

COLECCIÓN CRISÁLIDA

AGUSTÍN GÓNGORA ORJUELA

AURELIANO HERNÁNDEZ VÁSQUEZ

# ASPECTOS BÁSICOS DE LA REPRODUCCIÓN EN LA VACA



Editorial  
Unillanos







# **Aspectos básicos de la reproducción en la vaca**

**Autores**

*Agustín Góngora Orjuela*

*Aureliano Hernández Vásquez*



Primera edición, 2015

---

Góngora Orjuela, Agustín y Hernández Vásquez, Aureliano

Aspectos básicos de la reproducción en la vaca / Agustín Góngora Orjuela y Aureliano Hernández Vásquez. – 1ª ed. – Villavicencio: Editorial Unillanos 2015  
p. 133, ilus. Incluye Bibliografía.

ISBN: 978-958-8927-02-2 e-ISBN 978-958-8927-71-8

1. Reproducción de Ganado Vacuno. 2. Vacas – Reproducción 3. Reproducción animal.

CDD 636.20824 ed. 21

---

© Agustín Góngora Orjuela

© Aureliano Hernández Vasquéz

© Universidad de los Llanos

Ejemplares: 400 unidades

Diseño de cubierta: Mateo Omaña

Trabajo editorial: Catalina Ramírez, Ana María Lombana

Impresión y terminación: Editorial Kimpres

Impreso y hecho en Colombia/ Printed and made in Colombia

Rector: Óscar Domínguez González

Editorial Unillanos, 2014

Kilómetro 12 vía Puerto López, vereda Barcelona

Email: [editorialunillanos@unillanos.edu.co](mailto:editorialunillanos@unillanos.edu.co)

[www.editorial.unillanos.edu.co](http://www.editorial.unillanos.edu.co)

Villavicencio, Meta

Impresión

Editorial Kimpres

Calle 19 Sur No. 69C-17

[www.kimpres.com](http://www.kimpres.com)

Bogotá D.C.

Esta publicación da cumplimiento al depósito legal contemplado  
en la Ley 44 de 1993 y en los términos del Decreto 460 de 1995

Descargo de responsabilidad: la información contenida en este libro es producto  
del autor y por consiguiente no compromete la posición de la Universidad de los Llanos.

Prohibida la reproducción total o parcial, en cualquier medio, formato  
o propósito, sin la autorización escrita de la Editorial Unillanos.

# CONTENIDO

<b>1. Fisiología del ciclo estral</b> .....	13
1.1 Características del ciclo estral.....	14
1.2 Neuroendocrinología del ciclo estral.....	15
1.3 Patrones hormonales durante el ciclo estral.....	17
1.4 Factores que afectan el ciclo estral.....	19
1.5 Oogénesis y foliculogénesis.....	19
1.6 Desarrollo folicular.....	23
1.7 Comportamiento sexual durante el celo.....	27
1.8 Ovulación.....	29
1.9 Formación y función del cuerpo lúteo.....	31
1.10 Regresión del cuerpo lúteo.....	34
Bibliografía.....	35
<b>2. Fisiología del oviducto</b> .....	45
2.1 Anatomía e histología del oviducto.....	46
2.2 Función del oviducto en el transporte del espermatozoides, del oocito y del embrión.....	46
2.3 Función del reservorio espermático.....	48
2.4 Composición del fluido oviductal bovino (FOB).....	50
2.5 Capacitación espermática.....	51
Bibliografía.....	53
<b>3. Fisiología de la implantación embrionaria en la vaca</b> .....	57
3.1 Aspectos celulares de la implantación.....	58
3.2 Algunos cambios histológicos del útero y el trofoblasto.....	60
3.3 Señales moleculares en la implantación.....	64
3.4 Importancia de los factores de crecimiento durante la implantación.....	67
3.5 Importancia de los esteroides gonadales en la implantación.....	68
3.6 Importancia de las gonadotropinas en la implantación.....	69
3.7 Reconocimiento materno de la preñez y rescate del cuerpo lúteo.....	70
3.8 Formación de la placenta.....	72
Bibliografía.....	75
<b>4. Fisiología de gestación y el parto</b> .....	85
4.1 Gestación.....	86
4.2 Endocrinología de la gestación.....	86
4.3 El parto .....	88
Bibliografía.....	92

<b>5. Fisiología del posparto</b> .....	97
5.1 Fisiología reproductiva posparto.....	98
5.2 Factores que afectan la fisiología posparto.....	100
5.2.1 Infecciones uterinas.....	100
5.2.2 Efecto de la nutrición pre y posparto.....	101
5.2.3 Efecto del amamantamiento y vínculo materno.....	104
5.2.4 Efectos raciales y época del parto.....	104
5.2.5 Presencia del toro.....	105
5.3 El anestro posparto.....	106
5.4 Estrategias para reducir el anestro posparto.....	108
5.4.1 Manejo del amamantamiento.....	108
5.4.2 Manejo nutricional.....	109
5.4.3 Empleo de hormonas.....	111
Bibliografía.....	114

*A mis padres (q.e.p.d) que me enseñaron la disciplina y el valor del esfuerzo para alcanzar las metas. A Gloria mi esposa por su apoyo y comprensión en todos estos años de lucha al servicio de la educación. A Luis Alejandro, Carolina Inés y María Fernanda por permitir compartir parte de su tiempo con este noble esfuerzo.*

Agustín Góngora Orjuela

*Esta modesta contribución va dedicada a motivar a las personas que sin vacilaciones, creen en la ciencia y la docencia como proyecto de vida.*

Aureliano Hernández Vásquez



# Prefacio

*Aspectos básicos de la reproducción de la vaca* es un texto que pretende introducir a los lectores sobre los nuevos modelos y conceptos que exige el conocimiento contemporáneo en este campo de la ciencia. Basados en una extensa revisión bibliográfica los autores recogen los últimos adelantos en temas como la fisiología del ciclo estral, el oviducto, la implantación embrionaria, la gestación, el parto y el posparto en la vaca. En cada uno de los capítulos, los autores dejan la marca de sus propias experiencias investigativas a través de su vasta trayectoria académica. Sin duda, es un libro que servirá de consulta general para los estudiantes de las ciencias pecuarias, entre ellos veterinarios, zootecnistas, MVZ, jóvenes investigadores, integrantes de grupos de estudio e investigación en reproducción bovina y estudiantes de maestría.

Los autores estamos conscientes que al momento de publicar este libro, algunos de los conceptos pueden haber sido ya revaluados, así mismo otros son recientemente formulados y no alcanzaron a ser incluidos; sin embargo, valía la pena correr el riesgo de sacar la publicación en un momento en el que la investigación en este campo avanza aceleradamente.

Expresamos nuestra inmensa gratitud a la Universidad de los Llanos y a la Universidad Nacional que han permitido visualizar este proyecto y hacerlo realidad con la entrega de este libro a la comunidad académica.

Agustín Góngora Orjuela  
Aureliano Hernández Vásquez



# De los autores

**Agustín Góngora Orjuela.** MV, UN de Colombia, MSc, UN de Colombia, Dr Sci, UN de Colombia. Profesor titular de la Universidad de los Llanos. Co-autor de más de 20 artículos científicos y 2 capítulos de libro. Ha realizado pasantías en reproducción animal en la Universidad Nacional Autónoma de México (México) y el Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias (INIA-España). Dirigió la maestría en Sistemas Sostenibles de Salud-Producción Animal Tropical y hace parte del cuerpo docente del doctorado en Ciencias Agrarias de la misma universidad. Coordinador del laboratorio en Reproducción y Genética Animal de la Universidad de los Llanos y director del Grupo de Investigación en Reproducción y Genética Animal, clasificado en la categoría A de Colciencias. Sus temas de investigación son la fisiología reproductiva bovina, enfermedades de la reproducción en especial las de origen zoonótico.

**Aureliano Hernández Vásquez.** DMVZ, UN de Colombia, MSc, Universidad de Bristol, Inglaterra. PhD, Universidad de Wisconsin, EEUU. Profesor titular de la UN de Colombia, Bogotá. Vinculado a esta institución desde 1967. Coautor de más de 80 artículos científicos, 3 libros y 4 capítulos de libro. Bajo su dirección recibieron el título de maestría de Investigación 23 profesionales y de doctorado 11 en Ciencias (de investigación). Dirigió alrededor de 30 trabajos de grado en la modalidad de investigación. Ocupó los cargos de Decano de la FMVZ, Vicerrector Académico y Director Nacional de Investigación en la UN. Así mismo el de Director Científico del CEISA (Corpoica). Como docente ha participado en las cátedras de Histología, Embriología y Fisiología de la Reproducción. Sus temas de investigación son la adaptación a la hipoxia hipobárica y fisiología del ciclo estral, la implantación y mortalidad embrionarias. Se enmarcan dentro de las líneas de investigación del grupo Biología de la adaptación de los animales al trópico, el cual creó y dirige actualmente.





# 1. Fisiología del ciclo estral

*Agustín Góngora Orjuela*

## **Introducción**

Se analizan en este capítulo los mecanismos más importantes que suceden durante las diferentes etapas del ciclo estral (CE) en la vaca. Durante este intervalo de 18-21 días para las vacas con dos ondas de crecimiento folicular en sus ovarios y hasta de 25 a 27 días para las de tres y cuatro ondas, ocurren importantes eventos en el ovario, oviducto, útero y sistema nervioso que hacen posible la reproducción. Los avances en el conocimiento de estos aspectos han sido mayor en la vaca que en otras especies animales, lo que ha permitido manipular el CE con fines zootécnicos y desarrollar nuevos procedimientos que hoy tienen amplio uso en el campo de la biotecnología animal. Así se ha cambiado el concepto de que los bovinos tienen una ineficiencia reproductiva propia de la especie, atribuibles a la larga duración de la gestación y la característica de especie mono-ovular.

## 1.1 Características del ciclo estral

El evento principal de la reproducción en la hembra es el CE, porque la pubertad puede entenderse como el inicio de los ciclos estrales, la gestación como la prolongación de su fase progestacional, el posparto como el regreso al CE y la senescencia reproductiva como la cesación de los ciclos estrales.

El CE es el periodo comprendido entre dos estros consecutivos, (también se denomina ciclo ovárico o periodo inter ovulatorio), tiene una duración entre 18-24 días en las vacas con dos ondas de crecimiento folicular en sus ovarios y hasta de 23 a 27 días para las que presentan tres o cuatro ondas. Durante el CE ocurre una serie de cambios endocrinos como resultado de la interacción de las hormonas liberadas por el hipotálamo, la pituitaria, los ovarios y el útero. El CE presenta una fase folicular y una luteal, cada una con un periodo de desarrollo que antecede a una función principal (Roche et al., 1992). La fase folicular o estrogénica, comienza con el proestro que antecede al estro y la ovulación y la fase luteal comprende el metaestro, seguido por el diestro; la primera termina con la ovulación y el diestro con la luteolisis. En la fase folicular la cantidad de estrógenos que pueden detectarse en la sangre es alta, y en la luteal la hormona predominante es la progesterona. (Figura 1.)



**Figura 1.** Fases del ciclo estral (CE). Estro o calor, Metaestro (post-estro) Diestro y Proestro. En la **fase estrogénica**, o fase folicular (Proestro y estro) hay mayor influencia de los Estrógenos (E) y en la **Fase progestacional** o luteal hay predominio de la progesterona (P4) (Mataestro y Diestro).

La vaca ha sido clasificada como un animal poliéstrico continua, es decir, que durante todo el año presenta estros con una regularidad de 18-21 días, aunque se reconoce que las variaciones en la temperatura ambiente, la humedad, el fotoperiodo y el alimento, pueden limitar su actividad reproductiva durante ciertas épocas del año. (Lamothe-Zabaleta et al., 1991). Aunque las características del CE son similares entre razas, se reportan importantes diferencias entre los genotipos *Bos taurus* y *Bos indicus*. Este último presenta una menor duración e intensidad del celo, menor intervalo del estro a la ovulación, menor liberación de LH preovulatoria, menor tamaño del cuerpo lúteo (CL) y bajas concentraciones de progesterona (P4) en la fase luteal (Garverick y Smith, 1993).

El número de estudios acerca del CE en el trópico es menor, en comparación con el de los provenientes de países de la zona templada. En el *Bos indicus* los signos de estro se presentaron con mayor frecuencia en las horas de la noche y el comportamiento de monta se observó casi que exclusivamente en vacas en estro (Galina y Arthur, 1990). En Colombia, en ganado Holstein residente en Bogotá, el estro ocurrió en el 70 % de los animales entre las 16:00 y las 10:00 horas (Cardozo et al., 1994). También en Colombia, departamento de Antioquia, en la raza criolla Blanco orejinegro, se encontró que las vacas tenían de 3 a 4 ondas de crecimiento folicular con una duración inter estro de 23 a 25 días (Henao et al., 2004). En Brasil se confirmó que más del 50 % de las vacas Cebú presentaban estro entre las 18:00-6:00 horas (Pinheiro et al., 1998).

## **1.2 Neuroendocrinología del ciclo estral**

En la hembra bovina, el inicio de la pubertad, requiere de la participación de un grupo especializado de hormonas que a través de múltiples eventos en forma coordinada inducen finalmente la secreción de la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH), la cual controla la madurez sexual y la función reproductiva. Esos eventos incluyen la combinación entre los impulsos excitatorios transinápticos, mediados por los neurotransmisores norepinefrina (NE), neuropéptido Y (NPY) y los inhibitorios por el ácido gamma aminobutírico (GABA) y los péptidos opioideos como la beta endorfina BE (Ojeda et al., 1997).

Antes de la iniciación de la actividad reproductiva durante la pubertad, se acepta que la secreción de GnRH está inhibida por los estrógenos y por otras moléculas que son antagonistas de moléculas que estimulan la secreción de GnRH. Dentro de estas últimas se cuentan el aspartato, el glutamato, el ácido homocistéico, la taurina, el factor liberador de la hormona del crecimiento, el factor insulínico de crecimiento 1 y la proinsulina. Cuando adviene la pubertad, dada la cesación de la inhibición de la liberación hipotalámica de GnRH, la secreción de la LH se hace más frecuente y se liberan mayores cantidades de la hormona. Así el crecimiento folicular que desde etapas tempranas viene ocurriendo, entra en un periodo de estabilización de la función reproductiva que entraña la aparición de CE irregulares, esto es, de menor duración con niveles sanguíneos de P4 menores a los propios del CE (revisado por Hernández y Prieto, 2008).

Estos péptidos facilitan la secreción de GnRH por vía autocrina o paracrina mediante la coordinación con receptores tirosinquinasa y la liberación de moléculas bioactivas de las células de glia con capacidad para estimular directamente la liberación de GnRH (Ojeda et al., 1997).

La secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en los vasos del sistema porta-hipofisario ocurre en forma pulsátil y actúa en la pituitaria anterior en donde se une a receptores específicos localizados en los gonadotropos, los cuales se hacen insensitivos si se secreta continuamente. El patrón de secreción de GnRH determina a la vez la secreción en forma pulsátil de la LH (Mihm et al., 1996).

En el año 2003 dos grupos de investigación que trabajaban separadamente reportaron el papel esencial de la Kisspeptina en la reproducción. Este neuropéptido de 145 aminoácidos es producto del gen *kiss-1* que estimula la secreción de GnRH e interviene en el inicio de la pubertad. Se ha postulado que la kisspeptina sirve de puente entre los niveles de los esteroides sexuales y la regulación de las neuronas que secretan GnRH (De bond y Smith, 2014).

El hipotálamo fue el sitio en donde se encontró la mayor expresión de kisspeptina, aunque se localizó en otros sitios como la corteza, el cerebro medio, el tronco encefálico y la médula espinal (Brailoiu et al., 2005).

Además la kisspeptina interviene en la ingestión de alimento y en la homeostasis de la glucosa; por lo tanto en la regulación del metabolismo (Yeo SH, 2013). Adicional al papel de la kisspeptina, otras hormonas como la insulina,

la leptina y la ghrelina vienen siendo objeto de intensa investigación, con el propósito de conocer a mayor profundidad su importancia dentro del metabolismo y su relación con la reproducción.

Un hallazgo importante fue el descubrimiento de la leptina que es producida por el tejido adiposo, la cual se consideró en su momento el eslabón entre la nutrición y la reproducción, de allí su papel en el inicio de la pubertad junto con la kismetina.

### **1.3 Patrones hormonales durante el ciclo estral**

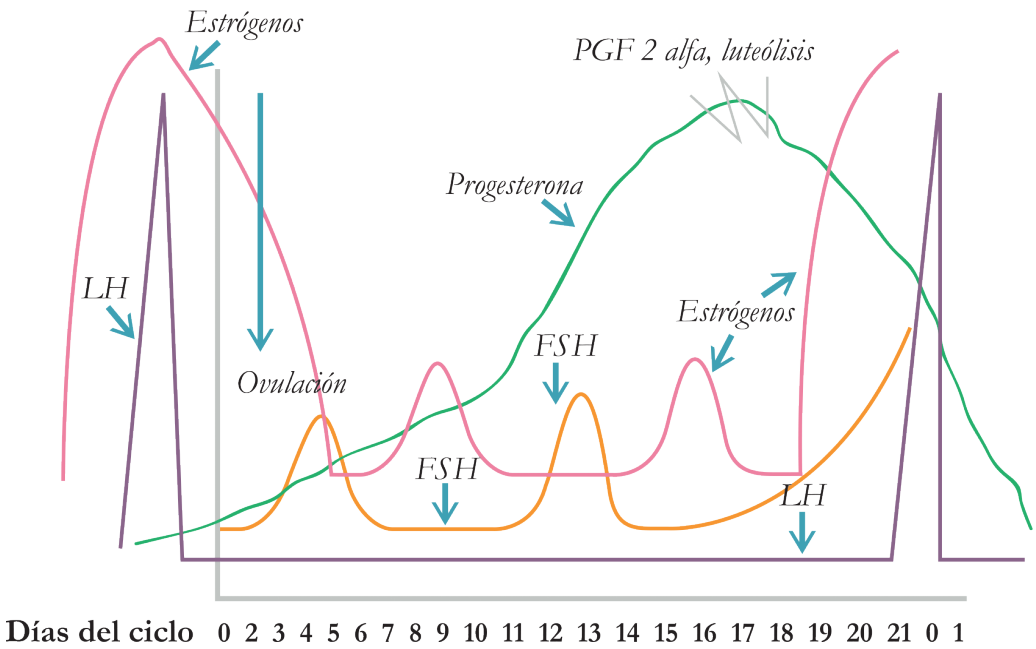
El CE es regulado por las hormonas secretadas por el hipotálamo, hipófisis, ovario y útero. Se ha dividido en tres fases: folicular terminal (maduración del folículo preovulatorio), estro y fase luteal. En la hembra vacía la fase folicular comienza una vez ocurre la regresión del cuerpo lúteo (CL).

Al caer las concentraciones de P4 en los días 17-18 se incrementa la secreción en forma pulsátil de la LH, aumentando a la vez las concentraciones de estrógenos. Cuando llegan a sus máximos niveles se estimula un pico de secreción de LH que alcanza hasta 50ng/ml comparado con las concentraciones basales de 1-2 ng/ml, este pico ocasiona la maduración nuclear del oocito, la ruptura del folículo y la luteinización de las células de la granulosa y de la teca interna (Lucy et al., 1992).

Los estrógenos inducen las manifestaciones del celo y se sintetizan en su mayor parte en las células de la granulosa (CG) del folículo maduro, el principal estrógeno es el  $17\beta$  estradiol y alcanza concentraciones máximas al momento del celo de 7.5 pg/ml. Durante el resto del CE los estrógenos mantienen niveles basales con leves fluctuaciones cuando se presenta un FD en algunas de las ondas, estos niveles no ocasionan síntomas de celo debido a la existencia de un CL secretando P4 (Lucy et al.,1992).

Las concentraciones de P4 se incrementan en forma continua durante la fase luteal temprana (días 1-5) y alcanzan máximas concentraciones entre los días 8-11. La P4 es la hormona clave que determina la duración del CE, ya que ejerce una retroalimentación negativa sobre la LH suprimiendo la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) por vía neuronas inhibitorias (Mihnm et al., 1996).

Existen leves cambios en la frecuencia pulsátil de LH durante la fase luteal, debido a las altas concentraciones de P4. Hasta el momento no existe claridad si estos cambios son debidos a un patrón variable en la producción de E2 o por el contrario a otro mecanismo de retroalimentación no identificado (Mihm et al., 1996). Antes de la emergencia de cada onda folicular se presentan elevados picos de FSH. (Ginther et al., 1996). (Figura 2.)



**Figura 2.** Representación gráfica de los niveles (valores promedio relativos) séricos de FSH, LH, Progesterona y Estrógenos en el ciclo estral de la vaca.

## **1.4 Factores que afectan el ciclo estral**

El estrés es el principal factor que afecta la fisiología del CE; por tanto, la reproducción del animal es una medida inequívoca de su bienestar (Moberg, 1985; Dobson y Smith 2002; Etim y Oguike, 2014) .

Las hormonas relacionadas con el estrés afectan la función sexual en los tres niveles del eje hipotálamo-hipófisis-gónada (H-H-G). A nivel del cerebro inhiben la secreción de GnRH, en la hipófisis, interfieren con la liberación de LH y en las gónadas afectan la estimulación de las gonadotropinas para la secreción de los esteroides sexuales (River y Riviest, 1991).

El estrés nutricional tiene un profundo impacto en la actividad reproductiva, al igual que el ocasionado por los factores climáticos, aunque ambas condiciones deberían analizarse por separado (Moberg, 1985).

La interacción social, que ha sido objeto de pocos estudios, tiene gran importancia en la reproducción, cuando se aumenta el tamaño del hato, las vacas dominantes agreden a las más jóvenes, las cuales presentaran CE más cortos. Igualmente el transporte y las actividades de manejo diarias pueden prevenir la secreción preovulatoria de LH (Moberg, 1985).

El anestro posparto es otra condición que afecta el CE, el cual se ve agravado por el amamantamiento. El reinicio de la actividad ovárica se retarda por las menores concentraciones basales de LH, debido a una disminución en la frecuencia y amplitud de los pulsos. Los efectos del estrés sobre la reproducción animal pueden ser ampliados por los lectores en Góngora y Cardoso (2002).

## **1.5 Oogénesis y foliculogénesis**

Los procesos de oogénesis (formación de células germinales) y la foliculogénesis (formación de folículos), se inicia muy temprano en la vida fetal de la hembra bovina (120-140 días de gestación) y finaliza con la formación de un determinado número de folículos primordiales (FP) (Wandji et al., 1992; Hernandez-Medrano et al., 2012). Durante la oogénesis se forma “una reserva de células primordiales”, mediante un proceso que inicia con la migración de las células germinales primordiales (CGP), mediante movimientos ameboides desde la porción endodérmica del saco vitelino hasta la cresta genital (George y Wilson, 1994), allí proliferan como oogonias dentro de ciertas estructuras llamadas nidos o quistes ováricos



(Monniaux et al., 2014). Las oogonias crecen y se convierten en oocitos primarios los cuales inician la profase meiótica. La migración de las CGP ocurre entre los días 30-64 de la gestación (Russe y Sinowats, 1991) y se da como respuesta a señales quimiotácticas recibidas desde la cresta genital (Oktem y Oktay, 2008b).

La ruptura de los nidos ováricos permite la liberación de los FP que tienen un tamaño de 30  $\mu\text{m}$ , estos permanecen en arresto meiótico (profase I) y se caracterizan por estar conformados por un oocito rodeado de una capa de células somáticas (Monniaux et al., 2014).

La oogénesis requiere de tres fases, la primera es la proliferación de las oogonias que se divide activamente, una fase meiótica que permite la formación del oocito primario y una tercera fase de intensa degeneración de CGP. Los oocitos que sobreviven a la fase degenerativa quedan detenidos en el estado de diplotene de la primera división meiótica. Los oocitos en esta fase de desarrollo se denominan oocitos primarios y están rodeados por una capa plana de células de la granulosa (CG), dando lugar a la formación de FP (Monniaux et al., 1997).

Existe una estrecha relación entre las CGP y las células somáticas, de las cuales depende su viabilidad, así que los oocitos que no terminan rodeados por las CG se degeneran (Ohno y Smith, 1964). La comunicación e intercambio de nutrientes entre el oocito y las CG se lleva a cabo a través de uniones permeables (Gutiérrez et al., 2000). Un polipéptido producido por las CG llamado “inhibidor de la maduración del oocito” es el responsable entre otras sustancias de mantener el arresto meiótico (Tsafiriri et al., 1982). Esta inhibición no es específica de especie ya que el fluido folicular de la vaca inhibe la maduración de los oocitos de hámster y rata (Gwatkin y Anderson, 1976, Tsafiriri et al., 1977).

La tres fases de la oogénesis se superponen y presentan importantes diferencias cronológicas entre las especies estudiadas, además tres características importantes distinguen el proceso: i) la fase de proliferación de las CGP está estrictamente limitada a la vida fetal o neonatal; por lo tanto, durante la vida postnatal los folículos se desarrollan exclusivamente de la reserva formada, ii) no se conoce el significado biológico de la marcada pérdida de CGP, y iii) no existe una clara relación entre el número de FP y la tasa de ovulación con la duración de la vida reproductiva (Monniaux et al., 1997).

El crecimiento in vivo del oocito se da por la comunicación bidireccional con las CG que lo rodean. De esta forma, el oocito promueve la proliferación de las CG

(Otsuka et al., 2000; Vitt et al., 2000) y la diferenciación (Eppig, 2001) mientras las CG apoyan su crecimiento (Brower y Schultz, 1982) y contribuyen a mantener el arresto y el reinicio de la meiosis (Chesnel et al., 1994). Esta comunicación se da a través de las proyecciones transzonales que se extienden desde las CG, atraviesan la zona pelúcida y llegan hasta al oolema (Makita y Miyano, 2014). A través de estas proyecciones se da el intercambio de metabolitos, aminoácidos, pequeñas moléculas y nucleótidos (Anderson y Albertini, 1976; Brower y Schultz, 1982).

La foliculogénesis se define como el proceso en el cual los FP crecen y se diferencian en folículo antrales, posteriormente en folículos preovulatorios, los cuales maduran y ovulan después de la secreción de la fuente de LH (Silva et al., 2009).

Los FP empiezan su crecimiento y se convierten en folículos primarios, posteriormente en folículos secundarios, estos crecen y se convierten seguidamente en folículos antrales (se ha formado el antro folicular), en este estado son dependientes de las gonadotropinas las cuales favorecen el crecimiento continuo hasta el estado de folículo preovulatorio (Silva et al., 2009).

Los mecanismos responsables del crecimiento inicial de los FP aún no se conocen con exactitud. Se ha sugerido que comienza una vez que son formados, y de acuerdo con la posición de la red ovárica (Findlay et al., 1996), siguiendo un gradiente de intensidad de la periferia al centro del ovario, el cual puede estar asociado con la evolución y formación de la gónada durante la vida embrionaria (Mariana et al., 1991). El crecimiento y desarrollo de los FP hasta el estado ovulatorio se asocia con una marcada proliferación, reclutamiento y diferenciación de células somáticas, además de cambios en el tamaño y morfología del ovocito (Knight y Glister, 2001).

En el ovario fetal, la formación de los folículos está probablemente controlada por interacciones locales célula-célula (Driancourt y Thuel, 1998; Knight y Glister, 2001). En el humano y en la oveja, el oocito comienza su crecimiento cuando se forman 15 CG (Gougeon y Chainy, 1987). En el bovino este punto crítico está en 40 CG (Braw-Taly Yossefi, 1997). En terneras recién nacidas la transición de las CG a la forma cuboidal es seguida por cambios estructurales del oocito; sin embargo, el momento exacto en el cual comienza la fase de crecimiento es desconocido (Mhawi et al., 1991).

Las citoquinas, unas proteínas solubles de bajo peso molecular con propiedades inmunoreguladoras, juegan un papel esencial durante la foliculogénesis.

Recientemente más conocidas como factores de crecimiento (FC), actúan sobre el crecimiento, diferenciación y función celular. Las citoquinas incluyen las interleuquinas (ILs), los factores estimulantes de colonias (CSFs), los factores transformantes de crecimiento (TGFs), los factores de necrosis de tumor (TNFs) y hormonas peptídicas como la prolactina. Todas esas moléculas son producidas por diversos tipos de células (Field et al., 2014).

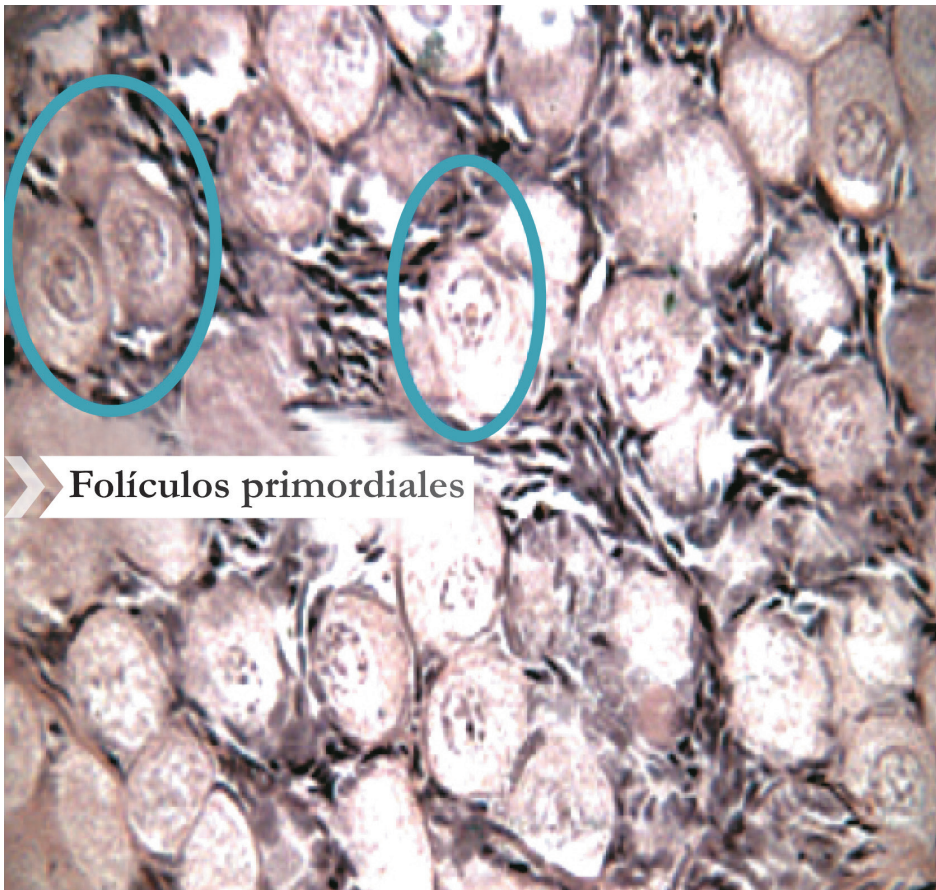
En los folículos preantrales o antrales pequeños la vascularización es escasa; por lo tanto, los mecanismos paracrinos pueden ser más importantes que los endocrinos, quizás esta es la causa más probable por la que los FC y otros relacionados estructuralmente como las citoquinas tengan una mayor importancia que las gonadotropinas. Las CG de los FP y folículos antrales pequeños de ovarios de fetos y neonatos expresan receptores para el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), factor de crecimiento epidermal (EGF) y factor de crecimiento similar a la insulina (IGF); sin embargo, las acciones paracrinas y autocrinas aún no se conocen (Wandji et al., 1992a, b). Los FC de origen endocrino solo tienen importancia durante el proceso de vascularización folicular (Monniaux et al., 1997).

Un área de reciente interés que viene siendo desarrollada gracias a los avances en la ultrasonografía y los marcadores hormonales, es el recuento de la población total de folículos antrales (PFA) mayores de 1 mm. Esta valoración, podría constituirse en el futuro, en una práctica común en evaluaciones clínicas o en la selección de animales para procedimientos biotecnológicos, dado que se podría predecir la respuesta a los tratamientos (Jaiswal et al., 2004; Rico et al., 2009). En estudios preliminares se encontró una amplia variación en la reserva de folículos primordiales en individuos de la misma especie (Monniaux et al., 2014). Hasta el momento la PFA por onda en el ganado *Bos indicus* fue mayor que para el *Bos taurus* (Carvallo et al., 2008).

La determinación de los niveles plasmáticos de la hormona antimülleriana (MAH por sus siglas en inglés), una glicoproteína que pertenece a la familia del TGF- $\beta$  y que se expresa únicamente en las células de la granulosa del ovario, ha surgido como un marcador de la función ovárica (Viser et al., 2006) y un predictor de la PFA. En un reciente estudio en novillas Nelore y Holstein, la PFA se correlacionó positivamente con los niveles de MAH. Adicionalmente las novillas Nelore tuvieron mayores concentraciones de MAH y PFA que las Holstein (Batista et al., 2014).

