

**CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LOS MECANISMOS DE  
ACCION DE LA PGF<sub>2a</sub> DURANTE LA EPOCA DE  
IMPLANTACION EMBRIONARIA**

*Por M. Abad Gavin,  
E. Vijil Maeso,  
J. A. Olmedo Olmedo.*

**INTRODUCCION**

Uno de los más llamativos hallazgos farmacológicos de los últimos años lo han constituido las sustancias que su descubridor, Von Euler, designó con el nombre de Prostaglandinas. Prostaglandinas que han demostrado una amplia gama de acciones farmacológicas<sup>40,45</sup> y que, y en ello reside su interés para nosotros, han evidenciado estar implicadas en una serie de hechos reproductivos, arrojando nueva luz sobre los mecanismos que les gobiernan y permitiendo esperar su comprensión total en un futuro próximo. Desde nuestro punto de vista resulta particularmente atractivo el papel básico que parecen ejercer en el complejo proceso de la implantación embrionaria. Este interés se ha visto reflejado en los trabajos que en este sentido se han efectuado ya en este Departamento<sup>1,2</sup> demostrativos del efecto adverso que la Prostaglandina (PG) F<sub>2a</sub> posee sobre la implantación embrionaria de la rata.

Con el presente trabajo hemos pretendido dilucidar a través de qué mecanismo ejerce la PGF<sub>2a</sub> su acción y la posibilidad de antagonizarla mediante una serie de fármacos de diferentes propiedades.

Para ello hemos estudiado:

—La posibilidad de evitar los efectos adversos de la PGF<sub>2a</sub> sobre la implantación, mediante la Progesterona, a dos niveles de administración, por sus propiedades útero-relajantes y capacidad de sustitución de la secreción lútea.

—Mediante el empleo de un agente luteotrófico específico en la rata: La Pro-lactina.

—Mediante el empleo de dos útero-relajantes diferentes, escogidos además uno de ellos por el hecho de que junto a su capacidad relajante sobre la musculatura

uterina poseyera la de facilitar la vasodilatación periférica, para así, subsidiariamente, proteger el Cuerpo Lúteo.

—Comparar los efectos de la PGF<sub>2a</sub> con un útero-estimulante clásico: La Ergotamina.

## MATERIAL Y METODOS

### 1. Procedencia de los animales

En la presente experiencia se han utilizado un total de 840 ratas blancas de laboratorio (*Rattus norvegicus*), procedentes del Ratario del Departamento de Cirugía y Reproducción de la Facultad de Veterinaria de León, originalmente de la variedad Wistar.

Todos los animales usados como experimentales eran hembras adultas de pesos comprendidos entre los 250 y 300 gramos, cuyas edades oscilaban de 4 a 5 meses, siendo condición indispensable para su inclusión en un grupo experimental que hubieran gestado al menos una vez con anterioridad a la experiencia, siendo esta gestación normal en lo que a duración de la misma (20-22 días) y volumen de las camadas (10-12 nacidos) se refiere.

Las hembras se encontraban en principio enjauladas en lotes de seis con machos adultos de fertilidad comprobada, en jaulas de 50 × 50 × 30 cm, ubicadas en el ratario del departamento, siendo éste una habitación de temperatura (21°C), humedad relativa (60 %) y luminosidad (12 h. luz/12 h. oscuridad) controladas a lo largo de toda la experiencia.

Desde el día siguiente a la formación de estos lotes se realizaron inspecciones diarias, con objeto de detectar la cubrición de las hembras, estimando como tal cubrición la presencia de un tapón vaginal, formado por semen gelificado, y designando al día de la aparición de dicho tapón como el día primero de gestación (1.º G).

Las hembras así cubiertas, a las que se suponía gestantes, pasaban a jaulas individuales, ubicadas así mismo en el ratario del departamento.

Todos los animales, en todos los momentos de la experiencia, tuvieron acceso ilimitado al agua de bebida y a un concentrado comercial granulado, con un 18 % de proteína.

### 2. Grupos experimentales establecidos

En las condiciones descritas se establecieron los siguientes Grupos Experimentales, de acuerdo con los tratamientos y destino posterior de los animales que los integran:

*Grupo E-1:* Integrado por 120 animales que recibieron exclusivamente PGF<sub>2a</sub>, divididos en los siguientes subgrupos, de 20 animales cada uno.

Subgrupo	Día administración PGF <sub>2a</sub>	Destino animales
E-1-a	5.º G	Sacrificio 11.º G
E-1-b	6.º G	Id.
E-1-c	7.º G	Id.
E-1-d	5.º G	Dejar parir
E-1-e	6.º G	Id.
E-1-f	7.º G	Id.

Este grupo estaba dirigido a determinar la acción de la PGF<sub>2a</sub> sobre la implantación embrionaria, estableciéndose los subgrupos en que se dejaba parir a los animales con objeto de determinar la viabilidad de las gestaciones en las que se ha administrado PGF<sub>2a</sub> durante el período de implantación.

El día 11.º G se escogió como momento adecuado de sacrificio ya que en esta etapa del desarrollo el embrión de rata posee somitas diferenciados.<sup>33</sup> En todos los casos la PGF<sub>2a</sub> se preparó en la forma usual,<sup>1,2</sup> inyectándose en una dosis única de 50ug, en los días respectivos reseñados.

*Grupo E-2:* Integrado por 120 animales que recibieron, junto a la PGF<sub>2a</sub>, Progesterona, dividido en los siguientes subgrupos de 20 animales cada uno:

Subgrupo	Día administración	Destino animales
E-2-a	Progesterona : 4.º G PGF <sub>2a</sub> : 5.º G	Sacrificio 11.º G
E-2-b	Progesterona : 5.º G PGF <sub>2a</sub> : 6.º G	Sacrificio 11.º G
E-2-c	Progesterona : 6.º G PGF <sub>2a</sub> : 7.º G	Sacrificio 11.º G
E-2-d	Progesterona : 4.º G PGF <sub>2a</sub> : 5.º G	Dejar parir
E-2-e	Progesterona : 5.º G PGF <sub>2a</sub> : 6.º G	Dejar parir
E-2-f	Progesterona : 6.º G PGF <sub>2a</sub> : 7.º G	Dejar parir

Este grupo destinado a estudiar la posible inhibición del efecto antifertilidad de la PGF<sub>2a</sub> mediante la acción protectora de la Progesterona, recibió la PG en la misma forma que en el grupo anterior. La Progesterona (Gestamín FBL, marca registrada), se administró en los días respectivos en dosis únicas de 2 mg/rata, vehiculados en 2 cc de suspensión oleosa, por vía subcutánea, con objeto de retardar su absorción y que se superpusiera su acción a la de la PGF<sub>2a</sub>.

*Grupo E-3:* Integrado por 120 animales, que recibieron junto a la PGF<sub>2a</sub>, Progesterona, exactamente igual que en el Grupo E-2, en lo que concierne a día de administración y vía usada, pero aumentando la dosis de Progesterona a 4 mg/rata.

Este Grupo se subdividió a su vez en los subgrupos a, b, c, d, e y f, como en los casos anteriores, siendo así mismo el destino de los animales idéntico.

*Grupo E-4:* Integrado igualmente por 120 animales, que recibieron junto a la PGF<sub>2a</sub> un útero-relajante (Alupent, marca registrada), dividido en los siguientes subgrupos:

Subgrupo	Día administración	Destino animales
E-3-a	PGF <sub>2a</sub> + Alupent: 5.° G	Sacrificio 11.° G
E-3-b	PGF <sub>2a</sub> + Alupent: 6.° G	Id.
E-3-c	PGF <sub>2a</sub> + Alupent: 7.° G	Id.
E-3-d	PGF <sub>2a</sub> + Alupent: 5.° G	Dejar parir
E-3-e	PGF <sub>2a</sub> + Alupent: 6.° G	Id.
E-3-f	PGF <sub>2a</sub> + Alupent: 7.° G	Id.

