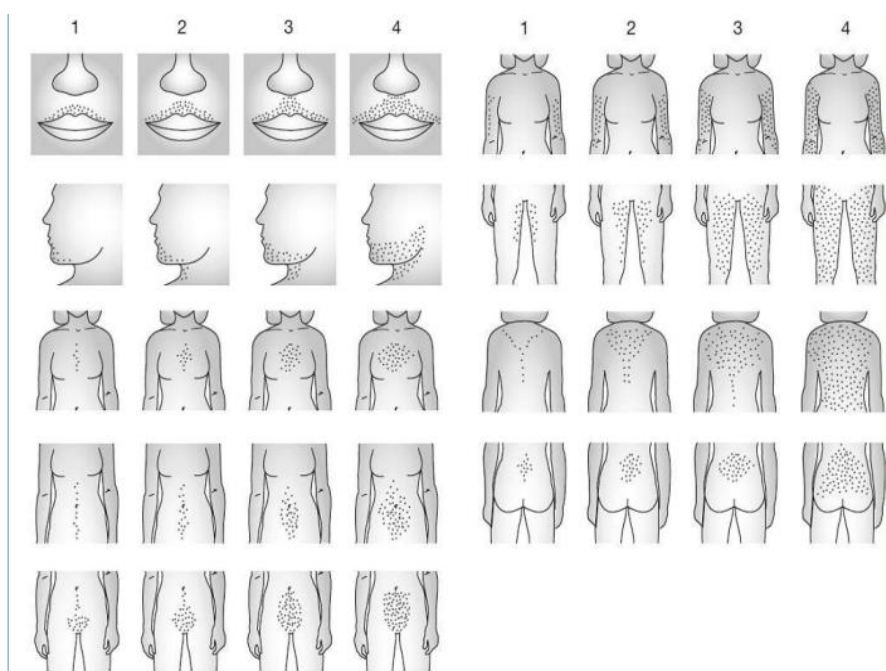


Figura 4. Escala de Ferriman y Gallwey. (Blanco, 2012)

Otra manifestación clínica común es el aumento del vello corporal en zonas donde ya existe hipertricosis, que puede estar relacionada con factores familiares, raciales o el uso continuo de ciertos medicamentos (Blanco, 2012). En 1990, uno de los principales criterios para el diagnóstico de SOP fue la presencia de 11 o más folículos en cada ovario, con un diámetro de entre 2 y 9 mm, y un volumen ovárico mayor a 10 mL (Agudelo-Vélez, 2010).

Otras pruebas adicionales incluyen la medición de la relación glicemia/insulina en ayunas, la cual cae por debajo de 4.5 en pacientes con resistencia a la insulina. El método más aceptado para medir la sensibilidad tisular a la insulina es el CLAMP euglicémico

hiperinsulinémico, aunque es poco práctico en la clínica debido a su alto costo y complejidad (Agudelo-Vélez, 2010).

Por ello, se han desarrollado métodos más simples, como el modelo de evaluación de homeostasis (HOMA), desarrollado por Matthews en 1985, que ha mostrado buena correlación con los resultados del CLAMP, aunque solo requiere una muestra de glicemia e insulinemia en ayunas (glicemia mg/dL por insulinemia $\mu\text{U/mL} / 405$) (Agudelo-Vélez, 2010).

Se estima que entre el 60% y el 70% de las pacientes con SOP presentan resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia. Un estudio encontró alteraciones en los parámetros del perfil lipídico en mujeres con SOP: el 35% tenía colesterol y LDL elevados, y el 29% mostraba una disminución del HDL, lo que se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (Agudelo-Vélez, 2010).

La testosterona es el andrógeno circulante más potente, y su actividad biológica está determinada por la cantidad de globulina transportadora de hormonas sexuales. Las pacientes con SOP tienden a tener concentraciones reducidas de globulina transportadora, lo que incrementa los niveles de testosterona libre (Morán, 2006).

Otra manifestación clínica importante es la alopecia, que suele presentarse con un patrón femenino de pérdida de cabello en la zona central del cuero cabelludo, preservando la línea frontal. Si la alopecia sigue un patrón masculino, generalmente se debe a una predisposición familiar (Blanco, 2012).

En la actualidad, la hormona Antimülleriana (AMH) se reconoce como un parámetro útil en el diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico. Esta hormona fue aislada y caracterizada en 1984; desempeña un papel esencial en la diferenciación sexual masculina y, en el caso de las mujeres, se produce en las células de la granulosa del ovario. La AMH actúa como marcador de la reserva ovárica y del desarrollo folicular, ya que circula en el suero y suele encontrarse hasta 2.4 veces más elevada en pacientes con SOP. Dicho aumento sugiere una alteración funcional de las células de la granulosa, aunque el defecto fundamental se atribuye principalmente a las células de la teca en este síndrome (Agathe, 2015).

En el laboratorio de neuroendocrinología, estamos interesados en estudiar otros órganos en modelos animales con SOP. Entre ellos, consideramos el estómago como un órgano de gran relevancia debido a sus funciones celulares, su papel en la absorción, procesamiento de nutrientes y su contribución al metabolismo general del organismo. A continuación, describiremos algunas características clave del estómago y su relación con el metabolismo.

1.3 ESTÓMAGO, ANATOMÍA, FISIOLOGÍA E HISTOLOGÍA

El estómago es un órgano secretor que juega un papel crucial en la digestión parcial de los alimentos y en la secreción de enzimas y hormonas. Su función principal es transformar el bolo alimenticio en una masa viscosa conocida como quimo, y comenzar el proceso de secreción de enzimas necesarias para la posterior degradación y absorción total de los nutrientes en los intestinos (Carneiro, 2015).

1.3.1 ANATOMÍA DE ESTÓMAGO

El estómago está situado entre el esófago y el duodeno. Está sostenido en su posición gracias a su continuidad, con el esófago en la parte superior y el duodeno en la inferior, y secundariamente por los epiplones gastrohepático y gastroesplénico, así como por el ligamento gastrofrénico (Yamamoto, 2023).

El estómago tiene una forma característica de "J", con una porción vertical que representa los dos tercios del órgano y que contiene una cámara de aire cuya capacidad varía según el individuo, correspondiendo al área del diafragma. La porción horizontal representa el tercio restante del órgano. La apariencia del estómago puede variar según su tonicidad, la cual puede ser hipertónica, hipotónica, ortotónica o atónica (Gutierrez, 2002).

La capacidad del estómago varía entre 1000 y 1500 centímetros cúbicos en adultos, esta variación depende principalmente de las costumbres alimenticias del individuo (Carneiro, 2015).

Para su estudio anatómico, el estómago puede dividirse en varias partes. En primer lugar, una porción vertical que comprende, en su parte media, el cuerpo del estómago y, por

encima de este, la gran tuberosidad con su polo superior, la parte más alta del órgano. Debajo se encuentra la tuberosidad menor o fondo de saco menor del estómago, con el polo inferior. La porción horizontal incluye el vestíbulo o antro pilórico, que termina en el orificio pilórico (Gutierrez, 2002).

En cuanto a sus relaciones anatómicas, el estómago presenta dos caras, anterior y posterior, dos bordes o curvaturas, mayor y menor, y dos extremidades, cardias y píloro (Yamamoto, 2023)

La cara anterior está en relación con la pared torácica y la abdominal, en la porción correspondiente al lado izquierdo. Debido a la inclinación de su porción horizontal hacia arriba y atrás, la porción pilórica no corresponde a la pared abdominal (Gutierrez, 2002) (Carneiro, 2015).

La cara posterior del estómago está en contacto con la cavidad posterior de los epiplones, delimitada por la hoja peritoneal que cubre la cara posterior del estómago y la cara posterior del abdomen, facilitando así los movimientos del estómago. A través de estas hojas peritoneales, el estómago se relaciona con el pilar izquierdo del diafragma, el riñón y la cápsula suprarrenal izquierda, la cara interna del bazo, la cara anterior del cuerpo, el cuello y la cabeza del páncreas. La cola del páncreas cruza la curvatura mayor y pierde su relación con el estómago al dirigirse hacia el bazo (Yamamoto, 2023).

La curvatura mayor del estómago está en relación con las arterias y venas gastroepiploicas derechas e izquierdas, que se encuentran entre las dos hojas peritoneales anterior y posterior del estómago. Estas hojas se adosan a nivel de la pequeña tuberosidad y la porción horizontal del gran epiplón, y por encima de este, se relacionan con la curvatura mayor del epiplón gastroesplénico. Así, la curvatura mayor está unida al colon transversal por el gran epiplón y al bazo por el epiplón gastroesplénico (Gutierrez, 2002).

La curvatura menor forma una curva de concavidad derecha que se extiende desde la décima vértebra dorsal hasta la primera vértebra lumbar. Esta curvatura es más profunda y gruesa que la curvatura mayor y posee dos vertientes: una anterior, en relación con la hoja peritoneal anterior del estómago, y una posterior, en relación con la hoja peritoneal posterior del estómago. Estas vertientes forman un espacio que contiene los vasos principales del

estómago, los vasos coronarios, nervios y ganglios linfáticos. La curvatura menor del estómago se continúa con el borde superior de la primera porción del duodeno, y juntas delimitan la región celíaca de Luschka, cubierta por el epiplón y el nódulo de Spiegel. En el fondo de esta región se encuentran la vena cava inferior a la derecha y la aorta a la izquierda, de donde emana el tronco celíaco. Por delante de él se encuentra el plexo solar, con múltiples ramas que se conectan a los ganglios semimayores (Yamamoto, 2023).

Internamente, el estómago está recubierto por la mucosa gástrica. Cuando el órgano está vacío, esta mucosa presenta numerosos pliegues que limitan depresiones de forma variable. A medida que el estómago se distiende, estos pliegues desaparecen (Figura 5) (Carneiro, 2015).

Existen otras formaciones de tipo saliente, denominadas mamelones, que son de forma poligonal y están limitados por surcos que no desaparecen incluso con la distensión del estómago (Gutierrez, 2002).

El cardias u orificio esofágico, es una banda estrecha de 1.5 a 3.0 cm de ancho en la transición entre el esófago y el estómago. Su mucosa contiene glándulas tubulares simples o ramificadas, denominadas glándulas cardiales (Carneiro, 2015).

En el píloro están presentes unas fositas gástricas profundas en las que desembocan glándulas pilóricas tubulares simples o ramificadas. En comparación con el cardias, la región pilórica presenta fositas más largas y glándulas más cortas, anatomía y (Carneiro, 2015).

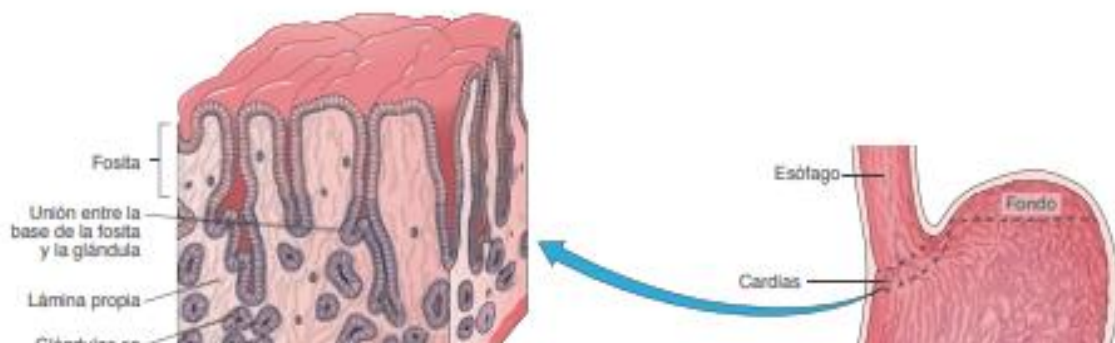


Figura 5. Esquema ilustrativo de la anatomía y epitelio gástrico (Carneiro, 2015)

1.3.2 HISTOLOGÍA DE ESTÓMAGO

El estómago está compuesto por tres capas principales: la mucosa, la submucosa y el tejido epitelial (Figura 6).

- **Mucosa gástrica:** Está formada por un epitelio glandular, cuya unidad secretora es tubular y ramificada, desembocando en la superficie en una depresión denominada fosita o foveola gástrica. En las regiones del fondo y el cuerpo del estómago, la mucosa está ocupada por glándulas tubulares, de las cuales entre tres y siete desembocan en cada fosita gástrica. Estas glándulas están divididas en tres regiones: istmo, cuello y base. Todo el epitelio gástrico está en contacto con el tejido conjuntivo laxo (lámina propia), que contiene células musculares lisas y células linfoides. La función de esta capa es secretar HCl, dar protección y participa en la producción de hormonas enzimas digestivas, esta capa está formada por:
 - Células mucosas superficiales, las cuales secretan moco.
 - Células parietales, estas presentan un citoplasma voluminoso, con forma triangular y son las encargadas en producir HCl y factor intrínseco.
 - Células principales o zimógenos, se encuentran en la parte inferior de la glándula, son más pequeñas de citoplasma basófilo y son las encargadas de secretar pepsinógeno.
 - Células entero-endocrinas, se distribuyen por toda la mucosa y son las encargadas de secretar gastrina, somatostatina y grelina.
 - Células madre, se encuentran en la parte superior del cuello y se encargan de la regeneración epitelial (Carneiro, 2015).
- **Submucosa:** formada por una lámina densa de tejido conectivo laxo, adipocitos y vasos sanguíneos, así como un grupo de células ganglionares. Dentro de las funciones que tiene esta capa es dar sostén mecánico y nutricional para la mucosa, coordinación tanto de secreción como de flujo sanguíneo, así mismo participa en la conducción de señales del sistema nervioso entérico (Villaro, Histología para estudiantes, 2020).
- **Muscular:** esta capa está formada por tres estratos de musculo liso: oblicua interna la cual se encuentra en el cuerpo del órgano, así como en el extremo cardiaco; la

circular media en donde los heces circulares están engrosados y la longitudinal externa la cual confiere un aspecto homogéneo y solido uniforme, su función es mezclar el bolo alimenticio con los jugos gástricos a través de la peristalsis y darle progresión hacia el duodeno (Villaro, Histología para estudiantes, 2020; Landazabal, septiembre 2021).