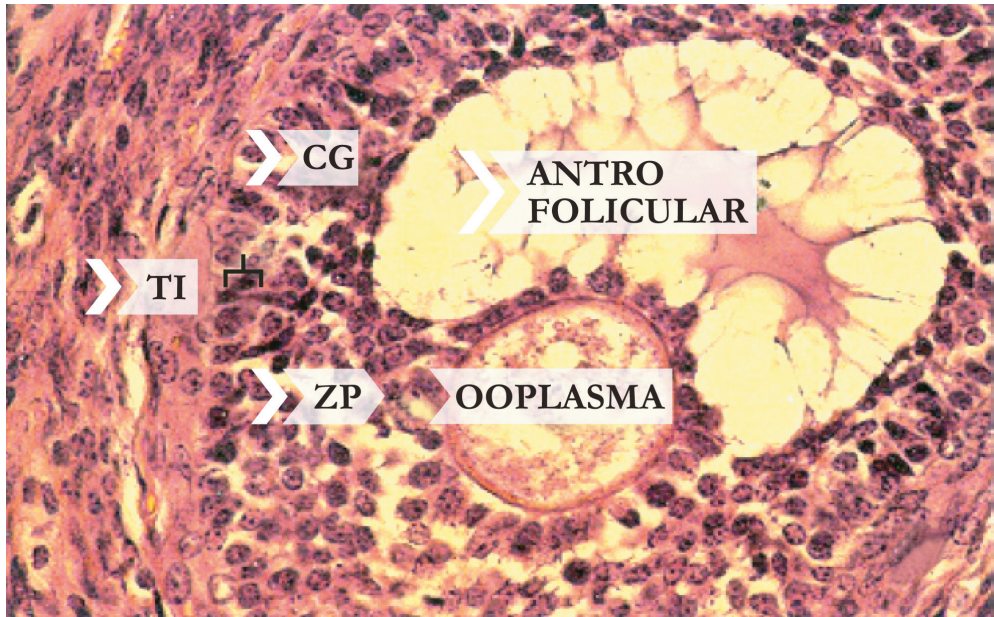
## 1.6 Desarrollo folicular

El ovario es el sitio en donde se desarrollan y maduran los gametos de la vaca, en la corteza se localizan todos los oocitos en los diferentes estado de desarrollo, rodeados de células somáticas conformando así los folículos, (figuras 3 y 4). En la parte interna del ovario se encuentra la médula, que está conformada por tejido conectivo y allí se localizan los vasos sanguíneos que provienen de la circulación general (Silva et al., 2009).



**Figura 3.** Corte histológico de la corteza del ovario de la vaca, obsérvese la cantidad de folículos primordiales en diferentes estado de desarrollo.





**Figura 4.** Folículo secundario obsérvese el oocito rodeado de la teca interna (TI), varias capas de células de la granulosa (CG) y de la zona pelúcida (ZP). Además la formación del antro folicular.

Los mecanismos responsables del crecimiento inicial de los folículos primordiales no se conocen, en este periodo, las gonadotropinas no se requieren, por lo tanto, son los reguladores locales del ovario los que están directamente implicados. Se ha sugerido que su crecimiento comienza en el orden en que son formados y según su asociación con la rete ovárica (Findlay et al., 1996). El crecimiento folicular involucra el paso de un FP que ha estado en arresto meiótico a una fase de crecimiento, caracterizada por tres eventos principales: cambio de forma de las células de la granulosa (CG) de escamosa a cuboidal, proliferación de las mismas y alargamiento del oocito (Silva et al., 2009).

El desarrollo folicular involucra dos fases, la primera conocida como desarrollo folicular basal la cual está principalmente bajo el control de los FC que tiene un origen paracrino. Durante esta fase la FSH puede ejercer un efecto mitogénico indirecto sobre las CG por un aumento en la expresión de los FC o de sus receptores. La segunda fase se conoce como desarrollo folicular terminal y depende estrictamente de las gonadotropinas, el crecimiento es rápido y ocurre un agrandamiento del antro folicular debido a importantes cambios en la diferenciación

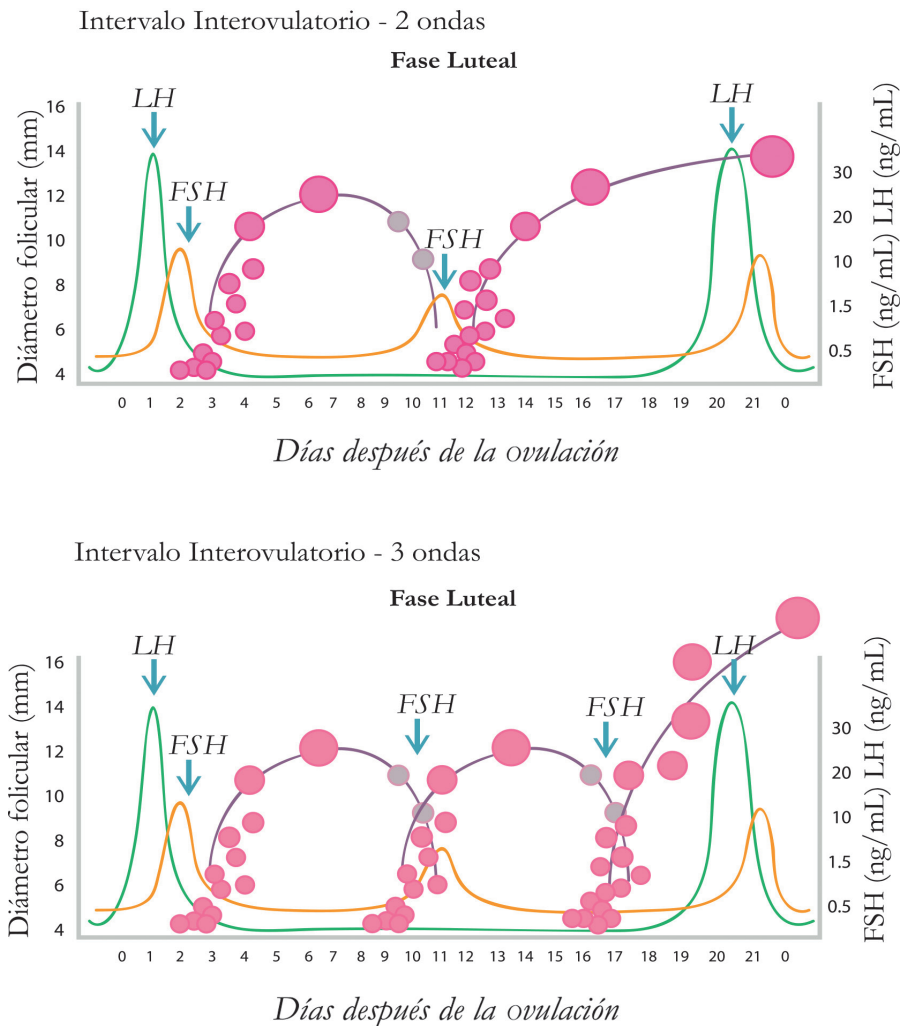
de las células foliculares, el folículo preovulatorio adquiere alta capacidad esteroideogénica y produce altas concentraciones de estradiol (E2); sin embargo, la capacidad del folículo para ovular solo se adquiere durante las últimas horas del desarrollo folicular (Monniaux, 1997).

El crecimiento folicular terminal sigue un patrón de “ondas de crecimiento folicular” el cual fue descubierto con la aparición del ultrasonido. En los rumiantes las ondas foliculares se presentan antes de la pubertad (Hopper et al., 1993), en la fase luteal del CE y durante los primeros 2 trimestres de la preñez (Ginther et al., 1989; 1996).

En el bovino se han identificado de dos a cuatro ondas de crecimiento folicular (Ginther et al., 1989) y más del 95% de los CE tienen entre 2-3 ondas de crecimiento (Adams, 1999). Aunque no existe acuerdo sobre la preponderancia del tipo de onda, varios estudios señalan un predominio del patrón de 2 ondas (Bleach et al., 2004; Burns et al., 2005), mientras otros han encontrado una mayor preponderancia del tipo de 3 ondas (Nosseir, 2003; Celik et al., 2005). Cabe resaltar que los dos ovarios funcionan como una sola unidad (Adams et al., 2008), aunque se ha observado una mayor actividad folicular en el ovario derecho (Casida 1935; Rajakoski, 1960).

Dentro de cada onda se suceden las fases de reclutamiento, selección y dominancia, al inicio de cada onda un número de folículos inicia su crecimiento, uno de ellos alcanza un crecimiento mayor y se selecciona como FD que será el responsable de la atresia del resto de folículos. La primera onda emerge el día de la ovulación (día 0), la segunda el día 11 o 12 (de dos ondas) y en el caso de presentar tres ondas, la segunda se da en el día 8 o 9 y la tercera alrededor del día 16 del ciclo. El FD de la última onda es el folículo ovulatorio y la duración del ciclo estral dependerá del número de ondas (Ginther et al., 1996). En síntesis existirán animales con CE cortos (18-21 días) y otros con CE largos (22- 24 días). (Figura 5.)

Un mecanismo importante del desarrollo folicular es “la desviación folicular”, que consiste en la selección de un solo folículo dentro de un grupo que han tenido una fase de crecimiento común después de la emergencia de una onda, pero luego ocurre un cambio entre las tasas de crecimiento entre el FD y los subordinados (Fortune et al., 2001; Ginther et al., 2001).



**Figura 5.** Esquema representativo de la dinámica folicular y niveles de LH y FSH en vacas con 2 y 3 ondas de desarrollo folicular (adaptado de Adams et al., 2008).

En algunas razas cebuínas como la Nelore, la desviación folicular ocurre a los 2.5 días después de la ovulación cuando el FD alcanza 2.6 mm de diámetro y el FD alcanzó la capacidad ovulatoria a los 7 mm (Gimenes et al., 2008). En ganado Holstein la desviación folicular se presentó a los 2.8 días después de la emergencia de la onda folicular, el FD alcanzó 8.5 mm y el folículo subordinado presentó 7.2 mm (Ginther et al., 1996).

El FD controla el desarrollo de los otros folículos a través de hormonas como el estradiol, la inhibina, la activina, la folistatina y FC que actúan en forma local o sistémica (Lucy et al., 1992). Se ha sugerido que el mecanismo de selección y atresia folicular es mediado vía apoptosis (muerte celular programada) (Yoshimura, 1997). Mediante estudios de ultrasonido en tiempo real, se han observado los cambios en el diámetro y la densidad vascular en la pared del FD, después de alcanzar los 10 mm, la densidad vascular del FD fue mayor que la de los folículos subordinados y continuó en aumento a medida que se acercaba la ovulación. Los resultados de estos estudios sugieren que un suministro sanguíneo apropiado a los folículos es esencial para establecer la dominancia folicular (Acosta, 2007).

Un folículo primordial tarda entre 60-100 días para convertirse en el FD, por tanto, lo que ocurre en la vaca en los dos últimos meses es esencial para predecir con exactitud los resultados de un programa para mejorar la eficiencia reproductiva. La lactancia y el balance energético afectan el desarrollo folicular, lo que predispone a la presentación de quistes foliculares, baja fertilidad y una pobre respuesta a los programas de sincronización (Lucy et al., 1992).

Es de interés anotar que el desarrollo folicular no se afecta por la presencia ipsi o contralateral del CL, a pesar que en el bovino un 70% de las ovulaciones ocurren en el ovario derecho (Punwantara et al., 1992).

## **1.7 Comportamiento sexual durante el celo**

La duración de la conducta de celo puede ser breve, de 3 horas o prolongada hasta 28 horas. En general el promedio es 12 a 16 horas, la duración es el intervalo entre la primera monta y la última monta observada, la ovulación ocurre aproximadamente 30 horas después de iniciado el estro. El signo más notorio del celo es la aceptación o la inmovilidad de la hembra al ser montada por el macho o por sus compañeras de grupo, aunque no es el único criterio, ya que otros comportamientos pueden ser exhibidos como topeteos, intentos de monta, montas homosexuales, micción frecuente, inquietud combinada con bramidos y presencia de moco cervical (Baruselli et al., 2007).

La determinación del momento exacto del inicio del celo es un punto crítico, porque el estado de inmovilidad de la hembra es muy breve (3-4 segundos) para que sea detectado con facilidad por observadores experimentados.



Existe una larga variación individual en la duración del celo, lo que complica la detección del mismo. En novillas Sanmartineras la duración del celo mediante observación fue de  $14.1 \pm 0.8$  horas, mientras en novillas Brahman fue de  $9.39 \pm 0.66$  horas (Góngora y Hernández, 2006).

Durante las últimas décadas se ha observado una reducción en la duración del celo, especialmente en el ganado Holstein de alta producción, lo que hace más difícil la identificación de las vacas (Chanvallon et al., 2014). En la década de los 80 la duración era de 18-20 horas, mientras a partir del 2000 se empezó a observar una reducción de 4-8 horas (Kerbrat et al., 2004; Roelofs et al., 2005). Se especula que la menor duración del celo en estas vacas, se debe a una disminución en los niveles de E2, por el aumento del metabolismo de ese esteroide (Witbank et al., 2006). Adicional a esto, se planteó que había una reducción en la fertilidad de las vacas Holstein de alta producción, como consecuencia de la excesiva selección genética hacia la producción de leche (Dobson et al., 2007).

Se conoce que la expresión del estro está influenciada por múltiples factores entre ellos relacionados con la vaca, la producción de leche, las cojeras, la jerarquía, las condiciones ambientales, la nutrición, el parto, la temperatura y humedad entre otros (Diskin y Sreenan, 2000; Roelofs et al., 2005; Roelofs et al., 2010).

Uno de los factores que más influye en la reducción de la duración e intensidad del estro es el estrés por calor (EC) lo que dificulta la detección de los animales en celo. Con base en esta observación, se ha propuesto que en los días de más altas temperaturas ambientales, se inseminen las vacas al inicio del celo, lo que mejora las tasas de concepción (Badinga et al., 1985).

En ganado Holstein se reporta una reducción en la duración del estro (10.2 horas en invierno frente a 5.3 horas en verano; Arthur y Rahim, 1984). Una situación similar se observó en ganado Brahman en el que la diferencia fue de 6 horas entre las dos épocas (Plasse et al., 1970).

El comportamiento del estro es menos intenso en las vacas lactantes comparado con las no lactantes y las novillas (Thatcher, 1996), hecho que fue atribuido a las menores concentraciones de E2 en el proestro (de la Sota et al., 1993).

Los anteriores aspectos ponen en evidencia los efectos que podría ocasionar en el futuro el calentamiento global sobre la fisiología reproductiva de la vaca, situación que amerita el desarrollo de estrategias para disminuir su impacto (ver Góngora y Hernández, 2010).

Lo anterior ha hecho que sea difícil el manejo de los programas de inseminación artificial. La falla en la “detección del celo” se considera el mayor problema de la industria ganadera moderna, lo que ha permitido el desarrollo de diferentes tipos de ayuda para su detección, entre ellos, telemetría (Yoshioka et al., 2010), perros entrenados (Fischer-Tenhagen et al., 2011), uso de rayos infrarrojos (Talukder et al., 2014) entre otros. La anterior circunstancia ha favorecido el desarrollo de los protocolos de inseminación artificial a tiempo fijo, mediante el manejo hormonal del celo y la ovulación.

## **1.8 Ovulación**

La ovulación en sentido etimológico estricto, denota la liberación del óvulo, como resultado de una serie de cambios en varios de los compartimentos del folículo, inducidos por la fuente de LH (Tsafiri y Dekel, 1994). (Figura 6.)

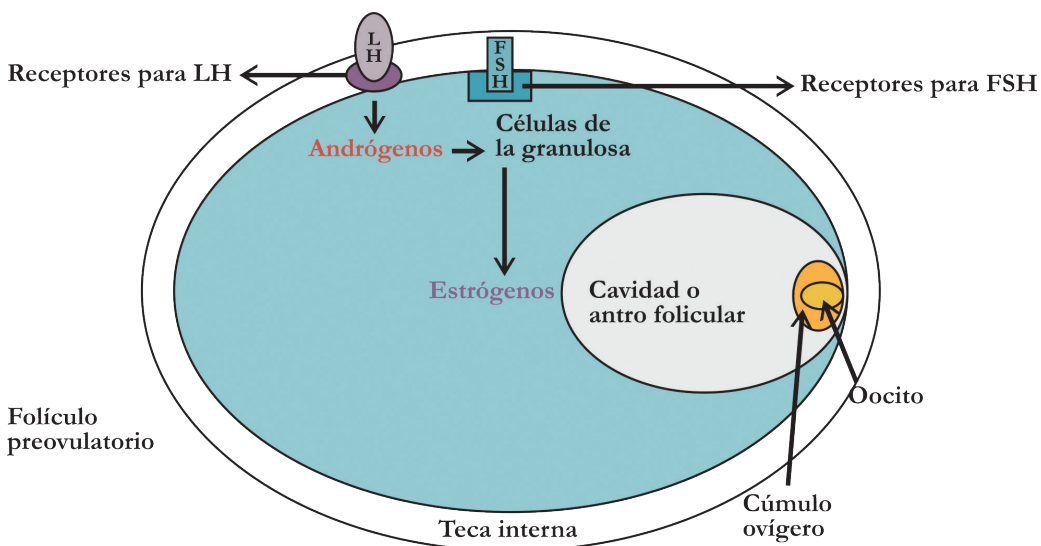
Se ha planteado que la ovulación ocurre como respuesta a un proceso inflamatorio (Espey, 1980), dado el daño que se observa en los tejidos durante el proceso, allí se han identificado sustancias mediadoras del sistema inmune y de la respuesta inflamatoria, que contribuyen a mantener la homeostasis del tejido ovárico (Richards et al., 2008; Sheldon et al., 2014; Field et al., 2014).

La maduración del oocito, como otros procesos de la ovulación, es regulada por las gonadotropinas hipofisarias. Los eventos celulares en la ovulación incluyen adenosin monofosfato cíclico (cAMP), esteroides, prostaglandinas (PGs), activador del plasminógeno (PA), leucotrienos, bradiquinina e histamina y el sistema renina-angiotensina (SRA) que regula principalmente la presión sanguínea sistémica y la homeostasis de fluidos (Yoshimura, 1997). Los componentes del SRA ovárico son regulados por estimulación endógena o exógena de gonadotropinas (Yoshimura, 1997).

Se demostró que la P4 induce distensión de los folículos de cerdas, mientras la FSH y los estrógenos no. Por otro lado, el efecto de la LH sobre el desarrollo folicular disminuyó por acción del cAMP y se previno por un inhibidor de la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide dehidrogenasa. A su vez esta inhibición pudo revertirse con el suministro de P4 exógena.

En igual sentido, la administración de aminoglutetimida y cianocetona, bloquean el ciclo sintético de la P4 por inhibición de la ruptura folicular. La hipofsectomía de ratas el día del estro bloqueó la ruptura folicular; sin embargo, esta

fue revertida por 3 inyecciones consecutivas de P4. Los anteriores estudios demuestran que los esteroides juegan un papel esencial en la ovulación y más probablemente la P4 está involucrada en la ruptura folicular (Tsafiri y Dekel, 1994).



**Figura 6.** Acción de la LH sobre el folículo preovulatorio. La LH estimula las células tecales, estas producen andrógenos, principalmente Androstenediona, las cuales son tomadas por las células de la granulosa, y por acción de la FSH convierten los Andrógenos en E, especialmente 17- $\beta$  estradiol.

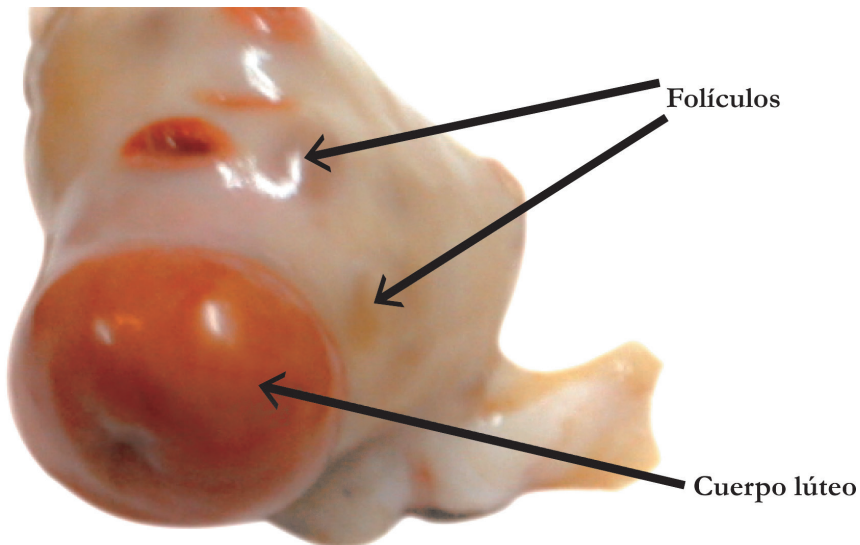
Los cambios estructurales más importantes que permiten la ovulación, se relacionan con el tejido conectivo de la túnica albugínea y de la teca externa. A medida que se acerca la ovulación hay disolución de la matriz extra celular (MEC) y disociación del colágeno de la teca, los vasos sanguíneos invaden el espacio del antro folicular y se desarrolla una extensa red vascular debido a la producción de factores angiogénicos (Tsafiri y Dekel, 1994). La degradación de la MEC ocurre en diferentes momentos después de la liberación de la fuente de LH, lo que sugiere que existen diferentes mecanismos y enzimas envueltas en este proceso, además la MEC del CL se sintetiza nuevamente durante el desarrollo luteal (Irving-Rodgers et al., 2006). El proceso de angiogénesis (formación de vasos sanguíneos) hace parte de la luteinización y sus mecanismos no han sido completamente resueltos.

El factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) es uno de los más potentes péptidos angiogénicos. Durante la luteinización, ocurre una significativa hipertrofia e hiperplasia de las células de la teca, las cuales migran dentro de lo que fuera la cavidad folicular y se dispersan entre las células de la granulosa luteinizadas, las cuales acumulan retículo endoplásmico liso, las mitocondrias se hacen redondeadas y acumulan gránulos de glicógeno (Niswender et al., 1994).

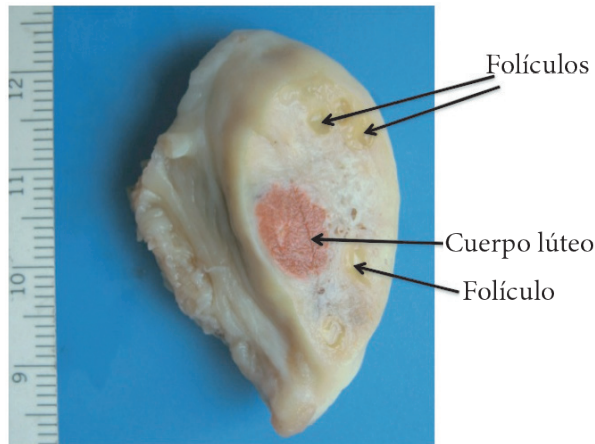
Se estableció que el proceso de luteinización ocurre bajo un ambiente hipóxico que promueve la síntesis de P4 a través de StAR y la expresión 3b-HSD durante la fase inicial de formación del CL (Yoshioka et al., 2014).

## 1.9 Formación y función del cuerpo lúteo

El cuerpo luteo (CL) es un glándula endocrina temporal, necesaria para el mantenimiento de la preñez en los mamíferos (Niswender et al., 1994). Es una de las estructuras con mayor desarrollo vascular (O'Shea et al., 1989). (Figuras 7 y 8). El crecimiento del CL está asociado con un notable incremento del flujo vascular en el que intervienen principalmente los factores de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGFs), además de otros reguladores locales entre ellos los factores de crecimiento asociados a la insulina (IGF-I y IGF-II) (Webb et al., 2002).

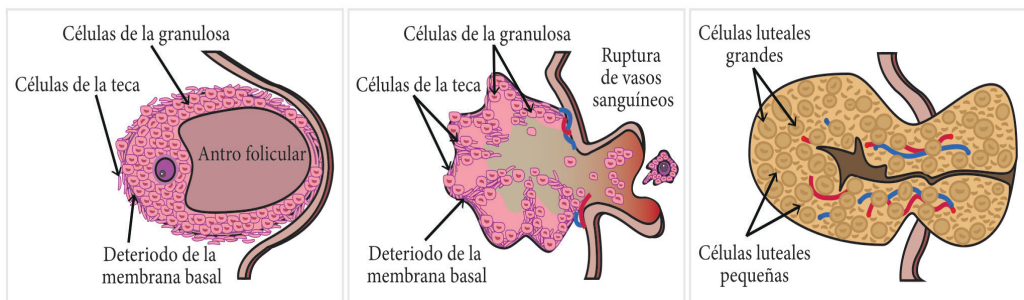


**Figura 7.** Ovario de la vaca. Obsérvese la presencia de un CL (tipo corona) y varios folículos sobre distintos sitios de la superficie del ovario.



**Figura 8.** Vista de la cara interna del ovario de una vaca Cebú gestante, donde se observan folículos y un cuerpo lúteo.

La mayor parte del parénquima del CL está constituido por células luteales y aproximadamente un 20 % lo conforman elementos de soporte como células endoteliales, pericitos, macrófagos, células musculares y fibroblastos. Se han identificado dos tipos de células luteales: grandes y pequeñas, las cuales difieren en su morfología, origen y funciones bioquímicas. Las células luteales grandes (CLG) provienen de la granulosa y producen más del 80% de la P4 durante la fase luteal del CE, mientras que las células luteales pequeñas (CLP) se originan de la teca interna y producen menores cantidades de P4. (Fields et al., 1996). (Figura 9).



**Figura 9.** Esquema de un folículo ovulatorio, a partir del cual se forma el cuerpo lúteo. Después de la ovulación, a partir de las células de la granulosa y de la teca interna, por acción de la LH, se forman las células luteales grandes y las células luteales pequeñas del CL, respectivamente.

Se pensó que el mayor tamaño del CL guardaba relación con los niveles sanguíneos de P4; sin embargo, se demostró que esto es cierto hasta el día 8 del CE, mas no después (Mann, 2009).

Durante el CE, el CL presenta dos poblaciones de gránulos los cuales contienen oxitocina y neurofisiina, durante la preñez, los primeros se reemplazan por un contenido hasta el momento desconocido (Fields et al., 1996).

El CL secreta 14 proteínas con pesos moleculares de 20-70 kilodaltons (Kd) y puntos isoeléctricos de 5.5 a 8.0. Siete de estas se observaron únicamente el día 3 del ciclo, de las cuales 3 se identificaron como isoformas de apolipoproteína E; las otras 7 proteínas se encontraron el día 7 y se observaron por el resto del CE y la preñez. A pesar de que no se conoce con exactitud la función de estas proteínas, se cree que tienen importancia en los procesos fisiológicos del CL y mantenimiento de la preñez (Fields et al., 1996).

La función principal del CL es la secreción de P4, la cual prepara el endometrio para la implantación y mantiene la preñez temprana. Si la preñez no ocurre, el CL regresa para reiniciar los eventos endocrinológicos del siguiente ciclo. Su función la regulan la adenohipófisis, el útero, el ovario y el conceptus, mediante un balance entre estímulos luteolíticos y luteotrópicos. La LH es una hormona esencialmente luteotrópica (Garverick y Smith 1993).

Se cree que los mecanismos de comunicación intercelular en el CL son importantes para mantener su función, las uniones Gap (Estructuras vacías de  $\approx 3\text{nm}$  que aparecen en la unión de las membranas celulares) y varias conexinas se han identificado en los folículos, el CL y en los vasos sanguíneos ováricos. Las uniones Gap permiten la intercomunicación de varias células y probablemente están involucradas en la producción de hormonas esteroides, señales de transducción y lúteolisis (Grazul-Bilska et al., 1997).

La vida media del CL no siempre es constante ya que una regresión prematura puede ocurrir durante la pubertad (González-Padilla.,1975) y durante el posparto (Zollers et al., 1991) posiblemente debido a una liberación repentina de PGF2a.

## **1.10 Regresión del cuerpo lúteo**

La exposición del útero a la P4 durante la fase luteal temprana y media es esencial para iniciar la producción de PG y la lúteolisis. La P4 incrementa el almacenamiento de fosfolípidos en las células endometriales, lo que favorece la actividad de la prostaglandina sintasa, la cual es necesaria para la conversión de ácido araquidónico (AA) a PGF (Bazer et al., 1997).

Existen dudas acerca del mecanismo que dispara la luteolisis, un modelo sugiere que la oxitocina (OT) de la neurohipófisis que se libera de manera pulsátil sería la responsable, ya que al actuar sobre el útero induciría la liberación de bajos niveles PGF2a. La OT luteal tendría dos funciones principales, por un lado, estimularía una mayor liberación de PGF2a y, por el otro, los altos niveles sanguíneos provocarían un estado refractario del útero a la OT (Silvia et al., 1991).

Para que ocurra una luteolisis completa, el CL debe estar expuesto a aproximadamente 5 pulsos de secreción de PGF2a, por un periodo de 25 horas, la PGF2a se une a sus receptores en las células luteales e inicia una serie de eventos intracelulares que terminan la producción de P4 e inician la muerte celular. Los efectos luteolíticos de la PGF2a, se han atribuido a: disminución en el flujo sanguíneo, reducción en los receptores de LH, falta de unión de receptores de LH de adenilciclase, activación de la proteína quinasa C, afluencia de altos niveles de calcio y/o activación de una cascada citotóxica (Bazer et al., 1997).

La PGF2a no es el único metabolito que intervienen en la luteolisis, otros productos del ciclo de la lipo-oxigenasa del AA como los leucotrienos B4 y C4 cobran importancia en la regresión natural del CL (Hansel y Blair 1996; Blair et al., 1997).

El óxido nítrico (NO) una molécula polifuncional que interviene en diferentes eventos reproductivos en la hembra y en el macho, se ha considerado la señal fisiológica que dispara la cascada luteolítica, ya que es un potente vasodilatador con capacidad de regular el flujo sanguíneo y la producción de P4 (Shirasuna, 2010). El incremento agudo en el flujo sanguíneo periférico del CL sería la principal señal fisiológica que permite la acción del NO en respuesta a la PGF2a (Shirasuna et al., 2008). Se cree además que la Endotelina-1 un péptido vasoconstrictor, actuando en forma sinérgica con la PGf2a jugarían un papel importante en la regresión natural o inducida del CL (Shirasuna et al, 2006). En la regresión natural del CL también intervienen el sistema inmune mediante ciertas citoquinas, las cuales tendrían un marcado efecto sobre la función de las células luteales (Penny, 2000; Walusimbi y Pate, 2013).



## **Bibliografía**

Acosta TJ. Studies of follicular vascularity associated with follicle selection and ovulation in cattle. *J Reprod Dev.* 2007; 53, 1:39-44.

Adams GP. Comparative patterns of follicle development and selection in ruminants. *J Reprod Fertil* 1999;(Suppl54):17-32.

Adams GP, Jaiswal R, Singh J, Malhi P. Progress in understanding ovarian follicular dynamics in cattle. *Theriogenology* 2008; 69: 72-80.

Anderson E, Albertini DF. Gap junctions between the oocyte and companion follicle cells in the mammalian ovary. *J Cell Biol* 1976; 71:680-686.

Arthur GH, Rahim ATA Temporal features of oestrus in Saudi Arabian imported cattle. 10th International Congress on Animal Reproduction and Artificial insemination, Urbana, Illinois, USA 3, 304 1984.

Badinga L, Collier RJ, Thatcher WW, Wilcox CJ. Effects of climatic and management factors on conception rate of dairy cattle in subtropical environmental. *J Dairy Sci* 1985; 68:78-85.

Badinga L, Thatcher WW, Wilcox CJ, Morris G, Entwistle K, Wolfenson D. Effect of season on follicular dynamics and plasma concentrations of estradiol 17-beta, progesterone and luteinizing hormone in lactating holstein cows. *Theriogenology* 1994; 42: 1263-1274.

Baruselli PS, Gimenes LU, de Sousa JN. Fisiologia reproductiva de fêmeas taurinas e zebuínas. *Rev Bras Reprod Anim, Belo Horizonte.* 2007; 31, 2:205-211.

Bazer FW, Spencer TE. Interferon tau: A novel pregnancy recognition signal. *Am J Reprod Immunol.* 1997;37, (6):412-420.

Blair RM, Saatman R, Liou SS, Fortune JE, Hansel W. Roles of leukotrienes in bovine corpus luteum regression: An in vivo microdialysis study. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1997; 216 (1) :72-80.

Bleach ECL, Glencross RG, Knight PG. Association between ovarian follicle development and pregnancy rates in dairy cows undergoing spontaneous oestrous cycles. *Reproduction* 2004;127: 621-9.



Brailoiu GC, Dun SL, Ohsawa M, Yin D, Yang J, Chang JK, Brailoiu E, Dun NJ. KiSS-1 expression and metastin-like immunoreactivity in the rat brain. *J Comp Neurol* 2001; 481:314- 329.

Brower PT, Schultz RM. Intercellular communication between granulosa cells and mouse oocytes: existence and possible nutritional role during oocyte growth. *Dev Biol* 1982;90:144–53.

Burns DS, Krassel FJ, Ireland JLH, Knight PG, Ireland JJ. Number of antral follicles during follicular waves in cattle: evidence for high variation among animals, very high repeatability in individuals, and an inverse association with serum follicle-stimulating hormone concentrations. *Biol Reprod* 2005;73:54–62.

Cardoso J, Díaz F, Hernández A. 1994. Estrous cycle characteristics and blood progesterone levels in holstein heifers under altitude and tropical conditions in Colombia. *Tropicultura*. 1994; 12:148.

Casida LE, Chapman AB, Rupel IW. Ovarian development in calves. *J Agric Res* 1935;50:953-960. Celik HA, Aydm I, Sendag S, Dinc DA. Number of follicular waves and their time effect on pregnancy rate in the cow. *Reprod Dom Anim* 2005;40:87–92.

