

MORFOLOGIA ENDOMETRIAL Y NIVELES DE PROGESTERONA EN EL TEJIDO UTERINO DURANTE EL CICLO ESTRAL DE VACAS CEBU*

Díaz, F.H., Hernández, A., Gil, A. **

RESUMEN

El estudio de las relaciones morfofisiológicas de la progesterona con el endometrio contribuye no sólo al mayor entendimiento del control metabólico sobre el endometrio sino a aportar luces en el fenómeno de la muerte embrionaria. En el presente trabajo se observa el desarrollo morfológico y el nivel de progesterona (P₄) del endometrio de vacas cebú en cinco zonas del útero y se estudia la influencia de la progesterona sobre los cambios morfológicos.

Se analizaron 33 úteros y se clasificaron de acuerdo a la fase del ciclo estral en 17 de fase luteal y 16 de fase folicular. Se tomaron muestras de endometrio correspondientes a 5 zonas uterinas: 2 zonas proximales y 2 zonas distales de los cuernos y la zona del cuerpo uterino.

Se procesaron micropreparados para el estudio histológico y homogenizados para la determinación de P₄ por radioinmunoanálisis. Se observó que durante la fase luteal hay indicios de una mayor actividad

secretoria endometrial, evidenciado por la mayor altura de los epitelios de revestimiento y glandular y el mayor número de acinos glandulares lo cual se considera como consecuencia de los mayores niveles de P₄ en el tejido endometrial y en la sangre. Durante la fase folicular se incrementó la capilaridad del estroma endometrial y disminuyó significativamente el nivel de P₄ tisular.

El cuerpo uterino presentó epitelios más bajos que los cuernos uterinos, los cuales no variaron en su desarrollo morfológico ni en su nivel hormonal al comparar cuernos ipsilaterales y contralaterales a la estructura ovárica predominante.

Los extremos proximales de los cuernos uterinos tuvieron mayor cantidad de glándulas endometriales y mayor nivel de P₄, pero no variaron en su desarrollo epitelial al compararlos con los extremos distales.

Se presentó una relación directa y significativa entre el nivel de P₄ y el grado de desarrollo epitelial y glandular considerándose que los extremos proximales cornuales ofrecen mejor ambiente al embrión que cualquier otro sitio del útero.

INTRODUCCION

Los esteroides ováricos mediante la influencia que ejercen sobre la morfofisiología endometrial son los responsables de la composición del medio uterino y son considerados como elemento de gran importancia en los procesos de supervivencia embrionaria (3, 21, 28).

Trabajo presentado al PROGRAMA PARA GRADUADOS EN CIENCIAS AGRARIAS UNIVERSIDAD NACIONAL-ICA por el primer autor como tesis de Maestría en Producción Animal dirigido y codirigido por el 2o. y 3er. autores respectivamente.

Respectivamente, Médico Veterinario, M.Sc., profesor Facultad de M.V.Z. U. Nacional; Médico Veterinario, Ph.D., profesor Facultad M.V.Z. U. Nacional; Bioquímico, Ph. D., profesor Facultad de M.V.Z. U. Nacional.

Se han realizado numerosos trabajos en vacas para observar los efectos de los esteroides ováricos sobre el metabolismo y la ultraestructura del endometrio (1, 3, 5, 6, 15, 18, 20, 21, 26, 30).

En general se considera que los estrógenos estimulan la vascularidad del endometrio durante el estro (9, 11) y aumentan la actividad muscular uterina (2), en tanto que la progesterona provoca un crecimiento de los epitelios de revestimiento y glandular del endometrio (30) y un aumento en el número y tamaño de los acinos glandulares (2).

El mecanismo de acción de los esteroides es por un estímulo sobre la síntesis de proteínas de las células endometriales (18) requiriéndose una acción previa de los estrógenos, los cuales sensibilizan las células endometriales para que se desarrolle el potencial de inducir la síntesis de proteínas que tiene la progesterona (21).

Esta hormona induce la síntesis de enzimas específicas que contribuyen al desarrollo de las estructuras endometriales (4), las cuales secretan sustancias vitales para el desarrollo del embrión (8, 17, 24, 26).

La interacción de los 2 esteroides está en función de su concentración sanguínea y tisular y del nivel de receptores celulares (12, 25) y estos factores, que implican un sutil y delicado control, están variando a lo largo del ciclo estral (16) y posiblemente con la zona del útero (7, 19).

Además, el conceptus está asociado con el control de la secreción de los esteroides ováricos (27, 29) existiendo un eje conceptus-cuerpo lúteo-endometrio que sería el responsable de la supervivencia embrionaria.

Considerando la progesterona como la principal hormona vinculada con estos procesos, se motivó la realización del presente trabajo para observar su relación con los eventos morfológicos del endometrio mediante la observación de los niveles de progesterona en el tejido endometrial a través del ciclo estral y de varias zonas uterinas y relacionándolos con algunos parámetros morfológicos del útero de vacas cebú.

MATERIALES Y METODOS

Se seleccionaron 33 úteros normales de vacas cebú no gestantes y ciclantes provenientes del matadero San Martín de Bogotá. De acuerdo a la estructura predominante en los ovarios se obtuvieron 17 úteros correspondientes a vacas en fase luteal y 16 úteros de vacas en fase folicular.

