



Principios de Fisiología Reproductiva Animal



©2022 Carlos Andrés Mancheno Herrera

2022

Principios de Fisiología *Reproductiva Animal*

© **2022** Carlos Andrés Mancheno Herrera

Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH)

Riobamba – Ecuador

Panamericana Sur Km. 1½

Teléfono: 593 (03) 2998-200

Código Postal EC0600155

2022

Publicado por acuerdo con los autores.

Este libro se sometió a arbitraje bajo el sistema de doble ciego (*peer review*)

Prohibido la reproducción de este libro, por cualquier medio, sin la previa autorización por escrito de los propietarios del *Copyright*.

El copyright estimula la creatividad, defiende la diversidad en el ámbito de las ideas y el conocimiento, promueve la libre expresión y favorece una cultura viva

Corrección y diseño, respaldado por:

La Caracola Editores

Índice Científico Editorial

Principios de Fisiología Reproductiva Animal

Riobamba, Ecuador

Dirección de Publicaciones Científicas, 2022

ISBN: 978-9942-42-402-0

Fecha de Publicación: 2022-06-14

INTRODUCCIÓN

La presente publicación brinda conceptos básicos e información importante acerca de Principios de Fisiología Reproductiva Animal. Los capítulos contenidos en esta obra facilitarán al lector la comprensión en aspectos como el dimorfismo sexual, funciones reproductivas, bases de neuroendocrinología de la reproducción, entre otras, que sustentarán dudas y ampliarán el conocimiento.

El manejo reproductivo en las especies animales requiere un entendimiento complejo de cada una de funciones comprendidas en los diferentes procesos para alcanzar el éxito en los diferentes sistemas de crianza y producción animal. El objetivo de este libro es brindar al lector herramientas precisas para optimizar los procesos reproductivos mediante el entendimiento y análisis de los procesos fisiológicos que ocurren en diferentes etapas.

CONTENIDO

CAPÍTULO 1	14
1. PRINCIPIOS DE FISIOLÓGÍA REPRODUCTIVA ANIMAL	16
1.1. INTRODUCCIÓN A LA FISIOLÓGÍA REPRODUCTIVA.....	16
1.1.1. Desarrollo Histórico de la Fisiología Reproductiva.....	16
1.2. LA ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL APARATO REPRODUCTOR DEL MACHO Y LA HEMBRA	18
1.3. ANATOMÍA DEL APARATO REPRODUCTOR DEL MACHO.....	22
1.4. DIMORFISMO SEXUAL.....	27
1.4.1. Dimorfismo sexual pregonadal genético y epigenético.....	30
CAPÍTULO 2	33
2. FUNCIONES REPRODUCTIVAS.....	35
2.1. FUNCIONES REPRODUCTIVAS CONCEPTOS BÁSICOS.....	35
2.1.1. Ciclo estral.....	36
2.1.2. Terminología que describe el ciclo reproductivo.....	36
2.1.3. Fases del ciclo estral	37
2.1.3.1. Proestro.....	39
2.1.3.2. Estro.....	40
2.1.3.3. Metestro.....	40
2.1.3.4. Diestro	41
2.1.3.5. Anestro	41
2.1.4. Anestro gestacional.....	42
2.1.5. Anestro estacional	43
2.1.5.1. Ciclicidad Estacional.....	44
2.1.5.2. Anestro de lactancia	46
2.1.6. Ciclo ovárico o ciclo menstrual.....	47
CAPÍTULO 3	50
3. NEUROENDOCRINOLOGÍA.....	52
3.1. NEUROENDOCRINOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN.....	52
3.1.1. Cambios en los tejidos blancos.....	53
3.1.1.1. Retroalimentación positiva y negativa.....	60
3.1.1.2. Estructura hormonal bioquímica.....	68
3.1.2. Los tejidos blanco se unen a hormonas, otros tejidos no.	73

3.1.2.1.	Feromonas y otra clase de sustancias que causan efectos remotos.....	73
3.1.3.	Modelo hipotético del receptor Lh	75
3.1.3.1.	Pasos de acción para hormonas proteicas	75
3.1.4.	Metabolización de los esteroides	81
3.1.5.	Las hormonas proteicas son degradadas en el hígado y riñón	83
3.1.6.	Fase Folicular	84
3.1.6.1.	Secreción de GnRH desde el Centro Tónico	86
3.1.6.2.	Dinámica Folicular.....	88
3.1.7.	Atresia	89
3.1.8.	FSH y LH	94
3.1.8.1.	“Modelo 2-Células, 2-Gonadotropina”	96
3.1.8.2.	Estradiol Induce el Comportamiento Reproductivo.....	98
3.1.8.3.	Folículo Dominante.....	99
3.1.8.4.	Algunas especies requieren la copulación antes que la ovulación pueda ocurrir.....	100
3.1.8.5.	Los Camélidos parecen ser ovuladores inducidos modificados	102
3.1.9.	La Foliculogénesis y la Ovulación.....	103
3.1.9.1.	Crecimiento de los Ovocitos.....	104
3.1.9.2.	La maduración final y resumen de la Meiosis	105
3.2.	<i>ENDOCRINOLOGIA DEL MACHO Y ESPERMATOGENESIS</i>	107
3.2.1.	El control y regulación endocrina es diferente que la hembra.....	108
3.2.2.	Espermatogénesis en el proceso de producción de espermatozoides	109
3.2.3.	Espermatogonia.....	111
3.2.3.1.	Divisiones Meióticas	112
3.2.3.2.	Espermatozoides anormales.....	126
3.2.3.3.	El semen eyaculado no es estéril	127
 CAPÍTULO 4		131
4.	<i>PRINCIPIOS DE EMBRIOLOGÍA</i>	133
4.1.	<i>RECONOCIMIENTO MATERNO</i>	133
4.1.1.	Direccionamiento de Estradiol a PGF2 α para prevenir la Luteólisis en la cerda.....	136
4.2.	<i>IMPLANTACIÓN EMBRIONARIA</i>	139
4.3.	<i>DESARROLLO DE LAS MEMBRANAS EXTRAEMBRIÓNICAS</i>	143
 CAPÍTULO 5		147
5.	<i>GESTACIÓN</i>	149

5.1.	<i>PLACENTA</i>	149
5.2.	<i>Clasificación de la Placenta</i>	155
5.2.1.	Por apariencia microscópica es basada en el número de capas de la placenta que separa la sangre fetal de la sangre materna.....	155
5.2.2.	La placenta regula el intercambio entre el feto y la madre.....	157
5.2.3.	La placenta secreta progesterona y estrógenos.....	161
5.2.4.	Ciertas hormonas de la placenta estimulan la función mamaria de la madre y el crecimiento del feto	162
 CAPÍTULO 6		165
6.	<i>PARTO</i>	167
6.1.	<i>EL PARTO</i>	167
6.2.	<i>PUERPERIO</i>	174
6.3.	<i>LA REDUCCIÓN EN EL TAMAÑO Y EL VOLUMEN UTERINO SE PRODUCE POR CONTRACCIONES MIOMETRALES</i>	174
6.4.	<i>LA REPARACIÓN CARUNCULAR REQUIERE VASOCONSTRICCIÓN, NECROSIS Y DESPRENDIMIENTO DE TEJIDOS, SEGUIDO DEL CRECIMIENTO DEL EPITELIO SUPERFICIAL</i>	176
6.5.	<i>LA CONTAMINACIÓN BACTERIAL DEL UTERO POSTPARTO ES COMÚN EN LA MAYORÍA DE LOS ANIMALES DOMÉSTICOS</i>	177
 CAPÍTULO 7		181
7.	<i>LACTANCIA</i>	183
7.1.	<i>LA LACTANCIA</i>	183
7.2.	<i>LAS GLÁNDULAS MAMARIAS SON GLÁNDULAS SUDORÍPARAS SOFISTICADAS</i>	183
 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		187