- **Tejido epitelial:** Recubre la superficie interna del estómago y reviste las fositas. Es un epitelio simple cilíndrico, en el que todas las células secretan moco alcalino, compuesto principalmente por agua (95%), glucoproteínas y lípidos. (Carneiro, 2015)

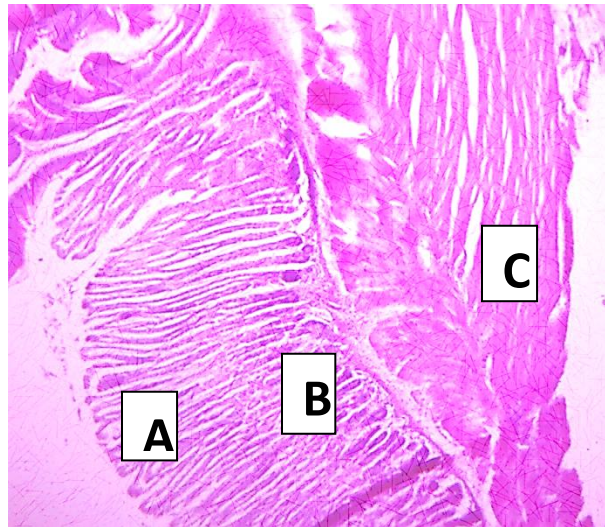


Figura 6. Imagen de un corte histológico observado a 4x en microscopio, donde se muestran las diferentes capas del estómago: A) Mucosa, B) Submucosa, y C) Tejido muscular (Imagen tomada en el Laboratorio de Neuroendocrinología, autor Beatriz Rojas López).

1.3.3 GRELINA Y REGULACIÓN DE SECRECIONES DIGESTIVAS

La grelina es una hormona peptídica compuesta por 28 aminoácidos, implicada en la regulación del apetito y la ingesta de alimentos. Se produce principalmente en el estómago, así como en el núcleo arcuato (NAr) del hipotálamo, los pulmones y los riñones. La secreción de grelina se activa en respuesta al ayuno, la retroalimentación y la ingesta de carbohidratos. La grelina se presenta en dos formas, acilada y no acilada, y su concentración se correlaciona negativamente con la masa grasa corporal, siendo sensible a la dieta y a los cambios inducidos por el ejercicio (Yamamoto, 2023).

La regulación de las secreciones digestivas está a cargo de varias hormonas gastrointestinales, que son polipéptidos producidos por las células endocrinas del estómago y del intestino delgado (células APUD) (Yamamoto, 2023) Entre las más conocidas se encuentran:

- **Gastrina I y II:** Estimulan la secreción de ácido clorhídrico (HCl) y pepsinógeno.
- **Enterocrinina:** Interviene en la producción de jugo gástrico.
- **Enteroxitocina:** Activa la secreción gástrica.
- **Enterogástrica:** Inhibe la acidez gástrica.
- **Péptido intestinal vasoactivo (VIP):** Inhibe la producción de HCl y pepsina, y estimula la secreción de bicarbonato (HCO_3).
- **Secretina:** Favorece la secreción pancreática y biliar.
- **Pancreozimina-colescistoquinina:** Actúa sobre la secreción pancreática, induciendo la motilidad intestinal y biliar.
- **Quimodenina:** Estimula al páncreas para la secreción específica de quimotripsina. (Scaglia, 2022).

1.3.4 ABSORCIÓN DE NUTRIENTES

El proceso de alimentación comienza con el apetito, que abarca tres conceptos clave: hambre, satisfacción y saciedad. El hambre induce la ingesta de alimentos, la satisfacción es el estado de plenitud que lleva a dejar de comer, y la saciedad es la sensación de plenitud que perdura hasta la próxima señal de hambre, generalmente determinada por la hipoglucemia (Quispe, 2016).

Aunque la composición óptima de la dieta para mujeres con SOP aún no se conoce con certeza, se ha establecido que la intervención nutricional debe enfocarse no solo en la pérdida de peso a corto plazo y la mejora de los síntomas y la fertilidad, sino también en la reducción a largo plazo del riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular y otras complicaciones asociadas (Qui, 2016).

En el tratamiento de la obesidad, se han propuesto diversas intervenciones que modifican las proporciones de macronutrientes en la dieta y el uso de medicamentos que son agonistas de las hormonas relacionadas con el metabolismo y la saciedad, como la hormona GLP-1 (Glucagon-like peptide 1); sin embargo, se ha demostrado que la pérdida de peso se logra principalmente a través de la restricción calórica (Qui, 2016).

1.3.5 ANTECEDENTS ENTRE SOP Y ESTÓMAGO.

La conexión entre el SOP y los problemas gástricos no es tan clara y directa como otros síntomas comúnmente asociados a este trastorno, como los desequilibrios hormonales o la resistencia a la insulina. Sin embargo, existen algunas investigaciones que sugieren varias posibles relaciones entre el SOP, en donde puede tener efectos indirectos sobre el sistema gastro-intestinal, incluyendo estómago, a través de diversos mecanismos metabólicos, inflamatorios y neuro hormonales teniendo como resultado, trastornos digestivos o gástricos. A continuación, se describen algunas de estas conexiones.

- **Inflamación crónica.** El SOP se vincula con un estado inflamatorio persistente de baja intensidad, el cual puede comprometer la función gastrointestinal y contribuir al desarrollo de alteraciones como síndrome de intestino irritable o dispepsia funcional. La evidencia científica señala que en pacientes con SOP los niveles de marcadores inflamatorios son significativamente más altos, lo que podría repercutir de forma negativa en la salud digestiva al intensificar la sensibilidad visceral y síntomas como dolor, inflamación o distensión (Frank González, 2013).

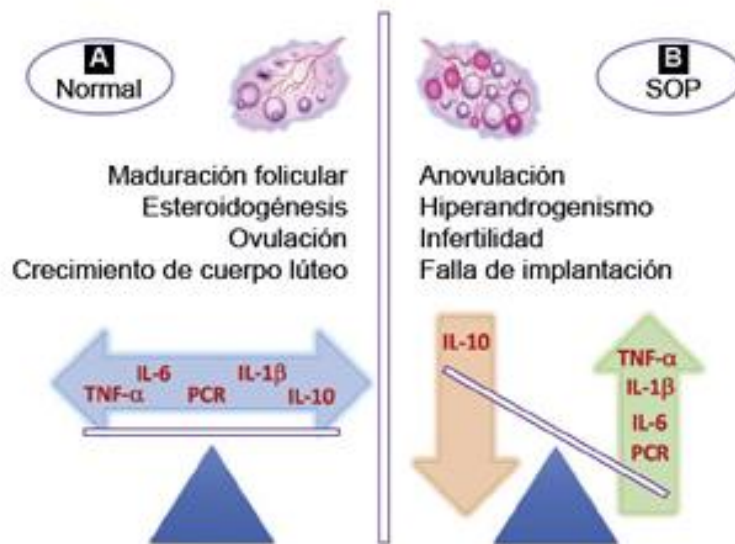


Figura 6. Relación de citocinas en el ovario normal y en el SOP ((Saenz, 2022).

- Resistencia a la insulina.** La resistencia a la insulina, una característica común en el SOP, puede tener un impacto en el sistema digestivo, ya que, las fluctuaciones en los niveles de insulina y glucosa pueden provocar cambios en el metabolismo y causar afectaciones en la motilidad gastrointestinal, debido a que se afectan las células parietales, que secretan HCl, disminuyendo la actividad de óxido nítrico, teniendo como resultado un retardo en el vaciamiento gástrico, afectando la relajación gástrica y manifestándose en síntomas como hinchazón, gases y estreñimiento (Diamanti-Kandarakis & Dunaif, 2012).

En el contexto del SOP, se ha descrito que las mujeres con ciclos ovulatorios presentan menor resistencia a la insulina en comparación con aquellas con anovulación (Adams, 2004). De igual manera, Barber (2007) reportó que mujeres con SOP y anovulación crónica, pero con niveles hormonales normales, no muestran necesariamente resistencia a la insulina. La prevalencia estimada de resistencia a la insulina en pacientes con SOP se ubica entre el 50–70%. La hiperinsulinemia resultante estimula de manera similar a la LH, favoreciendo la producción de andrógenos en células de la teca y reduciendo la síntesis hepática de globulina transportadora de hormonas sexuales, lo que se traduce en mayores niveles de andrógenos libres (Diamanti-Kandarakis & Dunaif, 2012).

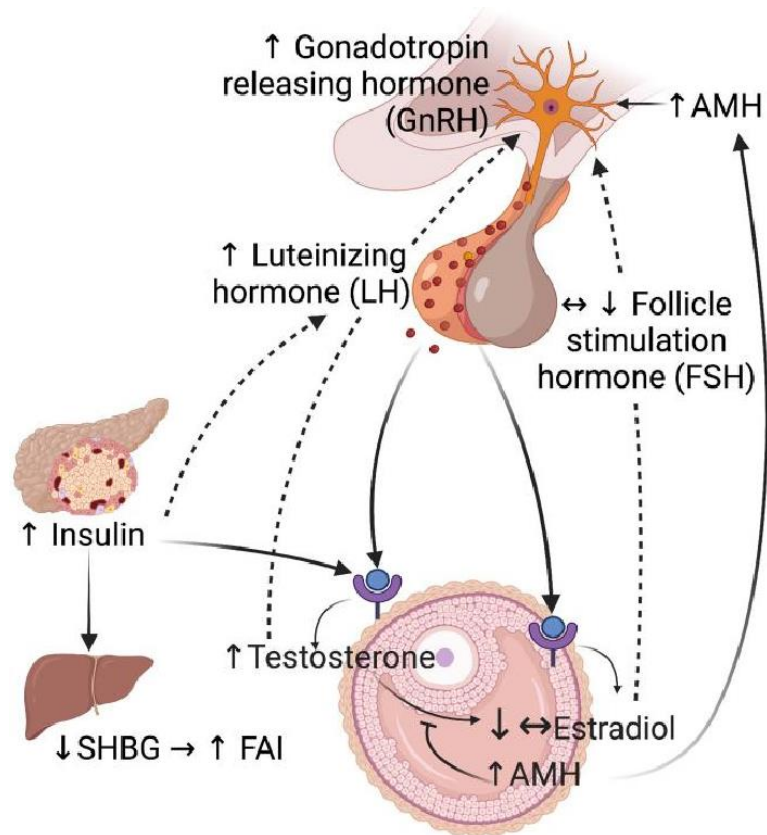


Figura 7. Las mujeres con SOP presentan cocientes elevados de LH a FSH, probablemente debido a la secreción de LH dependiente de GnRH. La alta pulsatilidad de la LH estimula la producción de andrógenos en las células de la teca y dificulta la maduración folicular, lo que resulta en la acumulación de folículos antrales pequeños, lo que a su vez provoca una producción excesiva de hormona antimülleriana (AMH) en las células de la granulosa. La AMH elevada aumenta aún más la secreción de GnRH y LH. Además, la hiperinsulinemia también estimula a las células de la teca como cogonadotropas con LH, lo que contribuye a la síntesis excesiva de andrógenos y reduce la SHBG hepática, lo que resulta en un índice de andrógenos libres (FAI) elevado (Stener-Victorin, 2025).

- Microbiota intestinal.** Investigaciones recientes sugieren que las mujeres con SOP pueden tener alteraciones en la composición de su microbiota intestinal. Siendo el desequilibrio en las bacterias intestinales, disbiosis, lo que haga la relación tanto en el SOP como en trastornos gastrointestinales. La microbiota intestinal está conformada por diversos filos bacterianos, entre los que destacan *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia*. Estas comunidades microbianas desempeñan funciones clave en la síntesis de vitaminas (B1, B2, B6, K, ácido fólico) y en la absorción de minerales. Un desequilibrio en esta población bacteriana conduce a un incremento de bacterias Gram negativas y a una mayor permeabilidad intestinal (Torres, 2018).

El estrógeno participa en la proliferación, adhesión y supervivencia celular, además de mantener la respuesta inflamatoria. Su acción se ejerce mediante los receptores de estrógeno (ER), tanto los nucleares clásicos (ER α y ER β) como los de membrana (GPER1) (Borella, 2021). Una vez activados, los ER pueden unirse a elementos de respuesta al estrógeno (ERE) o interactuar con factores de transcripción como NF- κ B, AP-1 y SP-1, regulando así la expresión de genes blanco (Torres, 2018; Guo, 2024).

La mayor parte del estrógeno circulante proviene del ovario, la glándula adrenal y el tejido adiposo, siendo metabolizado posteriormente en el hígado para su eliminación. Sin embargo, en condiciones de disbiosis intestinal, la enzima β -glucuronidasa bloquea la conjugación con ácido glucurónico, lo que incrementa la recirculación enterohepática del estrógeno y eleva sus niveles circulantes. Este mecanismo favorece la proliferación de lesiones ectópicas y contribuye a los episodios hemorrágicos característicos de la endometriosis (Torres, 2018; Guo, 2024).

