

## CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LOS MECANISMOS OVULATORIOS Y LUTEOLITICOS EN LA CONEJA\*.

por Juan Olmedo Olmedo

### INDICE

- 1. INTRODUCCION.—2. REVISION BIBLIOGRAFICA.—2.1. Fisiología de la ovulación.  
2.2. Fisiología del cuerpo lúteo.—2.2.A. Formación del Cuerpo Lúteo de pseudogestación y gestación.  
2.2.B. Cuerpo Lúteo en lactación.—2.2.C. Origen celular del Cuerpo Lúteo.—2.2.D. Papel de la Placenta en la función lúteica.—2.2.E. Efectos de la Hipofisección.—2.2.F. Actividad luteotrófica-Luteolítica de las gonadotrofinas y hormonas gonadales.—2.3. Relaciones útero-luteales.  
2.3.1. Origen y modo de transmisión del control uterino sobre el Cuerpo Lúteo.—2.4. Factores implicados en la ovulación y luteolisis.—2.4.I. Prostaglandinas.—2.4.I.1. Bioquímicas de la PGs.—2.4.I.2. PGF<sub>2a</sub>.—2.4.I.3. PGF<sub>2a</sub> como factor luteolítico uterino.—2.4.I.4. Inhibidores de las PGs.—2.4.II. Papel del yodo en la reproducción.—2.4.II. A. Depresores tiroideos. 3. MATERIAL Y METODOS.—3.1. Procedencia de los animales.—3.2. Alimentación, condiciones ambientales, alojamiento.—3.3. Determinación de la ovulación y pseudogestación.—3.4. Prolongación de la pseudogestación.—3.4.A. Histerectomía.—3.4.B. Indometacina.—3.4.C. Metiltiouracilo.—3.4.D. Ácido acetilsalicílico.—3.5. Bloqueo de la ovulación.—3.6. Interrupción de la pseudogestación. Inducción de la ovulación.—3.6.A. LH.—3.6.B. Yodo.—3.6.C. PGF<sub>2a</sub>.—3.7. Parámetros medidos.—3.8. Grupos establecidos.—3.8.A. Controles.—3.8.B. Grupo I.—3.8.C. Grupo II.—3.8.D. Grupo III.—3.9. Análisis estadístico.—4. RESULTADOS.—4.1. Grupo control.—4.1.A. Ovulación y persistencia de los Cuerpos Lúteos de pseudogestación.—4.1.B. Regresión de los Cuerpos Lúteos de pseudogestación.—4.2. Grupo I.—4.2.A. Histerectomía.—4.2.B. Indometacina.—4.2.C. Metiltiouracilo.—4.3. Grupo II.—4.3.A. Histerectomía.—4.3.B. Indometacina.—4.3.C. Metiltiouracilo.—4.4. Grupo III.—4.4.A. Histerectomía.—4.4.B. Indometacina.—4.4.C. Metiltiouracilo.—4.5. Efectos colaterales.—4.5.1. Ácido acetilsalicílico.—4.5.2. Otros efectos colaterales.—5. DISCUSION DE LOS RESULTADOS.—5.A. Ovulación. 5.B. Luteolisis.—6 CONCLUSIONES.—7. RESUMEN.—8. BIBLIOGRAFIA.—9. ANEXOS.

### 1. INTRODUCCION

Para la continuidad del ciclismo sexual de la hembra, en actividad sexual, es esencial la regresión, tanto funcional como morfológica, del Cuerpo Lúteo, formado a consecuencia de la dehiscencia folicular, adquiriendo tal regresión una im-

\* Los fondos necesarios para la realización de este trabajo han sido proporcionados por el Plan de Formación de Personal Investigador, del cual es becario el autor.

portancia semejante a la de la propia ovulación, al objeto de permitir la reanudación de dicho ciclo, fundamento de la función reproductora, como así mismo es esencial, en la mayoría de las hembras, que tal regresión no se produzca en el caso de que haya existido fecundación, dada la importancia que el Cuerpo Lúteo posee durante la gestación, en toda su extensión o en parte de la misma.

Esta regresión a que aludíamos se produce en forma natural en un momento determinado dentro de la cronología del ciclo variable según la especie considerada.

Lo que hasta fechas muy recientes se ignoraba era la causa determinante de este hecho tan concreto y esencial que es la regresión del Cuerpo Lúteo.

En un principio las hipótesis se dividieron entre la creencia de que el Cuerpo Lúteo, una vez formado, tenía una duración prefijada y dependiente del envejecimiento de su estructura, al margen de cualquier factor ajeno al propio Cuerpo Lúteo, y la de aquellas opiniones acerca de que su declinación primero funcional y morfológica más tarde, se producía bajo la acción de factores extra-luteales que determinarían en un momento dado su regresión, denominando a tales Factores o Eventos Factores. Efectos o Acciones Luteolíticas.

Recientes estudios han dado la razón a estos últimos, habiéndose llegado a establecer que tal Factor, o Factores, Luteolíticos tienen su origen en el Utero, por lo que se les conoce como Luteolisina Uterina, a la que se identifica, en la mayoría de las hembras de los mamíferos, con una Prostaglandina; la PGF<sub>2a</sub>.

En la actualidad los estudios sobre tal Factor se enfocan hacia la confirmación de su esencialidad en todas las especies y a dilucidar cuáles son los mecanismos a través de los cuales actúa.

Estudiando la acción del Factor Luteolítico Uterino, llama poderosamente la atención el que su inhibición, su eliminación o, simplemente, su carencia, determine alteraciones de la Fisiología Ovárica muy semejantes, si no idénticas, a las producidas por la deficiencia de yodo.

Ante este hecho hemos orientado nuestra investigación hacia la comprobación de la posible misión del yodo en los mecanismos luteolítico y ovulatorio y las relaciones que guarda con las secreciones internas involucradas, de una u otra forma, en el mismo.

## 2. REVISION BIBLIOGRAFICA

### 2.1. FISIOLOGÍA DE LA OVULACIÓN.

El fenómeno central del ciclo reproductor femenino es la ovulación, hecho que se da cíclicamente, en los animales de ovulación espontánea, salvo durante la gestación o la pseudogestación, en las especies que la presentan, a lo largo de toda la vida reproductora activa.

En estos animales de ovulación espontánea la actividad cíclica ovárica precisa, al menos, de dos gonadotrofinas: FSH y LH, liberadas en una determinada proporción y cronología, reguladas por los Factores Liberadores Hipotalámicos que controlan, a nivel hipofisiario, las secreciones gonadotropas, siendo a su vez, activados o inhibidos por varios factores, entre los que descuellan los esteroides ováricos.<sup>44</sup>

Junto a estas hembras de ovulación espontánea —cíclicas— existen otras especies en las que, y como forma adaptativa a su medio natural, la ovulación se produce como consecuencia de la estimulación del cuello uterino, lo cual, en las condiciones naturales, se produce por el pene durante la cópula. Son las hembras de ovulación inducida, a las que pertenecen la gata, la musaraña, la hurona, la marta y la coneja.

En ambos grupos la dehiscencia folicular, a la vista de los conocimientos actuales, parece ser debida a la acción de la LH, pero mientras en las hembras de ovulación espontánea la descarga de LH es cíclica y resultado de un mecanismo internoneuroendocrino, en las hembras de ovulación inducida tal descarga de LH sólo ocurre ante el coito u otros estímulos semejantes, no presentando, por tanto, ciclos estrales comparables a los existentes en los animales de ovulación espontánea.

Los animales de ovulación inducida teóricamente son receptivas, sexualmente, en cualquier momento antes de la cópula. La realidad difiere ligeramente: En la coneja se observa un periodo de receptividad sexual de 2-3 días, seguido de un periodo de anestro de igual duración. No se ha estudiado con detalle la endocrinología de estos ciclos abreviados, pero parece ser que la alternancia de los estros y anestros se corresponde con los períodos de crecimiento y atresia de los folículos. Los estrógenos segregados durante el crecimiento folicular inducen los estados de receptividad sexual, pero al aumentar sus niveles en sangre, llega un momento que inhiben la secreción de gonadotrofinas hipofisiarias. Al disminuir la cantidad de gonadotrofinas se produce la atresia folicular y comienzan los períodos de anestro. Con la atresia folicular desciende el nivel de estrógenos y, en consecuencia, se va incrementando el nivel de gonadotrofinas en sangre, un nuevo conjunto de folículos inicia entonces su desarrollo y sobreviene otro periodo de receptividad sexual.<sup>44</sup>

En la coneja la ovulación se produce a las 10-13 horas tras el coito o estímulos equivalentes, como: inyección de HCG, LH, sales de Cu o de Cd, estimulación eléctrica craneana o de la región lumbar de la médula, orgasmo por contacto con otras hembras, etc.

El método experimental más usual y seguro es la administración de HCG, existiendo una correlación positiva entre el número de hembras ovuladas y sus pesos corporales, dentro de una variedad racial determinada.<sup>41</sup>

### 2.2. FISIOLOGÍA DEL CUERPO LÚTEO.

En los vertebrados los ciclos reproductivos de todos los orígenes, hasta donde sabemos, parecen estar regulados por los mismos factores endocrinos, en los que las diferencias son secundarias pero no de función. En esencia, la hipófisis secreta FSH y LH que determinan producción de estrógenos por los ovarios, entre los que el 17-B-estradiol y la estrona, invariablemente, están presentes. También en muchos de los vertebrados se ha detectado la LTH o la Prolactina hipofisiaria, siendo también omnipresente la Progesterona. Esta situación endocrina es común para todos los ovíparos, correspondiéndose con la fase folicular y ovulación del ciclo estral de los mamíferos.

A los mamíferos los separa del resto de los vertebrados la innovación que supone la fase luteal del ciclo. De acuerdo con la información de que disponemos debe admitirse que la formación de un Cuerpo Lúteo (CL), tras la ovulación, bajo los estímulos de la LH, y su capacidad de producir Progesterona, en respuesta a posibles factores luteotróficos, son características de los mamíferos, lo mismo que lo es el pelo o la existencia de glándulas mamarias. Es decir que la función luteíca, en el sentido de que el CL es una estructura especializada en la secreción de Progesterona, se encuentra sólo en los mamíferos, debiendo desecharse, de entrada, que la vida de los CL esté prefijada, puesto que tanto la gestación como la histerectomía, entre otras causas, la prolongan.

La principal función que juega el CL en las hembras no gestantes es el control de la duración de la fase progestacional del ciclo sexual. La glándula, formada en el lugar ocupado por el folículo, hasta su dehiscencia, bajo la influencia de posibles factores luteotróficos, se mantiene activa durante un periodo de tiempo variable, desde unos pocos días a las dos semanas, en dependencia de la especie animal considerada. En el caso de existir gestación la actividad secretora luteal se alarga pudiendo abarcar un periodo de tiempo sensiblemente igual al de la propia gestación.

Durante toda la pasada década y en los años transcurridos de la presente, se ha asistido a un inusitado interés por investigar los mecanismos de formación, mantenimiento y regresión del CL. La posibilidad de disponer de nuevas y más precisas técnicas ha sido el factor en parte responsable, si no el más importante, que ha permitido la utilización no ya de las especies clásicas laboratoriales sino de vacas, ovejas, cerdas e, incluso, mujeres, como sujetos experimentales en esta línea de investigación. El uso de estos sujetos ha permitido esclarecer, en un grado mucho mayor del que era presumible esperar, la diversidad existente en el fisiología luteíco, así como la de los mecanismos que controlan estos fenómenos reproductivos, siendo éste el mayor acicate para el renovado interés en afrontar los problemas de la fisiología luteíca.

Para las especies corrientes de laboratorio (:cobaya, hamster, rata, ratona y coneja), existe una larga tradición de estudios, comenzados hacia los años veinte de esta centuria. En efecto, hoy disponemos de una ingente y, en ocasiones, contradictoria, cantidad de información que en muchas ocasiones dificulta la clara comprensión de los fenómenos implicados en la fisiología del CL.<sup>6, 7, 8, 9, 10, 15, 22, 43, 56, 80, 93, 118, 122, 137, 144</sup>

Aun circunscribiéndonos a las cinco especies laboratoriales señaladas, existen netas diferencias en las condiciones bajo las cuales se forman y mantienen los CL.<sup>42</sup>

En el hamster, rata y ratona, se presentan ciclos estrales de 4 a 6 días de duración, con formación espontánea de los CL tras cada ovulación. Los CL formados, o bien no suponen, en absoluto, fuentes de Progesterona<sup>56</sup> o, como parece más probable, segregan muy bajos niveles de ésta y durante un periodo de tiempo inferior al de la duración de la vida del CL.

En el caso del cobaya los ciclos tienen una duración aproximada de 16 días, siendo la ovulación y subsecuente formación de los CL espontánea, manteniéndose los signos de actividad funcional e histológica de tales CL a lo largo de 12-13 días.

Frente a estas especies la coneja presenta una diferencia fundamental que condiciona su fisiología de la reproducción ya que se trata de una especie de ovulación inducida, lo que la hace especialmente indicada para el estudio de la función del CL, al poderse determinar su formación.

#### 2.2.A. Formación del CL de pseudogestación (PsG) y gestación (G).

El término pseudogestación implica una situación similar a la que se da durante el periodo de Gestación. Indica la fase luteal activa de los ciclos infériles en las especies que ovulan en respuesta al coito o en las especies con función luteíca inducida. La coneja y la visona son claros ejemplos de ovuladoras reflejas que presentan PsG, en caso de coitos infériles.

Los cambios en la secreción de progestinas, asociados con la ovulación se reflejan en la movilización masiva de colesterol libre y esterificado a partir del intersticio. Hacia el día 6.<sup>o</sup> de la PsG los CL de la coneja están plenamente formados y permanecen bien vascularizados hasta el día 15.<sup>o</sup><sup>63</sup> manifestándose a partir de entonces los signos de degeneración. Por el contrario, en la coneja gestante, el peso de los CL aumenta progresivamente hasta el día 28<sup>o</sup> de G<sup>106</sup>. Tras el parto de estos CL de G disminuyen gradualmente de tamaño, acumulándose lipoides, considerándose tal acúmulo como signo de afuncionalidad.<sup>59</sup>

Si uno de los cuernos uterinos se inutiliza, ligando la unión útero-tubal antes del coito, la manifestación progestacional provocada por la Progesterona se manifiesta en este cuerno estéril hasta el día 18<sup>o</sup> de PsG, debiéndose su desaparición no tanto a la disminución de los niveles de Progesterona como al aumento del de los Estrógenos.<sup>19</sup>

#### 2.2.B. Cuerpo luteo en lactación.

En la coneja normalmente no se producen ovulaciones post-parto, pero pueden ser inducidas mediante el coito en los días 1.<sup>o</sup> a 4.<sup>o</sup> de lactación, no siendo factible lograrlo en los días 8.<sup>o</sup> al 12.<sup>o</sup> en las conejas con camadas numerosas.

En el primer caso los blastocitos comienzan a desarrollarse normalmente, pero más tarde sufren reabsorción, hecho que se encuentra asociado por la regresión de los CL de lactación. Sin embargo, si se trata de una camada poco numerosa (1-2 gazapos) sólo ocasionalmente se evita la gestación,<sup>59</sup> de donde se ha deducido que son los estímulos de succión, en proporción

inversa al tamaño de la camada, los que determinan el mantenimiento de la funcionalidad de los CL.

#### 2.2.C. Origen celular del cuerpo lúteo.

Los CL pueden proceder de la granulosa, de la teca, o de ambas formaciones.

En el año 1906, LOEH<sup>81</sup> escribía: «Aunque morfológicamente la granulosa y la teca sean indistinguibles, tras la formación del CL, no puedo afirmar, con certeza, que no existan diferencias químicas e histológicas».

Los estudios de FALK<sup>45</sup> y SHORT<sup>121</sup> ha venido, mucho más tarde, a confirmar la impresión de LOEH, proporcionando una serie de pruebas que sugieren que las células tecales, en conjunción con la granulosa, son las productoras de estrógenos, mientras que las células luteales, derivadas de la granulosa, producen la Progesterona pudiéndose, en algunos mamíferos, hacer una distinción histológica entre las células luteales de origen tecal y granuloso, aun en los últimos períodos de la vida del CL.<sup>40</sup>

En el caso concreto de la coneja se acepta de forma general que el CL deriva, exclusivamente, de las células de la granulosa, desapareciendo la teca interna durante la vascularización del CL.<sup>38</sup>

#### 2.2.D. Papel de la placenta en la función luteíca.

La extirpación de la hiofisis, durante la gestación, sin importar el momento en que se produzca, conduce, en la coneja, a la interrupción de la preñez<sup>48, 114, 124</sup> a la vez que se comprueba la actividad luteotrófica de la placenta en esta especie, toda vez que su retención, tras la fetectomía, mantiene la funcionalidad del CL.<sup>71</sup>

No existen, sin embargo, pruebas claras de la secreción placentaria de progesterona en la coneja. En la coneja gestante, tras la ovariectomía, se produce un rápido retorno del contenido de progestinas plasmáticas a los niveles progestacionales,<sup>146</sup> amén de que la castración bilateral conduce, invariablemente, a la interrupción de la gestación,<sup>5</sup> todo lo cual indica que cuando menos la cantidad de Progesterona producida por la placenta, si es que se produce, debe ser inferior a la necesaria para mantener la gestación.

#### 2.2.E. Efectos de la hipofisección sobre el cuerpo lúteo.

La hipofisección de la coneja tanto al principio de la gestación como de la PsG determina la rápida atrofia de los CL.<sup>125, 143</sup> Cuatro días después de la hipofisección, que se realiza en el día 1.<sup>o</sup> de PsG, los CL se tornan avasculares, pequeños e infiltrados de tejido conectivo, siguiéndose su eliminación en la segunda fase de la gestación del aborto a las 24-48 horas.<sup>113</sup>

Si las conejas se hipofisectomizan inmediatamente después del coito y entonces se las trata con Progesterona, la gestación se mantiene durante 9-10 días antes de que ocurra la muerte fetal.<sup>115</sup> La adición de pequeñas cantidades de Estrona al mencionado tratamiento con Progesterona no consigue inhibir la reabsorción embrionaria, aun a pesar de que el endometrio sigue exhibiendo proliferación. ROBSON<sup>114, 115</sup> demostró que la respuesta progestacional se podía mantener del día 7.<sup>o</sup> al 13.<sup>o</sup> tras la hipofisección mediante la inyección diaria de 10ug de Estrona y que el tratamiento gonadotrófico mantiene la función de los CL porque estimula la producción de Estrógenos y no por acción directa sobre los CL,<sup>116</sup> afirmación confirmada por los hallazgos de KEYES-NALBANDOV,<sup>68</sup> sin que el tratamiento con Prolactina evite su atrofia,<sup>7, 110</sup> como parece conseguirlo la LH exógena, a grandes dosis.

#### 2.2.F. Actividad luteotrófica-luteolítica de las gonadotrofinas y de las hormonas gonadales.

El término GONADOTROFINA lo utilizamos en su sentido genérico para todas las sustancias que actúan estimulando la gónada, como un todo o alguna de sus partes singularizadas. Incluye, por tanto, a la FSH, LH, ICSH y LTH hipofisiarias y a La HCG, HPL y PMS placentarias. Cuando el término gonadotrofina se aplica a las hipofisiarias nos referimos generalmente a la FSH y LH, pero no excluimos, explícitamente, a la LTH.

La expresión LUTEOTROFINA la usamos así mismo en un sentido genérico y no como sinónimo de una determinada hormona placentaria o hipofisiaria, significando una sustancia que por cualquier medio estimule al CL para crecer, mantenerse y segregar Progesterona.

2.2.F.a. Luteotrofinas pituitarias.—La hipófisis segregaría una hormona, diferente de la FSH y de la LH, la Gonadotrofina III, que sería capaz de mantener la función luteíca de la rata, existiendo el suficiente número de pruebas, bien documentadas, como para afirmar que tal hormona es idéntica a la Hormona Lactogénica segregada por la hipófisis de la oveja, vaca y mujer.<sup>30</sup>

En la rata y en la ratona es en los únicos animales en los cuales parece existir una clara diferenciación entre los efectos de la LH y la LTH, admitiéndose que en el resto de los mamíferos la actividad luteotrófica se encuentra asociada con una sustancia desconocida, posiblemente con la LH, iniciándose la liberación de la actividad luteotrófica en la hipófisis en las proximidades de la ovulación, liberación que es, así mismo, suficiente para determinar la formación de los CL, en aquellas especies en que estos son de corta duración vital.

En el supuesto de que los animales quedaran gestantes se produciría la liberación de un factor luteotrófico, liberación adicional que estaría promovida por los fenómenos asociados con la implantación o por ésta misma.<sup>8</sup>

2.2.F.b. Luteotrofinas Placentarias o Endometriales.—ASTWOOD y HISAW consideraron que las hormonas placentarias poseían capacidad de actuar sobre los CL. En los primates (: mujer, macaca y chimpancé), la placenta constituye la fuente de HCG, mientras que la yegua gestante produce PMS. Ambas hormonas son luteotróficas estimándose que su función es la del mantenimiento del CL durante el crítico período de la implantación embrionaria.<sup>30</sup>

2.2.F.c. Luteolisinas. Por LUTEOLISINA entendemos cualquier sustancia que determine la regresión morfológica del CL o que provoque la no secreción de Progesterona o esteroides homólogos, o ambos hechos simultáneamente.

La regresión del CL, primero morfológica y luego funcional, y con ella el subsecuente cese en la producción de Progesterona, se puede atribuir en principio tanto a la producción de procesos luteolíticos (por existencia de factores de este tipo) como a una alteración de los procesos luteotróficos (por inhibición de la producción o liberación de los factores luteotróficos o por interferencia en los balances gonadotróficos) o por ambos hechos a la vez.<sup>117</sup>

En la coneja los CL deben estar presentes a lo largo de la gestación para sintetizar, y liberar, la Progesterona necesaria para tal gestación. Por consiguiente el papel de los CL durante la gestación es el claro. Pero los mecanismos concretos, responsables de su continuidad permanecen oscuros.

En esta especie se admite que los CL dependen de las gonadotrofinas hipofisiarias, para la síntesis de Progesterona como para su mantenimiento morfológico, ya que la hipofisección, durante la gestación, al igual que en la pseudogestación, resulta de la pérdida de los efectos progestacionales uterinos en la regresión rápida de los CL.<sup>48,124</sup>

La luteotrofina hipofisiaria podría ser la LH exógena, puesto que se ha visto que su administración, en grandes dosis, al igual que los estrógenos,<sup>68</sup> mantiene los CL funcionales, en la coneja pseudogestante hipofisectionada, mientras que la Prolactina no posee tal capacidad luteotrófica en esta especie.<sup>70</sup>

A pesar de ello la inyección de HCG o LH, exógenas, es luteolítica en la coneja intacta, a partir del día 5.<sup>o</sup> de PsG<sup>50,127,129</sup> efecto que también son capaces de antagonizar los estrógenos.<sup>128,129</sup> Así mismo, en la coneja gestante, los embriones son capaces de ejercer una cierta protección frente a los efectos luteolíticos de la LH exógena, toda vez que las conejas con un mínimo de 6 embriones presentan CL muy superiores en tamaño a las que sólo gestan 2, tras la administración de LH.<sup>130</sup>

Los resultados de otra amplia serie de trabajos experimentales sugieren una relación muy estrecha entre los estrógenos y la función luteíca de bastantes especies. En las conejas en PsG e hipofisectionadas los estrógenos mantienen los CL<sup>57,108</sup>, de la misma forma que en los animales intactos, y de acuerdo con HAMMOND y ROBSON,<sup>60</sup> los implantes de estrógenos en los CL de las conejas pseudogestantes determinan la prolongación de los mismos por encima de sus límites normales.