Chanvallon A, Coyral-Castel S, Gatien J, Lamy JM, Ribaud D, Allain C, et al. Comparison of three devices for the automated detection of estrus in dairy cows. *Theriogenology* 2014; 82 734–741.

Chesnel F, Wigglesworth K, Eppig JJ. Acquisition of meiotic competence by denuded mouse oocytes: participation of somatic- cell product(s) and cAMP. *Dev Biol* 1994;161:285–295.

De Bond JA P, Smith JT. Kisspeptin and energy balance in reproduction. *Reproduction* 2014; 147 R53-R63.

De la Sota RL, Lucy MC, Staples CR, Thatcher WW. Effects of recombinant bovine somatotrophin (sometribove) on ovarian function in lactating and nonlactating dairy cows. *J Dairy Sci*. 1993; 76: 1002-1013.

Diskin MG, Sreenan JM. Expression and detection of oestrus in cattle. *Reprod Nutr Dev* 2000;40:481–491.

Dobson H, Smith RF. What is stress, and how does it affect reproduction?. *Anim Reprod Sci.* 2000; 60-61: 743-752.

Dobson H, Smith RF, Royal MD, Knight CH, Sheldon IM. The Highproducing Dairy Cow and its Reproductive Performance. *Reprod Dom Anim* 2007; 42 (Suppl.2), 17–23.

Eppig JJ. Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals. *Reproduction* 2001;122:829–838.

Espey LL. Ovulation as an inflammatory reaction– a hypothesis. *Biol Reprod* 1980; 22: 73–106.

Etim NN, Oguike MA. Environmental and Management Stressors: Implications for Reproductive and Productive Performances of Farm Animals in the Tropics. *J Agric Sustain.* 2014; 5, 2:153-170.

Fields MJ, Nidkum FM, Simmen RCM, Bui WC, Rollyson KO, Kowalski AA. Bovine luteal secretory proteins of the oestrus cycle and pregnancy. *Reprod Dom Anim.* 1996; 31:407-425.

Field SL, Dasgupta T, Cummings M, Orsi NM. Cytokines in Ovarian Folliculogenesis, Oocyte Maturation and Luteinisation. *Mol Reprod Dev* 2014; 81:284–314.

Findlay JK, Drummond AE, Fry RC. Intraovarian regulation of follicular development and ovulation. *Anim Reprod Sci.* 1996; 42:321-331.

Fischer-Tenhagen C, Wetterholm L, Tenhagen BA, Heuwieser W. Training dogs on a scent platform for oestrus detection in cows. *Appl Anim Behav Sci.* 2011; 131: 63–70.

Fortune JE, Rivera GM, Evans ACO, Turzillo AM. Differentiation of dominant versus subordinate follicles in cattle. *Biol Reprod* 2001;65:648– 654.

Galina CS, Arthur GH. Review of cattle reproduction in the tropics. Part 4. Oestrus cycles. *Anim Breed Abst.* 1990; 58 (8):697-7078.

Garverick HA, Smith MF. Female reproductive physiology and endocrinology of cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Prac.* 1993; 9 (2):223-24.

Gilad E, Meidan R, Berman A, Graber Y, Wolfenson D. Effect of heat stress on tonic and GnRH-induced gonadotrophin secretion in relation to concentration of oestradiol in plasma of cyclic cows. *J. Reprod Fertil* 1993;99(2): 315-321.

Gimenes LU, Sá Filho MF, Carvalho NAT, Torres-Júnior JRS, Souza AH, Madureira EH, Trinca LA, Sartorelli ES, Barros CM, Carvalho JBP, Mapletoft RJ, Baruselli PS. Follicle deviation and ovulatory capacity in *Bos indicus* heifers. *Theriogenology* 2008; 69: 852-858.

OJ, Kastelic JP, Knopf L. Ovarian follicular dynamics in heifers during early pregnancy. *Biol Reprod.* 1989; 247-254.

Ginther OJ, Wiltbank MC, Fricke PM, Gibbons JR, Kot K. Selection of the dominant follicle in cattle. *Biol Reprod* 1996;55:1187-94.

Ginther OJ, Kot K, Kulick LJ, Martín S, Wiltbank C. Relationship between FSH and ovarian follicular waves during the last six months of pregnancy in cattle. *J Reprod Fertil.* 1996; 108 (2): 271-279.

Ginther OJ, Beg MA, Bergfelt DR, Donadeu FX, Kot K. Follicle selection in monovular species. *Biol Reprod* 2001;65:638-647.

Góngora A, Cardoso J. Mecanismos del estrés y efectos sobre la reproducción animal. *Rev Med Vet y Zoot* 2002; 49 (2):65-70.

Góngora A, Hernández A. Comportamiento sexual, duración del estro y del ciclo estral en novillas criollas Sanmartineras y Brahman en el Piedemonte Llanero Colombiano. *Livest Res Rur Dev.* 2006; 18:1.

Góngora A, Hernández A. La Reproducción de la vaca se afecta por las altas temperaturas ambientales. 2010; *Rev UDCA Act. & Div. Cient.* 13 (2): 141-151.

González-Padilla E, Niswender GD, Willbank JN. Puberty in beef heifers: Effect of injections of progesterone and estradiol-17b on serum LH, FSH and ovarian activity *J Anim Sci.* 1975; 40: 1105-1109.

Grazul-Bilska A, Reynolds LP, Redmer DA. Gap Junctions in the ovaries. *Biol Reprod.* 1997; 57:947-957.

Hansel W, Blair RM. The role of lipoxygenase products of arachidonic acid metabolism in bovine corpus luteu function. *Reprod Dom Anim.* 1996; 31: 427-429.

Hayashi M, McGee EA, Min G, Klein C, Rose UM, van Duin M, et al. Recombinant growth differentiation factor-9 (GDF-9) enhances growth and differentiation of cultured early ovarian follicles. *Endocrinology* 1999;140:1238–1244.

Henao D, Carrillo LM, Olivera-Angel M. Comportamiento durante el calor y dinámica folicular interestral en vacas BON (Blanco Orejinegro). *Rev Col Cienc Pec* 2004; 17:39-44.

Hernandez-Medrano JH, Campbell BK, Webb R. Nutritional Influences on Folliculogenesis *Reprod Dom Anim* 2012; 47 (Suppl. 4), 274–282.

Hernández A, Prieto E. Pubertad. En: Reproducción en la vaca. Fisiología y aplicaciones. Ed A Hernández. Editorial de la Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, 2008, pp 18-41.

Hopper HW, Silcox RW, Byerley D.J, Kiser, TE. Follicular development in prepubertal heifers. *Anim Reprod Sci.* 1993; 31: 7–12.

Irving-Rodgers HF, Catanzariti KD, Aspden WJ, D'occhio MJ, Rodgers RJ. Remodeling of Extracellular Matrix at Ovulation of the Bovine Ovarian Follicle. *Mol Reprod Dev* 2006; 73:1292-1302.

Jaiswal RS, Singh J, Adams GP. Developmental pattern of small antral follicles in the bovine ovary. *Biol Reprod* 2004; 71: 1244-1251.

Kerbrat S, Disenhaus C. A proposition for an updated behavioural characterisation of the oestrus period in dairy cows. *Appl Anim Behav Sci* 2004;87:223–238.

Lamothe-Zabaleta C, Fredriksson G, Madej. A. Reproductive performance of zebu cattle in Mexico. 2. Season a influence on the levels of progesterone, estradiol-17 $\beta$ , cortisol and LH during the estrous cycle. *Theriogenology*, 1991; 36,6 :897-912.

Lucy MC, Savio JD, Badinga L, De la Sota RL, Thatcher WW. Factors that affect ovarian follicular dynamics in cattle. *J Anim Sci.* 1992; 70:3615-3626.

Mann GE. Corpus luteum size and plasma progesterone concentration in cows. *Anim Reprod Sci.* 2009; 115:296-299.

Mihm M, Diskin MG, Roche JF. Regulation of follicle wave growth in cattle. *Reprod Dom Anim* 1996; 31: 531–538.

Niswender GD, Juengel JL, McGuire WJ, Belfiore CJ, Wiltbank MC. Luteal function: The estrous cycle and early pregnancy. *Biol Reprod.* 1994;50: 239-247.

Makita M, Miyano T. Steroid hormones promote bovine oocyte growth and connection with granulosa cells. *Theriogenology* 2014; 82: 605–612.

Moberg GP. Influence of stress on reproduction: Measure of well'being in: *Animal Stress*, de. Gary. P. Moberg. American Physiological Society. Bethesda Maryland 1985.

Monniaux D, Huet C, Besnard N, Clément F, Bose M, Pisselet C, Monget P, Mariana JC.

Follicular growth and ovarian dynamic in mammals. *J Reprod Fertil Suppl* 1997; 51: 3-23.

Monniaux D, Clément F, Dalbiès-Tran R, Estienne A, Fabre S, Mansanet C and Monget P.

The Ovarian Reserve of Primordial Follicles and the Dynamic Reserve of Antral Growing Follicles: What is the Link? DOI:10.1095/biolreprod. 113.11707.

Noseir WMB. Ovarian follicular activity and hormonal profile during estrous cycle in cows: the development of 2 versus 3 waves. *Reprod Biol Endo* 2003;1:50.

Ojeda SR, Ma YJ, Rage F. The transforming growth factor alpha gene family is involved in the neuroendocrine control of mammalian puberty. *Mol Psych.* 1997; 2: 355-358.

Orihuela A. Some factors affecting the behavioural manifestation of oestrus in cattle: a review. *Appl Anim Behav Sci.* 2000; 70:1-16.

Oktem O, Oktay K. Stem cells: a perspective on oocytes. *Ann N Y Acad Sci* 2008b; 1127: 20–26.

- O'Shea JD, Rodgers RJ, D'Occhio MJ. Cellular composition of the cyclic corpus luteum of the cow. *J Reprod Fertil* 1989; 85: 483–487.
- Otsuka F, Yao Z, Lee T, Yamamoto S, Erickson GF, Shimasaki S. Bone morphogenetic protein-15. Identification of target cells and biological functions. *J Biol Chem* 2000;275:39523–39528.
- Penny LA. Monocyte chemoattractant protein 1 in luteolysis. *Rev Reprod* 2000;5:63-66.
- Pinheiro OL, Barros CM, Figueredo RA, Valle ER, Encarnação RO, Padovani CR. Estrous behaviour and the estrus-to-ovulation interval in Nelore cattle (*Bos indicus*) with natural estrus or estrus induced with prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  or norgestomet and estradiol valerate. *Theriogenology*1998; 49:667-681.
- Pleasse D, Warnick AC, Koger M. Reproductive behaviour of *Bos indicus* females in a subtropical environment. IV Length of estrus cycle, duration of estrus, time of ovulation, fertilization and embryo survival in grade Brahman heifers. *J Anim Sci.* 1970; 30, 1: 63-72.
- Purwantara B, Assey RJ, Schmidt M, Hytel P, Greve T. Dynamics of the first follicular wave in cattle following cloprostenol-induced luteolysis. *Int Cong Anim Reprod and AI* 260-262 1992.
- Rajakoski R. The ovarian follicular system in sexually mature heifers with special reference to seasonal cyclical, and left-right variations. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1960;52:1–68.
- Rico C, Fabre S, Médigue C, di Clemente N, Clément F, Bontoux M, Touzé JL, Dupont M, Briant E, Rémy B, Beckers JF, Monniaux D. Anti-mullerian hormone is an endocrine marker of ovarian gonadotropin-responsive follicles and can help to predict superovulatory responses in the cow. *Biol Reprod* 2009; 80: 50-59.
- Richards JS, Liu Z & Shimada M. Immune-like mechanisms in ovulation. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2008;19:191–196.
- Rivier C, Riviest S. Effect of stress on the activity of the hypothalamic pituitary-gonal axis: Peripheral and central mechanism. *Biol Reprod* 1991; 45: 523-532.

Roche JF, Crowe MA, Boland MP. Postpartum anoestrus in dairy and beef cows Anim Reprod. Sci. 1992; 28: 371-378.

Roelofs JB, van Eerdenburg FJCM, Soede NM, Kemp B. Various behavioral signs of estrous and their relationship with time of ovulation in dairy cattle. Theriogenology 2005;63:1366-77.

Roelofs J, López-Gatius F, Hunter RHF, van Eerdenburg FJCM, Hanzen C. When is a cow in estrus? Clinical and practical aspects. Theriogenology 2010;74:327-44.

Rüsse I, Sinowatz F, 1991: Gametogenese & Harn- und Geschlechtsorgane. In: Rüsse I, Sinowatz F. (eds), Lehrbuch der Embryologie der Haustiere. Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg, pp. 51, 70 & 314.

Savio JD, Thatcher WW, Badinga L, de la Sota R.L. Turnover of dominant ovarian follicles is regulated by progestins and dynamics of LH secretion in cattle. J. Reprod. Fertil. 1990; 6: 23 (Abstr. Ser).

Shirasuna K, Watanabe S, Oki N, Wijayagunawardane MP, Matsui M, Ohtani M, et al. A cooperative action of endothelin-1 with prostaglandin F2a on luteal function in the cow. Dom Anim Endocrinol 2006; 31: 186- 196.

Shirasuna K, Watanabe S, Asahi T, Wijayagunawardane MPB, Sasahara K, Jiang C et al. Prostaglandin F2a increases endothelial nitric oxide synthase in the periphery of the bovine corpus luteum: the possible regulation of blood flow at an early stage of luteolysis. Reproduction 2008; 135: 527-539

Shirasuna K. Nitric Oxide and Luteal Blood Flow in the Luteolytic Cascade in the Cow. J Reprod Dev 2010; 56 1:9-14.

Silva JRV, Figueiredo JR, van den Hurk R Involvement of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) system in ovarian folliculogenesis. Theriogenology 2009; 71: 1193-1208.

Silvia WJ, Lewis GS, McCracken JA, Thatcher WW, Wilson J.R. Hormonal regulation of uterine secretion of prostaglandin F2 during luteolysis in ruminants. Biol Reprod. 1991; 45: 655-663.

Sheldon MI, Cronin JG, Healey GD, Gable C, Heuwieser W, Streyll D, Bromfield JJ, Miyamoto A, Fergani C, Dobson H. Innate immunity and inflammation of the bovine female reproductive tract in health and disease. *Reproduction* 2014; 148 R41–R51.

Shupnik MA. Gonadotropin gene modulation by steroids and gonadotropin-releasing hormone. *Biol Reprod.* 1996; 54: 279-286.

Skarzynski DJ, Piotrowska-Tomala KK, Lukasik K, Galvão A, Farberov S, Zalman Y, Meidan R. Growth and Regression in Bovine Corpora Lutea: Regulation by Local Survival and Death Pathways. *Reprod Dom Anim* 2013; 48 (Suppl. 1), 25–37.

Spencer TE, Burghardt RC, Johnson GA, Bazer FW Conceptus signals for establishment and maintenance of pregnancy. *Anim Reprod Sci.* 2004; 82–83: 537–550.

Talukder S, Kerrisk KL , Ingenhoff L, Thomson PC, Garcia SC , Celi P. Infrared technology for estrus detection and as a predictor of time of ovulation in dairy cows in a pasture-based system. *Theriogenology* 2014; 81: 925–935.

Thatcher WW. Enhancement of fertility in heat-stressed cows. In: *Proceeding of the International Conference on livestock in the tropics.* Institute of Food and Agricultural Sciences Universtiy of Florida. Gainesville, Florida 1996.

Tsafiriri A, Dekel N. (1994) Molecular mechanisms in ovulation. In Findlay, J.K. (ed.), *Molecular Biology of the Female Reproductive System* Academic Press, San Diego, USA, pp. 207–258.

Visser JA, de Jong FH, Joop SE Laven JSE, Themmen APN. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006; 131: 1–9.

Vitt UA, Hayashi M, Klein C, Hsueh AJ. Growth differentiation factor-9 stimulates proliferation but suppresses the follicle-stimulating hormone-induced differentiation of cultured granulosa cells from small antral and preovulatory rat follicles. *Biol Reprod* 2000;62:370–3.

Webb R, Woad KJ, Armstrong DG. Corpus luteum (CL) function: local control mechanisms. *Dom anim endocrinol* 2002; 23:277-285.



Witbank MC, Lopez H, Sartori R, Sangsritavong S, Gümen A. Changes in reproductive physiology of lactating dairy cows due to elevated steroid metabolism. *Theriogenology*. 2006; 65:17-29.

Wolfenson D, Thatcher WW, Badinga L, Savio JD, Meidan R, Lew BJ et al. Effect of stress on follicular development during the estrus cycle in lactating dairy cattle. *Biol Reprod*. 1995; 52: 1106-1113.

Yeo, SH. Neuronal circuits in the hypothalamus controlling gonadotrophin-releasing hormone release: The neuroanatomical projections of kisspeptin neurons. *Exp Physiol* 2013; 98, 11:1544-1549.

Yoshimura Y. The ovarian rennin - angiotensin system in reproductive physiology. *Frontiers in neuroendocrinology*. 1997; 18: 247-291.

Yoshioka H, Michie Ito M, Tanimoto Y. Effectiveness of a Real-time Radiotelemetric Pedometer for Estrus Detection and Insemination in Japanese Black Cows. *J Reprod Dev* 2010; 56: 351–355.

Yoshioka FS, Nishimura I R, Okuda K. Hypoxia Promotes Progesterone Synthesis During Luteinization in Bovine Granulosa Cells. *J Reprod Dev* 2014; 60: 194–201.

Zollers WG Jr, Garverick HA, Youngquist RS, Ottobre JS, Silcox RW, Copelin JP, et al. In vitro secretion of prostaglandins from endometrium of postpartum beef cows expect to have short or normal luteal phases. *Biol Reprod*. 1991; 44: 522-526.

# 2. Fisiología del oviducto

*Agustín Góngora Orjuela*

## **Introducción**

El oviducto de la vaca es la región anatómica que comunica el ovario con el útero, tiene una longitud aproximada de 25 cm. Durante mucho tiempo se pensó que este conducto solo cumplía una función pasiva, que consistía en permitir el transporte de los gametos hacia el sitio de fertilización y posteriormente el descenso del oocito fecundado hacia su nidación en el útero.

Recientemente han surgido un sinnúmero de evidencias que resaltan una participación activa de una serie de complejos mecanismos que permiten que la fertilización sea exitosa, además de otros eventos que favorecen el desarrollo del embrión en su etapa temprana y la posterior implantación. La investigación básica de los complejos mecanismos que ocurren en el oviducto, ha permitido hoy en día los grandes éxitos de la biotecnología reproductiva.

El objetivo de este capítulo es presentar los hallazgos más recientes acerca del oviducto y que han obligado a ver de forma distinta a este órgano.

## **2.1 Anatomía e histología del oviducto**

Anatómicamente, el oviducto se divide en 4 segmentos que cumplen funciones distintas, la unión uterotubal (UUT), el istmo, la ampulla y el infundíbulo. La UUT forma una barrera que no permite el paso de agentes infecciosos desde el útero al oviducto, además regula la entrada de los espermatozoides; el istmo funciona como un reservorio de espermatozoides, la ampulla provee el microambiente adecuado para la fertilización (Suarez, 2008), y el infundíbulo contiene una gran cantidad de células secretoras y se encuentra abierto a la cavidad peritoneal a través del ostium (Menezo y Guerin 1997). (Figura 1).

El oviducto tiene un epitelio columnar simple compuesto de células ciliadas y células secretoras (Coy et al., 2012).



*Figura 1. Tracto reproductivo de la vaca sometido a disección para dejar expuesto los oviductos.*

## **2.2 Función del oviducto en el transporte del espermia, del oocito y del embrión**

Para que la fertilización se lleve a cabo, el espermatozoide debe entrar en el oviducto después de recorrer una larga distancia hasta la ampulla. Diversos estudios señalan que aunque en la vagina, el cuello y los cuernos uterinos se depositan millones de espermatozoides, ya sea a través de la monta natural o la inseminación artificial, son pocos los que alcanzan el oviducto (Holt, 2009) y la gran mayoría se pierden por flujo retrógrado. Además los espermatozoides son vistos como

antígenos por el sistema inmune, que los hace objeto de ataque inmunológico por parte de los macrófagos y neutrófilos, lo que contribuye a disminuir el número que alcanzan el oviducto. La prostaglandina E2 secretada por el oviducto es la responsable de disminuir la fagocitosis de los espermatozoides por parte de los neutrófilos favoreciendo así su sobrevivencia en el lugar (Marey et al., 2014).

El transporte del oocito y el embrión es producido por el movimiento de los cilios de las células epiteliales y por la contracción del músculo liso del oviducto. Los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos promueven la contracción, mientras los receptores  $\beta$ -adrenérgicos la inhiben (Paton et al., 1977; Laszlo et al., 1988). Cuando estos receptores son bloqueados, no ocurre la fertilización, ni el transporte del embrión, lo que sugiere que el transporte es modulado por vía endocrina y autocrina/paracrina, esta última constituida por una serie de señales producidas por el oocito o el embrión (Kölle et al., 2009).

En el transporte espermático intervienen también los estrógenos (E2) y la prostaglandina F2 $\alpha$  los cuales incrementan la contractibilidad del músculo liso, aumentando la velocidad de los espermatozoides (Lindblom et al 1978; Weber et al 1991), de forma contraria, la progesterona (P4) relaja el músculo liso y por ende disminuye la velocidad de los espermatozoides (Lindblom y Hamberger 1980). La prostaglandina F2 $\alpha$  es producida por las células del estroma del oviducto (Yamamoto et al., 2014) que se suma a la producida por las células epiteliales del órgano (Kobayashi et al., 2013).

Mediante un sistema con video cámara digital “in vivo” al interior del oviducto de la vaca se ha podido establecer que los mecanismos de transporte producido por los cilios son diferentes en el istmo y la ampulla. Una vez ocurre la ovulación y el complejo oocito-cumulus (COC) entra en la ampulla, no es transportado por el movimiento de los cilios, sino que se adhiere firmemente al epitelio de la ampulla a través de las células del cúmulus y depende de la calidad del COC, cuando este sufre algún proceso de degeneración en vez de adherirse al epitelio, termina flotando en el lumen del oviducto (Kölle et al., 2009). Una vez ocurre la fertilización las células del cumulus desaparecen por la acción enzimática de las secreciones del oviducto (Croatto, 2002). Transcurrido un periodo de 24-48 horas pos fertilización, el embrión modifica la vascularización del oviducto e induce la formación de las células secretoras, lo que favorece el establecimiento de un microambiente oviductal y nutricional óptimo. En resumen, es el propio embrión quien inicia la cascada de señales de transducción a nivel local para favorecer su desarrollo, además es capaz de regular la velocidad del transporte actuando sobre los cilios del oviducto (Kölle et al., 2009).

## **2.3 Función del reservorio espermático**

En la vaca como en otros mamíferos, en el istmo se establece un “reservorio de espermatozoides”, allí los espermatozoides se adhieren a las células epiteliales, lo cual retarda el proceso de capacitación espermática, hasta que ciertas señales asociadas con la ovulación, permiten una lenta liberación hacia la región distal de la ampulla (Suarez, 2008). La unión entre células se da a través de ciertos residuos de carbohidratos en la superficie de la célula epitelial y una proteína parecida a la lectina en la cabeza del espermatozoide (Suarez 2002). Se ha identificado que las moléculas que intervienen en este proceso son distintas en las diferentes especies, en el bovino, el carbohidrato que actúa es la fucosa (en la célula epitelial), la cual es reconocida por la espermedesina BSP1 (llamada también PCD-109 o BSPA1/A2) (Sostaric et al. 2008), en el equino es la galactosa (Dobriniski et al., 1996) y en el hámster el ácido siálico (DeMott et al., 1995).

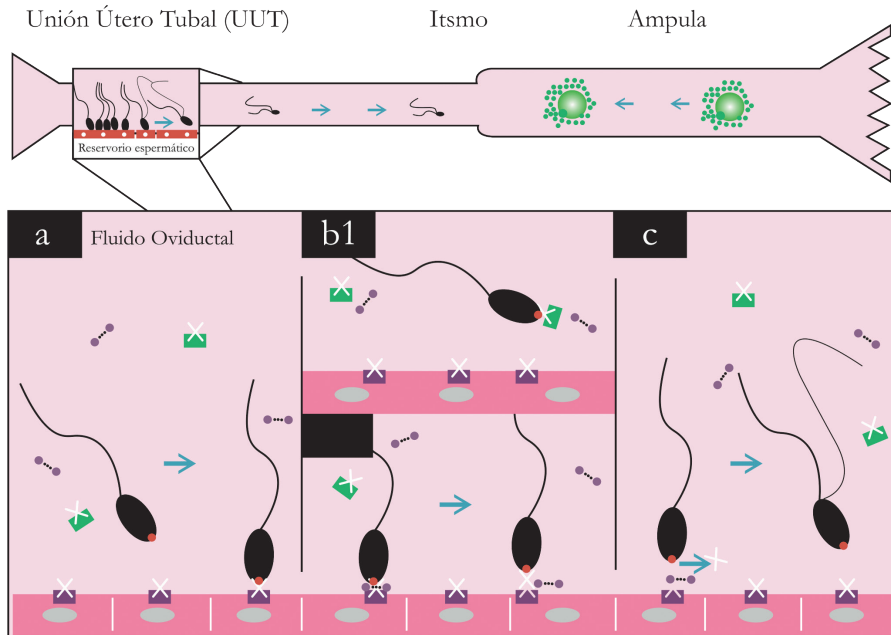
La PCD-109 hace parte del grupo de proteínas que están presentes en el plasma seminal (BPS), en el que se han identificado otras 2 proteínas: la BSP30K y BSPA3 que también aumentan la unión del espermatozoide al epitelio (Gwathmey et al., 2006). Se ha propuesto que la función de la PCD-109 es estabilizar la membrana plasmática, reduciendo la fluidez de la membrana, e inmovilizando el colesterol contenido en los fosfolípidos de la membrana; estos mecanismos permitirían mantener la fertilidad del espermatozoide dentro del reservorio (Suarez, 2008).

A nivel de la región apical de la membrana plasmática de las células oviductales, se ha podido purificar las anexinas ANXA1, 2, 4 y 5 como receptores espermáticos, estas contienen fucosa, la cual se une fuertemente a la heparina y otras sustancias relacionadas con los glicosaminoglucanos (Ishitsuka et al., 1998).

El reservorio espermático cumple 3 funciones: i) permite la lenta liberación de los espermatozoides para evitar la polispermia, ii) mantiene la fertilidad del espermatozoide hasta la liberación del oocito y su posterior unión en la ampulla, y iii) inicia el proceso de capacitación y el aumento de la motilidad con el objeto de obtener la capacidad fertilizante (Suarez, 2002). La liberación de los espermatozoides del reservorio es modulada a nivel endocrino de acuerdo con la fase del ciclo estral en que se encuentre el animal, y se incrementa a medida que se acerca la ovulación (Suarez, 2008).

No se conocen con certeza las sustancias que intervienen en el proceso de liberación de los espermatozoides del reservorio, aunque estudios *in vitro* han de-

mostrado que los glicoconjugados sulfatados y disulfidos reducidos son potentes inductores de la liberación espermática del epitelio oviductal (Talevi et al., 2007; Gualtieri et al., 2009). Estas dos moléculas parecen actuar como señales fisiológicas ya que son similares a los glicosaminoglucanos parecidos a la heparina y el glutatión (Talevi y Gualtieri, 2010). (Figura 2).



**Figura 2.** Representación esquemática de las partes anatómicas del oviducto y función del reservorio espermático (modificado con permiso Coy et al., 2012. *Reproduction* 144:649-660).

Recientemente, se descubrió algunos endocannabinoides como la Amandamida que regula la liberación del espermatozoide de la célula epitelial, a la vez promueve la capacitación espermática (Gervasi et al., 2013).

Se ha sugerido que el oviducto podría intervenir en la selección espermática, mecanismo que aún no ha sido dilucidado completamente. Tal parece que existe un reconocimiento de la calidad espermática, que podría estar relacionado con la integridad y el contenido de DNA (Holt y Fazelli, 2010).

En la actualidad hay una extensa investigación que busca conocer el efecto de la temperatura sobre los mecanismos moleculares en el oviducto y otros órganos del tracto reproductivo. Se conoce hasta el momento, que la temperatura entre los

diferentes segmentos del oviducto no es la misma, por lo que se establecería un gradiente de temperatura que podría influenciar estos mecanismos. En la región caudal del istmo la temperatura es de 1-2 grados °C menor que en la porción craneal de la ampulla (Hunter, 2009), de acuerdo con esto, el paso del espermatozoide desde un ambiente de mayor temperatura (en el útero) hacia uno de menor temperatura (el istmo) permitiría una notable reducción de la motilidad, para facilitar los mecanismos dentro del reservorio espermático (Hunter, 2011; Hunter, 2012). La magnitud del gradiente de temperatura dependería del ciclo estral, pero se vería más acentuado cerca del momento de la ovulación (Hunter, 2012).

En un nuevo estudio se encontró un gradiente de temperatura entre la vagina, el cervix y el útero en vacas para carne, además los cambios en las concentraciones de los niveles de P4 se asociaron con las variaciones de la temperatura en cada una de estos segmentos del tracto genital (El- Sheikh Ali et al., 2013).

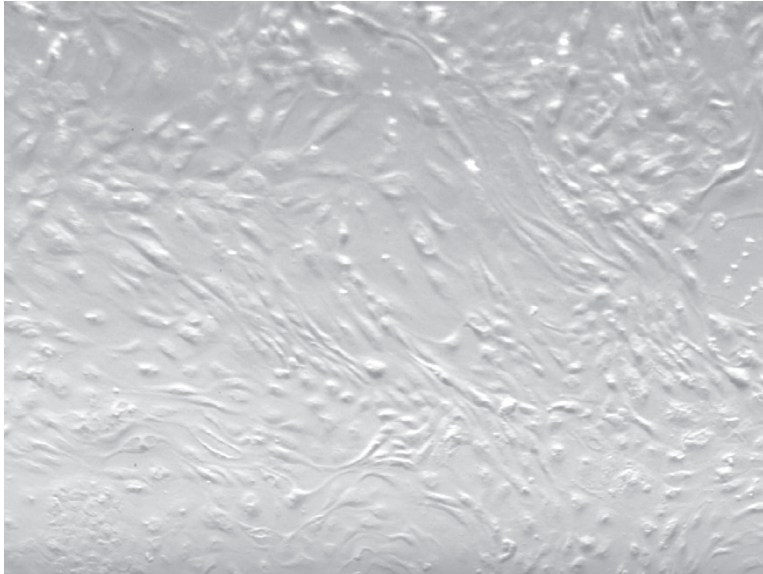
## **2.4 Composición del fluido oviductal bovino (FOB)**

El fluido del oviducto bovino (FOB) es una mezcla de sustancias que provienen del suero, más las secreciones del epitelio oviductal. Contiene numerosas sustancias metabólicas entre ellas, glucosa, lactato, piruvato, y aminoácidos, las cuales difieren en su concentración de la que presenta el fluido uterino y el plasma. Los componentes del FOB se han clasificado en diferentes grupos así: i) factores de crecimiento, citoquinas y receptores, ii) hormonas y receptores, iii) proteasas e inhibidores, iv) agentes protectores antioxidantes, v) agentes de defensa, vi) glicosidasas y glicosiltransferasas, vii) otras enzimas, viii) proteínas chaperonas y de choque calórico, ix) otras proteínas, x) proteoglicanos y glicosaminoglicanos, y xi) otros componentes (Avilés et al., 2010). Adicional a las sustancias descritas se reporta la presencia de una proteína de fase aguda llamada “glicoproteína ácida alfa 1” (AGP), que se encarga de proteger a los espermatozoides del ataque de los polimorfonucleares que se encuentran allí (Liu et al., 2014). El factor de crecimiento nervioso (NGF) y su receptor fue identificado recientemente en el oviducto y se cree que actúa a través de las gonadotropinas, ya que se identificaron receptores para LH y FSH. El NGF es esencial en el desarrollo motor y sensorial del tracto reproductivo (Li et al., 2014).

El volumen del FOB está regulado hormonalmente, bajo acción del E2 aumenta en cantidad y disminuye bajo la influencia de la P4. Cerca de la ovulación, el FOB se orienta hacia el peritoneo por 3 tres días, luego cambia en sentido opuesto, en el momento de la entrada del embrión al útero (Menezo y Guerin 1997).



La osmolaridad es 290 mOsm/kg, valor que se mantiene constante a pesar de los cambios hormonales, la viscosidad es similar a la del suero (1,8mPa/sec), la estrecha relación del sistema bicarbonato/CO<sub>2</sub>/anhidrasa carbónica favorece el mantenimiento de un pH alcalino. La tensión de O<sub>2</sub> es de 60 mmHg. El conocimiento en detalle del contenido del FOB ha hecho posible simular las condiciones *in vivo* mediante el cultivo *in vitro* de las células del oviducto que permiten en la actualidad soportar los procesos de maduración y fertilización *in vitro*. Figura 3.



