

CAPÍTULO 20

Sistema reproductor de la hembra

*Mariana Woudwyk, Francisco Acuña
y Gimena Gomez Castro*

Introducción

El sistema reproductor de la hembra de los mamíferos está constituido por un par de gónadas⁹⁸ denominadas **ovarios**, las **trompas uterinas**, que también son órganos pares, el **útero**, generalmente bicorne en las especies domésticas, la **vagina**, el **vestíbulo vaginal**, la **vulva**, el **clítoris** y las **glándulas asociadas** (**Fig. 1**). Las funciones conjuntas de estos órganos son la secreción de hormonas, la producción y el transporte de las gametas femeninas, la fecundación, la anidación y el desarrollo del embrión/feto hasta el momento del parto.

El conjunto de acontecimientos fisiológicos que se producen en el sistema reproductor de la hembra se denomina **ciclo estral**. Estos cambios están inducidos por variaciones en los niveles de las hormonas reproductivas. Los ciclos estrales comienzan luego de la pubertad del animal y son interrumpidos por periodos de anestro (periodo de inactividad sexual) y preñez. En las mujeres y otras hembras primates se denomina **ciclo menstrual**, dura 28 días en promedio y se caracteriza por una serie de transformaciones endometriales⁹⁹ que llevan a su desprendimiento en cada ciclo (lo que se conoce como menstruación).

⁹⁸ Las gónadas son órganos sexuales primarios productores de gametas y secretores de hormonas sexuales. Las gónadas en los machos son los testículos, en las hembras los ovarios.

⁹⁹ Se denomina "endometrio" a la túnica mucosa del útero.

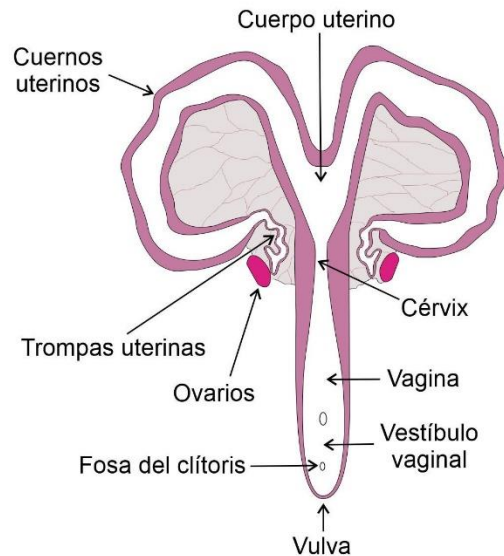


Figura 1. Sistema reproductor de la cerda. Autores/as: Dra. Mariana A. Woudwyk, Lic. Francisco Acuña, Méd. Vet. Gimena Gomez Castro (MW-FA-GGC).

El sistema reproductor está estrechamente relacionado con el sistema urinario en aspectos anatómicos y embriológicos. Ambos se desarrollan a partir de los **gononefrotomos**, estructuras pares que se forman en el mesodermo intermedio, a ambos lados de la línea media. El mesodermo intermedio forma las **crestas urogenitales** que luego se dividen en **crestas gonadales** (mediales) y **crestas urinarias** (laterales) (**Fig. 2 A-B**). Durante el periodo indiferenciado del desarrollo del sistema reproductor, las crestas genitales -esbozos de las gónadas- son bipotenciales, es decir, pueden dar origen a testículos u ovarios según la constitución genética del individuo. En relación con el desarrollo de los riñones, en el mesodermo intermedio se forma, a cada lado, un conducto mesonéfrico o de Wolff a partir del que se desarrollan varios órganos reproductores en el macho, pero en la hembra involuciona. Además, en posición paralela a cada gononefrotomo, una invaginación del epitelio celómico, ubicada en el borde lateral de cada cresta urogenital, origina al conducto paramesonéfrico o de Müller, que involuciona en el macho, pero en la hembra origina las trompas uterinas, el útero (cuernos uterinos, cuerpo y cuello) y la porción craneal de la vagina (**Fig. 2 C-D**). La porción caudal de la vagina, la vulva y el clítoris se originan a partir de derivados de la cloaca y la membrana cloacal.

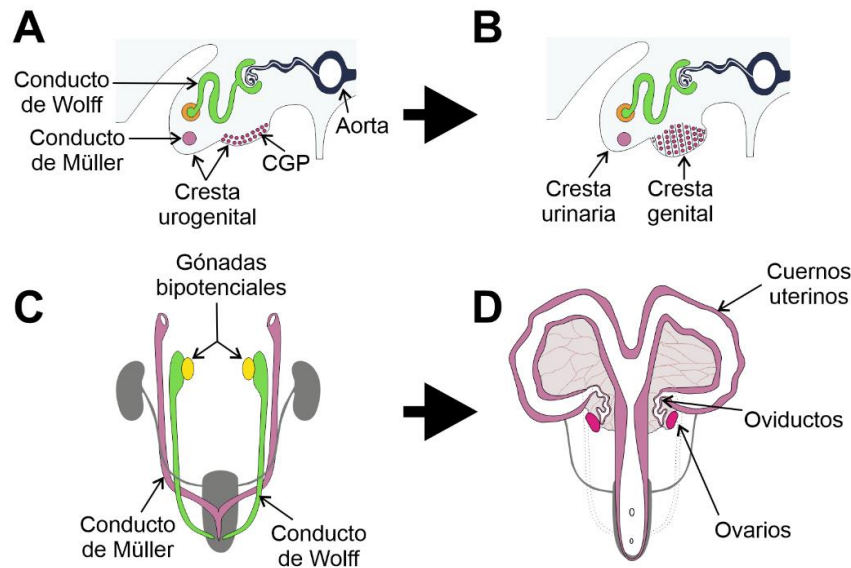


Figura 2. Esquema. Secuencia del desarrollo del sistema reproductor de la hembra. A. Cresta urogenital en un corte transversal del embrión. CGP: células germinales primordiales. B. Diferenciación de la cresta urogenital en cresta urinaria (lateral) y cresta genital (medial). C. Periodo indiferenciado. D. Diferenciación de las gónadas bipotenciales a ovarios y del conducto de Müller a órganos del tracto reproductor de la hembra (vista dorsal, los riñones fueron retirados de la imagen). MW-FA-GGC (ver ref.).

Ovarios

Las gónadas femeninas se denominan **ovarios**. Son órganos pares que se encuentran en la cavidad abdominal, en la región sublumbar. En las especies de interés veterinario, su forma varía entre elíptica y arriñonada.

Los ovarios poseen dos funciones principales. En primer lugar, constituyen el sitio donde ocurre la gametogénesis, es decir, donde se dividen y se diferencian las células que dan origen a las gametas femeninas u **ovocitos**. Por otro lado, algunos grupos celulares que se encuentran en el ovario tienen función endocrina y secretan hormonas sexuales femeninas (fundamentales para la regulación del ciclo reproductivo, la producción de gametas y el mantenimiento de una eventual gestación).

Los ovarios son órganos macizos, constan de una **corteza** periférica o zona parenquimatosa y una **médula** central o zona vascular. Están tapizados externamente por epitelio plano, cúbico o cilíndrico simple, según la especie, denominado **epitelio superficial**. Este epitelio es un mesotelio y se continúa con el mesovario (el pliegue de peritoneo que sostiene al órgano en la cavidad abdominal). El epitelio superficial es un sitio frecuente de origen de tumores epiteliales malignos en el ovario de la perra. Esto podría relacionarse con la pérdida e integridad y reparación repetidas de este epitelio durante las sucesivas ovulaciones. En el ovario de la perra el epitelio superficial se invagina y forma los **túbulos corticales**, estructuras tubulares huecas de función desconocida. Adyacente al epitelio, se encuentra una zona rica en tejido conectivo denso, denominada **túnica albugínea**, que forma parte del estroma. El resto del estroma ovárico está compuesto por tejido conectivo, predominantemente laxo, con vasos sanguíneos, vasos linfáticos

y nervios, que se distribuyen tanto en la corteza como en la médula. El parénquima está formado por los folículos ováricos y sus derivados, como el cuerpo lúteo y las glándulas intersticiales, que se ubican en la corteza ovárica (**Fig. 3 A**). En la yegua, los componentes de la corteza y la médula se encuentran invertidos. Por lo tanto, una zona de tejido conectivo laxo, rica en vasos sanguíneos, rodea como una campana a una región central que contiene a los folículos ováricos y sus derivados. Los ovarios de la yegua poseen un borde libre denominado fosa de ovulación y tapizado por epitelio cúbico simple, que es el único sitio donde los folículos se acercan hacia la superficie ovárica y se produce la ovulación (**Fig. 3 B**).

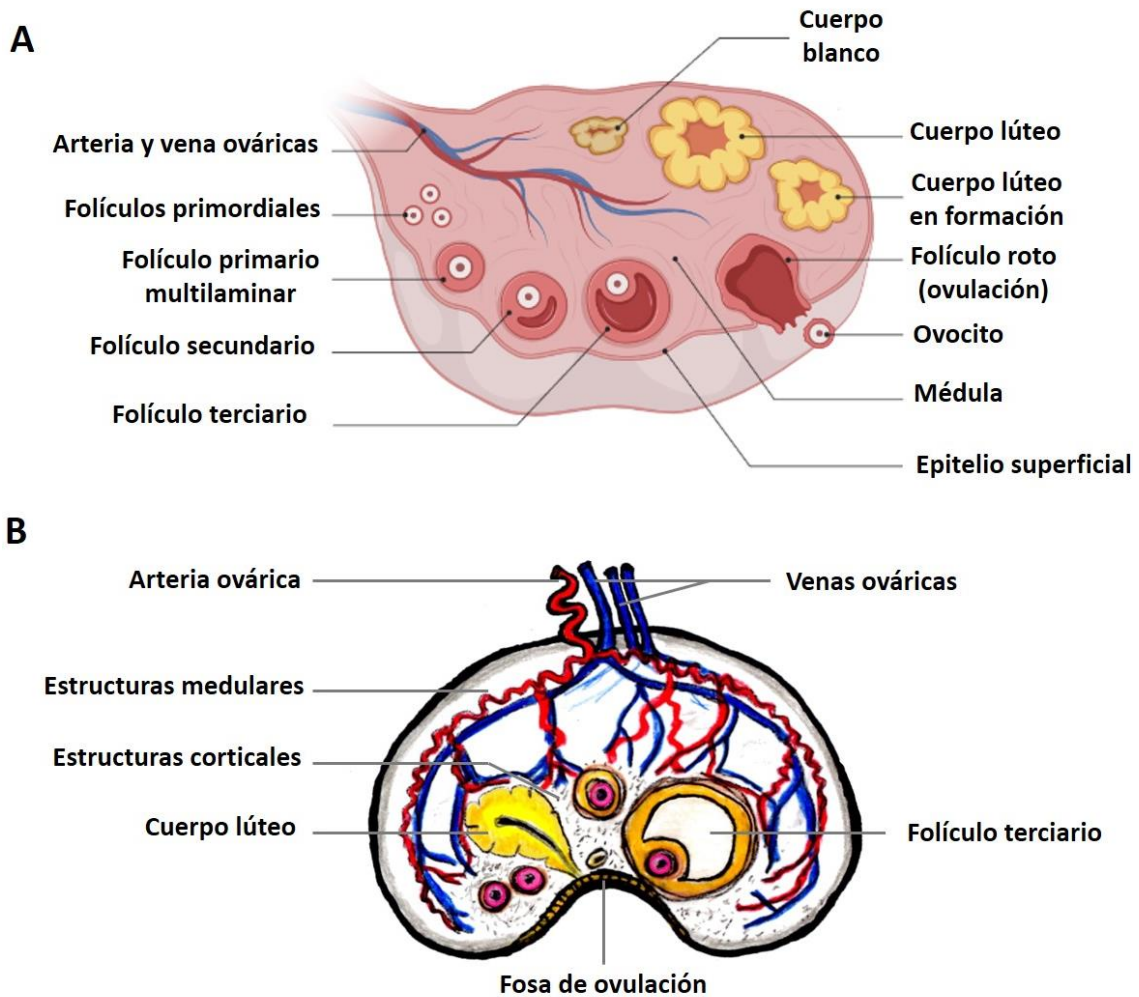


Figura 3. Esquemas. A. Organización histológica del ovario en la mayoría de las especies domésticas. Creado en Bio-Render.com. B. Ovario de yegua. MW-FA-GGC (ver ref.).

Corteza ovárica

Folículos ováricos

Los folículos se desarrollan en la corteza ovárica (a excepción de la yegua). Cada folículo se compone de un **ovocito** en un determinado estadio de maduración, rodeado por células epiteliales que poseen diferentes características y función según el tipo de folículo.

La maduración del ovocito y las modificaciones de las células epiteliales que lo acompañan, constituyen un proceso dinámico conocido como **desarrollo folicular**. Por lo tanto, en la corteza ovárica existen distintos tipos de folículos de acuerdo con la cronología de este proceso, que se denominan: folículo **primordial**, folículo **primario unilaminar y multilaminar**, folículo **secundario o antral**, folículo **terciario o maduro** y folículo **preovulatorio**.

Ovogénesis y desarrollo folicular

Las células precursoras de las gametas, denominadas **células germinales primordiales (CGP)** tienen un origen extragonadal. Derivan del epiblasto caudal y, en etapas tempranas del desarrollo se ubican en el endodermo de la pared caudal del saco vitelino, desde donde migran hacia las crestas genitales. Cuando las gónadas bipotenciales inician su diferenciación hacia ovarios, las CGP se dividen por mitosis y se diferencian a **ovogonias**. Tanto las CGP como las ovogonias son células diploides. Durante el desarrollo prenatal, las ovogonias se diferencian a **ovocitos primarios**. Estas células son aún diploides y comienzan la meiosis I, que queda detenida en el diplotene de la profase I (dictiotene) hasta la pubertad¹⁰⁰. Luego de la pubertad, en cada ciclo reproductivo, algunos ovocitos reinician la meiosis acompañando la continuidad del desarrollo folicular.