KILPATRICK et al<sup>69</sup> encontraron un efecto luteotrófico de la LH ovina en la coneja hipofisectionada.

sectorizada, aunque observaran regresión luteíca frente a la LH y la HCG en las intactas,<sup>127</sup> sugiriendo que esta acción resulta de la interferencia sobre los estrógenos endógenos, a través de un efecto directo sobre ovario y EVERETT<sup>44</sup> ha apuntado la posibilidad de que la actividad luteotrófica hipofisiaria sea la responsable de la producción de estrógenos ováricos que, actuando localmente, produzcan la permanencia de los CL.

### 2.3. RELACIONES ÚTERO-LUTEALES.

La discusión de los efectos del útero sobre ovario, y los mecanismos a través de los cuales se llevan a efecto, no son precisamente actuales pues ya en 1949 REYNOLDS<sup>111</sup> escribía que tales acciones estaban sometidas a controversia desde hacía 60 años.

En el pasado casi todos los trabajos experimentales, concernientes al control de las funciones ováricas y luteales, se habían orientado, primordialmente, hacia las influencias ejercidas por el SNC, gonadotrofinas hipofisiarias y esteroides gonadales, afirmándose en general que el útero no poseía ninguna capacidad de acción y/o control sobre la periodicidad ovárica de los animales no gestantes.

Y sin embargo LOEB en 1923<sup>81</sup> había observado que, en la cobaya, la histerectomía total, o casi completa, se seguía del sostenimiento de la función luteíca durante un período de tiempo que podía alcanzar los 60-80 días y que pequeñas porciones uterinas podían ejercer las mismas funciones que el útero intacto. Así mismo había constatado que la histerectomía de los animales *in* púberes no presuponía ningún tipo de interferencia sobre la maduración folicular y posterior ovulación. LOEB concluía que «NO ERA PROBABLE, EN PRINCIPIO, QUE TALES EFECTOS UTERINOS SE LIMITARAN EXCLUSIVAMENTE AL COBAYO».

Otras posteriores, y significativas, aportaciones al estudio de las relaciones útero-luteales, las constituyen los trabajos de WILTBANK y CASIDA,<sup>141</sup> sobre oveja y vaca, y los de DEMESNIL DU BUISSON,<sup>88</sup> sobre cerda, demostrando que la histerectomía prolonga la vida de los CL.

En el momento actual las funciones ováricas y luteales, tras la histerectomía total, se han investigado, al menos, en 17 especies animales diferentes, pertenecientes a 6 órdenes distintas.

CUADRO N.<sup>o</sup> 1  
Efecto de la Histerectomía sobre el estado reproductivo, en las distintas especies estudiadas. (Anderson - Melampy - 9).

Orden	Especie	Estado reproductivo		
		No cubierta	PsG	Gestación
Primates	Mujer	A (?)		
	Mona	—		
Carnívoros	Perra	—		
	Hurona	—	—	
	Gata	—		
	Tejona			
Artiodáctilos	Cerda	A		A
	Vaca	A		—
	Oveja	A		
Marsupial	Opo sum	—		
Logomorfos	Coneja	—	A	D
Roedores	Ardilla	—		
	Rata	—	A	D
	Hamster	—	A	D
	Cobaya	A		

A: Aumentada.  
—: Inalterada.  
D: Disminuida.

Para el caso concreto de la coneja, tras la histerectomía total, la vida de los CL se extiende a unos 10 días por encima de los PsG y a unos 6 menos que los de gestación.<sup>17,54,62,123</sup>

Cuando se trata de animales impúberes, tras la histerectomía, no se afecta la ovulación<sup>17,29</sup> y en caso de que la histerectomía se ejecute durante la preñez se produce la regresión rápida de los CL<sup>33,57,85</sup>, lo cual es lógico, teniendo en cuenta la función luteotrófica que juega la placenta en esta especie.<sup>71</sup>

### 2.3.1. Origen y modo de transmisión del control uterino sobre CL.

La no regresión de los CL tras la histerectomía total o durante la gestación normal prueban que la vida de tales estructuras no se encuentra prefijada y las experiencias que incluyen supresión uterina, en su totalidad o sectorialmente, demuestran que se necesita de un endometrio funcional, al menos en algunas especies, para que se produzca la regresión luteíca, pero subsiste el interrogante acerca del tipo de relación existente entre el útero y el CL.

2.3.1.a. *Conexiones Vasculares Nerviosas directas.*—Los trabajos de DU MESNIL DU BUISSON y de ANDERSON *et al*<sup>7,88</sup> han demostrado que no existe ningún tipo de conexión nerviosa entre el útero y la hipófisis que sea necesaria para asegurar la periodicidad de la función luteal. Esta demostración junto a los trabajos destinados a estudiar las funciones del tejido intersticial y folicular ovárico, tras la histerectomía y los auto-injertos de útero<sup>33,90,120,132,150</sup>, permiten afirmar que en la coneja:

I.—No existe una vía nerviosa directa, como medio de transmisión obligatoria de los estímulos luteolíticos uterinos.

II. La exclusión total de la hipótesis de que la acción de la histerectomía modifiques directamente la vascularización ovárica o que estimulase los nervios uterinos a nivel de las ligaduras efectuadas sobre el ligamento ancho.

2.3.1.b. *Hormonas gonadales y gonadotrofinas en las relaciones útero-luteales.*—Existen pocas comunicaciones que estudien las relaciones entre el útero, la hipófisis y sus gonadotrofinas, tras la histerectomía, y además en ellas las variaciones de FSH, LH o LTH, tanto en hipófisis, como en sus niveles sanguíneos, pueden interpretarse como acciones indirectas debidas a la persistencia de los CL que la histerectomía conlleva, como señalaron PARLON *et al.*<sup>98</sup>

La necesidad de que exista una hipófisis inalterada para el mantenimiento del CL ha conducido a varios autores, y especialmente a ANDERSON-MELAMPY<sup>9</sup> y DEANESLEY-PERRY<sup>38</sup> a proponer la existencia de una secreción tónica hipofisiaria de carácter luteolítico, gobernada por el útero, de tal forma que la histerectomía bloqueara este mecanismo sistémico. Puesto que nada, en principio, permitía negar la existencia de un mecanismo uterino directo que controlase no ya la secreción sino la utilización de las secreciones gonadotropas hipofisiarias DU MESNIL DU BUISSON<sup>88</sup> proponía dos posibles vías para la producción de la luteolisis:

I. O bien la LH sola, o junto a la LTH, se transformaba o destruía en el útero sin llegar a ovario y no ejercía por lo tanto su efecto luteotrófico.

II. O el útero producía una sustancia luteolítica, a la que llamaba Luteolisina Uterina, que actuaría a nivel del CL evitando localmente la acción luteotrófica y/o actuando directamente sobre las propias células luteales.

Como hemos venido viendo la regresión del CL se retraza por la histerectomía en la cobaña, cerda, vaca y oveja. Después de la eliminación uterina la regresión luteíca y el desarrollo folicular no varían en el opossum, ardilla, ratona, rata, hamster, coneja, perra, hurona, gata y mona. En la mujer la histerectomía puede prolongar la vida funcional de los CL, como también se da en la ratona, rata, hamster y coneja pseudogestantes mientras que las investigaciones que implican histerectomía parcial indican que se requiere una cierta cantidad de tejido uterino para iniciar la regresión luteal.

En las especies que poseen la persistencia luteal tras la histerectomía tanto el útero, como los auto-injertos del mismo, parecen producir un factor(s) responsable de la iniciación de la regresión del CL: Factor luteolítico uterino o luteolisina uterina, que actuaría de forma tanto local como sistémica, siendo transportado por sangre o linfa y que puede difundirse a través de los tejidos extravasculares hasta su lugar de acción.

Por todo ello, hasta recientemente, se concluía que: el útero juega un papel activo en el control de la función luteal a través de la iniciación de la luteolisis durante los últimos estadios del ciclo estral, entendiendo por luteolisis los cambios que se asocian con la terminación de la actividad secretora del CL y su conversión en Corpus Albicans.

Los mecanismos por los cuales la Histerectomía prolongaba la función del CL permanecían desconocidos, atribuyéndose a una acción directa sobre CL o indirectamente a través de hipotálamo modificando la función pituitaria, habiendo propuesto EVERETT<sup>44</sup> las siguientes teorías para explicarlo:

— La existencia de un factor(s) luteolítico hipofisiario que sería invalidado por los factores luteotróficos, formados por la FSH y LH y tal vez alguna otra sustancia desconocida.

— La existencia de una Luteolisina Uterina,<sup>27</sup> que fuera la responsable de la lisis periódica de los CL, transportada por vía sanguínea o linfática, actuando no sólo localmente, sino también sistémicamente, que al ser eliminada por la histerectomía explicaría la persistencia del CL que entonces se registra.

### 2.4. FACTORES IMPLICADOS EN LA OVULACIÓN Y LUTEOLISIS.

#### 2.4.1. Prostaglandinas.

Como hemos venido viendo desde que se comprobó la persistencia de los CL tras la histerectomía y su regresión tanto al realizar auto-injertos, tras la ablación del útero, como al inyectar homogeneizados endometriales,<sup>143</sup> se venía sospechando la existencia de un Factor Luteolítico Uterino que estaría implicado fisiológicamente en la regresión regular de los CL de los mamíferos que poseen ciclos estrales o que presentan PsG, habiéndose afirmado su existencia en múltiples especies.<sup>104</sup>

A pesar de que su aislamiento se ha evidenciado como especialmente difícil en el momento actual se asiste a la tendencia generalizada de identificar tal factor luteolítico uterino con la PROSTAGLANDINA F<sub>2a</sub><sup>1,2,3,23,104</sup>.

2.4.1.1. Bioquímica de las Prostaglandinas (PG). Las PGs, a las cuales pertenece la PGF<sub>2a</sub>, son ácidos carboxílicos, de 20 átomos de C, con un esqueleto semejante al de un hipotético compuesto matriz denominado ácido prostanoico, constituido por un anillo o cadena cerrada pentacarbonada y dos cadenas laterales alifáticas. Esta estructura es común para todas las PGs naturales, variando entre ellas por el distinto grado de saturación y las distintas sustituciones introducidas en el anillo y cadenas laterales. Cuando las diferencias afectan al anillo se distinguen 4 grupos de PGs, denominadas: A, B, E, y F. Dentro de estos grupos y atendiendo a los dobles enlaces se reconocen otros subgrupos numerados 1, 2 y 3.

Para el caso de la PGF<sub>2a</sub> su procedencia sería la esquematizada en el Cuadro n.<sup>o</sup> 2.

Dado que, bajo condiciones fisiológicas, las PGs están presentes en la mayoría de los líquidos y tejidos corporales en concentraciones de 10<sup>-9</sup> a 10<sup>-7</sup> M, en principio resultó extraordinariamente difícil precisar sus lugares de formación. Hoy día sin embargo gracias a la combinación de técnicas analíticas del tipo de cromatografía y bioensayos se han encontrado niveles protaglandínicos medibles en los tejidos que se reseñan en el Cuadro n.<sup>o</sup> 3.

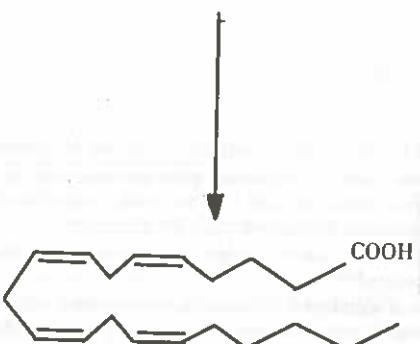
De todos los lugares orgánicos señalados como productores de PGs es el líquido seminal, y en todos los mamíferos, quien los contiene en mayor variedad y concentración.

El que no se hayan encontrado depósito de PGs en el organismo de las distintas especies estudiadas, junto al hecho, de que su existencia sea muy efímera, hace suponer que estas sustancias se elaboran e inactivan dentro de la misma célula: Su biosíntesis se iniciaría intracelularmente con la hidrólisis de los fosfolípidos grasos esenciales insaturados, rápidamente convertidos en PGs por medio de un sistema Prostaglandin-sintetasa (PG-S), de localización microsomal, pareciendo lo más probable que actúen cerca de su lugar de producción, como, por ejemplo sobre algún receptor situado en alguna de las fracciones o partículas subcelulares, del tipo del sistema Prostaglandin-deshidrogenasa (PG-DH), presente en el citosol y siendo eliminadas de la célula en forma de metabolitos deshidrogenados, como se recoge en el Cuadro número 4.

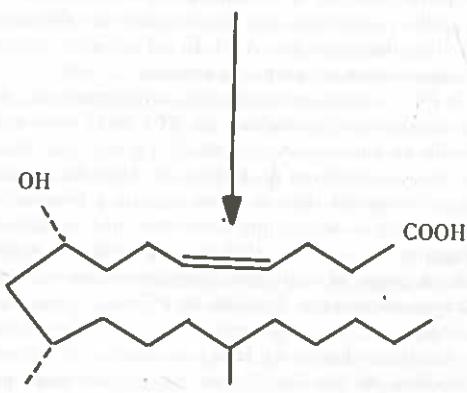
CUADRO N.º 2  
Procedencia química de la PGF<sub>2a</sub>



Acido Prostanoico



ACIDO 5, 8, 11, 14, Tetraenoico (Eicosatetraenoico)



PROSTAGLANDINA F<sub>2a</sub>

Acido 9a-11a-15a-trihidroxi, 5 cis, 13 trans-prostadienoico.

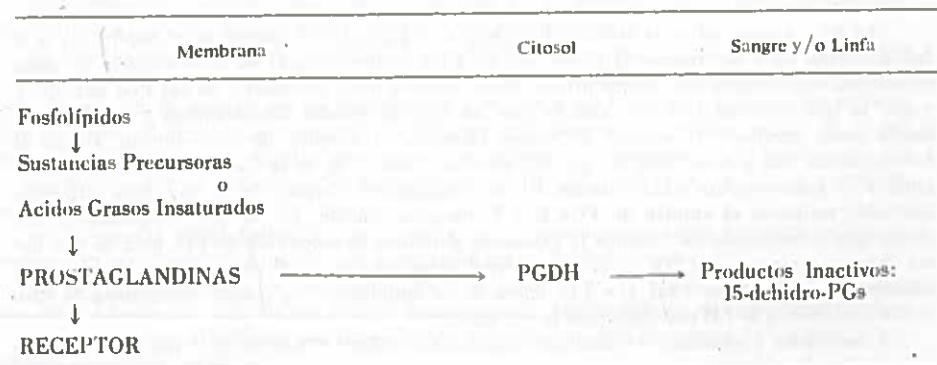
CUADRO N.º 3  
Tejidos con actividad Prostaglandinica y tipo de PGs identificadas en cada uno de ellos, según especie. Tomado de MOGISSHI-MURRAT, con modificaciones personales.

Tejido	Especie	TIPO DE PROSTAGLANDINA						
		A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	B <sub>1</sub>	E <sub>1</sub>	E <sub>2</sub>	E <sub>3</sub>	F <sub>1a</sub>
Liq. Menstrual	M							
Liq. Parto	M							
Liq. Amniótico	M							
Endometrio	M							
Cordón umbilical	M							
Decidua	M							
Tiroides	H							
Médula Adrenal	H							
Pulmón	Cr-H-Cy-Cd							
Liq. Seminal	H-C-Cy-Cr-Cd	—						
Vesícula Seminal	Cr							
SNC	C							
Riñón	Cy							

M: Mujer  
H: Humano  
C: Conejo.  
Cy: Cobayo.  
Cr: Carnero.  
Cd: Cerdo.

CUADRO N.º 4

Esquema de la formación e inactivación intracelular de las prostaglandinas, de acuerdo con ANGGARD Y SAMUELSSON<sup>11</sup>



La dinámica del metabolismo y distribución de la PGs se ha estudiado en la rata, coneja, cobaya, ratón y ser humano, usando compuestos marcados con radioisótopos. Estos estudios han demostrado que las PGs desaparecen rápidamente del torrente circulatorio, apareciendo la actividad preferentemente en orina (50%) y en heces (10-20%). Después de su administración se observa que la concentración de PGs se eleva por encima de la del plasma en riñón, hígado, pulmón, glándulas de excreción interna y miometro, debiéndose remarcar la alta capacidad extractiva del pulmón, que capta aproximadamente el 90% del contenido plasmático de PGs en un sólo paso por el mismo, poseyendo también el hígado una gran capacidad para extraer y metabolizar las PGs circulantes.<sup>97</sup>

2.4.1.2. PGF<sub>2a</sub>: Papel en la ovulación.—A la vista de la información de que se dispone acerca de la acción de las PGs, cabría afirmar que su campo de aplicación terapéutica y fisiológica aparece como prácticamente ilimitado. Desde nuestro particular punto de vista son especialmente interesantes sus implicaciones en el campo de la Reproducción, el terreno mejor conocido en lo que respecta a la potencial aplicación de las PGs, a las que se ha estudiado como inductoras del aborto terapéutico, del parto, como agentes luteolíticos y como agentes implicados en la implantación embrionaria y en la ovulación. En relación con el contenido de este trabajo resulta particularmente interesante la capacidad ovulatoria y luteolítica de la PGF<sub>2a</sub>, ya investigada esta última en este Departamento en anteriores ocasiones.<sup>1,2,3</sup>

A favor de su intervención en la ovulación están los altos niveles de PGF que se detectan en el líquido folicular en las proximidades de la ovulación<sup>78</sup> y el papel estimulante que poseen sobre la secreción de LH hipofisiaria<sup>98,136</sup>, pareciendo, además, que juegan un papel directo en la rotura folicular,<sup>21</sup> estando gobernada por los estrógenos la elevación en su síntesis y/o secreción que se registran durante la ovulación.<sup>28</sup>

2.4.1.3. PGF<sub>2a</sub> como Factor Luteolítico Uterino. Para la acción luteolítica de la PGF<sub>2a</sub> se han propuesto los siguientes mecanismos:

- Actuación directa sobre el CL y/o tejido intersticial, provocando así una disminución sostenida de la Progesterona periférica<sup>102,107,126</sup>.
- Actuación sobre la hipófisis anterior, desencadenando la descarga de agentes luteolíticos<sup>28,73,74,75,96,136</sup>.
- Provocando vasoconstricción ovárica<sup>36,102,103</sup>.
- Interfiriendo la acción de los factores luteotróficos sobre el CL.<sup>20</sup>

Cualquiera de estos mecanismos propuestos sería válido para explicar la acción luteolítica de la PGF<sub>2a</sub>, acción luteolítica que conduciría a un nuevo ciclo estral en las hembras cíclicas o pseudogestantes o para explicar el efecto antifertilidad que manifiesta sobre las gestantes.

2.4.1.4. Inhibidores de la acción de las PGs. Los primeros trabajos acerca de la posibilidad de inhibir la síntesis o liberación de las PGs mediante fármacos del tipo de la Aspirina se deben a FERREIRA, MONCADA y VANE<sup>46</sup>, SMITH y WILLIS<sup>125</sup> y VANE,<sup>135</sup> quienes encontraron que tanto la Aspirina como la Indometacina, y ésta en mayor grado, inhiben la síntesis de las PGs, siendo ambas drogas de efectos a largo plazo, disminuyendo los contenidos de PGs en el plasma seminal del hombre<sup>35</sup> y en la rata inhiben la ovulación<sup>58,96</sup> alargan la PG<sup>95</sup> y retrasan el parto<sup>4,32</sup>.

2.4.1.4.A. Acción sobre la Ovulación.—ORCZYK y BERHMAN<sup>96</sup> usaron a la Aspirina y a la Indometacina para determinar el papel que las PGs pudieran jugar en la secreción de gonadotrofinas, encontrando que ambas drogas disminuyen el nivel plasmático de las PGs del tipo F y que la Indometacina lo hacía también con las concentraciones hipotalámicas e hipofisiarias, dando como resultado el empleo de ambos fármacos el bloqueo de la ovulación, siendo la Indometacina más potente toda vez que era efectiva a sólo 1/30 de la dosis de Aspirina. Cuando junto a la Indometacina administraban LH se mantenía el bloqueo de la ovulación sólo antagonizable mediante el empleo de PGs E y F simultáneamente, por lo que estos autores concluyeron que la Indometacina bloquea la ovulación al inhibir la secreción de LH, bien de una forma directa o porque las PGs jueguen un papel determinante en el crecimiento y maduración folicular, a través de la FSH y/o LH, como se ha apuntado,<sup>105</sup> o porque determinen la liberación hipofisiaria de LH necesaria para la ovulación.<sup>96</sup>

A resultados y conclusiones similares llegan ARMSTRONG y GRINWICH,<sup>16</sup> quienes mediante la Indometacina bloquean la ovulación en ratas inmaduras, tratadas con PMS, sin que el trata-

miento con LH consiguiera invalidar los efectos bloqueantes de la Indometacina. En dependencia del momento de la administración de LH, con respecto a la Indometacina, también se conseguía bloquear la luteinización folicular y la esteroidogénesis inducidas por la LH, de lo que concluían que la Indometacina actúa sobre el eje hipotálamo-hipófisis, inhibiendo la secreción de LH, pero sin evitar por completo la acción de la LH sobre el ovario.

Intentando esclarecer lo expuesto, BERHMAN, ORCZYK y GREEP<sup>21</sup> programaron una experiencia para determinar a qué nivel bloquean, la Aspirina y la Indometacina, la ovulación, utilizando LH y Gn-RH (hormona liberadora de Gonadotrofinas, sintética), revelándose ambas hormonas adecuadas para eliminar los efectos bloqueantes de la Aspirina. Por el contrario el bloqueo de la ovulación mediante Indometacina no se invalida con ninguna de ellas. Tanto la Aspirina como la Indometacina determinan disminución de los niveles de PGs en hipotálamo e hipófisis, estimando tales autores que los inhibidores de las PGs usados actúan a distintos niveles, de tal forma que la Aspirina actuaría a nivel hipotalámico, mientras que la Indometacina lo hace a nivel exclusivamente ovárico, interfiriendo con la rotura del folículo y liberación del óvulo, hipótesis ésta compartida por TSAFIRI et al.,<sup>134</sup> quienes además estiman que las PGs, y más concretamente la E<sub>2</sub>, anula esta acción de la Indometacina aumentando simultáneamente la liberación central de LH.