Este grupo que recibió la PGF<sub>2a</sub> exactamente igual que en los grupos ya descritos y junto a ella un útero-relajante, estaba destinado a estudiar la posibilidad de inhibir el efecto estimulante de la contracción uterina provocado por la PGF<sub>2a</sub> mediante un producto (Alupent) cuyo principio activo es el sulfato de 1-(3-5-dihidroxifenil)-2-isopropilaminoetanol, administrándose a dosis únicas de 30 ug/rata, dosis que se ha mostrado eficaz para inhibir las contracciones uterinas provocadas por la Oxitocina, Metilergotamina, Acetilcolina, Prostigmina y Basopresina, sobre útero de rata in vivo, y de la Acetilcolina y Cloruro de bario sobre el útero de rata in vitro.<sup>8</sup>

En todos los casos la inyección de Alupent, vehiculado en 2 cc de agua destilada, se realizó por vía subcutánea.

*Grupo E-5:* 120 animales que recibieron junto a la PGF<sub>2a</sub> un útero-relajante y vasodilatador periférico, dividido a su vez en los siguientes subgrupos:

Subgrupo	Día administración	Destino animales
E-5-a	PGF <sub>2a</sub> + Vasculat: 5.° G	Sacrificio 11.° G
E-5-b	PGF <sub>2a</sub> + Vasculat: 6.° G	Id.
E-5-c	PGF <sub>2a</sub> + Vasculat: 7.° G	Id.
E-5-d	PGF <sub>2a</sub> + Vasculat: 5.° G	Dejar parir
E-5-e	PGF <sub>2a</sub> + Vasculat: 6.° G	Id.
E-5-f	PGF <sub>2a</sub> + Vasculat: 7.° G	Id.

Este Grupo, que recibió la PGF<sub>2a</sub> en la forma que venimos describiendo, estaba destinado a estudiar la posibilidad de anular la contracción uterina y la posible acción vasoconstrictora ovárica de la PGF<sub>2a</sub> mediante el Vasculat (marca registrada). Este producto, cuyo principio activo es el sulfato de 1-(4-hidroxifenil)-2-butilamino-etanol, se administró en dosis únicas de 1 mg/rata, vehiculados en 2 cc de

agua destilada por vía subcutánea, dosis que se ha mostrado eficaz para inhibir los efectos contráctiles producidos por los oxitócicos sobre útero de rata, tanto in vivo como in vitro.<sup>8</sup>

*Grupos E-6:* 120 animales que recibieron, junto a la PGF<sub>2a</sub>, Prolactina, factor luteotrófico en la rata, divididos en los siguientes subgrupos, de 20 animales cada uno:

Subgrupo	Día administración	Destino animales
E-6-a	PGF <sub>2a</sub> + Prolactina: 5.° G	Sacrificio 11.° G
E-6-b	PGF <sub>2a</sub> + Prolactina: 6.° G	Id.
E-6-c	PGF <sub>2a</sub> + Prolactina: 7.° G	Id.
E-6-d	PGF <sub>2a</sub> + Prolactina: 5.° G	Dejar parir
E-6-e	PGF <sub>2a</sub> + Prolactina: 6.° G	Id.
E-6-f	PGF <sub>2a</sub> + Prolactina: 7.° G	Id.

Este grupo recibió dosis únicas de PGF<sub>2a</sub>, como en los casos anteriores, y junto a ella Prolactina, a dosis de 2 mg/rata, vehiculadas en 2 cc de agua destilada por vía subcutánea, al objeto de estudiar la posibilidad de contrarrestar el posible efecto luteolítico de la PGF<sub>2a</sub>, inhibiendo así su efecto antifertilidad, en caso de que éste se produzca, exclusivamente, por lisis de los CL de gestación.

*Grupo E-7:* 120 animales que recibieron, exclusivamente, Ergotamina, divididos en los siguientes subgrupos de 20 animales cada uno:

Subgrupo	Día administración Ergotamina	Destino animales
E-7-a	5.° G	Sacrificio 11.° G
E-7-b	6.° G	Id.
E-7-c	7.° G	Id.
E-7-d	5.° G	Dejar parir
E-7-e	6.° G	Id.
E-7-f	7.° G	Id.

Estos animales recibieron Ergotamina, en dosis única de 10 mg/rata, en los días indicados, por vía subcutánea, estando destinados a comparar los efectos que sobre la implantación posee un útero-tónico y vasoconstrictor con la PGF<sub>2a</sub>, para la que se han propuesto ambos mecanismos de acción.

### 3. Parámetros Registrados

#### A. Animales que se sacrificaron en el día 11.° G.

En el día 11.° G, los animales pertenecientes a los Grupos E-1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, subgrupos a, b y c, respectivos, se sacrificaron por rotura del cuello, practicándose

a continuación laparotomía y extracción del tracto genital completo a nivel del cuello vaginal, manteniéndose dicho tracto en suero fisiológico a 37°C durante y hasta su ulterior examen.

En todos los animales inmediatamente después de su sacrificio se examinó, macroscópicamente, el aparato genital, consignándose su estado, eliminándose seguidamente los tejidos adyacentes. A continuación se abrieron longitudinalmente, a lo largo de la línea antimesometrial, registrándose, en cada caso:

- Estado de los cuernos uterinos.
- Puntos de implantación.
- Número y estado de los embriones, en caso de existir éstos.

En los casos en que exteriormente no se apreció gestación, los cuernos uterinos, una vez abiertos, se examinaron estereo-microscópicamente, ante la posibilidad de que existieran embriones degenerados.

Los ovarios de todos los animales fueron examinados macroscópicamente, clasificándose en cada caso las estructuras existentes. Posteriormente se realizó una comprobación microscópica de las mismas que fue la que tomamos como definitiva.

#### B. Animales que se dejaron parir

En estos animales, mantenidos durante todo el período de gestación en jaulas individuales, se registraron los siguientes parámetros:

- Duración de la gestación, en días.
- Porcentaje de ratas paridas.
- Volumen de las camadas habidas.

Todos los resultados obtenidos se han analizado estadísticamente, al objeto de establecer la significación de las diferencias registradas, para cada Grupo Experimental, de acuerdo con el día en que se aplicaron los tratamientos respectivos.

### RESULTADOS

En las condiciones descritas para el presente trabajo se han obtenido los resultados que se sumarizan en los Cuadros respectivos (1 al 28) y para cuya confección se han utilizado los siguientes símbolos:

E/G = Embriones/rata gestante.

E/T = Embriones/rata (sobre el total del lote: 20).

En/G = Embriones normales/rata gestante.

En/T = Embriones normales/rata (sobre el total del lote: 20).

h = útero hemorrágico.

H = útero fuertemente hemorrágico.

CV = congestión vascular mesometrial.

CL = Cuerpos lúteos.

CR = Cuerpos lúteos de reciente formación (Cuerpos Rubrum).

F = Folículos.

Desglosándose así los resultados:

I) Grupos E-1: (Animales que recibieron exclusivamente PGF<sub>2a</sub>):

#### A) Animales sacrificados en el día 11°G (Cuadros 1, 2 y 3):

Los resultados obtenidos en este Grupo presentan un amplio margen de variación de acuerdo con el día de administración de la PG, de tal forma que ninguno de aquellos animales que recibieron la PG en el día 5°G presentaron embriones en el momento de su sacrificio. Por el contrario, cuando la PG se administra en el día 6°G, el 90 % de los animales se encontraron gestantes en el momento de su sacrificio, obteniéndose una media de 5,7 embriones/rata gestante. Estos embriones se encontraban localizados, en la mayoría de los casos, en la región de los cuernos uterinos inmediata al cuerpo del útero, siendo considerable el número de ellos que evidenciaban signos de degeneración, de tal forma que sólo se consignaron 2,2 En/G, hecho que se vería confirmado en el momento del parto. En aquellos animales en los que la PG se administró en el día 7°G, sólo el 10 % se hallaban gestantes, con una media de cuatro embriones, considerándose todos ellos normales.

CUADRO 1

Subgrupo	% Gestantes	E/G	E/T	En/G	En/T
E-1-a	0	—	—	—	—
E-1-b	90	5,7	4,6	2,2	2,05
E-1-c	10	4	0,4	4	0,4

El útero de estos animales presentaba, con diferentes intensidades, las lesiones hemorrágicas ya descritas en anteriores trabajos.<sup>1,2</sup> En lo que se refiere a los ovarios, establecida la separación entre los animales gestantes y no gestantes, se contabilizaron los resultados que se recogen en los Cuadros 2 y 3.