Ciertas bacterias, como *Clostridia* y *Ruminococcaceae*, son capaces de generar estrógenos activos, mientras que *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* disminuyen la producción de β -glucuronidasa, lo que reduce la reabsorción de estrógenos y, en consecuencia, el riesgo de enfermedades metabólicas relacionadas con la hiperestrogenemia (Torres, 2018; Guo, 2024).

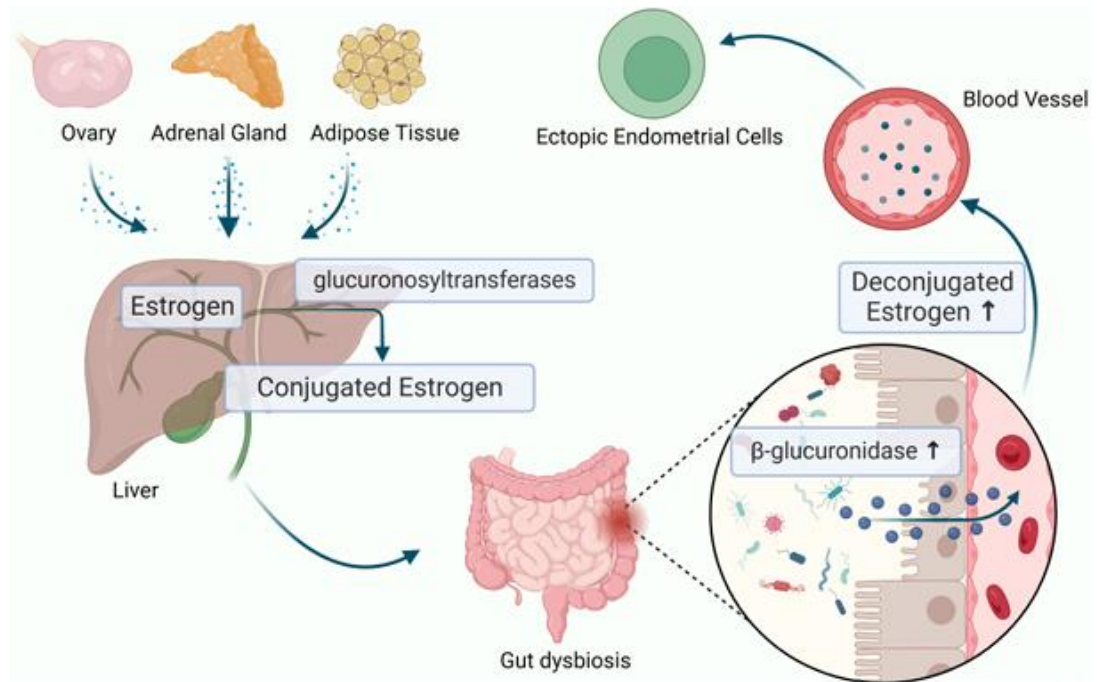


Figura 8. Eje estrógeno-microbioma intestinal en la endometriosis. La disbiosis de la microbiota intestinal puede producir beta-glucuronidasa, que aumenta el nivel de estrógeno circulante a través de la circulación enterohepática y causa endometriosis (Guo, 2024).

- **Estrés y ansiedad.** Las mujeres con SOP son más propensas a sufrir ansiedad y depresión. El estrés y los estados de ánimo pueden tener un impacto directo en el sistema digestivo, desencadenando síntomas como el reflujo gastroesofágico y Síndrome de Intestino Irritable. Asimismo, se ha documentado que el trastorno depresivo mayor y la ansiedad están relacionados con disfunciones del sistema serotoninérgico y con anomalías en el eje HPA. Factores como el exceso de andrógenos, la inflamación crónica y el aumento sostenido de cortisol alteran el equilibrio neuroendocrino y repercuten sobre el aparato digestivo. Esto se traduce en incremento de la motilidad, estimulación vagal, mayor secreción de ácido gástrico y grelina, además de un aumento de citocinas proinflamatorias que promueven la inflamación de la mucosa gástrica (Greenwood, Julio 2018).
- **Efectos de medicamentos.** Los tratamientos para el SOP, como los anticonceptivos orales y los medicamentos para la resistencia a la insulina (ej. Metformina) pueden tener efectos secundarios gastrointestinales. La metformina, por ejemplo, es conocida por causar molestias digestivas, como diarrea, náuseas y saciedad precoz, esta puede

ser provocada por una disminución de grelina y un retraso en el vaciamiento gástrico. en algunas personas (Wu, 2017).

En resumen, aunque la relación entre el SOP y los problemas gástricos, no está completamente entendida, la inflamación, la resistencia a la insulina, los cambios en la microbiota intestinal y los efectos secundarios de los medicamentos, desempeñan un papel de conexión entre ambos. De tal manera que no se ha profundizado en analizar cambios estructurales en las capas del estómago, es por ello que en el presente trabajo se quiere evaluar los cambios en el grosor de las capas en ratonas inducidas a SOP.

1.4 MODELOS DE INDUCCIÓN A SOP.

Los modelos animales más empleados para la inducción del SOP se fundamentan principalmente en la administración de esteroides, generando alteraciones reproductivas y metabólicas comparables a las observadas en la fisiopatología humana.

1. **Valerato de estradiol (VE):** Una dosis única de 2 mg en 0.2 mL de aceite de sésamo induce irregularidades en el ciclo estral, aumento de la respuesta androgénica frente a la estimulación gonadotrópica y reducción del tamaño ovárico. En un inicio, las gonadotropinas disminuyen, aunque se normalizan aproximadamente al día 30. Este modelo no se asocia con obesidad ni resistencia a la insulina (Maliqueo & Benrick, 2014).
2. **Dihidrotestosterona (DHT):** La exposición continua al andrógeno, a dosis de 83 µg/día en ratas o 27.5 µg/día en ratones desde el día 21 postnatal, origina una morfología típica de ovario poliquístico. Este modelo presenta interrupción de los ciclos ováricos, incremento de peso corporal, adipocitos hipertrofiados, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión (Maliqueo & Benrick, 2014).
3. **Letrozol:** La administración crónica de 400 µg desde la etapa prepuberal hasta la adultez conduce a ovarios agrandados con características poliquísticas, sin alteraciones metabólicas relevantes. En contraste, una dosis de 200 µg promueve disfunción metabólica, reflejada en aumento de peso, hipertrofia de adipocitos y disminución en la sensibilidad a la insulina (Maliqueo & Benrick, 2014).

4. **Dehidroepiandrosterona (DHEA):** La aplicación de 4.5–6 mg/100 g de peso corporal entre los días 22 y 23 postnatales induce, en un periodo de 5–7 semanas, una morfología ovárica similar al SOP, caracterizada por ovarios pequeños, ciclos menstruales irregulares y alteraciones en la esteroidogénesis (Maliqueo & Benrick, 2014).

1.4.1 VALERATO DE ESTRADIOL COMO MODELO DE INDUCCIÓN AL SOP

El Valerato de estradiol (VE) es una forma sintética de estrógeno que se utiliza en modelos animales para simular las alteraciones hormonales características del SOP. La administración de una dosis única o repetida de VE puede inducir cambios en el sistema endocrino, promoviendo un estado hormonal similar al de mujeres con SOP (Kafali, 2004).

El VE es un compuesto cuyo principio activo es el 17 β -estradiol, una hormona que es química y biológicamente idéntica al estradiol endógeno humano. Este compuesto se absorbe completamente en el tracto intestinal y se une en un 50% a las proteínas plasmáticas. Posteriormente, es metabolizado en el hígado, transformándose en estradiol y estrona. (Benrick, 2014).

Se selecciona este modelo de inducción, puesto que las ratonas no desarrollan Resistencia a la Insulina ni Obesidad, de acuerdo a estudio previo con una dosis de 2 mg/kg de VE en 0.2 mL de aceite de sésamo, sin embargo, desarrollan una morfología de ovario poliquístico que incluye ciclos estrales irregulares y una mayor respuesta de andrógenos (Benrick, 2014). En el Laboratorio de Neuroendocrinología de la BUAP, se trabajó con este modelo para la inducción de SOP, con una dosis de 40 mg/kg de VE en 0.4 mL de aceite de maíz. Las características que presenta el modelo son las siguientes:

- **Ciclos Estrales Irregulares.** Las ratonas tratadas con VE desarrollan ciclos estrales irregulares, lo cual es un fenómeno similar a los ciclos menstruales irregulares observados en mujeres con SOP. Este cambio en los ciclos reproductivos es uno de los principales indicadores de la eficacia del modelo experimental (Kafali, 2004; Zerón, 2023)
- **Morfología Ovárica Poliquística.** Las ratonas que reciben VE exhiben una morfología ovárica poliquística, con folículos atrésicos y una disminución de la

ovulación. Esta característica es representativa del SOP, donde se observan ovarios agrandados con múltiples quistes foliculares en mujeres afectadas (Kafali, 2004; Zerón, 2023)

- **Aumento de Andrógenos.** El SOP está asociado con niveles elevados de andrógenos (hiperandrogenismo). Las ratonas tratadas con VE presentan un aumento de la respuesta androgénica, lo que permite estudiar los efectos del exceso de andrógenos en la función ovárica y en otros sistemas del cuerpo (Walters, 2021).
- **Disminución Temporal de Gonadotropinas.** Después de la exposición al VE, la secreción de gonadotropinas (hormonas que regulan la función ovárica, como la LH y la FSH) disminuye temporalmente, pero se recupera después de aproximadamente 30 días. Este patrón simula las alteraciones en la secreción hormonal que ocurren en el SOP (Walters, 2021).
- **Presión Arterial Elevada.** Las ratonas con SOP inducido por VE no desarrollan resistencia a la insulina ni obesidad, dos características comunes en algunas mujeres con SOP. Sin embargo, sí presentan una presión arterial más alta que los controles, lo que permite explorar el impacto cardiovascular del SOP (Kafali, 2004).
- **Uso del Modelo en Investigación.** Este modelo es útil para estudiar los efectos del SOP en la fisiología reproductiva, metabólica y cardiovascular. También permite investigar posibles tratamientos para el SOP y cómo estos afectan la función ovárica, el metabolismo de los andrógenos, y la presión arterial en el contexto del SOP. (Kafali, 2004; Zerón, 2023).

1.5 RECEPTORES DE POTENCIAL TRANSITORIO TRP A VANILOIDE TIPO 1 (TRPV1)

En nuestro laboratorio, estamos interesados en estudiar el receptor TRPV1 debido a su importante rol en los procesos de desarrollo y proliferación celular. Este receptor ha sido clave para comprender diversos procesos biológicos, como el desarrollo folicular y uterino, entre otros. Por ello, deseamos investigar si TRPV1 tiene alguna participación en el

desarrollo celular estomacal en el modelo de SOP. A continuación, se detallarán las características y funciones de este receptor.

En 1997, se identificó la participación de una proteína de transmembrana denominada TRPV1 en el mecanismo de transducción del dolor. TRPV1 pertenece a la familia de canales iónicos regulados por ligandos conocidos como receptores de potencial transitorio (TRP) (Carvajal, 2020). Estos canales catiónicos no selectivos son permeables al calcio y poco sensibles al potencial de membrana, mediando una amplia gama de funciones celulares, entre ellas:

- Iniciación del dolor.
- Termorregulación.
- Secreción salival.
- Inflamación.
- Regulación cardiovascular.
- Tono del músculo liso

La detección y procesamiento del estímulo doloroso en las neuronas sensoriales depende en gran medida del funcionamiento de varios canales iónicos, ya sean dependientes de voltaje o regulados por ligandos. Estos incluyen canales de sodio, calcio, sensores de ácido, receptores nicotínicos neuronales y canales TRP, entre otros (Martinez, 2015).

Los canales TRP como sensores permiten experimentar la sensación de ardor provocada por el ají picante o la sensación de frescura del mentol. Además de ser activados por la temperatura, también pueden ser estimulados por moléculas endógenas y sustancias sintéticas que transmiten sensaciones térmicas y dolorosas (Carvajal, 2020).

Las diferentes clasificaciones y denominaciones de estos canales se basan en su caracterización estructural molecular y en la acción de sustancias o ligandos endógenos sobre estos receptores-canales iónicos. Toda esta superfamilia tiene en común que sus proteínas están compuestas por seis segmentos de transmembrana (S1 a S6), una región que forma un

poro (P) entre los segmentos de transmembrana S5 y S6, y terminales carboxilo y amino intracelulares, Figura 7 (Martinez, 2015).