2.4.1.4.B. Acción de los inhibidores de las PGs sobre CL. En cobayas a las que se les administró oralmente Indometacina no se detectó ningún efecto significativo sobre la duración de sus ciclos estrales. Pero cuando tal Indometacina se daba en combinación con Monobenzoato de Estradiol se observó un aumento en la duración de los ciclos hasta prácticamente el doble de la normal, sin que el estrógeno, por si sólo, lo consiguiera.<sup>84</sup>

Al efectuar implantaciones en el lumen de ambos cuernos uterinos con Indometacina se obtuvieron alargamientos de los ciclos hasta duraciones equiparables a las que la histerectomía determina.<sup>84</sup>

Estos últimos resultados son consecuentes con la hipótesis de que una PG es la que produce la luteolisis al llegar el fin del ciclo estral en el cobaya y que los implantes de Indometacina alargan el ciclo sexual por inhibir localmente la síntesis de tal PG.<sup>108</sup>

Además, las experiencias de WALTMAN et al.<sup>138,139</sup> demuestran que tanto la Aspirina como la Indometacina, y ésta en mayor grado, son capaces de retrasar el aborto (inducido en el segundo trimestre de gestación) en la mujer y el parto (con gestaciones a término) en la rata, por inhibición en ambos casos de la producción de PGs (PGF<sub>2a</sub>).<sup>4,32,133</sup>

## 2.4.II. PAPEL DEL YODO EN LA REPRODUCCIÓN.

La serie de fenómenos que comporta la función reproductora pueden verse ampliamente afectados por los desequilibrios hormonales, tanto por defecto como por exceso, así como por la pérdida o malformación de alguno de los órganos endocrinos, o por la administración de hormonas exógenas, siendo particularmente interesantes, para nuestros propósitos, los efectos adversos que sobre la Reproducción provocan las alteraciones tiroideas.

Las hormonas tiroideas probablemente influyen en la Reproducción a nivel celular existiendo pruebas de su implicación en las relaciones hipófisis-gónadas<sup>49,70,84</sup>.

El método más usado para el estudio del papel de las hormonas tiroideas en Reproducción se basa en la tiroidectomía quirúrgica, seguida de las terapéuticas sustitutivas. No obstante el hecho de que, en la mayoría de los mamíferos y aves exista tejido tiroideo accesorio en el timo, hace imposible el que pueda conseguirse la tiroidectomía funcional completa después de la primera semana de vida. Por ello las técnicas que se prefieren actualmente son el empleo del Yodo radioactivo, que es captado selectivamente por el tiroides destruyéndose éste por radioactividad, y la administración de bociógenos.

En apoyo del papel fisiológico del tiroides en la reproducción están los cambios que se producen en su estructura en reacción con la actividad sexual del individuo:

En la pubertad el tiroides actúa como glándula feminizante, estimulando la pubertad femenina, de tal forma que durante tal período en la mujer, y mucho más en ella que en el hombre, se produce un hipertiroidismo pasajero,<sup>24</sup> caracterizado por proliferaciones foliculares acompañadas de reabsorción coloidal.

También durante la primera parte del ciclo estral se produce hipertiroidismo transitorio, especialmente en la mujer, y ratona, durante el proestro, y en la oveja y rata, durante el estro, con aumento de la producción de iodoproteína posiblemente en el líquido folicular tiroideo y bajo el gobierno de los estrógenos y el aumento del tono neurovegetativo asociado con tales fases del estro,<sup>26</sup> siendo normal el ciclo solamente en las hembras eutiroideas, de tal forma que en las ratas sujetas a tiroidectomía sus ciclos estrales aumentan en 2,52 días y en 1,27 al someterlas a inhibición tiroidea mediante bociógenos.<sup>24</sup>

En las primeras etapas de la gestación sabemos que la tiroxina es esencial para el control de los exudados uterinos y tubáricos, para la cinética de los gametos y que participa en la nutrición de los mismos y afecta las primeras etapas de la embriogénesis. Todo ello justifica el hipertiroidismo que se registra en las primeras etapas de la gestación, de carácter compensador, y que tiene como finalidad subvenir las cantidades de hormona necesarias para el desenvolvimiento fetal, como se prueba ante el hecho de que en casos de hipotiroidismo durante la gestación se produzcan muertes fetales y abortos.<sup>24</sup> Tal hipertiroidismo gravídico se presenta de forma muy acusada en la mujer y en menor grado en la gata, coneja, cerda y yegua.<sup>24,100</sup> En los rumiantes la reacción es menos intensa, para ser neutralizada y superada por el CL y la placenta que conducen a una disminución del tono tiroideo traducido en el estado anabolizante típico de la gestación.<sup>100</sup>

PÉREZ y PÉREZ,<sup>100</sup> señala que la reacción hipertiroida postmenopáusica es notable en la yegua, existiendo tal reacción en todas las hembras domésticas, estando muy relacionada con la tipología del animal, de tal forma que en la vaca con gran producción láctea el hipertiroidismo de la menopausia es el determinante de la ninfomanía que con frecuencia acusan estas hembras.

En la mujer el cuadro de ciertos hipertiroidismos se atribuye a una reacción hipofisiaria con aumento de la TSH paralelo al de la FSH.<sup>24</sup>

Tras la castración se advierte una disminución de la función tiroidea, provocándose un proceso anabolizante, probablemente por la pérdida en la producción de estrógenos, hormonas que actúan como estimulantes de la función tiroidea.<sup>100</sup>

Parece que la acción de la tiroxina sobre el ovario se encuentra en dependencia de la dosis, de tal forma que las bajas actúan como estimulantes y las altas como inhibidoras. En cualquier caso la tiroidectomía provoca la anulación ovárica con atresia folicular que en el caso de utilizar I<sup>131</sup> o inhibidores tiroideos alcanza hasta la degeneración tecal y de la granulosa.<sup>142</sup>

El hipertiroidismo, en cambio, y aunque siempre conduzca, en definitiva, a la anulación sexual, provoca alteraciones diferentes de acuerdo con la especie animal considerada. Por ejemplo, en la rata, provoca un aumento de sensibilidad a las gonadotrofinas, mientras que en el caso de la rata se trata de una disminución de tal sensibilidad.<sup>94</sup> Sin embargo en el ganado bovino la tiroidectomía no disminuye ni la espematogénesis ni la capacidad fecundante, aunque si la libido en el macho, ni se impiden las ovulaciones regulares, aunque con celos silenciosos, ni los óvulos su capacidad para ser fecundados en la hembra, amén de que en el cruce entre animales tiroidectomizados se obtienen fecundaciones normales.<sup>101</sup>

A la vista de todos estos hechos parece pues evidente la interrelación tiroides-gonadotrofinas, tal vez porque las hormonas tiroideas regulen el eje hipófisis-gónadas, estableciendo el equilibrio FSH-LH o regulando su ritmo de secrección.<sup>49,70</sup>

El hipotiroidismo experimental se acompaña de un aumento del nivel de gonadotrofinas circulantes, aumento que reviste, probablemente, un carácter compensador, estimulante del ovario al faltar la colaboración tiroidea, del mismo tipo que el que se da en la castración, puesto que MEYER<sup>49</sup> encontró un aumento de tiroxina tras la castración que tendría el mismo carácter compensador.

En la clínica se confirma que el hipotiroidismo se acompaña de una incapacidad de la maduración folicular necesitándose la hormona tiroidea para que se produzca la respuesta gonadal frente a las gonadotrofinas hipofisiarias, habiendo establecido VAES (citado por PÉREZ y PÉREZ<sup>100</sup>) que la tiroxina aumenta la respuesta a la gonadotrofina sérica, actuando como factor sinérgico de la FSH hipofisiaria.

En el caso concreto de la coneja el hipotiroidismo se refleja en el bloqueo de la ovulación y en el rechazo del coito, estimándose que las hormonas tiroideas ejercen un mecanismo feed-back sobre los factores liberadores hipotalámicos necesarios para la ovulación.<sup>51</sup>

En definitiva la función principal de la glándula tiroidea consiste en fijar Yodo y fijarlo a la tiroxina para formar la hormona tiroidea, estando el proceso bajo, el control de la TSH.<sup>86</sup>

Los efectos del I como tal sobre la reproducción son sobradamente conocidos<sup>63,91,109,152</sup>, así como el hecho de que posea una importancia definitiva en la terapéutica de los quistes foliculares provocados por el hipotiroidismo en la vaca. Así mismo sabemos que la administración de bociógenos en la rata determina quistes foliculares<sup>119</sup> y que el tratamiento con IK conduzca a su rápida luteinización, quizás porque el I aumenta la acción sobre ovarios de la LH<sup>119</sup>, opinando YATVIN<sup>145,146,147</sup> que el ovario necesita fijar I para que la LH determine la ovulación.

**2.4.II.A. Depresores Tiroideos.** Los antitiroideos son fármacos que obstaculizan el metabolismo basal por alteración de la síntesis, liberación o acción periférica de la hormona tiroidea.

Las drogas antitiroideas se han utilizado, en Veterinaria, en los animales productores de carne para aumentar el ritmo de ganancia de peso, especialmente para mejorar el acabado mediante la estimulación de los depósitos de grasa.

Son de dos tipos:

I. Tiocianatos.—Que inhiben la captación de Yoduro. En su uso se han revelado como poco activos y muy tóxicos, por lo que su utilización se ha desecharado.<sup>67</sup>

II. Tioúreas.—Que actúan como inhibidores de la síntesis de tiroxina no impidiendo la captación del I por el tiroides, sino bloqueando las reacciones que necesitan I libre. Ante su administración la tiroxina preformada sigue secretándose, pero tal secreción va disminuyendo por agotamiento del I orgánico almacenado.<sup>55</sup>

ASTWOOD,<sup>18</sup> en un estudio que abarcó 106 compuestos, llegó a la conclusión de que los derivados de la tioureas son los compuestos bociógenos más potentes, especialmente cuando el radical tiourileno forma parte de un anillo heterocíclico, como la pirimidina, circunstancias que concurren en el tiouracilo. Este compuesto no obstante resulta bastante tóxico, por lo que ha sido reemplazado por derivados, más potentes y menos tóxicos, como el Propiltiourato y, especialmente el METILTIOURACILO.

La administración del Metiltiouracilo (MTU), de forma general provoca un aumento del tiroides, con hipertrofia e hiperplaxia de epitelio, disminuyendo el coloide vesical<sup>18</sup> y con descenso del consumo de oxígeno, debiendo observarse que el MTU no bloquea la acción calorigénica de la hormona tiroidea sobre los tejidos sino que deprime la formación de la misma en la glándula, lo cual estimula la secreción de TSH hipofisiaria, produciéndose así la hiperplaxia tiroidea compensadora.

Tal mecanismo de acción se ha comprobado a través de los estudios de FRANKLIN et al<sup>52</sup> in vitro, sobre cortes de tiroides, en los que el MTU impide la formación de tiroxina y de diiodotiroxina, o los llevados a cabo en ratas intactas en las que, al administrar el MTU, si bien el I es captado por el tiroides no se transforma en I orgánico y es rápidamente excretado, por lo que el I total en tiroides disminuye, conservándose sólo el inorgánico.<sup>131</sup>

DEROBERTIS y GRASSO<sup>39</sup> han comprobado que el MTU impide la transformación de Yoduro en I libre, necesario para incorporarse a la molécula de tiroxina, por inhibir la peroxidasa tiroidea necesaria para tal transformación.

El MTU se absorbe fácilmente en tracto gastro-intestinal destruyéndose parcialmente en un 15 % en dicho tracto. Su distribución alcanza a todos los tejidos y líquidos orgánicos, incluida la secreción láctea, metabolizándose sólo parcialmente, un 60 % excretándose el resto por orina.<sup>79</sup>

Las acciones del MTU sobre la fisiología sexual femenina son variables en dependencia de la especie animal y momento de administración, dentro de una misma especie, como así mismo se diferencian de las provocadas por la tiroidectomía, según se recoge en el Cuadro N.º 5.

De tal cuadro y de todo lo expuesto en el presente apartado se deduce que el I posee una capital importancia en Reproducción, ya que su inhibición, o simplemente su carencia, determinan, como ya señalábamos, alteraciones de la función ovárica muy semejantes, si no idénticas, a las producidas ante la inhibición del Factor Luteolítico Uterino.

Este es el motivo que nos ha impulsado al estudio de la intervención del Yodo en los mecanismos luteolíticos, en la coneja, de acuerdo con la siguiente metodología.

CUADRO N.º 5

Efectos de la Tireidoctomía (T), administración de Metiltiouracilo (MTU) y hormona tiroidea (HT), sobre la reproducción, en hembras. Tomado de NALBANDOV,<sup>64</sup> con modificaciones.

Especie	Tratamiento	Ovarios	Ciclo	Gestación
Gallina	T MTU H.T.	D N N	— — —	— N Baja incuba.
Ratona	MTU H.T.	Folíc. Quist. Hipertrf. CL.	Irregular Utero Progres.	— N
Rata	T MTU H.T.	Folíc. Quist. — Atresia Folic.	Irregular Irregular Pseudogest.	— N ó abort. Reabs. fe.
Coneja	T H.T.	N Folíc. Quist.	— —	N ó Reab. f
Cobaya	T MTU H.T.	— — —	Celo silente N N	Abort. N N
Perra	T	—	N	N
Vaca	T	N	Celo silente	N
Mona	T	—	Amenorrea	—
Mujer	T	—	Amenorrea	Abortos.

D: Disminuido.

N: Normal

—: Inalterado.

### 3. MATERIAL Y METODOS

#### 3.1. PROCEDENCIA DE LOS ANIMALES.

En el presente trabajo se han utilizado un total de 640 conejas, de la raza Leonada de Borgoña, procedentes del stock del Departamento de Cirugía y Reproducción de la Facultad de Veterinaria de León.

Los animales destinados a este estudio tenían una edad de 4-5 meses, siendo sus pesos de 2.500-3.000 grs.

#### 3.2. ALIMENTACIÓN, CONDICIONES AMBIENTALES, ALOJAMIENTO.

3.2.A. *Alimentación*.—A lo largo de todo el período experimental los animales tuvieron acceso ilimitado a un granulado comercial (10 % de proteínas) y alfalfa henificada, así como al agua de bebida, que se renovaban diariamente.

3.2.B. *Condiciones ambientales*.—Las conejas destinadas a este estudio se mantuvieron a lo largo de todo él en una habitación separada del stock general,

que se mantuvo en condiciones de temperatura ( $21 \pm 5^\circ\text{C}$ ), humedad ( $65 \pm 5\%$ ) y luminosidad (12 horas luz, 12 horas oscuridad), controladas.

3.2.C. *Alojamiento*.—Los animales se mantuvieron en jaulas individuales de  $60 \times 60 \times 40$  cm., de acuerdo con los standards señalados por la USPHS<sup>12</sup> de superficie habitable mínima para estos animales.

El mantener a los animales tanto en habitación independiente del stock general, como en jaulas individuales, tenía por objeto eliminar todo tipo de estímulos homo y heterosexuales que pudieran interferir con los resultados.

#### 3.3. DETERMINACIÓN DE LA OVULACIÓN Y PSEUDOGESTACIÓN (PsG).

En todos los animales se indujo la ovulación y subsecuente PsG mediante la inyección endovenosa de:

— 250 UI de HCG (Veterin-Corion, Labs. Andreu, marca registrada).

— 50 ug de LH (Labs Armour-Baldwin).

considerando, en ambos casos, como día 1.º de PsG el de tal inyección.

La ovulación de los animales se comprobaba en el día 3.º de PsG mediante la parotomía por vía lumbar, según la técnica de CLAUBERG,<sup>34</sup> visualizando los ovarios y registrando el número de ovulaciones producidas en cada ovario, por separado, destinando para el trabajo solamente a aquellos animales en los que se hubiera producido ovulación bilateral. Tras la laparotomía todos los animales se trataron con 150.000 UI de Penicilina potásica, por vía intramuscular.

#### 3.4. PROLONGACIÓN DE LA PsG INDUCIDA.

3.4.A. *Histerectomía*.—La utilización de la histerectomía, practicada por la técnica de DE MESNIL DU BUISSON,<sup>88</sup> tenía por objeto establecer la duración de los CL de PsG en la coneja, tras la ablación total del útero.

3.4.B. *Indometacina*.—Este agente se utilizó siguiendo dos vías de administración: rectal y subcutánea.

Para la vía rectal se han usado supositorios de Indometacina (Indometacina CAVF, marca registrada), en dosis de 25 mg/día/animal, mientras que para su empleo subcutáneo, y manteniendo la dosis, se vehiculaba la Indometacina en 2 cc de aceite de oliva.

3.4.C. *Metiltiouracilo (MTU)*.—El empleo de este depresor tiroideo tenía la misión de producir la persistencia de los CL de PsG, en aquellos animales que lo recibían. Para ello se administró en diferentes días, tras la ovulación, extendiendo su administración a distintos períodos, pero manteniendo la dosis de 4 grs/animal, administrados por vía oral, disueltos en 10 cc de agua destilada, usando una sonda gástrica.

3.4.D. *Ácido Acetilsalicílico*.—El empleo de este agente antiinflamatorio, tenía, así mismo, la misión de producir la persistencia de los CL, administrándose por dos vías: oral y rectal. Para la administración oral, se disolvía el ácido

acetilsalicílico (Lbs. Merck, marca registrada) en agua destilada (10 cc), administrándose en dos niveles: 500 y 250 mg/día/animal.

Para su administración rectal se usaron supositorios con un contenido de 250 mg de ácido acetilsalicílico (Aspirina Bayer, supositorios, marca registrada), con los que se trataron diariamente los animales.

### 3.5. BLOQUEO DE LA OVULACIÓN.

La Indometacina, el MTU y el Acido Acetilsalicílico, en las dosis y días de administración descritos, se administraron durante 8 días antes de intentar inducir la ovulación, con objeto de establecer las respectivas capacidades bloqueadoras de la ovulación que estos fármacos poseen.

Así mismo en una serie de animales que fueron histerectomizados, y tras haber dejado transcurrir un plazo de 30, se intentó inducir la ovulación, con objeto de establecer las posibles alteraciones que ésta sufriría tras la histerectomía.

### 3.6. INTERRUPCIÓN DE LA PsG. INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN

3.6.A. *LH*—La LH (Labs. Armour-Bladwin), disuelta en cloruro de sodio al 9 %, y administrada en dosis de 50 ug por animal, por vía endovenosa, estaba destinada a establecer su posible acción ovulatoria y luteolítica, sobre los CL de PsG y los mantenidos por la acción de la Histerectomía, Indometacina y MTU.

3.6.B. *Yodo*—(Labs. Requesens), en forma de I resublimado y Yoduro sódico (1:2), disueltos en agua destilada, administrados por vía intramuscular, en dosis de 1,2 grs/animal, con objeto de establecer la posible necesidad de la LH y la PGF<sub>2a</sub> de conjugarse con el I para ejercer sus papeles ovulatorios y luteolíticos.

3.6.C. *PGF<sub>2a</sub>*— La administración endovenosa de PGF<sub>2a</sub> (Labs. Upjohn), en dosis única de 500 ug, en forma de sal a-trometamina (U-14583), disueltos en 2 cc de etanol: agua (9:1), estaba destinada a establecer su capacidad para inducir la ovulación y capacidad luteolítica, ante los CL de PsG y ante los persistentes, inducidos por los medios reseñados.

(El autor desea agradecer a los Dres. PIKE y SOKOLOWSKY, de los Laboratorios Upjohn, el haberle proporcionado la PGF<sub>2a</sub> necesaria para este trabajo).

### 3.7. PARÁMETROS MEDIDOS.

En el día asignado, variable en dependencia del Grupo a que pertenecieran, los animales se castraron. Tras la castración los ovarios se despojaban de todo tejido extraño, pesándose con precisión de  $\pm$  0,1 mg y examinándose a continuación bajo estereomicroscopio, clasificándose las estructuras observadas.

Para su estudio microscópico los ovarios se fijaron con solución de BOUIN,

durante 24 horas, trasfiriéndose, a continuación, a etanol, durante 12 horas y manteniéndose, posteriormente en etanol al 70 % hasta efectuar los cortes, para los cual se incluyen en Paraplast, examinándose entonces microscópicamente, clasificando las estructuras existentes y el estado de las mismas, de acuerdo con el método de KEYES y NALBANDOV.<sup>68</sup>

### 3.8. GRUPOS ESTABLECIDOS.

En las condiciones descritas se han establecido los siguientes Grupos:

3.8.A. *Controles*.—Formado por 132 animales, divididos en dos subgrupos.

3.8.A.1. Formado por 24 animales, destinados a establecer el número de ovulaciones y la duración, morfológica y funcional de los CL de PsG en la coneja. Para ello, los animales recibieron la inyección única de 250 UI de HCG, o de 50 ug de LH, por vía endovenosa y tras haber comprobado en todos ellos la ovulación a los 3 días de tal inyección, se laparotomizaron en los días 15 a 20 de PsG, en lotes de 4 animales para cada día, castrándose y estudiando sus ovarios, según los criterios descritos en el Apartado 7.

3.8.A.2. Formado por 108 animales, en los que tras la inducción de la PsG, por los métodos descritos, se trataron con:

— LH, 36 animales.

— LH + I, 36 animales.

— PGF<sub>2a</sub>, 36 animales.

administrados en los días 5.<sup>o</sup>, 7.<sup>o</sup> y 9.<sup>o</sup> de PsG, con objeto de establecer la capacidad luteolítica de estos fármacos sobre los CL de PsG normal en la coneja. Para ello, los animales, en lotes de 4, se castraron en los días 6.<sup>o</sup> al 12.<sup>o</sup> de PsG, para el estudio de sus ovarios.

3.8.B. *Grupo I*.—Formado por 48 animales, divididos en 3 subgrupos:

3.8.B.1. Formado por 16 animales, destinados a establecer la posibilidad de producir ovulación tras la histerectomía. Para ello tras haberlos histerectomizado y dejado transcurrir un plazo de 30 días tras la intervención quirúrgica se intentó inducir la ovulación mediante:

3.8.B.1.a.: HCG, en dosis de 250 UI, 4 animales.

3.8.B.1.b.: LH, en dosis de 50 ug, 4 animales.

3.8.B.1.c.: LH + I, en dosis de 50 ug y 1,2 grs, respectivamente, 4 animales.

3.8.B.1.d.: PGF<sub>2a</sub>, en dosis de 500 ug, 4 animales.

3 días después de la administración de estos productos se laparotomizaron los animales, para comprobar las posibles ovulaciones, castrándose 3 días después para el estudio microscópico de sus ovarios.

3.8.B.2. Formado por 16 animales, destinados a estudiar la posibilidad de bloquear la Ovulación mediante la Indometacina. Para ello estos animales recibieron 25 mg/día/animal de Indometacina, por vía rectal, a lo largo de 8 días, siendo,

por tanto, la dosis total de 200 mg/animal. Transcurridos estos 8 días, se intentaba inducir la ovulación mediante:

3.8.B.2.a.: HCG, en dosis de 250 UI, 4 animales.