CUADRO 2 (animales gestantes)

Subgrupo	N.º de animales	Útero	Ovarios		
			CL	CR	F
E-1-a	0	—	—	—	—
E-1-b	18	h	203	216	117
E-1-c	2	h	26	36	6

CUADRO 3 (animales no gestantes)

Subgrupo	N.º de animales	Utero	Ovarios		
			CL	CR	F
E-1-a	20	H	171	168	76
E-1-b	2	H	21	4	34
E-1-c	18	H	181	60	62

B) *Animales que se dejaron parir (Cuadro 4).*

Al igual que en el apartado anterior los resultados varían según el día de administración de la PG, oscilando desde la ausencia total de partos en los animales tratados en el día 5ºG, hasta el 40 % de partos registrados en los tratados en el 6ºG, con una media de 3,7 nacidos/rata parida.

CUADRO 4

Subgrupo	% paridas	Nacidos/rata parida	Nacidos/rata total
E-1-d	0	—	—
E-1-e	40	3,7	1,5
E-1-f	20	4	0,8

II) *Grupo E-2: (Animales que recibieron Progesterona —2 mg/rata— en el día anterior a la administración de PGF<sub>2a</sub>):*

A) *Animales sacrificados en el día 11ºG:*

Nuevamente los resultados están en dependencia del momento del tratamiento (Cuadros 5, 6 y 7). Aquellos animales que recibieron Progesterona (Pg) en el día 4ºG (PG en el 5ºG) presentaron gestación en un 30 % de los casos con 7,1 E/G, si bien todos los embriones contabilizados presentaban evidentes signos de degeneración. La administración de Pg en el día 5ºG (PG en el 6ºG) elevó al 80 % el porcentaje de animales gestantes, con una media de 7,6 E/G, de los cuales sólo 5,2 (media) eran plenamente normales.

Cuando la Pg se inyecta en el día 6ºG (PG: 7ºG) el total de las ratas se encontraron gestantes con una media de 9,8 E/G y todos ellos normales.

CUADRO 5

Subgrupo	% gestantes	E/G	E/T	Zn/G	En/T
E-2-a	30	7,1	2,1	0	0
E-2-b	80	7,6	5,2	6,5	5,2
E-2-c	100	9,8	9,8	9,8	9,8

En cuanto al estado del útero y los ovarios en los animales pertenecientes a estos subgrupos se estimaron los siguientes resultados:

CUADRO 6 (gestantes)

Subgrupo	N.º animales	Utero	Ovarios		
			CL	CR	F
E-2-a	6	H	54	58	43
E-2-b	16	H	176	31	152
E-2-c	20	H	320	48	23

CUADRO 7 (no gestantes)

Subgrupo	N.º animales	Utero	Ovarios		
			CL	CR	F
E-2-a	14	H	146	150	168
E-2-b	4	H	98	112	6
E-2-c	0	—	—	—	—

B) *Animales que se dejaron parir:*

Los resultados obtenidos en estos animales guardan estrecha relación con los consignados para el día 11ºG, aunque se registran sensibles disminuciones en el porcentaje de animales paridos, con respecto a los gestantes en el día 11ºG, cuando la Pg se administra en los días 4º y 5ºG (PG en el 5º y 6ºG, respectivamente).

CUADRO 8

Subgrupo	% paridas	Nacidos/rata parida	Nacidos/rata total
E-2-d	10	1,5	0,1
E-2-e	65	8,07	5,2
E-2-f	100	7,6	7,6

III) *Grupo E-3: (Animales que recibieron Progesterona —4 mg/rata— en el día anterior a la administración de PGF<sub>2a</sub>).*

A) *Animales sacrificados en el día 11ºG:*

Aunque se registra de nuevo un condicionamiento de los resultados al momento de la administración de la Pg, las variaciones entre los subgrupos no son tan drásticas como en los grupos reseñados con anterioridad, en lo que a porcentaje

de animales gestantes y paridas se refiere, así como tampoco se apreciaron lesiones uterinas tan marcadas como en los Grupos ya descritos.

CUADRO 9

Subgrupo	% gestantes	E/G	E/T	En/G	En/t
E-3-a	80	9	7,2	9	7,2
E-3-b	100	10,5	10,5	10,5	10,5
E-3-c	50	9,3	4,6	8,6	4,3

En lo que a úteros y ovarios de los animales pertenecientes a este Grupo se refiere se obtuvo:

CUADRO 10 (gestantes)

Subgrupo	N.º animales	Utero	Ovarios		
			CL	CR	F
E-3-a	16	N	192	109	56
E-3-b	20	N	161	83	40
E-3-c	10	N	146	70	58

CUADRO 11 (no gestantes)

Subgrupo	N.º animales	Utero	Ovarios		
			CL	CR	F
E-3-a	4	N	44	0	120
E-3-b	0	—	—	—	—
E-3-c	10	N	100	0	122

B) *Animales que se dejaron parir:*

Los porcentajes de ratas paridas conservan las diferencias que se habían establecido para el día 11ºG, llamando la atención las diferencias establecidas según la PG se administre en los días 5º ó 6º y el día 7ºG.

CUADRO 12

Subgrupo	% paridas	Nacidos/rata parida	Nacidos/rata total
E-3-d	70	9,4	6,6
E-3-e	100	8,6	8,6
E-3-f	50	4	2

IV) *Grupo E-4:* (Animales que junto a la PG recibieron un útero-relajante: Alupent)

A) *Animales sacrificados en el día 11ºG:*

Los porcentajes de animales gestantes son muy similares para los tres momentos de tratamiento: 50, 50 y 45 %, como así mismo el número de embriones por rata gestante: 11, 12 y 14,3 respectivamente, si bien se registran grandes diferencias en cuanto a la normalidad de los mismos (Cuadro 13).

CUADRO 13

Subgrupo	% gestantes	E/G	E/G	En/G	En/T
E-4-a	50	11	5,5	1,7	0,85
E-4-b	50	12	6	12	6
E-4-c	45	14,3	6,4	14,3	6,4

Así mismo son similares entre sí los resultados obtenidos en cuanto a estado de útero y formaciones ováricas se refiere en los animales pertenecientes a estos subgrupos:

CUADRO 14 (gestantes)

Subgrupo	N.º animales	Utero	Ovarios		
			CL	CR	F
E-4-a	10	N	100	96	200
E-4-b	10	N	180	104	184
E-4-c	9	h	160	80	200

CUADRO 15 (no gestantes)

Subgrupo	N.º animales	Utero	Ovarios		
			CL	CR	F
E-4-a	10	N	60	0	250
E-4-b	10	N	160	0	166
E-4-c	11	N	216	0	230

B) *Animales que se dejaron parir:*

Como dejaba adivinar el estado de los embriones registrados en el día 11ºG, el porcentaje de ratas paridas presenta grandes diferencias, al considerar el momento de la administración del útero-relajante y la PGF<sub>2a</sub>, de tal forma que cuando la administración se produce en el día 5ºG, ninguno de los animales

pare, frente al 45 y 40 %, alcanzados cuando la administración se produce en los días 6º y 7ºG, respectivamente.

CUADRO 16

Subgrupo	% paridas	Nacidos/rata parida	Nacidos/rata totales
E-4-d	0	—	—
E-4-e	45	7,1	3,2
E-4-f	40	12	4,8

V) Grupo E-5: (Animales que junto a la PGF<sub>2a</sub> recibieron un útero-relajante y vasodilatador periférico: Vasculat).

A) Animales sacrificados día 11ºG:

Tanto el porcentaje de animales gestantes como el número total de embriones por rata observados, son muy semejantes para los días 5º, 6º y 7ºG, en que se aplicaron los tratamientos: 60, 50 y 60 % y 12,1, 11 y 10,8 respectivamente. Sin embargo se observa una clara ventaja en la supervivencia embrionaria cuando el tratamiento se aplica en el día 6ºG, frente a los otros 2 días, de tal forma que el número de embriones normales por rata gestante es de 10 para el día 6º G frente a los 3,5 el 5ºG y 4,3 el día 7ºG.