**Figura 3.** Cultivo *in vitro* de células oviductales (cortesía Dr. Richard Lopera).

## 2.5 Capacitación espermática

El espermatozoide necesita recorrer un largo camino para lograr el encuentro con el oocito, durante este trayecto, se ve expuesto a diferentes microambientes ya sea el cérvix o el útero, dependiendo del sitio de su deposición en las diferentes especies. Los espermatozoides que alcanzan el oviducto de los millones depositados, logran sobrevivir más tiempo que el oocito. El proceso de capacitación es un prerrequisito para que la fertilización ocurra y comprende una serie de procesos bioquímicos, biofísicos y metabólicos que resultan finalmente en cambios de la arquitectura y permeabilidad de la membrana plasmática (Rodríguez-Martínez, 2007). Una vez el espermatozoide se encuentra en el útero asciende progresivamente hasta el reservorio espermático en donde se une al epitelio oviductal y sufre una serie de complejos procesos que le permiten adquirir la capacidad



fertilizante. La liberación del espermatozoide del reservorio ocurre como resultado de los cambios endocrinos asociados con el momento de la ovulación. Los mecanismos que intervienen en la capacitación se relacionan con un aumento en la fluidez y composición de la membrana espermática (Gadella et al., 2008), fosforilación de la tirosina (Chanverland et al., 2001) y un aumento en los niveles de calcio intracelular (Handrow et al., 1989), lo que aumenta la motilidad del espermatozoide. En la vaca, la heparina, un glicosaminoglicano que se secreta en grandes cantidades alrededor de la ovulación, es una de las sustancias que ha sido mejor caracterizada, que interviene en la capacitación espermática (Parrish et al., 1988; Gualtier et al., 2005). Respecto a la fertilización se conoce que es un evento complejo que involucra múltiples etapas entre ellas, el reconocimiento de gametos, la unión y fusión en un proceso dependiente del calcio. El espermatozoide entra en contacto con las células del complejo oocito-cumulus (COCs) y con las glicoproteínas de la zona pelúcida y la matrix extracelular que rodea el oocito; producto de esta interacción el acrosoma del espermatozoide sufre un proceso de exocitosis que envuelve la fusión de la membrana acrosomal externa, la liberación del contenido enzimático del acrosoma y la exposición a la membrana acrosomal interna (Gadella, 2008). El descubrimiento del proceso de capacitación espermática fue un paso fundamental para el desarrollo de la técnica de fertilización *in vitro* (FIV). La capacitación *in vitro* se obtiene a través de la incubación del esperma con un medio simple que simula el fluido oviductal y requiere bicarbonato, calcio, seroalbumina, fuentes de energía y sustancias unidas al colesterol.

## **Bibliografía**

Avilés M, Gutiérrez-Adan M, Coy P. Oviductal secretions: will they be key factors for the future ARTs?. *Mol Hum Reprod*, 2010; 16, 12:896–906.

Besenfelder U, Havlicek V, Brem G. Role of the Oviduct in Early Embryo Development *Reprod Dom Anim* 2012; 47 (Suppl. 4), 156–163.

Boni R, Gualtieri R, Talevi R, Tosti E. Calcium and other ion dynamics during gamete maturation and fertilization. *Theriogenology* 2007; 68S: S156–S164.

Chamberland A, Fournier V, Tardif S, Sirard MA, Sullivan R, Bailey JL. The effect of heparin on motility parameters and protein phosphorylation during bovine sperm capacitation. *Theriogenology* 2001;55:823–35.

Coy P, García Vazquez FA, Visconti PE, Avilés M. Roles of the oviduct in mammalian fertilization. *Reproduction* 2012; 144: 649–660.

Croxatto HB. Physiology of gamete and embryo transport through the fallopian tube. *Reprod Biomed Online* 2002; 4: 1160-1169.

DeMott RP, Lefebvre R, Suarez SS. Carbohydrates mediate the adherence of hamster sperm to oviductal epithelium. *Biol Reprod*. 1995; 52: 1395–1403.

Dobrinski I, Ignatz GG, Thomas PG, Ball BA. Role of carbohydrates in the attachment of equine spermatozoa to uterine tubal (oviductal) epithelial cells in vitro. *Am J Vet Res* 1996; 57: 1635–1639.

El-Sheikh Ali H, Kitahara Go, Tamura Y, Kobayashi I, Hemmi K, Torisu S, Hiroshi Sameshima H, Horii Y, Zaabel S, Kamimura S. Presence of a Temperature Gradient Among Genital Tract Portions and the Thermal Changes Within These Portions Over the Estrous Cycle in Beef Cows. *J Reprod Dev*. 2013; 59: 59–65.

Gadella BM, Tsai PS, Boerke A, Brewis IA. Sperm head membrane reorganisation during capacitation. *Int J Dev Biol* 2008;52:473–80.

Gamete Interaction, and Effects of the Early Embryo in the Oviduct: Ex Vivo Analyses Using a New Digital Videomicroscopic System in the Cow. *Biol Reprod*. 2009; 81, 267–274.

Gervasi MG, Marczylo TH, Lam PM, Rana S, Franchi AM, et al. Anandamide Levels Fluctuate in the Bovine Oviduct during the Oestrous Cycle. *PLoS ONE*. 2013; 8(8): e72521.

Gualtieri R, Boni R, Tosti E, Zagami M, Talevi R. Intracellular calcium and protein tyrosine phosphorylation during the release of bovine sperm adhering to the fallopian tube epithelium in vitro. *Reproduction* 2005;129:51–60.

Gualtieri R, Mollo V, Duma G, Talevi R. Redox control of surface protein sulphydryls in bovine spermatozoa reversibly modulates sperm adhesion to the oviductal epithelium and capacitation. *Reproduction* 2009;138:33– 43.

Gwathmey TM, Ignatz GG, Mueller JL, Manjunath P, Suarez SS. Bovine seminal plasma proteins PDC-109, BSP-A3, and BSP-30- kDa share functional roles in storing sperm in the oviduct. *Biol Reprod*. 2006; 75: 501-507.

HandrowRR,FirstNL,ParrishJJ.Calcium requirement and increased association with bovine sperm during capacitation by heparin. *J Exp Zool* 1989;252:174–82.

Holt WV. Is semen analysis useful to predict the odds that the sperm will meet the egg? *Reprod Domest Anim* 2009; 44:31–38.

Holt WV, Fazeli A. The Oviduct as a Complex Mediator of Mammalian Sperm. *Function and Selection Mol Reprod Dev* 2010; 7:934–943.

Hunter RHF. Temperature gradients in female reproductive tissues and their potential significance. *Anim Reprod*; 2009; 6: 7–15.

Hunter RHF. Components of oviduct physiology in eutherian mammals. *Biol Rev*. 2011. doi:10.1111/j.1467-185X.2011.00196.

Hunter RHF. Temperature gradients in female reproductive tissues. *Reproductive BioMedicine Online* 2012; 24: 377– 380.

Ishitsuka R, Kojima K, Utsumi H, Ogawa H, Matsumoto I. Glycosaminoglycan binding properties of annexin IV, V, and VI. *J Biol Chem* 1998; 273(16):9935–9941.

Kobayashi Y, Wakamiya K, Kohka M, Yamamoto Y, Okuda M. Summer heat stress affect prostaglandin synthesis in the bovine oviduct. *Reproduction* 2013; 146:103-110.  
Kölle S, Dubielzig S, Reese S, Wehrend A, König P, Kummer W. Ciliary Transport.

Laszlo A, Nadasy GL, Monos E, Zsolnai B. Effect of pharmacological agents on the activity of the circular and longitudinal smooth muscle layers of human fallopian tube ampullar segments. *Acta Physiol Hung* 1988; 72:123–133.

Lindblom B, Hamberger L. Cyclic AMP and contractility of the human oviduct. *Biol Reprod* 1980; 22:173–178.

Lindblom B, Hamberger L, Wiqvist N. Differentiated contractile effects of prostaglandins E and F on the circular and longitudinal smooth muscle of the human oviduct. *Fertil Steril* 1978; 30:553–559.

Li C, Ma Y, Yi K, Wang C, Li W, Liu Z, et al. The interactions between nerve growth factor and gonadotrophins in bovine oviduct. *Anim Reprod Sci* 2014; 149: 117–123.

Liu J, Marey MA, Kowsar R, Hambruch N, Shimizu T, Haneda S, et al. An Acute-phase Protein as a Regulator of Sperm Survival in the Bovine Oviduct: Alpha 1-acid-glycoprotein Impairs Neutrophil Phagocytosis of Sperm In Vitro. *J Reprod Dev.* 2014; 60: 342–348.

Marey MA, Liu J, Kowsar R, Haneda S, Matsui M, Sasaki M, et al. Bovine oviduct epithelial cells down-regulate phagocytosis of sperm by neutrophils: prostaglandin E2 as a major physiological regulator. *Reproduction*; 2014; 147: 211–219.

Menezo Y, Guerin P. The mammalian oviduct: *Biochemistry and Physiology.* *Euro J Obst Gyn Reprod Biol.* 1997; 73:99-104.

Parrish JJ, Susko-Parrish J, Winer MA, First NL. Capacitation of bovine sperm by heparin. *Biol Reprod* 1988;38:1171–80.

Paton DM, Widdicombe JH, Rheaume DE, Hohns A. The role of the adrenergic innervation of the oviduct in the regulation of mammalian ovum transport. *Pharmacol Rev* 1977; 29:67–102.

Rodriguez-Martinez H. Role of the oviduct in sperm capacitation. *Theriogenology*. 2007; 68S: S138–S146.

Sostaric E, Dieleman SJ, van de Lest CH, Colenbrander B, Vos PL, Garcia- Gil N, et al. Sperm binding properties and secretory activity of the bovine oviduct immediately before and after ovulation. *Mol Reprod Dev*. 2008; 75: 60–74.

Suarez SS. Formation of a reservoir of sperm in the oviduct. *Reprod Dom Anim*. 2002; 37 140–143.

Suarez, SS. Regulation of sperm storage and movement in the mammalian oviduct. *Int J Dev Biol*. 2008; 52: 455-462.

Talevi R, Gualtieri R. Sulfated glycoconjugates are powerful modulators of bovine sperm adhesion and release from the oviductal epithelium in vitro. *Biol Reprod*. 2001; 64(2):491–498.

Talevi R, Zagami M, Castaldo M, Gualtieri R. Redox regulation of sperm surface thiols modulates adhesion to the fallopian tube epithelium. *Biol Reprod*. 2007; 76(4):728–735.

Talevi R, Gualtieri R. Molecules involved in sperm-oviduct adhesion and release. *Theriogenology*. 2010; 73:796–801.

Weber JA, Freeman DA, Vanderwall DK, Woods GL. Prostaglandin E2 hastens oviductal transport of equine embryos. *Biol Reprod*. 1991; 45:544–546.

Yamamoto Y, Kobayashi Y, Okuda K. Purified culture system for bovine oviductal stromal cells. *J Reprod Dev*. 2014; 60:73-77.

# 3. Fisiología de la implantación embrionaria en la vaca

*Aureliano Hernández Vásquez  
Agustín Góngora Orjuela*

## **Introducción**

En todas las especies animales, el resultado final de la actividad reproductiva es la conservación de su descendencia y una de las etapas que permite que este propósito se cumpla es la implantación embrionaria. Una vez ocurre la fertilización, el oviducto provee las condiciones para que se lleven a cabo los procesos de nutrición y desarrollo embrionario temprano hasta la llegada del embrión al útero al quinto día de la gestación.

El embrión establece una comunicación permanente con el oviducto y el útero e induce una serie de cambios bioquímicos, celulares y moleculares que le permitirán la implantación y, posteriormente, una relación más estrecha con la madre una vez se forma la placenta.

Para que los eventos descritos anteriormente se lleven a cabo debe existir, por un lado, un microambiente en el oviducto y útero óptimos, por el otro, la madre debe reconocer la presencia del embrión y evitar el rechazo inmunológico, como consecuencia de un 50 % de antígenos que le son extraños, provenientes del padre. Además, en el embrión ocurrirá la transcripción de importantes genes que decidirán su desarrollo futuro.

El objetivo de este capítulo es presentar a los lectores los eventos celulares, endocrinos, morfológicos y fisiológicos durante la implantación en la vaca, que permita avanzar en el conocimiento e identificación de las causas de la muerte embrionaria temprana considerada particularmente alta en esta especie.

### **3.1 Aspectos celulares de la implantación**

La implantación es un proceso complejo, que comprende una serie de etapas interactivas, que comienzan con la fijación del blastocisto al útero y termina con la formación de la placenta definitiva. Las etapas que intervienen en la implantación varían entre las diferentes especies animales (Weitlauf, 1994; Tabibzadeh y Babaknia, 1995). Existe en la actualidad controversia sobre el uso del término “implantación”, por cuanto en la vaca no existe una inserción o penetración del embrión dentro del endometrio como sí ocurre en los roedores y primates, por lo que el término más adecuado sería el de “adhesión” (Peippo et al., 2011). Sin embargo, dado que este término todavía no ha sido aprobado por el comité de nomenclatura reproductiva bovina, en el presente capítulo, se continuará utilizando el término implantación.

El éxito de la implantación depende de la “comunicación” entre el embrión, el oviducto y el endometrio, y de la sincronía entre el desarrollo del embrión y una compleja serie de eventos moleculares y celulares inducidos en el útero por los estrógenos (E2) y la progesterona (P4) (Harvey et al., 1995). La activación del genoma embrionario sucede en el estado de 16 células y es requisito para que ocurra la implantación (Artley et al., 1992). Después de la activación mencionada, el embrión crece rápidamente hasta el estado de blastocito, se libera de la zona pelúcida y adquiere la capacidad para continuar con las etapas siguientes (Paria et al., 2001).

Para los propósitos descriptivos y de estudio, la implantación se ha dividido en tres etapas: i) La **preadhesión** en la que ocurre la elongación del conceptus, ii) la **aposición** cuando ocurre el contacto celular entre el trofoblasto y el epitelio

uterino, y iii) la **adhesión** que corresponde a la etapa final del proceso y termina con un aumento de la estructura celular de la placenta epiteliocorial (Weitlauf, 1994; Guillomot, 1995).

No se conocen con exactitud los mecanismos que intervienen en la implantación, pero hay información acerca de la participación de glicoproteínas de la superficie celular, moléculas de la matrix extracelular (MEC) y moléculas de adhesión célula-substrato sobre la superficie del blastocito peri-implantatorio y epitelio uterino (Frazier y Glaser, 1979).

Las anteriores moléculas hacen parte de diferentes sistemas de adhesión celular y se localizan en la superficie apical de las células epiteliales uterinas donde son necesarias para la adhesión inicial del embrión, aunque pueden cambiar al momento de la implantación.

Dentro de los componentes de la MEC, la laminina aparece tempranamente en los embriones de ratón de dos células y, posteriormente, en las áreas de contacto entre células en embriones de 8-16 células; el nidogen también aparece en este periodo (Dziadek y Timpl, 1985). Se ha detectado por inmunohistoquímica, el colágeno tipo III en embriones de 2-4 células en áreas intercelulares. A medida que se expande el blastocito y se forma el endodermo, aparecen la laminina y entactina en las áreas de desarrollo de la MEC (Dziadek y Timpl, 1985).

En la etapa de blastocisto tardío, se expresan en la masa celular interna (MCI) el colágeno tipo IV y la fibronectina, lo que coincide con la formación de la membrana basal temprana. Las integrinas, unas glicoproteínas que regula las interacciones celulares con la matriz extracelular, han sido implicadas en el establecimiento de la receptividad uterina en la implantación (MacIntyre et al., 2002).

Se ha reportado en embriones de ratón de 4-8 células, el sistema galactosiltransferasa/lactosaminoglicano, mediante estudios in vivo la instilación intrauterina de compuestos que interfieren con la galactosiltransferasa, inhibieron el proceso de adhesión e inicio de la implantación (Weitlauf, 1994).

Otro glicoconjugado con función importante en los mecanismos de adhesión celular, es el heparin/heparán sulfato proteoglicanos. En embriones de ratón, mediante tinciones selectivas y componentes de superficie marcados con I125, se reconoció un anticuerpo dirigido contra éste desde el estado de 2 células hasta el de blastocito (Dziadek et al., 1985).



Un evento importante que sucede durante la implantación, es la reducción en la polaridad de las moléculas tanto en la superficie uterina como en el trofoblasto, lo cual llevó a sugerir que este mecanismo contribuye al proceso de adhesión (Chávez, 1990).

Algunos cambios observados alrededor de las células epiteliales, permitieron a Lunam y Murphy (1983), orientar la investigación por el citoesqueleto, encontrando que los microtúbulos estaban implicados en la transformación apical durante la preñez temprana. A su vez Luxford y Murphy (1989) mediante tinciones fluorescentes observaron cambios en los filamentos de actina durante el mismo periodo. La P4 y los Estrógenos tienen efectos opuestos sobre esta proteína (Luxford y Murphy, 1992b).

Algunas proteínas con la secuencia de tripéptidos RGD (argininaglicina- ácido aspártico), llamadas integrinas, están comprometidas en la interacción célula-célula y matrix-célula y cumplen diversas funciones en la migración celular, organización del citoesqueleto y transducción de diferentes señales (Tabibzadeh y Babaknia, 1995). Recientemente se identificó una proteína llamada molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM1) en el lumen y epitelio glandular en los días 20-22 de preñez de la vaca, lo que sugiere que la interacción célula a célula entre el conceptus y las células del epitelio uterino requieren de esta proteína (Bai et al., 2014).

En el día 6 de preñez en ratas, se encontró un aumento en la concentración de colesterol en la superficie apical de la membrana plasmática de las células epiteliales del útero. Se cree que éste actúa como un potente regulador de la permeabilidad de la membrana y junto con otros lípidos puede modular la expresión de proteínas de membrana; sin embargo, son pocos los estudios en este campo (Murphy, 1992).

### **3.2 Algunos cambios histológicos del útero y el trofoblasto**

Sucedida la fertilización, el oviducto provee las condiciones para el transporte espermático, la capacitación, transporte y maduración del óvulo y un medio ambiente óptimo para el clivaje y el desarrollo del cigote (Ellington, 1991). En el oviducto ipsilateral ocurre un aumento en la amplitud de las contracciones mediado posiblemente por el ovario o el cigote, la P4 más que el 17 $\beta$  estradiol controla el transporte por el oviducto (Wijayagunawardane et al., 1996).

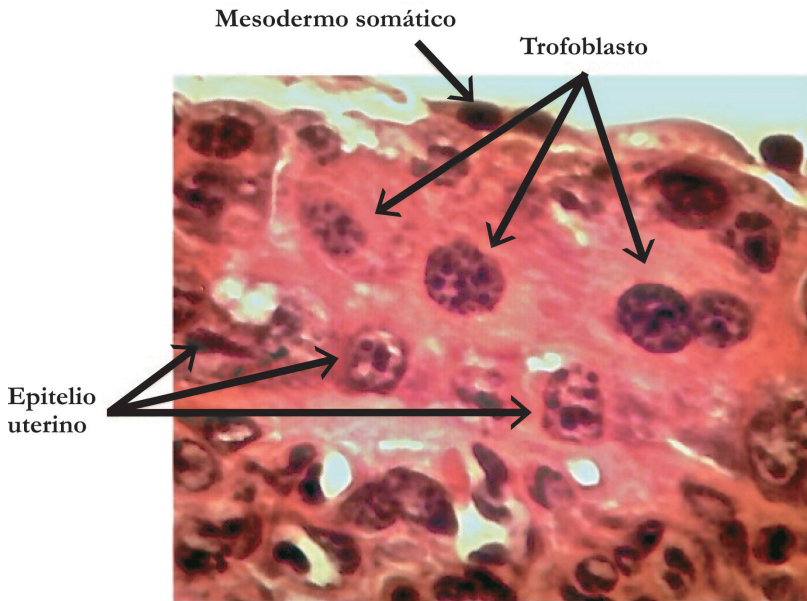
Al quinto día de la gestación, el cigoto ha descendido al útero y su supervivencia depende de la programación genética intrínseca, en este momento ocurre la expresión de los genes de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), además la expresión de ciertas anormalidades cromosómicas las cuales pueden ocasionar la muerte del embrión (Aguilar et al., 1997).

El desarrollo del embrión pre implantatorio, se caracteriza por tres etapas morfológicamente distintas: la compactación, la cavitación y la expansión del blastocele, las cuales requieren de una muy bien dirigida expresión de los genes derivados de la madre y/o el genoma embrionario. Mediante una transcriptasa reversa en la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) se ha podido analizar in vitro la transcripción de importantes genes en el bovino, proceso que comienza en el estado de 2-4 células (Wrenzycki et al., 1997).

El trofoblasto de los rumiantes ungulados, posee una limitada invasividad (sinepiteliocorial) y requiere la migración de las células binucleadas del corión para fusionarse con las células epiteliales uterinas, como resultado de la unión célula-célula se forman extensos sincitios entre los tejido maternos y fetales que conforman una barrera que empieza a ser poblada por células trinucleadas (Roberts et al., 1996).

En la vaca en el día 17 de preñez, la superficie epitelial del endometrio, se constituye de células columnares pseudoestratificadas y posee una estructura indistinguible de un animal no preñado (King et al., 1981). El epitelio se hace más regular en apariencia en el día 18 comparado con el no preñado.

Los cambios histológicos del trofoblasto y el epitelio uterino de revestimiento comienzan en la oveja y en la vaca hacia los días 16 y 18 de la gestación, respectivamente. Los eventos celulares que marcan el comienzo de la implantación en las especies mencionadas, son: i) el cambio del trofoblasto de epitelio simple cuboidal a uno de 2 a 4 capas celulares cuboidales, ii) la aparición de las células binucleadas en el trofoblasto, iii) la adhesión y fusión de la membrana celular del trofoblasto con la del epitelio de revestimiento del útero, iv) la modificación del último tejido mencionado, que cambia de epitelio pseudoestratificado a simple plano. La modificación del epitelio de revestimiento del útero solamente es evidente inicialmente cerca al embrión. Después, la modificación se observa en zonas más alejadas del embrión. Hacia el fin de la cuarta semana en la oveja y la sexta en la vaca, aquella ha sucedido en la mayoría del área ocupada por el conceptus dentro del útero. (Hernández, 1971; Gaviria y Hernández, 1994; Dlaikan et al., 1999). (Figuras 1 y 2).



**Figura 1.** Proceso de implantación: el trofoblasto está en contacto con el epitelio uterino de revestimiento. Este se observa modificado, ha pasado de epitelio pseudoestratificado a cuboidal simple.

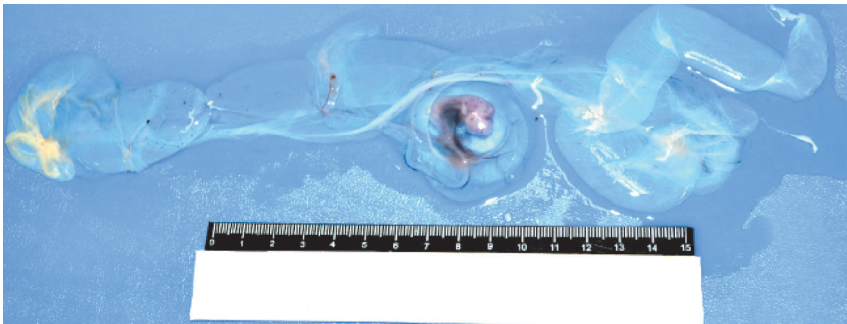


**Figura 2.** 28 días de gestación en la vaca. Epitelio uterino modificado (flechas). Los vasos sanguíneos aparecen dilatados debido al método de fijación (por perfusión).

Entonces comienza la formación de los cotiledones de la membrana corioalantoidea, los que penetrarán en las carúnculas uterinas para formar los placentomas o placentomas. Estos crecen y aumenta su número gradualmente. Tales procesos todavía continúan a los 60 y 80 días de gestación en la oveja y la vaca, respectivamente. Por lo anterior, en sentido estricto, debe entenderse que la placentación, tomada como un evento de consolidación morfológica y fisiológica de la placenta, ocurre lenta y gradualmente. Difiere en su cronología de la implantación de otras especies en las cuales el trofoblasto despliega un mayor grado de invasividad, como por ejemplo en primates y roedores.

Durante la implantación ocurre el proceso de angiogénesis, el cual se inicia con la proliferación de los capilares y culmina con la formación de una red microcirculatoria de arteriolas, capilares y vénulas que son indispensables para el crecimiento y el desarrollo de todos los tejidos placentarios. La angiogénesis comprende tres etapas esenciales: i) la fragmentación de la lámina basal de los vasos sanguíneos existentes, ii) la migración de las células endoteliales de los vasos al estímulo angiogénico, y iii) la proliferación de las células endoteliales (Klagsbrum y D'amore, 1991).

Los vasos del tejido conectivo se forman a partir de las lagunas angiogénicas (derivadas de las células mesenquimales) del mesodermo espláncnico de la alantoides. La vascularización es lenta. Su velocidad de formación es menor en comparación con la de crecimiento del conceptus y por ello, aparecen zonas avasculares entre los días 16 y 60 de la gestación aproximadamente. Hacia el día 28 de la gestación de la vaca, aparecen las zonas necróticas en las extremidades del conceptus (Jiménez y Hernández, 1982). Entonces, es posible observar en conceptus viables una zona vascular, una avascular y las áreas de necrosis (Hernández y Rodríguez, 2008). (Figura 3).



**Figura 3.** Conceptus bovino de 30 días de gestación (distancia corona-grupa:1.56 cm).

Las zonas avasculares se podrían relacionar con un ambiente hipóxico, que estimula la angiogénesis. Se ha reportado que la hipoxia “regula en alta” la producción de mRNA para el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) el cual podría jugar un papel importante en la angiogénesis y estimulación de la proliferación e invasión de las células del trofoblasto. (Taylor et al., 1997). Las sintasas de óxido nítrico y el VEGF producidas en el endometrio actúan durante la implantación en la oveja, como moduladores de la angiogénesis. Es de anotar que el trofoblasto también produce VEGF (Rivas et al., 2007).

La abundante presencia de células de Mast en el tejido conectivo subepitelial en el oviducto y endometrio, sugieren que la histamina puede tener importancia en la angiogénesis (Pope et al., 1982), aunque su papel en la regulación de la expresión de los FC no ha sido determinada (Persson et al., 1997).

Se ha purificado por cromatografía de intercambio iónico a partir del suero y la leche de bovinos una proteína angiogénica básica, que se une fuertemente a un inhibidor de la ribonucleasa placentar, por ser su actividad angiogénica menor que la angiogenina se le ha denominado angiogenina-2 (Strydom et al., 1997).

En ovejas, como respuesta a la hipoxia, se ha observado un cambio en la arquitectura vascular y un aumento de la superficie de la absorción materno-fetal para garantizar el intercambio de sustancias (Krebs et al., 1997).

No se conoce cómo el conceptus atrae los capilares maternos, ni cómo manipula el suministro sanguíneo y la estructura endometrial durante la preñez temprana, sin embargo, se identificaron numerosos factores de crecimiento (FC) alrededor del embrión, aunque no se conocen sus funciones (Kane et al., 1992).

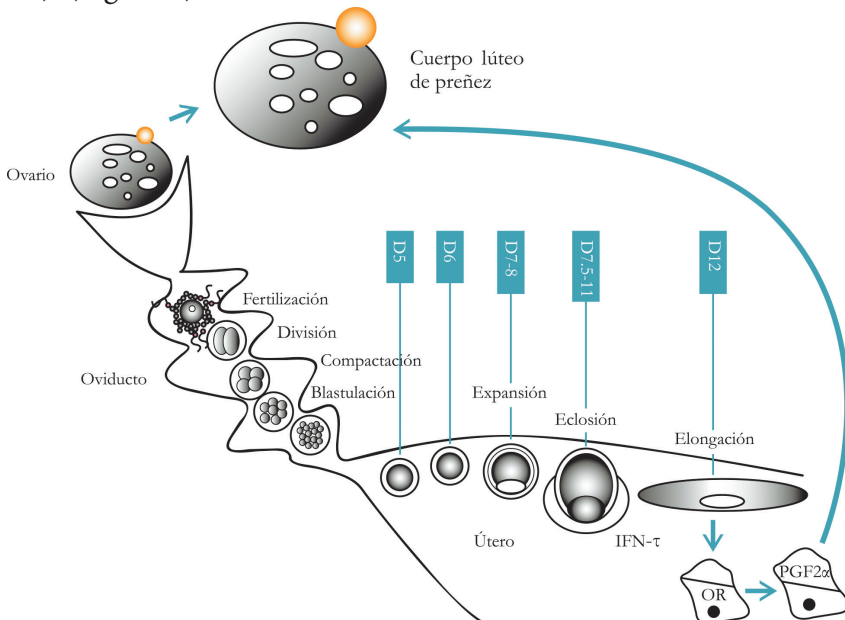
### **3.3 Señales moleculares en la implantación**

Antes de que ocurra la fertilización, el complejo oocito-cumulus produce prostaglandinas PGF<sub>2a</sub> y PGE<sub>2</sub> las cuales son necesarias para la maduración del oocito, y su producción se mantiene por 48 horas después de la fertilización. La fuente de PGs se cree que proviene de la granulosa y junto con la P4 son producidas después de la incubación *in vitro*; esta producción hormonal temprana parece tener una importante función durante el reconocimiento materno de la preñez cuando la PGF<sub>2a</sub> y PGE<sub>2</sub> exhiben acciones opuestas (Gurevich et al., 1993; Asselin y Fortier 1996).

En el oviducto del bovino se identificaron los mRNA para TGF-a, TGF-b, PDGF y bFGF (Watson et al., 1992). El PDGF y las subunidades de inhibina-A y B se localizan en regiones específicas del oviducto (Gandolfi et al., 1992b).

La importancia de otras proteínas secretadas por el oviducto y restringidas a ciertas áreas específicas, además de la presencia de varios metabolitos como glucosa, oxígeno y otros radicales, empiezan a ser evaluados dentro de las complejas interrelaciones de ese ambiente oviductal y su efecto en el proceso de implantación (Bavister y Fischer, 1991). Una ampliación de estos aspectos puede ser consultada en el capítulo sobre fisiología del oviducto.

La secreción del interferón tau IFN- $\tau$  por el conceptous bovino entre los días 15-30 de la preñez, es una de las principales señales durante la implantación (Naivar et al., 1995). Este interactúa con un complejo receptor uterino, suprimiendo la secreción de PGF2 $\alpha$  previniendo así la lisis del cuerpo lúteo (CL). Si no hay secreción de IFN- $\tau$  se presentará un nuevo ciclo estral (Thatcher et al., 1992; Spencer et al., 1996). (Figura 4).



**Figura 4.** Reconocimiento materno de la gestación: la secreción de IFN- $\tau$  por el trofoectodermo al día 12 de la gestación coincide con la elongación del blastocito. Esta señal actúa sobre las células endometriales evitando la expresión de los receptores de oxitocina, al no ocurrir esto, no hay liberación de PGF2 $\alpha$  por tanto no ocurre la luteólisis y el CL de ese ciclo se convierte en el CL de gestación.



Estudios de hibridización *in situ*, usando sondas específicas de mRNA encontraron que la expresión del IFN-t se inicia simultáneamente con la elongación del blastocisto y se encuentra limitada al trofoectodermo (Thacher et al., 1997; Hue et al., 2012).

El IFN-t actúa en el epitelio uterino en donde suprime la transcripción de los genes para los receptores de estrógenos y oxitocina, para interrumpir los mecanismos luteolíticos como la liberación de los pulsos de la PGF2a, sin afectar la expresión del receptor para P4. El mantenimiento de la secreción de P4 por el CL asegura el establecimiento y mantenimiento de la preñez (Bazer et al., 1997; Bazer et al., 2009).

El IFN-t induce señales secundarias para el mantenimiento de la preñez, a través de un cambio en la biosíntesis de eicosanoides y citoquinas. Aunque los eventos moduladores del IFN-t sobre la secreción de PGF2a están bien estudiados, todavía existen grandes vacíos en los mecanismos celulares y moleculares envueltos en este proceso (Thatcher et al., 1997).

A medida que se ha avanzado en el conocimiento de los mecanismos por los cuales el IFN-t regula la síntesis de PGF2a, se ha puesto en evidencia que la interrupción de su síntesis favorece la producción de anexinas, como la lipocortina, que inhibe la actividad de la fosfolipasa A (PLA2). Igualmente, varias quinasas, fosfatasa y lipasas pueden ser reguladas por el IFN-t para disminuir la síntesis de PGF2a (Thatcher et al., 1997).

En respuesta a la aplicación de interferón-t recombinante bovino (rb) IFN-t en vacas múltiparas, se purificaron tres proteínas endometriales de 8, 16 y 28 kDa respectivamente (P8, P16 y P28), las cuales se han relacionado con la función del CL y la nutrición y el desarrollo del conceptus (Naivar et al., 1995).

Se cree que una proteína de 16 kDa llamada “proteína de reacción cruzada ubicua bovina” (bUCRP) puede estar asociada a la red de citoquinas y las complejas interacciones entre las células epiteliales del estroma y endoteliales en el endometrio, igualmente se postuló como un marcador de preñez temprana en la vaca (Austin et al., 1996).

En la oveja se han identificado dos glicoproteínas de 57 y 55 kDa llamadas “proteínas de la leche uterina”, las cuales se sintetizan en grandes cantidades en el epitelio endometrial después de la implantación. Sin embargo, su importancia biológica no se ha estudiado en detalle (Murray y Sower, 1992).

Mediante el uso de oligonucleótidos marcados con biotina, se localizó un mRNA que codifica para el receptor de la hormona del crecimiento (GHR) en la masa celular interna del blastocisto en el día 6. Dos días después, hubo cantidades significativas de un transcritpo para GHR en las células del disco embrionario, lo que indica la importancia de esta hormona en el desarrollo embrionario temprano (Kolle et al., 1997).