3.8.B.2.b.: LH, en dosis de 50 ug, 4 animales.

3.8.B.2.c.: LH + I, en dosis de 50 ug y 1,2 grs, respectivamente, 4 animales.

3.8.B.2.d.: PGF<sub>2a</sub>, en dosis de 500 ug, 4 animales.

También estos animales se laparotomizaron 3 días después de inducir la ovulación, castrándose 3 días más tarde y estudiándose sus ovarios.

3.8.B.3. Formado por 16 animales, destinados a establecer la posibilidad de bloquear la ovulación mediante el MTU. Para ello estos animales recibieron 4 grs/animal de MTU, a lo largo de 8 días, es decir, 0,5 grs/día/animal de MTU. A continuación se intentaba la inducción de la ovulación mediante:

3.8.B.3.a.: HCG, en dosis de 250 UI, 4 animales.

3.8.B.3.b.: LH, en dosis de 50 ug, 4 animales.

3.8.B.3.c.: LH + I, en dosis de 50 ug y 1,2 grs, respectivamente, 4 animales.

3.8.B.3.d.: PGF<sub>2a</sub>, en dosis de 500 ug, 4 animales.

Como en los casos anteriores, estos animales se laparotomizaron en el día 3.<sup>o</sup>, tras la inyección, para registrar las posibles ovulaciones, castrándose en el 6.<sup>o</sup>, para estudiar sus ovarios.

3.8.C. *Grupo II*.—Formado por 212 animales, destinados a intentar establecer la posibilidad de provocar la persistencia de los CL de PsG en la coneja. Para ello se indujo la ovulación y subsecuente PsG, mediante la administración endovenosa de 250 UI de HCG por animal, dividiéndose a continuación estos animales en 3 subgrupos:

3.8.C.1. Formado por 24 animales en los que en el día 7.<sup>o</sup> de PsG se practicó la histerectomía total, por la técnica ya reseñada. A partir del día 20.<sup>o</sup> de PsG y en lotes de 4 conejas cada día, se castraron con intervalos de 2 días, hasta el 30.<sup>o</sup> de PsG, para el estudio de sus ovarios.

3.8.C.2. Formado por 64 animales que recibieron Indometacina, según dos vías de administración: rectal y subcutánea:

3.8.C.2.a. Formado por 32 animales que recibieron Indometacina por vía rectal (25 mg/día/coneja), a partir del día 8.<sup>o</sup> de PsG, realizándose castraciones, en lotes de 4 animales, en los días 18 a 32 de PsG, para estudiar sus formaciones ováricas.

3.8.C.2.b. Formado por 32 animales, que recibieron Indometacina por vía subcutánea, en la misma dosis que en el caso anterior, siguiendo así mismo idéntico diseño experimental.

3.8.C.3. Formado por 124 animales que recibieron MTU, por la vía descrita, subdivididos en los siguientes subgrupos, de acuerdo con el período de administración:

3.8.C.3.1. 40 animales recibiendo MTU en dosis de 1 gr/día/animal, en los

días 4.<sup>o</sup> a 7.<sup>o</sup> de PsG, siendo por tanto la dosis total/animal de 4 grs. Estos animales en lotes de 4 se castraron en los días 16 a 25 de PsG, registrándose para cada día de castración las estructuras ováricas existentes.

3.8.C.3.2. 40 animales que recibieron MTU en dosis de 0,33 grs/día/animal, desde el día 4.<sup>o</sup> al 15.<sup>o</sup> de PsG siendo por tanto la dosis total de 4 grs/animal. Estos animales, en lotes de 4, se castraron en los mismos días que en el subgrupo anterior, procediéndose con sus ovarios en idéntica forma que en aquel caso.

3.8.C.3.3. 24 animales que recibieron MTU en dosis de 0,20 gr/día/animal, desde el 4.<sup>o</sup> al 23.<sup>o</sup> de PsG, siendo por tanto la dosis total de 4 grs/animal, castrándose en lotes de 4 del día 23 al 28 de PsG, para el estudio de sus ovarios.

3.8.C.3.4. 20 animales que recibieron MTU en dosis total de 8 grs/animal), distribuidos en 2 administraciones: —4 grs (0,20 grs/día/animal), desde el día 4.<sup>o</sup> al 23.<sup>o</sup> de PsG.

—4 grs. (1 gr/día/animal), desde el 24.<sup>o</sup> al 27.<sup>o</sup> de PsG. observándose sus estructuras ováricas, tras la castración, en lotes de 4 animales, en los días 23.<sup>o</sup> a 27.<sup>o</sup> de PsG.

3.8.B. *Grupo III*.—Formado por 248 animales, destinados a estudiar la posibilidad de provocar la luteolisis en aquellos animales en los que se había provocado la persistencia de los CL de PsG mediante la histerectomía o la administración de Indometacina y MTU, divididos en 3 subgrupos:

3.8.D.1. Formado por 124 animales que tras sufrir la histerectomía, en el día 7.<sup>o</sup> de PsG, fueron sometidos a 3 tipos de tratamiento:

3.8.D.1.a. 56 animales que tras ser histerectomizados en el día 7.<sup>o</sup> de PsG, recibieron la inyección endovenosa de 50 ug de LH, en el día 15.<sup>o</sup> de PsG, castrándose los animales en lotes de 4 en los días 16 a 29 de PsG.

3.8.D.1.b. 56 animales que tras ser histerectomizados en el día 7.<sup>o</sup> de PsG, recibieron en el día 15.<sup>o</sup> de PsG la inyección intravenosa de 50 ug de LH y la intramuscular de 1,2 grs de I, castrándose en lotes de 4 animales en los días 16.<sup>o</sup> a 29.<sup>o</sup> de PsG.

3.8.D.1.c. Este subgrupo lo integraban 12 animales a los que se practicó la histerectomía en el día 7.<sup>o</sup> de PsG y en el día 15.<sup>o</sup> de la misma recibieron la inyección endovenosa de 500 ug de PGF<sub>2a</sub>, practicándose la castración de los animales, en lotes de 4, en los días 16, 17 y 18.<sup>o</sup> de PsG, respectivamente.

3.8.D.2. Formado por 60 animales que tras la administración de Indometacina, a partir del día 7.<sup>o</sup> de PsG, fueron sometidos a 3 tipos de tratamiento:

3.8.D.2.a. Formado por 36 animales que recibieron Indometacina, por vía rectal (25 mg/día/coneja) a partir del día 7.<sup>o</sup> de PsG y que en el día 15.<sup>o</sup> de PsG recibieron la inyección endovenosa de 50 ug de LH, castrándose los animales, en lotes de 4, los días 16 a 32 de PsG.

3.8.D.2.b. Formado por 12 animales que tras la administración de Indometacina, recibieron, en el día 15.<sup>o</sup>, la inyección endovenosa de LH y la intramuscu-

lar de I, en las dosis descritas, castrándose en lotes de 4 en los días 16, 17 y 18.<sup>o</sup> de PsG.

3.8.D.2.c. 12 animales que tras la administración de Indometacina, recibieron en el día 15.<sup>o</sup> de PsG la inyección endovenosa de 500 ug de PGF<sub>2a</sub>, castrándose en lotes de 4 los días 16, 17 y 18.<sup>o</sup> de PsG.

3.8.D.3. Formado por 64 animales, que tras recibir MTU, durante la PsG, fueron sometidos a 3 tipos de tratamiento:

3.8.D.3.a. Formado por 40 animales que recibieron MTU, en dosis total de 4 grs/animal, desde el día 4.<sup>o</sup> al 15.<sup>o</sup> de PsG. En ese mismo día 15.<sup>o</sup> recibieron LH, castrándose en lotes de 4 en los días 16 al 25.<sup>o</sup> de PsG, para el estudio de sus ovarios.

3.8.D.3.b. Formado por 12 animales que recibieron MTU, en la forma descrita, y que en el día 15.<sup>o</sup> de PsG recibieron junto a la LH 1,2 grs de I intramuscular, castrándose en lotes de 4 en los días 16, 17 y 18.<sup>o</sup> de PsG.

3.8.D.3.c. Formado por 12 animales que tras recibir el MTU se trajeron en el día 15 de PsG con 500 ug de PGF<sub>2a</sub>, endovenosa, castrándose los días 16, 17 y 18.<sup>o</sup> de PsG, en lotes de 4 animales cada día.

3.8.E. *Acido acetilsalicílico*.—Junto a los Grupos anteriormente descritos, se programaron una serie de Grupos en los que la Indometacina, en sus variantes de vías de administración, momento de iniciar ésta y antagonistas, se sustituía por el Acido Acetilsalicílico, iniciándose su realización. No obstante fueron abandonados por las causas que se consignan en el apartado relativo a los Resultados.

### 3.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

La duración media de los CL encontrada para cada Grupo establecido, se compararon estadísticamente,<sup>77</sup> con objeto de comprobar si las diferencias halladas para cada Grupo con respecto a los Controles y los otros Grupos Experimentales poseían o no significación estadística.

## 4. RESULTADOS

En las condiciones descritas para el presente trabajo se han obtenido los resultados que en los Cuadros números 6 a 49 se recogen y que se desglosan de la siguiente forma:

### 4.1. GRUPO CONTROL.

#### 4.1.A. Ovulación y persistencia de los CL de PsG.

Tanto la administración de HCG como de LH determinan la ovulación en los animales con ellas tratados, según se comprueba en el día 3, de PsG, sin que exis-

tan diferencias significativas estadísticamente en el número de ovulaciones producidas con uno u otro producto.

En el día 15.<sup>o</sup> de PsG los ovarios de los animales presentan un peso medio de 1,611 grs, siendo los CL bien manifiestos y mostrando al examen microscópico las características de CL plenamente funcionales, es decir: estructura laxa finamente esponjosa, con células muy semejantes a los espongicitos de la cápsula suprarrenal, ricas en gránulos, amarillos o incoloros, con núcleo redondeado y rico en cromatina y con una amplia red capilar.

En el día 16.<sup>o</sup> de PsG, con un peso medio de ovarios de 1,258 grs, aparecen signos evidentes de degeneración de los CL, consistentes en poca diferenciación nuclear, invasión leucocitaria y degeneración grasa estableciéndose, signos que se hacen más evidentes en el día 17.<sup>o</sup> de PsG, en que los ovarios presentan un peso de 1,002 grs. apareciendo ya folículos desarrollados en el día 18.<sup>o</sup> de PsG, presentando entonces los ovarios un peso de 0,3512 grs asignándoseles, por tanto, una vida media de 17 días a los CL de PsG de las conejas usadas en el presente trabajo

CUADRO N.<sup>o</sup> 6  
Duración de los CL de PsG en animales Controles

Grupo	Ovulados	Castración	N. <sup>o</sup> Anims.	Estado Ovarios	
				Peso + DM	N. <sup>o</sup> CL
C <sub>1</sub>	24	" 15. <sup>o</sup> PsG	4	1,611 + 0,04	36
			4	1,258 + 0,02	28
			4	1,002 + 0,00	31
			4	0,351 + 0,00	—
			4	0,302 + 0,00	—
			4	0,312 + 0,00	—

#### 4.1.B. Regresión de los CL de PsG.

##### 4.1.B.1.: LH.

Cuando se administra LH en los días 5.<sup>o</sup>, 7.<sup>o</sup> y 9.<sup>o</sup> de PsG, se constata que se producen los primeros signos de degeneración luteica a las 24 horas de su inyección y que se hacen totales a las 48 (Cuadro n.<sup>o</sup> 7).

CUADRO N.<sup>o</sup> 7.  
Regresión de los CL de PsG, tras la administración de LH.

Grupo	Ovula.	Tratam.	Día	Castración	Estado Ovarios	
					Peso ± DM	N. <sup>o</sup> cl
C <sub>2</sub>	36	LH	5. <sup>o</sup>	6. <sup>o</sup> PsG	1,783 + 0,004	20
				7. <sup>o</sup>	0,826 ± 0,003	—
				8. <sup>o</sup>	0,404 ± 0,002	—
				8. <sup>o</sup>	1,527 ± 0,003	19,7
C <sub>2</sub>	36	LH	7. <sup>o</sup>	9. <sup>o</sup>	0,963 ± 0,002	—
				10. <sup>o</sup>	0,387 ± 0,006	—
				10. <sup>o</sup>	1,576 ± 0,004	20
C <sub>2</sub>	36	LH	9. <sup>o</sup>	11. <sup>o</sup>	0,978 ± 0,004	—
				12. <sup>o</sup>	0,412 ± 0,004	—

#### 4.1.B.2.: LH + I.

Al igual que en el caso anterior la administración de LH + I, en los días 5.<sup>o</sup>, 7.<sup>o</sup> y 9.<sup>o</sup> de PsG produce la regresión de los CL de PsG a las 48 de su administración (Cuadro n.<sup>o</sup> 8).

**CUADRO N.<sup>o</sup> 8**  
Regresión de los CL de PsG tras la administración de LH + I.

Grupo	Ovulación	Tratam.	Día	Castración	Estado Ovarios				
					Peso ± DM	N. <sup>o</sup> CL			
C <sub>2</sub>	36	LH + I	5. <sup>o</sup>	6. <sup>o</sup> PsG	1,693 ± 0,004	18,5			
				7. <sup>o</sup>	0,718 ± 0,002	—			
				8. <sup>o</sup>	0,415 ± 0,006	—			
				8. <sup>o</sup>	1,805 ± 0,001	18			
				9. <sup>o</sup>	0,805 ± 0,002	—			
				10. <sup>o</sup>	0,451 ± 0,002	—			
				10. <sup>o</sup>	1,596 ± 0,004	19,2			
				11. <sup>o</sup>	0,907 ± 0,002	—			
				12. <sup>o</sup>	0,406 ± 0,002	—			
LH ± I									

#### 4.1.B.3.: PGF<sub>2a</sub>.

También ante la administración de PGF<sub>2a</sub> en los días 5.<sup>o</sup>, 7.<sup>o</sup> y 9.<sup>o</sup> de PsG se produce a las 24 horas el inicio de la regresión de los CL de PsG que se completa a las 48 (Cuadro n.<sup>o</sup> 9).

**CUADRO N.<sup>o</sup> 9**  
Regresión de los CL de PsG, tras la administración de PGF<sub>2a</sub>

Grupo	Ovulac.	Tratam.	Día	Castración	Estado Ovarios				
					Peso ± DM	N. <sup>o</sup> CL			
C <sub>2</sub>	36	PGF <sub>2a</sub>	5. <sup>o</sup>	6. <sup>o</sup> PsG	1,085 ± 0,007	13,5			
				7. <sup>o</sup>	0,665 ± 0,010	—			
				8. <sup>o</sup>	0,390 ± 0,005	—			
				8. <sup>o</sup>	1,692 ± 0,006	18			
				9. <sup>o</sup>	0,718 ± 0,002	—			
				10. <sup>o</sup>	0,514 ± 0,004	—			
				10. <sup>o</sup>	1,596 ± 0,008	16,5			
				11. <sup>o</sup>	0,907 ± 0,002	—			
				12. <sup>o</sup>	0,406 ± 0,003	—			
LH ± I									

#### 4.2. GRUPO I.

La capacidad para bloquear la ovulación varía de acuerdo con el sistema seguido para inducir su bloqueo y posterior inducción, de forma que:

#### 4.2.A.—Histerectomía:

Si tras haber realizado la histerectomía se intenta provocar la ovulación en la coneja, los resultados varían de acuerdo con el inductor utilizado (Cuadro n.<sup>o</sup> 10).

**CUADRO N.<sup>o</sup> 10**  
Posibilidad de inducir la ovulación en la coneja, tras la histerectomía.

Grupo	Inductor	Día	Respuesta Ovárica	
			Anim. Ovulados (día 3. <sup>o</sup> )	Anim. con FH (día 6. <sup>o</sup> )
I-A	HCG	1. <sup>o</sup>	0	4
	LH	1. <sup>o</sup>	0	4
	LH + I	1. <sup>o</sup>	0	4
	PGF <sub>2a</sub>	1. <sup>o</sup>	4	0

En los animales histerectomizados en los que se intenta inducir la Ovulación con HCG, LH o LH + I (que en los animales Controles determinan ovulaciones normales), no aparecieron CL normales y sí abundantes folículos hemorrágicos, a los 3 días de su administración. El examen histológico de los ovarios en el día 6.<sup>o</sup> reveló que tales folículos hemorrágicos habían sufrido luteinización, manteniendo los óvulos retenidos.

Por el contrario la ovulación se indujo en forma normal en cuanto a número y características, cuando se suministraron 500 ug de PGF<sub>2a</sub> por vía endovenosa.

#### 4.2.B. Indometacina:

Al igual que en el caso anterior la Indometacina afecta a la Ovulación de acuerdo con el proceso seguido para inducirla (Cuadro n.<sup>o</sup> 11).

**CUADRO N.<sup>o</sup> 11**  
Posibilidad de inducir la ovulación en la coneja, tras la administración de indometacina.

Grupo	Inductor	Día	Respuesta Ovárica	
			Anim. Ovulados (día 3. <sup>o</sup> )	Anim. con FH (día 6. <sup>o</sup> )
I-B	HCG	1. <sup>o</sup>	0	4
	LH	1. <sup>o</sup>	0	4
	LH + I	1. <sup>o</sup>	4	0
	PGF <sub>2a</sub>	1. <sup>o</sup>	4	0

Al igual que tras la histerectomía, si tras la administración de Indometacina, se intenta inducir la Ovulación mediante HCG o LH, tal Ovulación no se produce, apareciendo en su lugar grandes folículos hemorrágicos, que en el examen histológico aparecen luteinizados y con los óvulos retenidos.

La administración de LH + I o PGF<sub>2a</sub> contrarresta estos efectos bloqueantes de la ovulación de la Indometacina.

#### 4.2.C. MTU:

También en este caso la ovulación resulta afectada por el MTU, de acuerdo con el sistema de inducción seguido (Cuadro n.º 12).

CUADRO N.º 12

Posibilidad de inducir la ovulación en la coneja, tras la administración de MTU.

Grupo	Inductor	Día	Respuesta Ovárica		Castración
			Anims. Ovulados (día 3.º)	Anims. con FH (día 6.º)	
I-C	HCG	1.º	0	4	24
	LH	1.º	0	4	
	LH+I	1.º	4	0	
	PGF <sub>2a</sub>	1.º	4	0	

También en este caso la HCG y la LH fracasan en la inducción de la ovulación en los animales tratados con MTU, produciendo folículos hemorrágicos, posteriormente luetinizados y con óvulos retenidos, en tanto que la LH + I y la PGF<sub>2a</sub> determinan ovulaciones normales.

#### 4.3. GRUPO II:

En los tres sistemas seguidos para inducir la persistencia de los CL de PsG, en la coneja, se obtienen resultados positivos, aunque variables en amplitud, en función del método seguido, según se recoge a continuación:

##### 4.3.A. Histerectomía:

La realización de la histerectomía en el día 7.º de PsG determina la persistencia de los CL de Pseudogestación hasta el día 26.º de la misma, en que ostentan las características histológicas de CL funcionales, iniciándose su regresión en el día 27.º de PsG, regresión que se hace completa en el día 29.º de PsG (Cuadro n.º 13).

CUADRO N.º 13  
Persistencia de los CL de PsG en la coneja, tras la histerectomía.

Grupo	Ovulac.	Castración	Estado Ovarios	
			Peso ± DM	N.º CL
II-A	24	20.º PsG	1,364 ± 0,004	19
		22.º PsG	1,428 ± 0,003	24
		24.º PsG	1,406 ± 0,007	28,7
		26.º PsG	1,384 ± 0,005	18
		28.º PsG	0,763 ± 0,005	—
		30.º PsG	0,346 ± 0,009	—

#### 4.3.B. Indometacina:

##### 4.3.B.1. Indometacina Rectal:

Cuando se usa la vía rectal la Indometacina, administrada desde el día 8.º a 32.º de PsG, en dosis de 25 mg/día/coneja, determina la persistencia de los CL de PsG hasta el día 29.º, produciéndose la lisis total de los mismos en el día 32.º de PsG (Cuadro n.º 14).

CUADRO N.º 14  
Persistencia de los CL de PsG en la coneja, tratada con Indometacina.

Grupo	Ovulados	Castración	Estado Ovarios	
			Peso ± DM	N.º CL
II-B-1	32	18.º PsG	1,729 ± 0,003	22
		20.º	1,703 ± 0,005	18,2
		22.º	1,617 ± 0,003	20
		24.º	1,413 ± 0,006	20
		26.º	0,508 ± 0,002	19,5
		28.º	1,610 ± 0,003	18,2
		30.º	0,735 ± 0,004	—
		32.º	0,429 ± 0,002	—

##### 4.3.B.2. Indometacina Subcutánea:

La inyección subcutánea de Indometacina, en dosis de 25 mg/día/animal, administrada a partir del día 8.º de PsG, determina la persistencia de los CL hasta el día 29.º de PsG, produciéndose la lisis total de los mismos en el día 32.º, provocándose, en consecuencia, tanto en este caso como ante la administración rectal, una persistencia superior a la lograda mediante la Histerectomía y sensiblemente semejante a la duración de la gestación en estos animales (Cuadro n.º 15).

**CUADRO N.º 15**

Persistencia de los CL de PsG en la coneja, tratada con Indometacina subcutánea.

Grupo	Ovulados	Castración	Estado Ovarios	
			Peso ± DM	N.º CL
II-B-2	32	18.º PsG	1,418 ± 0,002	22,7
		20.º	1,873 ± 0,004	25
		22.º	1,349 ± 0,004	21,7
		24.º	1,778 ± 0,003	23,5
		26.º	1,529 ± 0,003	21,7
		28.º	1,417 ± 0,003	23,2
		30.º	0,826 ± 0,003	—
		32.º	0,361 ± 0,003	—

**4.3.C. MTU:**

La administración de MTU, sin importar el día tras la ovulación en que inicie el tratamiento, ni la duración del mismo, conduce a los mismos resultados en todos los subgrupos programados y que se consignan a continuación:

**4.3.C.1.**

La administración de 4 gramos de Metiltiouracilo, desde el día 4.º al 7.º de Pseudogestación, determina la prolongación de la vida de los CL de PsG hasta el día 23.º de la misma, iniciándose a continuación la invasión leucocitaria y grasa de los mismos, de forma que su regresión es prácticamente total en el día 25.º de PsG (Cuadro n.º 16).