CUADRO 17

Subgrupo	% gestantes	E/G	E/T	En/G	En/T
E-5-a	60	12,1	7,3	3,5	2,1
E-5-b	50	11	5,5	10	5
E-5-c	60	10,8	6,5	4,3	2,6

En cuanto al útero de estos animales, salvo en las ratas no gestantes inyectadas en el día 5ºG, el resto, sin importar su estado reproductivo o fecha de tratamiento, presentaron notorias congestiones vasculares en las áreas mesometriales y derrames sanguíneos intrauterinos de intensidad variable según los casos, pero siempre presentes en todos los animales. En cuanto a las formaciones ováricas es de señalar el hecho que en ningún animal aparecieran cuerpos lúteos recién formados (CL).

CUADRO 18 (animales gestantes)

Subgrupo	N.º animales	Útero	Ovarios		
			CL	CR	F
E-5-a	12	h	182	111	288
E-5-b	10	h	172	162	228
E-5-c	12	h + cv	262	200	274

CUADRO 19 (no gestantes)

Subgrupo	N.º animales	Útero	Ovarios		
			CL	CR	F
E-5-a	8	h	88	0	192
E-5-b	10	h	172	160	328
E-5-c	12	h + cv	262	200	274

B) Animales que se dejaron parir:

Si bien, en cuanto al número de hembras gestantes el día 11ºG, el día de tratamiento no parecía tener influencia decisiva, al permitir la prolongación de la gestación hasta el parto, estableció diferencias notorias para los tres grupos de tratamiento, elevándose progresivamente el número de animales paridos desde el 5ºG al 7ºG, pero en cuanto al número de neonatos la relación se invierte por completo.

CUADRO 20

Subgrupo	% paridas	Nacidos/rata parida	Nacidos/rata total
E-5-d	20	9	1,8
E-5-e	30	8,3	2,5
E-5-f	60	4,8	2,9

VI) Grupo E-6:

Animales que junto a la PGF<sub>2a</sub> recibieron Prolactina (2 mg).

A) Animales que se sacrificaron el día 11ºG:

El día de administración de la Prolactina se muestra decisivo en cuanto a su capacidad para antagonizar el efecto antifertilidad de la PGF<sub>2a</sub>, de tal forma que mientras administrada el día 5ºG se obtiene un 70 % de animales gestantes, estos porcentajes descienden al 30% el día 6ºG y al 0% para el día 7ºG. Los embriones que poseen estas hembras gestantes son todos aparentemente normales, estableciéndose una clara diferencia en cuanto a un número de ellos para los días 5ºG (9,7) y 6ºG (15,5).

CUADRO 21

Subgrupo	% gestantes	E/G	E/T	En/G	En/T
E-6-a	70	9,7	6,8	9,7	6,8
E-6-b	30	15,5	4,6	15	4,5
E-6-c	0	—	—	—	—

El estado del útero en los animales gestantes era normal prácticamente en todos los casos, registrándose en todos los animales, inyectados el día 5<sup>o</sup>G, una ligera congestión, mientras que los ovarios presentan solamente dos tipos de estructuras ováricas: Cuerpos lúteos y folículos. Entre las no gestantes era general la presencia de hemorragias intrauterinas, apareciendo, además, en los tratados en el día 7<sup>o</sup>G, intensa congestión vascular mesometrial, en tanto que los ovarios de los tres Subgrupos albergan tres tipos de formaciones: Cuerpos lúteos, Cuerpos Rubrum y Folículos.

CUADRO 22 (gestantes)

Subgrupo	N.º animales	Útero	Ovarios		
			CL	CR	F
E-6-a	14	H	196	200	282
E-6-b	6	H	48	60	42
E-6-c	0	—	—	—	—

CUADRO 23 (no gestantes)

Subgrupo	N.º animales	Útero	Ovarios		
			CL	CR	F
E-6-z	6	H	74	12	234
E-6-b	14	H	192	32	186
E-6-c	20	H + CV	288	0	288

B) *Animales que se dejaron parir:*

Los porcentajes de animales paridos están en concordancia con los encontrados gestantes en el día 11<sup>o</sup>G, con un grado notorio de disminución, no obstante. Así mismo es de reseñar el descenso existente entre el número de embriones normales contabilizados para esta fecha y el número de neonatos registrados.

CUADRO 24

Subgrupo	% paridas	Nacidos/rata parida	Nacidos/rata total
E-6-d	60	6,8	4,1
E-6-e	20	8	1,6
E-6-f	0	—	—

VII) *Grupo E-7*

Animales que recibieron exclusivamente Ergotamina.

A) *Animales sacrificados el día 11<sup>o</sup>G:*

Salvo para el día 7<sup>o</sup>G<sup>55</sup> los porcentajes de gestación alcanzados el día 11<sup>o</sup>G pueden considerarse normales: 5<sup>o</sup>G, 90 %, 6<sup>o</sup>G, 100 %, como así mismo el número de embriones todos ellos normales, alcanzados por los animales gestantes: 12,9 y 10 para los tres momentos de tratamiento.

CUADRO 25

Subgrupo	% G	E/G	E/T	En/G	En/T
E-7-a	90	12	10,8	12	10,8
E-7-b	100	9	9	9	9
E-7-c	55	10	5,5	10	5,5

En cuanto al estado uterino aparece normal en todos los casos, salvo para el día 5<sup>o</sup>G en que, y entre las ratas gestantes, se registró una congestión generalizada o intensa según los animales, del sistema vascular mesometrial, mientras que las ratas gestantes poseen Cuerpos lúteos y folículos.

CUADRO 26 (gestantes)

Subgrupos	N.º animales	Útero	Ovarios		
			CL	CR	F
E-7-a	18	CV	246	0	482
E-7-b	20	N	200	0	148
E-7-c	20	N	176	0	379

CUADRO 27

Subgrupos	N.º animales	Útero	Ovarios		
			CL	CR	F
E-7-a	2	N	5	3	21
E-7-b	0	—	—	—	—
E-7-c	9	N	61	54	322

B) *Animales que se dejaron parir:*

Los porcentajes establecidos en cuanto a gestación se refiere en el día 11<sup>o</sup>G, se mantienen para el parto, mientras que el número de neonatos sólo sufren disminución, con respecto a los embriones contabilizados, en los Subgrupos D y E.



CUADRO 28

Subgrupos	% paridas	Nacidos/rata parida	Nacidos/rata total
E-7-d	85	9,7	8,3
E-7-e	100	5,6	5,6
E-7-f	50	9,9	4,9

En ninguno de los grupos establecidos se registraron efectos colaterales imputables a los tratamientos administrados, como así mismo en todos los grupos la duración de las gestaciones fue normal (20-22 días).

### DISCUSION

En el presente trabajo se comprueba una vez más el efecto anti-fertilidad que posee la PGF<sub>2a</sub>, aun a dosis tan bajas como las aquí usadas, cuando se administra en el período de implantación embrionaria de la rata, ya descrito por nosotros mismos<sup>1,2</sup> y otros autores<sup>19,25,34,37</sup> y en otras especies,<sup>18,26,37,41,43</sup> si bien hay que hacer la salvedad de que según nuestros resultados su capacidad para impedir la nidación está en estrecha dependencia del día de administración de la PGF<sub>2a</sub> (Cuadro 29).

Los mecanismos involucrados en la regresión regular del CL, en los mamíferos que poseen ciclos estrales periódicos, se han estudiado exhaustivamente y aunque existen múltiples sugerencias de la existencia de un Factor Luteolítico Uterino en varias especies,<sup>37</sup> su aislamiento se evidencia especialmente difícil. No obstante se asiste a la tendencia generalizada de identificar tal factor con la PGF<sub>2a</sub>,<sup>3,7,20,31,37,39</sup> para cuya actuación se han propuesto los siguientes mecanismos.

