



## MORFO-FISIOLOGIA LUTEAL NORMAL Y PATOLOGICA DE INTERES EN BUIATRÍA

*C. H. Del Campo*

UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE  
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS

### MORFO-FISIOLOGIA LUTEAL

En los albores de la ciencia experimental, más de un espíritu inquieto en conocer «que hacían los ovarios» en el organismo, los extirpó y apreció que las hembras sin ovarios sufrían cambios corporales, conductuales y eran estériles. De una manera que hoy puede parecer tan simple, se conoció lo que hasta el momento es válido (hipotálamo, hipofisis).

Desde los lejanos tiempos de la ovariectomía y consecuentes con los hallazgos iniciales, la investigación respecto a la función ovárica se fue focalizando esencialmente en tres aspectos (a) en la actividad folicular -que conlleva como importante componente la actividad del oocito, (b) la ovulación y (c) formación y función del cuerpo lúteo. De este último es al que me referiré más adelante, pero como sin ovulación no hay cuerpo lúteo, comenzaré por expresar un muy breve comentario acerca de este proceso.

Quizás uno de los hechos más fascinantes de la biología reproductiva es la ovulación. La primera ovulación que ocurre en la vida de una hembra cuando ésta alcanza un determinado estado de desarrollo, marca un hito absolutamente trascendentes en su vida. Por primera vez libera un oocito capaz de ser fecundado y, por primera vez, se forma, a partir de células ya existentes en la pared folicular, el cuerpo lúteo.

Este (el Cuerpo Lúteo) a través de la secreción de Progesterona es capaz de mantener un medio interno adecuado para la fecundación, y si esta ocurre, para el desarrollo del joven embrión y feto. En caso que después de la ovulación, por alguna razón, no se forme el C.L. correspondiente o si por alguna manipulación exógena se bloquea la acción del C.L., el medio interno resultante es inadecuado e incompatible con la gestación.

Hasta el momento mismo de la ovulación -fóliculo y oocito en su interior- forman una unidad morfo-funcional que se rompe, al menos de un punto de vista anatómico, abruptamente. Si bien es cierto, al momento de la ovulación la relación anatómica de la unidad se rompe al desencadenarse la ruptura folicular y extrusión del oocito, la secreción hormonal post ovulatoria afecta al ovum.

El oocito abandona su protegida guarida y emprende su recorrido por el oviducto para llegar al lugar donde si fue fecundado por el camino residirá por el tiempo que dura el desarrollo embrio-fetal y gestación. Por su parte, las células que conformaban la pared folicular, específicamente en bovinos aquellas de la teca interna y de la capa granulosa, controladas por factores hormonales, especialmente por la hormona LH comienzan su diferenciación celular para transformarse en células luteales y, al conjunto, en un activo órgano endocrino: el cuerpo lúteo.

Sin embargo -aunque parezca paradójico, podría afirmarse y con cierta base que en bovinos (y también en otras especies) la formación del cuerpo lúteo comienza antes de la ovulación, puesto que se ha observado lutenización de las células antes de la ruptura folicular. Este hecho podría involucrar cierta secreción de Progesterona antes de la ovulación la cual, a su vez, podría tener efectos locales y posiblemente generales. Podríamos mencionar por ejemplo que la progesterona secretada por las células lutenizadas antes de la ovulación podría estar relacionadas con la conducta estral. En otras especies se ha observado que ciertos niveles de progesterona son necesarios para que puedan ocurrir manifestaciones de conducta estral y aceptación a la cópula. Estos antecedentes, en conjunto, nos podrían sugerir que si hubiese alteraciones en la lutenización previa a la ovulación, una vaca podría tener cierta asincronía entre ovulación y conducta estral.

En un estudio sobre conducta estral en la primera ovulación postparto (pp) se detectó celo en solo 4 de 34 vacas. Este hecho podría estar relacionado con falta de P secretada por escasa lutenización de folículos pre-ovularios en la primera ovulación pp.

Aparentemente fue de De Graaf quien primero describió el CL y quien hizo una ilustración del CL en el ovario bovino. En los años 1915-1919 ya se obtuvieron antecedentes que el CL no estaba constituido por un solo tipo celular, sino que su estructura era en realidad compleja. El CL bovino y de numerosas especies contiene distintos tipos histológicos celulares. El bovino contiene al menos morfológicamente células luteales de 2 tipos llamadas: pequeñas y grandes. Las pequeñas tienen un núcleo de localización excéntrica y son más numerosas que las grandes de núcleo central y gránulos de secreción en su citoplasma. Las células grandes derivan de la granulosa y las pequeñas de la teca interna. Sin embargo, en 1965 se estableció que las células de la granulosa tenían un potencial limitado y no se dividían después del día 4 del ciclo y que eran las células luteales pequeñas, derivadas de la teca interna, las que respondían a las lúteotrofinas, crecían y se desarrolla-

ban para formar las células luteales grandes.