Se obtuvo una muestra de sangre de cada vaca.

Se seccionaron 5 muestras de útero por vaca representativas de las siguientes zonas uterinas: zonas proximal y distal de cada cuerno y cuerpo del útero (figura No. 1).

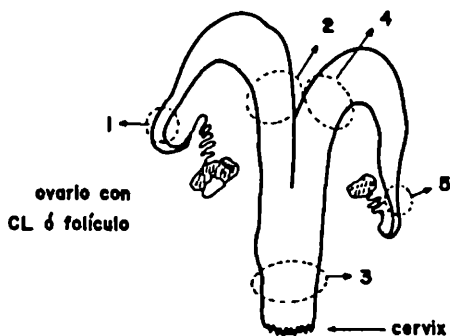


FIGURA No. 1. AREAS DEL ÚTERO ESTUDIADAS
 ZONAS PROXIMALES 1 y 5
 ZONAS DISTALES 2 y 4
 CUERPO UTERINO 3

Una parte del corte se incluyó en buffer de formol al 10% para obtener micropreparados coloreados con hematoxilina y eosina. Otra parte del corte se separó para obtener el endometrio el cual se congeló (-20°C) hasta su procesamiento para determinar nivel de progesterona por radioinmunoanálisis (RIA).

El tejido fue homogenizado y disuelto en agua destilada y su fracción orgánica extraída con éter de petróleo. Este solvente se evaporó a sequedad y el extracto seco se conservó a -20°C hasta su análisis.

El RIA se hizo incubando (18 h., 4°C) 100 µl del extracto de tejido (el cual se redisolvió con un ml de buffer PBS), 200 µl de buffer PBS pH 7.2, 100 µl de progesterona tritlada

(New England Nuclear) y 100 μ l de antisero contra 11-hemisuccinato BSA-progesterona obtenido en conejo.

La separación de las fracciones unida y libre al anticuerpo se realizó incubando (10 min., 4°C) con 0.5 ml de una suspensión de carbón-dextrano y centrifugando (3500 rpm, 10 min., 4°C). Se tomaron 0.5 ml del sobrenadante y se llevaron a 5 ml de la solución de centelleo para determinar la radiactividad de la hormona ligada al anticuerpo en un espectrómetro de energía beta Tricarb Packard.

La concentración de la hormona en el extracto del tejido se determinó por interpolación en una curva de calibración realizada con muestras standard de progesterona donde se graficó radiactividad vs. concentración de la hormona (figura No. 2). Se calculó el porcentaje de extracción (31.4 \pm 3.3) mediante el procesamiento de 40 muestras de tejido uterino inyectadas con una cantidad conocida de progesterona radiactiva y obteniendo la proporción de radiactividad recuperada.

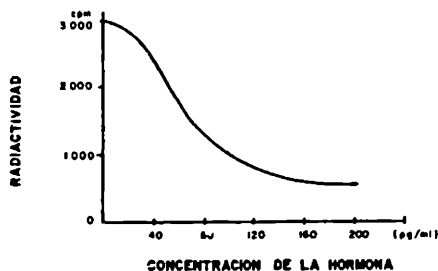


FIGURA No. 2 CURVA DE CALIBRACION PARA EL RADIOINMUNOANALISIS

La muestra de sangre se centrifugó para obtener el suero a partir del cual se determinó el nivel de progesterona por RIA mediante la técnica standarizada por Gil et al. (1976).

En el análisis morfológico del endometrio se consideraron los siguientes parámetros: altura del epitelio de revestimiento (ER), altura de los núcleos del ER, relación EPITELIO/NUCLEO del ER, altura del epitelio glandular (EG), altura de los núcleos del EG, relación EPITELIO/NUCLEO del EG,

número de glándulas por unidad de área (UA), número de capilares por UA y altura de la lámina propia del estroma endometrial.

Los promedios de estos parámetros morfológicos obtenidos de 5 áreas al azar de cada micropreparado y los valores de progesterona tisular, fueron comparados según la fase del ciclo estral y según la zona del útero mediante análisis de varianza sobre un diseño completamente al azar. Las diferencias entre grupos se detectaron mediante prueba de Duncan.

Los valores de cada parámetro morfológico se correlacionaron con los valores de progesterona endometrial para cada fase del ciclo estral.

Los valores de progesterona uterina promediados de las 5 zonas estudiadas se correlacionaron con los valores de progesterona sanguínea.

RESULTADOS Y DISCUSION

1. Parámetros Morfológicos según la fase del ciclo estral

a. Epitelio de revestimiento

Se presentó un aumento significativo en el desarrollo del epitelio de revestimiento endometrial durante la fase luteal (tabla No. 1) manifestado por una mayor altura del epitelio y una mayor relación EPITELIO/NUCLEO, lo cual concuerda con lo expresado por varios autores en el sentido de que la progesterona, hormona predominante durante la fase luteal, induce un mayor crecimiento epitelial en el endometrio bovino (2, 30).

b. Epitelio Glandular

También se observó un incremento significativo ($p < 0.05$) en la altura del epitelio glandular (tabla No. 2) durante la fase luteal, siendo también mayor la relación EPITELIO/NUCLEO en esta fase.