—Luteolisis actuando directamente sobre CL o tejido intersticial, provocando así una disminución sostenida de la Progesterona periférica.<sup>6,38,41,43</sup>

—Luteolisis actuando sobre la hipófisis anterior desencadenando una descarga de agente(s) luteolítico(s).<sup>9,24,25,27,35,44</sup>

—Luteolisis por provocar vasoconstricción ovárica,<sup>15,16,36,38</sup> hipótesis ésta que se considera incompatible con el normal desarrollo del resto de las formaciones ováricas que se comprueba tras la administración de la PGF<sub>2a</sub>.<sup>5,6,11,32</sup>

—Luteolisis por interferir la acción de los factores luteotróficos sobre CL.<sup>4,30</sup>

—Luteolisis por inhibición de la liberación de factores luteotróficos hipofisarios in situ.<sup>11</sup>

Cualquiera de estos mecanismos 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 para explicar el efecto antifertilidad sobre las gestantes, aunque también se especule con la posibilidad de que tal efecto anti-fertilidad se

CUADRO 29

Tratamiento	Día	Sacrificio 11°C		Parto	
		% G	En/G	% P	N/P
PGF <sub>2a</sub>	5°C	—	—	—	—
	6°C	90	5,7	40	3,7
	7°C	10	4	20	4
PG + Pg(2mg)	5°C	30	7,1	10	1,5
	6°C	80	7,6	65	8,07
	7°C	100	9,8	100	7,7
PG + Pg(4mg)	5°C	80	9	70	9,4
	6°C	100	10,5	100	8,6
	7°C	50	8,6	50	4
PG + Prolactina	5°C	70	9,7	60	6,8
	6°C	30	15,5	20	8
	7°C	—	—	—	—
PG + Vasculat	5°C	60	12,1	20	9
	6°C	50	11	30	8,3
	7°C	60	10,8	60	4,8
PG + Alupent	5°C	50	11	—	—
	6°C	50	12	45	7,1
	7°C	45	14,3	40	12

deba a la acción directa de la PGF<sub>2a</sub> sobre el músculo uterino, estimulando su contracción.<sup>14,21,22,23,41,42,43</sup>

Ante esta disparidad de criterios es fuerte la tentación de considerar que la acción de la PGF<sub>2a</sub> pueda efectuarse a todos los niveles descritos o a cada uno de ellos, singularizados, de acuerdo con el momento reproductivo en que se administre y la especie estudiada, constituyendo un riesgo la generalización de los datos y conclusiones logrados en una especie animal en un momento dado.

En nuestros anteriores trabajos<sup>1,2</sup> atribuimos el efecto anti-fertilidad de la PGF<sub>2a</sub>, durante el período de implantación embrionaria, primordialmente, a su acción estimulante de la contracción uterina, como forma más lógica de explicar los resultados obtenidos ante su administración en los días 5º, 6º y 7ºG, pero sin que por ello descartásemos su posible acción luteolítica. El planteamiento experimental introducido en el presente trabajo permite nuevas puntualizaciones al respecto. Como se comprueba en el Cuadro 29 los diversos productos utilizados con el propósito de antagonizar el efecto anti-fertilidad de la PGF<sub>2a</sub> conducen a resultados dispares, dentro del mismo producto, de acuerdo con el momento de su administración, de tal forma que:

I) Día 5<sup>o</sup>G: La Progesterona (Pg), a dosis de 2 mg/rata, no antagoniza a la PGF<sub>2a</sub> sino en lo que respecta al número total de embriones (normales y no) que se obtienen en cada animal experimental. Por el contrario, al aumentar la dosis de Pg a 4 mg/rata, se produce una inhibición, a todos los niveles medidos, de la acción de la PG, inhibición que se reproduce ante la utilización de la Prolactina. La introducción de un útero-relajante (Alupente) solamente favorece el número total de embriones, mejorándose, junto a este índice, el de nacidos por rata parida cuando este útero-relajante se sustituye por un producto que junto a la relajación uterina determina una vasodilatación periférica (vasculat).

II) Día 6<sup>o</sup>G: La Pg, a dosis de 2 mg/rata, aumenta considerablemente su acción inhibitoria de la PG con respecto al día 5<sup>o</sup>G, toda vez que actúa positivamente en todos los parámetros medidos, salvo en lo que concierne al número total de embriones. Por el contrario, el aumento de Pg a 4 mg/rata no aporta ninguna ventaja con respecto al día 5<sup>o</sup>G, continuando la inhibición que entonces se registraba. La Prolactina, en cambio, disminuye considerablemente su acción con respecto al día 5<sup>o</sup>G y no sólo frente a ella misma, sino que incluso se registra una acción negativa con respecto a los efectos exclusivos de la PGF<sub>2a</sub> en lo que a porcentaje de ratas gestantes y paridas se refiere, si bien permite la existencia de un mayor número de embriones en el día 11<sup>o</sup>G y de neonatos al parto (Cuadro 30).

CUADRO 30

Tratamiento	Día	Sacrificio 11 <sup>o</sup> G		Parto	
		% G	En/G	% P	N/F
PGF <sub>2a</sub>	6 <sup>o</sup> G	90	5,7	40	3,7
PG + Prolactina	6 <sup>o</sup> G	30	15,5	20	8

En cuanto a los útero-relajantes se registra una disparidad de acciones: El Alupent aumenta considerablemente su acción inhibitoria de la PGF<sub>2a</sub> con respecto al día 5<sup>o</sup>G, mientras que el Vasculat la disminuye.

III) Día 7<sup>o</sup>G: La Pg (2 mg/rata) sigue aumentando su acción inhibitoria de la PGF<sub>2a</sub> con respecto a los días anteriores, mientras que a dosis mayores (4 mg/rata) disminuye considerablemente, tanto para los porcentajes de gestantes y paridas, como para el número de embriones y neonatos logrados (Cuadro 31).

CUADRO 31

Tratamiento	Progesterona (2mg/rata)			Progesterona (4 mg)			
	Días	5 <sup>o</sup> G	6 <sup>o</sup> G	7 <sup>o</sup> G	5 <sup>o</sup> G	6 <sup>o</sup> G	7 <sup>o</sup> G
% G		30	80	100	80	100	50
En/G		7,1	7,6	9,8	9	10,5	8,6
% P		10	65	100	70	100	50
N/P		1,5	8,07	7,6	9,4	8,6	4

En cuanto a la Prolactina se intensifica la tendencia ya mostrada en el día 6<sup>o</sup>G: no sólo no se registra ningún tipo de acción inhibitoria de la PGF<sub>2a</sub>, sino que al comparar los resultados que se obtienen con la administración simultánea de la PG y la Prolactina, con los logrados con aquella sola, se insinúa una sinergia de ambas drogas en cuanto a efecto antifertilidad se refiere (Cuadro 32), que conduce a una falta total de fertilidad en los animales así tratados.

CUADRO 32

Tratamiento	Día	% G	En/G	% P	N/P
PGF <sub>2a</sub>	7 <sup>o</sup> G	10	4	20	4
PG + Prolactina	7 <sup>o</sup> G	—	—	—	—

En cuanto a los útero-relajantes utilizados, el Alupent sigue aumentando su acción inhibitoria con respecto a los días anteriores (5<sup>o</sup> y 6<sup>o</sup>G), pero en definitiva su acción anti-PG no por ello deja de ser débil, toda vez que —el grado de significación es bajo ( $P < 0,05$ ). En cuanto al Vasculat mantiene su tónica de días anteriores, es decir su acción inhibitoria de la PGF<sub>2a</sub> es bastante débil.

CHIANG y HUNT,<sup>10</sup> administrando PGF<sub>2a</sub> del día 3<sup>o</sup> a 7<sup>o</sup>G, en conejas, encontraron que tal administración si bien no evitaba, al menos por completo, la implantación embrionaria, sí que poseía un significativo y definitivo efecto inhibitorio sobre el desarrollo embrionario, proponiendo que tal efecto de antifertilidad de la PGF<sub>2a</sub>, en dependencia del momento de su administración podía deberse:

—Administrada inmediatamente tras la ovulación, y por su acción estimulante sobre cuernos uterinos y trompas de Falopio, conduciría a la expulsión de todos o casi todos los huevos, determinando así bajos índices de fertilidad.