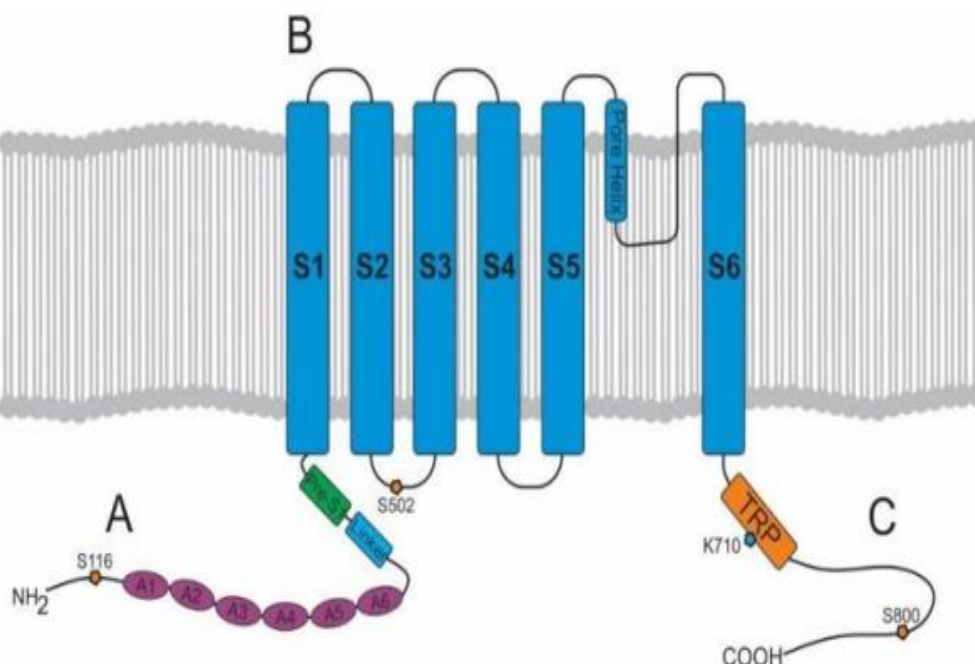


Figura 9. Esquema de la topología del receptor TRPV1. (Christie, 2028)

Generalmente, se requiere del ensamblaje de cuatro subunidades para formar un canal funcional. Las regiones amino (NH₂) y carboxilo (COOH) terminales son intracelulares y contienen sitios de regulación por proteínas cinasas, chaperonas y proteínas de anclaje (Martinez, 2015).

Los canales TRP tienen una amplia distribución tisular que incluye: músculo liso, epitelio, células inmunes, músculo esquelético, corazón y neuronas. Estos canales están involucrados en la percepción de olores, sabores, tacto, cambios de temperatura, inflamación, dolor, secreción salival, regulación cardiovascular, tono del músculo liso y la homeostasis de calcio y magnesio (Carvajal, 2020) (Martinez, 2015).

Los canales iónicos TRP son fundamentales en la detección de estímulos nocivos y en la transducción de estos en potenciales de acción en los nociceptores somatosensoriales. La activación de estos canales en las neuronas sensoriales genera señales que llegan al

sistema nervioso central (SNC), donde se perciben como dolor. Además, provocan la liberación periférica de sustancias proinflamatorias que sensibilizan las neuronas a estímulos subsecuentes (Carvajal, 2020).

La mayoría de los canales TRP están localizados en las neuronas sensoriales y en la proximidad de los queratinocitos, donde actúan como proteínas transductores de eventos mecánicos y térmicos, un mecanismo que se aprovecha para la acción analgésica. Estos canales reciben y detectan señales nociceptivas (cambios químicos, térmicos y mecánicos asociados con daño celular, localizados en la piel, articulaciones, músculos y vísceras). Al activarse, los canales TRP en la membrana de las terminaciones nerviosas de los nociceptores permiten la entrada de cationes (como el ion calcio), lo que despolariza la membrana y genera potenciales de acción que se propagan a través del axón del nociceptor hasta el SNC (Martinez, 2015).

Estos canales se activan por estímulos mecánicos y químicos, que pueden incluir tanto derivados de plantas como compuestos ambientales (exógenos), así como moléculas inflamatorias endógenas como la serotonina, bradicinina, proteasas, sustancia P y factores de crecimiento (Carvajal, 2020).

El canal TRPV1 se activa a temperaturas superiores a 45°C (umbral del dolor por calor). También puede ser activado por acidez, lípidos, cambios en la osmolaridad o presión celular, y por la depleción de depósitos intracelulares de calcio, así como por la capsaicina. Este último condujo al descubrimiento del primer canal iónico que responde a estímulos químicos nocivos, identificado, clonado y denominado originalmente como receptor de capsaicina o receptor tipo Vaniloide 1. En 2003, la IUPHAR renombró este canal como TRPV1 (Receptor de Potencial Transitorio Vaniloide 1) (Martinez, 2015).

1.6 CAPSAICINA COMO AGONISTA DEL RECEPTOR TRPV1

La capsaicina (trans-8-metil-N-vanilil-6-nonemamida) pertenece a un grupo de compuestos químicos conocidos como vaniloides. Los vaniloides son compuestos orgánicos que contienen nitrógeno en su cadena lateral y pertenecen a la categoría de los protoalcaloides. La capsaicina es un alcaloide muy volátil, lipófilo, incoloro e inodoro, con un punto de fusión que oscila entre 62°C y 65°C. Su fórmula molecular es $C_{18}H_{27}NO_3$, con

un peso molecular de 305.40 g/mol. (Reyes-Escogido, 2011). Su estructura química está dividida en tres regiones, como se observa en la Figura 8:

- **Región A:** Es la porción fenólica, conocida como vanililamina, que se origina de la fenilalanina a través de la ruta del fenilpropanoide.
- **Región B:** Es un enlace amida que conecta la región A con la región C.
- **Región C:** Es una cola alifática hidrofóbica, sintetizada a partir de aminoácidos de cadena lateral ramificada como la valina, leucina o isoleucina, mediante la ruta de los ácidos grasos ramificados.

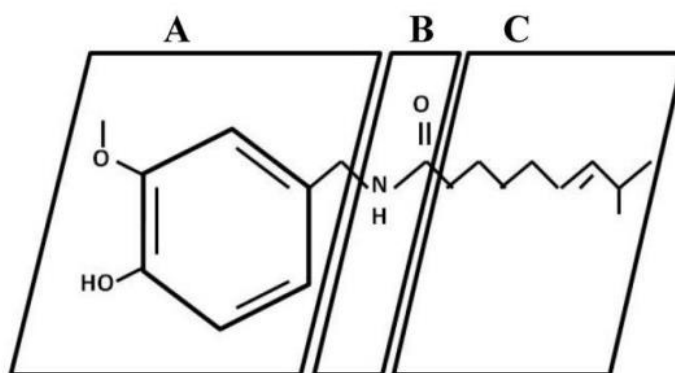


Figura 10. Estructura química de la capsaicina (Reyes-Escogido, 2011)

La capsaicina fue aislada por primera vez en 1816 por Christian Friedrich en su forma impura, a la cual denominó "Capsaicin". Los extractos de estas vainas picantes comenzaron a registrarse en la farmacopea de Estados Unidos como oleorresina "Capsaicin" desde 1860, y la "tintura capsici" (extracto alcohólico) fue utilizada como analgésico tópico en Europa (Reyes-Escogido, 2011).

Buchein (1873) y Hoyges (1878) descubrieron las primeras propiedades farmacológicas del extracto oleoso "Capiscol" (capsaicina impura), observando que producía un aumento en la secreción de jugo gástrico. (Reyes-Escogido, 2011) La capsaicina también actúa como un potente antiinflamatorio, mediado por la inhibición de sustancias proinflamatorias como la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), la prostaglandina E (PGE), y la producción de óxido nítrico (Verdin, 2013).

En términos de su acción farmacológica, la capsaicina es un agonista altamente selectivo del receptor TRPV1, que es un canal de cationes no selectivo. Esta alta selectividad

se debe a que la capsaicina no agoniza otros canales homólogos de la familia de receptores TRPV. El TRPV1 es un receptor polimodal, lo que significa que puede activarse por una amplia gama de estímulos nocivos, ya sean físicos, térmicos o químicos (Reyes-Escogido, 2011).

Cuando el receptor TRPV1 es activado por la capsaicina, se produce un aumento en la permeabilidad de la membrana a cationes, permitiendo que iones de sodio y calcio fluyan a través del receptor. Este flujo de iones genera un potencial de acción que conduce a la despolarización nerviosa. La propagación de esta señal hacia la médula espinal y el cerebro produce sensaciones de calor local, escozor y/o una sensación de ardor (Martinez, 2015; Reyes-Escogido,2011).

2. JUSTIFICACIÓN

El presente estudio se tiene como objetivo ampliar la comprensión del papel de TRPV1 en la diferenciación celular del fundus gástrico en un contexto de alteración endocrina, como el SOP. El cual, además de afectar la función reproductiva, ha sido vinculado con alteraciones en la regulación metabólica y la inflamación, lo que sugiere posibles implicaciones en otros tejidos, incluidos los del sistema digestivo.

Estudios han demostrado que la capsaicina actúa como agonista selectivo de TRPV1, actuando como receptor polimodal, con gran cantidad de estímulos físicos, químico térmicos. Cuando TRPV1 es activado con capsaicina, se genera un incremento en la permeabilidad de membrana a cationes, iones de sodio y calcio, conduciendo a una despolarización nerviosa (Yang, 2017).

La activación de TRPV1 mediante la capsaicina, a bajas concentraciones (1 nM y 10 nM), ofrece una oportunidad para explorar cómo la modulación de este receptor podría influir en la estructura y función de la mucosa, submucosa y tejido muscular del estómago. Además, al inducir el SOP en ratonas, se busca replicar un estado hormonal alterado que permita investigar si la activación de TRPV1 tiene un efecto diferenciador en tejidos afectados por el SOP, proporcionando así nuevas perspectivas sobre posibles terapias que aprovechen la modulación de TRPV1 para corregir o mitigar las complicaciones sistémicas del SOP.

En resumen, la activación de TRPV1 mediante capsaicina podría ofrecer una vía novedosa para tratar las alteraciones inducidas por el SOP, y este trabajo busca explorar ese potencial en el contexto de la diferenciación celular en el tejido gástrico.

3. HIPÓTESIS

El grosor de las capas celulares del estómago en ratonas CD1 inducidas a SOP con VE, se ve afectada, pero al recibir tratamiento con capsaicina a 1 nM y 10 nM mejora el grosor de las capas celulares del estómago.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General.

Evaluar el grosor de las capas celulares del estómago en ratonas CD1 inducidas con síndrome de ovario poliquístico.

4.2 Objetivos Particulares

1. Evaluar la mucosa, submucosa y capa muscular del estómago en ratonas con SOP y SOP con tratamiento con capsaicina a 1 nM y 10 nM.
2. Evaluar los cambios morfológicos de las capas celulares del estómago de ratonas con SOP y SOP con tratamiento con capsaicina a 1 nM y 10 nM.

5. METODOLOGÍA

En este estudio se utilizarán estómagos de ratonas conservadas en formol (paraformaldehído al 4%), las cuales fueron procedentes del Bioterio Claude Bernard de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, se mantuvieron en condiciones de cautiverio con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas, con acceso *ad libitum* a agua y alimento, siguiendo los lineamientos de la NOM-062-ZOO-1999 para el cuidado de animales de laboratorio (Zerón, 2023). El esquema de trabajo a seguir se muestra en la Figura 7.

Se formaron cinco grupos experimentales, cada uno con un tamaño de muestra de $n=4$:

1. **Control**
2. **Vehículo**
3. **Valerato de Estradiol (VE)**
4. **Valerato de Estradiol + Capsaicina 1 nM (VE/Caps 1 nM)**
5. **Valerato de Estradiol + Capsaicina 10 nM (VE/Caps 10 nM)**

La inducción del Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) se realizó en los grupos VE, VE/Caps 1 nM y VE/Caps 10 nM mediante la administración subcutánea de VE (40 mg/kg de peso en 0.4 mL de aceite de maíz). Simultáneamente, se administró al grupo vehículo una inyección subcutánea de 0.4 mL de aceite de maíz. Se permitió un período de evolución del SOP de 40 días. Las ratonas de los grupos VE/Caps 1 nM y VE/Caps 10 nM fueron administradas con capsaicina en el día 64 por vía subcutánea entre las vértebras L4 y L5, con dosis de 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ respectivamente. Así mismo, se llevan a cabo 3 administraciones más en los días 67, 70 y 73, mientras que al grupo vehículo, en esos mismos días, 64 (primera administración), 67, 70 y 73, se administra 250 μL de solución salina isotónica (SSI). Para la eutanasia en el día 76, las ratonas fueron anestesiadas en cámara de dióxido de carbono (CO_2), controlando la válvula reguladora de la salida de CO_2 (flujo aproximado 20% del volumen de la cámara por minuto). Se realizó una perfusión intracardiaca con solución salina isotónica (SSI) seguida de paraformaldehído al 4% buffer (PBS) después se realizó la extracción de los estómagos los cuales fueron conservados en paraformaldehído (Zerón, 2023). El esquema de trabajo se muestra en la Figura 9.