**CUADRO N.º 16**

Persistencia de los CL de PsG en la coneja, tratada con MTU (días 4.º a 7.º de PsG)

Grupo	Ovulados	Castración	Estado Ovarios	
			Peso ± DM	N.º CL
II-C	40	16.º PsG	1,516 ± 0,003	20
		17.º	1,824 ± 0,007	18
		18.º	1,262 ± 0,005	18
		19.º	1,425 ± 0,004	19,7
		20.º	1,352 ± 0,003	19,7
		21.º	1,762 ± 0,003	18,5
		22.º	1,793 ± 0,006	19,5
		23.º	1,329 ± 0,004	18
		24.º	0,969 ± 0,006	—
		25.º	0,388 ± 0,005	—

**4.3.C.2.**

Al igual que en el caso anterior la administración de MTU (4gr/animal), desde el día 4º al 15º de PsG determina la prolongación de los CL de PsG hasta el día 23º de la misma, apareciendo su lisis total también en el día 25º. (Cuadro número 17).

**CUADRO N.º 17**

Persistencia de los CL de PsG en la coneja, tratada con MTU (días 4.º a 15.º de PsG)

Grupo	Ovulados	Castración	Estado Ovarios	
			Peso ± DM	N.º CL
II-C	40	16.º PsG	1,637 ± 0,003	17,2
		17.º	1,469 ± 0,004	18
		18.º	1,735 ± 0,003	17
		19.º	1,866 ± 0,004	17
		20.º	1,400 ± 0,005	17,5
		21.º	1,325 ± 0,004	17,2
		22.º	1,517 ± 0,003	16,7
		23.º	1,625 ± 0,005	15,5
II-C	40	24.º	0,874 ± 0,004	—
		25.º	0,415 ± 0,005	—

**4.3.C.3.**

La prolongación de la administración de MTU hasta el día 23.º de PsG, aunque manteniendo la dosis total de 4 grs/animal, no determina ningún aumento en la persistencia de los CL, ya que a las 24 horas de suprimir su administración se ha iniciado la luteolisis que se completa en el día 25.º (Cuadro n.º 18).

**CUADRO N.º 18**

Persistencia de los CL de PsG en la coneja, tratada con MTU (días 4.º a 23.º de PsG).

Grupo	Ovulados	Castración	Estado Ovarios	
			Peso ± DM	N.º CL
II-C	24	23.º PsG	1,588 ± 0,008	19,2
		24.º	1,004 ± 0,002	—
		25.º	0,725 ± 0,003	—
		26.º	0,456 ± 0,003	—
		27.º	0,412 ± 0,004	—
		28.º	0,396 ± 0,006	—

**4.4. GRUPO III:**

La posibilidad de provocar la regresión de los CL de PsG, tras la histerectomía o la administración de Indometacina o MTU está en función del método seguido para provocarla, registrándose los siguientes resultados:

#### 4.4.A. *Histerectomía:*

Los efectos de la histerectomía, que provoca la persistencia del CL de PsG hasta el día 26.<sup>o</sup> de la misma, no puede antagonizarse mediante la LH o la LH + I, pero sí que se registra la acción positiva de la PGF<sub>2a</sub>.

##### 4.4.A.1. LH:

La administración de 50 ug de LH en el día 15.<sup>o</sup> de PsG tras haber realizado la histerectomía en el día 7.<sup>o</sup> de PsG, no determina la regresión de los CL, manteniéndose éstos los 26 días que poseen de vida tras la histerectomía, como se comprobó en los estudios ováricos efectuados (Cuadro n.<sup>o</sup> 20).

**CUADRO N.<sup>o</sup> 20**

Efectos de la LH sobre los CL de PsG prolongados mediante la Histerectomía en la coneja.

Grupo	Ovulados	Luteolítico	Día	Estado Ovarios		
				Castración	Peso ± DM	N. <sup>o</sup> CL
III-A-1	56	LH	15. <sup>o</sup>	16. <sup>o</sup> PsG	1,289 ± 0,006	16
				17. <sup>o</sup>	1,348 ± 0,008	17,7
				18. <sup>o</sup>	1,816 ± 0,005	17,7
				19. <sup>o</sup>	1,415 ± 0,005	16,5
				20. <sup>o</sup>	1,312 ± 0,005	17,5
				21. <sup>o</sup>	1,529 ± 0,004	17
				22. <sup>o</sup>	1,586 ± 0,004	18
				23. <sup>o</sup>	1,437 ± 0,005	16,7
				24. <sup>o</sup>	1,628 ± 0,005	18
				25. <sup>o</sup>	1,417 ± 0,006	18
				26. <sup>o</sup>	1,495 ± 0,005	18,2
				27. <sup>o</sup>	0,906 ± 0,004	—
				28. <sup>o</sup>	0,415 ± 0,004	—
				29. <sup>o</sup>	0,487 ± 0,004	—

##### 4.4.A.2. LH + I.

Tampoco la administración de LH + I, en el día 15.<sup>o</sup> de PsG, tras haber realizado la histerectomía en el día 7.<sup>o</sup> conduce a la luteolisis, manteniéndose los CL hasta el día 26.<sup>o</sup> de PsG (Cuadro n.<sup>o</sup> 21).

##### 4.4.A.3. PGF<sub>2a</sub>.

En contraste con los resultados anteriores la administración de PGF<sub>2a</sub> en dosis única de 500 ug, en el día 15.<sup>o</sup> de PsG, tras haber realizado la histerectomía en el 7.<sup>o</sup>, determina la regresión de los CL en el plazo de 36 horas, haciéndose tal

**CUADRO N.<sup>o</sup> 21**

Efectos de la LH + I sobre los CL de PsG mantenidos mediante la Histerectomía, en la coneja.

Grupo	Ovulados	Luteolítico	Día	Estado Ovarios		
				Castración	Peso ± DM	N. <sup>o</sup> CL
III-A-2	56	LH	15. <sup>o</sup>	16. <sup>o</sup> PsG	1,549 ± 0,009	17,7
				17. <sup>o</sup>	1,741 ± 0,006	18,7
				18. <sup>o</sup>	1,286 ± 0,004	18,2
				19. <sup>o</sup>	1,685 ± 0,003	17
				20. <sup>o</sup>	1,529 ± 0,006	17,5
				21. <sup>o</sup>	1,213 ± 0,006	16,7
				22. <sup>o</sup>	1,541 ± 0,004	19,5
				23. <sup>o</sup>	1,734 ± 0,003	16,7
				24. <sup>o</sup>	1,628 ± 0,003	16,7
				25. <sup>o</sup>	1,483 ± 0,005	16
				26. <sup>o</sup>	1,483 ± 0,008	18
				27. <sup>o</sup>	0,892 ± 0,004	—
				28. <sup>o</sup>	0,514 ± 0,005	—
				29. <sup>o</sup>	0,493 ± 0,007	—

regresión completa en el día 17.<sup>o</sup> de PsG, de acuerdo con el peso de los ovarios y su estudio macro-microscópico (Cuadro n.<sup>o</sup> 22).

**CUADRO N.<sup>o</sup> 22**

Efectos de la PGF<sub>2a</sub> sobre los CL de PsG prolongados por la histerectomía en la coneja.

Grupo	Ovulados	Luteolítico	Día	Estado Ovarios		
				Castración	Peso ± DM	N. <sup>o</sup> CL
III-A-3	12	PGF <sub>2a</sub>	15. <sup>o</sup>	16. <sup>o</sup> PsG	1,805 ± 0,003	22
				17. <sup>o</sup>	1,1 0 ± 0,004	23
				18. <sup>o</sup>	0,426 ± 0,006	—

#### 4.4.B. *Indometacina:*

Los efectos de la Indometacina sobre los CL de PsG en la coneja prorrogándolos hasta el día 29.<sup>o</sup> de la misma, no pueden antagonizarse mediante la LH, pero sí que se llega a resultados positivos cuando a esta LH se le adiciona I o cuando se usa la PGF<sub>2a</sub>.

##### 4.4.B.1. LH.

Cuando los animales están recibiendo Indometacina desde el día 8.<sup>o</sup> de PsG, la inyección de LH en el día 15.<sup>o</sup> no determina la lisis de los CL, toda vez que éstos se mantienen a lo largo del mismo período que cuando se administra, exclusivamente, la Indometacina, es decir hasta el día 29.<sup>o</sup> de PsG (Cuadros n.<sup>o</sup> 23 y 44).

CUADRO N.º 23

Efectos de la LH sobre los CL de PsG mantenidos mediante Indometacina en la coneja.

Grupo	Ovulados	Luteolítico	Día	Castración	Estado Ovarios	
					Peso ± DM	N.º CL
III-D-1	36	LH	15.º	16.º PsG	1,695 ± 0,005	19,2
				18.º	1,725 ± 0,004	22,7
				20.º	1,693 ± 0,004	21
				22.º	1,525 ± 0,003	19,5
				24.º	1,708 ± 0,002	20,7
				26.º	1,619 ± 0,004	23,5
				28.º	1,405 ± 0,002	19
				30.º	0,725 ± 0,005	—
				32.º	0,438 ± 0,003	—

## 4.4.B.2. LH + I.

Por el contrario, cuando la administración de LH en el día 15.º de PsG se acompaña de 1,2 grs de I, los CL regresan entre las 24 y las 48 horas, a pesar de estar los animales recibiendo Indometacina desde el día 8.º de PsG (Cuadro número 24).

CUADRO N.º 24

Efectos de la LH + I sobre los CL de PsG mantenidos con Indometacina, en la coneja.

Grupo	Ovulados	Luteolítico	Día	Castración	Estado Ovarios	
					Peso ± DM	N.º CL
III-D-2	12	LH + I	15.º	16.º PsG	1,587 ± 0,003	20
				17.º	0,985 ± 0,006	—
				18.º	0,406 ± 0,003	—

4.4.B.3. PGF<sub>2a</sub>.

En forma similar si tras la administración de Indometacina desde el día 8.º de PsG hasta el 15.º se inyectan los animales con 500 ug de PGF<sub>2a</sub>, en ese mismo día 15.º, la regresión de los CL se inicia a las 24 de su inyección, completándose en el día 18.º de PsG (Cuadro n.º 25).

## 4.4.C. MTU:

Al igual que en el caso de la Indometacina, los efectos del MTU sobre los CL de PsG sólo se inhiben mediante la LH + I y la PGF<sub>2a</sub>, pero no mediante la LH.

CUADRO N.º 25

Efectos de la PGF<sub>2a</sub> sobre los CL de PsG mantenidos por la Indometacina, en la coneja.

Grupo	Ovulados	Luteolítico	Día	Castración	Estado Ovarios	
					Peso ± DM	N.º CL
III-D-3	12	PGF <sub>2a</sub>	15.º	16.º PsG	1,852 ± 0,002	22
				17.º	1,206 ± 0,001	25
				18.º	0,427 ± 0,002	—

## 4.4.C.1. LH:

Si tras la administración de MTU (4 grs/animal) desde el día 4.º al 15.º de PsG se inyectan los animales con 50 ug de LH la luteólisis no se produce hasta pasado el día 23.º de PsG, es decir se llega a los mismos resultados que cuando la actuación del MTU no se intente inhibir mediante la LH (Cuadro n.º 26).

CUADRO N.º 26

Efectos de la LH sobre los CL de PsG mantenidos mediante el MTU, en la coneja.

Grupo	Ovulados	Luteolítico	Día	Castración	Estado Ovarios	
					Peso ± DM	N.º CL
III-C-1	40	LH	15.º	16.º PsG	1,632 ± 0,005	24,7
				17.º	1,821 ± 0,003	26
				18.º	1,657 ± 0,003	26,5
				19.º	1,439 ± 0,003	23,2
				20.º	1,696 ± 0,003	25,5
				21.º	1,783 ± 0,003	27,2
				22.º	1,517 ± 0,002	24,2
				23.º	1,419 ± 0,004	22
				24.º	0,909 ± 0,004	—
				25.º	0,375 ± 0,004	—

## 4.4.C.2. LH + I.

Sin embargo la administración simultánea de LH y Yodo en el día 15.º de PsG, en animales que desde el día 8.º de la misma están recibiendo MTU, da como resultado la luteólisis en el plazo de 48 horas (Cuadro n.º 27).

4.4.C.3. PGF<sub>2a</sub>:

Al igual que cuando los animales se tratan con LH + I, si tras la adminis-

**CUADRO N.º 27**  
Efectos de LH + I sobre los CL de PsG mantenidos con MTU en la coneja.

Grupo	Ovulados	Luteolítico	Día	Castración	Estado Ovarios	
					Peso ± DM	N.º CL
III-C-2	12	LH + I	15.º	16.º PsG	1,735 ± 0,004	19
				17.º	1,002 ± 0,001	—
				18.º	0,396 ± 0,004	—

tracción del MTU los animales se inyectan en el día 15.º de PsG con PGF<sub>2a</sub> la luteolisis se produce por completo en el plazo de 48 horas (Cuadro n.º 28).

**CUADRO N.º 28**  
Efectos de la PGF<sub>2a</sub> sobre los CL de PsG mantenidos mediante MTU, en la coneja.

Grupo	Ovulados	Luteolítico	Día	Castración	Estado Ovarios	
					Peso ± DM	N.º CL
III-C-3	12	PGF <sub>2a</sub>	15.º	16.º PsG	1,418 ± 0,006	18,7
				17.º	0,918 ± 0,003	—
				18.º	0,427 ± 0,003	—

#### 4.5. EFECTOS COLATERALES

##### 4.5.1. *Acido Acetilsalicílico:*

Como ya dejábamos señalado en el Apartado correspondiente a Material y Métodos, se programaron, e iniciaron, una serie de Grupos en los que la Indometacina se sustituía por el Acido Acetilsalicílico, en dosis de 500 mg, administrados por vías oral y rectal, manteniéndose los momentos de administración y los mismos posibles tratamientos antagonizantes que en el caso de la Indometacina.

Con esta dosis, sin embargo, los efectos colaterales que el Acido Acetilsalicílico posee sobre la coneja, manifestados en acidosis aguda, no hacían fiables los resultados que con su uso pudieran obtenerse, amén de que el número de animales de cada Grupo Experimental sufría drásticas restricciones al producirse un elevado porcentaje de bajas a los 4-5 días de iniciada su administración.

Ante estos hechos la dosis a administrar de Acido Acetilsalicílico se redujo a 250 mg/animal. No obstante ni esta reducción en la dosis ni el hecho de darla fraccionada (2-4 tomas) a lo largo de 24 horas evitó la incidencia de trastornos gastro-intestinales, traducidos en vómitos, inedia, emaciación y meteorismo, registrándose, en las necropsias, erosiones y hemorragias gástricas. Junto a estas alteraciones se registraron también trastornos respiratorios, espasmos musculares y crisis tetánicas.

El convencimiento de que tales trastornos afectarían definitivamente el proceso experimental seguido, nos indujo a optar por el abandono del Acido Acetilsalicílico, renunciando, al menos momentáneamente, a estudiar sus efectos sobre la ovulación y Cuerpo Lúteo en la coneja.

##### 4.5.2. *Otros Efectos Colaterales:*

Ni la HCG, ni la LH, ni la PGF<sub>2a</sub> demostraron poseer ningún tipo de efecto colateral apreciable.

Con el MTU se produjeron trastornos digestivos transitorios y limitados a un número muy reducido de animales, por lo que no se les concedió ninguna trascendencia.

Con el Yodo, y en 3 animales, se registraron enquistamiento de las dosis, fácilmente subsanables con la aplicación local de calor, a pesar de lo cual los animales afectados fueron desechados, no contabilizándose los resultados con ellos obtenidos, siendo sustituidos por nuevos animales, siguiendo la pauta establecida con los animales afectados por MTU, y al igual que se completaron otros grupos con nuevos animales en los que por diversas causas, no atribuibles al método experimental seguido (fracturas, puntos infectados, etc.) hubo que desechar algunos sujetos.

**CUADRO N.º 29**

Resumen de los resultados obtenidos con los distintos Grupos establecidos.

Tratamiento	Antagonista	Dosis	Resultados		
			Ovulación	Persistencia CL	Luteolisis
HCG	—	250UI	+	—	—
LH	—	50ug	+	—	—
Histerectomía	—	Total	—	+	—
Indometacina	—	200mg	—	+	—
MTU	—	4 grs.	—	+	—
	HCG	250UI	—	—	—
	LH	50 ug	—	+	—
	LH+I	50 ug + 1,2g	—	+	—
	PGF <sub>2a</sub>	500 ug	+	—	+
	HCG	250UI	—	—	—
	LH	50 ug	—	+	—
	LH+I	50 ug + 1,2g	+	—	+
	PGF <sub>2a</sub>	500 ug	+	—	+
	HCG	250UI	—	—	—
	LH	50 ug	—	+	—
	LH+I	50 ug + 1,2g	+	—	+
	PGF <sub>2a</sub>	500 ug	+	—	+

## 5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

A partir de los resultados obtenidos en el presente trabajo se comprueba una vez más que la histerectomía en la coneja pseudogestante se traduce en la prolongación de la vida de los CL de PsG, que alcanza hasta el día 26.<sup>o</sup> de la misma, prolongación que ya había sido comprobada, y con una extensión muy semejante, por diversos autores:<sup>17, 54, 68, 82, 123</sup>

Lo que sin embargo no nos consta que se hubiera comprobado es que la administración de MTU condujera a resultados muy similares, de tal forma que su administración en dosis total de 4 grs/animal, sin importar el momento de iniciar ni la duración del tratamiento, tras la ovulación, prolonga la vida de los CL de PsG de la coneja hasta el día 23.<sup>o</sup> de la misma, sin que el aumento de la dosis a 8 grs/animal prolongue la persistencia y sin que, por otra parte se registren efectos colaterales imputables a su uso.

Resultados superiores (Cuadro n.<sup>o</sup> 50) se obtienen con el uso de la Indometacina, en sus dos formas de administración: subcutánea y rectal, ya que entonces la vida de los CL de PsG se prolonga hasta el día 29.<sup>o</sup> de la misma, duración que

CUADRO N.<sup>o</sup> 50

Efectividad de los tratamientos empleados en el presente trabajo para inducir la prolongación de los CL de pseudogestación en la coneja.

Orden	Tratamiento	Persistencia máxima (días) de CL
1. <sup>o</sup>	Indometacina	29
2. <sup>o</sup>	Histerectomía	26
3. <sup>o</sup>	Metiltouracilo	23
4. <sup>o</sup>	Ac. Acetilsalicílico	No constatada

está acorde con la señalada en fechas muy recientes por O'GRADY et al.<sup>95</sup> quienes también la han empleado, sin que tampoco en este caso se registren efectos colaterales.

No es este el caso, sin embargo, del Acido Acetilsalicílico, cuyo empleo debió suspenderse a la vista de las alteraciones que provoca, aún cuando en las otras especies en que se ha utilizado, con fines experimentales semejantes a los aquí perseguidos, no se registraran tales alteraciones<sup>21, 96, 138, 139</sup>

Tanto el empleo de la Indometacina como del MTU presentan, sobre la histerectomía, la ventaja de evitar la necesidad de la intervención quirúrgica y ser reversibles sus efectos, sin interferencias en la posterior vida reproductiva del animal.

Para la Indometacina y el Acido Acetilsalicílico se ha señalado su capacidad para producir el bloqueo de la ovulación en la rata y cobaya.<sup>95, 21, 31, 58, 84, 134</sup>

A los mismos resultados llegamos en el presente trabajo con la Indometacina en la coneja, no habiéndose podido comprobar el supuesto efecto del Acido Acetilsalicílico, por los efectos tóxicos registrados en nuestras conejas y ello a pesar de usar dosis recomendadas como atóxicas por otros autores.<sup>96</sup>

Al igual que en el caso de la prolongación de la vida de los CL de PsG, no hemos encontrado ninguna referencia a la posibilidad de bloquear la ovulación, en la coneja, mediante el empleo de MTU, aunque desde luego existe el precedente de que su uso en la rata determine la aparición de quistes foliculares<sup>118</sup> y que el hipotiroidismo los provoque en la vaca.<sup>147</sup>

Cualquiera que sea el medio seguido para prolongar la vida de los CL de PsG, la administración de una dosis única de 500 ug de PGF<sub>2a</sub> determina su regresión en el plazo máximo de 48 horas, lo cual confirma una vez más las propiedades luteolíticas de tal PG, no sólo en la coneja,<sup>37, 95, 96</sup> sino en una amplia gama de especies entre los mamíferos no primates,<sup>1, 2, 3, 11, 20, 23, 28, 70, 73, 74, 75, 83, 97, 102, 103, 104, 126, 136</sup> como así mismo es eficaz para inhibir los efectos bloqueantes de la Indometacina, MTU histerectomía sobre la ovulación.

En la coneja, por tanto, además de la histerectomía, el MTU y la Indometacina, ésta última un potente inhibidor de la síntesis de PGs, interfieren el proceso normal de la ovulación y prolongan la vida de los CL de PsG.

La toxicidad que ambos productos pudieran poseer en estas experiencias es, desde luego, un factor no comprobado, por lo que podría especularse con la posibilidad de que tanto el MTU como la Indometacina no se limiten al papel único de interferir los procesos ovulatorios y luteolíticos. Sin embargo ninguno de los animales evidenciaron alteraciones en sus hábitos alimentarios, en su comportamiento o en su peso corporal, y ello a pesar de los efectos nocivos que, para el MTU, se han señalado.<sup>47, 99</sup>

En nuestra opinión la prolongación de la vida de los CL de PsG, mediante la Indometacina, es una prueba más a favor de la hipótesis de que la PGF<sub>2a</sub> es la luteolínsina uterina, responsable de la regulación luteica.

Efectivamente, la Indometacina no sólo inhibe la síntesis de PGs «in vitro»<sup>46, 133, 135</sup> sino que además disminuyen los niveles plasmáticos y las concentraciones hipofisiarias e hipotalámicas de la PGF<sub>2a</sub><sup>96, 138</sup> e inhibe localmente la síntesis de PGF<sub>2a</sub> en el útero<sup>4, 84, 108</sup> y en riñón.<sup>32</sup>

Así mismo se comprueba a partir del presente trabajo que las dosis en él empleadas (200 mg/coneja) son efectivas para inhibir tal síntesis de PGF<sub>2a</sub>.

Amén de que el hecho de que la administración de Indometacina prolongue la vida de los CL de PsG, hasta límites similares a los que provoca la histerectomía, representa una prueba adicional de que el útero es el lugar de producción de la PGF<sub>2a</sub> luteolítica y es por tanto el responsable directo de la regulación de la función ovárica. Hechos respaldados por la inmediata regresión de los CL, soportados por la Indometacina, ante la administración de PGF<sub>2a</sub> exógena.