Uno de los primeros hallazgos significativos respecto a la biología del CL fue la descripción de Hamond (1927) quien encontró que la remoción del CL del ovario de la vaca era seguido a los pocos días de presentación de estro. Otro hallazgo histórico trascendental fue obtenido por Wiltbank y Casida (1956) quienes reportaron que el CL se mantenía si las vaquillas eran hysterectomizadas durante el medio ciclo. Pronto se estableció que si simultáneamente se removía el CL y el útero esto era seguido por desarrollo folicular, CL, ovulación y formación de un nuevo CL que persistía (Malven y Hansel, 1964).

A comienzos de los 70 cuando nos integramos al grupo de Wisconsin se comenzó una serie de estudios que demostraron la existencia de un mecanismo veno-arterial de transferencia de la luteolisina uterina al ovario adyacente. Revisiones de estos estudios han sido hechos por el autor y pueden ser consultados por el lector interesado en el artículo adjunto. Resumidamente lo que queremos enfatizar aquí es que en la zona del pedículo del ovario la arteria ovárica y veno útero-ovárica se encuentran no sólo estrechamente adosados una a la otra si no que la arteria sigue un trayecto tortuoso en estrecho contacto con la pared de la vena. El estrecho contacto -se piensa- provee la base anatómica para que opere un mecanismo «de contra-corriente» entre ambos vasos sanguíneos y que podría tener un profundo significado no sólo en la luteolisis sino en la necesaria persistencia del CL en caso de preñez. En favor de la teoría de la transferencia de la PG desde la vena a la arteria a través de un mecanismo de contra corriente hay muchos antecedentes, uno de los primeros fue el hecho que la interposición de omento entre vena y arteria resulta en persistencia del CL (Goding, et al. 1972). Lo mismo ocurre cuando el ovario se trasplanta al cuello en ovinos (Mc Cracken, 1971). En experimentos de esos autores la arteria ovárica se anastomosó a la carotida y la vena uteroovárica a la yugular.

En relación con los vasos sanguíneos de ovario y cuerpo lúteo parece interesante señalar que la transformación de células de la granulosa avascular en el folículo a células luteales del cuerpo lúteo ricamente vascularizado es un proceso complejo que involucra factores angiogénicos y anti-angiogénicos. El propio CL produce una sustancia que estimula el crecimiento capilar. Un adecuado aporte sanguíneo al CL es un requisito para su óptima formación, desarrollo y función luteal. Alteraciones en la fisiología vascular han sido implicados en el procesos de angiogenesis, síntesis de Progesterona, luteolisis y acción de prostaglandina en el Cuerpo Lúteo.

El desarrollo del CL se acompaña de un extenso proceso de angiogenesis que da como resultado una rica malla de capilares que sirve a su vez como ruta para factores biológicos que llegan y dejan el CL y el ovario. Estos capilares están revestidos, como otros capilares del organismo, con células endoteliales y se ha estimado que aproximadamente la mitad de las células en el CL corresponden a células endoteliales. Cualquier efecto sobre estas células podrían tener obviamente un gran efecto sobre el CL. Un importante factor al respecto es

Endothelin-1 (que es un peptido de 21 aminoácidos) aislado de células luteales. Este factor afecta el músculo liso y sus contracciones a nivel vascular. Además probablemente también modula en cierta medida la esteroidogénesis (Milvae, Hinckley y Carlson, 1996).

Es posible que de acuerdo con estos autores el aumento endógeno de PGF<sub>2</sub>s induce vasoconstricción dentro del CL y esto lleva a hipoxia, la cual a su turno podría inducir liberación de Endothelin-1 de células endoteliales.