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Características De Ciclos Estrales En Animales Domésticos	41
Tabla 2 Comparación de eventos del ciclo entre el Ciclo Estral y Ciclo Menstrual	48
Tabla 3 Designaciones utilizadas en la descripción de cantidades de sustancias. El área sombreada indica el rango de peso de la hormona por mililitro de sangre que causa respuestas fisiológicas.	60
Tabla 4 Resumen de Hormonas Reproductivas.....	63
Tabla 5 Resumen de Hormonas Reproductivas.....	64
Tabla 6 Duración de las Etapas del Ciclo del Epitelio Seminífero en Varias Especies	123
Tabla 7 Testiculares y Estimaciones de la Producción de Esperma de Mamíferos Sexualmente Maduros.....	125
Tabla 8 Raciones de descendencia de espermatozoides almacenados para cromosomas X y Y	128
Tabla 9 Factores de reconocimiento de la preñez, días críticos de reconocimiento de la preñez y tiempo de implantación del concepto en mamíferos.	137
Tabla 10 Sincronización de pre-implantación, embriogénesis relativa a la ovulación dentro de hembras de varias especies. Los valores que no están en negrita están en el oviducto	140
Tabla 11 Duración Gestacional y Tiempo que la Placenta Tome el Control Para la Producción de Progesterona en Varias Especies	162
Tabla 12 Etapas y Duración del Parto entre Varias Especies	173

ÍNDICES DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1 Posición anatómica del aparato reproductivo de hembras domésticas	19
Ilustración 2 Estructura testicular del toro.....	23
Ilustración 3 Epidídimo	23
Ilustración 4 Glándulas Vesiculares.....	¡Error! Marcador no definido.
Ilustración 5 Glándulas accesorias del aparato reproductor maculino.....	25
Ilustración 6 Pene de carnero.....	26
Ilustración 7 Esquema Porción Distal del Pene	26
Ilustración 8 Modelo emergente de diformismo sexual en mamíferos superiores	31
Ilustración 9 Hormonas del ciclo estral.....	37
Ilustración 10 Fases del Ciclo Estral	38
Ilustración 11 Etapas del proestro	39
Ilustración 12 Influencia del Estradiol (E2) y Progesterona (P4) en el Cerebro en la Vaca y Oveja.....	44
Ilustración 13 LH en la sangre en Postparto de Vacas de Carne.	45
Ilustración 14 El Amamantamiento a Voluntad Deriva la Supresión de Amplitud LH y la Frecuencia de Pulso	46
Ilustración 15 Reflejos Neuronales y Neuroendocrinos	54
Ilustración 16 Anatomía del Hipotálamo y Pituitaria en Mamíferos.....	56
Ilustración 17 Sistema Ventricular del Cerebro	57
Ilustración 18 Sistema Portal Hipotálamo-Hipofisiario.....	58
Ilustración 19 Relación entre Núcleo Paraventricular y el Lóbulo Posterior de la Hipófisis	61
Ilustración 20 Secuencia de Aminoácidos de GnRH.....	66
Ilustración 21 Ilustración Genérica de una Hormona Glicoprotéica	70
Ilustración 22 Molécula Esteroides.....	71
Ilustración 23 Vía sintética de Esteroides Gonadales	71
Ilustración 24 Estructura de PGF2 α y PGE2.....	72
Ilustración 25 Glándulas endócrinas	74
Ilustración 26 Tejidos blancos	74
Ilustración 27 Unión Hormona-Receptor	75
Ilustración 28 Mecanismos de Acción de la Hormona Esteroides.....	78
Ilustración 29 Patrones de Secreción Hormonal por el Sistema Reproductivo... ..	80
Ilustración 30 Destino de los Esteroides después de la Secreción	82
Ilustración 31 Pasos Principales que Conducen el Pico Preovulatorio de LH	84
Ilustración 32 La Relación entre El Hipotálamo, la Pituitaria y el Ovario durante la Fase Folicular	86

Ilustración 33 Secreción de GnRH del Tónico Hipotalámico y Centro de Aumento	87
Ilustración 34 Cambios Hormonales Durante la Fase Folicular	91
Ilustración 35 Un Ciclo en la Vaca.....	92
Ilustración 36 Folículos Ováricos Bovinos y sus respectivas Imágenes Ultrasonográficas.....	93
Ilustración 37 La secreción de FSH	95
Ilustración 38 La frecuencia de pulso de LH	95
Ilustración 39 Funciones Relativas de FSH y LH en la Dinámica Folicular	96
Ilustración 40 Eventos Ováricos Causados por el Pico Preovulatorio LH.....	101
Ilustración 41 Vía para Inducir la Ovulación.....	101
Ilustración 42 Ovarios Superestimulados.....	104
Ilustración 43 Pasos Principales de Ovogénesis.....	107
Ilustración 44 Secuencia de Espermatogénesis en Mamíferos	111
Ilustración 45 La Fase de Golgi de Diferenciación Espermática	113
Ilustración 46 Fases de El capuchón, acrosomal y Maduración de la Espermática, Diferenciación.....	115
Ilustración 47 Cabeza del Espermatozoide Bovino.....	116
Ilustración 48 Cola del Espermatozoide Bovino	118
Ilustración 49 Asociaciones de Desarrollo de Células Germinales que Representan Varias Etapas del Ciclo del Epitelio Seminífero	121
Ilustración 50 Ciclo del Epitelio Seminífero en el Toro.....	122
Ilustración 51 Mediciones de la Circunferencia Escrotal	124
Ilustración 52 Algunas Anormalidades de Espermatozoides Bovinos Según se Observó con Contraste de Interferencia Diferencial Microscópica.....	127
Ilustración 53 Pasos Principales para la Separación de X y Y por Citometría de Flujo	130
Ilustración 54 El orden de los eventos de los embriones	134
Ilustración 55 IFN- γ del Concepto Previene la Luteólisis en la Vaca y Oveja..	135
Ilustración 56 Migración Transuterina del Concepto Equino	136
Ilustración 57 Perfiles de Progesterona en Varias Hembras Preñadas.....	138
Ilustración 58 Desarrollo del Embrión Pre-Implantado.....	139
Ilustración 59 Transición de una Mórula dentro de un Blastocisto temprano. 142	
Ilustración 60 Desarrollo de la Pre-implantación del Embrión.....	143
Ilustración 61 Placenta Difusa.....	150
Ilustración 62 Placentas Zonaria y Discoide	151
Ilustración 63 Placenta Cotiledonaria.....	152
Ilustración 64 Placenta Cotiledonaria.....	153
Ilustración 65 Migración de Células Gigantes Binucleares en la Placenta Rumiante	154
Ilustración 66 Clasificación de la Placenta Basada en la Separación entre los Suministros de Sangre Fetal y Materno.....	157