El ovocito primario es una célula esférica de alrededor de 20 µm de diámetro. En el inicio del desarrollo folicular, un grupo de células somáticas (que durante el desarrollo del ovario se originan a partir de los cordones sexuales derivados del epitelio celómico) se disponen alrededor del ovocito y constituyen un epitelio plano simple que se denomina **epitelio folicular**. La superficie externa de las células del epitelio folicular se encuentra rodeada por una lámina basal. El ovocito, junto con las células foliculares planas, forma una estructura denominada **folículo primordial** que se establece durante el desarrollo prenatal de la hembra¹⁰¹. Estos folículos miden 40 µm de diámetro aproximadamente, se ubican en la región más superficial de la corteza ovárica, son los más abundantes y pueden estar aislados o agrupados (**Fig. 4 A-B**).

Conforme avanza el desarrollo folicular, las células foliculares planas proliferan y aumentan en altura. A partir de este momento, el folículo se denomina **folículo primario unilaminar (Fig. 4 C-D)**. Las células foliculares forman un epitelio cúbico simple que luego pasa a ser cilíndrico. El ovocito aumenta de tamaño por duplicación y crecimiento de organelas y acúmulo de sustancias de reserva. Las células foliculares continúan proliferando y adquieren una disposición estratificada, por lo que el folículo recibe el nombre de **folículo primario multilaminar (Fig. 4 E-F)**. En este estadio el diámetro del ovocito es de alrededor de 80 µm y el del folículo aproximadamente 120 µm. Las organelas del ovocito modifican su distribución a medida que madura. El complejo de Golgi y el RER son amplios. Además, posee abundantes mitocondrias y ribosomas libres, cuerpos multivesiculares, laminillas

¹⁰⁰ La pubertad es el momento de la vida en el que se alcanza la madurez sexual y los organismos son capaces de reproducirse.

¹⁰¹ En las hembras de algunas especies, como perras y ratonas, algunos folículos primordiales pueden originarse posnatalmente.

anulares¹⁰², inclusiones lipídicas y pigmento lipocromo. En el citoplasma que está inmediatamente adyacente a la membrana plasmática hay vesículas de secreción especializadas, los **gránulos corticales**, que son exocitados durante la fecundación. En el espacio perivitelino (entre las células del epitelio folicular y la membrana plasmática del ovocito) se comienza a depositar una estructura glicoproteica que llegará tener de 3 a 5 µm de espesor, denominada **zona pelúcida**, secretada por el ovocito con contribución del epitelio folicular. La zona pelúcida es fundamental para el reconocimiento de las gametas en el momento de la fecundación y, posteriormente, para el bloqueo de la polispermia. Además, esta estructura previene la implantación prematura del blastocisto. En la zona pelúcida se establecen uniones y comunicaciones entre las microvellosidades que posee el ovocito y las proyecciones de la membrana plasmática de las células epiteliales foliculares.

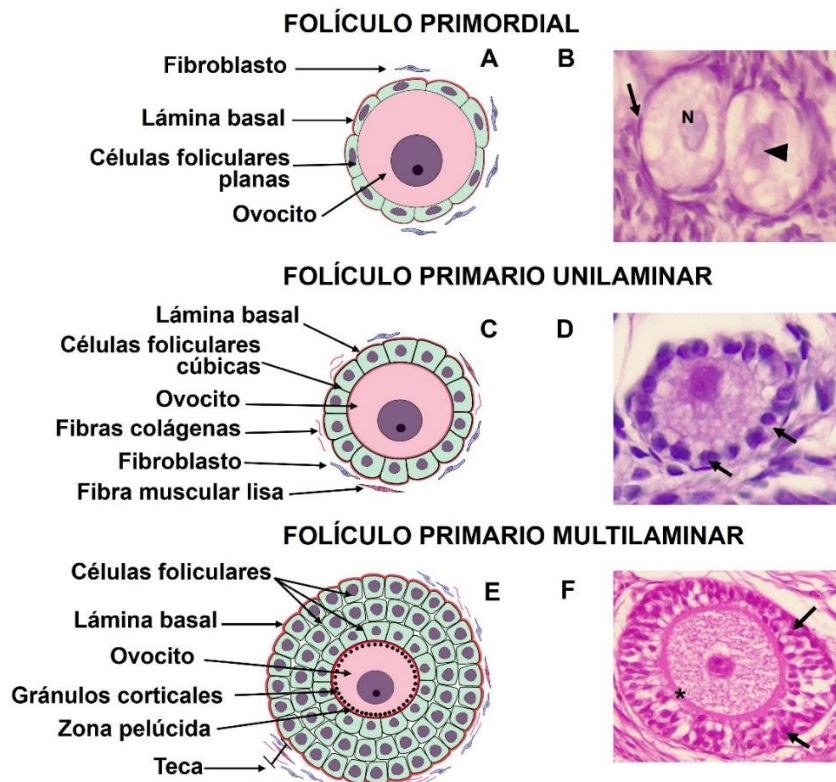


Figura 4. Esquemas (izquierda) y microfotografías (derecha) de los folículos ováricos primordial (A, B), primario unilaminar (C, D) y primario multilaminar (E, F). 40X HE. N: núcleo, cabeza de flecha: nucleolo, flechas: células foliculares planas (B) y cúbicas (D, F), asterisco: zona pelúcida. Esquemas: MW-FA-GGC (ver ref.). Microfotografías: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

A medida que avanza el desarrollo folicular, las células epiteliales del folículo multilaminar secretan un líquido denominado **licor folicular** que contiene, entre otros componentes, agua, hialuronato e iones (especialmente Na⁺). Las gotas de licor folicular se acumulan entre las células

¹⁰⁰ Las laminillas anulares consisten en membranas paralelas, porosas y apiladas, que se encuentran en el citosol de algunas células con elevados índices mitóticos. Son precursoras de membrana celular y reservorio de nucleoporinas.

foliculares y coalescen formando un único espacio repleto de líquido que se conoce como **antro folicular**. Los folículos que poseen antro reciben el nombre de **folículos secundarios o antrales** (Fig. 5). Estos folículos se ubican, en general, hacia la región más profunda de la corteza ovárica.

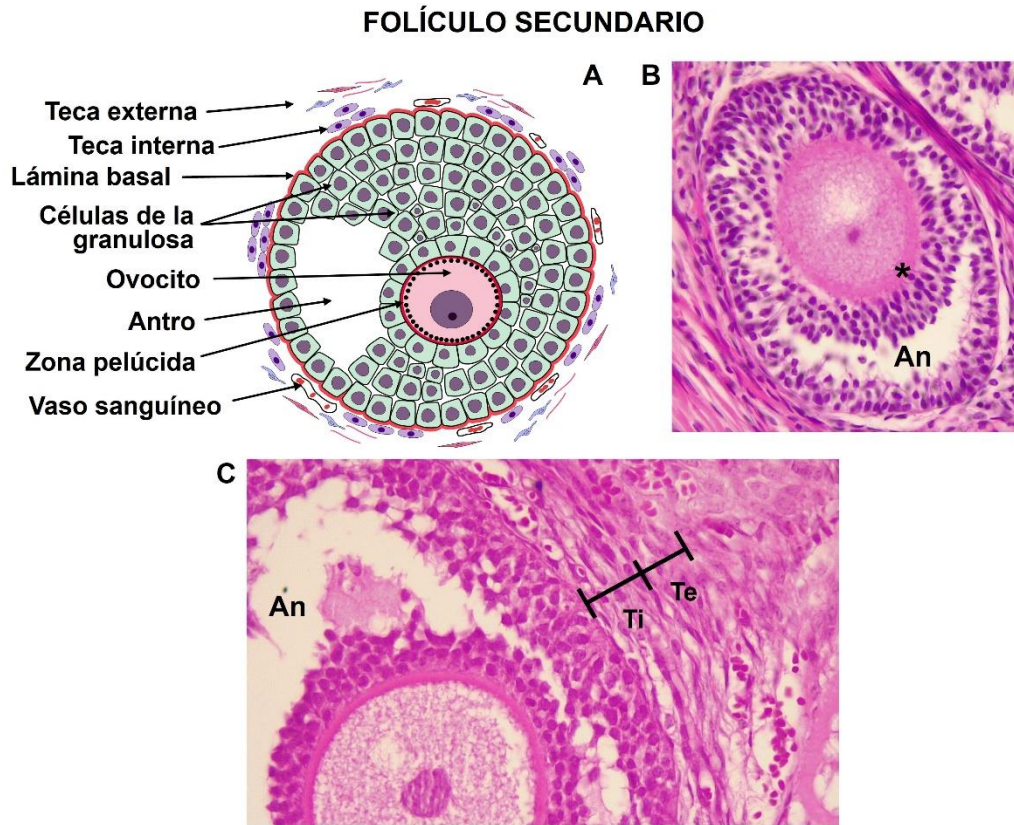


Figura 5. A. Esquema y B. microfotografía del folículo secundario. C. Detalle de las tecas interna y externa. 40X HE. Asteriscos: zona pelúcida, An: cavidad antral, barras: tecas, Te: teca externa, Ti: teca interna. Esquema: MW-FA-GGC (ver ref.). Microfotografías: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La foliculogénesis es el resultado de la interacción entre los componentes celulares que constituyen el folículo; en ella intervienen diversas sustancias producidas tanto por el ovocito como por las células epiteliales foliculares y de la teca. Hasta el estadio de folículo primario multilaminar inclusive, el desarrollo folicular ocurre sin la intervención de las gonadotropinas hipofisarias; es regulado por moléculas señalizadoras que actúan mediante la vía paracrina. Por ejemplo, por estímulo de BMP¹⁰³ y FGF¹⁰⁴ secretados por el ovocito, que inducen la proliferación y diferenciación de las células epiteliales foliculares, o el LIF¹⁰⁵ producido por las células del epitelio folicular que promueve la transición de folículo primordial a folículo primario.

¹⁰³ De *Bone Morphogenetic Protein*, proteína morfogenética de hueso.

¹⁰⁴ De *Fibroblastic Growth Factor*, factor de crecimiento para fibroblastos.

¹⁰⁵ De *Leukemia Inhibitory Factor*, factor inhibidor de la leucemia. BMP, FGF y LIF son moléculas señalizadoras con diversas acciones, como la regulación del crecimiento, proliferación y diferenciación celular.

A partir del estadio de folículo secundario el desarrollo folicular es regulado por las gonadotropinas. Es decir, la maduración folicular y la ovulación, así como la síntesis y secreción de hormonas sexuales femeninas, dependen de la acción de las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH) secretadas por la hipófisis. A partir de ese momento las células foliculares expresan el receptor para FSH e, inducidas por esta gonadotropina, incrementan la síntesis y secreción de estrógenos y de inhibina. Poco antes de la ovulación, estas células se diferencian a células productoras de lípidos y su citoplasma se hace vacuolado. Por su aspecto con HE, se denominan también **células de la granulosa**.

El momento del ciclo reproductivo en el cual los folículos maduran hasta alcanzar el tamaño ovulatorio y predomina la acción de los estrógenos se denomina **fase folicular**. Los estrógenos tienen diversas funciones: inducen los caracteres sexuales secundarios, estimulan el desarrollo de las glándulas uterinas y de los conductos de las glándulas mamarias, regulan la secreción de gonadotropinas hipofisiarias (inducen el pico preovulatorio de LH) y son los inductores de las conductas típicas de celo que ocurren durante el estro, como la receptividad y la aceptación de la monta, entre otras.

Algunas células del estroma ovárico que se disponen alrededor de los folículos constituyen una estructura bien diferenciada, ubicada por fuera del epitelio folicular, que se denomina **teca** (**Fig. 5 C**). A partir del folículo secundario es posible distinguir dos capas bien diferenciadas en esta estructura, la **teca interna** y la **teca externa**. La teca interna o vascular, se ubica inmediatamente por fuera de la lámina basal del epitelio folicular e incluye células epitelioideas¹⁰⁶ ahusadas o poliédricas, terminaciones nerviosas simpáticas y abundantes vasos linfáticos y sanguíneos que ingresan a partir de la teca externa. Las células de la teca interna presentan abundante REL debido a su participación en la secreción de hormonas esteroideas. La teca externa o fibrosa, se encuentra por fuera de la teca interna y está constituida por tejido conectivo y fibras musculares lisas.

Un folículo se considera maduro cuando, debido al aumento de la secreción de licor folicular, el ovocito queda separado casi por completo de la pared, excepto por un cúmulo de células de la granulosa que se conoce como *cumulus oophorus* o disco prolífero, con el que aún permanece unido. El ovocito se relaciona estrechamente con una capa de células epiteliales de la granulosa que lo rodea y, por su disposición, recibe el nombre de **corona radiada**. El **folículo maduro** también se denomina **folículo terciario** o de De Graaf (**Fig. 6**). Según la especie, uno o más folículos terciarios se dirigen nuevamente hacia la superficie del ovario; allí, la pared folicular y ovárica se romperán y permitirán la liberación del ovocito en el momento de la ovulación.

¹⁰⁶ Que parecen epiteliales.

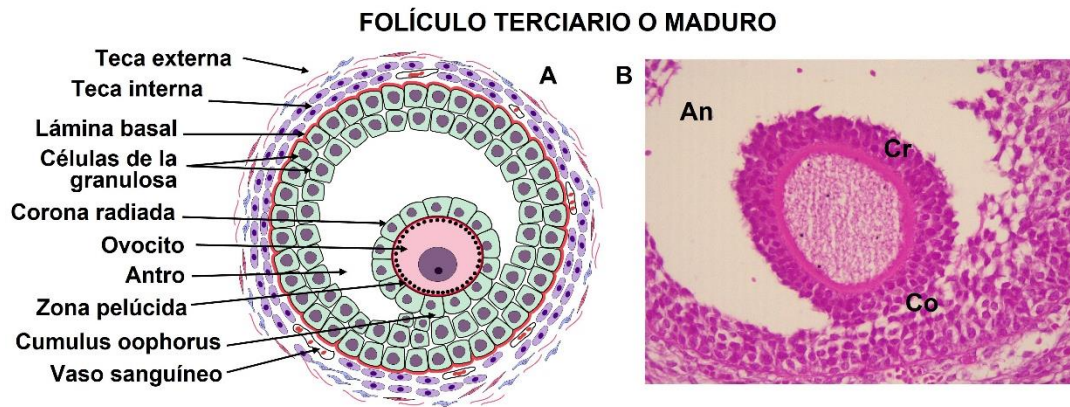


Figura 6. A. Esquema y B. microfotografía del folículo ovárico terciario o maduro 40X HE. An: antro, Cr: corona radiada, Co: cumulus oophorus. Esquema: MW-FA-GGC (ver ref.). Microfotografía: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

El **folículo preovulatorio** contiene al ovocito flotando libre en su interior, ya desprendido de la pared folicular y acompañado por las células de la corona radiada. Este folículo sobresale notablemente de la superficie ovárica y puede verse, macroscópicamente, como una vesícula turgente y transparente. En la vaca, por ejemplo, alcanza un diámetro de 2 cm aproximadamente y puede detectarse mediante tacto rectal, mientras que en la yegua mide entre 3-6 cm pero, debido a su ubicación, es difícil palparlo. Las células de la pared del folículo preovulatorio son las células blanco sobre las que actúa la LH para desencadenar los cambios que conducen a la ovulación.