En estudios posteriores se localizó mRNA para el receptor de GHR en el epitelio uterino, glándulas, vasos y amniocorión desde la sexta semana hasta el término de la preñez. Se cree que la GH está envuelta en el metabolismo de la placenta y desarrollo embrionario desde el inicio de la preñez hasta el nacimiento (Kolle et al., 1997). En este contexto, es interesante anotar que las células binucleadas del trofoblasto ovino contienen la llamada somatomamotrofina que es una hormona análoga a la GH y a la prolactina, dada su constitución química, la cual podría tener una importancia en el desarrollo del conceptus y de la placenta.

Las hormonas esteroides sintetizadas y metabolizadas por el conceptus bovino, representan otra señal que puede estar relacionada con el proceso de reconocimiento de la preñez. Además el E2 y la P4 regulan el flujo sanguíneo uterino (Thatcher et al., 1984).

El conceptus bovino en los días 13,15 y 16 produce P4, testosterona y pequeñas cantidades de estrógenos (Shemesh et al., 1979), que es menor a la producida por el conceptus del cerdo, el cual se considera la principal señal de reconocimiento y mantenimiento de la preñez.

### **3.4 Importancia de los factores de crecimiento durante la implantación**

Los FC han sido implicados en muchas de las complejas interrelaciones durante la implantación. Estos son polipéptidos que cumplen diversas funciones y ejercen su efecto biológico interactuando con receptores de membrana los cuales traducen y retransmiten las señales al interior de la célula. Dentro de las funciones que se les atribuyen se encuentran el control del crecimiento, la proliferación celular, además de otras funciones celulares básicas como la motilidad y la diferenciación (Granerus et al., 1993).

Se han identificado tres clases de FC que influyen preferencialmente durante el desarrollo embrionario: el factor de crecimiento asociado a la heparina, factor de



crecimiento asociado a la insulina (IGF) y el factor transformante de crecimiento- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (Granerus et al., 1993).

El crecimiento del conceptus también es regulado por citoquinas provenientes de linfocitos, entre ellas el TGF-b en unión con el factor de crecimiento trofoblástico básico y el factor inhibidor de la leucemia (LIF) (Hansel, 1997). La expresión adicional del factor estimulante de colonias- 1 (CSF-1) se ha reportado durante el periodo preimplantatorio y sobre el trofoblasto a través de la gestación (Beauchamp y Croy, 1991).

### **3.5 Importancia de los esteroides gonadales en la implantación**

El principal miembro de la familia de los estrógenos, el estradiol, forma un complejo con receptores nucleares de alta afinidad, se aumenta la transcripción por la unión a regiones específicas de los cromosomas, lo que permite un incremento en la síntesis de proteínas específicas que median los efectos biológicos de la estimulación hormonal. El E2 estimula la hipertrofia, hiperplasia, actividad mitótica de las células uterinas y un aumento en la síntesis de ácidos nucleicos (Eriksson, 1994).

El útero es insensible a la P4 a menos que primero sea expuesto a los estrógenos, esto ha sido explicado por la estimulación de síntesis de receptores, aumentando la capacidad del útero para responder a la P4. La cantidad de receptores a la P4 en el útero de la rata y hámster se ven reducidos considerablemente luego de la ovariectomía, pero pueden ser restituidos por tratamiento con E2 (Leavitt y Balha, 1972; Walters y Clark, 1977). El aumento del número de receptores a P4 en el epitelio uterino, puede ser bloqueado por la adición de cicloheximida y actinomicina D, lo cual indica que en la estimulación de los receptores, probablemente este envuelta RNA y síntesis de proteínas.

El E2 también induce un aumento en los receptores para los FC, esto ha sido comprobado para EGF, IGF-I, TGF-a. Igualmente, se ha encontrado una interrelación entre E2, FC y protooncogenes nucleares (Murphy et al., 1987). La inducción de los protooncogenes c-fos, c-myc y c-jun, ha sido demostrada en el útero de ratas tratadas con estrógenos, estos genes pertenecen a la clase de competencia inmediatamente temprana y se piensa que su expresión induce la cascada de eventos a través de la mitosis del ciclo celular (Weisz et al., 1990).

### **3.6 Importancia de las gonadotropinas en la implantación**

Los estudios sobre las necesidades hormonales durante la implantación en animales, revelan que la pituitaria es un órgano esencial en este proceso (Bindon, 1969). De las hormonas producidas, solo la LH es necesaria y sus efectos son mediados por la síntesis de esteroides ováricos, planteándose que el E2 induce la implantación y la P4 mantiene el blastocito y condiciona el endometrio para la implantación (Humphrey, 1967).

La hipótesis de la importancia de la LH y su homólogo estructural y funcional la gonadotropina coriónica humana (hCG) en la implantación, proviene del hallazgo de receptores de LH/hCG en el endometrio y miometrio humano; sin embargo, estos también se han encontrado en el miometrio de cerdas, conejas y ratas (Rao y Sanfilippo 1997).

En el bovino la concentración de receptores LH/hCG varió durante el ciclo estral con valores altos entre los días 15-17 (3.1 fmol/mg proteína) y bajos (1.2 fmol/mg de proteína) entre los días 2-4 (Friedman, 1995).

La adición de hCG a cultivos *in vitro* de útero de rata, incrementó el contenido de P4, posiblemente por un mecanismo dependiente de cAMP. Igualmente, se identificó un aumento de la ciclooxigenasa entre los días 15-17, lo que sugiere alguna importancia en el proceso de luteólisis (Friedman, 1995).

El aislamiento de transcritos de 4.3, 3.6, 2.4, 1.8, 1.0 kb en el epitelio glandular y estroma uterino en humanos y una proteína receptora de 80 kDa que se unió con I125-hCG, sugiere que la LH/hCG afecta la diferenciación celular, ya que la adición de hCG altamente purificada, indujo cambios morfológicos y funcionales en las células del estroma, este efecto fue dependiente de la dosis y el tiempo en presencia de estrógeno y P4 sugiriendo a la vez un efecto permisivo de estas hormonas (Han et al., 1995).

A partir de estudios en humanos, se ha podido demostrar que la PGE2 puede inducir la diferenciación de las células del estroma en presencia de estrógeno y P4, la producción local de la PGs ha llevado a sospechar que estas actúan como mediadores de otras hormonas primarias como LH y hCG (Rao y Sanfilippo, 1997). La detección de receptores LH/hCG en los vasos sanguíneos uterinos, sugiere que las gonadotropinas tienen efectos directos sobre el flujo sanguíneo, funciones que se habían atribuido por evidencias circunstanciales a E2/P4 (Toth, et al., 1994).

Está por esclarecerse si LH/hCG son hormonas primarias que actúan regulando los niveles de receptores a E2, P4, y/o otras sustancias vasoactivas en los vasos sanguíneos (Rao y Sanfilippo, 1997).

Se ha encontrado que los linfocitos T contienen receptores para LH/hCG, por lo que se cree que estas hormonas tengan una función inmunosupresora durante la preñez, evitando de esta forma el rechazo del blastocisto (Rao y Sanfilippo, 1997). Por otro lado, se conoce que la fuente de LH/hCG no solo proviene de la pituitaria, sino que el blastocisto también la produce (Heap et al., 1979). Esto lleva a pensar que el pico preovulatorio de LH junto con el E2 y la P4 inician la cascada de eventos endometriales requeridos para la implantación.

Una estrategia farmacológica tendiente a disminuir las pérdidas de mortalidad embrionaria es el uso de hCG 5 días posteriores a la inseminación, lo que resulta en un incremento en la síntesis de INF-t y una correlación positiva con la P4, lo que favorece un mejor ambiente uterino para el conceptus. El mismo tratamiento indujo la presencia de CL adicionales los cuales aumentaron significativamente el nivel de P4 (Kerbler et al., 1997). Es de interés poder demostrar si esta hCG exógena bajo las mismas condiciones experimentales actúa directamente sobre el endometrio aumentando el número de receptores para P4 creando unas mejores condiciones del ambiente uterino.

### **3.7 Reconocimiento materno de la preñez y rescate del cuerpo lúteo**

El reconocimiento materno de la preñez se define como la alteración de la fisiología materna como consecuencia de la señales enviadas por el embrión, que advierten su presencia en el útero, lo que permite prolongar la vida del CL (Spencer et al., 2004). Los cambios en la función materna son mediados por las señales del conceptus y potencialmente incluyen la detección de antígenos por el sistema inmune materno (Hansel, 1997). Durante la preñez ocurre una inmunosupresión con una reducción en la expresión de las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC por sus siglas en inglés) ocasionada por el trofoblasto, que permite el reclutamiento de macrófagos al útero preñado y una modulación de los genes relacionados con la inmunidad en respuesta a la presencia del conceptus (Olivera et al., 2012).

Una respuesta inmune inapropiada puede rechazar el conceptus; sin embargo, esta es bloqueada en parte por una reducida expresión del MHC.

Concurrentemente, se requiere un microambiente uterino para que los tejidos maternos y el trofoblasto secreten moléculas inhibitoras de linfocitos que reducen la reactividad inmune (Hansel, 1997).

El MHC contiene varios genes y se ha dividido en tres regiones: clase I, II y III. Las moléculas I y II son glicoproteínas integradas a la membrana y están envueltas en interacciones moleculares de inmunidad celular. El CMH en el bovino se denomina antígeno leucocitario (BoLa) y se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 23 (Aguilar et al., 1997).

El conceptus bovino es alogénico a la madre y la expresión de serotipos de antígenos clase I del MHC provenientes de los padres se han detectado en embriones de 7 días (Templeton et al., 1987). Durante la preñez tardía y media, la expresión de estas moléculas continúa sobre el epitelio coriónico e interplacentomas, pero ausente de los vasos coriónicos del cotiledón (Low et al., 1990).

Estudios del patrón de localización de las proteínas del MHC en la placenta bovina, indican que existe una “regulación en baja” en la expresión de estas moléculas lo que es importante para la sobrevivencia fetal (Hansel, 1997).

Tres moléculas producidas por el trofoblasto inhiben la función de los linfocitos T en cultivo. La PGE2 puede inhibir la proliferación a concentraciones menores de  $10^{-8}$  M, el IFN- $\gamma$  la que además induce el incremento en la producción de la proteína-2 quimioatrayente de granulocitos y una proteína inmunosupresora de  $\sim 800.000$  de PM que contiene lactosaminoglicano (Hansel, 1997).

La P4 por sí misma es inhibitoria de los linfocitos (Low y Hansel, 1988); sin embargo, las concentraciones requeridas son mucho más altas que las que se encuentran en sangre y placenta, por lo que se cree que induce la síntesis de otras moléculas uterinas que tienen mayor actividad (Hansel, 1997).

Tres proteínas específicas de preñez están envueltas en el RMP, la proteína B específica de preñez (PSP-B) o PAG-1 la cual se encuentra localizada en los gránulos de las células binucleadas de la capa externa de la placenta. El mRNA para PAG-1 se expresa en forma abundante poco antes de la implantación hasta la gestación a término; su potencial como prueba diagnóstica de preñez se ha hecho evidente (Roberts et al., 1996).

Otra proteína conocida como PSP60 y las glicoproteínas asociadas a la preñez bovina (bPAG) son indicadoras del crecimiento y actividad remodeladora del trofoblasto, por tal razón, la determinación de sus niveles en el flujo sanguíneo materno se utiliza para predecir la salud fetal y de ayuda en la detección de anomalías placentarias, mortalidad embrionaria o aborto (Ectors et al., 1997; Martal et al., 1997).

A pesar de considerarse el RMP esencial para la sobrevivencia del embrión y de la especie, se cree que estos mecanismos no se conservan durante la evolución (Niswender et al., 1994).

Un marcado incremento en las tasas de mortalidad embrionaria, se ha observado entre los días 7-10 posinseminación en épocas de verano (Ryan et al., 1993), también se ha observado una disminución en el peso del conceptus y el CL en vacas expuestas a estrés por calor los días 8-16 de la gestación (Biggers et al., 1987), estos hallazgos coinciden con la fase de RMP y se cree que ocasionan una disminución en la secreción de IFN-t.

### **3.8 Formación de la placenta**

No existe una clara diferenciación entre el momento en que finaliza la implantación y el comienzo de la formación de la placenta, pero en ambos casos un denominador común es la invasión del epitelio endometrial en aquellas especies que poseen trofoblasto invasivo (Rao y Sanfilippo, 1997). Las nuevas investigaciones sobre las características morfológicas de la placenta de la vaca, la clasifican como “cotiledonaria sinepiteliocorial” y su formación completa ocurre entre los 40-50 días de gestación (Peter, 2013). La antigua denominación de “sindesmocorial” que estuvo basada en el mal entendido concepto del número y forma de capas histológicas entre la circulación materno fetal, no es apropiada en la actualidad (Peter, 2013).

Se conoce más recientemente, que durante el proceso de formación de la placenta no hay pérdida del epitelio uterino, lo que ocurre durante la aposición del trofoectodermo al epitelio uterino es una modificación del epitelio y la formación de extensos sincitios maternofetales híbridos que son colonizados por la migración de las células gigantes binucleadas del trofoblasto (Peter, 2013).

La placenta cumple importantes funciones durante la preñez, físicamente, fija el feto al útero, transporta nutrientes de la circulación materna al feto, excreta metabolitos fetales dentro del compartimento materno, modula inmunológicamente

la aceptación materno del semiinjerto fetal y produce hormonas que regulan los órganos fetales y maternos (Jerome et al., 1996). Figura 5.



**Figura 5.** Gestación de 54 días en la vaca (distancia corona-grupa: 6.9 cm).

Además de la cantidad de hormonas que produce, la placenta es capaz de sintetizar un amplio número de proteínas, factores de crecimiento, citoquinas y otras moléculas bioactivas. Las hormonas producidas, pertenecen a la familia de la prolactina/hormona del crecimiento (GH/PRL), lactógeno placental (PL) y proteínas relacionadas a la prolactina (PRP), sus funciones no han sido claramente determinadas, pero existe evidencia de su importancia en la modulación del metabolismo fetal y materno (Anthony et al., 1995).

Diferentes fenotipos de células del trofoblasto conforman la placenta, las cuales cumplen funciones especializadas (transporte/intercambio, endocrinas), en algunas especies las funciones son combinadas, mientras en otras son realizadas por diferentes fenotipos (Jerome et al., 1996).

La placenta está posicionada para utilizar los precursores de esteroides aportados por la madre y el feto, existiendo una fuerte evidencia de que la placenta participa en un diálogo mediado por los esteroides entre la pituitaria materna, los ovarios y la corteza adrenal fetal (Jerome et al., 1996).

Existe controversia en los rumiantes, sobre la capacidad esteoidogénica de las células de la placenta, algunos autores la atribuyen a las células binucleadas (Wooding, 1992), mientras otros han encontrado enzimas como la P450 en células mononucleadas (Ben-David y Shemesh 1989).

Las células binucleadas, producen el LP ovino o bovino y lo secretan a la circulación materna migrando y fusionándose con el sincitio o epitelio endometrial, siendo las cantidades liberadas distintas entre estas especies, así como la detección en la circulación materna (Anthony et al., 1995).

La función ovárica puede ser modulada por el LP en forma directa o indirecta, el uso de rbLP incrementó el tamaño del CL, aumentando las concentraciones de P4 plasmáticas, lo que demuestra que este se une a la membrana del CL. Un mRNA producido por el conceptus bovino al día 17 sugiere una acción local del bLP sobre el útero y la función ovárica (Matthew et al., 1994).

Durante la gestación temprana la placenta puede convertir colesterol a pregnenolona y dehidroisoandosterona a estrógenos. La pregnenolona es fácilmente convertida a P4 por la gran abundancia de 3 $\beta$ -ol-dehidrogenasa- D5- D4 -isomerasa en el tejido, la P4 es transportada al feto y la mayor parte termina en el compartimento materno como pregnanediol en la orina. En el compartimento fetal la P4 sirve como precursor para muchos D4- 3- ketoesteroides, cuyo principal miembro es el cortisol (Solomon, 1994).

La principal proteína producida por las membranas corioalantoideas bovinas ha sido identificada como carboxil-propeptido o alfa-1colágeno tipo III; su expresión solo ocurre después del día 21 que coincide con el desarrollo de la alantoides, la cual se fusiona progresivamente con el corión para formar la placenta corioalantoidea (Shang et al., 1997).



## **Bibliografía**

Aguilar B, Vos PLAM, Beckers JF, Hensen EJ, Dieleman SJ. The role of the major histocompatibility complex in bovine embryo transfer. *Theriogenology* 1997; 47:111-120.

Anthony RV, Pratt SL, Liang R, Holland MD. Placental-fetal hormone interactions: Impact on fetal growth. *J Anim Sci.* 1995; 73:1861-1871.

Anthony RV, Liang R, Kay EP, Pratt SL. The growth hormone/prolactin gene family in ruminant placentae. *J Reprod Fertil Suppl* 1995; 49: 83-95.

Artley JK, Braude PR, Johnson MH. Gene activity and cleavage arrest in human pre-embryos. *Hum Reprod.* 1992; 7: 1014-1021.

Asselin E, Goff AK, Bergeron H, Fortier MA. Influence of sex steroids on the production of prostaglandins F2a and E2 and response to oxytocin in cultured epithelial and stromal cells of the bovine endometrium. *Biol Reprod* 1996; 54, 371-379.

Asselin E, Fortier MA. Trophoblastic interferons produced by the embryo modulate prostaglandins E2 (PGE2) production in bovine endometrial cells in vitro through induction of the cyclooxygenase-2 messenger. *Theriogenology.*

Austin KJ, Ward SK, Teixeira MG, Dean VC, Moore DW, Hansen TR. Ubiquitin cross-reactive protein is released by the bovine uterus in response to interferon during early pregnancy. *Biol Reprod* 1996; 54, 600-606.

Badinga L, Thacher WW, Wilcox CJ, Morris G, Entwistle K, Wolfenson D. Effect of season on follicular dynamics and plasma concentrations of estradiol-17b, progesterone and luteinizing hormone in lactating holstein cows. *Theriogenology* 1994; 42:1263-1274.

Bavister BD, Fischer BF. What is physiological oxygen tension for mammalian pre- and early postimplantation embryos? *J Reprod Fertil* 1991 (Abst. Ser.) 7:7.

Bazer FW, Spencer TE, Ott TL. Interferon tau: A novel pregnancy recognition signal. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37:412-420.



Bazer FW, Spencer TE, Johnson GA, Burghardt RC, Wu G. Comparative aspects of implantation. *Reproduction* 2009; 138: 195–209.

Ben-David E, Shemesh M. Ultrastructural localization of cytochrome P-450 scc in the placentome using protein A-gold technique. *Biol Reprod* 1989; 42:131-138.

Biggers BG, Geisert RD, Wetteman RP, Buchanan DS. Effect of heat stress on early embryonic development in the cow. *J Anim Sci.* 1987; 64 : 1512-1518.

Bindon BM. The role of the pituitary gland in implantation in the mouse: delay of implantation by hypophysectomy and neurodepressive drugs. *J Endocrinol* 1969; 43:225-235.

Chavez DJ. Possible involvement of D-galactose in the implantation process. In: *Trofoblast invasion and endometrial receptivity: Novel aspects of the cell biology of embryo implantation* (eds H.W. Denker and J. D. Aplin) pp 259-272 1990 (Plenum Press: New York).

Denker HW. Endometrial receptivity: Cell biological aspects of an unusual epithelium. A review. *Ann Anat* 1994; 176:53-60.

Dlaikan H, Hernández A, Cortés A. 1999. Modificación del epitelio de revestimiento del útero y desarrollo trofoblástico, a los 21, 23, 28 y 36 días de la gestación en la vaca. *Arch. Med. Vet.* 1999; 31(2):197-203.

Dziadek M, Fujiwara S, Paulsson M, Timpl R. Immunological characterization of basement membrane types of heparan sulfate proteoglycan. *Embo J.* 1985; 4:905-912.

Ellintong JE. The oviduct and its role in reproduction : A review of literature. *Cornell Vet.* 1991; 81: 313-328.

Ectors FJ, Sulon J, Delval A, Remy B, Drion PV, Beckers JF. Bovine pregnancy associated glycoprotein profiles as indicators of trophoblastic function after in vitro manipulation or culture. In: *30 th Conference on physiology and pathology of Reproduction.* *Reprod Dom Anim.* 1997; 32: 1-2.

Eriksson H. Regulation of growth factor expression via estrogens. In: *30 th Conference on physiology and pathology of Reproduction.* *Reprod Dom Anim* 1997; 32;1-2:195-198.

Frazier W, Glaser L. Surface components and cell recognition. *Annu Rev Biochem* 1979; 48: 491-523.

Freidman S, Gurevich M, Shemesh M. Bovine cyclic endometrium contains high-affinity luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin binding sites. *Biol Reprod* 1995; 52: 1020-1026.

Gandolfi F, Brevini TAL, Modina S, Passoni L, Lauria A. Maternal control of early embryonic development. In: "Embryonic development and manipulation in animal production" A. Lauria & F. Gandolfi (eds.) Portland Press. London pp.93-102 1992b.

Gandolfi F, Brevini TAL, Modina S, Bianchi R, Passoni L. Role of the oviduct during early embryogenesis. In: Regulation of embryonic growth mechanisms in mammals. *Reprod Dom Anim*. 1993; 28, 4: 145-216.

Gaviria MT, Hernández A. 1994. Morphometry of implantation in the sheep. I. Trophoblast attachment, modification of the uterine lining, conceptus size and embryo location. *Theriogenology*. 1994; 41:1139-1149.

Granus M, Petterson E, Gustafsson L, Lake M, Tally M, Schofield P, et al. Growth Factors in early embryogenesis In: Regulation of embryonic growth mechanisms in mammals. *Reprod Dom Anim*. 1993; 28, 4: 145- 216.

Gurevich M, Harel-Markowitz E, Marcus S, Shore LS, Shemesh M. Prostaglandin production by oocyte cumulus complex around the time of fertilization and the effect of prostaglandin E on the development of the early bovine embryo. *Reprod Fertil Dev*. 1993; 5: 281-283.

Guillomot M. Cellular interactions during implantation in domestic ruminants. *J Reprod Fertil Suppl*. 1995; 49:39.

Han SW, Lei ZM, Rao ChV. Human chorionic gonadotropin as a new regulator of human endometrial stromal cells differentiation into decidua. In The Program of the Endocrine Society Annual Meeting P2-84 1995.

Hansel W, Blair RM. The role of lipoxigenase products of arachidonic acid metabolism in bovine corpus luteum function. *Reprod Dom Anim*.1996; 31: 427-429.

Hansen PJ. Interactions between the immune system and the bovine conceptus. *Theriogenology* 1997; 47:121-130.

Harvey MB, Leco KJ, Arcellana-Panlilio MY, Zhang X, Edwards DR, Schultz GA. Roles of growth factors during peri-implantation. *Mol Hum Reprod* 1995; 10:712-718.

Heap RB, Flint AP, Gadsby JE. Role of the embryonic signals in the establishment of pregnancy. *Br Med Bull* 1979; 35:129-135.

Hernández A. *Lecturas sobre Reproducción Bovina. III. Aspectos Morfofisiológicos de la Implantación.* Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia. 1995.

Hernández, A, Rodríguez JM. Implantación embrionaria y reconocimiento materno de la gestación. En: *Reproducción en la vaca. Fisiología y aplicaciones.* Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia. Bogotá. 2008.

Hue I, Degrelle SA, Turenne N. Conceptus elongation in cattle: Genes, models and questions. *Animal Reproduction Science* 2012; 134: 19–28 Humphrey KW. The induction of implantation in the mouse after ovariectomy. *Steroids* 1967; 0:591-600 1967.

Jerome F, Strauss III, Martinez F, Kiriakidou M. Placental steroid hormone synthesis. Unique features and Unanswered question. *Biol Reprod* 1996; 54:303-311.

Jiménez L, Hernández, A. 1982. Morfología del alantocorion bovino entre los 27 y 88 días de gestación. *Rev. ACOVEZ (Bogotá-Colombia)* 9:32:44.

Kane MT, Carney EW, Ellington JE. The role of nutrients, peptide growth factors and co-culture cells in sevelopment of preimplantation embryos in vitro. *Theriogenology* 1992; 38:297-313.

Kerbler TL, Buhr MM, Jordan LT, Leslie KE, Walton JS. Relationship between maternal plasma progesterone concentration and interferon-tau synthesis by the conceptus in cattle. *Theriogenology.* 1997; 47:703-714.

Klasgbrum M, D'Amore PA. Regulators of angiogenesis. *Annu Rev Physiol* 1991; 53:217.

Kolle S, Sinowatz F, Boie G, Lincoln D, Palma GA. Expression of growth hormone receptor and its transcript during bovine early embryonic development. In: 30 th Conference on physiology and pathology of Reproduction. *Reprod Dom Anim.* 1997; 32,1-2.

Kolle S, Sinowatz F, Boie G, Lincoln D, Waters MJ. Differential expression of the growth hormone receptor and its transcript in bovine uterus and placenta. *Mol Cell Endocrinol* 1997; 131:127-136.

Krebs C, Longo LD, Leiser R. Term ovine placental vasculature: Comparison of sea level and high altitude conditions by corrosion cast and histomorphometry. *Placenta.* 1997; 18: 43-51.

Leavit WW, Blaha GC. An estrogen-stimulated, progesterone-binding system in the uterus and vagina. *Steroids* 1972; 19:263-274.

Low BG, Hansen PJ, Drost M, Gogolin-Ewens KJ. Expression of major histocompatibility complex antigens on the bovine placenta. *J Reprod Fertil.* 1990; 90:235-243.

Low BG, Hansen PJ. Immunosuppressive actions of steroids and prostaglandins secreted by the placenta and uterus of the cow and sheep. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988; 18:71-75.

Lunam CA, Murphy CR. Alterations in microvilli of uterine epithelial cells after colchicine treatment. *Z. Mikrosk-anat Forsch Leipzig.* 1983; 97: 1005-1008.

Luxford KA, Murphy CR. Changes in the apical microfilaments of rat uterine epithelial cells in response to estradiol and progesterone. *Anat Rec.* 1992b; 233: 521-526.

MacIntyre DM, Lim HC, Ryam K, Kimmins S, Small JA, MacLaren LA. Implantation-associated changes in bovine uterine expression integrins and extracellular matrix. *Biol Reprod.* 2002; 66:1430-1436.

Martal J, Chene N, Camous S, Huynh L, Lantier F, Hermier P, et al. Recent developments and potentialities for reducing embryo mortality in ruminants: The

role of IFN-tau and other cytokines in early pregnancy. *Reprod Fertil Dev.* 1997; 9:355-380.

Matthew CL, Byatt JC, Currant TL, Curran DF, Collier RJ. Placental lactogen and somatotropin: hormone binding to the corpus luteum and effects on the growth and functions of the ovary in heifers. *Biol Reprod.* 1994; 50: 1136-1144.

Murphy CR. Structure of the plasma membrane of uterine epithelial cells in blastocyst attachment: a Review. *Reprod Fertil Dev.* 1992; 4: 633-643. Murphy LJ, Murphy LC, Friesen HG. Estrogen induction of N-myc and c-myc protooncogen expression in the rat uterus. *Endocrinol* 1987; 120:1282-1288.

Murray MK, Sower SA. Estrogen- and Progesterone-Dependent secretory changes in the uterus of the sheep. *Biol Reprod.* 1992; 47: 917-924. Naivar KA, Ward SK, Austin KJ, Moore DW, Hansen TR. Secetion of bovine uterine proteins un response to type I interferons. *Biol Reprod.* 1995; 52: 848-854.

Niswender KD, Li J, Loos KR, Powell MR, Roberts RM, Keisler DH, et al. The effect of mutations near carboxyl terminus of interferon- on luteal lifespan in sheep. *Biol Reprod.* 1994; 50 (Suppl 1) :89 (Abst.138).

Oliveira LJ, Barreto RSN, Perecin F, Mansouri-Attia N, Pereira FTV, Meirelles FV. Modulation of Maternal Immune System During Pregnancy in the Cow. *Reprod Dom Anim* 2012; 47 (Suppl. 4), 384–393.

Paria BC, Song H, Dey SK. Implantation: molecular basis of embryouterine dialogue *Int J Dev Biol.* 2001; 45: 597-605.

Peippo J, Machaty Z, Peter A. Terminologies for the pre-attachment bovine embryo. *Theriogenology* 2011; 76: 1373–1379.

Peter AT. Bovine placenta: A review on morphology, components, and defects from terminology and clinical perspectives. *Theriogenology* 2013; 80: 693–705.

Persson, E., Rodriguez-Martinez, H., and Dantzer, V. Immunocytochemical localization of IGF-1, PDGF-A and PDGF-receptors in the porcine and bovine female reproductive tract. In: 30 th Conference on physiology and pathology of Reproduction. *Reprod Dom Anim.* 1997; 32,1-2.

Pope WF. Uterine asynchrony : A cause of embryonic loss. *Biol Reprod.* 1982; 39: 999-1003.

Rao, ChV, Sanfilippo JS. New understanding in the biochemistry of implantation: Potential direct roles of luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin. *The Endocrinologist* 1997; 7:2:107-111.

Rivas, PC, Rodríguez-Márquez, JM, Hernández, A. Cuantificación de células endoteliales que expresan VEGF, iNOS y eNOS en el endometrio ovino a los 20, 28 y 35 días de la gestación. *Rev col cienc pec .* 2007; 20(3):280-287.

Roberts RM, Xie S, Mathialagan N. Maternal Recognition of pregnancy. *Biol Reprod.* 1996; 54: 294-302.

Ryan DP, Blakewood EG, Lynn JW, Munyakazi I, Goke RA. Effect of heat-stress on bovine embryo development in vitro. *J Anim Sci* 1993; 70:3490-3497.

Shang WR, Dore JJE, Godkin JD. Developmental gene expression of procollagen III in bovine extraembryonic membranes during early pregnancy. *Mol Reprod Dev.* 1997; 48:18-24.

Shemesh M, Milaguir F, Ayalon N, Hansel W. Steroidogenesis and prostaglandin synthesis by cultured bovine blastocysts. *J Reprod Fertil.* 1979; 56:181.

Shupnik MA. Gonadotropin gene modulation by steroids and gonadotropin-releasing hormone. *Biol Reprod.* 1996; 54: 279-286.

Solomon, S. The primate placenta as an endocrine organ : Steroids In: E. Knobil JD, Neill GS, Greenwald CC, Market, Pfaff DW. (Ed.) *The Physiology of Reproduction* (2nd Ed.) pp 863-873. Raven Press, New York, 1994.

Sonkuti SG, Yuan L, Fritz MA, Lessey BA. Epidermal growth factor and sex steroids dynamically regulate a marker of endometrial receptivity in Ishikawa cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 62, 7 : 2192-2197.

Spencer TE, Ott TL, Bazer FW. Interferon: Pregnancy recognition signal in ruminants. *Proc Exp Biol Med.* 1996; 213: 215-229.

Strauss III, JF, Martinez F, Kiriakidou M. Placental steroid hormone synthesis: Unique features and unanswered questions. *Biol Reprod.* 1996; 54: 303-311.

Strydom DJ, Bond MD, Vallee BL. An angiogenic protein from bovine serum and milk-purification and primary structure of angiogenin-2. *Eur J Bioch.* 1997; 247:535-544.

Tabibzadeh S, Babaknia A. The signals and molecular pathways involved in implantation, a symbiotic interaction between blastocyst and endometrium involving adhesion and tissue invasion. *Molecular Human Reproduction Vol. 1, Human Reproduction* 10, 6: 1579-1602 1995.

Taylor CM, Stevens H, Anthony FW, Wheeler T. Influence of hypoxia on vascular endothelial growth factor and chorionic gonadotrophin production in the trophoblast-derived cell lines. *Placenta.* 1997; 18:451-458.

Templeton JW, Tipton RC, Garber T, Bondioli K, Kraemer DC. Expression and genetic segregation of parental BoLA serotypes in bovine embryos. *Anim Genet.* 1987; 18:317-322.

Thatcher WW, Bartol FF, Knickerbocker J, Curl JS, Wolfenson D. Maternal recognition of pregnancy in cattle. *J Dairy Sci.* 1984; 67:2797-2811.

Thatcher WW, Danet-Desnoyers G, Wetzels C. Regulation of bovine endometrial prostaglandin secretion and the role of bovine trophoblast protein-1 complex. *Reprod Fertil Dev.* 1992; 4:329-334.

Thatcher WW, Binelli M, Burke J, Staples CR, Ambrose JD, Coelho S. Anti-luteolytic signals between the conceptus and endometrium. *Theriogenology.* 1997; 47:131-140.

Watson AJ, Hogan A, Hahnel A, Wiemer KE, Schultz GS. Expression of growth factor ligand and receptor genes in the preimplantation bovine embryo. *Mol Reprod Dev.* 1992; 31: 87-95.

Walters MR, Clark JH. Cytosol progesterone receptors of the rat uterus: assay and receptor characteristics. *J Steroid Biochem.* 1977; 8:1137-1144.

Weitlauf HM. Biology of Implantation. In: The physiology of reproduction. Chapter 7. Ed. Knobil, E. & Neill J. et, al Raven Press., Ltd. New York. 1994. pp 391. 1994.

Weisz A, Cicatiello LM, Persico E, Scalona M, Bresciani F. Estrogen stimulates transcription of c-jun protooncogen. *Molec Endoc.* 1990; 4:1041- 1050.