Ilustración 67 Producción de Gonadotropina Coriónica Equina (eCG) Relacionada al Peso del Cáliz Endometrial.....	160
Ilustración 68 Conversión de Progesterona a Estradiol cuando se Acerca el Parto	168
Ilustración 69 Perfiles de estradiol y Progesterona Durante la Gestación en la Yegua, Vaca, Mujer, Oveja y Cerda	169
Ilustración 70 Perfiles Hormonales Relativos en la Vaca Durante el Período de Parto	171
Ilustración 71 La Presión en el Cuello Uterino Provoca la Liberación de Oxitocina y las Contracciones del Miometrio	172
Ilustración 72 Cambios en peso y longitud uterina tras varios días postparto	175
Ilustración 73 Cambios en el Volumen de Loquios tras Varios Días Postparto	176
Ilustración 74 Órganos Reproductores Bovinos. Día 1 Postparto	178
Ilustración 75 Órganos Reproductores Bovinos. Día 4 Postparto	179
Ilustración 76 Mamogénesis Prenatal.....	184
Ilustración 77 Diversidad en Posiciones Anatómicas, Número y Morfología del Pezón Entre Mamíferos	185
Ilustración 78 Anatomía y Fisiología de la Expulsión de Leche.....	185

CAPÍTULO 1
PRINCIPIOS DE FISIOLOGÍA
REPRODUCTIVA ANIMAL

1. PRINCIPIOS DE FISIOLÓGÍA REPRODUCTIVA ANIMAL

1.1. INTRODUCCIÓN A LA FISIOLÓGÍA REPRODUCTIVA

La ciencia reproductiva es una de las especialidades más relevantes de toda la biología.

La reproducción es una secuencia de eventos que empieza con el desarrollo del sistema reproductivo en el embrión. Después que el animal nace, debe crecer y alcanzar la pubertad mediante la adquisición de la capacidad de producir gametos fértiles, la misma que debe estar acompañada por el comportamiento reproductivo y la copulación. Después de la copulación, el espermatozoides y el óvulo se encuentran, la fertilización ocurre y el desarrollo de la prefiijación del embrión continúa. El concepto se fija en el útero por un órgano especializado llamado placenta. Ésta permite que el concepto crezca y se desarrolle a término. Cuando el feto está completamente desarrollado nace y la hembra que pare da de lactar para proporcionarle alimentación al recién nacido. Durante o después de la lactancia la madre debe restablecer la ciclicidad antes de que pueda volver a preñarse. (Sepúlveda, 2010)

Existe una gran amplitud de aplicaciones y oportunidades en el campo de la fisiología reproductiva que va desde la producción animal, clínica, educacional, aplicaciones de investigación. También, compañías farmacéuticas manufacturan y comercializan cientos de hormonas y drogas que manipulan las funciones reproductivas en animales y humanos. Estas corporaciones proporcionan significantes investigaciones, transferencia de tecnología y oportunidades de comercialización para aquellos con formación en fisiología reproductiva.

1.1.1. Desarrollo Histórico de la Fisiología Reproductiva

El estudio de la fisiología reproductiva empezó con Aristóteles hace alrededor de 2350 años. Pero la mayor parte de nuestro conocimiento se ha generado durante los últimos 100 años. (McGovern, Feddes, Robinson, y Hanson. 1999)

Aristóteles proporcionó la primera información grabada sobre cómo pensó que funcionaba el sistema reproductivo en el libro titulado Generación de Animales. Creía que el feto surgía de la sangre menstrual al no tener manera de observar los espermatozoides en la eyaculación o los inicios del desarrollo del embrión. Basado en la observación concluyó que la menstruación no ocurría durante el embarazo y que el feto se derivaba de la sangre menstrual. También propuso que la conversión de la sangre menstrual a feto se iniciaba por el fluido seminal depositado en la mujer durante la copulación. Pensaba que el semen se derivaba de todas las partes del cuerpo y que los testículos eran simplemente pesos pendulares que mantenían los conductos de transporte (conducto deferente) (Porras y Páramo)

Casi 2000 años después, ocurrió la siguiente observación importante en la fisiología reproductiva, realizada por Fallopius, quien descubrió los oviductos. El nombre trompa de Falopio refleja su descubrimiento. Un estudiante de Fallopius, Coiter, descubrió el cuerpo lúteo en 1573.

Un científico llamado Regnier de Graaf describió el folículo antral, casi 100 años después, que fue llamado el Folículo de Graaf en honor a su descubridor; quien mató a conejas hembras en intervalos de media hora después de la copulación. Descubrió que el número de “cicatrices” como heridas en la superficie de los ovarios (ahora sabemos que éstos son sitios de ovulación) generalmente correspondía con el número de embriones en el útero de la coneja. Sin embargo, de Graaf pensó que todo el folículo era un huevo. (Bas., Lopez, Perez, Rodriguez, y Aguilera, 2006)

Van Leewenhoek fue un científico holandés con un mayor avance tecnológico en el estudio de la fisiología reproductiva quien descubrió un microscopio simple. Un estudiante de medicina le sugirió que el semen podría contener células vivas, por lo que utilizó su microscopio y descubrió que el semen contenía pequeñas partículas que se movían, denominándolos como “Animáculos”. Los primeros “animáculos” (espermatozoides) fueron observados en el semen de un hombre con una enfermedad venérea, Van Leewenhoek encontró “animáculos” similares en el semen de los machos de varias especies y publicó un documento de sus observaciones en 1677. Esto dio lugar a una explosión de especulaciones en cuanto a su función, la más reconocida fue que los “animáculos” contenían individuos completamente formados dentro de sus confines celulares (en la cabeza del espermatozoide). (Bas., López, Pérez, Rodríguez, y Aguilera, 2006)

Spallanzani, sacerdote italiano, utilizó un perro y realizó la primera inseminación artificial. Mostró la capacidad de fertilización de una gota de semen de perro, diluido con 25 libras de fluido retenido.

El proceso de fertilización no fue descrito hasta que un científico llamado Dumas descubrió que los folículos contenían óvulos y fueron los precursores para el embrión temprano, colectó cuerpo de cerca de 1mm de diámetro de los folículos de los conejos. Este descubrimiento dio lugar a Dumas a concluir que los “animáculos” ahora llamados espermatozoides, fueron los responsables para la unificación con el óvulo, produciendo así un embrión. Utilizando los conejos, demostró en 1825 que los espermatozoides fueron los agentes de fertilización. Esta pronta descripción de fertilización marcó el comienzo de la fisiología reproductiva moderna. Transcurrieron más de 2000 años de las conjeturas originales de Aristóteles hasta que se entendió que se requerían los espermatozoides del macho para fertilizar los óvulos de la hembra.

En los 40's y 50's se pudo entender la fisiología de los espermatozoides y cómo funcionan estas células en la probeta llevando a una inseminación artificial exitosa en varias especies. En los 60's se entendió que la prostaglandina $F_{2\alpha}$ regula la duración del ciclo estral en la mayoría de las hembras mamíferas. El descubrimiento que la prostaglandina natural $F_{2\alpha}$ provoca la destrucción del cuerpo lúteo hizo posible la manipulación y alteración del ciclo estral y el control del tiempo de ovulación. Hoy es común el conocimiento, reconocer que las gónadas producen hormonas esteroideas que alteran la función de los tejidos reproductivos y que la pituitaria anterior controla la función de las gónadas. El entendimiento de que las hembras experimentan la ciclicidad reproductiva y que ovulan con frecuencia predecibles. El desarrollo del radioinmunoensayo para la medición de hormonas permite la descripción precisa de los perfiles hormonales en el macho y hembra. Estos descubrimientos abrieron la puerta para el desarrollo de métodos para la manipulación artificial de los procesos reproductivos. (Yu, M. W., Robinson, y Robblee. 1992)

1.2. LA ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL APARATO REPRODUCTOR DEL MACHO Y LA HEMBRA

La edad y el estado fisiológico influyen directamente en el desarrollo anatómico de los órganos reproductivos.