Metabólicamente una mayor proliferación celular del epitelio durante la fase luteal se ha asociado con una mayor actividad celular que se traduce en una acumulación de

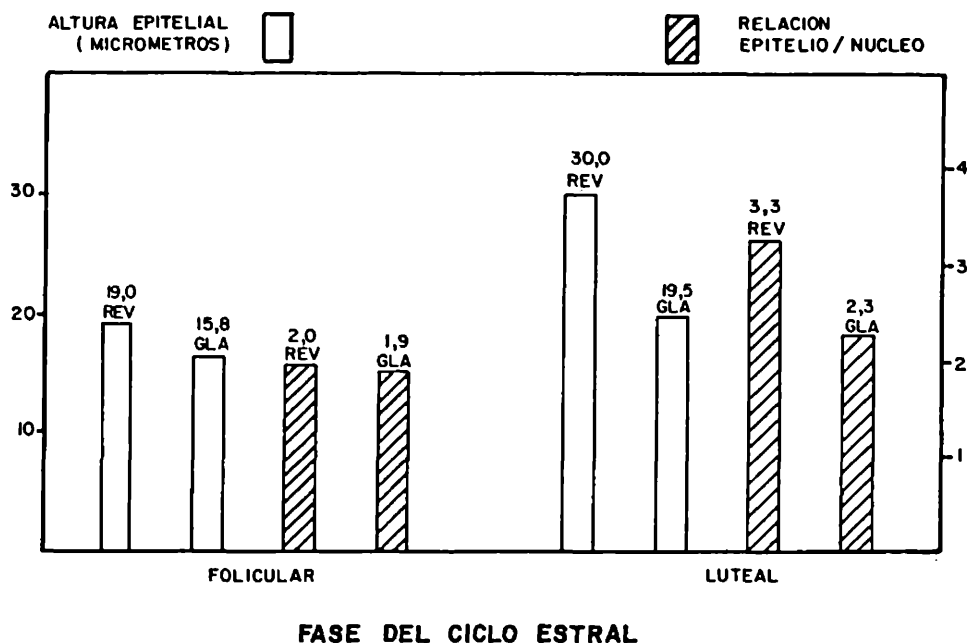
glucógeno, lo cual ha sido observado por influencia de la progesterona tanto in vivo como in vitro (4, 26).

Se considera que durante la fase luteal hay una mayor producción de carbohidratos y proteínas (4, 17) y, de hecho, hay una mayor concentración de proteínas en el lumen uterino durante esta fase (22) lo cual puede explicar aparentemente el incremento significativo en el espesor de los epitelios glandular y de revestimiento durante la fase luteal (Figura No. 3).

d. Glándulas endometriales

Durante la fase luteal las glándulas endometriales aumentan en número y tamaño y se hacen más enrolladas (2).

En el presente trabajo se encontró que en la fase luteal el número de glándulas endometriales por unidad de área fue significativamente ($p < 0.05$) mayor que en la fase folicular (tabla No. 3).



REV = epitelio de revestimiento

GLA = epitelio glandular

FIGURA No.3 DESARROLLO EPITELIAL DEL ENDOMETRIO DE VACAS CEBU DURANTE EL CICLO ESTRAL

Esto es indicativo de la mayor actividad secretoria de los acinos glandulares por acción de la progesterona, evento que se requiere para el mantenimiento del embrión en sus primeros días de vida.

c. Número de capilares

Se encontró una disminución significativa ($p < 0.05$) en el número de capilares por unidad de área durante la fase luteal con respecto a la fase folicular (tabla No. 3).

Desde 1949 Asdell et al. (2) descubrieron que los estrógenos estimulaban la vascularidad de los genitales bovinos y en 1981 Ford y Chenault (9) establecieron que existe una correlación positiva entre el flujo sanguíneo al útero y el nivel de estradiol-17 beta sistémico y una correlación negativa entre el mismo parámetro y el nivel de progesterona sistémica.

Se presume que el aumento en la vascularidad y el flujo sanguíneo, que puede

TABLA 1
DESARROLLO DEL EPITELIO DE REVESTIMIENTO ENDOMETRIAL DE VACAS CEBU
DURANTE EL CICLO ESTRAL

| PARAMETRO | FASE DEL CICLO ESTRAL | | | |
|---------------------------------------|-----------------------|-----|-----------|-----|
| | LUTEAL | | FOLICULAR | |
| | MEDIA | DS | MEDIA | DS |
| Altura del epitelio (μm) | 30.0 ^a | 6.8 | 19.0b | 5.3 |
| Altura del núcleo (μm) | 9.1 | 1.2 | 9.2 | 1.6 |
| Relación EPIITELIO/NUCLEO | 3.3 ^a | 0.7 | 2.0b | 0.4 |

a y b difieren significativamente (p 0.05)