—Administrada cuando los huevos se encontraran ya en el interior del útero actuaría a tres niveles: sobre CL, determinando su lisis, sobre los puntos de implantación y embriones, determinando su regresión, hipótesis apoyada por otros autores.<sup>18, 25, 26</sup>

—Administrada cuando los blastocistos están ya implantados, actuaría sobre CL desencadenando su lisis, lo cual se traduciría en degeneración embrionaria.

Tal esquema coincide en líneas generales, con el utilizado por nosotros para explicar los resultados habidos en experiencias anteriores,<sup>1, 2</sup> y sigue siendo válido, al menos en parte, para los resultados del presente trabajo.

En efecto, la administración de PGF<sub>2a</sub>, exclusivamente, en el día 5<sup>o</sup>G con los blastocistos todavía libres en el interior del útero, conduce a su expulsión total o casi completa, como hemos detectado aquí en anteriores trabajos<sup>1, 2</sup> y se ha estimado en la coneja,<sup>10</sup> por aumento de las contracciones uterinas. Los posibles embriones permanentes varían su existencia ulterior influida negativamente por la acción luteolítica de la PGF<sub>2a</sub>, lo cual explicaría no sólo la falta de partos,

sino también el hecho de no hallarse embriones en el día 11<sup>o</sup>G (cuadro 29) y la existencia de tres formaciones ováricas en estos animales en esa misma fecha: Cuerpos lúteos, cuerpos rubrum y folículos.

La utilización en este momento de posibles antagonistas de la PG (progesterona a dos niveles de dosificación, prolactina, Alupent y Vasculat) efectivamente disminuye en todas las instancias los efectos antifertilidad de la PG usada. No obstante los efectos obtenidos difieren ampliamente (Cuadro 33) de acuerdo con el antagonista usado, lo cual es lógico dado el mecanismo de acción propuesto para la PGF<sub>2a</sub>.

La Progesterona se ha propuesto como medio adecuado para neutralizar la acción de la PGF<sub>2a</sub> sobre cuerpo lúteo y útero<sup>2,12,13,18,20,25,41</sup> como también lo ha sido la prolactina para impedir la luteolisis<sup>11,12,13</sup> aunque no faltan las opiniones contrarias,<sup>26</sup> e incluso se postule una interacción competitiva entre la PGF<sub>2a</sub> y los requerimientos luteotróficos, ya que tales soportes se invalidan ante los aumentos de PGF<sub>2a</sub>.<sup>18,20</sup>

En el día 5<sup>o</sup>G la administración de 2 mg de progesterona, con los cuerpos lúteos aun no establecidos, evitaría la lisis de algunos de ellos, a la vez que disminuiría en cierto grado la contracción uterina<sup>2,12,13,18,20,25,41</sup> pero aun así, casi todos los embriones son expulsados y de los que puedan quedar (7,1 embriones normales por rata gestante), y debido a las limitadas posibilidades de progesterona de que disponen, sólo un número mínimo llega a término (1,5 nacidos por rata parida). El aumento de progesterona a 4 mg rata, posee los mismos efectos pero con una muy superior capacidad inhibitoria de la PGF<sub>2a</sub>: 70 % de ratas paridas con 9,4 neonatos por rata, es decir hasta niveles muy próximos a la normalidad.

CUADRO 33

Tratamiento	% G	En/G	% P	N/P
PGF	0	0	0	0
PG (2a mg)	30	7,1	10	1,5
PG (4 mg)	80	9	70	9,4
Prolactina	70	9,7	60	6,8
Alupent	50	11	—	—
Vasculat	60	12,1	20	9

Para la Prolactina, en cambio, sólo se puede invocar su capacidad luteotrófica,<sup>57</sup> superior, o más específica, que la de la progesterona, lo cual podría explicar los resultados intermedios obtenidos con respecto a las dos dosis de progesterona usadas. Por el contrario tanto para el Alupent como para el Vasculat solamente se puede argumentar con su acción uterorelajante, lo cual explicaría que permitan un 50 y un 60 %, respectivamente, de gestaciones para el día

11<sup>o</sup>G. Sin embargo la lisis de los cuerpos lúteos producida por la PGF<sub>2a</sub> daría lugar a que, en el caso del Alupent, no se produce ningún parto (Cuadro 33) y sólo un 20 % en el caso del Vasculat, probablemente porque éste a su acción útero-relajante une su capacidad vasodilatadora, lo cual permitiría un cierto grado de supervivencia lutéica.<sup>15,16,36,38</sup>

En el día 6<sup>o</sup>G, con los cuerpos lúteos de gestación establecidos y los blastocistos implantándose, la administración de PGF<sub>2a</sub> se traduce por un cierto grado de luteolisis. Pero esta acción de la PG, aun siendo intensa, es fugaz, por lo que puede mantenerse o recuperarse un cierto número de cuerpos lúteos, el suficiente para mantener unos niveles de Progesterona compatibles con la supervivencia de un número limitado de embriones, parte de los cuales pueden implantarse por encontrar todavía un útero en estado óptimo de receptividad endometrial, aunque, por efecto de las contradicciones uterinas aumentadas, otros hayan sido expulsados, llegándose así al 40 % de partos aunque sólo el 3,7 embriones por rata (Cuadro n.º 34).

CUADRO 34

Tratamiento	% G	En/G	% P	N/P
PGF <sub>2a</sub>	90	5,7	40	3,7
PG (2 mg)	80	7,6	65	8,07
PG (4 mg)	100	10,5	100	8,6
Prolactina	30	15,5	20	8
Casculat	50	11	30	8,3
Alupent	50	12	45	7,1

La administración de 2 mg de Progesterona por rata es casi suficiente para antagonizar a la PGF<sub>2a</sub>, por lo que casi todos los cuerpos lúteos se mantienen, llegándose así al 80 % de gestaciones. La concentración uterina asimismo disminuye de forma que son muy pocos los blastocistos expulsados, lo cual permite registrar ocho embriones rata, embriones que por otra parte disponen de progesterona suficiente para un normal desarrollo. El hecho de elevar la administración de Progesterona de 2 a 4 mg por rata, como ya ocurría en el día 5<sup>o</sup>G, mejora estos resultados, como consecuencia de una mayor protección lutéica y mayor insensibilidad uterina a la PGF<sub>2a</sub>.

Los resultados que se obtienen con Prolactina, en esta etapa, son en cierto modo contradictorios con el papel luteotrófico que se asigna a tal hormona en la rata.<sup>17</sup> Sin embargo, encuentran una explicación lógica a la luz de los resultados de MALVEN y colaboradores<sup>28,29</sup> según los cuales la Prolactina exógena determina la degeneración lutéica en ratas hipofisectomizadas, como consecuencia de provocar un aumento reactivo de los factores luteolíticos endógenos. Ante este hecho, la administración simultánea de Prostaglandinas y Prolactina en día 6<sup>o</sup>G, con los cuerpos lúteos de gestación estableciéndose, provocaría una luteolisis prác-

ticamente total con lo sólo se registran un 30 % de gestaciones en el día 11<sup>o</sup>G. En lo que se refiere a las contracciones uterinas, con los blastocistos implantándose, y aunque provoque la expulsión de un cierto número de ellos, cabe pensar en una cierta protección uterina por parte de la Prolactina, a la vista de los 8 nacidos por rata parida.

Los resultados de los Utero-relajantes, para esta fecha no presentan diferencias apreciables entre sí, registrándose una ligera ventaja en cuanto a número de nacidos por rata parida, del Vasculat,<sup>8,3</sup> frente al Alupent,<sup>7,1</sup> imputable a la vasodilatación periférica que aquel provoca.