Cambios por edad (cría, juvenil, pubertad, adulto, geriatra)

Cambios funcionales: Transitorios (ciclo estral) y Permanentes (gestación y parto)

Los órganos genitales de la hembra comprenden:

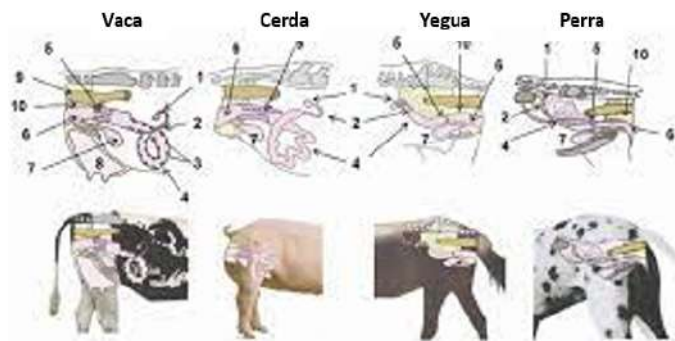
HEMBRA MAMÍFERA

- **Dos Ovarios:** Gónada femenina (óvulos y estrógenos)
- **Órganos Internos:** *Dos oviductos:* lugar de la fecundación, desarrollo embrionario temprano.
 - *Un Útero:* gestación, lugar de deposición de semen en la cerda.
 - *Una vagina interna:* deposición de semen en rumiantes
- **Órganos Externos:** *Vagina externa:* vestíbulo, receptáculo del pene
 - *Vulva*

HEMBRA DE LAS AVES:

Un ovario, un oviducto, un útero, una vagina, una cloaca.

Al realizar una disección del aparato reproductor se puede observar q es un conjunto de órganos tubulares en los que se diferencian cuatro capas, tomando en cuenta de adentro hacia afuera son: **mucosa** (capa de epitelio secretorio), **submucosa** (contiene la irrigación e inervación y además soporta a la mucosa), **muscular** (dos capas de músculo liso), **serosa** (capa simple de células que son la continuación de las del peritoneo).



1. Ovario, 2. Oviducto, 3. Carúnculas, 4. Cuernos uterinos, 5. Cérvix, 6. Vagina, 7. Vejiga, 8. Glándula mamaria, 9. Recto, 10. Saco rectogenital.

Ilustración 1. Posición anatómica del aparato reproductivo de hembras domésticas.

Fuente: Arnal, Fontaine, Galés, Favre, Laurell, Lenfant, Gourdy, 2010). (Lee, Lee, Chang, Lien, Kao, Chao, y Chen. 2015.

Ovarios. Son las gónadas femeninas. Son considerados los órganos principales del aparato reproductor de la hembra, ya que producen óvulos (función exocrina) e intervienen directamente en la producción de hormonas, principalmente estrógenos y progesterona (función endocrina). Sus componentes son médula y corteza. (Arnal, Fontaine, Galés, Favre, Laurell, Lenfant, Gourdy, 2010). (Lee, Lee, Chang, Lien, Kao, Chao, y Chen. 2015.)

Los ovarios se encargan de organizar y regir toda la vida sexual de la hembra, regula el ciclo estral liberando hormonas y un óvulo. En la superficie se encuentran dos estructuras: los *folículos*, que están llenos de fluidos y su tamaño varía, el más grande es conocido como “dominante” y es el que ovula cuando la hembra entra en celo, por influencia de las hormonas gonadotropinas (FSH y LH) En el espacio que queda después de la ovulación, se forma la otra estructura el mismo que es un cuerpo hemorrágico que luego se transformará en *Cuerpo Luteo (CL)*. En caso de no ocurrir la fecundación, el CL se degenerará para desaparecer y reabsorberse para volver al ciclo.

La forma de los ovarios varía entre cada especie:

Yegua: ariñonada

Vaca: ovalada

Oveja: ovalada o en forma de almendra

Cerda: redonda

Perra: alargada

Oviductos. Son órganos tubulares que conectan con los cuernos uterinos. La función que desempeña es transportar los óvulos. Son más conocidos como trompas de Falopio, su tamaño varía según la especie y miden alrededor de 25 cm. Se divide en 3 porciones: (Lee, Lee, Chang, Lien, Kao, Chao, y Chen. 2015.)

Istmo: Es la porción más baja, cercana al útero, se conecta al cuerno uterino por la unión útero tubárica. Funciona como reservorio de las células reproductoras masculinas, que se adhieren a las paredes.

Ámpula: Es la porción más alta, cercana al ovario, conocida como ámpula o ampolla. Abarca cerca de la mitad de la longitud del oviducto, su diámetro es mayor que el del primer segmento y es aquí donde sucede la fecundación, debido a una señal química que libera a los espermatozoides adheridos al Istmo.

Infundíbulo La última parte se conoce como Infundíbulo, es una estructura expandida en forma de embudo que rodea al ovario, su borde presenta

proyecciones filiformes que constituye la fimbria y la apertura se denomina ostium. Este es el encargado de recibir al óvulo cuando es expulsado ovario.

Útero. Es un órgano muscular de contracción, es tubular y conecta el oviducto con el cérvix. Está compuesto por tres partes; cuernos uterinos, cuerpo uterino, cérvix (varía según la especie).

Consta de 3 capas y son: **endometrio:** mucosa y submucosa (contiene las glándulas uterinas, implantación), **miometrio:** muscular y **perimetrio:** serosa.

Cumple varias funciones: regula la vida útil del cuerpo lúteo a través de la producción de prostaglandina, dentro del útero se transportan los espermatozoides hacia el sitio de fecundación, capacita al espermatozoide para la fecundación, absorción y fagocitosis, provee el ambiente óptimo para el desarrollo del embrión y crecimiento del feto, es el órgano encargado de albergar la gestación, contracciones durante el parto ayudando a la expulsión del feto y membranas fetales. En los rumiantes, se encuentran alrededor de 100 a 120 carúnculas en el útero, estas carúnculas sirven de punto de conexión para la placenta durante la preñez (Carúncula + Cotiledón = Placentoma) (bovino, ovino, caprino) (Nain, Laarveld, W o j n a r o w i c z, y Olkowski. 2007)

Cérvix. Tiene forma de esfínter, va desde la parte caudal del útero hacia la vagina formando una barrera entre ellos. Se caracteriza por tener una pared muscular gruesa y poseen pliegues o anillos que adquiere consistencias y aberturas según la etapa del ciclo estral de la hembra (abierto en celo, cerrado en gestación). Su función es producir el moco cervical, transporta los espermatozoides, barrera espermática, reservorio para espermatozoides, bloquea la invasión bacteriana durante la gestación, canal del parto.

Su forma varía de acuerdo con cada especie.

Vagina. Es un órgano con la capacidad de dilatarse para la copulación. Otra de sus funciones es que a través de su canal puede salir el feto al momento del parto. La parte posterior del piso de la vagina es conocido como *vestíbulo* (esfínter uretral, himen). La vagina posee glándulas que secretan lubricación, otras que secretan feromonas.