DS = Desviación standard

TABLA No. 2
DESARROLLO DEL EPITELIO GLANDULAR DEL ENDOMETRIO DE VACAS CEBU
DURANTE EL CICLO ESTRAL

| PARAMETRO | FASE DEL CICLO ESTRAL | | | |
|---------------------------------------|-----------------------|-----|-----------|-----|
| | LUTEAL | | FOLICULAR | |
| | MEDIA | DS | MEDIA | DS |
| Altura del epitelio (μm) | 19.5 ^a | 3.1 | 15.8b | 2.5 |
| Altura del núcleo (μm) | 8.4 | 0.8 | 8.2 | 0.9 |
| Relación EPITELIO/NUCLEO | 2.3 | 0.3 | 1.9 | 0.2 |

a y b difieren significativamente (p<0.05)

DS = Desviación standard

μm = Micrometros

TABLA No. 3
DESARROLLO MORFOLOGICO DEL ENDOMETRIO DE VACAS CEBU
DURANTE EL CICLO ESTRAL

| PARAMETRO | FASE DEL CICLO ESTRAL | | | |
|---------------------------|-----------------------|------|-----------|------|
| | LUTEAL | | FOLICULAR | |
| | MEDIA | DS | MEDIA | DS |
| Número de glándulas/UA | 90.4 ^a | 96.3 | 60.2b | 31.9 |
| Número de capilares/UA | 19.0 ^a | 10.2 | 22.7b | 8.8 |
| Altura lámina propia (mm) | 2.2 ^a | 0.8 | 1.8b | 0.5 |

a y b difieren significativamente (p 0.05)

DS = Desviación standard

UA = Unidad de área.

lograrse por inyección de estrógeno (6, 15), favorecerá el aumento en la capilaridad, como se observó en el presente trabajo durante la fase folicular.

e. Altura de la lámina propia

El grosor de la lámina propia es significativamente mayor ($p < 0.05$) durante la fase luteal, lo cual aparentemente obedece a un incremento del estroma endometrial como consecuencia del crecimiento glandular, ya que el edema endometrial parece no variar en forma consistente a través del ciclo estral según Amsler (31).

2. Parámetros morfológicos según la zona del Utero

a. Epitelios de revestimiento y glandular

Durante la fase luteal no se encontraron diferencias significativas en las alturas de los epitelios tanto de revestimiento como glandular entre las 5 zonas analizadas (tablas Nos. 4 y 5), aunque hay una tendencia a que la altura epitelial en el cuerpo uterino sea menor.

Durante la fase folicular el epitelio de revestimiento del cuerpo uterino fue francamente menor que el mismo tipo de epitelio de los cuernos uterinos.

Estos datos muestran que con respecto al desarrollo epitelial no hay variaciones significativas entre las distintas zonas de los cuernos uterinos, lo cual equivale a decir que cualquier sitio de ambos cuernos estaría igualmente habilitado para efectuar las actividades secretoras correspondientes a la estructura epitelial.

La zona del cuerpo uterino (zona 3), sitio que no corresponde al alojamiento más frecuente del embrión, tendría aparentemente algunas limitaciones para cumplir con las funciones secretoras dada su tendencia a poseer epitelios más bajos.

Podemos decir que aunque los valores absolutos de la altura epitelial son mayores durante la fase luteal (tablas Nos. 1 y 2), el comportamiento de variación interzonal es similar en ambas fases del ciclo estral.

b. Glándulas endometriales

Se encontró un mayor número de glándulas endometriales en las zonas de los extremos tubáricos de los cuernos uterinos (Tabla No. 6) en ambas fases del ciclo estral.

Teóricamente los extremos tubáricos o proximales de los cuernos uterinos ofrecerían un ambiente más propicio para el embrión durante sus primeros días de vida, ya que el mayor número y tamaño de las glándulas endometriales revela una mayor actividad secretora, hecho a tener en cuenta para efecto de trasplantes embrionarios en bovinos.

Sin embargo, este hecho no explicaría la presencia de la necrosis en las membranas del conceptus que se alojan en los extremos proximales cornuales, situación que ha sido observada en vacas (14) y en ovejas (13).

c. Número de capilares

Se observó una tendencia a una disminución de la capilaridad en las zonas proximales (tabla No. 6), similar a lo encontrado por Clavijo y Hernández (7) en vacas cebú, pero solamente al considerar la fase folicular.

En la fase luteal no se encontró una variación interzonal en la capilaridad del endometrio y, teniendo en cuenta que esta fase debe considerarse para el desarrollo del embrión, no habría una aparente justificación para la presentación de las áreas necróticas en las membranas del conceptus que llegan a las zonas proximales (13, 14) desde el punto de vista de disponibilidad capilar y, como ya se vió, tampoco de secreción glandular, ya que las zonas proximales no estarían en inferioridad de condiciones respecto a las otras zonas de los cuernos uterinos para proporcionar adecuados nutrientes al conceptus. Esto sería válido para esta fase del ciclo estral; debe investigarse en los posibles cambios presentados sobre estos parámetros endometriales durante los primeros 30 días de gestación para allegar más indicios sobre las causas de las mencionadas áreas necróticas.