También hemos podido comprobar que con el MTU se prorroga la vida de los CL de PgG hasta fechas muy similares a las que la histerectomía determina y también la administración de PGF<sub>2a</sub> en dosis única provoca su lisis, pareciendo en principio que tanto la Indometacina como el MTU podrían actuar en el mismo sentido, es decir: Inhibiendo la síntesis de PGF<sub>2a</sub> o impidiendo su acción sobre ovario. Pero así como está bien documentada, o al menos suficientemente, esta acción de la Indometacina<sup>4,32,46,81,96,108,133,135,138</sup> no existe ni siquiera la sugerencia de algo semejante para el MTU, para quien, en cambio, si que existen múltiples pruebas de su acción antitiroidea,<sup>18,39,52,131</sup> junto al hecho de que recientemente se haya señalado que la TSH incrementa los niveles de PGs en las células tiroideas aisladas.<sup>148</sup>

Estas premisas y el estudio de los resultados obtenidos en el presente trabajo, en los medios para bloquear la ovulación, introducen un nuevo y sugestivo enfoque de los hechos:

Los mecanismos a través de los cuales la PGF<sub>2a</sub> ejerce su acción luteolítica no están establecidos con absoluta seguridad, barajándose varias posibles vías de acción que se resumen en la siguiente forma:

- Acción directa sobre CL.<sup>102,107,126,136</sup>
- Acción sobre hipófisis, desencadenando la descarga de LH.<sup>9,28,73,74,76,96,136</sup>
- Provocando vaso-constricción ovárica.<sup>36,102,103</sup>
- Interfiriendo la acción de las luteotrofinas.<sup>20</sup>
- Mediador intraovárico de la LH.<sup>72,83</sup>

Como ya hemos dejado señalado cualquiera de estos mecanismos puede explicar por sí sólo la acción luteolítica de la PGF<sub>2a</sub> y consecuentemente la acción bloqueadora de la Indometacina sobre la PGF<sub>2a</sub> puede ejercerse también a uno o varios de estos niveles y aún cuando no pueda descartarse por completo su acción a nivel hipofisiario, existen sin embargo una serie de pruebas que abonan que su acción se realice exclusivamente a nivel ovárico.

#### 5.A. OVULACIÓN.

En el caso concreto de la ovulación O'GRADY et al.<sup>95</sup> y nuestros propios resultados prueban que la ovulación se bloquea mediante la Indometacina, cuando tal ovulación se induce no sólo mediante la LH, sino también con el coito —lo que supone un estímulo mucho más potente—<sup>94</sup> o mediante el empleo de HCG —de superior vida media a la LH—.<sup>64</sup> Pero sin que ello suponga el que se impida la luteinización folicular, por lo que parece lógico admitir que la secreción hipofisiaria de la LH no se ha alterado pero sí su acción concreta sobre la rotura folicular y la liberación ovular, para lo que necesitaría el concurso de la PGF<sub>2a</sub>, si es que no es ésta, exclusivamente, la implicada en la última fase del proceso ovulatorio, como parecen sugerir los trabajos de LEMARIE et al.,<sup>37</sup> quienes encuentran

cantidades crecientes de PGs en el líquido folicular, al aproximarse la ovulación y no porque se esté produciendo un aumento de su almacenamiento o una disminución de su degradación, sino por aumento de síntesis,<sup>58</sup> opinando CALDWELL et al.<sup>28</sup> que tal progresión en su síntesis se debe a la acción in crescendo de los estrógenos.

De la misma forma no resulta posible inducir la ovulación tras la administración del MTU, o la realización de la histerectomía, mediante la HCG o la LH, pero también en este caso el empleo de dichas gonadotrofinas se traduce en la luteinización folicular.

La falta de ovulación tras la histerectomía es perfectamente consecuente si se admite la participación de la PGF<sub>2a</sub> en tal ovulación, avalada por los argumentos, y que su lugar de producción es el útero.

En el caso de la administración de MTU en principio sólo puede atribuirse la falta de ovulación al bloqueo del I que el MTU está ejerciendo, pero no por ello debe desecharse a priori la posibilidad de una inhibición de la síntesis de PGs por su acción antitiroidea.<sup>148</sup>

El que los tres tratamientos impidan la ovulación pero subsitiendo el hecho de la luteinización folicular parece indicar la existencia de un patrón de secreción esteroidea ovárica independiente del hecho físico de la ovulación, por lo que en los animales en los que la ovulación está bloqueada aún cuando, por supuesto, sean infériles no por ello serán anormales en cuanto a secreción hormonal se refiere.

Si el bloqueo de la ovulación —mediante el empleo de la Indometacina o el MTU— se intenta inhibir mediante el empleo de LH + I, la ovulación se produce igual que en los animales controles, en cuanto a sus características, al igual que cuando tras la administración de Indometacina, MTU o ablación uterina se utiliza la PGF<sub>2a</sub>.

En consecuencia parece lógico admitir que la ovulación, en la coneja, requiere, junto a la LH, la presencia de (Cuadro n.º 51):

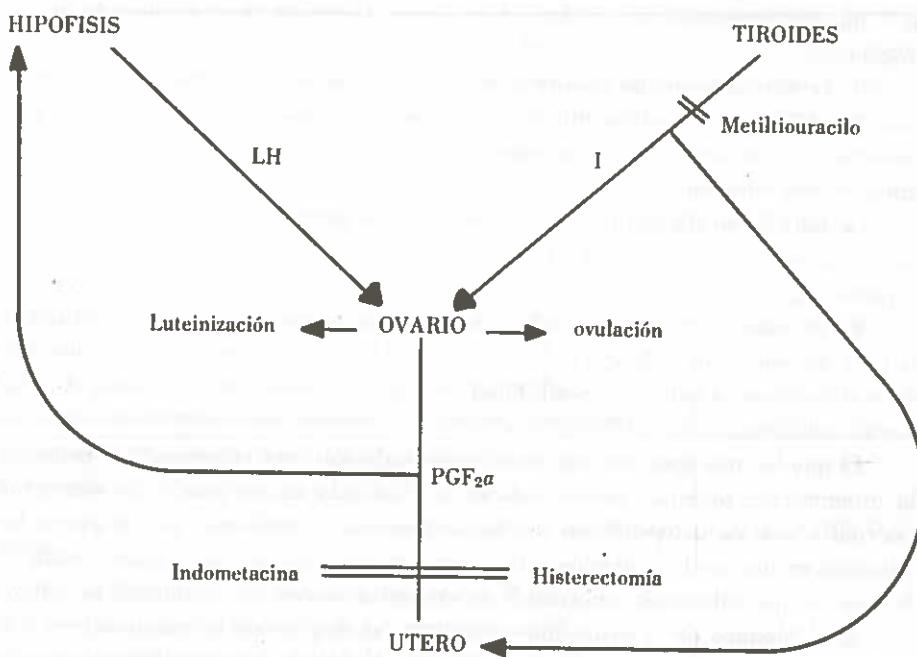
— PGF<sub>2a</sub>, producida por un útero intacto, para actuar sinérgicamente, o porque sea esta PGF<sub>2a</sub>, exclusivamente, quien produzca la última fase de la ovulación, es decir la rotura del folículo y la expulsión ovular.

— Yodo, para actuar sinérgicamente con la LH, o porque ésta lo necesite para hacer reactivo al ovario a su acción o, incluso, porque el útero necesite I para sintetizar PGF<sub>2a</sub> lo cual implica, necesariamente, la normalidad uterina.

Toda vez que cuando se bloquea a la PGF<sub>2a</sub>, mediante Indometacina, e incluso Aspirina<sup>21,95</sup> se bloquea el I, mediante MTU, o se interrumpe la fuente de PGF<sub>2a</sub>, mediante la histerectomía, la ovulación resulta abolida, sin que nada de ello signifique que se impida la presencia de LH, como lo demuestra el hecho de que persista la luteinización folicular en los folículos no eclosionados, según los resultados de nuestro propio trabajo, avalados por los de O'GRADY et al.,<sup>95</sup> alcanzándose resultados normales con la utilización de LH + I exógenos, en el caso de

CUADRO N.º 51

Esquema de los requerimientos hormonales propuestos para la ovulación en la coneja.



la Indometacina y el MTU, y con la PGF<sub>2a</sub> exógena frente a ambos y la histerectomía.

#### B. Luteolisis.

Por otro lado, la LH exógena tiene capacidad para inducir la lisis de los CL de PsG de la coneja a partir del día 5.º de la misma,<sup>50,127,129</sup>, como así mismo la PGF<sub>2a</sub>, exógena, es un potente luteolítico y su acción sobre la coneja gestante es muy similar a la de la LH exógena en esta especie.<sup>103</sup>

Ante la histerectomía y la administración de MTU e Indometacina se prolonga la vida de los CL de PsG en la coneja como hemos comprobado.

Puesto que la PGF<sub>2a</sub> luteolítica es de procedencia uterina<sup>23,104,143</sup> es lógico que ante la histerectomía se evite la luteolisis, admitiendo como, parece probado que la PGF<sub>2a</sub> sea el Factor Luteolítico Uterino, bien por su acción directa sobre CL o desencadenando la descarga hipofisiaria de LH.

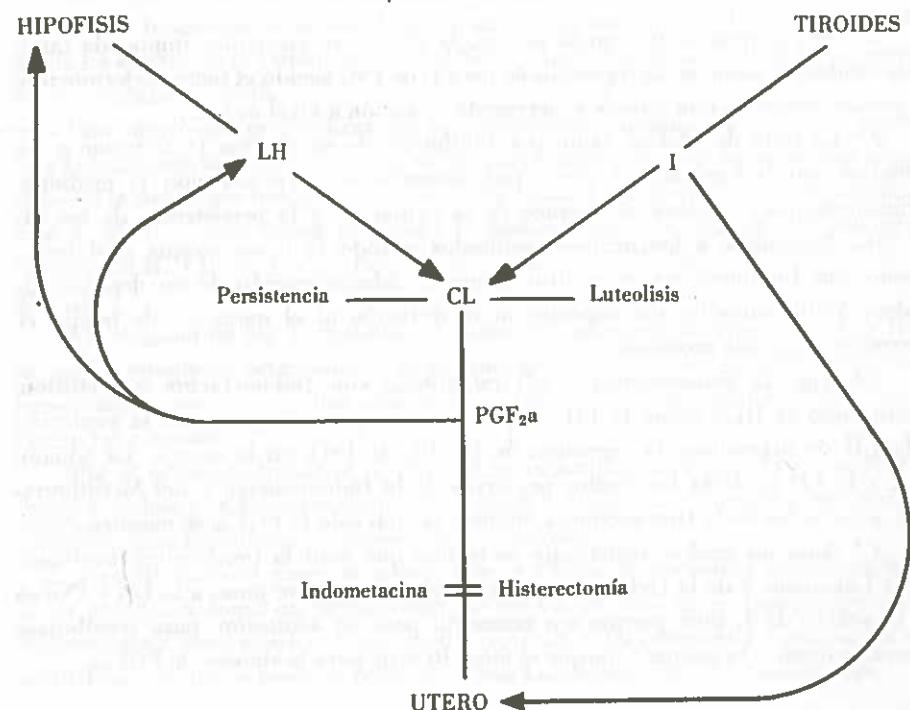
De la misma forma si la Indometacina inhibe la síntesis de PGF<sub>2a</sub> es lógico que su administración se traduzca en los mismos efectos que la histerectomía, como así se comprueba.

Ahora bien, cuando se administra MTU también se llega a los mismos resultados: persistencia de los CL de PsG, no pudiéndose invocar en principio más que su acción antitiroidea, por lo que debe admitirse que su acción luteotrófica se ejerce a través del I, bien porque la LH lo necesita para su actuación luteolítica sobre ovario, o porque lo requiera el útero para la síntesis de PGF<sub>2a</sub> —como parece sugerir el hecho de que la TSH aumente la síntesis de PGs— y en este último caso sería indiferente, en cuanto a resultados, que la PGF<sub>2a</sub> fuera luteolítica por sí, actuando sobre CL, o porque desencadenase, en hipófisis, la secreción de LH luteolítica.

En consecuencia, y al igual que en el caso de la ovulación, parece lógico admitir que la luteolisis en la coneja Pseudogestante requiere, junto a la LH, la presencia de (Cuadro n.º 52):

CUADRO N.º 52

Esquema de los requerimientos hormonales propuestos para la Luteolisis en la coneja.



— Un útero intacto, fuente de PGF<sub>2a</sub>, para que esta PG actúe en sinergia con la LH, o porque tal PG sea, exclusivamente la responsable de la luteolisis.

— Yodo, para actuar sinergicamente con la LH, o porque ésta lo necesite para ser activada o para poseer capacidad para actuar sobre ovario, o porque el útero lo necesite para sintetizar PGF<sub>2a</sub>.

Toda vez que, como hemos comprobado en nuestro trabajo, cuando se administra Indometacina o MTU se abole la luteolisis sin que la LH sea capaz de restaurarla. La administración simultánea de I, en cambio, la provoca en el plazo de 36-48 horas, al igual que lo hace la PGF<sub>2a</sub> siempre que exista un útero intacto.

Por lo que en conclusión creemos que tanto la Indometacina como el MTU pueden impedir el proceso físico, que no hormonal, de la ovulación, a nivel ovárico y pueden prolongar la vida de los CL de PsG, siendo ambos procesos consecuencia del bloqueo de la síntesis de PGs, lo cual implica necesariamente que tales PGs, y más concretamente la F<sub>2a</sub>, están involucradas en la ovulación y en el control del CL de la coneja, tanto porque actúe directamente sobre ovario, en el caso de la ovulación, o porque, en el caso de la luteolisis, tenga acción *directa* sobre CL o *indirecta*, estimulando la secrección hipofisiaria de LH, requiriéndose en ambos casos una función tiroidea, y subsecuentemente de I, normal.

## 6. CONCLUSIONES

1.<sup>a</sup> Se comprueba que, en la coneja, la PGF<sub>2a</sub> se encuentra implicada tanto en la ovulación como en la regresión de los CL de PsG siendo el factor determinante de ambos hechos en esta especie y ejerciendo su acción a nivel ovárico.

2.<sup>a</sup> La falta de PGF<sub>2a</sub>, tanto por inhibición de su síntesis (: al tratar a los animales con Indometacina), como por ausencia de su producción (: mediante la histerectomía) conduce al bloqueo de la ovulación y la persistencia de los CL de PsG, llegándose a los mismos resultados cuando la histerectomía o el tratamiento con Indometacina se sustituyen por la administración de un depresor tiroideo: Metiltiouracilo, sin importar ni la duración ni el momento de iniciar el tratamiento con este producto.

3.<sup>a</sup> Ante la histerectomía o el tratamiento con Indometacina o Metiltiouracilo tanto la HCG como la LH se muestran incapaces de provocar la ovulación y la LH de determinar la regresión de los CL de PsG, en la coneja. La adición de I a la LH invalida los efectos negativos de la Indometacina y del Metiltiouracilo, pero no los de la Histerectomía, frente a la cual sólo la PGF<sub>2a</sub> se muestra eficaz.

4.<sup>a</sup> Ante los hechos registrados se estima que para la producción fisiológica de la Luteolisis, y de la Ovulación, en la coneja, se requiere junto a la LH y PGF<sub>2a</sub> la presencia de I, bien porque sea necesario para su actuación, para sensibilizar al ovario frente a la misma o porque el útero lo exija para la síntesis de PGF<sub>2a</sub>.

## 7. RESUMEN

Con objeto de determinar los mecanismos involucrados en la regresión de los Cuerpos Lúteos de Pseudogestación en la coneja, tras haber inducido ésta mediante HCG, se establecen una serie de tratamientos tendentes a prolongar la vida funcional

de los CL, estableciéndose ésta mediante el estudio micro-macroscópico de los ovarios. Dichos tratamientos incluyen:

— Histerectomía total, ante la cual los CL de PsG alcanzan una duración de 26 días.

— Indometacina, por vías subcutánea y rectal, en dosis de 200 mg/coneja, llegándose entonces a una supervivencia de los CL de 29 días.

— Metiltiouracilo, por vía oral, en dosis de 4 grs/coneja, alcanzando los CL una supervivencia de 23 días.

— Ácido Acetilsalicílico, por vías rectal y oral, debiendo abandonar su uso, ante el elevado índice de mortalidad que ocasiona.

Para inducir la lisis de estos CL se utilizaron:

— LH, en dosis única de 50 ug.

— LH + I, en dosis de 50 ug y 1,2 grs respectivamente.

— PGF<sub>2a</sub>, en dosis única de 500 ug.

Mientras que la LH sola, no determina ningún efecto de los CL, tras el tratamiento con Indometacina o con MTU o tras la histerectomía, la adición del I a la LH anula los efectos de la Indometacina y el MTU y la PGF<sub>2a</sub> de los 3 tipos de tratamiento, en un plazo de 36-48.

Con objeto de profundizar en los mecanismos implicados en estos hechos, se programaron una serie paralela de experiencias en las que se intentaba el bloqueo de la ovulación mediante la administración, a lo largo de 8 días, de Indometacina y MTU, o tras haber realizado la histerectomía, induciendo tal ovulación mediante LH, LH + I y PGF<sub>2a</sub>, en las dosis ya señaladas, o HCG en dosis de 250 UI.

En ninguno de los 3 supuestos consiguieron provocar la ovulación ni la HCG ni la LH, aunque sí determinaron la producción de un elevado número de folículos hemorrágicos que a los 6 días, tras la administración de las gonadotrofinas, aparecieron luteinizados.

Por el contrario la LH + I, frente a la Indometacina y el MTU, y la PGF<sub>2a</sub>, frente a ambos y la histerectomía, daban lugar a ovulaciones normales, en cuanto a número y características, con respecto a los controles.

A partir de estos datos se acepta que la PGF<sub>2a</sub> se encuentra implicada tanto en la ovulación como en la regresión de los CL de PsG de la coneja, ejerciendo sus acciones a nivel ovárico y que, probablemente, el útero necesita I para la síntesis de PGF<sub>2a</sub>, a la que se propone como el Factor Luteolítico Uterino, en la coneja.

## RESUME

A fin de déterminer les mécanismes involucrés dans la regression des Corps Lutés de Pseudogestation chez la lapine, après avoir induit celle-ci avec de la HCG, en établit une série de traitements qui tendent à prolonger la vie fonctionnelle des

CL, laquelle est fixée par l'étude micro-macroscopique des ovaires. Ces traitements comprennent:

— Hystérectomie totale, en présence de laquelle les CL de PsG atteignent une durée de 26 jours.

— Indométacine, par les voies subcutanée et rectale, avec des doses de 200 mgrs/lapine. Les CL atteignent alors une supervivance de 29 jours.

— Methylthiouracile, par la voie orale, avec des doses de 4 grs/lapine. Les CL atteignent une supervivance de 23 jours.

— Acide acétylsalicylique, par les voies rectale et orale, étant obligé de supprimer son emploi à cause de l'indice de mortalité très élevé qu'il produit.

Pour induire l'autolyse de ces CL on a utilisé:

— LH, une dose simple de 50 ug.

— LH + I, des doses de 50 ug et de 1,2 grs, respectivement.

— PGF<sub>2a</sub>, une dose simple de 500 ug.

Alors que la LH seule ne détermine aucun effet des CL, après le traitement avec de l'indométacine ou avec de MTU, ou après le traitement avec de l'hystérectomie, l'addition de l'I à la LH annule les effets de l'indométacine, du MTU et de la PGF<sub>2a</sub> des trois types de traitement, en 36-48 heures.

A fin d'approfondir dans les mécanismes impliqués dans ces faits, on programma une série parallèle d'expériences dans lesquelles on essayait le blockage de l'ovulation, en administrant de l'indométacine et du MTU pendant 8 jours, ou après avoir effectué l'hystérectomie, induisant la susdite ovulation avec de la LH, de la LH + de l'I, et de la PGF<sub>2a</sub>, avec des doses déjà indiquées, ou avec de la HCG avec des doses de 250 U. I.

Dans aucune des trois hypothèses on n'a pu provoquer l'ovulation, ni la HCG ni la LH quoiqu'on ait déterminé la production d'un grand nombre de follicules hémorragiques, lesquels devinrent luteinisés le sixième jour après l'administration des gonadotrophines.

Par contre, la LH + II, en présence de l'indométacine et le MTU, et la PGF<sub>2a</sub> en présence des deux et de l'hystérectomie, donnaient lieu à des ovulations normales quant au nombre et quant aux caractéristiques ou propriétés, un ce qui concerne les contrôles.

A partir de ces données on accepte que la PGF<sub>2a</sub> est impliquée dans l'ovulation aussi bien que dans la regression des CL de PsG de la lapine, exerçant ses actions au niveau ovarique et que, probablement, l'utérus a besoin de I pour la synthèse de PGF<sub>2a</sub> que l'on propose comme le Facteur Lutéolitique Utérin chez la lapine.

## SUMMARY

To assess the mechanisms involved in the regulation of Corpora Luteo (CL) of pseudopregnancy (PsG), in the rabbit, after the ovulation induced by HCG,

were established 3 types of treatments for getting the extensiόn of the functional lifespan of CL:

— Hysterectomy, that prolongs the CL of PsG during 26 days.

— Indomethacin, administered subcutaneously or rectally (200 mg/animal) also lengthens PsG to the 29 th day.

— Methylthiouracil (MTU), administered orally (4 grs/rabbit) arriving the CL of PsG until the 23 th day of it.

— Aspirin, administered rectally or orally. This treatment was leaved because the hight incidence of deads that causes.

For the regression of these CL were used:

— LH (50 ug).

— LH + I (50 ug + 1,2 grs).

— PGF<sub>2a</sub> (500 ug).

The LH has not effect upon de CL maintained by hysterectomy, Indomethacin or MTU, but the addition to the LH of Iode annuls the Indomethacin and MTU actions, and the PGF<sub>2a</sub> all the 3 treatments within 36-48 hours.

Were programed too a paralel serie of experiences to determine the possible blockade of ovulation by the same treatments and inducing such ovulation by: LH, LH + I, HCG, and PGF<sub>2a</sub>.

The ovulation induced by LH or HCG was blocked by hysterectomy, Indomethacin and MTU, appearing large numbers of hemorrhagic follicles with eggs retained.

In contrast the LH + I provokes normal ovulation despite the Indomethacin and MTU, and the PGF<sub>2a</sub> despite the hysterectomy too.

In conclusion, the results of these studies demonstrate that PGF<sub>2a</sub> may be involved in both the ovulatory process and the control of CL function, in the rabbit, at ovarian level.

## AGRADECIMIENTO

Queremos dejar constancia de nuestro más profundo y sincero reconocimiento al profesor Dr. D. MIGUEL ABAD GAVIN, nuestro amigo y maestro, bajo cuya dirección hemos realizado el presente trabajo, sin cuyo interés y dedicación no hubiera resultado factible.

Así mismo estamos sumamente agradecidos al Dr. D. EDUARDO VIJIL MAESO, por su asistencia y consejo durante la realización del trabajo y redacción del manuscrito y con él a todos los que, de una u otra forma, nos han ayudado con su interés y amistad.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. ABAD, M., OLMEDO, J. A., VIJIL, E. (1972): Estudio preliminar de la acción de la PGF<sub>2a</sub> sobre la fase de implantación en la rata. *Acta Ginec.*, XXIV, 5.
2. ABAD, M., OLMEDO, J. A., VIJIL, E. (1972): Inhibición del efecto antifertilidad de la PGF<sub>2a</sub> en la rata, mediante Progesterona. *Veterinaria*, XXXVII, 589.
3. ABAD, M., OLMEDO, J. A., VIJIL, E. (1973): Contribución al estudio de los mecanismos de acción de la PGF<sub>2a</sub> durante la época de implantación embrionaria. *Folia. Clínica Internacional* (En prensa).
4. AIKEN, J. W. (1972): Aspirin and Indomethacin prolong parturition in rats: Evidence that PGs contribute to expulsion of foetus. *Nature*, 240 21.