Órganos exteriores. Está conformado por la *vulva*, cuya función es la de aislar la vagina del exterior y contiene labios mayores y menores (en especies domésticas contiene únicamente labios menores) y el *clítoris*, que es el equivalente femenino del pene. (Lee, Lee, Chang, Lien, Kao, Chao, y Chen. 2015.)

1.3. ANATOMÍA DEL APARATO REPRODUCTOR DEL MACHO

Es importante conocer la anatomía y fisiología del aparato reproductor del macho para determinar la capacidad reproductiva del semental.

La función del aparato reproductor es la producción de gametas, producción de hormonas, transporte de gametas, excreción de orina y la eyaculación.

Los órganos genitales del macho comprenden: testículos, epidídimo, ampollas (ámpulas) deferentes, conductos deferentes, uretra, glándulas accesorias (próstata, glándulas vesiculares y válvulas bulbouretrales), pene y prepucio (varían de acuerdo con las especies).

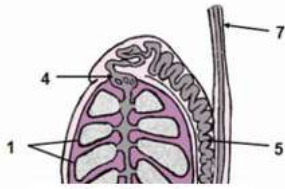
Testículos. Su función es la producción de espermatozoides. Es la gónada masculina, en las especies domésticas están situados fuera del abdomen y dentro del escroto.

Si realizamos un corte transversal del testículo se puede observar de adentro hacia afuera que cada uno está rodeado por la túnica albugínea, similar a una fascia, una túnica vaginal que es una extensión del peritoneo que pasa a través de la pared abdominal por el canal inguinal, una capa de músculo liso llamada túnica de dartos y el escroto (Presencia de pelos en escroto de la oveja).

El parénquima testicular está formado por los túbulos seminíferos (producción espermática) tejido intersticial el cual contiene los vasos sanguíneos y linfáticos, así como los nervios. Los espermatozoides son colectados por la rete-testis (mediastino testicular) y enviados a los conductos eferentes (perforan la túnica albugínea) que desembocan en la cabeza del epidídimo. (Richards, y Weglarz. 2007).

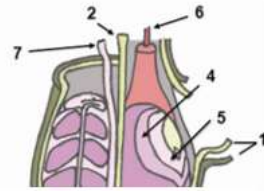
Descenso de los testículos en Rumiantes es de 2 a 4 meses gestación, en equinos es de 9 meses de Gestación a 10 días de vida, en el cerdo es de 90 días de gestación. (Richards, y Weglarz. 2007).

Corte Transversal Del Testículo



1. Lóbulos del parénquima
2. Túbulos Seminíferos
3. Rete Testis
4. Conductos Eferentes
5. Conducto del Epidídimo
6. Cola del epidídimo.
7. Conducto Deferente

Testículo Y Estructuras Adyacentes



1. Escroto y Túnica de dartos
2. Septo escrotal
3. Fascia espermática externa
4. Capa parietal de la túnica vaginal
5. Capa visceral de la túnica vaginal
6. Músculo cremáster
7. Conducto Deferente.
8. Cola del epidídimo

Ilustración 2. Estructura testicular del toro.

Fuente: Richards, y Weglarz. 2007.

Epidídimo. Es un conducto largo y contorneado que se encuentra adyacente al testículo. Conecta los vasos eferentes con los conductos deferentes. Consta de 3 partes: cabeza, cuerpo, y cola. La cola continúa en el conducto deferente el cual se incorpora al cordón espermático junto con los vasos sanguíneos y linfáticos del testículo para llevar el semen hacia afuera.

Aquí ocurre la maduración del espermatozoide y al mismo tiempo sirve como transporte, almacenamiento y nutrición de los espermatozoides. También la secreción/absorción y la fagocitosis de espermatozoides anormales. (Klein, Rutllant, y Troedsson, 2011)

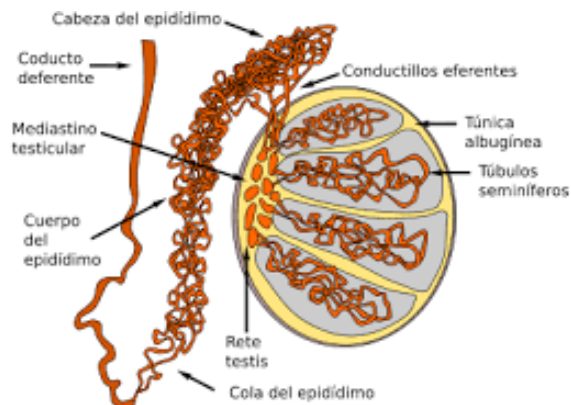


Ilustración 3. Epidídimo.

Fuente: Klein, Rutllant, y Troedsson, 2011.

Ámpula (ampollas deferentes). No presenta una función específica. Es la última porción de cada conducto deferente, se forma por el engrosamiento de la mucosa y presenta muchos compartimientos. En el cerdo es poco desarrollada. (Dini, Esteller-Vico; Scoggin, Daels, y Ball, 2019).

Glándulas Accesorias o Anexas. Su función es producir el plasma seminal que constituye la fracción líquida del eyaculado, sirve como vehículo para el transporte de los espermatozoides, como aporte de nutrientes, para la limpieza de la uretra y coagulante después de la eyaculación. Todas las glándulas accesorias están rodeadas de músculo liso que ayuda a la secreción de su contenido durante la eyaculación.

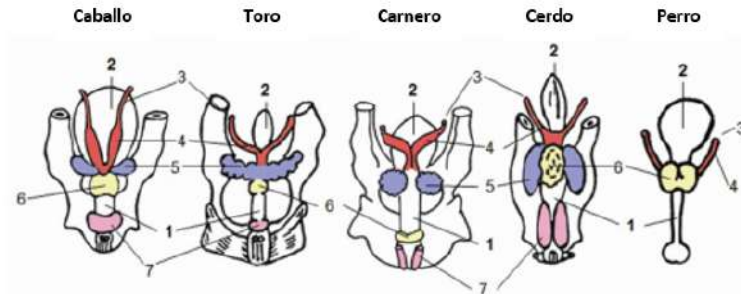
Las glándulas vesiculares o vesículas seminales desembocan en la uretra, se localizan dorsalmente a la uretra en la porción distal del conducto deferente. Su secreción es de aspecto gelatinoso. Secreta fructosa.

La glándula prostática rodea la uretra pélvica, está localizada cerca de la unión de la vejiga y la uretra. Consta de dos partes o porciones, una de ellas ubicada fuera del músculo uretral y la otra diseminada, distribuida a lo largo de las paredes dorsal y lateral de la uretra. Neutraliza el plasma seminal acidificado por acumulación de anhídrido carbónico; como también el pH ácido del tracto genital femenino (buffer) (Dini, Esteller-Vico; Scoggin, Daels, y Ball, 2019).

Glándulas bulbouretrales o de Cowper. Están localizadas en el lateral de la uretra pelviana, cerca del arco isquiático. Contienen un alto porcentaje de músculo fibroso por lo que son muy densas. Ayuda a la lubricación y neutralización del contenido de la uretra (rumiantes)

Glándulas ampulares. Están localizadas en el extremo terminal del conducto deferente. Ayuda a su energía y fluidez

Glándulas Accesorias del Aparato Reproductor Masculino



1. Uretra, 2. Vejiga urinaria, 3. Ducto deferente, 4. Ámpula, 5. Vesícula seminal,
6. Prostata, 7. Glándula bulbouretral.

Ilustración 4. Glándulas accesorias del aparato reproductor masculino.

Fuente: Dini, Esteller-Vico; Scoggin, Daels, y Ball, 2019.