TABLA No. 4

**DESARROLLO DEL EPITELIO DE REVESTIMIENTO EN 5 ZONAS DEL UTERO
DURANTE EL CICLO ESTRAL DE VACAS CEBU**

| PARAMETRO | ZONA DEL UTERO | | | | |
|--------------------------|-------------------|--------|-------|--------|-------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| FASE LUTEAL | | | | | |
| Altura del epitelio (µm) | 30.2 | 29.0 | 28.1 | 30.9 | 31.7 |
| Altura del núcleo (µm) | 9.3 | 9.1 | 9.0 | 9.2 | 9.0 |
| Relación EPITELIO/NUCLEO | 3.3 | 3.2 | 3.2 | 3.3 | 3.5 |
| FASE FOLICULAR | | | | | |
| Altura del epitelio (µm) | 21.3 ^a | 18.7ab | 16.7b | 18.7ab | 19.9 ^a |
| Altura del núcleo (µm) | 9.2 | 9.2 | 8.5 | 9.3 | 9.8 |
| Relación EPITELIO/NUCLEO | 2.3 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |

a y b difieren significativamente ($p < 0.05$)

µm=Micrómetros

TABLA No. 5

**DESARROLLO DEL EPITELIO GLANDULAR EN 5 ZONAS DEL UTERO
DURANTE EL CICLO ESTRAL DE VACAS CEBU**

| PARAMETRO | ZONA DEL UTERO | | | | |
|--------------------------|----------------|------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| FASE LUTEAL | | | | | |
| Altura del epitelio (µm) | 20.1 | 19.6 | 18.9 | 19.3 | 19.6 |
| Altura del núcleo (µm) | 8.3 | 8.2 | 8.4 | 8.4 | 8.4 |
| Relación EPITELIO/NUCLEO | 2.4 | 2.4 | 2.2 | 2.3 | 2.3 |
| FASE FOLICULAR | | | | | |
| Altura del epitelio (µm) | 15.5 | 15.9 | 15.4 | 15.7 | 16.6 |
| Altura del núcleo (µm) | 8.1 | 8.4 | 7.9 | 8.1 | 8.4 |
| Relación EPITELIO/NUCLEO | 1.9 | 1.9 | 1.9 | 1.9 | 1.9 |

a y b difieren significativamente ($p < 0.05$)

TABLA No. 6

**DESARROLLO MORFOLOGICO EN 5 ZONAS DEL UTERO
DURANTE EL CICLO ESTRAL EN VACAS CEBU**

| PARAMETRO | ZONA DEL UTERO | | | | |
|---------------------------|--------------------|--------|-------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| FASE LUTEAL | | | | | |
| Número de glándulas/UA | 149.7 ^a | 81.1ab | 50.4b | 75.6b | 95.4a |
| Número de capilares/UA | 22.6 | 18.5 | 16.0 | 19.6 | 18.4 |
| Altura lámina propia (mm) | 2.2 | 2.5 | 2.1 | 2.1 | 2.1 |
| FASE FOLICULAR | | | | | |
| Número de glándulas/UA | 75.9 | 58.8 | 35.0 | 58.7 | 74.5 |
| Número de capilares/UA | 21.3 | 24.1 | 23.2 | 23.9 | 20.9 |
| Altura lámina propia (mm) | 1.6 | 1.9 | 1.7 | 1.8 | 1.7 |

a y b difieren significativamente ($p < 0.05$)

UA= Unidad de área

De cualquier manera, la explicación de tal fenómeno que seguramente contribuye a la incidencia de muerte embrionaria, es más compleja de lo que parece y tendría que relacionarse más con el metabolismo del mismo conceptus o de su relación metabólica con el endometrio.

Vale la pena anotar que el lado en el que se situó la estructura ovárica predominante no influyó para el desarrollo de los parámetros considerados, ya que no se encontraron diferencias entre los cuernos ipsi y contralaterales a folículos o a cuerpos lúteos, cuando se compararon zonas equivalentes. Esto indicaría que cualquier cuerno ofrece aparentemente idénticas condiciones ambientales para alojar un embrión, hecho a considerar en los trasplantes embrionarios.

3. Niveles de progesterona endometrial

Tomando el promedio de las 5 zonas del útero estudiadas (tabla No. 7) se encontró una concentración de progesterona en el endometrio significativamente mayor ($p < 0.05$) durante la fase luteal.

Sin embargo, en ambas fases del ciclo estral hubo una tendencia a una mayor

concentración de progesterona en los extremos proximales de los cuernos uterinos.

Esto presumiría un gradiente desde el sitio de producción de la hormona hasta sus tejidos receptores, tal como lo observaron Pope et al. (23) en ganado Hereford, aunque los valores obtenidos por ellos son mayores que los obtenidos en este trabajo.

4. Correlación entre el desarrollo morfológico y el nivel de progesterona en el endometrio.

Los coeficientes de correlación entre el nivel de progesterona y cada uno de los parámetros morfológicos analizados se presentan en la tabla No. 8.

En ambas fases estrales se presentaron correlaciones positivas y significativas entre el nivel de progesterona y el número de glándulas endometriales.