Wijayagunawardane MPB, Cerbito WA, Miyamoto A, Acosta TJ, Takagi M, Miyazawa K. et al. Oviductal progesterone concentration and its spatial distribution in cyclic and early pregnant cows. *Theriogenology* 1996; 46, 1149-1158.

Wooding FBP. Current topic: the synepiteliochorial placenta of ruminants binucleate cell fusions and hormone production. *Placenta.* 1992; 13:101-113. 1992.

Wrenzycki, C., Hermann, D., Lemme, E., Eckert, J., Carnwath, J.W. and Heilmann, H. Expression of developmentally important genes in preimplantation bovine embryos generated in vitro. *Theriogenology.* 1997.





# 4. Fisiología de la gestación y el parto

*Agustín Góngora Orjuela*

## **Introducción**

Una vez ocurre el proceso de implantación y se ha formado la placenta, se inicia el periodo fetal, durante este, la placenta se constituye en un órgano transitorio que facilita el intercambio de sustancias metabólicas entre la madre y el feto. La placenta actúa como un sistema de órganos, en particular, con funciones metabólicas, endocrinológicas y respiratorias. Además, constituye una barrera inmunológica para la aceptación del conceptus alógeno.

En este capítulo se resumen los eventos fisiológicos que ocurren durante la gestación y que finalizan con el parto, evento en que ocurre el nacimiento de un nuevo individuo que permitirá la continuidad de la especie.

## **4.1 Gestación**

La duración de la gestación está controlada genéticamente por diversos factores que afectan su duración, entre ellos el genotipo. En general en los *Bos taurus* la duración es de 274 días (Dhakal et al., 2013), mientras que en los *Bos indicus* es de 285 días (Camargo et al., 2005).

El intercambio de sustancias a través de la placenta se realiza mediante diferentes mecanismos como el transporte activo, la difusión pasiva y la difusión facilitada. Los gases pasan mediante difusión pasiva, mientras los iones necesitan de las respectivas bombas (Na, K, Ca). La glucosa y los aminoácidos utilizan la difusión facilitada, lo que requiere de ciertas moléculas transportadoras. Los lípidos no atraviesan la placenta. Sin embargo, los triglicéridos y fosfolípidos son hidrolizados para producir nuevas sustancias al servicio del feto (Senger, 2005). Las inmunoglobulinas no atraviesan la placenta por su alto peso molecular y el número de capas histológicas que posee la placenta, por lo tanto, ellas solo se adquieren después del parto a través del consumo de calostro (Chucrí et al., 2010).

Dado que el periodo fetal es eminentemente una fase de crecimiento del nuevo ser, de manera progresiva, la vaca sufre importantes adaptaciones fisiológicas que se acentúan en el último tercio de la gestación, cuando las demandas metabólicas por parte del feto son mayores. En las dos últimas semanas antes del parto, el peso fetal aumenta entre 0.45-0.68 kg/día (Wagner et al., 1974).

## **4.2 Endocrinología de la gestación**

En la vaca, la progesterona (P4) luteal mantiene gran parte de la gestación y en su fase final del cuerpo lúteo (CL) es necesaria para que ocurra el parto (Robertson, 1972). Otra fuente de P4 son las Células Gigantes Binucleadas (BGC) de los cotiledones, después del día 120, esta por sí sola puede mantener la preñez después del día 240. Durante las últimas 4-6 semanas de la gestación, la P4 producida en las BGC disminuye paulatinamente y el mantenimiento de la gestación es nuevamente dependiente del CL (Pimmentel et al., 1986; Gross y Williams, 1988).

Los altos niveles sanguíneos de P4 durante la gestación son los responsables de mantener la inhibición de las contracciones del miometrio, debido a la hiperpolarización de sus células. (Ou et al., 1997).

El sulfato de estrona es otra hormona elaborada en la unidad fetoplacenta- madre a partir del día 100 de gestación y su producción incrementa progresivamente hasta 10 días antes del parto, cuando sus niveles séricos caen abruptamente (Takahashi et al., 1997). Esto último, no fue asociado con la retención de las membranas fetales, mientras que los bajos niveles de estradiol dos días antes del parto se propusieron como causantes de retención de las membranas fetales debido a inmadurez de los placentomas, quizás por ausencia de sincronización entre la placenta y la madurez fetal por un lado, y la ocurrencia del parto, por el otro (Shah et al., 2007). El sulfato de estrona se ha utilizado como indicador del estado de desarrollo de la unidad feto-placenta ( Zhang et al., 1999). Sus niveles en la sangre se encontraron asociados con la raza de la vaca y el peso del ternero recién nacido (Isobe et al., 2003).

Las glicoproteínas asociadas a la preñez (PAGs), producidas por las CGB son otro grupo de sustancias producidas durante la gestación, y que han sido utilizadas con fines de diagnóstico, ya que pueden ser detectadas entre el día 28-30 de preñez; durante la gestación temprana y media, los niveles séricos en la madre aumentan progresivamente y se mantienen por debajo de <160 ng/ml hasta el día 240. Cuando se aproxima el parto, los niveles aumentan considerablemente y se mantiene altos hasta 1-2 días antes del parto (Peter, 2013).

Los niveles séricos de la glicoproteína B específica de la preñez (b- PAG) se empezaron a detectar desde el día 30 ( $> 1.0$  ng/ml) y aumentaron progresivamente a los tres ( $9.0 \pm 0.6$  mg/ml), seis ( $35 \pm 6$  ng/ml) y nueve meses ( $150 \pm 75$  ng/ml) de la gestación. Sus máximos niveles se obtuvieron dos días antes del parto ( $524 \pm 144$  ng/ml). A partir de allí, disminuyeron a 78 ng/ml a los 21 días posparto (Sasser et al., 1986). Los niveles de bPAG se correlacionaron con el estado de la gestación y el número de fetos, y su evaluación es un buen indicador del estado fisiológico del feto y de la placenta (Patel et al., 1997).

Para que se mantenga la gestación, es necesario que exista un balance apropiado entre la proliferación y la regresión celular en los placentomas, por lo que el número de células en apoptosis aumentan a medida que transcurre la gestación, siendo su número significativamente mayor a medida que se acerca el parto (Ushizawa et al., 2006; Hirayama et al., 2012).

## **4.3 El parto**

Aún existen dudas sobre los mecanismos que desencadenan el parto en la vaca; sin embargo, el modelo más aceptado es que el parto ocurre como respuesta a la condición de estrés fetal, por el limitado espacio dentro de la placenta que no permite un mayor crecimiento. Bajo esta condición se aumentan los niveles de cortisol fetal por las glándulas adrenales durante las últimas 4-6 semanas de gestación, que afectan negativamente la producción de P4 de origen placentario. La disminución de esta P4 se da por la presencia de enzimas que convierte la P4 de la placenta a estradiol (Nguyen et al., 2012). El cortisol fetal favorece la actividad de la 17 $\alpha$  hidroxilasa y C17-20 hidroxilasa que convierten la P4 de la placenta en andrógenos, a partir de los cuales se forman estrógenos (Anderson et al., 1975).

Es ampliamente conocido que el cortisol fetal es necesario para la producción del surfactante pulmonar en las células Clara, para evitar el colapso pulmonar. De allí, el cuidado que debe tenerse en los partos prematuros.

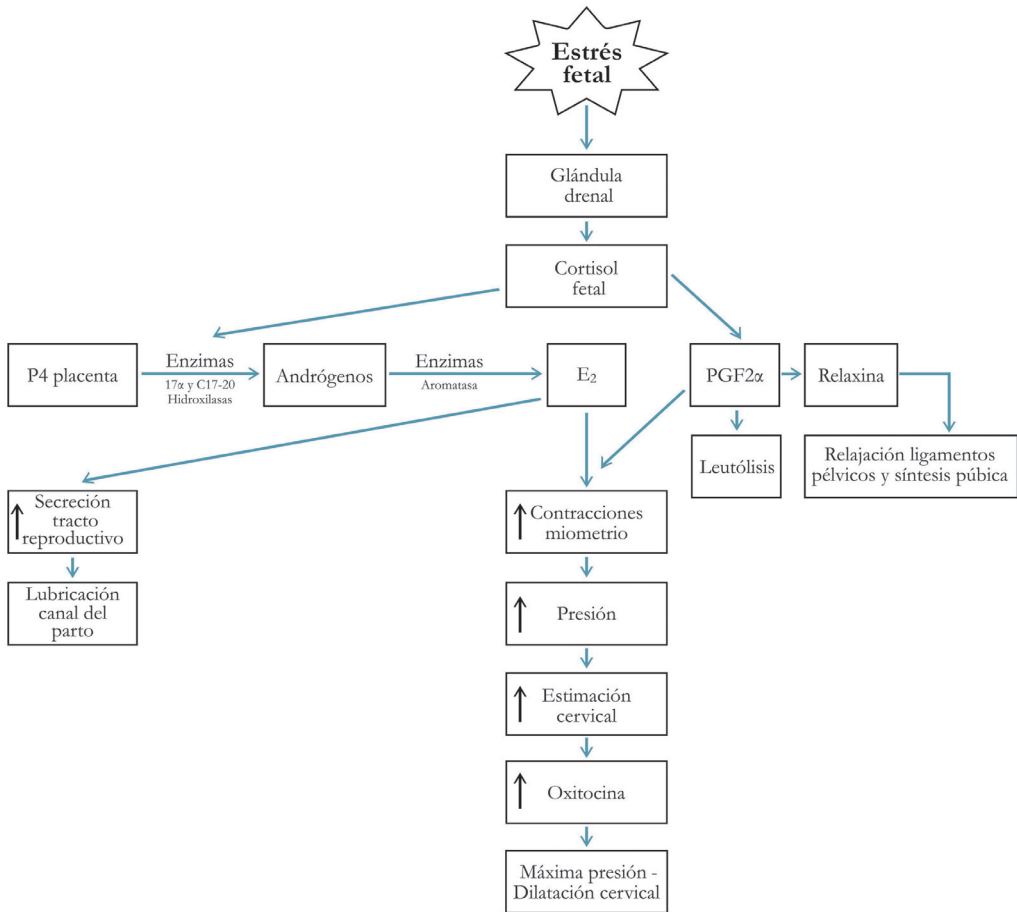
La disminución de la P4 y el aumento del estradiol favorece a la vez la expresión de los receptores de oxitocina en el miometrio para que se inicien las contracciones uterinas (Murata et al., 2000).

Existen diversas opiniones sobre el origen de la oxitocina (OT), en el momento del parto, se cree que la principal fuente es la pituitaria posterior y otra menor cantidad de origen útero-ovárico, esencialmente producida por el CL (Fuchs et al., 2001).

Durante el parto, la oxitocina estimula las contracciones del miometrio, la liberación de PGF<sub>2a</sub> por el endometrio para que se inicie la lúteolisis, y la liberación de PGE<sub>2</sub> en el cérvix para facilitar su dilatación (Fuchs et al., 1996). El número de receptores de OT aumenta al final de la gestación en el endometrio y en el miometrio (Wathes et al., 1996).

La hormona relaxina, que es una glicoproteína con características estructurales similares a la insulina, es producida por el CL o la placenta (Bathgate et al., 2006), su síntesis la estimula la PGF<sub>2a</sub>, y es la encargada de relajar los ligamentos pélvicos, la sínfisis púbica y la dilatación del cérvix, para facilitar el paso del feto por el canal del parto (Steinetz et al., 1960; Downing y Sherwood, 1985; Senger, 2005). Los líquidos del amnios y de la alantoides ejercen presión para contribuir a la dilatación del cérvix. Al finalizar esta fase, las aceleradas contracciones uterinas

desplazan la membrana alantoidea fuera de la comisura de la vulva. La alantoides se rompe, el líquido alantoideo es vertido al exterior y las contracciones aumentan (Schroeder, 1989). En la vaca este periodo tarda 2 a 6 horas (Hafez, 1989). (Figura 1).



**Figura 1.** Modelo propuesto sobre los mecanismos que desencadenan el parto en la vaca.

La relaxina además, favorece la expulsión de la placenta (Musah et al., 1987; Beagley et al., 2010). En un estudio en el que se utilizó relaxina porcina combinada con cloprostenol o dexametasona en novillas, se observó una disminución del tiempo de inducción del parto, la incidencia en la retención y una disminución en el tiempo de eliminación de la placenta (Musah et al., 1987). Se ha observado además una correlación entre el estado de apoptosis en el placentoma

con la incidencia de la retención de la placenta después del parto (Boss et al., 2001; Kamenori et al., 2011).

En vacas que parieron espontáneamente y en otras a las que se indujo el parto, se observó que la retención de las membranas fetales ocurría por una masiva presencia de apoptosis en las células epiteliales del corión después de la expulsión del feto, por lo que la maduración incompleta del placentoma juega un papel preponderante en su retención (Boos et al., 2003). El estado de la apoptosis en el placentoma fue evaluado en vacas con parto espontáneo y parto inducido y la inducción del parto con dexametasona o prostaglandina no resultó en cambios fisiológicos importantes que evitara la retención de la placenta, por lo que se deberían identificar nuevos protocolos para la inducción del parto (Hirayama et al., 2012). Según lo anterior, y en razón de las consecuencias derivadas de las técnicas de transferencia de embriones en las que un gran número de partos ocurre en poco tiempo, se planteó un nuevo protocolo que consistió en un pretratamiento con acetona de triancinolona 1mg/60Kg al día 280, seguido del tratamiento con 500 µg de cloprostenol y 25 mg de dexametasona al día 287. En opinión de los autores, el intervalo del tratamiento - parto fue predecible y la incidencia de retención de placenta fue menor que los tratamientos utilizados para ganado *Bos taurus* (Nasser et al., 2008).

Se cree que el sistema inmune podría participar en el proceso del parto y en la eliminación de las membranas fetales (Oliveira et al., 2012). La retención de estas se asoció con una disminución de la actividad de los macrófagos en las carúnculas (Miyoshi et al., 2002), disminución en la quimiotaxis y actividad de la mieloperoxidasa de los neutrófilos circulantes (Kimura et al., 2002). Es posible que algunos casos de retención de las membranas fetales se relacionen con problemas inmunológicos ya que el reconocimiento materno de las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I expresadas por las células del trofoblasto dispara una respuesta inmune inflamatoria que contribuye a la separación de los dos componentes de la placenta (Davies et al., 2004). Recientemente se comparó mediante Elisa las concentraciones de citoquinas proinflamatorias en vacas con y sin retención de placenta, las muestras fueron tomadas los días 30, 14, 7, 5, 3, 1 antes del parto, el día del parto y día 1 posparto. Las concentraciones de IL-1β fueron significativamente menores desde el día 3 antes del parto hasta el día del parto en las vacas que tuvieron retención de las membranas fetales (RFM). Igual situación se observó con las IL-6 y IL-8. Las concentraciones del TNF-α el día del parto también fueron significativamente menores en las vacas con RMF. Lo anterior sugiere que la alteración de ciertos componentes del sistema inmune puede estar asociados con la RMF (Boro et al., 2015).

Se propuso que la propio-opiomelanocortina (POMC), la cual se encuentra en cantidades altas en la adenohipófisis fetal antes del parto y posiblemente también se elabora en la pars intermedia, puede jugar un papel importante como estímulo para que se secrete la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Sin embargo, aún falta por establecer la posible participación de las 2 hormonas mencionadas en la producción de cortisol y su relación con el factor liberador de la corticotropina (Challis y Lye, 1994).

Cuando disminuyen los niveles sanguíneos de P4 al final de la gestación y aumentan los de estrógenos, se produce una despolarización de las células del miometrio que estimulan la formación de las uniones de baja resistencia y así se aumenta la sensibilidad a agonistas estimulantes (Ou et al., 1997). La formación de tales uniones ocurre para facilitar la propagación de impulsos nerviosos a partir del aumento de la comunicación intercelular. Los estrógenos incrementan la formación de las uniones mencionadas (Verhoeff et al., 1985). Las conexinas forman parte de las uniones intercelulares. La llamada conexina 43 aumenta antes del parto en respuesta al descenso de los niveles séricos de P4 y al incremento de los de E, mientras que con la conexina 26 sucede lo contrario (Orsino et al., 1996) La capa muscular lisa del miometrio (la interna) presenta mayor sensibilidad a los esteroides que la longitudinal (externa) (Doullabell et al., 1995). Es claro que durante el parto las dos capas musculares uterinas están en alto grado de actividad.

La endotelina-1 podría participar en el desencadenamiento de las contracciones musculares durante el parto (Yallampali y Garfield, 1994) al potenciar la acción de la oxitocina (Valenzuela et al., 1995).

Como resumen general y a pesar de que se ha avanzado enormemente en identificar los mecanismos que inducen el parto, en opinión de otros autores, el modelo no está completo y cada día surgen nuevos interrogantes que necesitan ser clarificados (Shenavai et al., 2012).



## **Bibliografía**

- Anderson AB, Flint AP, Turnbull AC. Mechanism of action of glucocorticoids in induction of ovine parturition: effect on placental steroid metabolism. *J Endocrinol* 1975;66:61–70.
- Bathgate AD, Hsueh JW, David Sherwood OD. Physiology and Molecular Biology of the Relaxin Peptide Family. Chapter 16 In: Knobil and Neill's Physiology of Reproduction, Third Edition edited by Jimmy D. Neill, 2006.
- Beagley JC, Whitman KJ, Baptiste KE, Scherzer J. Physiology and Treatment of Retained Fetal Membranes in Cattle. *J Vet Intern Med* 2010;24:261–268.
- Boos A, Janssen V, Mulling C. Proliferation and apoptosis in bovine placentomes during prostaglandin production. *Biol Reprod* 2001; 64: 1019–1032.
- Boos A, Janssen V, Mulling C. Proliferation and apoptosis in bovine placentomes during pregnancy and around induced and spontaneous parturition as well as in cows retaining the fetal membranes. *Reproduction* 2003; 126: 469–480.
- Boro P, Kumaresan A, Pathak R, Patbandha TK, Kumari S, Yadav A, Manimaran A, Baithal RK, Attupuram NM, Mohanty Tk. Alteration in peripheral blood concentration of certain pro-inflammatory cytokines in cows developing retention of fetal membranes. *Anim Reprod Sci.* 2015; 157:11-16.
- Camargo LSA, Viana JHM, Ramos AA, DE AS WF, Ferreira AM, Fonseca JF, Vale Filho VR. Gestation length and birth weight of in vitro produced embryos from zebu dairy cattle [abstract]. *Reprod Fertil Dev* 2005;17:270.
- Challis JRG, Lye SJ. Parturition. In: *The physiology of reproduction*. Knobil E, Neil JD. Chapter 55. Ed Raven Press Ltd, 2nd edition. New York. 1994. pp 985-1031.
- Chucrí TM, Monteiro JM, Lima AR, Salvadori MLB, Kfoury Junior JR, Miglino MA. A review of immune transfer by the placenta. *J Reprod Immunol* 2010; 87: 14–20.
- Davies CJ, Hill JR, Edwards JL, Schrick FN, Fisher PJ, Eldridge JA, et al. Major histocompatibility antigen expression on the bovine placenta: its relationship to abnormal pregnancies and retained placenta. *Anim Reprod Sci* 2004; 82-83:267-280.

Dhakal K, Maltecca C, Cassady JP, Baloch G, Williams CM, Washburn SP. Calf birth weight, gestation length, calving ease, and neonatal calf mortality in Holstein, Jersey, and crossbred cows in a pasture system. *J Dairy Sci.* 2013; 96:690–698.

Douallabell F, Lye SJ, Labrie F, Fortier MA. Differential expression and regulation of connexin-43 and cell-cell coupling in myocytes from the circular and longitudinal layers of bovine myometrium. *Endocrinology.* 1995; 136:5322-5328.

Downing SJ, Sherwood OD. The physiological role of relaxin in the pregnant rat. III. The influence of relaxin on cervical extensibility. *Endocrinology* 1985; 116: 1215-1220.

Fuchs AR, Helmer H, Beherens O, Lui HC, Antonian L, Shang SM, Fields MJ. Oxytocin in bovine parturition: A steep rise in endometrial oxytocin receptors precedes onset of labor. *Biol Reprod* 1992; 47:937-944.

Fuchs AR, Ivell R, Balvers M, Chang SM, Fields MJ. Oxytocin receptors in bovine cervix during pregnancy and parturition: gene expression and cellular localization. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1654-1660.

Fuchs AR, Ivell R, Ganz N, Fields MJ, Gimenez T. Secretion of Oxytocin in Pregnant and Parturient Cows: Corpus Luteum May Contribute to Plasma Oxytocin at Term. *Biol Reprod.* 2001; 65:1135-1141.

Gross TS, Williams WF. In-vitro steroid synthesis by the placenta of cows in late gestation and at parturition. *J Reprod Fertil.* 1988; 83:565- 573

Hafez, ESE. Reproducción e inseminación artificial en animales. Editorial Interamericana, 5ª ed., 1989. México, pp 694.

Hirayama H, Ushizawa K, Takahashi T, Sawai K, Moriyasu S, Kageyama S, et al. Differences in Apoptotic Status in the Bovine Placentome between Spontaneous and Induced Parturition. *J Reprod Dev.* 2012; 58, 5:585-59.

Isobe N, Nakao T, Uehara O, Yamashiro H, Kubota H. Plasma concentration of estrone sulfate during pregnancy in different breeds of Japanese beef cattle. *J Reprod Dev* 2003 49:369-374.

Kamemori Y, Wakamiya K, Nishimura R, Hosaka Y, Ohtani S, Okuda K. Expressions of apoptosis-regulating factors in bovine retained placenta. *Placenta* 2011; 32: 20–26.

Kimura K, Goff JP, Kehrl ME JR, Harp JA, Nonnecke BJ. Effects of mastectomy on composition of peripheral blood mononuclear cell populations in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci* 2002; 85: 1437–1444.

Kindahl H, Kornmatitsuk B, Königsson K, Gustafsson H. Endocrine changes in late bovine pregnancy with special emphasis on fetal wellbeing. *Dom Anim Endocrinol* 2002; 23: 321–328.

Miyoshi M, Sawamukai Y, Iwanaga T, 2002: Reduced phagocytotic activity of macrophages in the bovine retained placenta. *Reprod Domest Anim* 37, 53–56.

Murata T, Murata E, Liu X, Narita K, Honda K, Higuchi T. Oxytocin receptor gene expression in rat uterus regulation by ovarian steroids. *J Endocrinol* 2000;166:45–52.

Musah AJ, Schwabe C, Willham RL, et al. Induction of parturition, progesterone secretion, and delivery of placenta in beef heifers given relaxin with cloprostenol or dexamethasone. *Biol Reprod* 1987;37:797–803.

Nasser LF, Rezende LF, Bó GA, Barth A. Induction of parturition in Zebu-cross recipients carrying in vitro-produced *Bos indicus* embryos. *Theriogenology*. 2008; 69:116–123.

Nguyen PTT, Conley AJ, Soboleva TK, Lee RSF. Multilevel Regulation of Steroid Synthesis and Metabolism in the Bovine Placenta. *Mol Reprod Dev* 2012; 79:239–254.

Oliveira LJ, Barreto RSN, Perecin F, Mansouri-Attia N, Pereira FTV, and Meirelles FV. Modulation of Maternal Immune System During Pregnancy in the Cow. *Reprod Dom Anim* 2012; 47 (Suppl. 4): 384–393.

Orsino A, Taylor CV, Lye SJ. Connexin-26 and connexin-43 are differentially expressed and regulated in the rat myometrium throughout late pregnancy and with the onset of labor. *Endocrinology* 1996; 137:1545- 1553.

Ou CW, Orsino A, Lye SJ. Expression of connexin-43 and connexin-26 in the rat myometrium during pregnancy and labor is differentially regulated by mechanical and hormonal signals. *Endocrinology* 1997;138:5398– 407.

Patel OV, Sulon J , Beckers JF , Takahashi T , Hirako M, Sasaki N et al. Plasma bovine pregnancy-associated glycoprotein concentrations throughout gestation in relationship to fetal number in the cow. *Europ J Endocrinol* 1997;137: 423–428.

Patel OV, Yamada O, Kizaki K, Todoroki J, Takahashi T, Imai K, et al. Temporospatial Expression of Placental Lactogen and Prolactin-Related Protein-1 Genes in the Bovine Placenta and Uterus During Pregnancy. *Mol Reprod Dev* 2004; 69: 146–152.

Peter AT. Bovine placenta: A review on morphology, components, and defects from terminology and clinical perspectives. *Theriogenology* 2013; 80: 693–705.

Pimmentel SM, Pimentel MV, Weston PG, Hixon JE, Wagner WC. Progesterone secretion by the bovine fetoplacental unit and responsiveness of corpora lutea to steroidogenic stimuli at two stages of gestation. *Am J Vet Res* 1986;47:1967–71.

Robertson HA. Sequential changes in plasma progesterone in the cow during the estrus cycle, pregnancy, at parturition and post- partum. *Can J Anim Sci* 1972;52:645–658.

Sasser RG, Ruder CA, Ivani KA, Butler JE, Hamilton WC. Detección de pregnancy by radioimmunoassay of a novel pregnancy-specific protein in serum of cows and profile of serum concentrations during gestation. *Biol Reprod* 1986; 35:936-942.

Schroeder, H. Tratado de obstetricia veterinaria. Universidad Nacional de Colombia. 1989. 4ª ed. Bogotá, pp 354.

Shah KD, Nakao T, Kubota H, Maeda T. Peripartum changes in plasma estrone sulfate and estradiol -17b profiles associated with and without the retention of fetal membranes in Holstein-Frisian cattle. 2007; 53, 2:279-288.

Steinetz BG, Beach VL, Kroc RL, Stasilli NR, Nussbaum RE, Nemith PJ, Dun DK. Bioassay of relaxin using a reference standard: a simple and reliable method utilizing direct measurement of the interpubic ligament formation in mice. *Endocrinology* 1960; 67: 112-115.

Senger PL. Pathways to pregnancy and parturition. Second Edition. Current Conceptions Inc. 2005.

Shenavai S, Preissing S, Hoffmann B, Dilly M, Pfarrer C, Özalp GR, et al. Investigations into the mechanisms controlling parturition in cattle. *Reproduction*. 2012; 144: 279–292.

Takahashi T, Hirako M, Takahashi H, Patel OV, Takenouchi N, Domeki I. Maternal plasma estrone sulfate profile during pregnancy in the cow; comparison between singleton and twin pregnancies. *J Vet med Sci* 1997; 59, 4:287-288.

Ushizawa K, Takahashi T, Kaneyama K, Hosoe M, Hashizume K. Cloning of the bo- vine antiapoptotic regulator, BCL2-related protein A1, and its expression in trophoblastic binucleate cells of bovine placenta. *Biol Reprod* 2006; 74: 344–351.

Verhoeff A, R.E. Garfield RE, Ramondt J, Wallenburg HCS. Electrical and mechanical uterine activity and gap junctions in peripartal sheep *Am J Obst Gynecol*; 1985; 153:447-454.

Valenzuela GJ, Hewitt CW, Ducsay CA. Endothelin-1 potentiates the in vitro contractile response of pregnant human myometrium to oxytocin. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172:1573-1576.

Wagner WC, Willham RL, Evans LE. Controlled parturition in cattle. *J Anim Sci* 1974;38:485–489.

Wathes DC, Smith HF, Leung ST, Stevenson KR, Meier S, Jenkin G. Oxytocin receptor development in ovine uterus and cervix throughout pregnancy and at parturition as determined by in situ hybridization analysis. *J Reprod Fertil* 1996; 106:23-31.

Yallampali Ch, Garfield RE. Uterine contractile responses to endothelin- 1 receptors are elevated during labor. *Biol Reprod*. 1994; 51:640-645.

Zhang WC, Nakao T, Moriyoshi M, Nakada K, Ohtaki T, Ribadu AY et al. The relationship between plasma estrone sulfate in concentrations pregnant dairy cattle and calf birth weight, calf viability, placental weight and placental expulsion. *Anim Reprod Sci*. 1999; 54:169-17.

# 5. Fisiología de posparto

*Aureliano Hernández Vásquez  
Agustín Góngora Orjuela*

## Introducción

El posparto es el periodo que transcurre entre el parto y el final de la involución uterina, lo cual ocurre alrededor del día 40. Este es un periodo crítico como antesala para la próxima gestación, ya que se deben cumplir exitosamente cuatro eventos: la involución uterina, la regeneración del endometrio, el retorno de la actividad cíclica del ovario y la eliminación de la contaminación bacteriana (Sheldom 2004). Numerosos factores afectan la fisiología posparto entre ellos el parto, la nutrición, el amamantamiento, la presencia del ternero, las infecciones uterinas, la organización social, entre otros.

El objetivo de este capítulo es describir los aspectos más importantes de la fisiología del posparto y revisar algunas estrategias para disminuir el anestro posparto, condición que es considerada la mayor limitante de la eficiencia reproductiva principalmente a nivel del trópico y que es responsable de grandes pérdidas económicas a la industria ganadera.

## **5.1 Fisiología reproductiva posparto**

Una vez que ha ocurrido el parto normal o eutócico, el útero debe regresar a su condición de no gestante; sin embargo, la preñez deja ciertos cambios en su morfología que persistirán en el tiempo. Al final del parto hay poca cantidad de hormona luteinizante (LH) en las células basófilas de la adenohipófisis, como consecuencia de los altos niveles de estrógenos (E2) de origen placentario, que causan inhibición de la síntesis de la subunidad  $\alpha$  y en menor grado de la subunidad  $\beta$  de la LH. Al contrario de lo que ocurre con la LH, el almacenamiento y liberación de la FSH no se afecta durante el posparto (Williams, 2002). Una vez ocurre el parto, se presenta una rápida disminución de los niveles de E2, con lo cual aumenta la cantidad almacenada de LH en la adenohipófisis en un tiempo no menor de 2-3 semanas (Lamming et al., 1981; Nett et al., 1988), a partir de un estímulo moderado por parte de la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH). Transcurrido este periodo, la secreción pulsátil de LH se incrementa restableciéndose la ovulación.

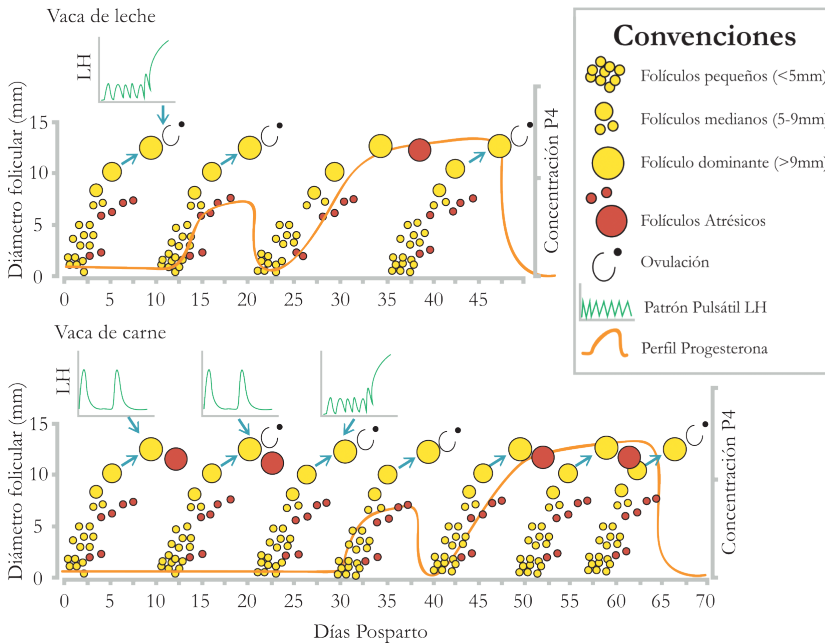
En términos fisiológicos el posparto es un regreso al ciclo ovárico o estral, de alguna manera similar, en lo endocrinológico, a la pubertad. Por lo tanto, se observa durante su ocurrencia, un periodo de inestabilidad en la secreción de las hormonas y finalmente se reinician los ciclos ováricos normales. La emergencia de las ondas de crecimiento folicular en el ovario, ocurre rápidamente después del parto (Bó et al., 2003); estas ondas se caracterizan por un rápido aumento de FSH seguido por la emergencia de la primera onda de crecimiento de folículos, entre los días 2 a 7 del posparto (Wiltbank et al., 2002). Sin embargo, los folículos dominantes (FD) no alcanzan la maduración final debido a la ausencia de un patrón apropiado de secreción de LH y finalmente se atresian (Yavas and Walton, 2000).

La ovulación del FD de la primera onda ocurre cuando hay adecuados pulsos de LH (aproximadamente 1 pulso/hora), lo que permite su crecimiento y aumento de producción de E2, la ocurrencia del pico preovulatorio de LH y finalmente la ovulación.

Para que ocurra con seguridad este evento, deberán producirse ciertos cambios locales en el flujo sanguíneo dentro del ovario, los cuales están relacionados con la biosíntesis de las prostaglandinas (PGs), de los esteroides, la angiotensina II (Ang II), la endotelina-1 (ET-1) y el péptido natriurético atrial, los cuales, con-

juntamente, modulan el tono vascular (Murdoch et al., 1986; Acosta et al., 2002).

Existen diferencias en el reinicio de la ciclicidad ovárica entre vacas para leche y para carne, en las primeras, sin que ocurra estrés nutricional, la ovulación del primer FD ocurre aproximadamente a los 15 días, mientras en las vacas para carne amamantando en buena condición corporal (CC) presentaron  $3.2 \pm 0.2$  FD antes de la primera ovulación (aproximadamente 30 días); sin embargo, cuando la CC



fue baja, tuvieron  $10.6 \pm 1.2$  FD antes de la primera ovulación (aproximadamente 70-100 días) (Crowe et al., 2014). Figura 1.