En lo que concierne al día 7<sup>o</sup>G, con los CL de gestación ya establecidos y los blastocistos ya implantados (Cuadro 35), la administración de PGF<sub>2a</sub>, a las dosis citadas, determina la lisis de casi todos los CL establecidos, lo cual unido a que el aumento de contracciones uterinas que provoca produzca el desprendimiento de algunos embriones, sin posibilidades en ninguno de ambos casos de posterior recuperación por haber transcurrido ya los plazos óptimos de receptibilidad endometrial, explicaría el bajo número de partos (20 %) y el pequeño número de neonatos (4/rata parida). La adición de Progesterona (2 mg) sería suficiente para antagonizar la acción luteolítica de la PGF<sub>2a</sub>, determinándose así un 100 % de gestaciones, a la vez que minimizaría la contracción uterina, no impidiendo sin embargo el posible desprendimiento y posterior degeneración de unos pocos embriones, llegándose así a 7,6 nacidos/rata parida, número muy próximo al normal. Con los CL de gestación ya establecidos, los 4 mg de Progesterona parecen poseer un cierto efecto feed-back negativo, lo cual unido a la acción luteolítica de la Prostaglandina daría como resultado el sólo 50 % de gestaciones habidas. Sin embargo, las contracciones uterinas no deben ser excesivamente marcadas, lo cual permitiría el mantenimiento de los embriones en el útero, embriones que quizás pudieran ejercer un papel luteotrófico, invalidando en cierto grado la acción luteolítica de la PGF<sub>1a</sub><sup>46</sup> explicándose así el número de nacidos alcanzado (Cuadro 35).

CUADRO 35

Tratamiento	%G	En/G	% P	N/P
PGF <sub>2a</sub>	10	4	20	4
PG (2 mg)	100	9,8	100	7,6
PG (4 mg)	50	8,6	50	4
Prolactina	0	0	0	0
Vasculat	60	10,8	60	4,8
Alupent	45	14,3	40	12

En cuanto a la administración de Prolactina, junto a la PGF<sub>2a</sub>, en el día 7<sup>o</sup>G parece conducir a una luteolisis total, no registrándose ni gestaciones ni parto. Desde luego este resultado, al igual que el del día 6<sup>o</sup>G, es sorprendente,

tanto más si se tienen en cuenta los recientes trabajos de CHATTERJEE<sup>11,12,13</sup> de acuerdo con los cuales la Prolactina invalida los efectos de la PGF<sub>2a</sub> en cuanto a regresión de embriones, placenta y cuerpos lúteos se refiere. Sin embargo la diferencia de dosis y momentos de administración junto con el papel que MALVENT y col.<sup>28,29</sup> atribuyen a la Prolactina exógena, podrían explicar nuestros resultados.

En cuanto a los útero-relajantes, se mantienen los mismos resultados que en días anteriores, sólo explicables por una total inmovilización uterina sin desprendimiento embrionario lo cual aclararía la ausencia de lesiones hemorrágicas, pero sin impedir la acción luteolítica de la PGF<sub>2a</sub>, acción luteolítica que explicaría la disminución, por degeneración de algunos del número de embriones.

Como hemos venido viendo y se comprueba en los cuadros 36, 37 y 38 ninguno de los productos utilizados evita los efectos luteolíticos de la PGF<sub>2a</sub> dado que en todos los grupos estudiados los animales presentan tres formaciones ováricas: dos clases de CL, una formada por CL degenerados y otra por los que parecen ser de formación reciente (CR) y folículos, aparentemente normales, formaciones ya encontradas en nuestros anteriores trabajos, confirmados por los resultados de otros autores y no sólo en la rata.<sup>1,2,24,25,26</sup>

Sin embargo, y a pesar de este efecto sobre los cuerpos lúteos por parte de la PGF<sub>2a</sub>, mantiene su vigencia la importancia del efecto mecánico o traumático de la PG sobre el complejo feto-maternal, toda vez que los CL de nueva formación (Cuerpos Rubrum), de no haber movilización embrionaria, es posible que estén capacitados para mantener la gestación toda vez que en la rata la extirpación del CL en el momento de la implantación embrionaria no afecta significativamente la continuidad de la gestación ya que se forman otros cuerpos lúteos que la soportan (Cuadros 36, 37 y 38).

En lo que se refiere a los resultados obtenidos ante la utilización de un útero-estimulante clásico (Ergotamina) durante el periodo de implantación embrionaria (Cuadro 39) sólo cabe interpretarlos sobre la base de que la Ergotamina carece de efectos en esta etapa de la gestación, lo cual por contraposición a los resultados obtenidos con la PGF<sub>2a</sub> induce a pensar que ésta actúa mediante mecanismos diferentes a los seguidos por los úteroestimulantes clásicos.

Los autores agradecen a los doctores PIKE y SOKOLOWKY de los Laboratorios Upjohn CO. Kalamazoo. Mich. el haberles proporcionado la PGF<sub>2a</sub> necesaria para este trabajo.

CUADRO 36

Tratamiento administrado día 5<sup>o</sup>G (salvo la Pg: 4<sup>o</sup>G) y formaciones ováricas registradas en los animales sacrificados día 11<sup>o</sup>G.

Tratamiento	N.º G	CL	CR	F
PGF <sub>2a</sub>	0	0	0	0
PG + Pg (2 mg)	6	54	58	43
PG + Pg (4 mg)	16	142	109	56
PG + Prolactina	14	196	200	282
PG + Vasculat	12	182	111	288
PG + Alupent	10	100	96	200

CUADRO 37

Tratamiento administrado día 6<sup>o</sup>G (salvo la Pg: 5<sup>o</sup>G) y formaciones ováricas registradas en los animales sacrificados día 11<sup>o</sup>G.

Tratamiento	N.º G	CL	CR	F
PGF <sub>2a</sub>	18	203	216	117
PG + Pg (2 mg)	16	176	31	152
PG + Pg (4 mg)	20	161	83	40
PG + Prolactina	6	48	60	42
PG + Vasculat	10	172	162	228
PG + Alupent	10	180	104	184

CUADRO 38

Tratamiento administrado día 7<sup>o</sup>G (salvo la Pg: 4<sup>o</sup>G) y formaciones ováricas registradas en los animales sacrificados día 11<sup>o</sup>G.

Tratamiento	N.º G	CL	CR	F
PGF <sub>2a</sub>	2	26	36	6
PG + Pg (2 mg)	20	320	48	23
PG + Pg (4 mg)	10	146	70	58
PG + Prolactina	0	0	0	0
PG + Vasculat	12	262	200	274
PG + Alupent	9	160	80	200

CUADRO 39

Tratamiento	Día	% G	En/G	% P	N/P
Ergotamina	5 <sup>o</sup> G	90	12	85	9,7
Ergotamina	6 <sup>o</sup> G	100	9	100	5,5
Ergotamina	7 <sup>o</sup> G	55	10	50	9,9

## CONCLUSIONES

1.<sup>a</sup> La acción de la PGF<sub>2a</sub>, durante el período de implantación embrionaria de la rata, es distinta a la de los útero-estimulantes clásicos, como la Ergotamina.

2.<sup>a</sup> Sin embargo parte del efecto antifertilidad de la PGF<sub>2a</sub>, en esta época, se ejerce a través del estímulo de las contracciones uterinas, toda vez que la utilización de útero-relajantes permite la existencia de un cierto porcentaje de gestaciones. Estas gestaciones, no obstante, se encuentran ya comprometidas, por desprendimiento embrionario y luteolisis dado el porcentaje de partos que se registra.

3.<sup>a</sup> La Progesterona antagoniza la acción de la PGF<sub>2a</sub>, debido de una parte a la protección que ejerce sobre el músculo uterino y de otra a su capacidad de sustitución de la secreción de los CL, siendo importante la dosis a utilizar, de acuerdo con el momento de su administración, mostrándose como las más idóneas los 2 mg/rata en el día 6<sup>o</sup>G y los 4 mg/rata en el 5<sup>o</sup>G, con lo que se obtiene una inhibición total del efecto antifertilidad de la PGF<sub>2a</sub>.

4.<sup>a</sup> La Prolactina, salvo para el día 5<sup>o</sup>G, en que su acción antagonizante de la PGF<sub>2a</sub> puede considerarse similar a la de la Progesterona (4 mg) para esa misma fecha, no sólo no inhibe el efecto anti-fertilidad de la PGF<sub>2a</sub> sino que lo potencia, probablemente debido a que desencadene un aumento de factor(s) luteolítico(s), de naturaleza LH en el caso concreto de la rata.