Así mismo, durante la fase luteal se encontró una correlación directa significativa ($p < 0.10$) entre el nivel de progesterona y la altura de los epitelios de revestimiento y glandular, lo cual se extiende para la relación EPITELIO/NUCLEO de ambos tipos de epitelio.

TABLA No. 7
NIVELES DE PROGESTERONA ENDOMETRIAL (ng/TS)

| ZONA DEL UTERO | FASE DEL CICLO ESTRAL | |
|-------------------|-----------------------|-----------|
| | LUTEAL | FOLICULAR |
| 1 | 35.2a | 9.8 |
| 2 | 25.7ab | 6.6 |
| 3 | 22.2b | 7.3 |
| 4 | 26.0ab | 8.5 |
| 5 | 35.8a | 9.9 |
| MEDIA | 28.7a | 8.4b |
| DS | 16.5 | 7.2 |

a y b difieren significativamente ($p < 0.05$)

TS = Tejido seco

DS = Desviación standard

TABLA No. 8
**COEFICIENTES DE CORRELACION ENTRE LA CONCENTRACION DE PROGESTERONA
EN EL ENDOMETRIO Y LAS DIFERENTES VARIABLES MORFOLOGICAS EN EL UTERO
DE VACAS CEBU DURANTE EL CICLO ESTRAL**

| PARAMETRO | FASES DEL CICLO | |
|--|-----------------|-----------|
| | LUTEAL | FOLICULAR |
| Altura del epitelio ER (μm) | 0.22* | 0.12 |
| Altura nuclear ER (μm) | -0.09 | -0.05 |
| Relación EPITELIO/NUCLEO | | |
| Relación EPITELIO/NUCLEO | 0.27** | 0.21* |
| Altura del epitelio EG (μm) | 0.19* | 0.00 |
| Altura nuclear EG (μm) | 0.05 | -0.07 |
| Relación EPITELIO/NUCLEO | 0.20* | 0.06 |
| Número de glándulas/UA | 0.34*** | 0.23** |
| Número de capilares/UA | 0.31*** | -0.18 |
| Altura lámina propia (mm) | 0.16 | 0.16 |

Nivel de significancia de los coeficientes:

$p < 0.10$

$p < 0.05$

$p < 0.01$

ER = Epitelio de revestimiento; EG = Epitelio glandular

UA = Unidad de área

Es así como se observó un mayor grado de desarrollo de las glándulas endometriales, en cuanto a número y tamaño y una mayor altura del epitelio de revestimiento del endometrio, lo cual refleja un mayor estado secretorio del órgano, durante la fase luteal, cuando el nivel y la actividad de los receptores para progesterona están incrementados, y en las zonas uterinas donde se encuentra una mayor concentración de progesterona (extremos proximales).

Esto evidencia la relación directa entre el nivel de progesterona tisular y la actividad del endometrio.

Se ha mencionado que hay una tendencia a una menor capilaridad cuando el nivel de progesterona aumenta; así durante la fase folicular aumentó significativamente el número de capilares (tabla No. 3) y en aquellas zonas del útero con mayor nivel de progesterona (zonas proximales) el número de capilares disminuyó, por lo menos al considerar la fase folicular (tabla No. 6).

El coeficiente de correlación observado entre el nivel de progesterona y el número de capilares durante la fase folicular ($r = -0.18$) corrobora esta explicación.

Sin embargo, al considerar la fase luteal no se cumple esta relación pues aquí el coeficiente es positivo ($r = 0.31$). No obstante debe considerarse que las diferencias en la capilaridad de las 5 zonas uterinas no fueron significativas como si lo fueron en la concentración de progesterona durante esta fase.

Por esto puede decirse que en la fase luteal el número de capilares es indiferente a los cambios en el nivel de progesterona endometrial y que las variaciones en la capilaridad están más afectadas por los niveles de estrógenos y cuando los niveles de progesterona son bajos, es decir, durante la fase folicular.

5. Correlación entre los niveles de progesterona endometrial y periférica

Para el cálculo de esta relación se promedió el valor de progesterona de las 5 zonas uterinas de cada vaca y se comparó con el valor de progesterona obtenido en sangre.

El coeficiente de correlación para la fase folicular fue de 0.49, mientras que para la fase luteal fue de -0.29.

Esto insinúa que probablemente la progesterona tiende a evacuarse del tejido endometrial más rápidamente cuando sus niveles son más altos en la sangre, es decir, durante la fase luteal.

Esta aparente mayor tasa de salida o degradación de la progesterona durante la fase luteal podría deberse bien a un elevado catabolismo o bien a una saturación de los sitios celulares de unión (receptores) lo cual limitaría la permanencia de la hormona en el tejido.

También podría ocurrir que una unión muy firme de la progesterona a su receptor, durante la fase luteal, probablemente dificultaría la extracción de la hormona del tejido, obteniéndose valores más bajos de los reales.