Poco antes o poco después de la ovulación, dependiendo de la especie¹⁰⁷, el ovocito primario completa la primera división meiótica y libera el primer corpúsculo polar. En la meiosis I ocurre la reducción del número cromosómico y la célula haploide que resulta se denomina **ovocito secundario**. El corpúsculo polar también contiene un número haploide de cromosomas, pero con muy escaso citoplasma. Inmediatamente, el ovocito secundario inicia la meiosis II, pero en la mayoría de las especies domésticas, ésta queda detenida en la metafase hasta el momento de la fecundación.

Ovulación

En determinado momento del ciclo estral, debido al estímulo hormonal, el ovocito es liberado del ovario hacia la cavidad abdominal. Este proceso se denomina **ovulación**. El ovario no tiene continuidad anatómica con la trompa uterina, por lo tanto, cuando ocurre la ovulación, las fimbrias de la trompa uterina rodean al ovario y reciben al ovocito liberado que, de esta manera, ingresa al infundíbulo.

¹⁰⁷ En la mayoría de las especies domésticas, la meiosis I se completa antes de la ovulación y “ovulan” ovocitos secundarios que no culminaron la meiosis II, excepto en la perra que “ovula” ovocitos primarios detenido en profase I.

Como se mencionó anteriormente, el folículo preovulatorio sobresale de la superficie ovárica. Por acción de la hormona LH ocurren cambios en los vasos sanguíneos y en la MEC de la zona del estroma ovárico que se ubica entre la pared del folículo preovulatorio y la superficie del ovario. Externamente, aparece una zona isquémica¹⁰⁸ que se denomina **estigma** y es el sitio donde se abre la pared ovárica y folicular para la liberación del ovocito. Entre los cambios inducidos por la LH que permiten la ovulación, ocurre la activación de enzimas que degradan y modifican la matriz extracelular, la contracción de las fibras musculares lisas de la teca externa y el aumento de la presión intrafolicular debido al incremento de la cantidad de licor en la cavidad del folículo. Durante la ovulación, el ovocito es expulsado del interior del folículo junto con las células de la corona radiada que lo rodean y el licor folicular. En las hembras de las especies de mamíferos domésticos, la gameta femenina liberada del ovario es un ovocito y no un óvulo porque cuando ocurre la ovulación aún no se completó la meiosis II, sino que se encuentra detenida en metafase y será reanudada solo si ocurre la fecundación.

Cuerpo hemorrágico, cuerpo lúteo y cuerpo blanco

Luego de la ovulación, la cavidad folicular se llena de sangre y fibrina y se forma un coágulo. La pared del folículo se pliega hacia el interior debido a la disminución de la presión y las células de la granulosa del folículo ovulado junto con las células de la teca interna ocupan la antigua cavidad folicular. Esta estructura se denomina **cuerpo hemorrágico**. Luego, el coágulo se retrae, el tejido se reorganiza y se capilariza a partir de los vasos sanguíneos de la teca interna. Las células de la granulosa del folículo ovulado y las células de la teca interna se diferencian a células del **cuerpo lúteo** mediante un proceso conocido como **luteinización (Fig. 7)**. Las células que se luteinizan experimentan hiperplasia¹⁰⁹ e hipertrofia¹¹⁰, almacenan lípidos y, en algunas especies, acumulan un pigmento amarillo, la luteína. En el cuerpo lúteo existen dos tipos celulares: las células luteales grandes, de alrededor de 40 µm de diámetro, derivadas de la granulosa y las células luteales pequeñas que miden aproximadamente la mitad y se diferencian a partir de las células de la teca interna. Las células luteales son poliédricas y tienen un núcleo esférico con cromatina muy laxa. Poseen abundante REL y mitocondrias con crestas tubulares, características de las células que sintetizan esteroides. El cuerpo lúteo es un grupo celular con funciones endocrinas, ya que su principal producto de secreción, la hormona esteroide **progesterona**, es liberado mayoritariamente hacia el torrente sanguíneo. Las células luteales expresan el receptor

¹⁰⁸ La isquemia es la reducción del flujo sanguíneo en los tejidos, con la consiguiente disminución del suministro de oxígeno (hipoxia) y nutrientes a la célula y de la eliminación de desechos metabólicos.

¹⁰⁹ La hiperplasia es el aumento en la cantidad de células.

¹¹⁰ La hipertrofia es el aumento del tamaño de las células de un tejido.

para progesterona, especialmente durante el metaestro, el diestro¹¹¹ y la gestación, lo cual indica que existen mecanismos autorregulatorios en la producción de esta hormona.

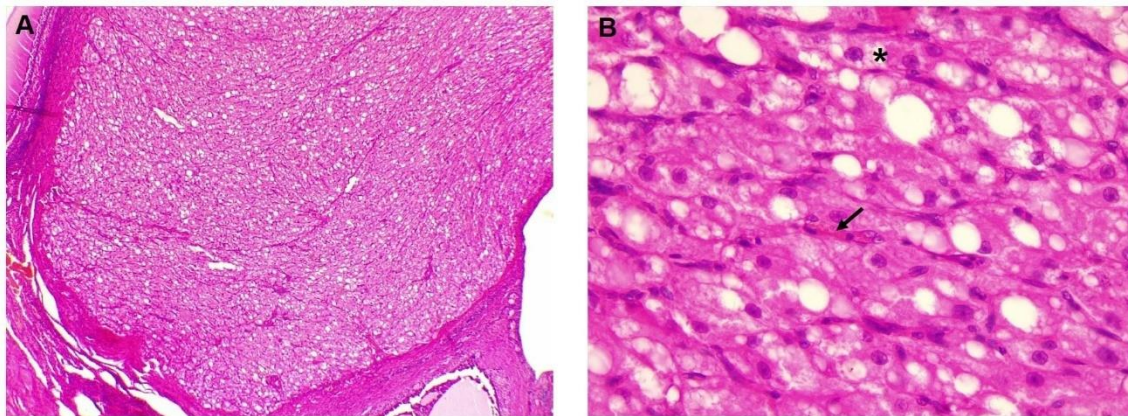


Figura 7. Microfotografías. Cuerpo lúteo. A. Vista panorámica 4X. B. Magnificación 40X. HE. Asterisco: célula luteal, flecha: vasos sanguíneos. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

El momento del ciclo reproductivo que coincide con la presencia de un cuerpo lúteo funcional en el ovario se denomina **fase luteal**. Las funciones de la progesterona están relacionadas con el establecimiento y el mantenimiento de la gestación. Induce tanto los cambios que posibilitan la implantación en el endometrio, como la secreción de histotrofo (mezcla heterogénea de iones y distintas moléculas) en el oviducto y las glándulas endometriales. Además, inhibe la contracción prematura del miometrio y actúa sobre el hipotálamo regulando la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

En cada ciclo estral, el cuerpo lúteo se desarrolla luego de la ovulación, a partir de la pared de cada folículo ovulado y se denomina **cuerpo lúteo cíclico**. Si no ocurre la fecundación, involuciona. En cambio, si el ovocito es fecundado, las células del cuerpo lúteo proliferan y constituyen una estructura funcional de mayor tamaño, denominada **cuerpo lúteo de gestación**. El cuerpo lúteo es fundamental para el mantenimiento de la gestación en bovinos y en caninos, aunque en los últimos no existe diferencia entre el cuerpo lúteo de la hembra gestante y no gestante. En otras especies, la progesterona necesaria para mantener exitosamente la gestación proviene inicialmente del cuerpo lúteo y luego de la placenta.

El proceso de involución del cuerpo lúteo se denomina **luteólisis** y es inducido por distintos mecanismos que varían según la especie de mamífero. Cuando el cuerpo lúteo involuciona, en el ovario queda una cicatriz de tejido conectivo denominada **cuerpo blanco o cuerpo albicans**.

¹¹¹ El metaestro y el diestro son dos etapas del ciclo estral, que se describen más adelante. No todas las hembras domésticas poseen la etapa metaestro en sus ciclos.

Atresia folicular

En cada ciclo estral, sólo un grupo del total de folículos presentes en el ovario inicia la maduración. Según la especie, entre uno y unos pocos folículos son ovulados. El resto de los folículos de ese grupo o cohorte, sufre un proceso de involución que se denomina **atresia folicular (Fig. 8 A-B)**. Dentro de los cambios que ocurren en los folículos atrésicos se encuentran la apoptosis de las células de la pared folicular y el ovocito, y el engrosamiento, hialinización¹¹² y plegamiento de la lámina basal y desorganización y plegamiento de la zona pelúcida. Según ciertos factores como el tipo de folículo en regresión, las células de la teca interna y de la granulosa pueden atrofiarse o hipertrofiarse y plegarse hacia el interior del folículo.

Células intersticiales

En el ovario de algunas especies se encuentran cordones de células epitelioides poliédricas que se denominan **células intersticiales**. En algunas hembras que paren camadas numerosas, como ratas, ratonas, perras y gatas, las células intersticiales se reúnen y forman una estructura endocrina que se asemeja al cuerpo lúteo y se denomina **glándula intersticial (Fig. 8 B)**. Las células intersticiales se originan principalmente a partir de la diferenciación de las células de la teca interna y/o de las células de la granulosa de folículos atrésicos. Son células poco coloreadas en los cortes con HE, vacuoladas, con gotas lipídicas en el citoplasma, similares a las células luteínicas. Son productoras de hormonas esteroideas, especialmente estrógenos.

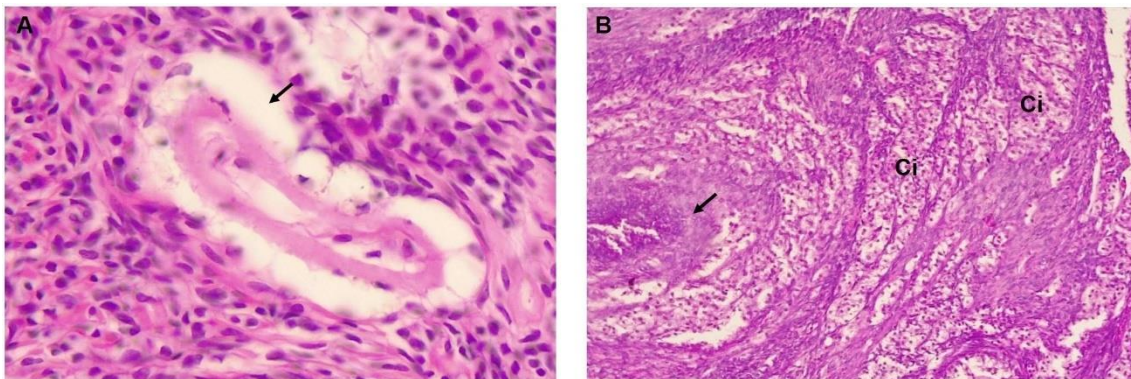


Figura 8. Microfotografías. Atresia folicular. A. Folículos ováricos atrésicos de perra 40X. B. Folículo atrésico (flecha), glándula intersticial en ovario de gata (Ci) 20X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

¹¹² La hialinización de la lámina basal es un proceso caracterizado por engrosamiento debido a la acumulación de proteínas, que generan mayor acidofilia y un aspecto homogéneo, sin estructura.

Médula ovárica

La médula es la zona interna del ovario¹¹³. Contiene tejido conectivo laxo, fibras nerviosas amielínicas, vasos linfáticos y abundantes vasos sanguíneos de recorrido tortuoso. En algunas especies posee fibras musculares lisas que se extienden hasta el mesovario.

En la médula del ovario de carnívoras y rumiantes, en el hilio e incluso en el mesovario, suelen existir túbulos huecos anastomosados, formados por tejido epitelial cúbico simple, denominados en conjunto **red ovárica**. Estos túbulos son considerados vestigios de los túbulos mesonéfricos, que involucionan en la etapa prenatal. En el hilio del ovario de algunas especies se encuentran **células hiliares**, similares a las células de Leydig del testículo, secretoras de andrógenos.

Trompas uterinas (oviductos)

Las trompas uterinas u oviductos son órganos pares, huecos y de recorrido tortuoso, que se extienden desde el ovario hasta los cuernos uterinos. Constan de tres segmentos, que desde craneal a caudal son: el **infundíbulo**, la **ampolla** y el **istmo**. El **infundíbulo** tiene forma de embudo y en su borde libre presenta proyecciones digitiformes, largas y delgadas denominadas **fimbrias**. Recibe a los ovocitos que son liberados del ovario en la ovulación. La **ampolla** posee una pared delgada y en su parte caudal ocurre la **fecundación**. El **istmo** funciona como reservorio de espermatozoides, si es que la cópula ha ocurrido. Este segmento se une al útero mediante la **unión útero-tubárica**. Las trompas uterinas, además de transportar las gametas, y las cigotas en una eventual preñez, son el sitio de **capacitación espermática**, proceso en el que los espermatozoides que maduraron en el epidídimo adquieren la capacidad fecundante mediante cambios moleculares y funcionales que le permiten llegar hasta el ovocito y unirse a él.