5.<sup>a</sup> Ante los resultados obtenidos en el presente trabajo se considera que el efecto anti-fertilidad de la PGF<sub>2a</sub>, cuando se administra en el período de implantación embrionaria de la rata, se produce: a) a través de su acción luteolítica, sólo antagonizable por la Progesterona, b) por su acción, directa o no, sobre útero, estimulando su contracción y determinando la expulsión de los blastocistos.

## RESUMEN

Se estudia la posibilidad de antagonizar el efecto anti-fertilidad de la Prostaglandina F<sub>2a</sub>, administrada durante el período de implantación en la rata, mediante el empleo de Progesterona (a dos niveles de dosificación), Prolactina, Alupent y Vasculat, a la vez que se comparan los efectos de la PGF<sub>2a</sub> con la Ergotamina. Se obtiene como resultado que sólo se logra la inhibición total de la PGF<sub>2a</sub> a través de la Progesterona, a dosis de 2 mg/rata en el día 6<sup>o</sup>G y de 4 mg/rata en el 5<sup>o</sup>G. Se propone que el efecto anti-fertilidad de la PGF<sub>2a</sub> sobre la rata en este momento de la gestación, se produce a través de su acción luteolítica y excitante de la contracción uterina.

## RESUME

On étudie la possibilité d'inhiber l'effet antifertilité de la PGF<sub>2a</sub>, administré pendant la période d'implantation embryonnaire, chez la rat, par l'emploi de Progesterone (à 2 niveaux: 2 ou 4 mg/rat), Prolactine, Alupent et Vasculat. Il y a inhibition totale de la PGF<sub>2a</sub> avec la Progesterone, à dose de 2 mg/rat le 6<sup>ème</sup> et de 4 mg/rat le 5<sup>ème</sup> jour de gestation. On peut conclure que l'effet antifertilité de la PGF<sub>2a</sub> chez la rat on produit par leur propriété luteolitique et stimulante de la contraction utérine.

## SUMMARY

The possibility of successfully reverse of the PGF<sub>2a</sub> antifertility effect, at the implantation time in the rat, by Progesterone (2 or 4 mg/rat), Prolactine, Vasculat, and Alupent, is tested. Administration of Progesterone (2 mg/rat on day 6 or 4 mg/rat on day 5 of pregnancy) completely reversed the PGF<sub>2a</sub> antifertility effect. It was suggested from the experimental data that the PGF<sub>2a</sub> has antifertility effect acting directly on the uterine muscle and its luteolytic properties.

## BIBLIOGRAFIA

1. ABAD, M., VIJIL, E., OLMEDO, J. A. (1973): *Acta Ginecológica* XXIV, 5, 343.
2. ABAD, M., OLMEDO, J. A., VIJIL, E. (1972): *Veterinaria*, XXXVII, 589.
3. BARRET, S. A., BLOCNEY, M., BROWN, J. M. (1972): *Proc. Aust. Soc. Reprod. Biol.*
4. BEHRMAN, H. R., McDONALD, G. J., GREEP, R. O. (1971): *Lipids*, 6, 791.
5. BEHRMAN, H. R., YOSHINAGA, K., WYMAN, H., GREEP, R. O. (1971): *Amer. J. Physiol.*, 321, 189.
6. BLATCHEY, F. R., DONOVAN, B. T. (1969): *Nature*, 221, 1,065.
7. BLATCHEY, F. R., DONOVAN, B. T., POYSER, N. L., HORTON, E. W., THOMPSON, C. J. (1971): *Nature*, 230, 423.
8. BRUGGER, A., ESPLUGUES, J., BEDATE, H. (1966): *Acta Ginecológica*, XVII, 4.
9. CALDWELL, B. V., TILLSON, S. A., BROCK, W. A., SPEROFF, L. (1972): *Prostaglandins*, 1, 3.
10. CHANG, M. C., HUNT, D. M. (1972): *Nature*, 236, 120.
11. CHATTERJEE, A. (1972): *Acta endocrinol (Kbh)*, 70, 781.
12. CHATTERJEE, A. (1972): *Prostaglandins*, 2, 5.
13. CHATTERJEE, A. (1973): *Prostaglandins*, 3, 2.
14. COUTINHO, E. M., MAIA, H. S. (1971): *Fert. Steril.*, 22, 539.
15. CSEPLY, J., CSAPO, A. I. (1972): *Prostaglandins*, 1, 3.
16. DUCHARME, D. W., WEEKS, J. R. (1968): *Nobel Symp.*, 2, 173.
17. GREENWALD, G. S., ROTHCHILD, I. (1968): *J. Anim. Sci., Supp.* 1, 27.
18. GUTKNECHT, G. D., WYNGARDEN, L. J., PHARRIS, B. B. (1969): *Biol. Reprod.* 1, 368.
19. GUTKNECHT, G. D., WYNGARDEN, L. J., PHARRIS, B. B. (1971): *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 136, 1,151.
20. JOHNSTON, J. O., HUNTER, K. K. (1970): *Physiolgist*, 13, 235.
21. KARIM, S. M., TRUSELL, R. R., PATEL, R. C., HILLER, K. (1968): *Brit. Med. J.* 2, 621.
22. KARIM, S. M., FILSHIE, G. M. (1970): *Lancet*, 1, 157.
23. KIRTON, K. T., PHARRIS, B. B., FORBES, A. D. (1970): *Proc. Inst. Congr. Horm. Ster.* 3rd. *Hamburgh.*
24. LAHSETWAR, A. P. (1971): *J. Reprod. Fert.*, 23, 155.
25. LAHSETWAR, A. P. (1971): *Nature*, 230, 528.

26. LAHSETWAR, A. P. (1972): *Prostaglandins*, 2, 1.
27. LAHSETWAR, A. P. (1972): En: *Natural compounds and biological regulators*. Vol. II (Ed. M. Gato). Stuttgart.
28. MALVEN, P. V., SAWYER, C. H. (1966): *Endocrinology*, 79, 268.
29. MALVEN, P. V., HANSEL, W., SAWYER, C. H. (1967): *J. Reprod. Fert.*, 13, 205.
30. MARLEY, P. B. (1972): *Nature*, 235, 213.
31. MCCracken, J. A., GLEW, M. E., SCARAMUZZI, R. J. (1970): *J. Clin. Endocr. Metab.*, 30, 544.
32. MCCracken, J. A., BAIRD, D. T., GODING, J. R. (1971): *Rec. Prog. Horm. Res.*, 27, 537.
33. NEW, D. A. (1966): En: *The culture of vertebrate embryos*. Cap. 3. Ed. Logos Press Book & Academic Press. London.
34. NUTTING, E. F., CAMMARATA, P. S. (1969): *Nature*, 222, 287.
35. ORCZYK, G. P., BEHRMAN, H. R. (1972): *Prostaglandins*, 1, 1.
36. PHARRIS, B. B. (1970): *Perspect. Biol. Med.*, 13, 434.
37. PHARRIS, B. B. (1971): *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 180, 436.
38. PHARRIS, B. B., WYNGARDEN, L. J. (1969): *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 130, 92.
39. PICKLES, V. R. (1966): *J. Physiol.*, 183, 69.
40. PIKE, J. E. (1971): *Scientific Amer.*, 225, 5.
41. PORTER, D. G., BEHRMAN, H. R. (1971): *Nature*, 232, 627.
42. SANBERG, F., INGELMAN-SUNDBERG, A., RYDEN, G. (1971): *Proc. Vth World. Congr. Fert. Steril.*, 675.
43. SPEROFF, L., RAMWELL, P. (1970): *Am. J. Obstet. Gynec.*, 107, 1,111.
44. VARAVUDHI, P., CHOBIENG, P. (1972): *Prostaglandins*, 2, 3.
45. VERGROESSEN, A. J., GAUS, P., GOTTENBOS, F. (1971): *Klin. W'schr.*, 49, 889.
46. WILSON, L., BUTCHER, R. L., INSKEEP, E. K. (1972): *Prostaglandins*, 1, 6.