CONCLUSIONES

1. Durante la fase luteal del ciclo estral bovino se presentó un significativo incremento en el grado de desarrollo de los epitelios de revestimiento y glandular del endometrio y un número de glándulas endometriales significativamente mayor que en la fase folicular, lo cual revela una mayor actividad secretoria del endometrio.
2. Durante la fase folicular se observó un grado de capilaridad del estroma endometrial mayor que en la fase luteal.
3. La zona del cuerpo uterino tendió a tener epitelios más bajos que las zonas de los cuernos uterinos, mientras que el desarrollo epitelial en las distintas zonas de los cuernos uterinos no varió significativamente.
4. Hubo un mayor número de glándulas endometriales en los extremos proximales de los cuernos uterinos en ambas fases del ciclo estral, ofreciendo teóricamente un ambiente más propicio para el embrión.

5. Se encontró una tendencia a una menor capilaridad del estroma endometrial de los extremos proximales de los cuernos uterinos solamente al considerar la fase folicular.
6. No se encontraron diferencias significativas en el desarrollo morfológico del endometrio al comparar zonas equivalentes de los cuernos ipsi y contralateral a un folículo o un CL.
7. Se presentó una concentración de progesterona endometrial significativamente mayor durante la fase luteal (28.7 ng/g. TS) que durante la folicular (8.4 ng/g TS).
8. En ambas fases del ciclo estral hubo tendencia a una mayor concentración de progesterona en los extremos proximales de los cuernos uterinos, presumiendo un gradiente proximo-distal.
9. Se presentó una relación directa entre el nivel de progesterona y el desarrollo de los epitelios endometriales de revestimiento y glandular, al considerar la fase luteal.
10. En ambas fases estrales se presentó una relación directa entre el nivel de progesterona y el número de glándulas endometriales.
11. Se considera que la progesterona ejerce un efecto estimulante sobre la actividad secretoria del endometrio bovino, revelado por el significativo incremento en el desarrollo epitelial y glandular.
12. Se observó una relación inversa entre el nivel de progesterona y la capilaridad del estroma endometrial, solamente al considerar la fase folicular.
13. Se presentó una relación directa ($r=0.49$) entre los niveles de progesterona endometrial y sanguínea al considerar la fase folicular. En cambio, hubo una relación inversa ($r=-0.29$) al considerar la fase luteal.

Se presume que la tasa de evacuación o degradación de progesterona del tejido endometrial es mayor cuando los niveles de la hormona en la sangre son más altos.

SUMMARY

The morphophysiological relationships between progesterone and the endometrium must be studied for understanding the metabolic control upon the uterus and the factors affecting embryonic death.

The present work was undertaken to analyse the morphological development and the progesterone (P₄) levels of the endometrium in zebu cattle and to relate the P₄ levels with the morphological changes.

Thirty three uteri were used and classified (17 luteal phase, 16 follicular phase) to take 5 samples of different uterine zones: near the utero-tubal junction, in the middle of the horns and in the uterine body. The samples were analysed microscopically and by radioimmunoassay for P₄. During the luteal phase it was observed that the epithelia showed taller cells and a higher number of endometrial glands indicating an increased secretory activity.

These previous changes are believed to be a consequence of high levels of P₄ in blood and in the endometrium.

It was also observed an increase in the number of capillaries during the follicular phase, possibly as a result of the action of estradiol, as stated by some authors.

The epithelia of the uterine body were lower than the corresponding tissues in the uterine horns.

The morphological development of the uterine horns and the P₄ levels did not differ when comparing the left with the right horn in all zones studied. The proximal extremities of the uterine horns exhibited more glands and P₄ levels but the epithelia were not different from the corresponding tissues in the distal areas.