Las trompas uterinas poseen, desde la luz al exterior, tres túnicas: **mucosa**, **muscular** y **serosa** (**Fig. 9**). La túnica mucosa posee pliegues que se denominan primarios, secundarios y terciarios según su extensión y se proyectan dentro de la luz en toda su longitud. El epitelio de la mucosa es cilíndrico simple o pseudoestratificado (por ejemplo, en la yegua), compuesto por células ciliadas y no ciliadas secretoras. El tipo de célula epitelial predominante varía de acuerdo con las etapas del ciclo estral. La actividad ciliar y, en algunas especies, la contracción de las fibras musculares lisas, facilitan el transporte de las gametas femeninas y masculinas. Además, si ocurre la fecundación, estos movimientos dirigen al huevo o cigota hacia el útero. La dirección del batido ciliar en los segmentos craneales de la trompa uterina es desde craneal hacia caudal

¹¹³ En la yegua las estructuras están invertidas y los tejidos, que en el resto de las especies se encuentran en la médula, se hallan periféricamente.

y, como consecuencia, se trasladan los ovocitos o las cigotas. En el caso de las porciones caudales, el batido ciliar ocurre de caudal hacia craneal, lo que posibilita el traslado de los espermatozoides hacia la ampolla. Las células secretoras predominan durante la fase luteal y proveen nutrientes al ovocito y a la cigota. La lámina propia posee tejido conectivo laxo con abundantes células plasmáticas, mastocitos y eosinófilos. La túnica mucosa carece de glándulas y de capa muscular de la mucosa. La túnica muscular está constituida por fibras musculares lisas y posee una capa circular interna y otra longitudinal externa. La túnica serosa consiste en un mesotelio y una capa delgada de tejido conectivo laxo muy vascularizado.

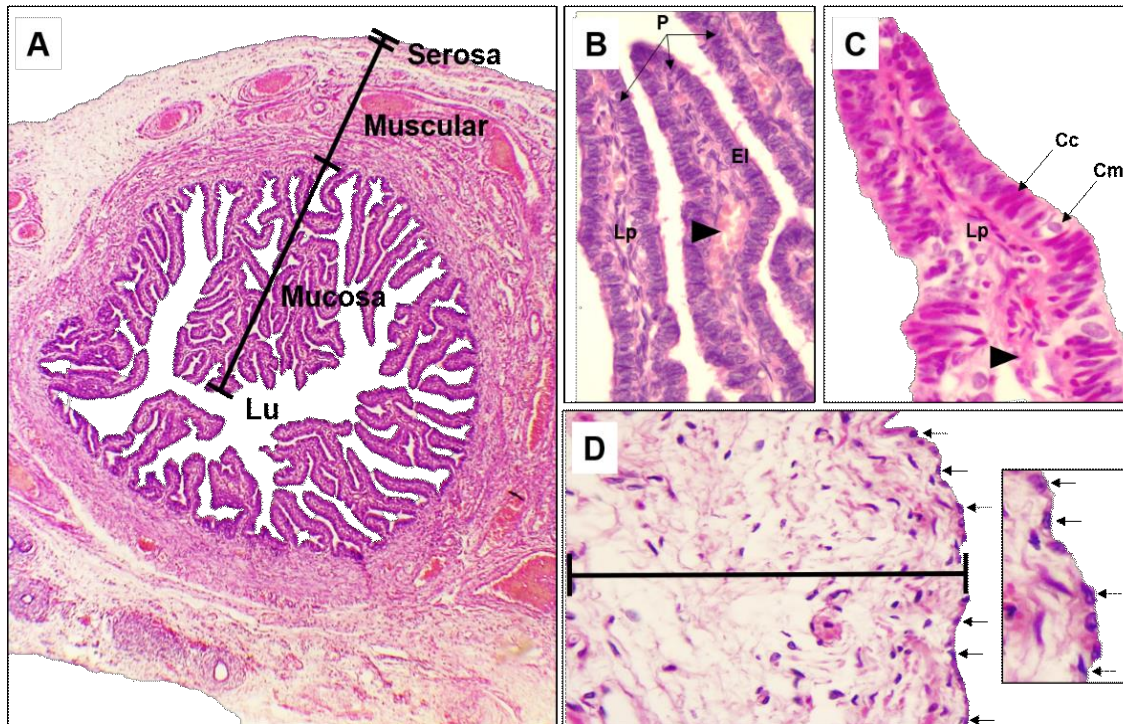


Figura 9. Trompa uterina. A. Microfotografía, vista panorámica 4X. B. Pliegues de la mucosa 20X. C. Detalle de los pliegues de la mucosa 40X. D. Túnica serosa (barra), células mesoteliales (flechas) 40X. HE. Punta de flecha: vasos sanguíneos; Cc: células ciliadas, Cm: células mucosas, El: epitelio luminal, Lp: lámina propia, Lu: luz del órgano, P: pliegues de la mucosa. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Útero

En la mayoría de las especies de mamíferos este órgano consta de dos **cuernos uterinos**, un **cuerpo** y un **cuello** o **cérvix** (Fig. 1)¹¹⁴. Los **cuernos uterinos** son huecos, su pared posee tunicas que, desde la luz hacia el exterior, se denominan: **endometrio** (túnica mucosa), **miometrio** (túnica muscular) y **perimetrio** (túnica serosa). El endometrio está conformado por tejido

¹¹⁴ Se tomará como generalidad al útero bicorne típico de las especies de mamíferos de interés para la medicina veterinaria.

epitelial de revestimiento (luminal) cúbico o cilíndrico simple, con escasas células ciliadas y no ciliadas secretoras, desde el cual se originan glándulas que se invaginan hacia la lámina propia de tejido conectivo laxo. Las ciliadas de las células presentes en las glándulas mueven la secreción hacia la luz uterina, mientras que las de las células superficiales baten hacia la vagina. La cantidad de ciliadas aumenta notablemente durante la fase folicular, paralelo al incremento de la acción estrogénica. Las glándulas endometriales son tubulares simples o ramificadas y se extienden por todo el endometrio, excepto en las carúnculas, estructuras presentes en el útero de rumiantes. La lámina propia es muy celular. Abundan las células de la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. Las células **natural killer uterinas** (uNK), por ejemplo, se encuentran en la lámina propia durante la gestación humana y de algunos roedores como la ratona y la vizcacha de llanura. Estas células son importantes en el establecimiento y mantenimiento de una gestación normal; aparentemente no se encuentran en las especies domésticas. El miometrio está conformado por dos capas de tejido muscular liso, una interna y otra externa, en las que las fibras musculares se disponen en sentido circular y longitudinal, respectivamente. Entre ambas capas se localiza tejido conectivo laxo con abundantes vasos sanguíneos de diferentes calibres, que en su conjunto conforman el denominado estrato vascular. Por último, en el exterior del órgano, se encuentra el perimetrio, que es la túnica serosa, formado por tejido conectivo laxo y epitelio plano simple (mesotelio) (**Fig. 10**).

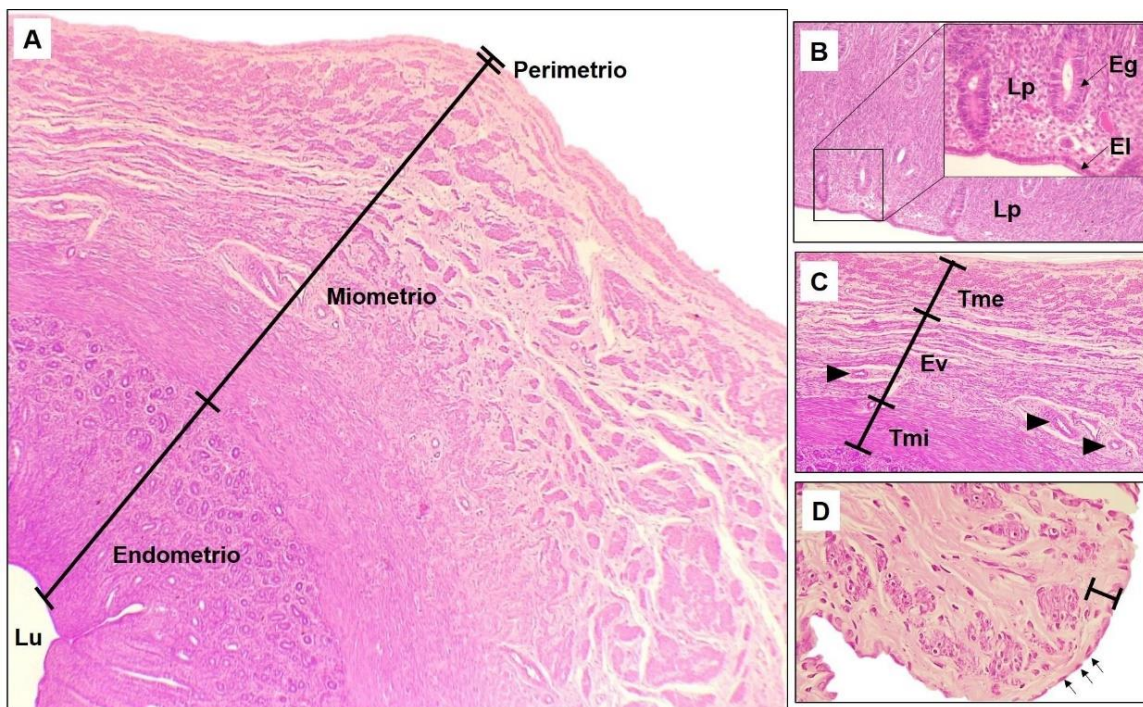


Figura 10. Microfotografías. Útero. A. Vista panorámica 4X. B. Endometrio 10X, detalle del endometrio (recuadro, 40X). C. Miometrio 10X. D. Miometrio (sólo capa longitudinal externa) y perimetrio (barra) 40X. HE. El: epitelio de revestimiento luminal, Eg: epitelio glandular, Ev: estrato vascular; Lp: lámina propia, Tmi: muscular interna, Tme: muscular externa, puntas de flecha: vasos sanguíneos, flechas delgadas: mesotelio. Microfotografías: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Durante el ciclo estral y la preñez de los mamíferos, el útero experimenta diversos cambios morfofisiológicos. En cada fase del ciclo estral, cambia la altura y el tipo celular predominante del epitelio luminal, la forma de las glándulas uterinas y el espesor del endometrio y del estrato vascular del miometrio. Estas variaciones se originan, principalmente, por acción de los estrógenos y la progesterona. Durante la preñez, diversas moléculas (hormonas sexuales, factores de crecimiento, citocinas, entre otras) promueven la remodelación uterina y favorecen la implantación, la placentación, la supervivencia y el crecimiento del embrión/feto. Estos acontecimientos requieren de la participación de diferentes componentes uterinos. El desplazamiento del blastocisto (o los blastocistos, dependiendo de la especie) hacia los cuernos uterinos no solo depende del fluido oviductal, sino también de la secreción de las glándulas uterinas que, mediante diversas moléculas, induce la quimiotaxis del blastocisto hacia el epitelio luminal uterino. Además, las glándulas endometriales secretan el histotrofo, que es absorbido por las células de los anexos extraembrionarios y nutre al embrión. En primates y roedores en general el tejido conectivo del endometrio reacciona en respuesta a la implantación y los fibroblastos se diferencian a **células deciduales**. Este proceso se conoce como **reacción decidual**. Entre las especies domésticas la diferenciación a células deciduales ocurre principalmente en la gata y, en menor medida, en la oveja. Estas células, junto con otros tipos celulares, participan del mantenimiento de la gestación, regulan la invasión del trofoblasto en el endometrio y controlan la respuesta inmune local uterina. Otro componente uterino con un rol esencial durante la preñez son las fibras musculares del miometrio. Durante las etapas iniciales de la implantación, en hembras politocas¹¹⁵, la contracción de estas fibras permite el espaciamiento entre los blastocistos a lo largo de los cuernos uterinos. Además, las fibras musculares del miometrio son células blanco de la oxitocina, hormona liberada en la neurohipófisis que, hacia el final de la gestación, desencadena la contracción de los miocitos lisos miometriales y, como consecuencia, la expulsión de las crías durante el parto.

El **cuerpo** uterino se encuentra presente en la mayoría de las hembras de los mamíferos domésticos, con excepción de lagomorfos y algunos roedores, y su histología no difiere de la de los cuernos uterinos. El **cuello o cérvix** tiene dos zonas, el **endocérvix**, continuo con el cuerpo uterino, con una túnica mucosa muy plegada, y el **ectocérvix**, que se proyecta hacia la vagina y su túnica mucosa es similar a la vaginal. En relación con sus funciones, el cuello regula el ingreso de los espermatozoides. Por otro lado, algunas células de su mucosa son secretoras de moco en cantidades abundantes durante el estro. En caso de cópula y posterior gestación, este moco forma un tapón mucoso que impide el ingreso de microorganismos que pudieran afectar el normal desarrollo del *conceptus*¹¹⁶.

¹¹⁵ Son aquellas hembras que paren más de una cría por parto.

¹¹⁶ Se denomina *conceptus* al embrión o feto más las membranas extraembrionarias.

Vagina

La vagina o *colpos* es un órgano hueco que se extiende desde el cérvix hasta el vestíbulo vaginal (**Fig. 12**). Es el órgano copulador femenino y forma parte del canal de parto.

La **mucosa** vaginal cambia a lo largo del ciclo reproductivo, en respuesta a los estímulos hormonales. Posee pliegues longitudinales y su epitelio es plano estratificado que puede ser cornificado o no, según la especie y el estadio del ciclo. En los bovinos, en algunos estadios existen glándulas intraepiteliales. La **lámina propia** está muy vascularizada y contiene abundantes leucocitos, en particular, linfocitos. En el sector más profundo de esta lámina, el tejido conectivo es denso. La túnica mucosa vaginal no presenta capa muscular de la mucosa. Cerca de la túnica muscular se encuentran grandes vasos sanguíneos. La túnica **muscular** es muy gruesa y consta de dos o tres capas de tejido muscular liso, cuya disposición y espesor son variables según la especie. Cranealmente, la túnica más externa es la túnica **serosa**, mientras que en la porción caudal de la vagina existe una túnica **adventicia** con un gran plexo venoso, nervios simpáticos y ganglios nerviosos.

Cambios cíclicos del epitelio vaginal

El epitelio estratificado de la vagina posee distintos tipos celulares que se encuentran en estado progresivo de diferenciación hacia las capas más superficiales, en las que se produce la muerte y descamación celular. Desde el estrato basal hacia la superficie epitelial, las células se denominan: parabasales, intermedias y superficiales. Existen algunas diferencias en los tipos celulares de acuerdo con la especie; aquí se describen algunos aspectos generales.