5. AMAROSO, A. C., PATER, D. G. (1966): Anterior pituitary function in pregnancy. En: *The Pituitary gland*, vol. 2. University of California Press (Ed. Harris-Donovan).
6. ANDERSON, L. L., BOWERMAN, A. M., MELAMPY, R. M. (1963): Neuro-utero-ovarian relationships. En: *Advances in Neuroendocrinology*. University of Illinois Press. Urbana (Ed. A. V. Nalbandov).
7. ANDERSON, L. L., BUTCHER, R. L., MELAMPY, R. M. (1963): Uterus and occurrence of oestrus in pigs. *Nature*, **198**, 311.
8. ANDERSON, L. L., SCHULTZ, J. R., MELAMPY, R. M. (1964): Pharmacological control of ovarian function in domestic animals. En: *Gonadotropins*. (Ed. H. H. Cole). Freeman & Co. San Francisco.
9. ANDERSON, L. L., MELAMPY, R. M. (1965): Mechanisms controlling the formation and persistence of the CL. Proc. Conference on oestrus cycle control in domestic animals. USDA, MP, 1005.
10. ANDERSON, L. L. (1966): Pituitary-ovarian-uterine relationships in pigs. *J. Reprod. Fert.*, Suppl. I, 21.
11. ANGGARD, E., SAMUELSSON, B. (1970): Prostaglandins. En: *Methods of enzymatic analysis*. Verlag chemie.
12. ANÓNIMO (1965): Guide for laboratory animals facilities and care. USPHS pub., 1024, Whashington D. C.
13. ANÓNIMO (1973): Prostaglandinas (Parte I). Farmaco, XVIII, 121.
14. ARMSTRONG, D. T. (1965): Hormonal control of uterine lumen fluid retention in the rat. *Am. J. Physiol.*, **214**, 264.
15. ARMSTRONG, D. T. (1970): Reproduction. *Amer. J. Rev. Physiol.*, **32**, 439.
16. ARMSTRONG, D. T., GRINWICH, D. L. (1972): Blockade of spontaneous and LH-induced ovulation in rats by Indomethacin, an inhibitor of PGs biosynthesis. *Prostaglandins*, **1**, 1.
17. ASDELL, S. A., HAMMOND, J. (1933): The effect of prolonging the life of CL in the rabbit by hysterectomy. *Amer. J. Physiol.*, **3**, 600.
18. ASTWOOD, E. B. (1943): The chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroid gland. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **78**, 79.
19. BEERSTECHER, F. (1942): Variation on oestrogen content of urine of female rabbits. *Endocrinology*, **71**, 479.
20. BEHRMAN, H. R., McDONALD, G. J., GREEP, R. O. (1971): Regulation of ovarian cholesterol stress: Evidence for enzymatic site of PG-induced loss of CL function. *Lipids*, **6**, 791.
21. BERUUMAN, H. R., ORCZYK, G. P., GREEP, R. O. (1972): Effect of synthetic gonadotropin-releasing hormone (Gn-RH) on ovulation blockade by aspirin and indomethacin. *Prostaglandins*, **1**, 4.
22. BLAND, K. P., DONOVAN, B. T. (1966): The uterus and the control of ovarian function. En: *Advances in Reproductive Biology*. McLaren (Ed.). Vol. I.
23. BLATCHETT, F. R., DONOVAN, B. T., POYSER, N. L., HORTON, E. W., THOMPSON, C. J., LOS, M. (1971): Identification of PGF<sub>2a</sub> in the utero-ovarian blood of guinea pig after treatment with oestrogens. *Nature*, **230**, 243.
24. BOTELLA, J., CLAVERO, J. A. (1971): Tratado de Ginecología. 9.<sup>a</sup> Edición. Tomo I, pág. 15. Ed. Científico-Médica. Barcelona.
25. BROCHART, M. (1971): Oligo-éléments et fertilité. *Ann. Nutr. Alim.*, **25**, B. 493.
26. BROWN-GRAM, K. (1966): The relationship between ovulation and changes in the thyroid gland activity that occur during oestrus cycle in the rats, mice, and hamsters. *J. Physiol.*, **184** (2), 402.
27. CALDWELL, B. V. (1970): Uterine factors influencing CL control. En: *Advances in bio-science III*. Pergamon Press. (Ed. F. Neumann). Vieweg.
28. CALDWELL, B. V., TILLSON, S. A., BROCK, W. A., SPEROFF, L. (1972): The effects of exogenous Progesterone and Estradiol on PGF levels in ovariectomized rabbits. *Prostaglandins*, **1**, 3.
29. CARMICHAEL, E. S., MARSHALL, F. D. (1907): The correlation of ovarian and uterine functions. *Proc. Roy. Soc. London*, Ser B, **79**, 387.
30. CATCHPOLE, H. R. (1963): Physiology of gonadotropins hormones. En: *Gonadotropins* (Ed. H. H. Cole). Freeman & Co. San Francisco.
31. CHASLOW, F. I., PHARRIS, B. B. (1972): LH stimulation of ovarian PGs biosynthesis. *Prostaglandins*, **1**, 2.
32. CHESTER, R., DUKES, M., SLATER, S., WALPOLE, A. L. (1972): Delay of parturition on the rat by anti-inflammatory agents which inhibit the biosynthesis of PGs. *Nature*, **240**, 37.
33. CHE, J. P., LEE, C. C., YOUNG, S. S. (1946): Functional relations between the uterus and the CL. *J. Endocrin.*, **4**, 392.
34. CLAUBERG, C. (1933): *Die weiblichen Sexualhormonen*. Springer Ed. Berlin.
35. COLLIER, J. G., FLOWER, R. J. (1971): Effect of PGs on human seminal fluid. *Lancet*, **852**.
36. CSEPLY, J., CSAPO, I. (1972): The effect of PGF<sub>2a</sub> on the small arteries of the omentum uterus in the rat. *Prostaglandins*, **3**.
37. DAVIS, H. A., HORTON, E. W. (1972): Output of PGs from rabbit kidney, its increase on renal nerve stimulation and its inhibition by indomethacin. *Brit. J. Pharmacol.*, **46**, 4.
38. DEANESLEY, R., PERRY, J. (1965): CL control in hypophysectomized guinea-pig. *J. Endocr.*, **32**, 153.
39. DEROBERTIS, E., GRASSO, R. (1946): Peroxidase activity of the thyroid gland under normal and experimental conditions. *Endocrinology*, **38**, 137.
40. DONALDSON, L., HANSEL, W. (1965): Histological study of the bovine CL. *J. Dairy Sci.*, **48**, 905.
41. DUCHARME, D. W., WEEKS, J. R., MONTGOMERY, R. G. (1968): Studies on the mechanisms of the hypertensive effect of PGF<sub>2a</sub>. *Pharmacol. Exp. Therap.*, **160**, 1.
42. ECKSTEIN, P., ZUCKERMAN, S. (1956): The oestrus cycle in mammalian. En: *Marshall's Physiology of Reproduction* (3rd ed.), vol. I, part 1. (Ed. A. S. Parkes). Longman Aneen. London.
43. ECKSTEIN, P. (1965): Some thoughts on utero-ovarian relationships. *Research on Steroids. Trans. and Meeting of the Inter. Study Group Steroid Horm.*
44. EVERETT, J. W. (1961): The mammalian female reproduction cycle and its controlling mechanisms. En: *Sex and Internal secretions*. Vol I (Ed. W. C. Young). Willims & Wilkins Co. Baltimore.
45. FLACK, B. (1959): Site of production of oestrogen in rat ovary as studied in kriortans-plants. *Acta Physiol Scand.*, **47**, 163.
46. FERREIRA, S. H., MONCADA, S., VANE, J. R. (1971): Indomethacin and aspirin abolish PGs release from spleen. *Nature New Biol.*, **231**, 237.
47. FILOTO, U., BONSEMIANTE, M. (1962): Aspetti morfologici ed istochimici della tiroide e dell'ipofisi di bovini trattati con Metiltiouracile. XVI Con. Soc. Italina Sci. Veterinarie. Sorrento.
48. FIROR, W. M. (1933): Hypophysectomy in pregnant rabbits. *Am. J. Physiol.*, **103**, 209.
49. FORTIER, C., DELGADO, A., DOCOMMUN, P., DOCOMMUN, S., DUPONT, A., JOBIN, M., KRAICER, J. (1970): Functional interrelationships between adenohypophysis, Thyroid, adrenal cortex and gonads. *Can. Med. Ass. J.*, **103**, 864.
50. FOSTER, M. A., FOSTER, R. C., HISAW, F. L. (1937): The interrelationships of the pituitary sex hormones in ovulation, CL formation, and CL secretion in the hypophysectomized rabbit. *Endocrinology*, **22**, 249.
51. FOX, R. R., LAIRD, C. (1970): Sexual cycles. En: *Reproduction & breeding techniques for laboratory animals* (Ed. E. Hafez). Lea & Febiger. Philadelphia.
52. FRANKLIN, A. L., LERNER, S. R., CHAIKOFF, I. L. (1944): The effect of thiouracil on the formation of thyrosine and diiodothyrosine by the thyroid gland of the rat, with radioactive iodine, indicator. *Endocrinology*, **34**, 265.
53. GAGNIERE, E., KLEIN, M. (1956): Reactions uterines sous l'effet luteotrophique des oestrogens chez la lapine. *CR Soc. Biol.*, **150**, 1266.
54. GILLARD, J. L. (1937): The effect of hysterectomy on mammary gland development in the rabbit. *Amer. J. Physiology*, **120**, 300.
55. GOTI, A. (1969): *Farmacología Médica* 4.<sup>a</sup> ed. Ed. Interamericana, S. A. Barcelona.
56. GREENWALD, G. S., ROTCHILD, I. (1968): Formation and maintenance of CL in laboratory animals. *J. Anim. Sci.*, **27**, 1.
57. GREEP, R. O. (1941): Effect of hysterectomy and oestrogen treatment on volume changes in the CL of pregnant rabbits. *Anat. Rec.*, **80**, 465.
58. GRINWICH, D. L., KENNEDY, T. G., ARMSTRONG, D. T. (1972): Dissociation of ovulatory and steroidogenic actions of LH in rabbits with indomethacin, an inhibitor of PGs biosynthesis. *Prostaglandins*, **1**, 2.
59. HAMMOND, T., MARSHALL, F. H. (1925): *Reproduction in the rabbit*. Ed. Olivier & Boyd. Edinburgh.
60. HAMMOND, T., ROBSON, J. M. (1951): Local maintenance of the rabbit CL with oestrogens. *Endocrinology*, **49**, 384.
61. HARPER, M. J. (1963): Ovulation in the rabbit: The time of follicular rupture and expulsion of the egg, in relation to injection of LH. *J. Endocr.*, **26**, 307.

62. HECKEL, G. P., ALLEN, W. M. (1939): Maintenance of the CL and inhibition of parturition in the rabbit by injection of estrogenic hormone. *Endocrinology*, **24**, 137.
63. HICCUET, S. L. (1940): Bovine sterility. *Vet. Rec.*, **52**, 19.
64. HUCKER, H. B., ZACCHI, A. G., COX, S. V., BRODIE, D. A., CANTWELL, N. H. (1966): Studies on the abortion, distribution and excretion of indomethacin in various species. *J. Pharm. Exp. Therap.*, **153**, 237.
65. HUGHES, R. L., MYERS, K. (1966): Behavioural cycles during pseudopregnancy in confined populations of domestic rabbits and their relation to the histology of the female reproductive tract. *aust. J. Zool.*, **14**, 173.
66. IRVING, W., VAN VACTOR, H. D., NORRIS, Ms. (1952): Propylthiouracil and methimazole therapy. Comparative experiences. *J. A. M. A.*, **149**, 1637.
67. KEELE, C. A., NEIL, E. (1961): *Samson Wright's Applied Pharmacology*. 10th ed. Oxford University Press, London.
68. KEYES, P. L., NALBANDOV, A. V. (1967): Maintenance and function of CL in rabbits depend on oestrogens. *Endocrinology*, **80**, 5.
69. KILPATRICK, R., ARMSTRONG, D. T., GREEF, R. O. (1962): Maintenance of CL. *Lancett*, **2**, 462.
70. KILPATRICK, R., ARMSTRONG, D. T., GREEF, R. O. (1964): Maintenance of CL by gonadotrophins in the hypophysectomized rabbits. *Endocrinology*, **74**, 453.
71. KLEIN, M. (1933): Sur l'ablation des embryons chez la lapine: gravide et sur les facteurs qui déterminent le maintien du CL pendant la deuxième partie de la grossesse. *CR Soc. Biol.*, **113**, 441.
72. KUELH, F., HUMES, J., TARNOFF, J., CIRILLO, V., HAM, E. A. (1970): PGs receptos site. Evidence for an essential role in the action of LH. *Science*, **169**, 783.
73. LABHSETWAR, A. P. (1970): Effect of PGF<sub>2</sub>a on the pituitary content of LH in pregnant rats: A possible explanation for the luteolytic effect. *J. Reprod. Fert.*, **23**, 155.
74. LABHSETWAR, A. P. (1971): Luteolysis and ovulation induced by PGF<sub>2</sub>a in the hamsters. *Nature*, **230**, 528.
75. LABHSETWAR, A. P. (1972): PGs in reproduction. En: *Natural compounds and biological regulators*. Vol. II (Ed. M. Gato.) Georg. Thieme Verlag. Stuttgart.
76. LABRIE, F., PELLETIER, G., RAYNOUD, J. P., DOCOMMUN, P., DELGADO, A., MACINTOSH, B., FORTIER, C. (1970): Liason transcorpore-corticoestéroïds et interactions entre hypophysis, thyroïde, surrenales et gonads. *Medicine & Hygiene*, **906**, 28.
77. LAMOTTE, M. (1965): *Estadística biológica*. Ed. Toray-Mason, S. A. Barcelona.
78. LEMARIE, W. J., YANG, N. S., BEHRMAN, H. H., MARSH, J. M. (1973): Preovulatory changes in the concentration of PGs in rabbits Graafian follicles. *Prostaglandins*, **3**, 3.
79. LITTER, M. (1966): *Farmacología*, 3.<sup>a</sup> ed. Ed. El Ateneo. Buenos Aires.
80. LLOYD, C. W., WEISS, J. (1966): Some aspects of reproductive physiology. *Amer. Rev. Physiol.*, **38**, 267.
81. LOEB, L. (1966): The formation of the CL in the guinea-pig. *J. Amer. Med. Ass.*, **46**, 416.
82. LOEB, L., SMITH, M. G. (1936): The effect of hysterectomy on the duration of life and regression of CL and on secondary sex organs in the rabbits. *Amer. J. Anat.*, **58**, 1.
83. MARSH, J. M. (1971): The effects of PGs on the adenyl-cyclase of bovine CL. *Amer. NY. Acad. Sci.*, **180**, 416.
84. MARLEY, P. B. (1972): Indomethacin lengthens the oestrus cycle of the guinea-pig when given orally with oestrogens or when implanted within the uterine lumen. *Prostaglandins*, **4**, 2.
85. MAYER, G., CANIVENC, R. (1950): Action luteotrophique et lactogène de la prolactine chez la ratte. *CR. Soc. Biol.*, **145**, 100.
86. McDONALD, L. E. (1971): *Reproducción y endocrinología Veterinaria*, pág. 50. Ed. Interamericana, S. A., México.
87. McGAVACK, T. H. (1953): The current treatment of hyperthyroidism. *M. Clin. Noth. Amer.*, **37**, 695.
88. MESNIL du BUISSON, F. (de) (1966): Contribution à l'étude du maintien du CL de la truite. These Doctoral.
89. MEYER, R. (1961): *Etude expérimentale de la glycorégulation*. Ed. Masson. Paris.
90. MISHELL, D. R., MOTYLOFF, L. (1941): The effect of hysterectomy upon the ovary with reference to a possible hormonal action of the endometrium upon the ovary. *Endocrinology*, **28**, 436.
91. MOBERG, B. (1958): Possible influence of Iodine deficiency on the reproductive performance in the cattle with special reference to retained placenta. Proc. 3rd. Intern. Congr. Steril. Fertil. Amsterdam.
92. MOCHISSI, K. S., MURRAY, C. P. (1971): Prostaglandins, their genital effects. *Obst. Gynec. Survey*, **25**, 281.
93. NALBANDOV, A. V. (1961): Comparative physiology and endocrinology domestic animals. *Recent. Progr. Hormone Res.*, **17**, 119.
94. NALBANDOV, A. V. (1969): *Fisiología de la Reproducción*. Cap. 3. Editorial Acribia. Zaragoza.
95. D'GRADY, J. P., CALDWELL, B. C., AULLETA, F. J., SPEROFF, L. (1972): The effects of an inhibitor of the Pgs synthesis (indomethacin) on ovulation, pregnancy and pseudopregnancy in the rabbit. *Prostaglandins*, **1**, 2.
96. ORCZYK, G. P., BEHRMAN, H. R. (1972): Ovulation blockade by aspirin or indomethacin. In vivo evidence for a role of PGs in gonadotrophic secretion. *Prostaglandinas*, **1**, 1.
97. ORIOL BOSCH, A. (1972): Prostaglandinas. *Avances en Terapéutica*.
98. PARLOW, A. F., ANDERSON, L. L., MELAMPY, R. M. (1964): Pituitary FSH and LH concentrations in relation to reproductive stages in the pig. *Endocrinology*, **75**, 365.
99. PASQUALINI, C. (1970): Quadro hematío-midolare durante la suministraciones di 4-metil-2-tiouracile in dose normali a conigli. *La clínica Veterinaria*, **93**, 6.
100. PÉREZ y PÉREZ, F. (1969): *Fisiología de la Reproducción animal*, 2.<sup>a</sup> ed., cap. 13. Editorial Científico-Médica. Barcelona.
101. PETERSEN, W. E., SPIELMAN, A. A., POMEROY, B. S., BOYD, W. (1948): Effect of thyroideectomy upon sexual behaviour of male bovine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **46**, 16.
102. PHARRIS, B. B., WYNGARDEN, L. J. (1969): The effect of PGF<sub>2</sub>a on the progesterone content of ovaries from pseudopregnant rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **130**, 92.
103. PHARRIS, B. B. (1970): The possible vascular regulation of luteal function. *Perspect. Biol. Med.*, **13**, 434.
104. PHARRIS, B. B. (1971): PGs-induction of luteolysis. *Ann. NY. Acad. Sci.*, **180**, 436.
105. PHARRIS, B. B., HUNTER, K. K. (1971): Interrelationships of PGF<sub>2</sub>a and gonadotropins in the immature female rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **136**, 503.
106. PINCUS, G., BEHRMAN, H. R. (1937): Ascorbic acid during pregnancy in the rabbit. *Amer. J. Physiol.*, **119**, 445.
107. PORTER, D. G., BEHRMAN, H. R. (1971): PG-induced myometrial activity inhibited by Progesterone. *Nature*, **232**, 627.
108. POYSER, N. L. (1973): *Advances in the biosciences*, 9. Pergamon Press Vieweg. Oxford.
109. REED, H. C. (1961): The relationships between kales and fertility in dairy cattle. IVth Intern. Congr. Anim. Reprod. La Haya.
110. RENNIE, P. J., DAVIES, F., GHICHI, E. (1964): Failure of ovine prolactine to show luteotropic or luteolytic effects in the rabbit. *Endocrinology*, **75**, 622.
111. REYNOLDS, S. R. (1949): *Physiology of the uterus*. vol 1, pág. 611. Pergamos Press Vieweg. Oxford.
112. ROBBINS, S. L., SHEPERD, J. (1963): Effect of hysterectomy on the rabbit ovary. *Amer. J. Obst. Gynec.*, **86**, 367.
113. ROBSON, J. M. (1936): Uterine changes in experimental abortion and their relation to parturition. *J. Physiol.*, **86**, 171.
114. ROBSON, J. M. (1937): Maintenance of ovarian and luteal functions in the hypophysectomized rabbit by gonadotrophic hormone. *J. Physiol.*, **90**, 125.
115. ROBSON, J. M. (1937): Maintenance of pregnancy and of the luteal function in the hypophysectomized rabbit. *J. Physiol.*, **90**, 145.
116. ROBSON, J. M. (1938): The role of gonadotrophic hormone in the maintenance of luteal function. *Quart. J. Exp. Physiol.*, **28**, 49.
117. ROTCHILD, I. (1964): An explanation between progesterone and the ovary, pituitary and the ovary, pituitary and central nervous system in the control of ovulation and regulation of progesterone secretion. *Vitamines and Hormones*, **23**, 209.
118. ROTCHILD, I. (1965): Interrelations between progesterone and the ovary, pituitary and CNS. *Vit. Horm.*, **24**, 319.
119. SATO, T., MATSUMOTO, S. (1964): Effect of hypothyroidism in rats ovarian response to PMS and HCG. *Endocr. Jap.*, **10**, (4), 234.
120. SERPUMS, T. V., MURPHY, O. P. (1933): The influence of endometrium upon the rabbit ovary after hysterectomy. *Surg. Gynec. Obst.*, **56**, 600.
121. SHORT, R. V. (1962): Steroid in the follicular fluid and the CL of the mare. A «two cell types» theory of ovarian steroidogenesis. *J. Endocrinol.*, **24**, 59.
122. SHORT, R. V. (1967): Reproduction. *Ann. Rev. Physiol.*, **29**, 373.