Conducto deferente. Es un tubo muscular que impulsa los espermatozoides en la eyaculación, forma parte del cordón espermático (binza) Se inicia en la cola del epidídimo y desemboca en uretra.

Uretra. Está ubicada sobre el piso de la pelvis. Es un tubo largo y angosto que se inicia en la vejiga y se divide en: uretra pelviana, uretra peniana. Además, es un órgano común con el sistema urinario.

Pene. Es el órgano copulatorio. Posee 3 porciones: base, cuerpo y glande. La **base** es la parte fijada al arco isquiático. El **cuerpo** constituye la porción parte del pene, en la parte ventral contiene la uretra peneana rodeada por una capa de tejido eréctil denominado cuerpo esponjoso y dos porciones más de este tejido denominados cuerpos cavernosos. Estas porciones están muy desarrolladas en especies que tienen pene de tipo vascular en comparación con aquellas que tienen pene fibroelástico el cual está rodeado por una cápsula de tejido conjuntivo que no permite la expansión de su diámetro y posee una flexura sigmoidea o "S" peneana que sirve para darle extensión al momento de la erección, que es regulada por el músculo retractor del pene. El **glande** es la parte final y distal del pene. Esta porción es rica en terminaciones sensitivas y su forma varía de acuerdo con cada especie. (Dini; Carossino, Balasuriya, El-Sheikh, Loux, Esteller-Vico; Scoggin; Kalbfleisch, De Spiegelaere, y Paternally, 2021).

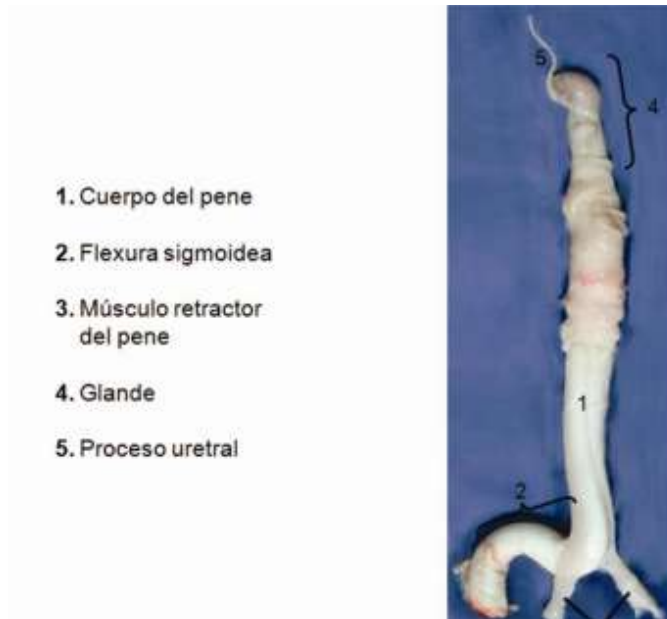


Ilustración 5. Pene de carnero.

Fuente: Dini; Carossino, Balasuriya, El-Sheikh, Loux, Esteller-Vico; Scoggin; Kalbfleisch, De Spiegelaere, y Paternally, 2021.

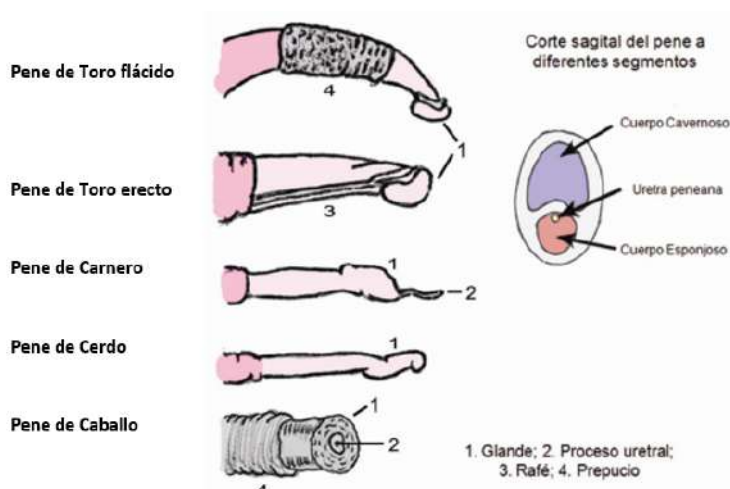


Ilustración 6. Esquema Porción Distal del Pene.

Fuente: Dini; Carossino, Balasuriya, El-Sheikh, Loux, Esteller-Vico; Scoggin; Kalbfleisch, De Spiegelaere, y Paternally, 2021.

Prepucio. Es una porción que rodea parte del pene para protegerlo. Posee tejido epitelial y mucosa. Está compuesto de una parte interna, externa, y un orificio para la salida de la orina y del pene.

1.4. DIMORFISMO SEXUAL

Se refiere a las diferencias fenotípicas no relacionadas con los órganos sexuales, entre sujetos de una misma especie, pero de diferente sexo. En la mayoría de los mamíferos superiores, las diferencias anatómicas entre sexos es caracterizada principalmente por machos de mayor tamaño con un rasgo casi constante asociado a la acción de las hormonas sexuales y por lo tanto a la formación de las gónadas lo cual marca el comienzo de la diferenciación sexual (semana 6 en embriones humanos y bovinos) y el fin del periodo de indiferenciación sexual o pregonadal que le antecede.

El desarrollo sexual en la mayoría de los mamíferos puede ser visto como un proceso ordenado y secuencial en el que cada nuevo paso es dependiente del precedente, según este modelo propuesto por Jost, antes de la semana 6 del desarrollo embrionario, no se registra dimorfismo sexual alguno. Sin embargo, se habla de dimorfismo sexual en los primeros 7 días del desarrollo embrionario in vitro (preimplantatorio). Clásicamente se acepta que el evento con el cual se inicia el fenómeno del dimorfismo sexual es el relacionado con desarrollo de los testículos, el cual se desencadena cuando el gen determinante de los testículos, ubicado en el cromosoma Y, comienza a expresar adecuadamente la proteína respectiva disparando la primera diferenciación histológica sexualmente dimórfica de que se tenga conocimiento: la formación de las células de Sertoli. Esto sucede al final de la embriogénesis, día 42. Parecería paracrónico relacionar la expresión del gen determinante de los testículos con el dimorfismo sexual preimplantatorio de los primeros 7 días, sin embargo, en la literatura se reporta la presencia de transcritos [ARNm] del gen Sry y Zfy en estados de desarrollo tan temprano que van desde el estado pronuclear hasta el estado de blastocisto, lo cual sugeriría por un lado la existencia de un dimorfismo transcripcional al menos en lo que respecta a la actividad transcripcional de dichos genes y por otro, un comienzo de la diferenciación sexual mucho antes de la diferenciación gonadal. Se ha sugerido que las responsables de tal dimorfismo sexual en este periodo de indefinición sexual son algunas diferencias epigenéticas derivadas de la presencia de dos cromosomas X activos en las hembras. En concepto de otros autores, el estatus epigenético, especialmente la metilación de ADN o los niveles de metilación o acetilación de histonas, son la base de las diferencias

transcripcionales y en consecuencia del dimorfismo sexual. (Augustin, Koh, Thurston, Alitalo, 2009)

Los reportes acerca de dimorfismo sexual en cuanto a la cinética de desarrollo en embriones producidos in vitro en su mayoría se asocian a una mayor velocidad de desarrollo por parte de los embriones machos la cual eventualmente puede prolongarse y acentuarse hasta afectar la normal proporción de los sexos. El dimorfismo sexual para la cinética de desarrollo embrionario preimplantatorio es atribuido a varias causas: a la presencia de glucosa en el medio de cultivo, a la presencia de suero, la técnica usada para la fertilización in vitro, a algunas características del semen utilizado, a la acción prematura de factores genéticos asociados al cromosoma Y, el efecto negativo atribuido al cromosoma X, a una acción múltiple de muchos genes orquestada por los cromosomas sexuales y a otros mecanismos aun no conocidos del todo. Finalmente, una acelerada cinética de desarrollo en los embriones machos también ha sido asociada con una mayor resistencia frente a la crio-preservación.