Las células **parabasales** están en contacto con la lámina basal, son cúbicas o cilíndricas, poseen un núcleo grande y esférico y su citoplasma es basófilo. Las células **intermedias** varían de tamaño, pero tienen un núcleo más pequeño que las parabasales. Son menos basófilas y su forma es más aplanada con respecto a las del estrato anterior. Las células **superficiales** son células muertas. Son células planas de citoplasma acidófilo y carecen de núcleos o estos son picnóticos (**Fig. 11**).

Durante el **ciclo estral** ocurren variaciones tanto en la altura como en la estructura del epitelio vaginal, reguladas por las hormonas ováricas (estrógenos y progesterona). Cuando la vagina se encuentra bajo la influencia de los estrógenos aumenta la tasa de proliferación de las células epiteliales, esto lleva a un engrosamiento del epitelio con más capas de células. Finalmente, las células planas del estrato superficial mueren y se descaman. Bajo la influencia de la progesterona, las capas de células epiteliales disminuyen de espesor y la descamación es menos intensa.

Los cambios cíclicos del epitelio vaginal en las diferentes etapas del ciclo estral pueden estudiarse mediante un método complementario de diagnóstico llamado **citología vaginal exfoliativa**. Particularmente en las perras, es muy importante conocer los cambios en el epitelio vaginal

ya que se utiliza para determinar el momento del ciclo estral; esto permite, por ejemplo, planificar cuál es la fecha óptima para realizar el servicio de la hembra o la fertilización asistida.

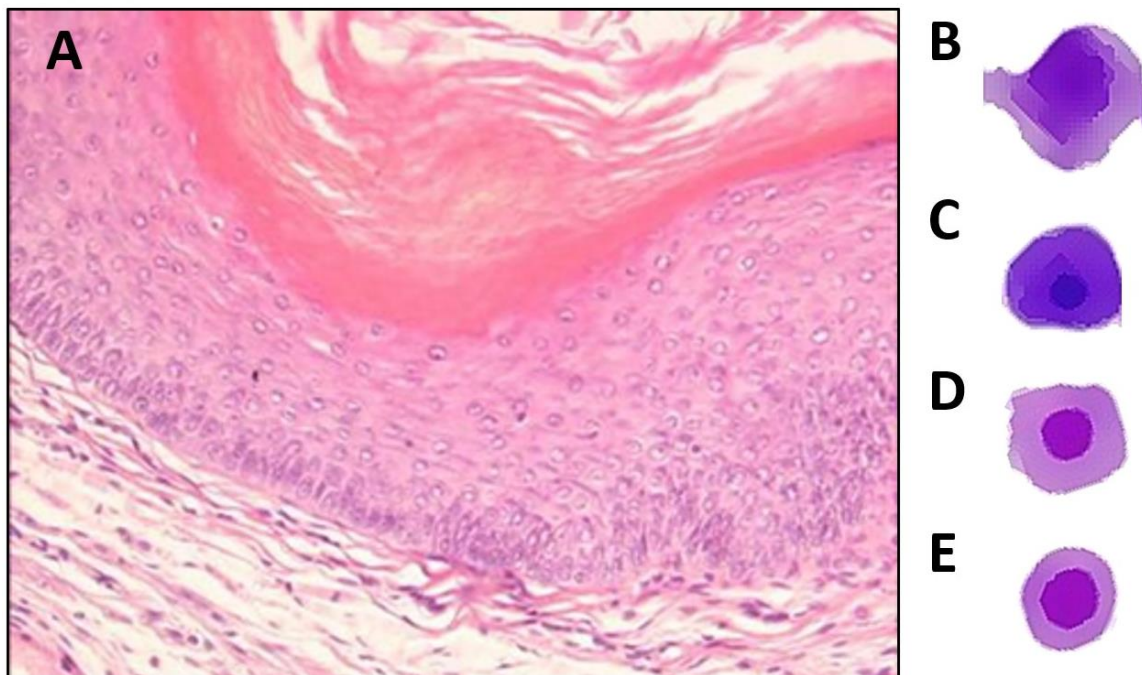


Figura 11. Vagina. A. Microfotografía. Mucosa vaginal de ratona durante el estro 10X HE. B, C, D y E. Esquemas. Células del epitelio vaginal en una citología exfoliativa. B. Célula superficial anucleada. C. Célula superficial con núcleo picnótico. D. Célula intermedia. E. Célula parabasal. A: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. B-E: MW-FA-GGC (ver ref.).

Vestíbulo y glándulas asociadas

El **vestíbulo vaginal** se extiende desde la desembocadura de la uretra, caudalmente, hasta los labios vulvares (**Fig. 12**). En las cerdas y las rumiantes, en posición ventral al orificio uretral externo se encuentra el divertículo suburetral. La mayor parte del vestíbulo se localiza caudal al arco isquiático y se inclina ventralmente hacia los labios vulvares. Esta inclinación debe tenerse en cuenta en ciertas maniobras, como la introducción de un espéculo en las perras.

La estructura histológica del vestíbulo es similar a la de la porción caudal de la vagina, con nódulos linfoides subepiteliales. En la perra y la yegua, la mucosa vestibular posee tejido erétil¹¹⁷ y sus plexos venosos se congestionan durante el estro.

En la luz del vestíbulo vaginal desembocan glándulas cuyo tamaño y estructura varían de acuerdo con la especie. Una de sus funciones es la lubricación del canal durante el coito y la

¹¹⁷ El tejido erétil es aquel que tiene la propiedad de volverse rígido y aumentar de tamaño al llenarse de sangre. Está presente en el pene, el clítoris y el vestíbulo vaginal. En forma modificada, se encuentra también en el pezón, la mucosa nasal y el órgano vomeronasal.

secreción de feromonas durante el celo. Se consideran dos tipos de glándulas vestibulares: mayores y menores. Las **glándulas vestibulares mayores** son tubuloacinares mucosas, bilaterales y se ubican en la profundidad de la lámina propia. Son homólogas a las glándulas bulbouretrales del macho y son grandes en las vacas, las ovejas y las gatas. Las **glándulas vestibulares menores** son bilaterales, pequeñas, tubulares mucosas y ramificadas. Se ubican en la mucosa del piso vestibular y se consideran homólogas a las glándulas uretrales masculinas. Están presentes en la perra, la cerda, la oveja, la vaca y la yegua.

La túnica muscular es una continuación del tejido muscular liso de la vagina. Externamente a esta túnica se encuentra el músculo constrictor del vestíbulo, que es de tipo estriado esquelético. La túnica adventicia no presenta particularidades.

Las hembras de algunas especies, como las perras, conejas y varias roedoras, poseen, de manera inconstante, una glándula que se denomina **glándula parauretral o próstata de la hembra**, cuya estructura y secreción se asemejan a las de la próstata del macho. Esta glándula también se halla frecuentemente en la mujer (glándula de Skene) y es constante en las ratas. En perras, se encuentra en pocos individuos; es una glándula alveolar, con epitelio cúbico o cilíndrico y posee varios conductos que desembocan en la uretra. Es importante conocer esta glándula debido a que puede ser asiento de diversas alteraciones que son similares a las que ocurren en la próstata del macho, como hiperplasia prostática, quistes, prostatitis o tumores tanto benignos como malignos.

Vulva y clítoris

La **vulva** está formada por dos labios que se unen en las comisuras dorsal y ventral. La piel que recubre los labios vulvares presenta abundantes glándulas sebáceas y sudoríparas apocrinas. En la hipodermis, se encuentran fibras musculares estriadas esqueléticas que corresponden al músculo constrictor de la vulva.

El **clítoris** se encuentra en la comisura ventral de la vulva, ubicado en una depresión denominada fosa del clítoris (**Fig. 12**). Este órgano es homólogo al pene y está formado por dos pilares que se originan en el arco isquiático, el cuerpo del clítoris y el glande. Este último es la porción visible, está formado por tejido funcionalmente eréctil en la yegua y la perra, y por tejido fibroelástico no eréctil en ovejas, gatas y cerdas. El prepucio del clítoris es un pliegue cutáneo que rodea al glande. El clítoris está muy innervado, mediante nervios autónomos y sensitivos.

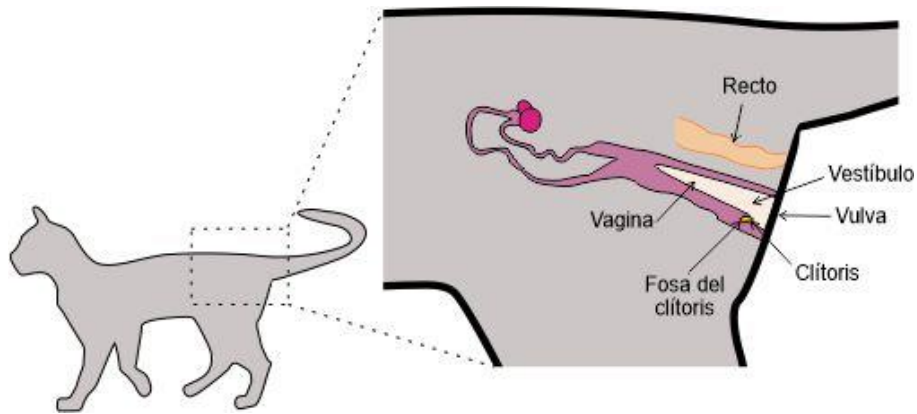


Figura 12. Esquema. Vagina, vestíbulo, clitoris y vulva. MW-FA-GGC (ver ref.).

Glándulas mamarias

Las glándulas mamarias tienen origen ectodérmico, son glándulas sudoríparas apocrinas modificadas y se ubican en el tejido subcutáneo. Estas glándulas son exclusivas de los mamíferos (le dan el nombre al grupo) y su producto de secreción es la leche, destinada a la alimentación de las crías. Además, en algunas especies, como bovinos y equinos, tienen una gran importancia en la transferencia pasiva de inmunidad a la cría, debida al pasaje de inmunoglobulinas (anticuerpos) a través de la primera secreción láctea (calostro). Son sitio de origen de numerosos tipos de tumores especialmente en la perra y, en menor medida, en la gata. Por otro lado, la inflamación de esta glándula, denominada mastitis, es de gran importancia en el ganado bovino.

En las hembras, la estructura y las funciones de las glándulas mamarias son muy dinámicas, varían según la edad y el estadio reproductivo. En este apartado se describe principalmente la estructura de las glándulas durante la lactancia y se mencionan algunas de sus características en reposo.

Las glándulas mamarias forman complejos mamarios cuya cantidad varía según la especie. A su vez, cada complejo mamario incluye una o varias glándulas. Estos complejos se ubican bilateralmente, a ambos lados de la línea media. En rumiantes y yeguas se ubican en la región inguinal y se denominan **ubres**, mientras que en carnívoras y cerdas se extienden desde la región axilar hasta la región inguinal y reciben el nombre de **mamas**. Las cerdas, por ejemplo, poseen diez a doce mamas totales, dispuestas en dos hileras a ambos lados de la línea media, mientras que las carnívoras suelen tener diez. En algunas especies, los complejos mamarios de ambos lados se conectan a través de los vasos sanguíneos y linfáticos. En las carnívoras, por ejemplo, las arterias y venas que irrigan las mamas presentan anastomosis y forman plexos que pueden cruzar la línea media. Asimismo, en las perras, pero no en las gatas los vasos linfáticos pueden conectar los complejos derechos e izquierdos.

Desde el nacimiento hasta la pubertad, las glándulas mamarias se desarrollan de manera similar tanto en machos como en hembras. Luego, en las hembras las mamas aumentan de tamaño debido a la acción de los estrógenos que inducen la proliferación del tejido epitelial y el

aumento del tejido adiposo. En los machos, la testosterona inhibe estos procesos y su desarrollo no prosigue. Sin embargo, las glándulas mamarias de los machos también son importantes desde el punto de vista clínico, debido a que pueden presentar alteraciones como tumores de mama o ginecomastia¹¹⁸.

Estructura de las glándulas mamarias durante la lactancia y en reposo

Las glándulas mamarias se ubican en el tejido subcutáneo, carecen de cápsula y están rodeadas por tejido adiposo blanco y cantidades variables de tejido conectivo ordinario. En general, se encuentran divididas en lóbulos, delimitados por tabiques de tejido conectivo denso. A su vez, los lóbulos se dividen en lobulillos. El tejido conectivo interlobulillar es abundante, brinda sostén y contiene vasos sanguíneos y linfáticos, nervios y tejido adiposo.

Las glándulas mamarias son tubuloalveolares compuestas y ramificadas, las unidades secretoras son los alvéolos que se localizan en los lobulillos (**Fig. 13**). Los alvéolos se encuentran formados por un epitelio simple que varía de plano a cilíndrico según los distintos estadios de la actividad secretora. Las células vuelcan su secreción, la leche, hacia la luz del alvéolo. Entre las células epiteliales y la lámina basal del alvéolo se localizan las células mioepiteliales, que al contraerse permiten el paso de la leche desde los alvéolos hacia los conductos. El tejido conectivo que se encuentra entre los alvéolos es laxo, escaso y contiene capilares sanguíneos y linfáticos.

Luego de la lactancia, las glándulas mamarias involucionan, disminuyen la cantidad y el tamaño de los alvéolos; por el contrario, el tejido conectivo interlobulillar y el tejido adiposo aumentan. Los conductos permanecen ramificados.

Sistema de conductos

El sistema de conductos comienza con un conducto intralobulillar al que drenan los distintos alvéolos que conforman un lobulillo. Este conducto está tapizado por epitelio cúbico o cilíndrico simple que puede estar rodeado por células mioepiteliales. Los conductos intralobulillares drenan en un conducto interlobulillar revestido por epitelio biestratificado, cúbico o cilíndrico. Los conductos interlobulillares desembocan en los conductos galactóforos (lobulares) que poseen un epitelio similar, pero están rodeados de abundante tejido muscular liso.

En las rumiantes, varios conductos galactóforos vuelcan su secreción en un único seno galactóforo¹¹⁹, localizado en la base del pezón. Luego la leche pasa al seno del pezón y, por el conducto papilar, se libera al exterior de la mama. Este conducto está tapizado por epitelio plano estratificado que se continúa con el de la piel.