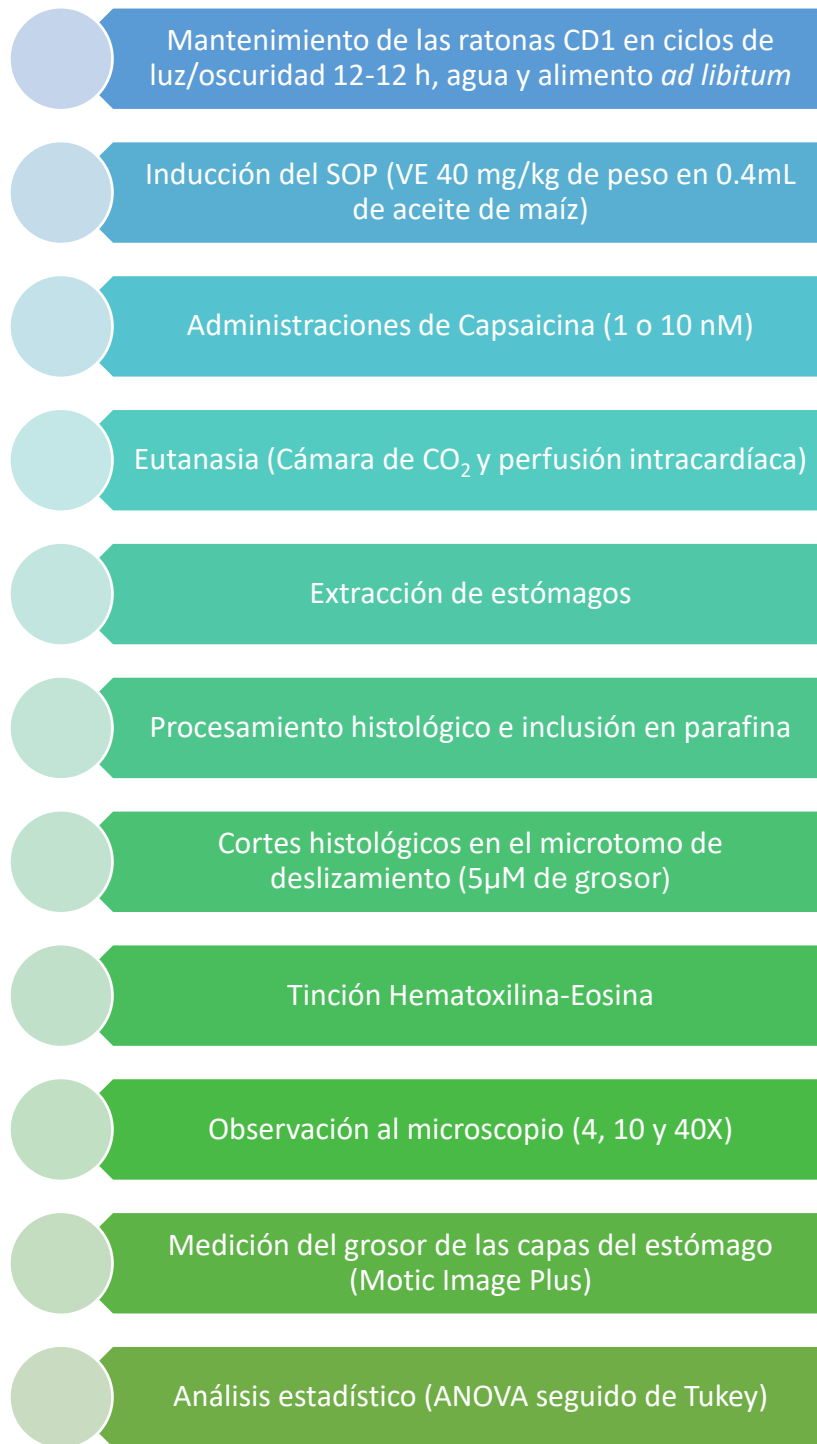


Figura 11. Esquema de trabajo del método experimental en este trabajo.

TÉCNICA HISTOLÓGICA

La técnica histológica comprende una serie de pasos secuenciales mediante los cuales una muestra de tejido se prepara para ser observada al microscopio en cortes delgados y coloreados. Los pasos principales de la técnica histológica son los siguientes:

1. **Obtención de la muestra:** Recopilación y preparación del material biológico para su estudio microscópico.
2. **Fijación:** Preservación del material para evitar su degradación, manteniendo su estructura y composición química.
3. **Procesamiento de la muestra:** es la deshidratación de la muestra a través de alcohol en diferentes concentraciones, intercambiando progresivamente el agua presente en el tejido.
4. **Inclusión:** Embeber la muestra en un medio adecuado (como parafina) que facilite su corte en láminas delgadas.
5. **Corte:** Realización de cortes finos de la muestra, generalmente de unos pocos micrómetros de espesor, para permitir que la luz los atraviese durante la observación microscópica.
6. **Tinción:** Aplicación de colorantes específicos para visualizar las estructuras tisulares y diferenciar las diversas moléculas presentes (histoquímica).
7. **Montaje:** Conservación del corte tisular en un portaobjetos, aislándolo del aire y deshidratándolo, para garantizar su durabilidad y facilitar su observación al microscopio.

OBTENCIÓN DE LA MUESTRA.

Los estómagos se cortaron a la mitad y se limpiarán cuidadosamente con solución salina al 0.9%. Posteriormente, se medirán en longitud y anchura para obtener datos precisos sobre sus dimensiones. Tras las mediciones, las muestras se almacenarán en paraformaldehído al 4% dentro de casetes durante una semana, permitiendo su fijación adecuada.

PROCESAMIENTO DE TEJIDOS: DESHIDRATACIÓN, ACLARACIÓN E INFILTRACIÓN.


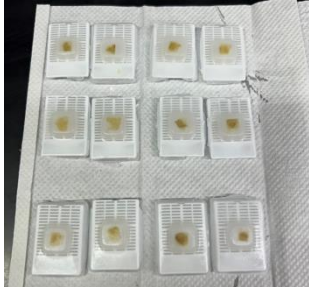
El procesamiento de tejidos comienza con un proceso de deshidratación que emplea una serie de soluciones de alcohol en concentraciones crecientes. Este procedimiento es fundamental para remover progresivamente el agua presente en el tejido, reemplazándola con un medio que pueda solidificarse, lo que facilita el corte histológico posterior en el microtomo.

El esquema que se utilizó en este trabajo será el siguiente:

Tabla 1. DESHIDRATACION	
Alcohol 70%	30 minutos
Alcohol 96%	30 minutos
Alcohol 96%	30 minutos
Alcohol 96%	30 minutos
Alcohol 100%	30 minutos
Alcohol 100%	30 minutos
Alcohol 100%	30 minutos
ACLARAMIENTO	
Alcohol / Xilol (1:1)	30 minutos
Xilol	30 minutos
Xilol	30 minutos
INFILTRACION	
Parafina	60 minutos
Parafina	60 minutos

INCLUSIÓN

Una vez que los estómagos han sido preservados, se procedió a cortar cada estómago en dos partes. De cada uno se toma un corte de aproximadamente 1 cm x 1 cm del fundus gástrico. Este tejido se orienta de manera que ofrezca una resistencia ascendente, asegurando que los tejidos más rígidos no compriman las áreas más blandas, evitando así secciones irregulares. Para el proceso de inclusión, se utilizó parafina Paraplast. En las imágenes siguientes se muestran los detalles del proceso de inclusión que se realizarán en este proyecto (Ferre, Lara, & Cásares, 2008).

IMÁGENES DEL PROCESO DE INCLUSIÓN	
	
A) Colocación de tejido para verter parafina.	B) Bloque incluido con el tejido centrado que permitirá un mejor corte.

CORTES HISTOLÓGICOS.

Los cortes se realizaron en un microtomo de deslizamiento Leica SM2010R con un grosor de $5\mu\text{m}$ (FIGURA 10) y fijados con calor a 49°C .



Figura 12. Microtomo de deslizamiento Leica SM2010R para realizar cortes histológicos.

TINCIÓN HISTOLOGICA

La tinción utilizada en este trabajo, es la tinción de Hematoxilina y Eosina, en donde la Hematoxilina tiñe de violeta azulado los ribosomas y el material genético (cromatina) y la Eosina tiñe de rosa el citoplasma, colágeno y tejido conjuntivo, ayudando a diferenciar la mucosa, submucosa y tejido muscular.

El tren de tinción para realizar en este trabajo es el siguiente.

SUSTANCIA	TIEMPO
Xilol	10 minutos
Xilol	10 minutos
Alcohol 96%	10 minutos
Agua	3 lavadas
Hematoxilina	3: 30 minutos
Agua	
Alcohol- Acido	2 lavadas
Agua	
Carbonato de litio	Hasta vire a azul rey
Agua	
Eosina	2:30 minutos
Alcohol del 96%	2 minutos
Alcohol absoluto	2 minutos
Alcohol- Xilol	2 minutos
Xilol	2 minutos

ANÁLISIS MORFOMÉTRICO DE LAS CAPAS DEL ESTÓMAGO

Se realizó la medición del grosor de las capas estomacales con el objetivo de 10x con ayuda de un microscopio óptico y el programa Motic Image Plus. Las mediciones se hicieron en todos los campos de un corte de estómago por cada ratona en los grupos de trabajo.

Para observar la calidad morfológica de cada capa estomacal se hicieron fotografías de todos los campos de cada capa en el objetivo de 40x y se describió la celularidad y núcleos observados.

6. RESULTADOS

GROSOR DE LA CAPA DE LA MUCOSA DEL ESTÓMAGO

En la figura 13 se muestran las imágenes de la mucosa de las ratonas de cada grupo: Control, Vehículo, VE, VE/Caps. 1 nM y VE/Caps 10 nM, con una flecha negra se muestra la capa de la mucosa, la cual es un epitelio simple cubierto de crestas, criptas y glándulas las cuales son tubulares y ramificadas en su extremo inferior.

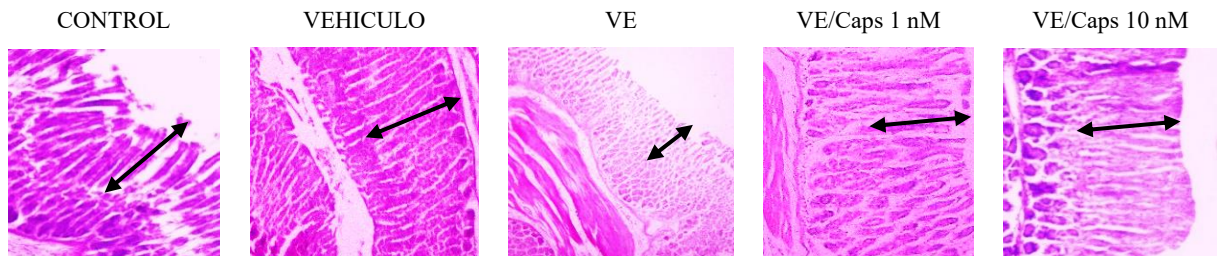


Figura 13. Imágenes de la mucosa de las ratonas de estudio vistas en microscopio en objetivo de 10x, obtenidas en el Laboratorio de Neuroendocrinología, BUAP, autor Beatriz Rojas López. En las flechas negras se indica la mucosa.

A continuación, en la figura 14 se muestran otras imágenes que están observadas con 40x en donde se ven con mayor detalle los cambios presentados con los tratamientos. De acuerdo con lo observado, la celularidad mantiene similitud los grupos control y vehículo, más no así en los animales con VE donde las células se ven más pequeñas, la cromatina más condensada los núcleos más grandes. En los grupos tratados con Capsaicina se observan células con mayor similitud a los grupos control y vehículo además de que muestran una cromatina más laxa. Estos cambios morfológicos podrían asociarse con mayor síntesis de proteínas y desarrollo celular. Aunque se observan cambios morfológicos estadísticamente no hay diferencias en el grosor de la capa de la mucosa. No se descarta que con un incremento en la n pueda haber una mejoría de todos los resultados. De acuerdo a las mediciones, e obtuvo un grosor de la mucosa para el control de $291.4 \pm 58.1 \mu\text{m}$, vehículo $457.8 \pm 132.0 \mu\text{m}$, VE promedio de $300.0 \pm 72.6 \mu\text{m}$, VE/Caps, 1 nM de $439.4 \pm 122.8 \mu\text{m}$ y VE/Caps 10 nM de $328.7 \pm 58.6 \mu\text{m}$.

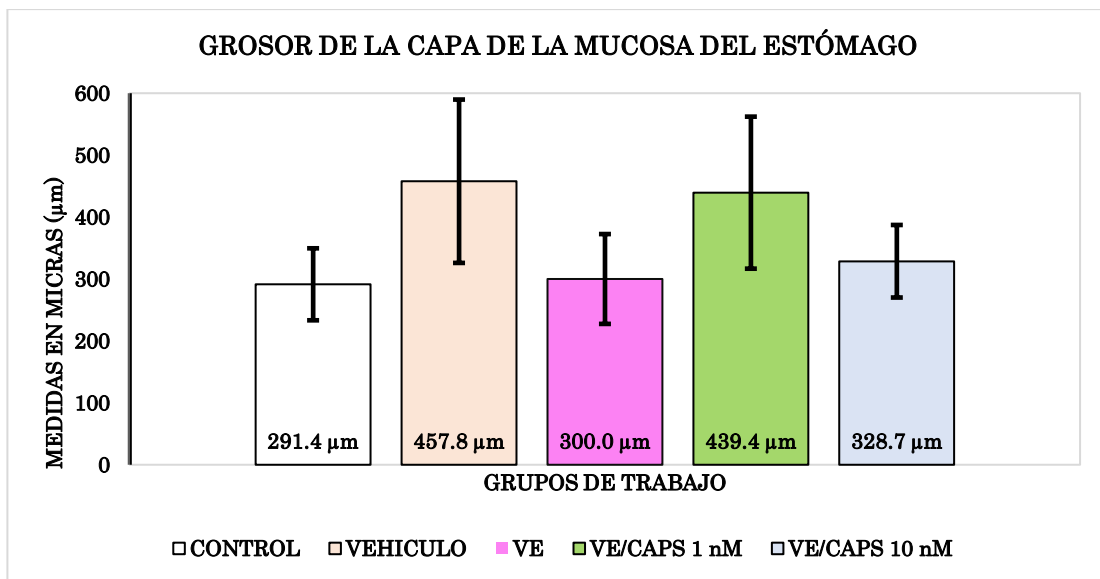
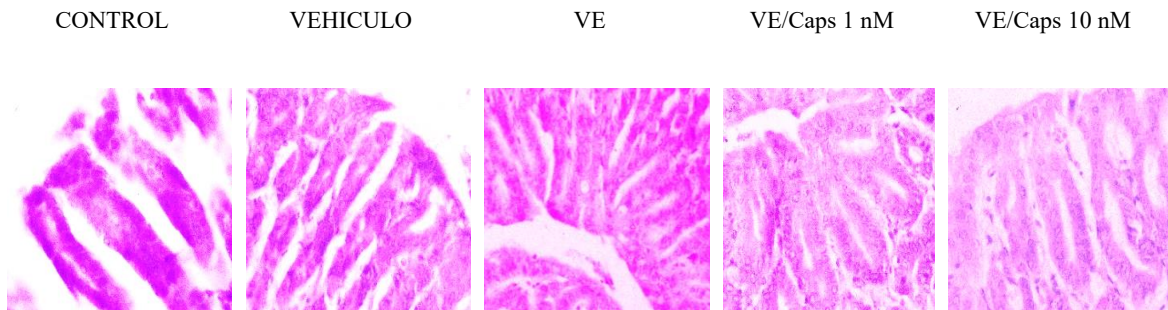


Figura 14. Gráfica del grosor de Células de mucosa del Estómago. En la gráfica, se muestra los promedios del grosor de las capas de mucosa de las ratonas de cada grupo de estudio, en donde el promedio del grupo control es de $291.4 \pm 58.1 \mu\text{m}$., el grupo vehículo $457.8 \pm 132.0 \mu\text{m}$., VE un promedio de $300.0 \pm 72.6 \mu\text{m}$., VE/Caps. 1 nM de $439.4 \pm 122.8 \mu\text{m}$. y VE/Caps. 10 nM de $328.7 \pm 58.6 \mu\text{m}$. \pm EEM (control, vehículo, VE, VE/Caps. 1 nM y VE/Caps 10 nM $n=4$ por grupo). Se realizó el análisis ANOVA $p \geq 0.05$.. No se encontraron diferencias significativas.