Las PGF<sub>2</sub>s parece generar efectos vasculares y no vasculares sobre el C.L. En relación a los efectos de PGF<sub>2</sub>s observados vivos o invitro sobre el C.L. están los siguientes:

- Disminución flujo sanguíneo
- Cambio en fluidez de la membrana
- Alteración en la actividad de enzimas esteroidogénicas.
- Inhibición de esteroidogénesis estimulada por lipoproteínas.
- Alternación en la conformación de cromatina nuclear
- Disminución en N° de células luteales pequeñas
- Liberación de oxitocina luteal
- Disminución en prostaciclina luteal
- Disminución en receptores para gonadotropinas
- Alteración en unión LH-receptor /adenil ciclosa
- Estimulación de actividad C
- Aumento inositol trifosfato y la intracelular
- Alteración en la actividad proteína Kinasa C pequeñas y grandes.

La dimisión del Cuerpo Lúteo (luteolisis) se caracteriza por:

- Alternación en los componentes celulares
- Cesación en la producción de Progesterona
- Reducción en flujo sanguíneo
- Proliferación de tejido conectivo
- Aumento de la desorganización celular
- Degeneración y fagocitosis de células luteales
- Cambios en los fluidos de la membrana (fase lipídica).

La administración de PGF<sub>2</sub> exógena, ya sea por vía intravenosa o intramuscular induce regresión luteal en rumiantes domésticos. De otro lado la inmunización activa contra PGF<sub>2</sub>c previene la regresión luteal espontánea en bovinos (Chang et al, 1987). Lo mismo puede indicarse cuando se trata de animales con inhibidores de la síntesis de PGF.

Una notable disminución en el flujo sanguíneo ocurre tanto durante la luteolisis espontánea como la luteolisis inducida por tratamiento con PGF<sub>2</sub>s. Hasta ahora, sin embargo, no ha sido posible determinar si esto es un cambio primario o un evento secundario en la secuencia de cambios que inducen finalmente la regresión del CL. En este sentido puede indicarse que uno de los primeros cambios notados en el CL y que están relacionados con luteolisis fueron observados en el sistema vascular. Kenney, en 1964 describió la presencia de cambios escleróticos en las pequeñas arterias y arteriolas del CL en bovinos que podrían dar como re-

sultado una disminución en el aporte sanguíneo a las células luteales. Este autor observó hipertrofia e hiperplasia de células de la pared de arterias y acumulación de tejido elástico en la media de arterias y degeneración mucosa de la íntima.

---

---

## MORFO-PATOLOGIA LUTEAL

---

---

### Procesos inflamatorios.

En este sentido lo primero que debe mencionarse es el hecho de que encontrar células cebadas (mast cells) linfocitos o macrófagos no necesariamente significa que el cuerpo lúteo este sufriendo un proceso inflamatorio, como puede pensarse cuando la presencia de estas células ocurre en otros órganos. De hecho, frecuentemente se observa la presencia de eosinófilos en el estroma del C.L., en particular en los estadios iniciales de su formación no debe ser considerado como signo de patología inflamatoria. El mismo comentario es válido cuando se aprecia la presencia de mast cells en la cápsula externa del C.L. durante el medio ciclo o de linfocitos y/o macrófagos durante los estados de regresión del C.L. En realidad es observación usual el encontrar macrófagos en el intersticio en diferentes etapas del ciclo. Incluso es posible que éstos podrían jugar algún rol en la Endocrinología Luteal normal.

Verdaderos procesos inflamatorios del CL son raros de encontrar y pueden estar más bien relacionados con extensión de inflamaciones del ovario o bursa ovárica. Parece interesante de mencionar sin embargo que en casos de IBR el CL bovino puede estar afectado pero - como es conocido- este virus herpes no sólo ataca al C.L. sino que también produce una endometritis aguda y, simultáneamente, ooforitis multifocal necrotizante.

### Tumores del Cuerpo Lúteo

En general los tumores ováricos son infrecuentes en vacas y, en particular, tumores del CL no han sido reportados. Los luteomas son considerados una variación de tumores de células tecales y son, en general, benignos. De otro lado parece interesante señalar que el linfosarcoma en vacas puede producir masas tumorales en los genitales femeninos y puede afectar útero y ovario e incluso encontrarse en el interior del CL. Es raro encontrar metástasis de otros tumores en el CL a pesar de su rica vascularización y contenido en capilares.