¹¹⁸ Desarrollo de tejido mamario en machos.

¹¹⁹ Los conductos y senos galactóforos también se denominan conductos y senos lactíferos, respectivamente.

En la perra, la gata, la cerda y la yegua, los conductos galactóforos se abren de manera independiente sobre la superficie del pezón.

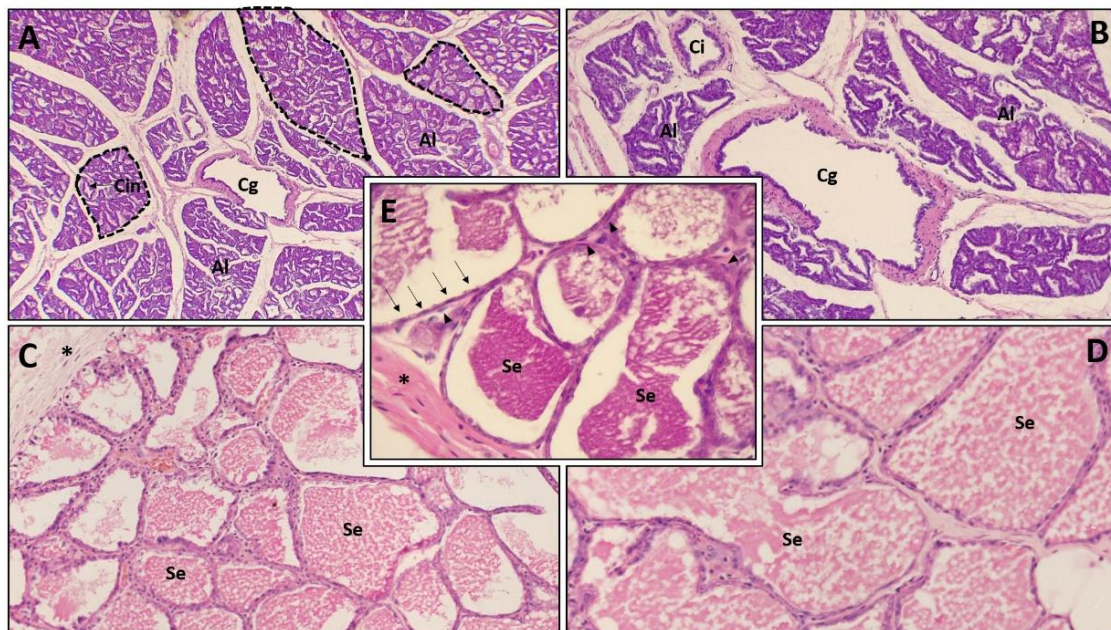


Figura 13. Microfotografías. Glándula mamaria en lactancia. A. Lóbulo mamario conformado por varios lobulillos (líneas discontinuas) 4X. B. Conducto galactóforo en el tejido conectivo interlobulillar 10X. C. Alveolos mamarios rodeados de escaso tejido conectivo; tejido conectivo denso (asterisco) 20X. D. Alveolos mamarios con secreción 40X. E. Alveolos mamarios, epitelio de revestimiento plano simple (flechas delgadas), células mioepiteliales (puntas de flechas); tejido conectivo denso (asterisco) 40X. HE. Al: alvéolos, Ci: conducto interlobulillar, Cin: conducto intralobulillar, Cg: conducto galactóforo, Se: secreción. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Síntesis y secreción láctea

Antes de la pubertad las glándulas mamarias son pequeñas, predominan en su constitución el tejido conectivo ordinario y el tejido adiposo blanco, con algunos componentes del sistema de conductos. Al llegar la pubertad, debido a la acción de los estrógenos producidos por el ovario, ocurre el crecimiento de las glándulas mamarias. En hembras gestantes, las glándulas mamarias se modifican notablemente. Durante el inicio de la gestación se desarrolla el sistema de conductos por acción de los estrógenos, mientras que hacia el final se desarrollan los adenómeros por acción de la prolactina y la progesterona.

La fase de secreción láctea o lactogénesis comienza a partir del parto, como consecuencia del descenso brusco de los niveles de estrógenos y progesterona. El inicio de la secreción de leche se debe a la liberación de prolactina por la parte distal de la hipófisis.

La expulsión de la leche contenida en los alvéolos ocurre por el reflejo de bajada de la leche, provocado por la estimulación del pezón por medio de la succión. Esto desencadena la liberación de oxitocina desde la neurohipófisis, que induce la contracción de las células mioepiteliales.

El calostro es la primera secreción que producen las glándulas mamarias luego del parto y presenta una composición química diferente a la de la leche. Posee gran contenido de carotenos

(que le dan un color pardo-amarillento), de albúminas e inmunoglobulinas. El contenido de proteínas, grasas, vitaminas y minerales es más elevado que en la leche propiamente dicha, aunque los valores disminuyen a medida que avanza la lactancia. El calostro tiene un gran contenido de linfocitos, monocitos y macrófagos. El pasaje de inmunoglobulinas a las crías a través del calostro es muy importante en las especies domésticas y se correlaciona con los componentes de la barrera placentaria.

Los principales componentes de la leche son proteínas (caseína, albúminas y globulinas), azúcares (lactosa), grasas, vitaminas, minerales y agua. Todos ellos son incorporados a partir de la sangre por las células del epitelio alveolar. Las proteínas de la leche, con la excepción de las inmunoglobulinas¹²⁰, se sintetizan en el RER de las células secretoras, son transportadas hacia el complejo de Golgi y finalmente, son liberadas de manera merocrina, mediante la fusión de las vesículas de secreción con la membrana plasmática. El componente lipídico se acumula como inclusiones en el citoplasma apical; su secreción se acompaña de la pérdida parcial de citoplasma y, por lo tanto, es apocrina. Además, normalmente la leche contiene escasas células.

Placenta

En el caso de los mamíferos euterios de interés veterinario, la placenta se define como un órgano transitorio y mixto que resulta de la interacción entre el endometrio y tejidos fetales. Los componentes fetales de la placenta son el **corion** (el anexo embrionario que se ubica más externamente en el saco fetal) y el **saco vitelino** (de manera transitoria, en equinos y carnívoros domésticos) o el **alantoides** (que forma la placenta definitiva). El corion se pliega formando vellosidades, que pueden distribuirse en toda la superficie del saco fetal otorgándole un aspecto aterciopelado; como sucede en las **placentas difusas** del equino, los camélidos y el cerdo o pueden estar limitadas a ciertas áreas como sucede en las **placentas con vellosidades circunscriptas** (las cuales pueden ser zonales, discoideas o cotiledonarias).

Las estructuras que separan al torrente circulatorio materno del fetal constituyen lo que se denomina **barrera placentaria**. Desde el corion hacia el útero, los componentes de la barrera son: endotelio de los vasos sanguíneos fetales, tejido conectivo fetal (mesénquima), trofoblasto (epitelio del corion), epitelio del endometrio, tejido conectivo materno (lámina propia del endometrio) y endotelio de los vasos sanguíneos maternos. Las estructuras maternas y fetales forman el laberinto placentario. Los tejidos maternos se modifican en mayor o menor medida según la invasividad del corion (**Fig. 14**). Esto da lugar a distintos tipos de barreras placentarias que, según la clasificación histológica o de Grosser pueden ser:

¹²⁰ Las inmunoglobulinas son secretadas por las células plasmáticas, que se diferencian a partir de linfocitos B.

-epiteliocoriales: la cantidad de capas de la barrera placentaria no se ve afectada, el trofoblasto contacta con el epitelio endometrial. Esto se observa en cerdos, equinos, camélidos y algunas regiones de la placenta de los rumiantes. En general los vasos sanguíneos están muy cerca de los epitelios, lo que facilita los procesos de difusión.

-sinepiteliocoriales: no se pierden capas de la barrera, sino que se produce la fusión de células del trofoblasto y del epitelio materno. Esto ocurre en algunas zonas de la placenta de los rumiantes y en determinados momentos de la gestación.

-endoteliocoriales: el corion invade el endometrio hasta quedar en contacto con el endotelio de los vasos sanguíneos maternos, produciéndose la pérdida del epitelio materno y el adelgazamiento del tejido conectivo. Este tipo de placenta es típica de carnívoros y elefantes.

-hemocoriales: es el tipo de placenta más invasiva, se pierden los tres componentes maternos y el trofoblasto del corion es bañado directamente por la sangre materna. Es el tipo de placenta de la especie humana, de monos, roedores y lagomorfos (como los conejos y liebres).

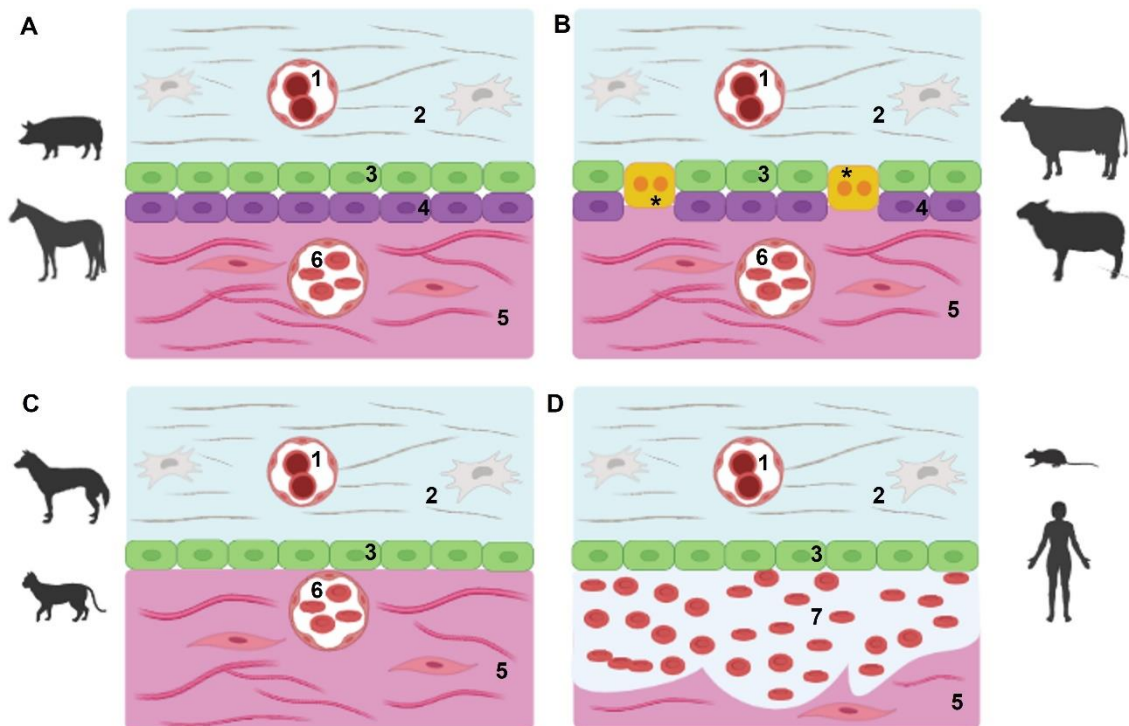


Figura 14. Esquema. Barrera placentaria. A. Endoteliocorial. B. Sinepiteliocorial. C. Endoteliocorial. D. Hemocorial. 1: vaso sanguíneo fetal, 2: mesénquima, 3: epitelio fetal (trofoblasto), 4: epitelio materno, 5: tejido conectivo materno, 6: vaso sanguíneo materno, 7: sangre materna, asteriscos: diplocariocitos. MW-FA-GGC (ver ref.).

Dada la variación morfológica placentaria entre las especies se tomará a la placenta bovina como modelo para profundizar la descripción histológica. En los rumiantes domésticos la placenta es multicotiledonaria. Las vellosidades coriales forman grupos denominados **cotiledones**, que se interdigitan con áreas aglandulares del endometrio llamadas **carúnculas**. La unión entre el cotiledón fetal y la carúncula constituye una estructura que se denomina **placentoma**. Macroscópicamente, la placenta bovina consta de decenas de cotiledones que hacia el final de la gestación miden entre 5 y 6 centímetros de diámetro (**Fig. 15**).

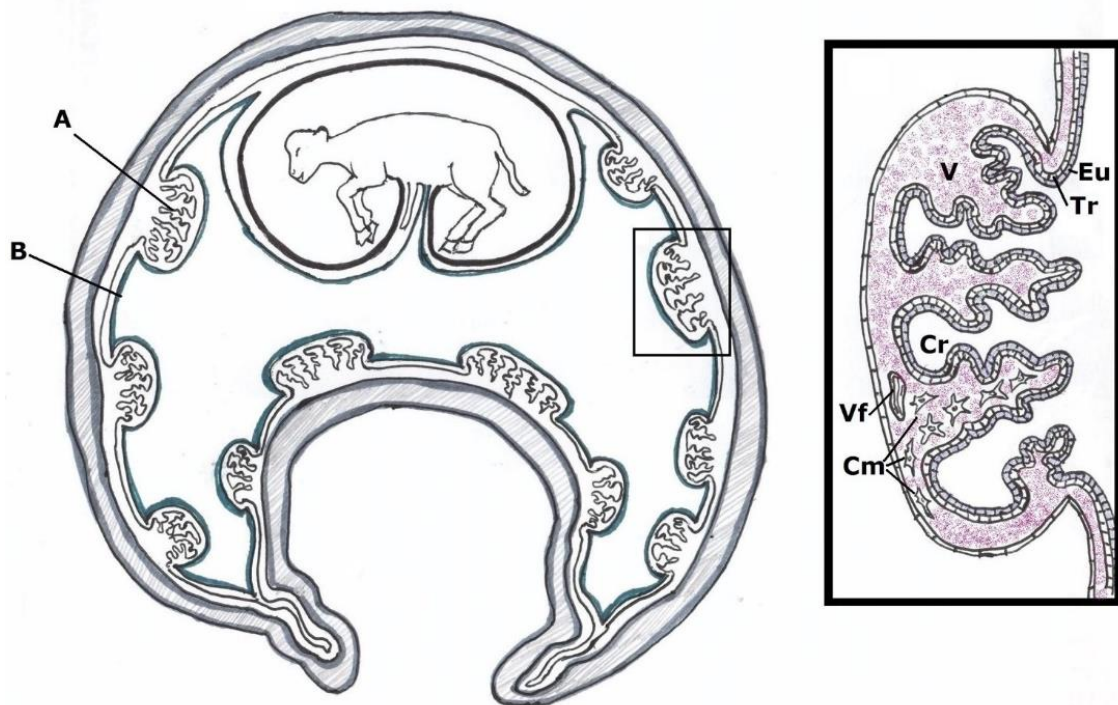


Figura 15. Esquema. Saco fetal bovino. A. Placentoma formado por el cotiledón fetal y la carúncula materna. B. Área intercotiledonaria de corion liso. Recuadro de la derecha: placentoma ampliado. Cm: células mesenquimáticas; Cr: cripta materna; Eu: epitelio uterino; Tr: epitelio fetal (trofoblasto); V: velosidad corial; Vf: vaso sanguíneo fetal proveniente del alantoides. Esquema cortesía de la Dra. María Fiorella Alvarado Pinedo.