GROSOR DE LA CAPA DE LA SUBMUCOSA DEL ESTÓMAGO

La Figura 15 muestra el grosor de las células de la submucosa gástrica, vistas en 10x. Con flechas negras se marca el grosor de la capa submucosa en los grupos de trabajo. Se puede observar la submucosa como una lámina densa formada por un grupo de células ganglionares, en la imagen del grupo control se puede ver uniformidad celular.

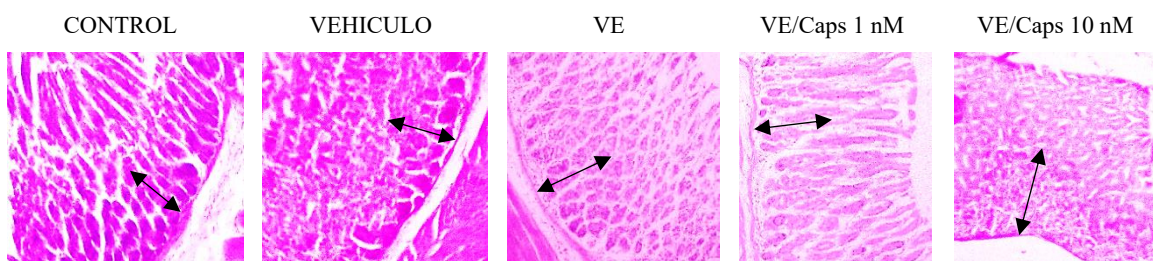


Figura 15. Imágenes de la submucosa de las ratonas de estudio vistas en microscopio en objetivo de 10x, obtenidas en el Laboratorio de Neuroendocrinología, BUAP, autor Beatriz Rojas López. En las flechas negras se indica la submucosa.

En la figura 16 se muestra la submucosa observada con 40x de las ratonas de cada grupo de estudio, donde los cambios cualitativos son los siguientes: la celularidad del grupo control y vehículo mantienen semejanza en tanto que en VE las células se ven formadas pero menor tamaño, aunque siguen definidas; así mismo, en el grupo VE/Caps 1 nM las células se pueden ver delgadas y alargadas sugiriendo que la concentración de VE/Caps 1 nM no favorece a la celularidad. El grupo VE/Caps 10 nM muestra un mayor aumento en la celularidad a comparación del grupo administrado con Capsaicina 1 nM.

En relación con las medidas, tenemos que el grosor promedio del grupo control es de $223.4 \pm 50.4 \mu\text{m}$., vehículo $316.0 \pm 106.3 \mu\text{m}$., VE $243.0 \pm 49.7 \mu\text{m}$., VE/Caps 1 nM de $348.2 \pm 89.8 \mu\text{m}$. y VE/Caps 10 nM de $394.1 \pm 99.1 \mu\text{m}$. Estadísticamente, realizando ANOVA $p \leq 0.05$, hubo diferencia entre el grupo Control vs VE/Caps 1 nM y Control vs VE/Caps 10 nM, así mismo, de acuerdo con la estadística hay diferencia entre el grupo VE vs VE/Caps, 1 nM y VE vs VE/Caps 10 nM. Con estos datos podemos sugerir que la administración de Capsaicina 10 nM aumenta el grosor de la capa de la submucosa y también mejora la calidad celular.

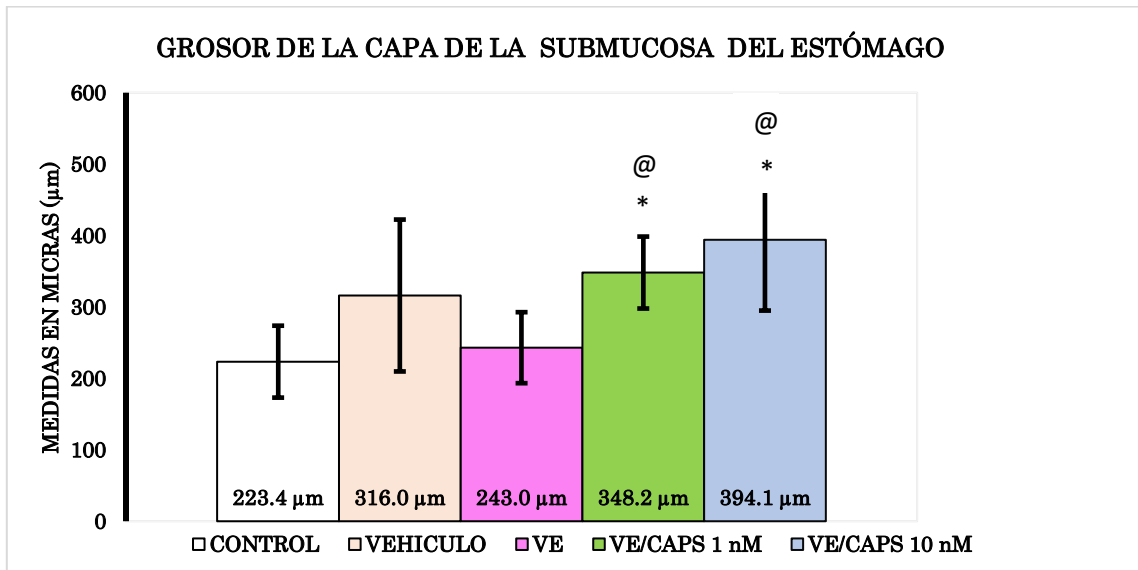
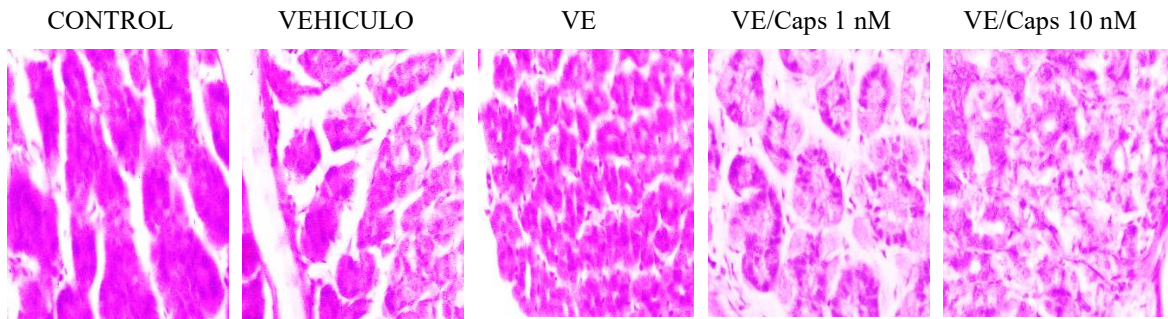


Figura 16. Gráfica del grosor de las Capas de Submucosa del Estómago. En la gráfica, se muestra los promedios del grosor de las capas de submucosa de las ratonas de cada grupo de estudio, obteniendo un promedio para el grupo control de $223.4 \pm 50.4 \mu\text{m}$., vehículo de $316.0 \pm 106.3 \mu\text{m}$., VE un promedio de $243.0 \pm 49.7 \mu\text{m}$., VE/Caps. 1 nM de $348.2 \pm 89.8 \mu\text{m}$. y VE/Caps 10 nM de $394.1 \pm 99.1 \mu\text{m}$. Así mismo, \pm EEM (control, vehículo, VE, VE/Caps 1 nM y VE/Caps. 10 nM $n=4$ por grupo). Se indica un aumento en el grosor de la capa de la submucosa en los grupos VE/Caps 1 nM y VE/Caps 10 nM respecto al grupo control, * ANOVA $p \leq 0.05$ vs grupo control; @ ANOVA $p \leq 0.05$ vs VE.

GROSOR DE LA CAPA MUSCULAR DE ESTÓMAGO

En la figura 17 se muestra el grosor de la capa muscular del estómago, observada a 10x. En la capa muscular se pueden apreciar los estratos de musculo estriado y liso con aspecto homogéneo y sólido.

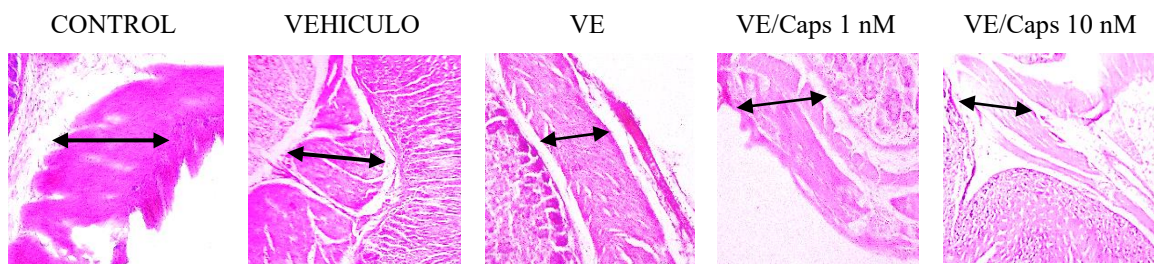


Figura 17. Imágenes de la capa muscular de las ratonas de estudio vistas en microscopio en objetivo de 10x, obtenidas en el Laboratorio de Neuroendocrinología, BUAP, autor Beatriz Rojas López. En las flechas negras se indica la capa muscular.

En la figura 18 se muestran imágenes de la capa muscular en los distintos grupos de trabajo observados a 40x. No se observan cambios morfológicos relevantes en esta capa. Los resultados de las mediciones son las siguientes: el promedio de grosor para el grupo control es de $306.8 \pm 65.9 \mu\text{m}$., vehículo es de $496.9 \pm 132.6 \mu\text{m}$., VE $280.8 \pm 75.5 \mu\text{m}$., VE/Caps $333.7 \pm 130.0 \mu\text{m}$. y VE/Caps. 10 nM $342.5 \pm 128.9 \mu\text{m}$. Al realizar el análisis estadístico con ANOVA $p \geq 0.05$ no se encontraron diferencias significativas entre el grosor de los grupos de trabajo.

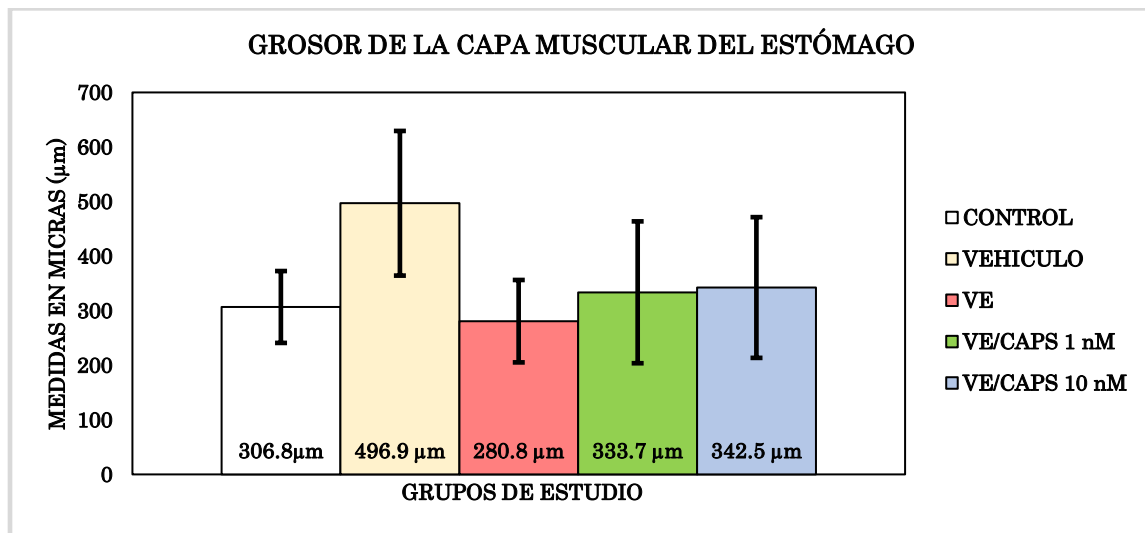
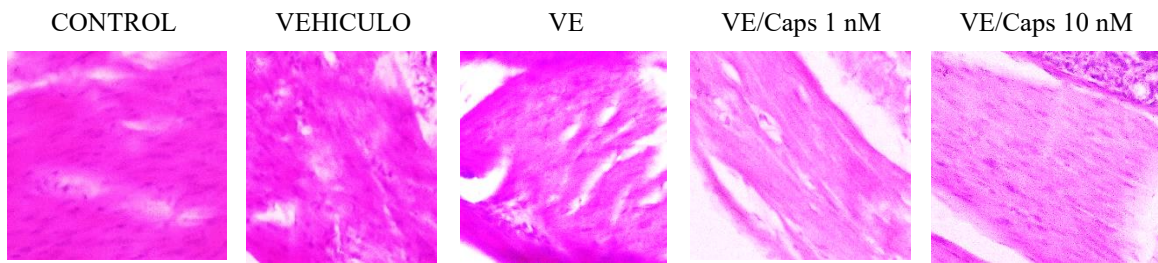


Figura 18. Grafica del grosor de la Capa Muscular del Estómago. Los promedios obtenidos del grosor de las capas musculares de las ratonas de cada grupo de estudio son los siguientes, control $306.8 \pm 65.9 \mu\text{m}$., vehículo $496.9 \pm 132.6 \mu\text{m}$., VE un promedio de $280.8 \pm 75.5 \mu\text{m}$., VE/Caps. 1 nM de $333.7 \pm 128.9 \mu\text{m}$., VE/Caps. 10 nM de $342.5 \pm \mu\text{m}$. $\pm\text{EEM}$ (control, vehículo, VE, VE/Caps. 1 nM y VE/Caps. 10 nM $n=4$ por grupo). Se realizó el análisis ANOVA $p \geq 0.05$. No se encontraron diferencias significativas.