### C.L. Quísticos

Con cierta frecuencia se encuentra como hallazgo post mortem y ahora también con el uso de ultrasonido, cuerpos lúteos que tienen una cavidad de tamaño variable, se aprecian in vivo. Pienso que desde un punto de vista de la buitría no debemos darle mayor importancia puesto que se ha establecido que verdaderamente no son estructuras que deban ser consideradas patológicas pues no parecen estar asociados con infertilidad. Se ha especulado que su formación podría deberse a un cierre prematuro del sitio de ruptura folicular que ocurre durante la ovulación. Sin embargo a continuación creo conveniente indicar lo siguiente respecto a quistes del

### Cuerpo Lúteo:

En un estudio de Kamimura et al, 93, se encontró que después de la primera ovulación la mayoría de los CL (31/41 casos) retuvieron una cavidad central llena de fluido. La presencia o tamaño de la cavidad no afectó ya sea no las concentraciones de Progesterona ni la subsecuente performance reproductiva. En este estudio el volumen estimado del CL y las concentraciones de Progesterona aumentaron correlacionadamente durante el crecimiento luteal (como ocurre normalmente). Sin embargo, durante la regresión luteal el volumen estimado del CL disminuyó más lentamente que la caída en los niveles de P plasmática e incluso permaneció relativamente alto hasta el día de la ovulación. Hecho que podría sugerir algún defecto en la producción de progesterona pero se necesita mayor investigación para conocer mejor lo que realmente ocurre.

En relación con cuerpos lúteos quísticos también parece apropiado señalar la observación de Armstrong y Hansel (1959) en su clásico trabajo sobre efecto luteolíticos de la hormona oxitocina. Estos autores indican que es probable que después de aplicación de oxitocina se formen C.L. quísticos que contendrían o producirían poca progesterona.

### Cuerpos Lúteo de Pequeño Tamaño (Hipoplasia luteal).

Existen algunos antecedentes en la literatura que indican que C.L. formado después de la primera ovulación pp fueron -en términos morfométricos- de menor tamaño y que contenían menos células activas que los C.L. obtenidos de ovulaciones subsecuentes (Kamimura)

### Cuerpos Lúteos de Vida Corta

Suelen ocurrir cuerpos lúteos de vida corta en diferentes aspectos espontáneamente:

a) Después de la primera ovulación que ocurre al comienzo de la actividad reproductiva en la vida de una hembra (pubertad) y después de la primera ovulación postparto.

b) Por manipulación exógena

c) Después de la primera ovulación post destete, si éste (el destete) se hace temprano en el post parto.

d) Por uso de hormonas para inducir ovulación, por ejemplo:

- Administración de GnRH
- Administración de hCG

e) Por aplicación de varias hormonas cuando el C.-L. se está formando y es activo:

- oxitocina
- estrógeno
- Prostaglandina



f) Por aplicación de sustancias irritantes al útero (yodo, por ejemplo)

### Cuerpos Lúteos de Vida Prolongada (persistentes)

Persistencia del CL se ha observado en los siguientes casos:

- Muerte del conceptus, si ocurre después del reconocimiento materno de la gestación

- Inflamaciones Severas del Utero

- Anomalías Congénitas de los Cuernos Uterinos

- Ausencia de Glándulas Uterinas

---



---

### REFERENCIAS

---



---

HAMMOND J. Physiology of Reproduction in the Cow. London: Cambridge University Press, 1927; 21-125.

WILTBANK JN., CASIDA LE. Alterations of ovarian activity by hysterectomy. J Animal Sci 1956; 15:134-140

MALVEN PV., HANSEL W. Ovarian function in dairy heifers following hysterectomy. J Dairy Sci 1964; 47:1388-1393.

KENNEY RM. Histochemical and biochemical correlates of the estrous cycle in the normal cyclic uterus and ovary of the cow. Cornell University Thesis 1964; 307 pages.

McCRACKEN JA., BAIRD DT., GODING JR. Factors affecting the secretion of steroids from the transplanted ovary in the sheep. Rec Progr Hormone Res 1971; 27:537-582.

GODING JR., CAIN MD., CERINI J., CERINI M., CHAMLEY WA., COMMING IA. Prostaglandin F2a. The luteolytic hormone in the ewe. J Reprod Fert 1972;28:146-147 abstr.

MILVAE RA., HINCKLEY ST., CARLSON JC. Luteotropic and luteolytic mechanisms in the bovine corpus luteum. Theriogenology 1996; 45: 1327-1349.

CHANG CF., McFARLAND SY. AND REEVES JJ. Active immunization of heifers against prostaglandin F2a: potential as a sterilization vaccine. J Anim Sci 1987; 64: 1090-1098.

ARMSTRONG DT., HANSEL W. Alteration of the bovine estrous cycle with oxytocin. J Dairy Sci 1959; 42: 533-542.