Las vellosidades coriales del cotiledón están constituidas por un eje de mesénquima con vasos sanguíneos, recubierto por una capa simple de células trofoblásticas. Este trofoblasto posee células mononucleares con función absortiva, irregulares, con núcleos esféricos y nucleolos grandes, y células grandes, por lo general binucleadas, que se denominan **diplocariocitos**. Estas últimas son células productoras de hormonas esteroideas y proteicas (progesterona, prostaglandina y lactógeno placentario); su citoplasma es voluminoso. Las vellosidades se invaginan dentro de las criptas de la carúncula materna, que poseen un epitelio cúbico o plano. Ambos epitelios pueden fusionarse formando sincitios con doble origen, en el cual existen células trinucleadas (**Fig. 16**).

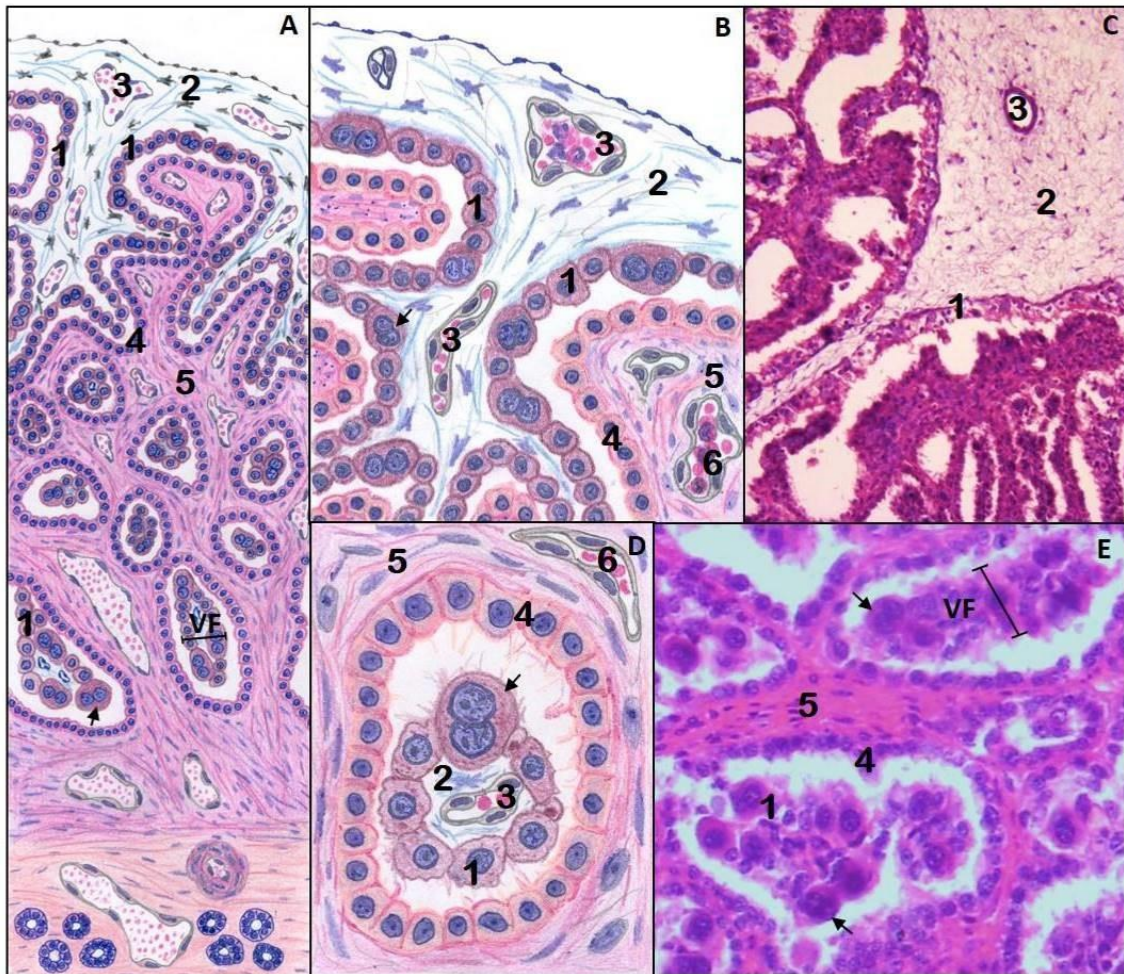


Figura 16. Placenta bovina. A. Esquema, regiones del placentoma. B. Esquema, zona fetal. C. Microfotografía de la misma zona representada en B. 10X HE. D. Esquema, laberinto placentario, corte transversal de una vellosidad corial. E. Microfotografía de la misma zona representada en D. 40X HE. 1: trofoblasto; 2: mesénquima; 3: vasos sanguíneos fetales; 4: epitelio materno; 5: tejido conectivo materno; 6: vasos sanguíneos maternos; VF: vellosidades coriales. Flechas: diplocariocitos. Esquemas A, B y D cortesía de Pedro F. Andrés Laube. C: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La placenta es indispensable durante la vida prenatal porque cumple las funciones que desempeñan casi todos los sistemas del individuo luego del nacimiento. Es así que la placenta participa de la nutrición, respiración, excreción, protección inmunológica y regulación endocrina prenatal.

A través de la barrera placentaria se produce el intercambio gaseoso y la absorción de nutrientes, moléculas como O₂, glucosa, agua, aminoácidos, vitaminas, hormonas y anticuerpos atraviesan la barrera desde la madre al feto. Los desechos del metabolismo como urea, agua y CO₂ la atraviesan en sentido feto-madre. Si bien el intercambio de O₂ es menos eficaz que el que sucede en la barrera aire-sangre del pulmón, esto se ve compensado por una mayor concentración de hemoglobina en la sangre fetal, y porque esta hemoglobina fetal posee mayor afinidad por el oxígeno.

Distintas hormonas son necesarias para mantener la preñez, posibilitar el crecimiento y desarrollo del feto, el desarrollo de las glándulas mamarias para la lactancia y para desencadenar el parto. La progesterona se encuentra en una alta concentración durante la preñez; dependiendo de la especie, esta puede ser producida por los ovarios durante toda la gestación o inicialmente

por el cuerpo lúteo y luego por la placenta. Hacia el final de la preñez los niveles de progesterona disminuyen mientras que los de estrógenos aumentan y se desencadena el parto. Otras hormonas producidas por la placenta son la gonadotrofina coriónica equina en el caso de la yegua, los lactógenos placentarios en ruminantes y roedores y la relaxina en la perra.

Los anticuerpos (moléculas de defensa del organismo) son grandes glicoproteínas que no pueden atravesar las membranas o lo hacen con dificultad por endocitosis. En placentas endotelio-coriales como la de la perra el pasaje existe, pero es escaso; en placentas epiteliocoriales no hay pasaje de anticuerpos por la placenta y los recién nacidos (potrillos, terneros, etc.) dependen de la ingestión del calostro para su obtención. Solamente en las placentas hemocoriales existe un pasaje importante de anticuerpos por vía placentaria.

Ciclo estral

Fases y regulación hormonal

El **ciclo estral** se encuentra regulado por el eje hipotálamo-hipofisario-ovárico y este está modulado por factores tanto internos (neuroendocrinos) como ambientales (**Fig. 17**). La duración del ciclo, así como sus fases, son dependientes de cada especie.

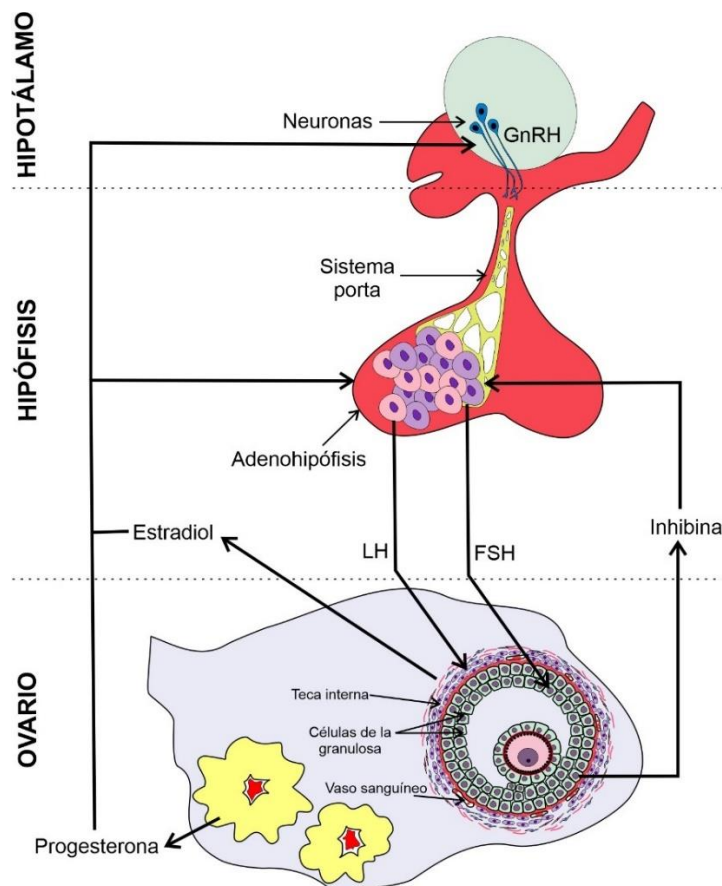


Figura 17. Esquema. Eje hipotálamo-hipofisario-ovárico. MW-FA-GGC (ver ref.).

En los animales domésticos, generalmente se puede dividir al ciclo estral en las fases secuenciales **proestro**, **estro**, **metaestro** y **diestro**, mientras que el **anestro** es el periodo de inactividad sexual (**Fig. 18**).

En el **proestro** se produce la maduración de los folículos y la proliferación del endometrio. A partir de las gonadotropinas hipofisarias se estimulan las células de los folículos secundarios y terciarios, el aumento de FSH estimula su maduración y crecimiento y aumentan los niveles de estrógenos (sintetizado por los folículos), lo que lleva a la siguiente fase.

El **estro** es la fase de receptividad sexual, que está dominada por acción de los estrógenos secretados por las células de la granulosa. El aumento de la concentración de estrógenos lleva a un aumento abrupto de LH, lo cual desencadena la ovulación (en la mayoría de las especies). Hacia el final de esta etapa la concentración de estrógenos disminuye.

Luego de la ovulación, en el **metaestro**, comienza el desarrollo del cuerpo lúteo y con él, la secreción inicial de progesterona. En las vacas, luego de iniciada esta fase ocurre la ovulación.

En el **diestro** la hormona que predomina es la progesterona producida por el cuerpo lúteo. Esta hormona promueve el desarrollo de las glándulas endometriales y los cambios necesarios para que el útero sea receptivo a la implantación en el caso de que se produzca la fecundación. Si esta se produce, el diestro se prolonga y el cuerpo lúteo permanece funcional por un periodo que depende de la especie. Esto se debe a la acción de ciertas hormonas luteotrópicas que evitan la regresión del CL (luteólisis) y una consecuente caída en la concentración de progesterona. En los rumiantes, por ejemplo, la luteólisis se previene por acción del interferón-tau (IFN- τ) secretado por las células del trofoblasto y considerado la principal señal de reconocimiento materno de la gestación. Por el contrario, si no hay preñez se produce la regresión del cuerpo lúteo (luteólisis) por la acción de la prostaglandina F2 alfa (PGF 2α) sintetizada en el endometrio. Así, el cuerpo lúteo disminuye su tamaño, el nivel de progesterona baja y comienza un nuevo ciclo estral. En las carnívoras domésticas, en cambio, no existe un mecanismo luteolítico como en el resto de las especies. La permanencia del cuerpo lúteo en el ovario de la perra es prácticamente igual en la hembra preñada que en la vacía, mientras que en la gata vacía dura aproximadamente 35 días y su regresión es por envejecimiento.

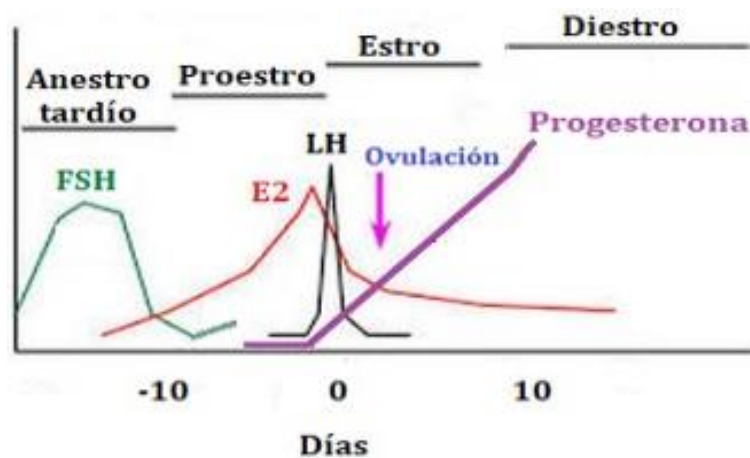


Figura 18. Esquema. Principales cambios hormonales durante el ciclo estral de la perra. MW-FA-GGC (ver ref.).