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El trastorno endocrino-metabólico SOP, es muy heterogéneo y va más allá de sus manifestaciones reproductivas. Se ha relacionado con diversas afectaciones sistémicas como resistencia a la insulina, inflamación crónica y disfunción en tejidos periféricos incluyendo el tracto gastrointestinal. Un modulador clave en proceso de diferenciación celular y homeostasis tisular, concretamente en contexto de desregulación hormonal, es el receptor TRPV1. Este estudio se centra en demostrar como la activación del receptor TRPV1 mediante su agonista selectivo, la capsaicina, pueden influir en la arquitectura y función de la submucosa gástrica en un modelo murino de SOP, proponiendo nuevas vías terapéuticas para complicaciones de este síndrome.

CAMBIOS HISTOLÓGICOS EN LA MUCOSA

Los resultados del grosor de la mucosa no evidenciaron diferencias significativas entre los grupos de estudios, sin embargo, morfológicamente, se observó que los animales tratados con VE presentaron una ligera alteración morfológica, con núcleo y cromatinas más condensada y células más pequeñas, probablemente alterando su síntesis proteica debido a esta condensación cromática. No obstante, este patrón parece revertirse con la administración de capsaicina 10 nM donde la organización celular fue más definida.

Es en este sentido, se mencionan algunos artículos donde se ha utilizado la capsaicina a bajas concentraciones, obteniendo los siguientes resultados.

- Modulación de la proliferación y diferenciación de las células madre. En este estudio la capsaicina disminuye la resistencia a la insulina y se puede asociar a una menor prevalencia de obesidad, así como los metabolitos de la capsaicina pueden interceptar con las vías de señalización celular, inhibiendo la diferenciación celular y promoviendo la carcinogénesis (Scheau, 2019).
- Efectos en las células germinales masculinas. En este estudio se investigó los efectos de la capsaicina sobre la viabilidad de células madre. Las células fueron expuestas a 150, 200 y 250 μ M durante 24 y 48 horas. Y se obtuvo que la exposición a capsaicina provocó cambios morfológicos característicos de apoptosis, donde este efecto es asociado con la activación de la caspasa-3 y la

fragmentación del ADN y puede estar mediado por la interacción con el receptor TRPV1, donde se ha confirmado su expresión (Sefika, 2008).

- Promoción de la metástasis en cáncer colorrectal. Se demostró que a bajas concentraciones la capsaicina, puede promover la metástasis en el cáncer colorrectal mediante la inducción de EMT, aumento de ROS y activación de las vías Akt/mTOR y STAT-3. Por ello es importante considerar la concentración y el contexto celular a evaluar el potencial terapéutico de la capsaicina (Li, 2013)

Debido a estos antecedentes, se puede proponer que el uso de Capsaicina a bajas concentraciones promueve la proliferación celular, efecto observado en la capa de la Mucosa. Las mejoras en la calidad celular en la capa mucosa podrían relacionarse con una mejora en el cumplimiento de sus funciones esenciales para la digestión y la protección del epitelio frente al ambiente ácido y enzimático (Flemström, 2005).

SUBMUCOSA

En relación con la capa submucosa, se presentó una disminución en el grosor de esta capa en el grupo de VE, y este se vio aumentado en los grupos VE/Caps 1 nM y VE/Caps 10 nM, favoreciendo la celularidad en esta última. Analizando la submucosa, , consideremos que en ella se encuentran vasos sanguíneos, linfáticos y plexo de Meissner, del cual su función principal es regular la digestión y absorción a nivel de la mucosa y vasos sanguíneos y está integrado por el sistema nervioso formado por pequeñas agrupaciones neuronales, es aquí donde interviene la expresión del TRPV1 en el epitelio gastrointestinal, teniendo en cuenta que el TRPV1 se expresa a nivel central como lo es tronco central, medio-cerebro, hipotálamo y límbico y periférico como lo es nervio vago y espinal, estómago (en fibras nerviosas sensoriales alrededor de los vasos sanguíneos) y tejidos adiposos (Villaro, Histología para estudiantes, 2020). Debido a la localización del receptor TRPV1 en la capa submucosa se atribuye que los cambios provocados por la administración de Capsaicina fueron directos en la zona de la presencia del receptor en el estómago.

La activación de TRPV1 con capsaicina como agonista parece inducir efectos estructurales, particularmente en la submucosa, probablemente a través de la modulación del

flujo de Ca^{2+} y Na^+ provocando la despolarización de las neuronas nociceptivas conllevando a la activación de potenciales de acción. El receptor TRPV1 induce la proliferación a través de la entrada de Ca^{2+} , la liberación de ATP y la activación del receptor de membrana P2Y2, y la transactivación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) el aumento de Ca^{2+} y la unión de ATP-P2Y2 regula el alza de IP_3 intracelular a través de la fosfolipasa C (PLC; el IP_3 abre canales operados por almacenamientos (SOC) y provoca así la liberación de Ca^{2+} del retículo endoplásmico (RE). Los receptores P2Y2 activados también inician la vía PI_3/Akt , una cascada de señalización quinasa que finalmente activa Akt. TRPV1 además transactiva EGFR; esto provoca la señalización de Ras/Raf/MAPK-ERK quinasa (MEK)/quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), que aumenta la regulación de las quinasas de proteínas activadas por mitógenos (MAPK)/ERK ½ Akt y ERL1/2 MAPK promueven la proliferación a través de la actividad nuclear (Zhai, 2020) .

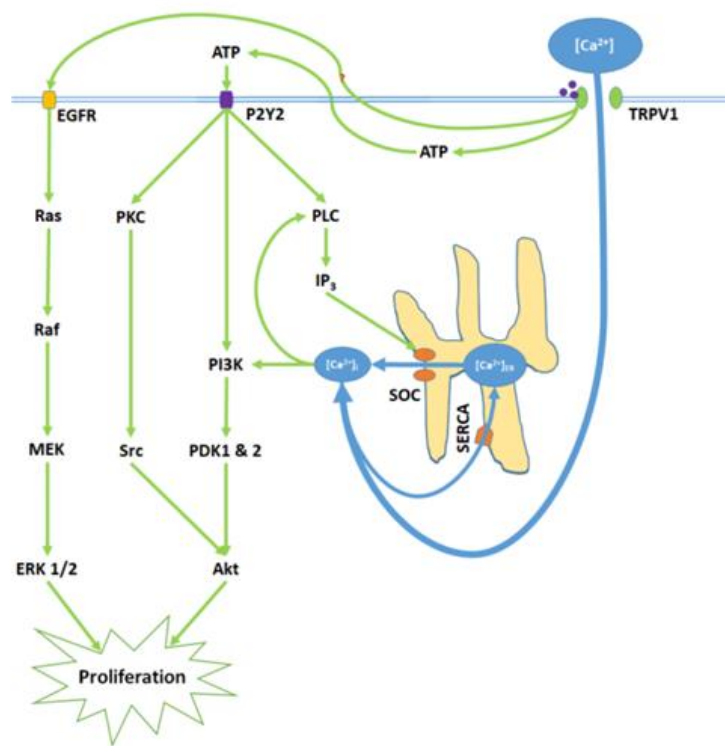


Figura 19. Mecanismo de acción del receptor TRPV1 en la proliferación celular (Zhai, 2020).

Es por ello que, en este estudio, la capsaicina, al ser el agonista del receptor TRPV1, ofrece múltiples beneficios para el organismo, incluyendo el tratamiento del dolor y la inflamación. Diversos estudios preclínicos han demostrado que la capsaicina posee

propiedades antioxidantes y puede activar neuronas nociceptivas, movilizandolas células madre hematopoyéticas en ratones. Esto mejora el rendimiento de las células mediante agentes terapéuticos basados en células madre (Xiang, 2022).

Se tiene que considerar que, por ello, la capsaicina ejerce efectos pleiotrópicos dependientes de su concentración y del tipo celular:

A. Efectos a Bajas Concentraciones (1-10 μM)

- Activación de TRPV1: a una concentración de 1 μM de capsaicina, induce la apertura de este canal catiónico, permitiendo el flujo de Ca^{2+} y Na^+ al citosol. En neuronas, esto genera potenciales de acción nociceptivos; sin embargo, en células de la submucosa, podría desencadenar vías de señalización que promueven la supervivencia celular (Peng, 2022)
- Modulación de la inflamación: Estudios en cultivos celulares demuestran que dosis micro molares de capsaicina (100 μM) reducen la liberación de IL-6 y TNF- α mediante la inhibición de NF- κB , lo que explicaría su efecto protector en la mucosa gástrica (Saha, 2022) .

B. Efectos a Altas Concentraciones ($\geq 100 \mu\text{M}$)

- Citotoxicidad: En líneas celulares como HeLa, concentraciones 100 μM inducen apoptosis por estrés del retículo endoplásmico, independientemente de TRPV1 (Xiang, 2022).
- Neuroprotección paradójica: En modelos de úlcera gástrica, la capsaicina en altas dosis (0.5 mg/Kg de capsaicina administrado por vía sistémica) estimula fibras sensoriales para liberar CGRP y óxido nítrico, potentes vasodilatadores que aceleran la cicatrización (Lambrecht, 1993).

Los nervios sensoriales que reaccionan a la capsaicina participan en un mecanismo de defensa contra las úlceras gástricas. Como resultado, las altas concentraciones de capsaicina protegen la mucosa gástrica de lesiones, mientras que altas concentraciones locales de sensibilizantes aumentan significativamente la susceptibilidad de la mucosa

gástrica de las ratas a futuros daños. Las fibras sensibles a la capsaicina alteran los mecanismos de reparación de la mucosa gástrica. Esto se ha demostrado en un modelo animal mediante la liberación de neurotransmisores, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y el óxido nítrico, a través de la estimulación de los canales TRPV1 (Xiang, 2022).

El estómago requiere un equilibrio preciso entre factores agresivos (HCl, pepsina) y protectores (moco, flujo sanguíneo). La capsaicina modularía este balance mediante:

- Regulación de la secreción gástrica:
 - Pepsina: Su activación óptima ocurre a pH 2. La capsaicina podría indirectamente regular su actividad al modular la producción de ácido por células parietales (vía gastrina).
 - Lipasa gástrica: Aunque su acción es limitada (pH óptimo 5-6), su eficiencia podría verse afectada por cambios en la vascularización submucosa inducidos por TRPV1.

Considerando lo anterior, hay estudios que han demostrado que el receptor TRPV1 está expresado en la vascularización, afectando el tono vascular de las arteriolas humanas que, al ser activados por capsaicina, donde la endotelina-1 regula su función vasomotora, aporta a fisiopatología como vasoespasma coronario al comprender el mecanismo de los canales iónicos (Korishettar, 2020).

Así mismo, otro estudio, menciona que, la activación de TRPV1 por capsaicina dietética, incrementa la fosforilación de la proteína quinasa A y la eNOS, y con ello la producción de óxido nítrico, dependientes de calcio, mejorando la vaso relajación y reduciendo la presión arterial en ratas hipertensivas genéticamente (Yang D. , 2010)

- Mantenimiento de la barrera mucosa: La mejora en la celularidad submucosa observada con capsaicina 10 nM podría reforzar la producción de moco y factor intrínseco gástrico (Villaro, 2020).

CAPA MUSCULAR

En cuanto a la capa muscular, los resultados no mostraron una desigualdad notable entre los grupos de estudio, solo se observan variaciones leves en la densidad y organización de las fibras musculares.