Las diferencias metabólicas reportadas entre embriones machos y hembras producidos in vitro se atribuyen a genes ubicados en el cromosoma X: glucosa 6-fosfato deshidrogenasa [G6PD], hipoxantina fosforibosil transferasa [HPRT] y fosfoglicerato cinasa [PGK]. Algunos estudios han mostrado que los embriones hembras producidos in vitro cuentan con dos cromosomas X activos hasta el estado de blastocisto expandido conduciendo esto a una sobreexpresión de los genes ubicados en él y a una susceptibilidad adicional al desbalance metabólico. La normal inactivación de uno de los cromosomas X en los embriones hembras parece ser afectado tanto por la manipulación in vitro como por el tipo de biotecnología de que sean objeto. Los genes G6PD e HPRT que juegan un papel muy importante en el metabolismo energético y el control de las cantidades de radicales libres de oxígeno, han sido hallados sobre expresados en embriones bovinos hembra en comparación con los machos. Esta expresión diferencial ha sido confirmada en embriones humanos. Dichos hallazgos confirman las observaciones de Tiffin et al. en 1991, quienes reportaron que embriones bovinos hembra producidos in vitro, en comparación con los machos, registran una actividad cuatro veces mayor en la Vía de las Pentosas Fosfato [VPF], vía metabólica en la cual juegan un papel determinante las enzimas G6PD y la HPRT. Un producto metabólicamente importante del brazo no oxidativo de la VPF es el NADPH, que como modulador crítico del potencial redox intracelular se constituye en el principal agente reductor en numerosos procesos incluyendo la defensa contra el estrés oxidativo y la lipogénesis. Existe evidencia que indicaría que los embriones hembra hacen más lipogénesis que los machos. Finalmente, se ha observado que después de la adición de inhibidores de la G6PD tales como la 6-aminonicotinamide [6-AN] o dehydroepiandrosterone [DHEA], a los medios de

cultivo embrionario con 4.4mM de glucosa se registra una reducción en la producción del NADPH embrionario, una reducción moderada en las tasas de desarrollo y concomitantemente una reducción o corrección de la desviación de los sexos propia de los medios ricos en glucosa. La adición a los medios de cultivo de aceptores de electrones tales como la pirrolina-5-carboxilato o la fenazina etosulfato [PES], al anular la función de la NAPDH, por un lado, disminuyen la síntesis de lípidos y en consecuencia la anormal acumulación de gotas grasas intracitoplasmáticas observada en embriones cultivados in vitro. (Augustin, Koh, Thurston, Alitalo, 2009).

Una célula cargada de grasa tiene afectada su capacidad para resistir los procesos de criopreservación. Las mejoras en la criotolerancia también han sido observadas con la adición de ácidos grasos poliinsaturados a los medios de cultivo debido tal vez, a la propiedad que tienen estas moléculas para regular negativamente la actividad post-traducciona de la enzima G6PD. Sumando las anteriores evidencias a otras donde se muestra que las hembras son más susceptibles que los machos frente a los procesos de criopreservación y a la nuestra en donde se observa que las hembras en medios de cultivo suplementados con glucosa [4,0 mM] y/o suero (10%) registran una mayor actividad de los genes relacionados con la lipogénesis de novo nos permite sugerir que las regulaciones hechas sobre la VPF orientadas a reducir su actividad mejoraría la sobrevivencia y la criotolerancia principalmente de los embriones bovinos hembras cultivados en presencia de altas concentraciones de glucosa (mayor a 2.5 mM). Inactivación de uno de los cromosomas X Dado que las hembras tienen dos cromosomas X en cada una de sus células somáticas y los machos solo uno, para compensar la asimetría 2:1, en las hembras se da la inactivación de uno de sus cromosomas en un proceso que se llama "compensación de dosis". La inactivación de uno de los cromosomas X [ICX] es un proceso regulado epigenéticamente que incluye modificaciones en el empaquetamiento del DNA y la cromatina, replicación tardía del X inactivo y la expresión de un ARN no traducible, el Xist, el cual cubre uno de los cromosomas X en cis y desencadena el silenciamiento. El Xist es producido por un único locus conocido como el centro de inactivación del X [Xic] (Augustin, Koh, Thurston, Alitalo, 2009).

Un indicador de la ICX es la abundancia relativa de ARNm para Xist. La evidencia sugiere que en los embriones bovinos producidos in vitro la ICX se retarda y que se afecta aún más por efecto de manipulaciones biotecnológicas adicionales como la clonación por transferencia nuclear. Se ha hallado evidencia de la expresión creciente del Xic tan temprano como desde el estado de clivaje. Otros autores han obtenido que en blastocisto bovinos la ICX está lejos de su terminación. La presencia de ambos cromosomas parcialmente activos se asocia

con una ICX parcial. Se ha observado que la distribución de los genes que escapan a la inactivación a lo largo del cromosoma no es aleatoria, sino agrupada y localizada principalmente en la porción distal del brazo corto del cromosoma X, lejos del gen XIST. El retardo en la ICX ha sido asociado con la sobre expresión de genes asociados al cromosoma X, entre ellos los que codifican para G6PD y la HPRT. (Augustin, Koh, Thurston, Alitalo, 2009).

1.4.1. Dimorfismo sexual pregonadal genético y epigenético

La presencia de transcritos del gen Sry en embriones preimplantatorios abre la posibilidad de que la diferenciación sexual comience más temprano de lo aceptado actualmente. Aun hoy no se sabe con certeza la función de esos transcritos. Algunos autores han atribuido el efecto de la mayor rapidez en el desarrollo de los embriones machos a un factor al cual denominan “factor Y de crecimiento” y que asocian al sexo heterogamético. En los mamíferos, se ha establecido que las gónadas masculinas aparecen más temprano que en las hembras mientras en aves sucede lo contrario, ya que el sexo heterogamético corresponde a las hembras y son los ovarios los que aparecen primero durante el desarrollo embrionario.

Estudios previos habían evidenciado diferencias epigenéticas entre los sexos de embriones bovinos en estado preimplantatorio. Más recientemente, utilizando la tecnología del GeneChip Bovine Genome Array, el grupo de investigación de Gutiérrez-Adán analizó un total de 9322 transcritos presentes en los blastocistos bovinos macho y hembras producidas in vitro. Reportan que cerca de un tercio de los transcritos detectados [2921] mostraron expresión sexualmente dimórfica con base en lo cual sugirieron los investigadores que en estado pregonadal, o sea en ausencia de influencias hormonales, los cromosomas sexuales ejercen una extensa regulación de la transcripción sobre genes autosomales. El análisis general sugiere una mayor actividad transcripcional global en hembras y una mayor actividad del metabolismo proteico en machos. (Augustin, Koh, Thurston, Alitalo, 2009).