Particularidades del ciclo estral en las especies de interés veterinario

La estacionalidad reproductiva de algunas especies a lo largo del año implica la alternancia de periodos reproductivos con el anestro estacional (o contraestación). Esto se debe a las fluctuaciones en las señales ambientales de temperatura, disponibilidad de alimentos y especialmente en el fotoperiodo (horas de luz por día). Las señales lumínicas son percibidas por la retina y este estímulo llega, por vía nerviosa, a la glándula pineal. La duración del día se traduce en una secreción rítmica de la melatonina en los pinealocitos. Su concentración es baja durante el día y aumenta durante la noche. La melatonina regula la secreción de GnRH, su efecto en general es antigonadotrófico, por lo tanto, cuando disminuye su secreción, aumenta la liberación pulsátil de GnRH en el hipotálamo y, en consecuencia, el estímulo de las células gonadotrofas de la adenohipófisis. Por el contrario, al aumentar la concentración de melatonina se inhibe la secreción de gonadotrofinas.

En una hembra de una especie con **fotoperiodo positivo**, en días de gran cantidad de horas de luz la concentración de melatonina disminuye y la de gonadotrofinas aumenta; así comienza la estación reproductiva. Por el contrario, en los días con escasas horas de luz, la secreción de melatonina aumenta y comienza el anestro. En las especies con **fotoperiodo negativo** sucede lo contrario.

Las vacas y las cerdas son **poliéstricas continuas**, porque tienen ciclos estrales secuenciales durante todo el año que solo son interrumpidos por preñez o enfermedad. Por el contrario, las yeguas, las gatas y las pequeñas rumiantes (oveja y cabra) solo tienen ciclos estrales durante un periodo del año. Las yeguas y las gatas ciclan durante la primavera y verano por lo que se denominan **poliéstricas estacionales de días largos** (fotoperiodo positivo). Mientras que las pequeñas rumiantes, en cambio, son **poliéstricas estacionales de días cortos** (otoño–invierno, fotoperiodo negativo). En el periodo contrario, estas especies están en anestro.

Las perras son **monoéstricas no estacionales**, es decir, tienen un solo ciclo estral seguido por un largo periodo de anestro con una duración variable (entre 5 y 12 meses) dependiendo de la raza y de cada individuo en particular. La domesticidad de los caninos ha llevado a la reducción del intervalo entre ciclos. Además, durante el proestro por lo general, ocurre una descarga vulvar sanguinolenta que proviene del útero (aunque también puede originarse en la mucosa vaginal). Esta hemorragia es el resultado de la pérdida de integridad de capilares subepiteliales y **no es equivalente a la menstruación de las mujeres** y de las hembras de otras especies primates.

Otra particularidad es que, en la mayoría de las gatas, la coneja y las hembras de los camélidos la ovulación solo se produce si ocurre la cópula, por esto se la denomina **ovulación inducida**. En el caso de que no haya cópula, luego del estro sigue un interestro y vuelve a comenzar el ciclo con el proestro. El resto de las hembras domésticas tienen **ovulación espontánea** que no requiere de la cópula.

En las carnívoras, al no existir una señal que induzca la luteólisis en ausencia de gestación, el CL persiste y la progesterona se mantiene, con niveles similares a los de la gestación, durante

un largo tiempo (75 días aproximadamente). El final del diestro se produce por la regresión espontánea del CL que se asocia con niveles elevados de prolactina y puede causar un cuadro clínico denominado pseudogestación, que es frecuente en perras y más raro en gatas. Se caracteriza por alteraciones de la conducta, como comportamiento maternal caracterizado por búsqueda de un nido, la adopción de objetos inanimados y el desarrollo de las glándulas mamarias.

Referencias

- Afonso, S., Romagnano, L. y Babiarz, B. (1997) The expression and function of cystatin C and cathepsin B and cathepsin L during mouse embryo implantation and placentation, *Development*, 124, pp. 3415-3425.
- Aguiar, A. C. S., Pinto Rodrigues, M. M., Fonseca-Alves, C. E., Santos, F. C. A., Vilamaior, P. S. L., Taboga, S. R., Laufer-Amorim, R. (2013) Female paraurethral prostate gland in bitches, *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 6(3), pp. 106 - 110.
- Aranda-Gutierrez, A. y Diaz-Perez, H. M. (2020) Histology, Mammary Glands en: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL), disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547732/> [Accesado el día 23 de enero de 2021].
- Barbeito, C. G. (2008) Historia de las placentas y su relación con la morfología, *Revista de Ciencias Morfológicas*, 10(2), pp. 1-15.
- Barbeito, C. G. (2010) Patología placentaria: conocimientos generados por estudios experimentales. *Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria (ANAV)*, tomo LXIV, pp. 87-116.
- Bazer, F. W., Spencer, T. E., Johnson, G. A., Burghardt, R. C., y Wu, G. (2009) Comparative aspects of implantation, *Reproduction* 138, pp. 195–209. DOI: 10.1530/REP-09-0158.
- Bazer, F. W., Wu, G., Spencer, T. E., Johnson, G. J., Burghardt, R. C., y Bayless, K. (2010) Novel pathways for implantation and establishment and maintenance of pregnancy in mammals, *Molecular Human Reproduction*, 16, pp. 135-152. DOI: 10.1093/molehr/gap095.
- Brayman, M., Thathiah, A., y Carson, D. D. (2004) MUC I: a multifunctional cell surface component of reproductive tissue epithelia, *Reproduction Biology and Endocrinology*, 2, pp. 4. DOI: 10.1186/1477-7827-2-4.
- Brodowska, A., Laszczyńska, M., Starczewski, A., Karakiewicz, B., y Brodowsky, J. (2007) The localization of estrogen receptor alpha and its function in the ovaries of postmenopausal women, *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 45, pp. 325–330.
- Brüel, A., Christensen, E.I., Trandum-Jensen, J., Qvortrup, K., Geneser F. (2015). *Geneser-Histología*. 4^{ta} ed. México, D.F.: Editorial Médica-Panamericana.
- Burghardt, R. C., Johnson, G. A., Jaeger, L. A., Ka, H., Garlow, J. E., Spencer, T. E., y Bazer, F. W. (2002) Integrins and extracellular matrix proteins at the maternal-fetal interface in domestic animals, *Cell Tissues Organs*, 172, pp. 202-217.
- Carson, D.D., Julian, J., Lessey, B.A., Prakobphol, A. y Fisher, S.J. (2006) MUC I is a scaffold for selectin ligands in the human uterus. *Frontiers in Bioscience*, 11, pp. 2903-2908.

DOI: 10.2741/2018.

- Diessler, M. E., Andrés Laube, P. F. y Barbeito, C. G. Implantación y placentación. Placentas: estructuras, funciones y principales diferencias en especies de interés veterinario. En: González, N. V. (ed). (2017). *Temas de Biología del Desarrollo. Lecturas para el curso de Biología celular y del desarrollo*, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata. La Plata. ISBN 978-987-42-4715-5.
- Drews, B., Ringleb, J., Waurich, R., Hildebrandt, T. B., Schröder, K. y Roellig, K. (2013) Free blastocyst and implantation stages in the European brown hare: correlation between ultrasound and histological data. *Reproduction Fertility and Development*, 25, pp. 866–878. DOI: 10.1071/RD12062.
- Edelsztein, N. Y., Grinspon, R. P., Schteingart, H. F. y Rey, R. A. (2016) Anti-Müllerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with disorders of the gonadal axis. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 20. DOI:10.1186/s13633-016-0038-2.
- Eurell, J. A. y Frappier, B. L. (eds.). (2006). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6^{ta} ed. Iowa: Blackwell Publishing.
- Feldman, E. C. y Nelson, R. (1991). *Endocrinología y reproducción canina y felina*. 3^{ra} ed. Buenos Aires: Inter-Médica.
- Gázquez Ortiz, A. y Blanco Rodríguez, A. (2004) *Tratado de Histología Veterinaria*. Barcelona: Masson S.A.
- Gilbert, S. F. (2005). *Biología del desarrollo*. 7^{ma} ed. Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Gilbert, S. F. y Barresi, M. J. F. (2018). *Developmental Biology*. 11^{va} ed. Sunderland: Sinauer Associates Inc.
- Gobello, C. (ed) (2019). *Manual de Fisiología Reproductiva Veterinaria*. 3^{ra} reedición de la 3^{ra} ed.
- Hayssen, V. y Orr, T. J. (2017). *Reproduction in mammals: the female perspective*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Haouzi, D., Mahmoud, K., Fourar, M., Bendhaou, H., Dechaud, H., De Vos, J., Réme, T., Dewailly, D. y Hamamah S. (2009) Identification of new biomarkers of human endometrial receptivity in the natural cycle, *Human Reproduction*, 24, pp. 198-205. DOI: 10.1093/humrep/den360.
- Kaulenas, A., Parkington, H. C. y Coleman, H. A. (1991) Response of the rat myometrium to phenylephrine in early pregnancy and the effects of 6-hydroxydopamine, *British Journal of Pharmacology*, 103, pp. 1429–1434. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1991.tb09806.x.
- Junqueira, L. C. y Carneiro, J. (2006). *Histología Básica*. 6^{ta} ed. México, D. F: Masson.
- Kelleher, A. M., Milano-Foster, J., Behura, S. K, y Spencer, T. E. (2018) Uterine glands coordinate on-time embryo implantation and impact endometrial decidualization for pregnancy success, *Nature Communications*, 9, pp. 2435. DOI: 10.1038/s41467-018-04848-8.
- Kelleher, A. M, DeMayo, F. J. y Spencer, T. E. (2019) Uterine glands: developmental biology and functional roles in pregnancy. *Endocrine Reviews*, 40, pp. 1424-1445. DOI: 10.1210/er.2018-00281.

- Knapczyk, K., Duda, M., Durlej, M., Galas, J., Kozirowski, M., y Slomczynska, M. (2008) Expression of estrogen receptor a (ERa) and estrogen receptor b (ERb) in the ovarian follicles and corpora lutea of pregnant swine, *Domestic Animal Endocrinology*, 35, pp. 170–179. DOI: 10.1016/j.domaniend.2008.05.001.
- Knapczyk, K., Durlej, M., Duda, M., Czernichowska-Ferreira, K., Tabecka-Lonczynska, A., y Slomczynska, M. (2011) Expression of oestrogen receptor a and oestrogen receptor b in the uterus of the pregnant swine. *Reproduction in Domestic Animals*, 46, pp. 1–7. DOI: 10.1111/j.1439-0531.2009.01505.x.
- Köning, H. E. y Liebich, H. G. (2011) Anatomía de los animales domésticos. Tomo 2, capítulo 11 Órganos genitales femeninos. 2^{da} ed. Madrid: Médica Panamericana.
- Pawlina, W. (2015). *Ross-Histología. Texto y atlas. Correlación con biología celular y molecular*. 7^{ma} ed. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Porras-Gómez, T. J. y Moreno-Mendoza, N. (2017) Neo-oogenesis in mammals, *Zygote*, 25(4), 404–422.
- Raghunayakula, S., Subramonian, Divya., Dasso, M., Kumar, R. y Zhang, X. (2015) Molecular Characterization and Functional Analysis of Annulate Lamellae Pore Complexes in Nuclear Transport in Mammalian Cells, *PLoS ONE*, 10, DOI: 10.1371/journal.pone.0144508.
- Rexroad, C. E. y Guthrie, H. D. (1983) Alpha-adrenergic receptors in myometrium of pregnant and nonpregnant pigs until day 19 postestrus, *Biology of Reproduction*, 29, pp. 615–619. DOI: 10.1095/biolreprod29.3.615.
- Rey, R. (2001) Diferenciación sexual embrio-fetal: de las moléculas a la anatomía, *Revista chilena de anatomía*, 19, pp. 75-82. DOI: 10.4067/S0716-9868200100010001.
- Salomonsen, L. A., Nie, G. y Findlay, J. K. (2002) Newly identified endometrial genes of importance for implantation, *Journal of Reproductive Immunology*, 53, pp. 215-225. DOI: 10.1016/s0165-0378(01)00087-0.
- Saunders, P. T. K. (2005) Does estrogen receptor b play a significant role in human reproduction? *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 16, pp. 222–227. DOI: 10.1016/j.tem.2005.05.006.
- Ślomożyńska, M. y Woźniak, J. (2000) Differential distribution of estrogen receptor-beta and estrogen receptor-alpha in the porcine ovary, *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 109, pp. 238–244. DOI: 10.1055/s-2001-15112.
- Stornelli, M. A y de la Sota, R. L. (2016) *Manual de reproducción de animales de producción y compañía*. La Plata: Universidad Nacional de La Plata. EDULP.
- Sukjumlong, S., Kaeoket, K., Dalin, A.M. y Persson, E. (2004) Immunohistochemical studies on oestrogen receptor alpha (ERa) and the proliferative marker Ki-67 in the sow uterus at oestrus and early pregnancy, *Reproduction in Domestic Animals*, 39, pp. 361–369. DOI: 10.1046/j.1439-0531.2003.00383.x.
- Torry, R. J. y Rongish, B. J. (1992) Angiogenesis in the uterus: potential regulation and relation to tumor angiogenesis, *American Journal of Reproductive Immunology*, 27, pp. 171–179. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1992.tb00746.x.

- Torry, D. S., Leavenworth, J., Chang, M., Maheshwari, V., Groesch, K., Ball, E. R. y Torry, R. J. (2007) Angiogenesis in implantation, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 24, pp. 303–315. DOI: 10.1007/s10815-007-9152-7.
- Wen, L., Liu, Q., Xu, J., Liu, X., Shi, C., Yang, Z., Zhang, Y., Xu, H., Liu, J., Yang, H., Huang, H., Qiao, J., Tang, F. y Chen, Z-J. (2020) Recent advances in mammalian reproductive biology, *Science China Life Science*. 63, 18–58. doi.org/10.1007/s11427-019-1572-7.

Referencias de figuras

Figuras 1-3, 12, 14, 17, 18 y esquemas en figuras 4, 5, 6, 11. Autores/as: Dra. Mariana A. Woudwyk, Lic. Francisco Acuña, Méd. Vet. Gimena Gomez Castro, FCV-UNLP (figuras 3A y 14 a partir de imágenes de Biorender (<https://biorender.com/>)).

Figuras 7, 8, 9, 10, 13 y microfotografías en 4, 5, 6, 11. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Figura 15. Esquema cortesía de la Dra. María Fiorella Alvarado Pinedo.

Figura 16. Esquema cortesía de Pedro Fernando Andrés Laube.