There was a direct relationship between P₄ level and epithelial development. It is suggested that the proximal extremities of the uterine horns offer a more adequate environment for embryonic development than any other place in the uterus during the first days of gestation.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ANDERSON, S. G., HACKSHAW, B. T., STILL J. G. & GREISS, F. C. Uterine blood flow and its distribution after chronic estrogen and progesterone administration. *Am. J. Obstet. Gynec.* 127: 138. 1977
2. ASDELL, S. A., de ALBA, J. & ROBERTS, S. J. Studies on the oestrus cycle of dairy cattle: cycle length, size of corpus luteum and endometrium changes. *Cornell Vet.* 39: 389. 1949.
3. AYALON, N. A review of embryonic mortality in cattle. *J. Reprod. Fertil.* 54: 483. 1978.
4. BOUTSELIS, J. G. Histochemistry of the normal endometrium. En: *The Uterus*. H. J. Norris, A. T. Hertig & M.R. Abell (Eds.). The Williams & Wilkins Co. Baltimore. p. 175-184. 1973.
5. BRINSFIELD, T.H. & HAWK, H.W. Ultrastructure of sheep endometrial stromal cells after ovariectomy and hormone treatment. *Biol. Reprod.* 10: 98. 1974.
6. CATON, D., ABRAMS, R.M., CLAPP, J.F. & BARRON, D.H. The effect of exogenous progesterone on the rate of blood flow of the uterus of ovariectomized ewes. *Q. J. Exp. Physiol.* 59: 225. 1974.
7. CLAVIJO, E. & HERNANDEZ, A. Diferencias en la vascularización de varias zonas del endometrio bovino. *Rev. Col. Cienc. Pec.* 4: 39. 1982.
8. FINDLAY, J.K., ACKLAND, N., BURTON, R.D., DAVIS, A.J., WALKER, F.M. & WALTERS, D. E. Protein, prostaglandin and steroid synthesis in caruncular and intercaruncular endometrium of sheep before implantation. *J. Reprod. Fertil.* 62: 361. 1981.
9. FORD, S.P. & CHENAULT, J. R. Blood flow to the Cl-bearing ovary and ipsilateral uterine horn of cows during the estrous cycle and early pregnancy. *J. Reprod. Fertil.* 62: 555. 1981.
10. GIL, A., MAZUSKI, J., LAVERDE, G., MORA, M. & SANCHEZ, G. Analysis of progesterone in serum and milk. Progress report No. 2. IAEA. Vienna.
11. GREISS, F.C. & ANDERSON, S.G. Uterine vascular changes during the ovarian cycle. *Am. J. Obstet. Gynec.* 103: 629. 1969.
12. HENRICKS, D.M. & HARRIS, R.B. Jr. Cytoplasmic estrogen receptors and estrogen concentrations in bovine uterine endometrium. *Endocrinol.* 103: 176. 1978.
13. HERNANDEZ, A. The development of the extremities of the placenta of domestic sheep. M.Sc. thesis. University of Bristol. England. 1971.
14. HERNANDEZ, A. Descripción de las extremidades necróticas de la placenta de la vaca. *Rev. ICA* 10: 235. 1975.
15. HUCKABE, E. HUCKABEE, W.E., CRENSHAW, C., CURET, L.B., MANN, L. & BARRON, D.H. The effect of exogenous oestrogen on the blood flow and oxygen consumption of the uterus of the nonpregnant ewe. *Q. J. Exp. Physiol.* 55: 16. 1970.
16. KOLIGIAN, K.B. & STORMSHAK, F. Progesterone inhibition of estrogen receptor replenishment in ovine endometrium. *Biol. Reprod.* 17: 412. 1977.
17. KUMAR, D. & PANDEY, R. S. Biochemical changes in buffalo endometrium during various stages of reproduction. *Indian J. Anim. Sci.* 53: 243. 1983.
18. LJUNGKVIST, I. Quantitative studies of the effect of progesterone on endometrial morphology of the spayed rat. *Anat. Embryol.* 148: 47. 1975.
19. LUNAN, C.B. & GREEN, B. Oestradiol-17 beta uptake in vitro into the nuclei of endometrium from different regions of the human uterus. *Acta Endocrinol.* 78: 353. 1975.
20. MILLER, B. G. RNA and protein metabolism of the ewe at prooestrus: Regulation by estradiol and progesterone. *J. Endocrinol.* 69: 57. 1976.
21. MOORE, N.W. & MILLER, B.C. Progesterone and oestrogen requirements for the survival of embryos in the ovariectomized ewe. *J. Reprod. Fertil.* 46: 536. 1976.
22. PAHWA, G.S., KUMAR, D. & PANDEY, R.S. Biochemical analysis of uterine fluid of the buffalo. *Zentbl. Vet. Med.* 27: 81. 1980.
23. POPE, W.F., MAURER, R.R. & STORMSHAK, F. Distribution of progesterone in the uterus, broad ligament and uterine arteries of beef cows. *Anat. Rec.* 203: 245. 1982.
24. RUTANEN, E.M., KOISTINEN, R., WAHLSTROM, T., SJOBERG, J., STENMAN, U.H. & SEPPALA, M. Placental protein 12 (PP12) in the human endometrium: tissue concentration in relation to histology and serum levels of PP12, progesterone and oestradiol. *Br. J. Obstet. Gynec.* 91: 377. 1984.
25. SENIOR, B.E. Cytoplasmic estradiol-binding sites and their relationship to estradiol content in the endometrium of cattle. *J. Reprod. Fertil.* 44: 501. 1975.
26. SHAPIRO, S.S., DYER, S.D. & COLAS, A.E. Progesterone-induced glycogen accumulation in human endometrium during organ culture. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 136: 419. 1980.
27. SHEMMESH, M. Progesterone cyclicity and the effect of the conceptus on plasma progesterone in cattle and sheep. 9o. Congreso Internacional de Reproducción Animal e I.A. Madrid. 1980.

28. SREENAN, J.M. & DISKIN, M.G. Early embryonic mortality in the cow: Its relationship with progesterone concentration. *Vet. Rec.* 112: 517. 1983.
29. THATCHER, W.W., LEWIS, G.S., ELEY, R.M., BAZER, F. W., FIELDS, M.J., WILLIAMS, W.F. & WILCOX, C.J. Contribution of the bovine conceptus to the endocrinological phenomenon existing at implantation, during gestation and around parturition. 9o. Congreso Internacional de Reproducción Animal e I.A., Madrid, 1980.
30. WORDINGER, R.J. & DICKEY, J.P. Histological and histochemical changes in bovine endometrium following treatment with a progestin. *J. Dairy Sci.* 54: 1872. 1971.
31. AMSLER, K.R. Histology and histochemistry of the bovine endometrium and oviduct with reference to anatomical region, stage of oestrus cycle and proximity of an ovarian follicle or corpus luteum. *Dissertation Abstracts International* 38: 5140 B. 1978.