**Figura 1.** Representación esquemática del reinicio de los folículos dominantes y ciclos ováricos durante el periodo posparto en vacas de leche y para carne sin estrés nutricional. La frecuencia de los picos de LH fueron determinados durante una ventana de 8 horas con muestreo sanguíneo cada 15 minutos. Los ciclos estrales cortos ocurrieron en más del 70 % de las vacas, pero no en todas después de la primera ovulación. Crowe et al., 2014 (Animal 2014; 8:s1: 40–53).

El primer ciclo estral posparto de la vaca es generalmente irregular, se caracteriza porque puede ocurrir una ovulación sin que el animal presente signos de estro, porque puede haber lisis temprana del cuerpo lúteo y menores concentraciones



séricas de progesterona (P4) (Murphy et al., 1990; McDougall et al., 1995a; Toribio et al., 1995).

Velásquez et al. (2000) observaron en vacas de la raza Sanmartinera bajo amantamiento continuo, la presencia de ciclos estrales de poca duración. Breuel et al (1993) sugieren que la P4, producto de la primera ovulación posparto, es de vital importancia en la transición del anestro a la actividad cíclica normal. Se notó baja fertilidad subsiguiente a un ciclo estral de menor duración, la que tendría su origen en la regresión prematura del cuerpo lúteo, un oocito defectuoso, alteración del microambiente del oviducto o del útero, que no favorecería el desarrollo del embrión (Breuel et al., 1993). Graves et al., 1968 reportaron una baja fertilidad después de la primera ovulación espontánea posparto, así como sucede en forma inducida por el destete (Ode et al., 1980; Ramírez- Godínez et al., 1981).

## **5.2 Factores que afectan la fisiología posparto**

### **5.2.1 Infecciones uterinas**

La actividad reproductiva posparto se ve seriamente comprometida por las infecciones uterinas. Durante el parto, como consecuencia de la apertura del cérvix para dar paso a la expulsión del feto, ocurre una rápida y amplia invasión de bacterias provenientes del medio ambiente; sin embargo, a medida que transcurre el posparto la mayoría de bacterias son eliminadas durante las cinco primeras semanas y solo entre 10-17 % de vacas persisten algunas bacterias que ocasionan enfermedad uterina (LeBlanc et al. 2002; Borsberry y Dobson, 1989 ). No se conoce con certeza las razones de la persistencia bacteriana en estas vacas, aunque se ha especulado que pueda estar relacionada con una mayor carga bacteriana o una que alteración del sistema inmune local (Hansen, 2013).

La presencia continua de bacterias en el útero, ocasiona un proceso inflamatorio y lesiones histológicas, que tendrán efecto sobre la involución uterina y una alteración del medio ambiente que afectan la sobrevivencia del embrión (Bonnett et al., 1991). Adicional a esto, ciertos productos bacterianos y/o mediadores de la respuesta inflamatoria ocasionan alteración del desarrollo folicular y la supresión de LH que afecta la ovulación (Sheldon et al., 2002; Peter y Bosu 1988; Peter et al., 1989). Otro mecanismo que puede verse alterado es la luteólisis en vacas cíclicas lo que induce una prolongación de la fase luteal debido al cambio en la secreción de PG ya que el endometrio en lugar de secretar protaglandina F2 alfa secreta PG E2 ( Williams et al 2008b; Herath et al., 2009; Williams, 2013).

En ganado de leche se encontró una asociación entre la enfermedad uterina con la presencia del lipopolisacárido (LPS) en el líquido folicular, menor crecimiento de los folículos dominantes, menor secreción de estradiol y un mayor riesgo de sufrir anestro o enfermedad quística ovárica (Sheldon et al., 2002; Opsomer et al., 2000; Sheldon et al., 2014).

### **5.2.2 Efecto de la nutrición pre y posparto**

Se ha evidenciado una estrecha relación entre la nutrición y el desempeño reproductivo posparto. De forma general se ha aceptado que la CC es un buen indicador del estado nutricional de las vacas, ya que refleja las reservas de grasa corporal necesarias para el metabolismo basal, crecimiento y lactación (Wright et al., 1987). La baja CC de la vaca cuando se aproxima el parto, tiene un mayor efecto negativo que la pérdida de CC en el posparto (Bishop et al., 1993).

Se ha demostrado que la CC inmediatamente antes del parto influencia la lactancia, la salud y la fertilidad en vacas de alta producción láctea (Gearhart et al., 1990; Ruegg et al., 1992; Waltner et al., 1993; Ruegg y Milton, 1995; Heuer et al., 1999). Igualmente, aquellas vacas que llegan al parto con bajo peso corporal, tienen un mayor intervalo parto-primero estro y parto-ovulación (Williams, 2002). Por lo tanto, una pobre nutrición o un inadecuado consumo de nutrientes para suplir las demandas metabólicas, es una causa importante de anestro prolongado (Joly et al., 1995; Bó et al., 2003).

La restricción nutricional, en vacas para producción de carne en el último tercio de la gestación, se asoció con la ausencia de folículos ováricos en crecimiento de un tamaño  $\geq 5$  mm en el posparto (Perry et al., 1991; Jolly, 1992). En vacas de las mismas características con restricción de energía pre y posparto, se reportó ausencia de folículos  $\geq 8$  mm los cuales persistieron por un tiempo prolongado, posiblemente por la ausencia de un FD (Perry et al., 1991).

Una CC muy alta, inmediatamente antes del parto, especialmente en ganado lechero, puede llevar a la presentación de distocias o de enfermedades metabólicas, menor producción de leche y la ocurrencia de fallas reproductivas (Edmonson et al., 1989). Es poco probable que bajo las condiciones de pastoreo continuo en que se mantiene la mayor parte del ganado cebú o de doble propósito en el trópico, ocurra un exceso de CC al parto (Montiel, 2001).

Se ha visto que la ovulación que resulta del crecimiento del FD de la primera

onda de crecimiento folicular ocurre en el 74 % de vacas Holstein con buena alimentación (Savio et al., 1990), 42% en vacas Holstein de alta producción (Bean y Butler, 1997) y solamente 11 % de vacas para carne en amamantamiento (Murphy et al., 1990).

Es evidente que en muchas de regiones de Colombia las vacas llegan con una pobre CC al parto, producto de la gran variación en la oferta de nutrientes, que se ve afectado por la disponibilidad de forraje, en tanto es dependiente del régimen de lluvias propio para cada región.

En cuanto al efecto de la nutrición posparto sobre la duración del anestro, algunos investigadores no han observado efecto (Wettemann et al., 1986; Wright et al., 1992), para otros, las consecuencias son irrefutables (Rutter y Randel, 1984; Wright et al., 1987). Esta controversia se podría explicar por las interacciones entre la nutrición pre y posparto con el balance energético, la CC, la producción de leche y el amamantamiento, además de otros factores ambientales (Montiel y Aluja, 2005).

Algunos autores han reportado, en ganado lechero, un efecto significativo entre el balance energético en las primeras semanas después del parto y el lapso que transcurre entre el parto y la primera ovulación (Butler et al., 1981; Allrich et al., 1987), mientras otros no reportan relación alguna (Villa-Godoy et al., 1988; Spicer et al., 1990). Coincidiendo con estos últimos, Canfield et al. (1990) y Canfield y Butler (1991), observaron que la primera ovulación ocurría entre los 10 y 14 días posparto, solamente después de haber alcanzado el punto máximo del balance energético negativo.

Se cree que el estado nutricional tiene influencia directa sobre el sistema nervioso central, mediante señales que ejercen allí ciertos péptidos producidos en el cerebro y en órganos periféricos, como la leptina y el neuropéptido Y (NPY) (Keisler et al., 2002). Se han identificado nuevas moléculas conocidas como adipocinas entre las que se destacan la leptina, la adiponectina y la resistina que podrían participar en la información que debe recibir el sistema nervioso en el contexto planteado (Ruiz Cortés et al., 2002, Mitchell et al., 2005).

La leptina es un péptido de 16 Kd producido principalmente por el tejido graso y tiene gran influencia en la secreción de LH vía hipotalámica (Kadokawa et al., 2006). El NPY es su principal mediador en el cerebro. Cuando se presentan deficiencias energéticas agudas, la secreción y síntesis de leptina disminuye. Con-

secuentemente, en el encéfalo se incrementa la función del NPY y se estimula el apetito (Williams, 2002; Barb y Kraeling, 2004).

Una continua pérdida de peso lleva finalmente a la disminución en la síntesis y secreción de leptina debido a la pérdida de tejido graso. Se ha reconocido el papel de la leptina no solamente durante la pubertad y el posparto (Barb y Kraeling, 2004; Kadokawa et al., 2006), sino durante la implantación embrionaria en el ratón y el bovino (Yang et al., 2006; Gentry et al., 2012), además de efectos estacionales (García et al., 2002); sin embargo, se considera que no es la única molécula involucrada en este complejo proceso.

La resistina es un polipéptido de 114 aminoácidos producido probablemente por los preadipocitos (Kim et al., 2001), la cual circula como un homodímero unido por puentes disulfuro (Steppan et al., 2001; Mitchell et al., 2005). Se cree que su función es aumentar la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos. Por lo tanto, su expresión es estimulada por dicha hormona. La activación del gen de la resistina es modulada por los andrógenos (Ling et al., 2001). Aunque la resistina podría participar en el control de la reproducción, aún no se sabe nada al respecto.

La adiponectina es una proteína de 30 Kd que posee un dominio de colágeno, un dominio globular y una estructura similar a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) (Shapiro y Scherer, 1998). El efecto de la adiponectina es aumentar la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina; en ratones diabéticos reduce transitoriamente los niveles de glucosa, suprimiendo su producción (Berg et al., 2001). La adiponectina es la adipocina de mayor abundancia en la circulación sanguínea, además presenta actividad antiinflamatoria (Heinz et al., 2015).

Hay un conocimiento incipiente acerca de otras moléculas que podrían participar en la fisiología del posparto, como la somatotropina (ST) y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1). Después del parto y conforme avanza la lactancia, las concentraciones de ST se incrementan, mientras las de IGF-1 disminuyen por varias semanas (Cohick, 1998). A la vez, el IGF-1 se ha asociado con la disminución de los niveles de insulina y glucosa (Grumer, 1995; Vicini et al., 1991; Wathes, 2012), sin que se conozca exactamente los mecanismos de estas interrelaciones.

Una restricción nutricional preparto resulta en el aumento de las concentraciones séricas de GH y disminución en IGF-1 después del parto, por lo que estos cambios afectarían la regulación de estas hormonas en el eje hipotálamo-hipófisis en

forma similar a lo que ocurre cuando se presenta un balance energético negativo (Roberts et al., 1997).

Se ha postulado que en el posparto, el crecimiento folicular y la esteroidogénesis podrían estar relacionados con una mayor secreción de LH e IGF-1 aunque independientemente de la contribución de cada una de estas moléculas, todavía no se ha podido establecer con claridad por qué se restablece el patrón de secreción de la LH y las concentraciones sanguíneas de IGF-1 aumentan cuando la nutrición se mejora (Lucy, 2000). Algunos investigadores afirman que el balance energético negativo controla parcialmente la secreción y síntesis de IGF-I en el posparto (Thisen et al., 1994).

### **5.2.3 Efecto del amamantamiento y vínculo materno**

Durante mucho tiempo se pensó que el amamantamiento era la principal causa del cese de la ciclicidad ovárica conocida como anestro lactacional, no solamente en el bovino, sino en la mayoría de las especies animales, dado que la disminución en la duración e intensidad del amamantamiento reduce la duración del anestro posparto en vacas para producción de carne (García-Winder et al., 1984). Sin embargo, en los últimos años han surgido evidencias que demuestran que la comunicación somatosensorial dentro de la ubre y el pezón no es necesaria para suprimir la secreción de LH (Williams, 2002).

La succión producida por la cría al amamantarse no es el único factor que bloquea el reinicio de la actividad ovárica (Williams et al., 1996; Yavas and Walton, 2000), ya que aun removiendo la glándula mamaria, si el ternero permanece todo el tiempo con la madre, esta se mantiene en anestro y, por ende, el efecto de succión *per se* no explica el bloqueo lactacional (Pérez-Hernández et al., 2001).

En resumen, el vínculo de la vaca con el ternero a través de estímulos olfativos, visuales, auditivos y del contacto, además de la interacción física con la región inguinal de la madre (topeteo, manipulación oral del flanco o el amamantamiento), serían los responsables de los cambios neurales que crean el estado anovulatorio (Williams et al., 1996).

### **5.2.4 Efectos raciales y época del parto**

En las razas puras *Bos indicus*, los efectos negativos del amamantamiento y subnutrición en el posparto se ven más acentuados que en las razas puras *Bos taurus*. Sin embargo, esta condición mejora en los animales cruzados, los cuales presen-

tan un intervalo posparto menor (Galina y Arthur, 1989; Williams, 2002).

El ganado *Bos taurus* de países de la zona templada tienen un menor intervalo entre partos, comparados con la raza cebú (Mukasa-Mugerwa, 1989). El tamaño de la vaca y su potencial lechero, características influenciadas genéticamente, también tienen efectos sobre la duración del intervalo posparto.

Oliveira (1974) en un estudio en ganado Nellore observó que las vacas que paren en la época seca (de poca pluviosidad) tienen un intervalo entre partos de 19.9 meses comparados con 14.5 meses de aquellas que lo hacen en la época lluviosa. Por el contrario, en novillas Fulani Blancas, los intervalos entre partos fueron de 15.3 y 18 meses para las vacas que parieron en las épocas seca y lluviosa respectivamente. Posiblemente, las vacas que paren al final de la época seca tendrán mejores oportunidades nutricionales para cumplir sus requerimientos para mantenimiento, lactación y crecimiento (Oyedipe et al., 1982; Hansen, 1985; Abeygunawardena et al., 1994). En contraste con los anteriores estudios, se ha observado una alta incidencia de partos en ganado Cebú en el trópico asiático al comienzo de las lluvias que dan inicio a la temporada del “monsón” (Abeygunawardena et al., 1994). Aunque no se conocen en Colombia estudios que relacionen la duración del anestro con la época del parto, es posible que en algunas regiones (verbigracia en los Llanos orientales), esta relación tenga gran importancia por cuanto la ocurrencia de partos se presenta especialmente en la época seca (diciembre-marzo). En este contexto, es clave entender que si se ignora uno de los factores clima y nutrición, se puede llegar a conclusiones erróneas. En un estudio llevado a cabo en el trópico bajo colombiano (Montería, Córdoba) en genotipos adaptados (Romosinuano) y Cebú, así como en cruces de este último con Holstein y Simmental, que tuvieron adecuados niveles de nutrientes, no se presentó un anestro posparto prolongado (Grajales et al, 2001).

### **5.2.5 Presencia del toro**

La presencia del toro podría estimular la actividad sexual de las hembras (Chenoweth, 1983), posiblemente debido a señales químicas conocidas como feromonas y que son secretadas por el macho y olfateadas por las hembras (revisado por Pachón y Góngora, 2000). En varios estudios se encontró que la presencia del toro redujo el intervalo parto-reinicio de la actividad ovárica en vacas primíparas (Custer et al., 1990; Fernández et al., 1993; Soto-Belloso et al., 1997) y multíparas (Zalesky et al., 1984; Naasz and Miller, 1990; Burns and Spitzer, 1992). Sin embargo, en otro trabajo solamente se encontró un efecto positivo antes del día 60

posparto, sin hallar influencia, en este contexto, de la presencia de toros o vacas tratadas con andrógenos (Zalesky et al., 1984).

Landaeta-Hernández et al. (2004) estudiaron el efecto de la presencia o ausencia del toro en 90 vacas Angus desde la primera a la sexta semana después del parto sobre la involución uterina, las concentraciones plasmáticas de P4, el tamaño de los folículos grandes, el número de folículos mayores de 5.0 mm, presencia de fluidos en el lumen uterino y de tejido luteal. No se encontraron diferencias en la involución uterina, tamaño de folículos grandes, número de folículos mayores de 5.0 mm y presencia de fluidos, aunque se observaron diferencias en la presencia (o ausencia) de tejido luteal y las concentraciones totales de P4. Fue evidente que un mayor número de vacas que estuvieron acompañadas por el toro, reiniciaron los ciclos estrales normales más pronto que las vacas control.

No se encontró efecto de la presencia del macho sobre la duración del estro, el número total de montas recibidas y la intensidad del estro en vacas Angus durante el posparto. Sin embargo, la forma como se distribuyeron las montas a través de la duración del estro, se afectó por la presencia del toro (Landaeta-Hernández et al., 2006).

En otro estudio, en ganado para leche, la exposición al toro por solo 8 horas durante el posparto temprano tuvo un efecto leve aunque positivo sobre los niveles basales y pulsátiles de la LH (Roelofs et al., 2007). En otro interesante estudio bajo condiciones de pastoreo extensivo, el reemplazo cada semana de los toros, redujo el anestro posparto en vacas bajo amamantamiento continuo (Miller y Ungerfeld, 2008).

Hasta el momento no existe una clara explicación acerca de cómo actúa la presencia del macho, aunque se sugiere que están involucrados varios mecanismos, posiblemente mediados por las feromonas, que actuarían a través de vías sensoriales ligadas al sistema neuroendocrino, disminuyendo los efectos negativos del vínculo madre-ternero o estimulando directamente la secreción de GnRH (Berardinelli et al., 2005). En novillas para carne de primer parto, la exposición al toro por 40 días durante el posparto, aumentó la secreción de leptina, lo cual favoreció el inicio temprano de la actividad ovárica (Olsen et al., 2009).

### **5.3 El anestro posparto**

El anestro posparto es el estado de inactividad ovárica que se caracteriza por una pasividad sexual sin manifestaciones de celo (Fallas et al., 1987; Wright y



Malmo, 1992), y ausencia de ovulación, acompañada por concentraciones séricas de progesterona (P4) menores de 0.5 ng/ ml (Arreguin et al., 1997). Aunque se conocen algunos factores que intervienen en el anestro posparto, todavía esta condición se mantiene como la mayor limitante de la eficiencia reproductiva en ganado *Bos taurus*/ *Bos indicus* de los países tropicales (Montiel y Aluja, 2005). En ganado cebú (*Bos indicus*), la baja eficiencia reproductiva se atribuye al prolongado anestro posparto (García et al., 1990) el cual, bajo las condiciones de pastoreo extensivo y baja calidad de los forrajes, que se observa con frecuencia en explotaciones ganaderas de las regiones del trópico seco y húmedo colombiano, puede durar hasta 8-10 meses, cuando ocurre el destete (Ruiz-Cortés y Olivera-Ángel, 1999).

Tradicionalmente, el anestro posparto se ha clasificado desde el punto de vista clínico en anestro fisiológico y patológico, más recientemente ha sugerido una nueva clasificación: i) ovulación silente, ii) enfermedad quística ovárica, iii) hipofunción ovárica, y iv) cuerpo lúteo persistente (Mwaanga y Janowski, 2000). Una nueva clasificación basada en la dinámica folicular y la dinámica luteal ha surgido más recientemente (Peter et al., 2009). El anestro tipo I ocurre la emergencia y crecimiento folicular pero no ocurre la desviación o la presencia de un folículo dominante. Este tipo de anestro se presenta bajo condiciones extremas de desnutrición y cae dentro de la denominación clásica de “ovarios inactivos”. El anestro tipo II hay crecimiento y desviación seguido por atresia después que el folículo ha alcanzado la dominancia. Los folículos producen insuficientes cantidades de estradiol debido a una falla en la retroalimentación positiva para la producción de estradiol.

En el anestro tipo III hay crecimiento, desviación y dominancia folicular pero ocurre una falla en la ovulación que resulta en un folículo persistente que puede terminar en un quiste folicular, que termina finalmente en un quiste luteal. En el anestro tipo IV ocurre por una fase luteal prolongada, en este caso se presenta un estro normal, ovulación y formación de un CL; sin embargo, la función luteal se prolonga debido a una falla en la regresión luteal (Peter et al., 2009).

Es importante entonces que el asistente profesional identifique el tipo de anestro que presentan las vacas, para ello deberá recurrir al uso de herramientas como el ultrasonido y algunas determinaciones hormonales. Además deberá tener un conocimiento profundo de todos los factores de manejo, ambientales y nutricionales que le permitan diagnosticar el tipo de anestro, y en consecuencia tomar decisiones acertadas para disminuir la presencia del anestro, evitando así las altas



perdidas económicas.

## **5.4 Estrategias para reducir el anestro posparto**

Se han planteado diversas estrategias para reducir los efectos de un prolongado anestro posparto entre ellas: i) restricción del amamantamiento, ii) mejoramiento de los esquemas de alimentación y nutrición, iii) uso de tratamientos hormonales, o iv) la combinación de las estrategias anteriores. Bajo las condiciones de las principales regiones ganaderas de Colombia (Costa Atlántica, Llanos Orientales, altiplanos) es posible hacer uso de ellas; sin embargo, su éxito dependerá de la relación entre el costo y el beneficio. Lo más importante es no abocar el análisis del problema con una visión de uni-causalidad y ante todo, partir de la capacidad de los animales en cuanto a su adaptación al clima, si hay condiciones adecuadas de bienestar y nutrición.

### **5.4.1 Manejo del amamantamiento**

En vacas Cebú en amamantamiento continuo, la aparición del primer estro posparto ocurrió el día 169, mientras las vacas que amamantan únicamente dos horas en la mañana y dos en la tarde, se presentó en el día 140 y las que lo hacían únicamente por dos horas en la mañana, exhibieron signos de estro el día 110 (Brito, 1974).

Escobar et al. (1984), en México, reportan beneficios de la restricción del amamantamiento al detectar la presencia de un cuerpo lúteo a los 59.9 días posparto en vacas Cebú sin amamantamiento, mientras en las vacas con amamantamiento tradicional, la presencia del cuerpo lúteo ocurrió a los 101 días.

En vacas Angus x Hereford sin amamantamiento y sin contacto con sus crías, la primera ovulación posparto ocurrió a los 14.3 días. En las vacas que no amamantaban, pero tuvieron contacto visual, táctil y olfativo con sus terneros, dicha ovulación ocurrió a los 22.5 días y en las que amamantaron libremente, se presentó a los 35.4 días (Hoffman et al., 1996).

En Colombia, en vacas Brahman sin contacto con la cría, se determinó mediante ultrasonido y análisis hormonal, que la primera ovulación posparto ocurría a los  $34.8 \pm 13$  días y en las que amamantaban a los  $63.9 \pm 15.5$  días (Henaó, 1998).

El destete temporal de 72 horas por tres veces con intervalo de 20 días a partir del día 75 posparto, redujo significativamente el anestro posparto en vacas Cebú (Prieto et al., 1997).

En la misma raza, el destete temporal por cuatro días indujo la presentación del celo y la ovulación en el 50 % de las vacas (Henaó, 2000).

En un estudio realizado bajo las condiciones del trópico húmedo colombiano, en vacas cebú en amamantamiento, el anestro posparto se caracterizó por un retardo prolongado del desarrollo de los FD y primera ovulación que contrastó con la presencia de un FD entre la primera y segunda semanas posparto en vacas sin amamantamiento (Ruiz-Cortés y Olivera-Ángel, 1999).

Galina et al. (2001) analizaron los diferentes métodos de amamantamiento sobre la reducción del anestro posparto en ganado de doble propósito en México, entre ellos, una vez al día, dos veces al día o toda la noche, destete parcial por 24, 48, 72 o 96 horas, amamantamiento a las 6-8 horas después del ordeño y el destete a los 3 o 5 meses. Se encontró una gran variabilidad en los resultados, los cuales dependían de la raza del animal, la infraestructura de la finca, la época del año y el sistema de separación del ternero.

Aunque todavía no se conocen los mecanismos por los cuales el amamantamiento afecta la reproducción posparto, en opinión de Malven, (1986) y Myers et al. (1989) una causa es la inhibición de la liberación de LH ocasionada por acción de los opioides endógenos (EOP) como la encefalina y la  $\beta$ -endorfina (Hughes et al., 1975).

A pesar de que gran parte de la información analizada en este capítulo reporta efectos benéficos del amamantamiento, sobre la fisiología posparto, aún existen estudios contradictorios, lo cual puede ser el reflejo de las diferentes condiciones en que se realizan y la variación en la medida de las diferentes variables, aumentando así la controversia sobre el tema.

## **5.4.2 Manejo nutricional**

A continuación se presentan datos obtenidos en la literatura relacionados con la influencia de algunos nutrientes sobre la fisiología reproductiva, para ilustración de los lectores. Sin embargo, es claro que los fenómenos biológicos inherentes a la reproducción animal dependen de diversos factores genéticos y ambientales, y entre estos últimos los nutricionales. Esto es, que la información suministrada debe tomarse como hallazgos que aportan datos que podrían ser útiles en términos prácticos, pero que *per se* no constituyen pruebas contundentes de que el único factor que puede ser determinante en la ocurrencia de un evento fisiológico es una molécula resultante del metabolismo de nutrientes.

Una de las estrategias más útiles y económicas que podrían ser utilizadas para disminuir el anestro posparto es el manejo de la CC. Martínez y Castillo (1995), obtuvieron tasas de preñez de 0,0 3,0 y 11 % en vacas con CC de 1, 2 y 3 respectivamente (escala 1-9), comparada con 85 % para vacas con CC entre 7-9.

Weaver (1992) propuso que la CC deseable al parto es de 3 en la escala de 1 a 5, mientras que Richards et al. (1986) encontraron que una CC de 5 (escala 1-9) en el momento del parto, es un punto crítico que puede afectar el comportamiento reproductivo posparto.

Basurto et al. (1998) obtuvo, en vacas de doble propósito, una mayor tasa de preñez a primer servicio en vacas con una CC mayor de 2,5 al parto (escala 1-5). Igualmente en vacas Gyr; Moore y Campos da Rocha (1983) reportan una reducción del intervalo parto-concepción de 160 a 116 días en vacas alimentadas con altos niveles de energía posparto.

El uso de suplementos alimenticios con alto contenido de grasa se ha empleado para estimular el desarrollo folicular y mejorar el desempeño reproductivo posparto. La suplementación con grasa, supuestamente afecta el crecimiento folicular, al incrementar el número de folículos de tamaño mediano y mejora las tasas de fertilidad posparto. La anterior propuesta se basa en la capacidad que posee el rumen de hidrolizar los triglicéridos y fosfolípidos que contiene ácidos grasos poliinsaturados. Las grasas de origen animal o vegetal contienen ácidos grasos como el palmítico (C16:1), el oleico (C18:1), el linoleico (C18:2) (el más abundante en las plantas) y el linolenico (C18:3) los cuales son metabolizados a glicerol y posteriormente a ácido propionico (Williams, 2002).

En vacas para carne, la suplementación con grasa aumentó la secreción de la hormona del crecimiento (GH). Se observó el mismo efecto en vacas lecheras de alta producción durante la lactancia temprana, lo cual coincidió con el aumento del IGF-I en el líquido folicular, más no en las concentraciones periféricas (Williams, 2000).

Se ha reconocido el efecto benéfico de otros suplementos, en vacas de primer parto lactantes, alimentadas con una dieta que contenía 5 % de harina de pescado y otro grupo con 8.7% de harina de maíz, 25 días antes de la época de inseminación y que continuó por 90 días más. Las tasas de concepción al primer servicio fueron mayores en las alimentadas

con harina de pescado (75.6 % vs 61.5 %  $P > 0.14$ ), aunque las concentraciones de P4 después de la inseminación artificial fueron similares entre grupos (Bonete et al., 2001). El suministro de torta de algodón en proporción de 0.9-2.2 kg/animal/día es quizás uno de los mejores suplementos, puesto que provee una mezcla de energía, proteína, fibra y grasa, desde luego, considerando los efectos tóxicos del gopisol, que se presentan con mayor frecuencia en ganado lechero. Cuando se utilizaron dietas por encima del 45 % con harina de semilla de algodón por 14 semanas, se observó un aumento de la fragilidad de los glóbulos rojos. Parece que este no es el caso en ganado para carne manejado bajo condiciones normales (Williams 2002).

La suplementación con semilla de algodón a vacas para carne durante 30 días posparto, antes de la época de inseminación, aumentó el número de hembras con ciclicidad reproductiva por encima de 18 %; la respuesta fue más evidente cuando las condiciones ambientales provocaron una mayor pérdida de CC (Williams, 2003). Rekwot et al. (2004) alimentando vacas lecheras con 600 g/día de semilla de algodón en el posparto obtuvo un reinicio más temprano de los ciclos estrales frente a las vacas control ( $136 \pm 8$  días versus  $107 \pm 5$  días,  $P < 0.05$ ).

El uso de productos derivados del cultivo de la palma (*Elaeis guineensis*), ya sea en forma de aceites o torta de palmiste sería una buena alternativa para Colombia, puesto que en las regiones Oriental, Occidental, Central y Norte se viene incrementando dicho cultivo, el cual alcanza ya una extensión de 452.453 hectáreas (Torres et al., 2013) y puesto que el país ocupa el quinto lugar dentro del contexto mundial (Fedepalma 2014). Igualmente, existe un sinnúmero de subproductos agrícolas que pueden ser fácilmente utilizados en forma estratégica en ciertas épocas del año, entre ellos la harina de arroz, la torta de algodón, la torta de soya y la harina de pescado.

### **5.4.3 Empleo de hormonas**

Se ha utilizado la aplicación exógena de diferentes hormonas como GnRH, eCG, FSH o implantes con progestágenos y estrógenos para inducir la actividad ovárica posparto tanto en ganado *Bos taurus*, *Bos indicus* y en el búfalo de agua (Troxel et al., 1980; Riely et al., 1981; Kesler et al., 1982; Abeygunawardena et al., 1995 Abeygunawardena y Dematawewa, 2004; Day, 2004); sin embargo, los resultados varían ampliamente. Estos tratamientos hormonales se han organizado bajo la denominación de protocolos de inseminación a tiempo fijo (IATF), dada la posibilidad de sincronizar el desarrollo folicular y la ovulación, permitiendo el uso más eficiente de la inseminación artificial,

evitando el dispendioso trabajo de detectar las vacas en celo (García-Ispuerto y López-Gatius, 2013).

Los progestágenos más usados son el acetato de melengestrol (MGA) el norgestomet o la progesterona liberada en forma lenta en dispositivos de aplicación intravaginal, presentando una eficacia en la inducción de los ciclos estrales en vacas anéstricas entre 0% a 66% (Day, 1998). La variabilidad de los resultados depende de la duración de la exposición, tipo de animal, sistema de producción y de cuándo se aplica el tratamiento (Day, 2004).

Se ha demostrado que la P4 liberada a partir de los dispositivos intravaginales o de los implantes subcutáneos mantiene concentraciones subluteales de P4 que favorecen la frecuencia pulsátil de la LH, permitiendo el crecimiento folicular y previniendo la atresia del folículo dominante (Stock y Fortune, 1993; Savio et al., 1993). Bajo este mismo ambiente, el FD es capaz de crecer, madurar y ser liberado en una ovulación, aun estando la vaca en anestro (Rhodes et al., 2002). A la vez la P4 liberada por estos dispositivos previene la formación de un CL de corta vida, favoreciendo el desarrollo de un CL normal, el cual permitiría el desarrollo y mantenimiento de la preñez (Wiltbank et al., 2002).

Otros tratamientos se basan en la combinación de varias hormonas; entre ellos están: progesterona/progestágenos de liberación lenta asociados con benzoato de estradiol; cipionato de estradiol o la combinación de GnRH-PGF<sub>2a</sub>-GnRH conocido como Ovsynch (Pursley et al., 1995). El primero ha presentado mejores tasas de preñez en vacas Cebú anéstricas amamantando, por lo que se ha popularizado su uso en países tropicales. Así mismo, la introducción de otra hormona como la eCG al momento del retiro del implante, ha contribuido a mejorar los resultados (Baruselli et al., 2004).

El tratamiento de vacas anéstricas con P4 y benzoato de estradiol, resultó en un 90 % de vacas que presentaron estro, ovulación y una tasa de preñez de 45 % al primer servicio (Rhodes et al., 2003). Este resultado se consideró bajo respecto a las compañeras cíclicas que fue de 55-60 %. Sin embargo, las restantes vacas que no concibieron, iniciaron su comportamiento estral entre los 18 y los 28 días después del tratamiento (McDougall, 2001; Cavalieri et al., 2003). Lo anterior sugiere que los beneficios del tratamiento no solo pueden ser valorados por el número de vacas preñadas al primer servicio, sino por la inducción de la regularización de los ciclos estrales.

La combinación de tratamientos hormonales con el retiro temporal del ternero ha contribuido a mejorar las tasas de preñez. Barreiros et al. (2003) obtuvieron un incremento del 22 % en las tasas de preñez en vacas Cebú después de separar el ternero al momento del retiro del CIDR al octavo día y realizar IATF a las 54 horas después.