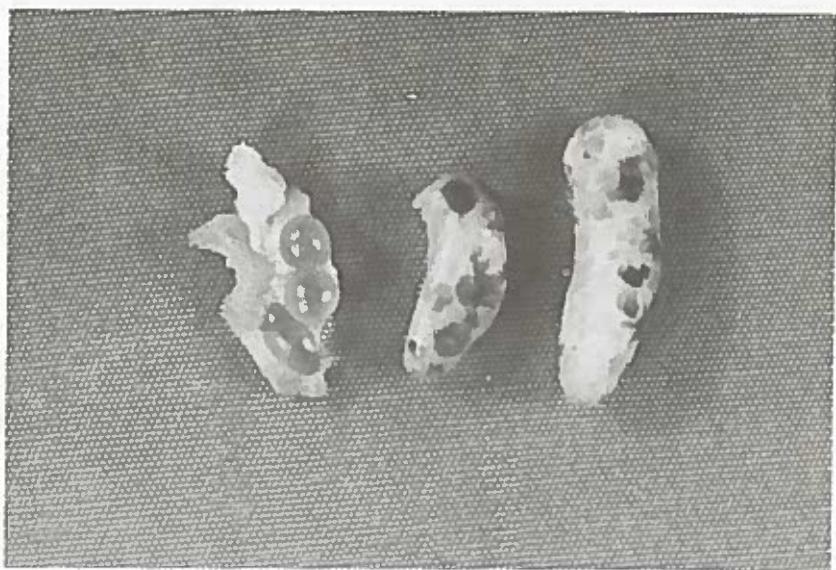
123. SIEGMUND, H. (1934): Övarian funktion nach uteri extirpation. *Arch. Gynak.*, **157**, 223.
124. SMITH, P. E., WHITTE, W. E. (1931): The effect of hypophysectomy on ovulation and CL formation in the rabbit. *J. A. M. A.*, **97**, 1861.
125. SMITH, J. B., WILLIS, A. L. (1971): Aspirin selectively inhibits PG production in human platelets. *Nature New Biol.*, **231**, 235.
126. SMITH, J. B., WILLIS, A. L. (1971): Aspirin selectively inhibits PG production in human platelets. *Nature New Biol.*, **231**, 235.
127. SPEROFF, L., RAMWELL, P. (1970): PGs in reproduction biology. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **107**, 111.
128. SPIES, H. G., COON, L. L., GIER, H. T. (1966): Luteolytic effect of LH and HCG on CL of pseudopregnant rabbit. *Endocrinology*, **78**, 67.
129. STORMSHAK, F., CASIDA, L. E. (1964): Effect of gonadotrophin on CL of pseudopregnant rabbits. *Endocrinology*, **75**, 321.
130. STORMSHAK, F., CASIDA, L. E. (1965): Effects of LH and ovarian hormones on CL of pseudopregnant and pregnant rabbits. *Endocrinology*, **77**, 337.
131. STORMSHAK, F., CASIDA, L. E. (1966): Fetal-placental inhibition of LH-induced luteal regression in rabbits. *Endocrinology*, **78**, 887.
132. TAUROG, A., CHAINCOFF, I. L. (1948): The nature of the circulatory thyroid hormone. *J. Biol. Chem.*, **176**, 639.
133. TENNEY, B., PARKER, F., ROBBINS, S. L. (1958): Experimental evidence of a uterine hormone. *Amer. J. Obst. Gyn.*, **75**, 656.
134. TOMLINSSON, R. V., RINGOLD, H. J., QURESHI, M. C., FORCHIELLI, E. (1972): Relationships between inhibition of PG synthesis and drug efficacy. for the current theory on mode of action of aspirin-like drugs. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **42**, 2.
135. TSAFIRI, A., KOCHI, T., LINDNER, H. R. (1973): Ovulation rate and semen LH levels in rats treated with indomethacin and PGE<sub>2</sub>. *Prostaglandins*, **3**, 4.
136. VANE, J. R. (1971): Inhibition of PG synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol.*, **231**, 233.
137. VARAVUDHI, P., CHODBIENG, P. (1972): Biological evidence for the direct stimulation effect of PGF<sub>2α</sub> on the release of pituitary luteolysin agent (s) of pseudopregnant rat. *Prostaglandins*, **2**, 3.
138. VELARDO, J. T. (1959): The uterus. *Ann. NY Acad. Sci.*, **75**, 385.
139. WALTMAN, R., TRICOMI, V., PALAV, A. (1973): Aspirin and indomethacin effect on instillation-abortion time of mid-trimester abortion. *Prostaglandins*, **3**, 31.
140. WESTMAN, A., JACOBSON, D. (1937): Über oestrinwirkungen auf der CL funktion. *Acta Obst. Gynec. Scand.*, **17**, 13.
141. WILTBANK, J. W., CASIDA, L. E. (1956): Alteration of ovarian activity by hysterectomy. *J. Anim. Sci.*, **15**, 134.
142. WILLIAMS, W. (1943): *Diseases of genitalia organs of domestic animals*. 3rd ed. L. Williams, Upland Rd. Ithaca, N. Y.
143. WILLIAMS, W., JONHSTON, J. O., LAUTERBACH, M., FAGAN, B. (1966): Luteolytic effect of a bovine uterine powder on the CL, follicular development and progesterone content of the pseudopregnant rabbit ovary. *J. Dairy Sci.*, **50**, 4.
144. WYNN, R. M. (1967): *Cellular biology of the uterus*. Appleton Century Crofts, N. York.
145. YATVIN, M. B., LETHEM, J. N. (1964): A creation of I<sup>131</sup> and triiodothyroline I<sup>131</sup> by rat ovary. *Acta Endocrinol.*, **47** (1) 144.
146. YATVIN, M. B., LEATHEM, J. N. (1964): Origin of ovarian cyst fluid: Studies on experimentally induced cyst in the rat. *Endocrinology*, **35** (1), 733.
147. YATVIN, M. B., MCCOY, J., YRECLA, R. P. (1965): Biliary secretion of iodine in claves. *J. Dairy Sci.*, **48** (4), 490.
148. YU, S., CHANG, L., BURKE, G. (1972): Thyroprotein increases PGs levels in isolated thyroid cells. *J. Clin. Invest.*, **51** 1038.
149. ZARROW, M. X., MEHER, G. M. (1955): Concentration of progestins in the serum of the rabbit during pregnancy and puerperium and following castration. *Endocrinology*, **56**, 1.
150. ZIMMERMANN, M. (1930): Die stellung des uterus und inkretosis system. *Med. Welt.*, **2**, 1386.



Fotografía n.º 1: Ovarios mostrando CL en el día 25.º de PsG, pertenecientes a una coneja tratada con Indometacina.



Fotografía n.º 2: Ovarios con CL en degeneración, en el día 17.º de PsG, tras la administración de PGF<sub>2α</sub> en el día 15.º de PsG.



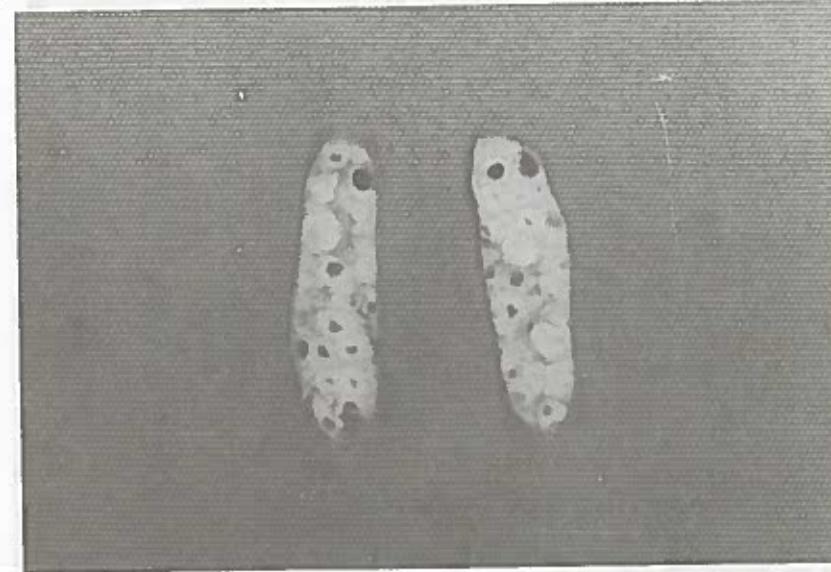
Fotografía n.<sup>o</sup> 3: Ovarios mostrando Folículos Hemorrágicos y luteinizados al intentar inducir la ovulación con LH, tras el tratamiento con MTU.



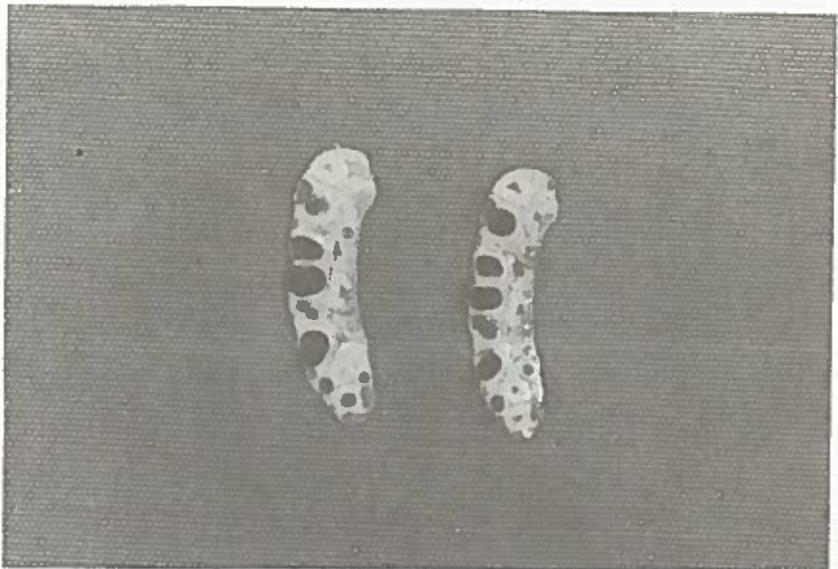
Fotografía n.<sup>o</sup> 4: Ovarios en reposo, día 18.<sup>o</sup> de PsG, pertenecientes a una coneja histerectomizada y tratada con PGF<sub>2a</sub> en el día 15.<sup>o</sup> de PsG.



Fotografía n.<sup>o</sup> 5: Corte de ovarios con CL funcionales en el día 23.<sup>o</sup> de PsG, pertenecientes a una coneja tratada con MTU.



Fotografía n.<sup>o</sup> 6: Corte de ovarios mostrando CL en regresión, día 16.<sup>o</sup> de PsG, tras la administración de LH + I, en un animal tratado con Indometacina.



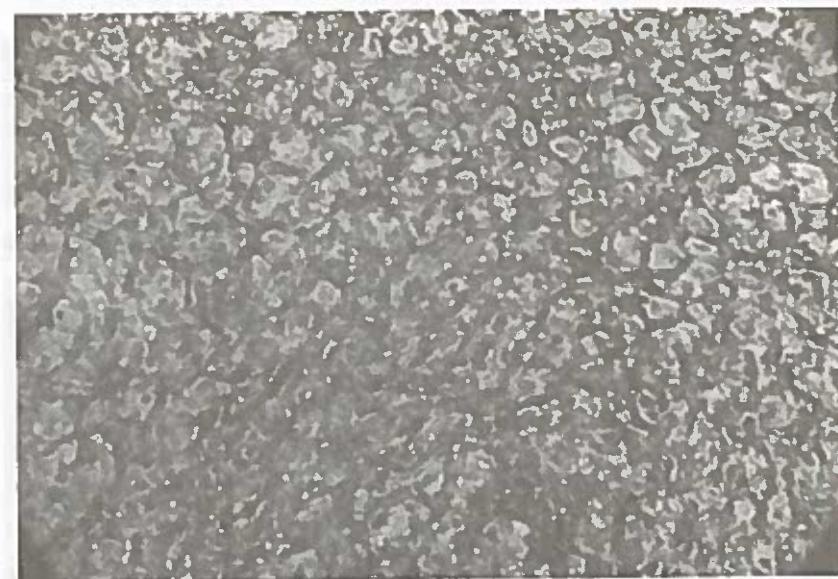
Fotografía n.<sup>o</sup> 7: Corte de ovarios con folículos hemorrágicos al intentar inducir la ovulación con HCG, tras la histerectomía.



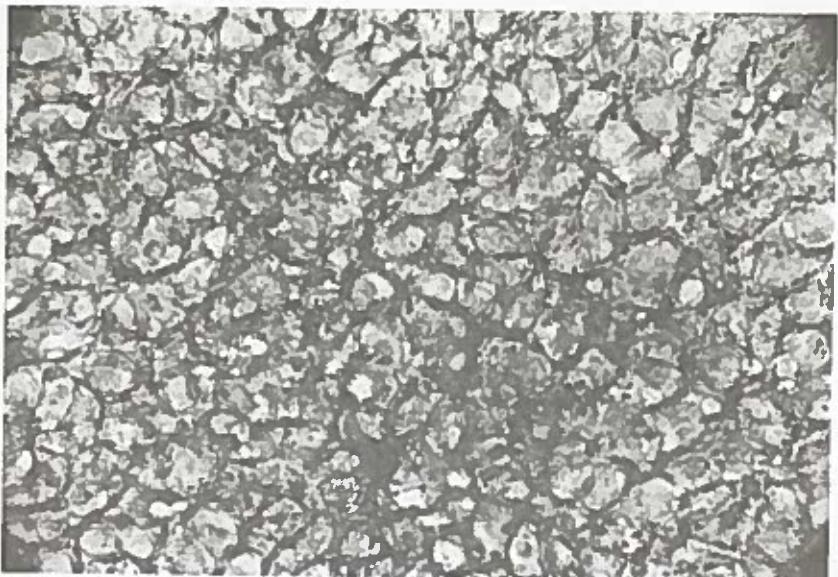
Fotografía n.<sup>o</sup> 8: Corte de ovarios en reposo, día 18.<sup>o</sup> de PsG, pertenecientes a una coneja tratada con MTU tras la administración de LH + I el día 15.<sup>o</sup> de PsG.



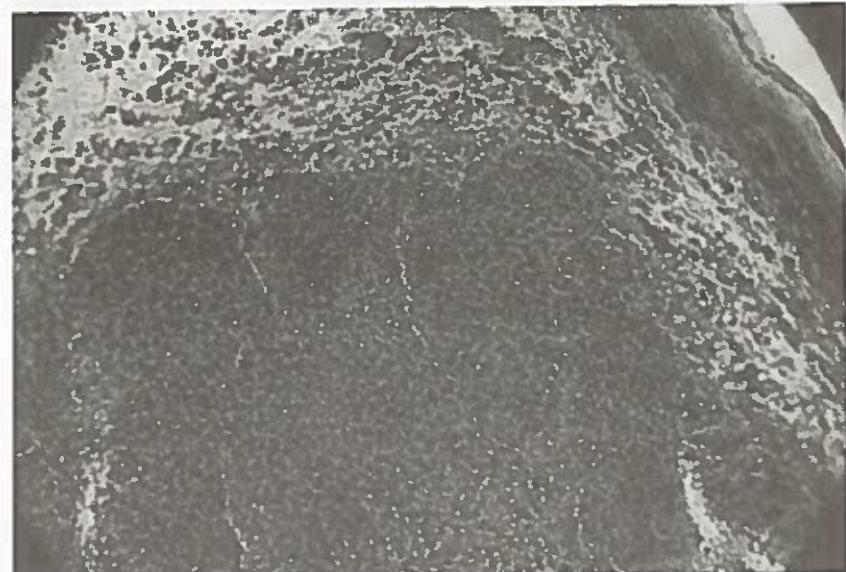
Fotografía n.<sup>o</sup> 9: Corte microscópico de ovario con CL funcional, día 24.<sup>o</sup> de PsG, perteneciente a coneja histerectomizada y tratada con LH + I en el día 15.<sup>o</sup> de PsG (× 100).



Fotografía n.<sup>o</sup> 10: Corte microscópico de ovario con CL en degeneración, día 17.<sup>o</sup> de PsG, perteneciente a coneja histerectomizada y tratada con PGF<sub>2a</sub> en el día 15.<sup>o</sup> de PsG (× 100).



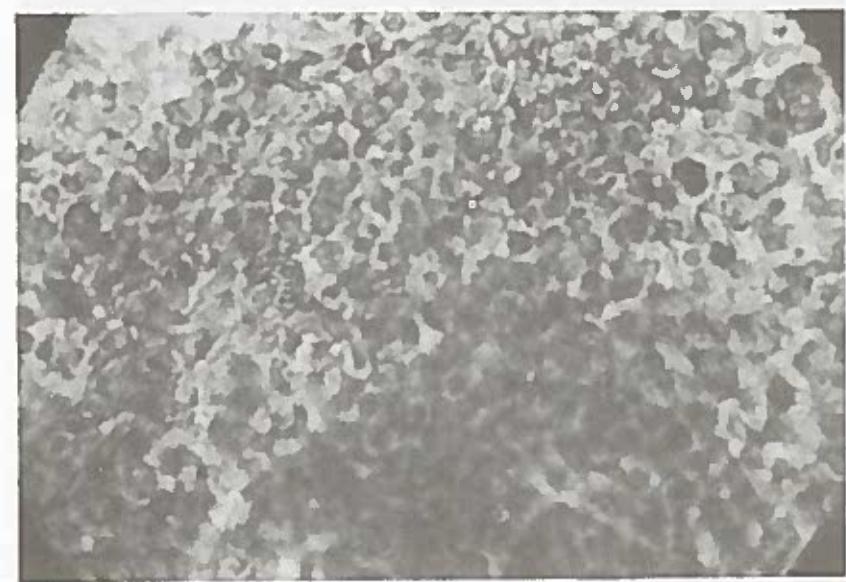
Fotografía n.<sup>o</sup> 11: Corte microscópico de ovario con CL en degeneración, día 17.<sup>o</sup> de PsG, perteneciente a coneja tratada con Indometacina, tras la inyección de LH + I en el día 15.<sup>o</sup> de PsG ( $\times 100$ ).



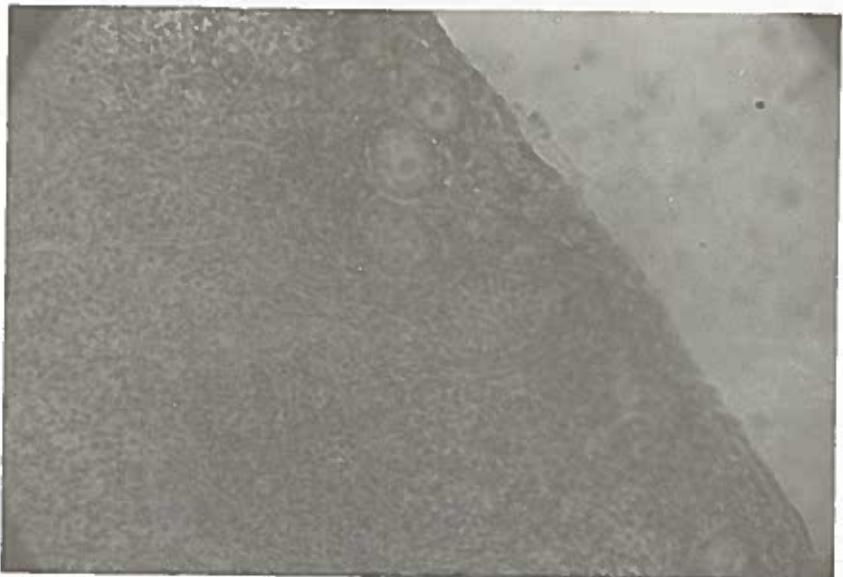
Fotografía n.<sup>o</sup> 13: Corte microscópico de ovario con Folículos Hemorrágicos, perteneciente a coneja tratada con Indometacina y ovulación inducida mediante LH ( $\times 100$ ).



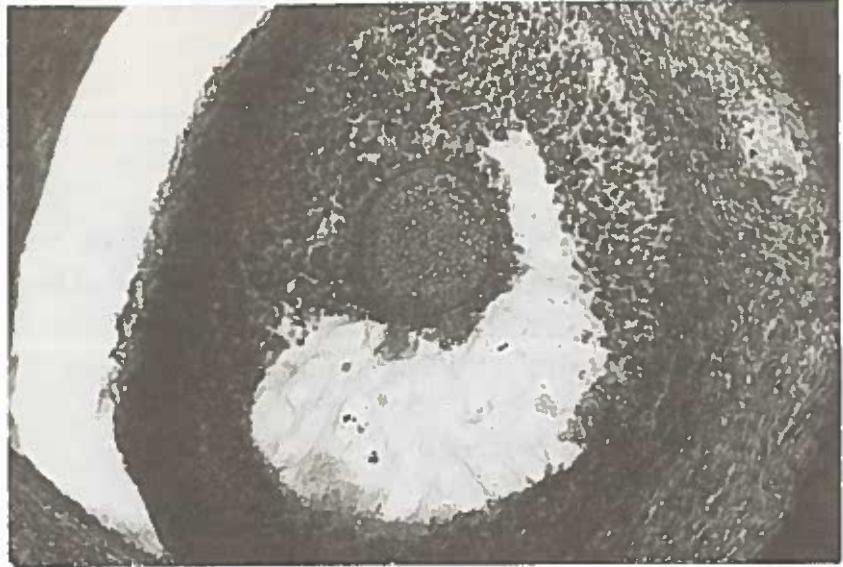
Fotografía n.<sup>o</sup> 12: Corte microscópico de ovario con Folículos hemorrágicos, perteneciente a coneja tratada con MTU y ovulación inducida mediante HCG ( $\times 35$ ).



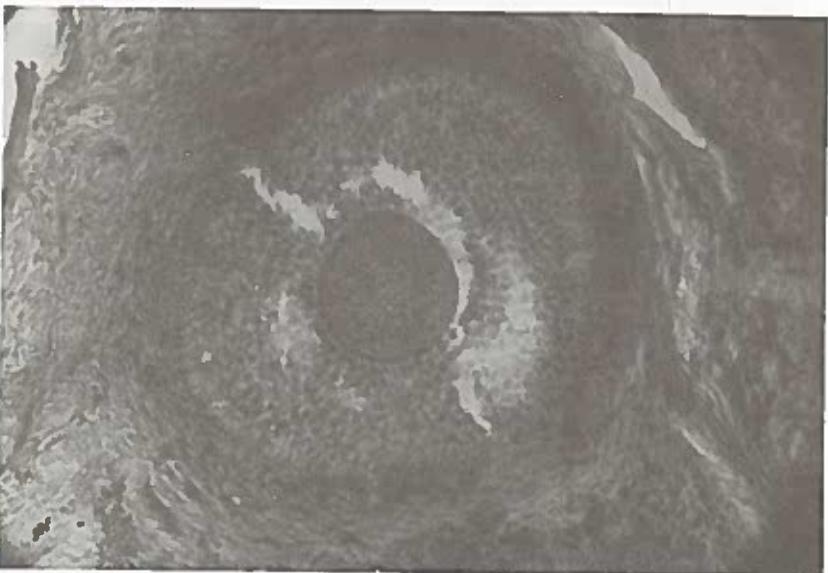
Fotografía n.<sup>o</sup> 14: Corte microscópico de ovario con Folículos Hemorrágicos, perteneciente a coneja histerectomizada y ovulación inducida mediante LH + I ( $\times 400$ ).



Fotografía n.º 15: Corte microscópico de ovario con Folículos en desarrollo, día 18.º de PsG, perteneciente a coneja tratada con MTU e inyectada, día 15.º de PsG con LH + I ( $\times 100$ ).



Fotografía n.º 17: Corte microscópico de ovario con Folículos en desarrollo, día 18.º de PsG, perteneciente a coneja histerectomizada y tratada con PGF<sub>2a</sub> en el día 15.º de PsG ( $\times 100$ ).



Fotografía n.º 16: Corte microscópico de ovario con Folículos en desarrollo, día 18.º de PsG, perteneciente a coneja tratada con Indometacina e inyectada con LH + I en el día 15.º de PsG ( $\times 100$ ).