En estudios anteriormente realizados, se observó que la suplementación aguda de capsaicina, mejora en el rendimiento del entrenamiento de resistencia de la parte inferior del cuerpo humano y mujeres entrenadas (Freitas, 2018). En otro estudio previo se evaluó el rendimiento mecánico y flujo de vías energéticas no invasivas, considerando que la dosis más alta de capsiato (análogo no picante de la capsaicina) incrementa la generación de fuerza de concentración dejándolo ahí, para mejorar tanto el rendimiento muscular como la fosforilación oxidativa durante el ejercicio, ampliando el enfoque nutricional en mejora de salud, obesidad y trastornos metabólicos asociados (Yazuya, 2014). Debido a estos antecedentes se podría sugerir que la capsaicina tena un efecto benéfico en la fuerza de tono muscular en el estómago. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprobar este efecto.

8. CONCLUSIONES

La administración de capsaicina como agonista del receptor TRPV1 mostró efectos moduladores sobre el estómago, siendo la concentración de 10 nM la más adecuada, pues favoreció cambios significativos en la submucosa en comparación con 1 nM. Esto sugiere que la activación controlada de TRPV1 a bajas dosis puede promover procesos de renovación celular sin comprometer la función digestiva. Aunque algunos cambios no fueron

significativos estadísticamente, los patrones observados sugieren tendencias que podrían confirmarse con un mayor número de animales y periodos de tratamiento prolongados, lo que permitiría esclarecer mejor los mecanismos de acción de la capsaicina.

Los datos obtenidos apoyan la hipótesis de que la activación controlada de TRPV1 con capsaicina en dosis bajas podría mitigar alteraciones gástricas en SOP: Al promover la renovación celular en la submucosa sin afectar la absorción de nutrientes.

El papel del TRPV1 resulta esencial, pues sin su activación los efectos de la capsaicina no se traducirían en la modulación observada. En este sentido, se abre la posibilidad de estudiar con mayor profundidad su influencia en la secreción hormonal y en la progresión de complicaciones como resistencia a la insulina, dislipidemia u obesidad central.

9. PERSPECTIVAS

Finalmente, este trabajo sienta las bases para futuras investigaciones orientadas a:

- Evaluar la administración de capsaicina en diferentes vías (oral o subcutánea) para prevenir o revertir la disfunción metabólica inducida por andrógenos como DHT.
- Analizar el impacto de la dieta y la ingesta de alimentos sobre las capas gástricas en modelos con SOP, considerando la interacción con TRPV1 y el estado inflamatorio intestinal.

En conjunto, los resultados sugieren que la capsaicina en bajas dosis es un potencial coadyuvante terapéutico en SOP, no solo por su efecto local en el estómago, sino también por su posible repercusión en la salud metabólica integral.

10. Bibliografía

- Agathe, D. (2015). Role of Anti-Mullerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology*.
- Agudelo-Vélez, C. A. (2010). Síndrome de Ovario Poliquístico: del diagnóstico clínico y ecográfico al molecular. *Revista CES Medicina*, 53-62.
- Akbar. (2008). Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Neurogastroenterology*, 923-929.
- al., D. J. (2022). Actualización sobre el Síndrome de Ovario Poliquístico. *Revista Médica Sinergia volumen 7 número 5*.
- Alatríste. (2013). Sensory denervation with capsaicin reduces follicular development and delays the onset of puberty in guinea pigs. *Advances in Reproductive Sciences*, 29-37.
- Benrick. (2014). Rodent Models of Polycystic Ovary Syndrome: Phenotypic Presentation, Pathophysiology, and the Effects of Different Interventions. *Thieme Medicinal Publishers*, 183-193.
- Blanco, L. G. (2012). Hiperandrogenismo: pubarquia precoz y síndrome de ovario poliquístico. Etiología y posibilidades terapéuticas. *Revista Pediátrica Aten. Primaria*, 61-67.
- Calabuig, P. S.-F., Rellosó, M. J., & Cubero, J. C. (2009). La mucosa gástrica como estructura diana de agresiones proinflamatorias persistentes: modelos patogénicos de gastritis crónica. *Gastroenterología y Hepatología*, 294-306.
- Candia, D. F. (2016). Fisiopatología del Síndrome de Ovario Poliquístico. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 17-22.
- Carlson. (2019). Embriología humana y biología del desarrollo.
- Carneiro, J. y. (2015). *Histología Básica*. Medica Panamericana.
- Carvajal, A. F. (2020). Moduladores del termorreceptor TRPV1 desactivables metabólicamente en la farmacología del prurito. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica, Investigación Translacional*, 162-172.
- Christie, S. e. (2028). Involvement of TRPV1 Channels in Energy Homeostasis. *Frontiers in Endocrinology*, 1-14.
- Co. (2017). Epigenética del Síndrome de Ovario poliquístico. *Revista Médica de Chile*, 996'.
- Delgado. (2022). Actualización sobre el Síndrome de Ovario Poliquístico. *Revista Médica Sinergia*.
- Diamanti-Kandarakis, E., & Dunaif, A. (2012). Insulin Resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. *Endocrine Reviews*, 981-1030.
- Donald, F. M. (2005 47(4)). Manifestaciones clínicas del Síndrome de Ovario Poliquístico. *Acta Médica Costarricense*, 180-185.

- Esta, F., & Parra, L. R. (2008). Procesamientos Histologicos y Convencional y en Microondas: Comparacion histologica e inmunohistoquimica. *Int. J. Morphol* vol. 26 No. 2, 317-324.
- Ferre, A. E., Lara, R. P., & Cásares, H. B. (2008). Procesamientos histológicos convencional y en microondas: Comparación histológica,. *Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Regional Antofagasta, Chile*, 317-324.
- Frank González, M. (2013). Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *NIH Public Access*, 300-305.
- Freitas, M. C. (2018). Acute Capsaicin supplementation Improves Resistance Training Performance in Trained. *Journal of Strength and conditioning* .
- García, G., Mendieta, L., Alatraste, V., & Luna, F. (2016). El dolor. Una revision a la evolución del concepto. *Ciencia Nicolaita*, 36-47.
- Greenwood, E. e. (Julio 2018). Insulin Resistance in Associated with depression risk in Polycystic Ovary Syndrome Fertirl Steril. 27-34.
- Guarin, M. R., Rueda, J. G., Muñoz, V. P., & Salazar, O. R. (2017). Polycystic ovarian syndrome and its potential association with bipolar disorder in patients with eating disorder. *Revista Mexicana de Transtornos alimentarios*, 142-150.
- Guo. (2024). Role of the gut microbiota in the pathogenesis of endometriosis: a review. *Frontiers in Microbiology*, 1-17.
- Gutierrez. (2002). *ANATOMIA HUMANA*. MÉXICO, D.F: PORRUA.
- Gutierrez, A. Z. (2022). Síndrome de Ovario Poliquístico. *Revista Médica Sinergia*, 748-.
- Gutiérrez, D. A. (2022). Síndrome de Ovario Poliquístico. *Revista Médica Sinergia*.
- Inostroza. (2024). Rol de la microbiota intestinal y el estroboloma en el síndrome de Ovario Poliquístico (SOP). *Rev Chil Endo Diab*, 56-61.
- Kafali, H. e. (2004). Letrozole-induced polycystic ovary in the rat: a new model for cystic ovariy disease. *Archives of Medical Research*, 103-108.
- Korishettar, A. M. (2020). Endothelin-1 potentiates TRPV1-mediated vasoconstriction of human adipose arterioles in a protein kinase C-dependent manner. *British J Pharmacology Society*.
- Lambrecht, N. (1993). Role of Calcitonin Gene-Related Peptide and Nitric Oxide in the Gastroprotective Effect of Capsaicin in the Rat. *Gastroenterology*.
- Landazabal, G. (septiembre 2021). *Tratado del estómago*. Bogota, Colombia: almadigital, S.A.S.
- Li, T. Z. (2013). Low-concentration capsaicin promotes colorrectal cancer metastasis by triggering ROS production and modelating Akt/mTOR and STAT-3 pathways. *Neoplasma*.
- Maliqueo, M., & Benrick, A. (2014). Rodent Models of Polycystic Ovary Syndrome. *Seminars in Reproductive Medicine*, 183-193.

- Martinez, L. G. (2015). Canales Iónicos Receptores de Potencial Transitorio y su papel protagónico en la terapia analgésica. *Revista cubana de Investigaciones Biomédicas*, 278-288.
- Millan, E. (2024). Síndrome metabólico y su relación con la microbiota intestinal. *Repertorio de cirugía y medicina*.
- Mira, R. A. (2005). Síndrome de Ovario Poliquístico- Teorías de su Fisiopatología. *Bioquímica y Patología Clínica*, 12-33.
- Morales, D. F. (2005). Manifestaciones Clínicas del Síndrome de Ovario Poliquístico. *Acta Médica Costarricense, Volumen 47, Numero 4*, 180-185.
- Morán, C. (2006). Factor Ovario Endocrino . *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia vol 52*, 70-79.
- Navarro. (2002). Fisiología del Sistema Nervioso autónomo. *Revista de Neurología*, 553-562.
- Nie, X. (2018). Effects of Estrogen on the Gastrointestinal Tract. *Digestive Diseases*, 583-596.
- Peng, G. (2022). transient receptor potential vanilloid subtype 1: A potential therapeutic target for fibrotic diseases. *PubMed Central*.
- Peyghambari, P. D. (2014). Assessment of $\alpha 4$, αv , $\beta 1$ and $\beta 3$ integrins expression throughout the implantation window phase in endometrium of a mouse model of polycystic ovarian syndromes. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 687-694.
- Qui, C. (2016). Fisiología del Apetito y Hambre. *Enfermería Investigam Investigación, Vinculación, Docencia y Gestion Vol.1 No.3*, 117-124.
- Quijano, T. H., Hernandez, E. I., Reyes, V. S., & Vargas, M. A. (2010). *Guía de Práctica Clínica, Síndrome de Ovarios Poliquísticos*. Mexico, DF: IMSS.
- Quispe, L. E. (2016). Fisiología del Apetito y Hambre. *Enfermería Investigación, Vinculación, Docencia y Vinculación*, 117-124.
- Reyes-Escogido, M. d. (2011). Chemical and Pharmacological Aspects of Capsaicin. *Molecules*, 1253-1270.
- Romero-Trujillo. (2012). Sistema Nervioso entérico y motilidad gastrointestinal. *Acta Pediátrica de México*, 207-214.
- Rubio, M. A. (2012). Eje Hipotálamo. *Servicio de Obstetricia y Ginecología*, 1-15.
- Saenz, G. (2022). citocinas proinflamatorias en el Síndrome de Ovario Poliquístico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.*, 569-576.
- Saha, K. (2022). Capsaicin Inhibits Inflammation and Gastric Damage during H. pylori Infection by Targeting NF- κ B-miRNA Axis. *Pathogens*.
- Scaglia, H. E. (2022). Eje Hipotálamo- Hipófisis-Ovario. *Instituto de Análisis Bioquímicos de Endocrinología, Salud de la Mujer*, 208-269.
- Scheau, C. (2019). Capsaicin: Effects on the Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. *Molecules*.

- Sefika. (2008). Reproductive Biology and Endocrinology. *BioMed Central*.
- Siddiqui, R. (2022). The Gut Microbiome and Female Health. *Biology*, 2-17.
- Torres. (2018). Gut Microbial Diversity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Correlates With Hyperandrogenism. *Clinical Research Article*, 1502-1511.
- Torres. (2018). Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism. *The Journal of Endocrinology and Metabolism*, 1502-1511.
- Verdin, T. e. (2013). Histología e Inmunohistoquímica. *Universidad Autónoma de México*.
- Villafañe. (2021). Manejo del dolor mediado por receptores TRPV1. *Revista de Ciencias Biomédicas*, 265-273.
- Villaro, A. (2020). *Histología para estudiantes*. Medica Panamericana.
- Villaro, A. (2021). *Histología para estudiantes*. Medica Panamericana.
- Vizcaíno, M. C., Gómez, J. E., & Weining, R. M. (2006). *Síndrome del Ovario Poliquístico*. España: Medica Panamericana.
- Walters, K. A. (2021). Rodent models for human polycystic ovary syndrome. 1-12.
- Wu, T. e. (2017). New insights into the antidiabetic actions of metformin: from the liver to the gut. *Expert Rev Gastroenterol and Hepatology*.
- Xiang, Y. (2022). Beneficial effects of dietary in gastrointestinal health and disease. *Experimental Search Research*, 1-10.
- Yamamoto, J. K. (2023). *Neurogastroenterología y motilidad gastrointestinal*. Cd. de México: Alfil.
- Yang. (2017). Understand spiciness: mechanism of TRPV1 channel activation by capsaicin. *Protein Cell*, 169-177.
- Yang, D. (2010). Activation of TRPV1 by dietary Capsaicin Improves Endothelium-Dependent Vasorelaxation and Prevents Hypertension. *Cell Metabolism*.
- Yazuya, Y. (2014). A single intake of capsaicin improves mechanical performance mechanical performance and bioenergetics efficiency in contracting mouse skeletal muscle. *American Physiology Society*.
- Zerón. (2023). *Participación de los receptores TRPV1 en desarrollo celular del útero en ratonas CD1 inducidas con Síndrome de Ovario Poliquístico*. Puebla.
- Zhai, K. (2020). Calcium Entry through TRPV1: a Potential Target for the Regulation of Proliferation and Apoptosis in Cancerous and Healthy Cell. *International Journal of Molecular Sciences*.
- Holzer, P. (2016). *Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin*. Handbook of Experimental Pharmacology.
- Torres, P. J., et al. (2023). *Gut-microbiota interactions in polycystic ovary syndrome: A pilot study*. Frontiers in Endocrinology.

National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 13791, Estradiol Valerate. Retrieved July 10, 2025
from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Estradiol-Valerate>.