Se ha observado que el éxito de estos programas es dependiente de variables como el estado fisiológico, el amamantamiento, la CC y el grado de mansedumbre de los animales. Por lo tanto, cada uno de estos aspectos debe ser revisado cuando se intente organizar un programa de inseminación a tiempo fijo. Bo et al. (2003), analizaron la información de 6.857 inseminaciones a tiempo fijo en vacas con cría, vacas secas, novillas, cruzadas con *Bos indicus* y *taurus*; encontraron una tasa de preñez general de 54.9 %, con un mínimo de 28.7 % (vacas con cría con CC de 2.5) y un máximo de 75 % (novillas con CC de 3.0). Esto pone de manifiesto la importancia de la CC en el éxito o fracaso de estos tratamientos. Hubo una alta correlación entre el porcentaje de preñez y la CC ( $R^2:0.9$ ), lo cual fue determinante para realizar la inseminación a tiempo fijo. Se observó un menor porcentaje de preñez en las vacas cruzadas con *Bos indicus* frente a las *Bos taurus*, lo cual fue atribuido al grado de mansedumbre.

## **Bibliografía**

Abeygunawardena H, Abayawansa WD, Ratnayake D, Jayatilake MWAP. Zebu cattle farming in Sri Lanka: production systems and reproductive characteristics. In: Strengthening Research on Animal Reproduction and Disease Diagnosis in Asia through the Application of Immunoassay Techniques. IAEA-TECDOC 736, International Atomic Energy Agency, Vienna, pp. 37–51, 1994.

Abeygunawardena H, Kuruwita VY, Perera BMAO. Effects of exogenous hormones on postpartum anoestrus buffaloes. In: Perera, B.M.A.O., Siriwardena, J.A.de S., Horadogoda, N.U., Ibrahim, M.N.M. (Eds.), *The Role of the Buffalo in Rural Development in Asia*. NARESA Press, Colombo, pp. 337–350, 1995.

Abeygunawardena H, Dematawewa C.M.B. Pre-pubertal and postpartum anestrus in tropical Zebu cattle. *Anim Reprod Sci* 2004; 82–83: 373–387.

Acosta TJ, Ozawa T, Kobayashi S, Hayashi K, Ohtani M, Kraetzel K, et al. Periovulatory changes in the local release of vasoactive peptides, prostaglandin F2a, and steroid hormones from bovine mature follicles in vivo. *Biol Reprod* 2000; 63 1253–1261.

Allrich RD, Berghorn KA, Noller CH. Influence of energy balance on ovarian activity and estrous behavior in postpartum dairy cows. *J Dairy Sci. Suppl.* 1987; 70:184.

Arreguin AA, Santos RE, Villa-Godoy A, Román-Ponce H. Dinámica folicular ovárica en vacas Cebú con diferente condición corporal y frecuencia de amantamiento durante el periodo anovulatorio posparto. *División de Educación Continua, Unam, F.M.V.Z. (Eds.), VII Curso Internacional de Reproducción Bovina. Méx., D.F., pp. 210–240, 1997.*

Barreiros TRR, Seneda MM, Reis EL, Baruselli PS, Barros CM. Efeito do desmame temporário na sincronização da ovulação para inseminação artificial em tempo fixo. *Acta Sci Vet.* 2003; 31: 238–239, (abstract).

Baruselli PS, Reis EL, Marques MO, Nasser LF, Bó GA. The use of hormonal treatments to improve reproductive performance of anestrus beef cattle in tropical climates *Anim Reprod Sci.* 2004; 82–83 479–486.

Barb CR, Kraeling RR. Role of leptin in the regulation of gonadotropin secretion in farm animals. *Anim Reprod Sci.* 2004; 82-83:155-167.

Basurto CH, Alonso DM, Mora MC. Efecto del tiempo pos-parto y condición corporal sobre la respuesta al estro y fertilidad en vacas doble propósito tratadas con progesterona y Ammveb, P.M.S.G. (Ed.), XXII Congreso Nacional de Buatría, pp. 361–362, 1998.

Beam SW, Butler WR. Energy balance, and ovarian follicle development prior to the first ovulation postpartum in dairy cows receiving three levels of dietary fat. *Biol Reprod.* 1997; 56: 133–142.

Baruselli PS, Gimenes LU, Sales JNS. Fisiología reproductiva de fêmeas taurinas e zebuínas. *Rev Bras Reprod Anim, Belo Horizonte.* 2007; 31, 2:205-211.

Berardinelli JG, Joshi PS, Tauck SA. Postpartum resumption of ovarian cycling activity in first-calf suckled beef cows exposed to familiar or unfamiliar bulls. *Anim Reprod Sci* 2005; 90: 201–209.

Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, and Scherer PE. The adipocytosecreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001; 7:947-953.

Bishop DK, Wettermann RP, and Spicer LJ. Body energy reserves influence the onset of luteal activity after early weaning of beef cows. *J Anim Sci.* 1993; 72: 2703.

Bó GA, Cutaia L, Veneranda G. Factibilidad del empleo de la inseminación artificial a tiempo fijo para la producción de carne. In: *Memorias IV Seminario Internacional Reproducción de Grandes Especies.* Septiembre 25-27 Bogotá Colombia, 2003.

Bó GA, Moreno D, Cutaia LE, Caccia M. Factores que afectan los porcentajes de preñez en programas de transferencia de embriones. In: *Memorias IV Seminario Internacional Reproducción de Grandes Especies.* Septiembre 25-27 Bogotá Colombia, 2003.

Bó GA, Baruselli PS, Martinez MF. Pattern and manipulation of follicular development in *Bos indicus* cattle. *Anim Reprod Sci.* 2003; 78: 307- 326.



Bonnett BN, Martin SW, Gannon VP, Miller RB, Etherington WG. Endometrial biopsy in Holstein-Friesian dairy cows. III. Bacteriological analysis and correlations with histological findings. *Can J Vet Res* 1991;55:168-73.

Bonnette JR, Whittier JC, Engle TE, Burns PD. Effect of fish meal supplementation on fertility in primiparous lactating beef cows. *Proc West Sec Amer Soc Anim Sci.* 2001; 52.

Borsberry S, Dobson H. Periparturient diseases and their effect on reproductive performance in five dairy herds. *Vet Rec* 1989;124:217-219.

Breuel KF, Lewis PE, Inskeep EK, and Butcher RL. Endocrine profiles and follicular development in early-weaned postpartum beef cows. *J Reprod Fertil.* 1993; 97:205-212.

Breuel KF, Lewis PE, Schrick FN Lishman AW, Inskeep EK, Butcher RL. Factors Affecting Fertility in the Postpartum Cow: Role of the Oocyte and Follicle in Conception Rate. *Biol Reprod* 1993; 48: 655-661.

Brito R. Estudio de los efectos de la reducción del tiempo de permanencia del ternero junto a la vaca Cebú, sobre su actividad sexual y el desarrollo de sus crías. *Ciencia Veterinaria* 1974; 5: 23-30.

Burns PD, Spitzer JC. Influence of biostimulation on reproduction in postpartum beef cows. *J Anim Sci.* 1992; 70:358.

Butler WR, Everett RW, Coppock CE. The relationships between energy balance, milk production and ovulation in postpartum Holstein cows. *J Anim Sci.* 1981; 53: 742- 748.

Canfield RW, Sniffen CJ, Butler WR. Effects of excess degradable protein on postpartum reproduction and energy balance in dairy cattle. *J Dairy Sci.* 1990; 73: 2342-2349.

Canfield RW, Butler WR. Energy balance, first ovulation and the effects of naloxone on LH secretion in early postpartum dairy cows. *J Anim Sci.* 1991; 69: 740- 746.

Cavalieri J, Eagles VE, Ryan M, Macmillan KL. Role of the sensitivity of detection of oestrus in the submission rate of cows treated to resynchronise oestrus. *Aust Vet J* 2003; 81: 416–421.

Chenoweth PJ. Reproductive management procedures in control of breeding. *Anim Prod Aust.* 1983; 15:24-38.

Cohick WS. Role of the insulin-like growth factors and their binding proteins in lactation. *J Dairy Sci.* 1998; 81:1769–1777.

Crowe MA, Diskin MG, Williams EJ. Parturition to resumption of ovarian cyclicity: comparative aspects of beef and dairy cows. *Animal* 2014; 8:s1: 40–53.

Custer EE, Berardinelli JG, Short RE, Wehrman M, Adair R. Postpartum interval to estrus and patterns of LH and progesterone in first-calf suckled beef cows exposed to matured bulls. *J Anim Sci.* 1990; 68:1370- 1377.

Day ML. Estrous control and management of follicular growth with progesterone-based synchrony systems In: Proceedings of the 17th Annual Convention of the American Embryo Transfer Association, San Antonio, TX, pp. 10–33, 1998.

Day ML. Hormonal induction of estrous cycles in anestrous *Bos taurus* beef cows *Anim Reprod Sci* 2004; 82–83: 487–494.

De Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev.* 1994; 15:80–101.

Edmonson AJ, Lean IJ, Weaver LD, Farver T, Webster G. A body condition scoring chart for Holstein dairy cows. *J Dairy Sci.* 1989; 72: 68–78.

Escobar JF, Jara LC, Galina CS, Fernández-Baca S. Efecto del amamantamiento sobre la actividad reproductiva posparto en vacas cebú, criollas y F1 (cebú x Holstein) en el trópico húmedo de México. *Vet Mex.* 1984; 15: 243-248.

Fallas MR, Zarco QL, Galina CS, Basurto H. Efecto del amamantamiento sobre la actividad ovárica posparto en vacas F1 (Holstein × Indobrasil) en dos tipos de pasto. INIFAP (Ed.), Reunión de Investigación Pecuaria en México, pp. 348–349, 1987.

Fernández D, Berardinelli JG, Short RE, Adair R. The time required for the presence of bulls to alter the interval from parturition to resumption of ovarian activity and reproductive performance in first-calf suckled beef cows. *Theriogenology*. 1993; 39: 41.

Galina CS, Arthur GH. Review of cattle reproduction in the tropics. Part 3. Puerperium. *Anim. Breed. Abstr.* 1989; 57: 899-910.

Galina CS, Rubio I, Basurto H, Orihuela A. Consequences of different suckling systems for reproductive activity and productivity of cattle in tropical conditions. *Applied Animal Behaviour Science* 2001; 72: 255- 262.

Garcia-Ispuerto I, López-Gatius F. A Three-day PGF2 $\alpha$  Plus eCGbased Fixed-time AI Protocol Improves Fertility Compared with Spontaneous Estrus in Dairy Cows with Silent Ovulation. *J Reprod Dev* 2013; 59: 393–397.

García M, Wanca W, Echavarría L. Reproductive performance of purebred and cross-bred Zebu cattle under artificial insemination in the Amazon tropics. *Anim Prod.* 1990; 50: 41-49.

Garcia-Winder M, Imakawa K, Day ML, Zalesky DD, Kittok RJ, Kinder JF . Effect of suckling and ovariectomy on the control of luteinizing hormone secretion during the post-partum period in beef cows. *Biol Reprod.* 1984; 31: 771-778.

Garcia MR, Amstalden M, Williams SW, Stanko RL, Morrison CD, Keisler DH, et al. Serum leptin and its adipose gene expression during pubertal development, the estrous cycle, and different seasons in cattle. *J Anim. Sci.* 2002; 80:2158–2167.

Gearhart MA, Curtis CR, Erb HN, Smith RD, Sniffen CJ, Chase LE, et al. Relationship of changes in condition score to cow health in Holsteins. *J Dairy Sci.* 1990; 73: 3132–3140.

Gentry GT, Gentry LR, Lynn JW, Godke RA. Expression of the long form of the leptin receptor in bovine oviduct epithelial, uterine epithelial, and blastocyst-stage embryos. *Reprod Fertil Dev* 2012; 25(1): 196-196.

Grajales H, Prieto E, Hernández A, Bohorquez A. Comportamiento de los niveles de progesterone durante el posparto en vacas Simmental x Cebú, Holstein x Cebú, Romosinuano y Cebú bajo las condiciones del Tropicó Colombiano. *Rev Colomb Cienc Pec.* 2001; 14 Supl.

Graves WE, Lauderdale JW, Hauser ER, Casida LE. Relation of postpartum interval to pituitary gonadotropin, ovarian follicular development and fertility in beef cows. *Univ Wis Madison Coll Agric Life Sci Res Div Res Bull.* 1968; 270:23-26.

Grummer RR. Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cow. *J Anim Sci.* 1995; 73: 2820–2833.

Hansen PJ. Seasonal modulation of puberty and postpartum anoestrus in cattle: a review. *Livest Prod Sci.* 1985;12: 309–327.

Hansen PJ. Physiology and Endocrinology Symposium : Maternal immunological adjustments to pregnancy and parturition in ruminants and possible implications for postpartum uterine health: Is there a prepartum–postpartum nexus?. *J Anim Sci.* 2013; 91:1639–1649.

Heinz JFL, Singh SP, Janowitz U, Hoelker M, Tesfaye D, Schellander K, et al. Characterization of adiponectin concentrations and molecular weight forms in serum, seminal plasma, and ovarian follicular fluid from cattle. *Theriogenology* 2015; 83: 326-333.

Henao G. Descripción y comparación del restablecimiento del ciclo estral posparto en vacas Brahman sin y con amamantamiento en el trópico colombiano. Tesis MS, Universidad de Antioquía. 28p, Colombia 1998.

Henao G, Trujillo LE, Maldonado JG. Liberación de gonadotropinas hipofisarias y factores que la afectan durante el posparto bovino. Revisión. *Rev Col Cienc Pec.* 2000; 13: 1: 46-57.

Henao G, Olivera-Angel M, Maldonado-Estrada JG. Follicular dynamics during postpartum anestrus and the first estrous cycle in suckled or non-suckled Brahman (*Bos indicus*) cows. *Anim Reprod Sci* 2000; 63:127- 136.

Henao G, Trujillo LE, Vásquez JF. Cambios en la dinámica folicular en vacas cebú anéstricas sometidas a suspensión temporal de la lactancia. *Rev Col Cienc Pec.* 2000; 13: 121-129.

Herath S, Lilly ST, Fischer DP, Williams EJ, Dobson H, Bryant CE, Sheldon IM. Bacterial lipopolysaccharide induces and endocrine switch from prostaglandin F2alpha to prostaglandin E2 in bovine endometrium. *Endocrinology* 2009a; 150:1912-1920.

Heuer C, Schukken YH, Dobbelaar P. Postpartum body condition score and results from the first test day milk as predictors of disease, fertility, yield, and culling in commercial dairy herds. *J Dairy Sci.* 1999; 82: 295–304.

Hoffman DP, Stevenson JS, Minton JE. Restricting calf presence without suckling compared with weaning prolongs postpartum anovulation in beef cows. *J Anim Sci.* 1996; 74:190-198.

Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Forthergill LS, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975; 258:577-579.

Jolly PD. Physiological and Nutritional Aspects of Postpartum Acyclicity in *Bos indicus* Cows. Ph.D.Thesis, James Cook University of North Queensland, Townsville, 1992.

Jolly PD, McDougall S, Fitzpatrick LA, Macmillan KL, Entwistle KW. Physiological effects of undernutrition on postpartum anoestrus in cows. *J. Reprod. Fert. Suppl* 1995; 49: 477–492.

Kadokawa H, Blache D, Martin GB. Plasma Leptin Concentrations Correlate with Luteinizing Hormone Secretion in Early Postpartum Holstein Cows. *J Dairy Sci.* 2006; 89:3020–3027.

Keisler DH, Daniel JA, Morrison CD. The role of leptin in nutritional status and reproductive function. In: *Memorias IX Curso Internacional de Reproducción Bovina.* Universidad Nacional Autónoma de México, Mayo 22-24, 2002.

Kesler DJ, Cmarik GF, Weichenthal BA, Thompson LH, Lock TF, Ott RS. The effect of short-term calf removal in combination with GnRH treatment and the effect of limited nursing on reproductive performance of postpartum suckled beef cows administered PGF<sub>2a</sub> for ovulation control. *Theriogenology* 1982; 18: 87–93.

Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001; 276:11252-11256.

Lamming GE, Wathes DC, Peters AR. Endocrine patterns of the postpartum cow. *J Reprod Fertil. (Suppl)* 1981; 30:155-170.

Landaeta-Hernández AJ, Giangreco M, Melendez P, Bartolome J, Bennet F, Rae DO, et al. Effect of biostimulation on uterine involution, early ovarian activity and first postpartum estrous cycle in beef cows. *Theriogenology*. 2004; 61:1521-1532.

Landaeta-Hernández AJ, Meléndez P, Bartoloné J, Rae DO, Archbald LF. Effect of biostimulation on the expression of estrus in postpartum Angus cows. *Theriogenology* 2006; 66: 710-716.

LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, Bateman KG, Keefe GP, Walton JS, et al. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci* 2002;85:2223–36.

Ling C, Kindblom J, Wennbo H, Billig H. Increased resistin expression in the adipose tissue of male prolactin transgenic mice and in male mice with elevated androgen levels. *FEBS Lett*. 2001; 507:147-150.

Lucy, MC. Regulation of ovarian follicular growth by somatotropin and insulin-like growth factors in cattle. *J Dairy Sci*. 2000; 83:1635-1647.

Malven PV. Inhibition of pituitary LH release resulting from endogenous opioid peptides. *Dom Anim Endocrinol*. 1986; 3:135-142.

Martínez JC, Castillo SP. Condición corporal y gestación en vacas cebuínas bajo condiciones de pastoreo en el trópico seco. *Avances en Investigación Pecuaria* 1995; 4: 63–68.

McDougall S, Burke CR, Mcmillam KL, and Williamson NB. Patterns of follicular development during periods of anovulation in pasture-fed dairy cows after calving. *Res Vet Sci*. 1995a; 58: 212-216.

McDougall S. Reproductive performance of anovulatory anoestrous postpartum dairy cows following treatment with two progesterone and oestradiol benzoate-based protocols, with or without resynchrony. *N Z Vet J*. 2001; 49: 187–194.

Miller V, Ungerfeld R. Weekly bull exchange shortens postpartum anestrus in suckled beef cows. *Theriogenology* 2008; 69: 913–917.

Mitchell M, Armstrong DT, Robker RL and Norman RJ. Adipokines: Implications for female fertility and obesity. *Reproduction* 2005; 130:583-597.

Montiel F. Actividad ovárica post-parto en bovinos de doble propósito en el trópico húmedo mexicano. Tesis Doctoral, FMVZ, UNAM, México. 2001.

Montiel F, Ahuja C. Body condition and suckling as factors influencing the duration of postpartum anestrus in cattle: a review. *Anim Reprod Sci* 2005; 85: 1–26.

Moore CP, Campos da Rocha, C. Reproductive performance of Gyr cows: the effect of weaning age of calves and postpartum energy intake. *J Anim Sci*. 1983; 57: 807–814.

Mukasa-Mugerwa, E. A Review of Reproductive Performance of Female *Bos indicus* (Zebu) Cattle. ILCA Monograph 6, International Livestock Centre for Africa, Nairobi, Kenya. 1989.

Murdoch W, Peterson T, Van Kirk E, Vincent D, Inskoop E. Interactive roles of progesterone, prostaglandins, and collagenase in the ovulatory mechanism of the ewe. *Biol Reprod*. 1986; 35: 1187–1194.

Murphy MG, Boland MP, and Roche JF. Pattern of follicular growth and resumption of ovarian activity in post-partum beef suckled cows. *J Reprod Fertil*. 1990; 90:523-533.

Myers TR, Myers DA, Gregg DW, Moss GE. Endogenous opioid suppression of release of luteinizing hormone during suckling in postpartum anestrous beef cows. *Dom Anim Endocrinol*. 1989; 6, 3:183-190.

Mwaanga ES, Janowski T. Anoestrus in dairy cows: causes, prevalence and clinical forms. *Reprod Domest Anim* 2000;35: 193–200.

Naaz CD, Miller HL. Effects of bull exposure on postpartum interval and reproductive performance in beef cows. *Can J Anim Sci*. 1990; 70: 537.

Nett TM, Cermak D, Braden T, Manns J, Niswender G. Pituitary receptors for GnRH and estradiol, and pituitary content of gonadotropins in beef cows II. Changes during the postpartum period. *Domest Anim Endocrinol*. 1988; 5:81-89.

Odde KG, Ward HS, Kiracofe GH, McKee RM, Kittok RJ. Short estrous cycles and associated serum progesterone levels in beef cows. *Theriogenology*; 1980; 14:105- 112.

Oliveira, FEB. Age at first calving, service period and calving interval in a Nellore herd. *Anim Breed Abstr.* 1974; 43: 5799.

Olsen JR, Tauck SA, Wilkinson JRC, Keisler DH, Berardinelli JG. Biostimulatory Effect of Bulls on Temporal Patterns of Leptin Concentrations and Resumption of Luteal Activity in Primiparous, Postpartum, Anestrous, Beef Cows. *Biol Reprod* 2009; 81 : 261.

Opsomer G, Grohn YT, Hertl J, Coryn M, Deluyker H, de Kruif A. Risk factors for post partum ovarian dysfunction in high producing dairy cows in Belgium: a field study. *Theriogenology* 2000; 53: 841–857.

Oyedipe EO, Osori DIK, Akerejola O, Saror D. Effect of level of nutrition on onset of puberty and conception rates of Zebu heifers. *Theriogenology* 1982; 18: 525– 539.

Pachón E, Góngora OA. Nuevos conceptos de las feromonas en la reproducción de los mamíferos. *Revista UDCA. Actualización & Divulgación Científica* 2002; 5, 2:59-66.

Pérez-Hernández P, Solaris M, García-Winder M, Osorio-Arce M, Gallego- Sánchez J. Comportamiento productivo y reproductivo de vacas de doble propósito en dos sistemas de amamantamiento en el trópico. *Archiv Latin Produc Animal* 2001a; 9:70-85.

Pérez-Hernández P, Sánchez del Real C, Gallego-Sánchez J. Anestro posparto y alternativas de manejo del amamantamiento en vacas de doble proposito en el trópico. *Investigación Agraria:Producción y Sanidad Animal* 2001b; 16:235-248.

Perry RC, Corah LR, Cochran RC, Beal WE, Stevenson JS, Minton JE et al. Influence of dietary energy on follicular development, serum gonadotrophins, and first postpartum ovulation in suckled beef cows. *J Anim Sci.* 1991; 69: 3762–3773.

Peter AT, Bosu WTK. Relationship of uterine infections and folliculogenesis in dairy cows during early puerperium. *Theriogenology* 1988;30:1045–51.

Peter AT, Bosu WTK, DeDecker RJ. Suppression of preovulatory luteinizing hormone surges in heifers after intrauterine infusions of *Escherichia coli* endotoxin. *Am J Vet Res* 1989;50:368–73.



Peter AT, Vos PLAM, Ambrose DJ. Postpartum anestrus in dairy cattle. *Theriogenology* 2009; 71: 1333–1342.

Prieto E, Espitia A, González M. Interrupción temporal del amamantamiento en vacas Brahman del sistema cria libre. *El Cebú*. 1997; 42-46.

Pursley JR, Mee MO, Wilbank MC. Synchronization of ovulation in dairy cows using PGF2 and GnRH. *Theriogenology*. 1995; 44:915-923.

Ramirez-Godinez JA, Kiracofe GH, McKee RM, Schalles RR, Kittok RJ. Reducing the incidence of short estrous cycles in beef cows with norgestomet. *Theriogenology* 1981; 15:613-616.

Roelofs JB, Soede NM, Dieleman SJ, Voskamp-Harkema W, Kemp B. The acute effect of bull presence on plasma profiles of luteinizing hormone in postpartum, anoestrous dairy cows. *Theriogenology* 2007; 68: 902–907.

Rekwot PI, Akinpelumi OP, Sekoni VO, Eduvie LO, Oyedipe EO. Effects of nutritional supplementation and exposure to bulls on resumption of postpartum ovarian activity in Bunaji (*Bos indicus*) cattle. *Vet J*. 2004; 167: 67–71.

Richards MW, Spitzer JC, Warner MB. Effect of varying levels of postpartum nutrition and body condition at calving on subsequent reproductive performance in beef cattle. *J Anim Sci*. 1986; 62: 300–306.

Riely GM, Peters AR, Lamming GE. Induction of pulsatile LH release FSH release and ovulation in postpartum acyclic beef cows by repeated small doses of GnRH. *J Reprod Fertil*. 1981; 63: 559–565.

Rivera GM, Goñi CG, Chaves MA, Ferrero SB, Bó GA. Ovarian follicular wave synchronization and induction of ovulation in postpartum beef cows. *Theriogenology* 1998; 49: 1365–1376.

Rhodes FM, Burke CR, Clark BA, Day ML, Macmillan KL. Effect of treatment with progesterone and oestradiol benzoate on ovarian follicular turnover in postpartum anoestrous cows and cows which have resumed oestrous cycles. *Anim Reprod Sci*. 2002; 69:139-150.

Rhodes FM, McDougall S, Verkerk GA, Macmillan KL. Treatment of cows with an extended postpartum anoestrous interval. *J Dairy Sci.* 2003; 86: 1876–1894.

Roberts AJ, Nugent RA, Klindt III J, and Jenkins TG. Circulating insulinlike growth factor I, insulin-like growth factor binding proteins, growth hormone, and resumption of estrus in postpartum cows subjected to dietary energy restriction. *J Anim Sci.* 1997; 75:1909–1917.

Rodriguez, ROL, Segura CVM. Effect of once-daily suckling on postpartum reproduction in Zebu cross cows in the tropics. *Anim Reprod Sci.* 1995; 40: 1-5.

Ruegg PL, Goodger WJ, Holmberg CA, Weaver LD, Huffman ME. Relationship among body condition score, serum urea nitrogen and cholesterol concentrations, and reproductive performance in high producing Holstein dairy cows in early lactation. *Am J Vet Res* 1992; 53: 10–14.

Ruegg PL, Milton RL. Body condition scores of Holstein cows on Prince Edward Island, Canada:relationships with milk yield, reproductive performance, and disease. *J. Dairy Sci.* 1995; 78: 552–564.

Ruiz-Cortés ZT, and Olivera-Angel M. Ovarian follicular dynamics in suckled Zebu (*Bos incus*) cows monitored by real time ultrasonography. *Anim Reprod Sci.* 1999; 54:211-220.

Ruiz-Cortés T, Ledoux S, y Murphy B. El tejido graso regula la reproducción de los mamíferos. *Orinoquia.* 2002; 6:136-155.

Rutter LM, Randel RD. Postpartum nutrient intake and body condition: effect on pituitary function and onset of estrus in beef cattle. *J Anim Sci* 1984; 58: 265–274.

Savio JD, Boland MP, Hynes N, Roche JF. Resumption of follicular activity in the early postpartum period of dairy cows. *J Reprod Fertil.* 1990; 88:569-579.

Savio JD, Tatcher WW, Badinga L, de la Sota RL, Wolfenson D. Regulation of dominant follicle turnover during the oestrous cycle in cows. *J Reprod Fertil.* 1993; 97: 197–203.

Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggest an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol.* 1998; 8:335- 338.

Sheldon IM, Noakes DE, Rycroft AN, Pfeiffer DU, Dobson H. Influence of uterine bacterial contamination after parturition on ovarian dominant follicle selection and follicle growth and function in cattle. *Reproduction* 2002;123:837–45.

Soto-Belloso E, Ramírez-Iglesias L, Guevara L, Soto-Castillo G. Bull effect on the reproductive performance of mature and first calf-suckled zebu cows in the tropics. *Theriogenology*. 1997; 48:1185-1190.

Soto Belloso E, Portillo-Martínez G, De Ondiz A, Rojas N, Soto Castillo G, Ramírez- Iglesia L, et al. Improvement of reproductive performance in crossbred zebu anestrous primiparous cows by treatment with norgestomet implants or 96 h calf removal. *Theriogenology* 2002; 57: 1503– 1510.

Spicer LJ, Tucker WB, Adams GD. Insulin-like growth factor-I in dairy cows: relationships among energy balance, body condition, ovarian activity, and estrous behavior. *J Dairy Sci*. 1990; 73: 929–937.

Steppan CM, Bailey SM, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001; 409:307- 312.

Stock AE, Fortune JE. Ovarian follicular dominance in cattle: relationship between prolonged growth and the ovulatory follicle and endocrine parameters. *Endocrinology* 1993; 132: 1108–1114.

Thatcher WW, Santos JEP, Silvestre FT, Kim IH, Staples CR. Perspective on Physiological/Endocrine and Nutritional Factors Influencing Fertility in Post-partum Dairy Cows *Reprod Dom Anim* 45 (Suppl. 3), 2010; 2–14.

Torres RA. Girón EG, Rincón FM, Delgado JR. Minianuario estadístico Fedepalma 2013. Fedepalma, 2014. [http:// www.fedepalma.org/estadisticas. htm#DisArePal](http://www.fedepalma.org/estadisticas.htm#DisArePal)(revisado 22-11-2014).

Toribio RE, Molina JR, Forsberg M, Kindadhl H, Eqvist LE. Effects of callf removal at partutition on postpartum ovarian in Zebu (*Bos (indicus)*) cows in the humid tropics. *Acta Vet Scand*. 1995; 36:343-352.

Troxel TR, Kesler DJ, Noble RC, Carlin SE. Ovulation and reproductive hormones following steroid pretreatment, calf removal and GnRH in postpartum suckled beef cows. *J Anim Sci*. 1980; 51: 652–659.

Velásquez JG, Góngora A, Vanegas O, Parra JL, Florez H, Cardoso J. Perfiles endocrinos, hemoglobina y hematocrito durante el posparto de vacas criollas sanmartíneras. *Orinoquia*. 2000; 4, 4:109-122.

Vicini JL, Buonomo FC, Veenhuizen JJ, Miller MA, Clemmons DR, Collier RJ. Nutrient balance and stage of lactation affect responses of insulin, insulin-like growth factors I and II, and insulin-like growth factor-binding protein2 to somatotropin administration in dairy cows. *J Nutr*. 1991; 121:1656–1664.

Villa-Godoy A, Hughes TL, Emery RS, Chapin LT, Fogwell RL. Association between energy balance and luteal function in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci*. 1988; 71: 1063–1072.

Waltner SS, McNamara JP, Hillers JK. Relationships of body condition score to production variables in high producing Holstein dairy cattle. *J. Dairy Sci*. 1993; 76: 3410–3419.

Wathes DC. Mechanisms Linking Metabolic Status and Disease with Reproductive Outcome in the Dairy Cow. *Reprod Dom Anim* 2012; 47 (Supl. 4): 304–312.

Weaver LD. Condición corporal, producción y reproducción. *Carta Ganadera Marzo*, pp. 13–18, 1992.

Wettemann RP, Hill GN, Boyd ME, Spitzer JC, Forrest DW, Beal WE. Reproductive performance of postpartum beef cows after short-term calf separation and dietary energy and protein supplementation. *Theriogenology* 1986; 26: 433–443.

Williams GL, Gazal OS, Guzmán Vega GA, Stanko RL. Mechanisms regulating suckling-mediated anovulation in the cow. *Anim Reprod Sci*. 1996; 42:289– 297.

Williams GL. Management of postpartum reproduction in the suckled beef cow. In: *Memorias IX Curso Internacional de reproducción Bovina*. Universidad Nacional Autónoma de México. Mayo 22-24, 2002.

Williams GL. Using dietary fat supplementation to enhance reproductive performance in cattle. In: *Memorias IX Curso Internacional de reproducción Bovina*. Universidad Nacional Autónoma de México. Mayo 22-24, 2002.

Williams EJ, Herath S, England GCW, Dobson H, Bryant CE, Sheldon IM. Effect of *Escherichia coli* infection of the bovine uterus from the whole animal to cell. *Animal* 2008b; 92: 1153-1157.

Williams EJ. Drivers of post-partum uterine disease in dairy cattle. *Reprod Dom Anim*. 2013; 48 (Suppl, 1) 53-58.

Wiltbank MC, Gumen A, Sartori R. Physiological classification of anovulatory conditions in cattle. *Theriogenology*. 2002; 57: 21-52.

Wright IA, Rhind SM, Russel AJF, Whyte TK, McBean AJ, McMillen SR. Effects of body condition, food intake and temporary calf separation on the duration of the post-partum anoestrus period and associated LH, FSH and prolactin concentrations in beef cows. *Anim Prod*. 1987; 45: 395-402.

Wright PJ, Malmo J. Pharmacologic manipulation of fertility. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 1992; 8:57-89.

Wright IA, Rhind SM, Whyte TK, Smith AJ. Effects of body condition at calving and feeding level after calving on LH profiles and the duration of the post-partum anoestrous period in beef cows. *Anim Prod*. 1992; 55: 41-46.

Yang YJ, Cao YJ, Bo SM, Peng S, Liu WM, Duan EK. Leptin-directed embryo implantation: Leptin regulates adhesion and outgrowth of mouse blastocyst and receptivity of endometrial cells. *Anim Reprod Sci*. 2006; 92:155-167.

Yavas Y, Walton JS. Induction of ovulation in postpartum suckled beef cows: A review. *Theriogenology*. 2000; 54:1-23.

Zalesky DD, Day ML, Garcia-Winder M, Imakawa K, Kittok RJ, D'occhio MJ, et al. Influence of exposure to bulls on resumption of estrous cycles following parturition in beef cows. *J Anim Sci*. 1984; 59: 1135-1139.





### **Colección Crisálida**

*Crisálida* es una colección orientada a los procesos de enseñanza y aprendizaje de las ciencias en general, con tipos de publicaciones como libros de texto, guías de laboratorio, práctica o estudio. Las obras tienen una orientación pedagógica y académica en los niveles de media y básica, hasta universitario y posgrado.



*Aspectos básicos de la reproducción de la vaca*  
terminó de imprimirse en noviembre de 2015  
en los talleres de Kimpres, en Bogotá, Colombia.