Dimorfismo sexual: Modelo emergente

Dimorfismo sexual: Modelo clásico



*Ilustración 7. Modelo emergente de diformismo sexual en mamíferos superiores.
 Fuente: Augustin, Koh, Thurston, Alitalo, 2009.*

CAPÍTULO 2
FUNCIONES REPRODUCTIVAS
CONCEPTOS BÁSICOS

2. FUNCIONES REPRODUCTIVAS

2.1. FUNCIONES REPRODUCTIVAS CONCEPTOS BÁSICOS

Los dos tipos de ciclos reproductivos son: el ciclo estral y el ciclo menstrual. Los ciclos reproductivos proporcionan las hembras con repetidas oportunidades de preñez.

Un ciclo estral consiste en el evento fisiológico que ocurre entre períodos sucesivos de receptividad sexual (estro o celo) o/y ovulaciones. Cada ciclo consiste en una fase folicular y una fase lútea. La fase folicular es dominada por el Estradiol secretado por los folículos del ovario. El estradiol causa cambios marcados en el tracto de las hembras e inicia la receptividad sexual. La fase lútea es dominada por la progesterona del cuerpo lúteo que prepara el tracto reproductivo para la preñez el período de tiempo cuando el ciclo estral son llamados anestros. El anestro es causado por la preñez, temporada del año, lactancia, ciertas formas de estrés y patología. (Gu; Zhang, Han, Gao, Cui, Sun, Niu, You, Huang, Chang, 2020).

Un ciclo menstrual consiste en eventos fisiológicos que ocurren entre sucesivos períodos menstruales (cerca de 28 días). En la conclusión de la fase lútea, en el ciclo menstrual, el endometrio es mudado al exterior (menstruación). El desprendimiento del endometrio no ocurre en animales con ciclos estrales. Cada ciclo menstrual consiste en 3 fases distintas que reflejan la condición del endometrio uterino. El ciclo comienza con la menstruación (de 4 a 6 días de período) cuando el endometrio es mudado al exterior. La segunda fase (cerca de 9 días) es la fase proliferativa en la cual los folículos se desarrollan y secretan estradiol. El endometrio comienza a crecer y aumenta su espesor- la fase final, la fase secretora (14 días) es dominada por el cuerpo lúteo que secreta progesterona y estradiol. El endometrio crece y continúa aumentando su espesor como una función de la progesterona. Al final de estos 28 días de período el endometrio comienza a mudar nuevamente si la hembra no está en período de preñez y un nuevo ciclo empieza. La amenorrea se refiere a la ausencia de períodos menstruales y es causada por los mismos factores que causan anestros. (Gu; Zhang, Han, Gao, Cui, Sun, Niu, You, Huang, Chang, 2020).

Entre mamíferos, el ciclo reproductivo consiste en ciclo estral y ciclo menstrual. Ambos tipos de ciclos proporcionan las hembras con repetidas oportunidades de empezar su preñez.

2.1.1. Ciclo estral

Después de la pubertad, la hembra entra a un período de ciclo reproductivo que continúa a lo largo de la mayoría de su vida. El ciclo estral consiste en una serie de eventos reproductivos previsible que comienzan en el estro (celo) y terminan en lo posterior al estro. Estos continúan a lo largo de la vida adulta femenina y son interrumpidas por lactancia, preñez y por una temporada del año en algunas especies. Este ciclo también puede cesar si la nutrición es inadecuada o por condiciones ambientales estresantes. Condiciones patológicas del tracto reproductivo, como una infección uterina, cuerpo lúteo persistente o un feto momificado también puede causar anestro (un período cuando el ciclo para). El ciclo estral proporciona las hembras con repetidas oportunidades de copular y preñarse. La recepción sexual y la copulación son las principales conductas que suceden durante el estro. La copulación generalmente ocurre antes de la ovulación. Si la concepción no ocurre (preñez), otro ciclo estral comienza, proporcionando la hembra otra oportunidad para aparearse y concebir. Cuando ocurre la preñez, la hembra entra a un período de anestro que termina con el parto (pariendo) la involución uterina (adquisición del tamaño normal uterino y función) y lactancia. (Darenius, Kindahl y Madej, 1987).

2.1.2. Terminología que describe el ciclo reproductivo

Las palabras usadas para describir el ciclo estral son escritas similarmente, pero tienen significados diferentes. La palabra estro es un sustantivo, mientras que estral es un adjetivo que es usado para identificar una condición relacionada al estro. Por ejemplo, una hembra estral es una hembra en estro. Un ciclo estral es el período entre un estro y el próximo. Estro es el período de recepción sexual, es lo comúnmente referido a un **celo**. El término estro fue aplicado al período de recepción sexual en las hembras de mamíferos. Otro término común usado para describir un patrón reproductivo es la temporada. Esto se refiere a varios ciclos estrales que pueden ocurrir durante una cierta temporada del año, por ejemplo, una yegua “entrando a la temporada” empieza a mostrar ciclicidad y signos visibles de estro. Ella tendrá varios -ciclos durante su “temporada”.

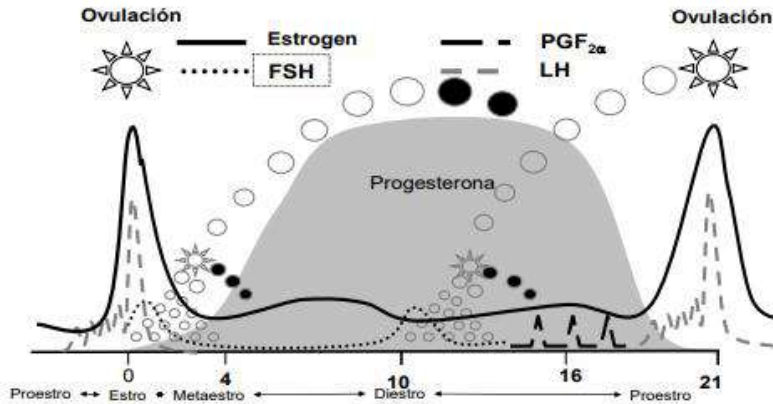


Ilustración 8. Hormonas del ciclo estral.
 Fuente: Douglas, 2004.

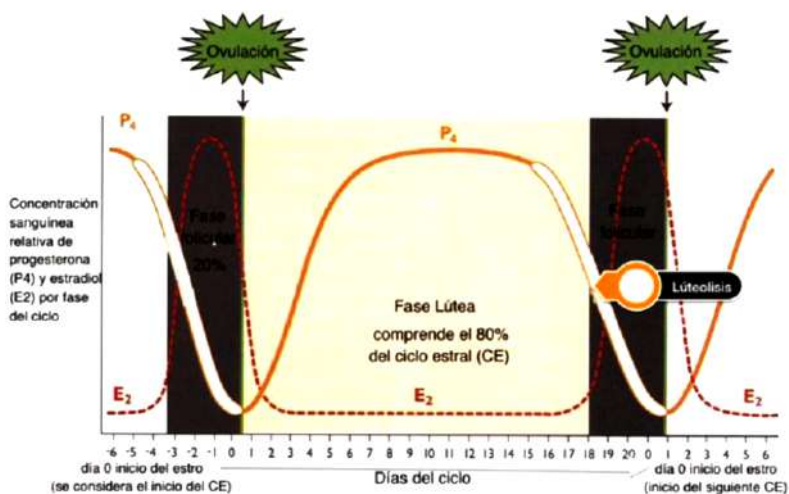
Los ciclos estrales son categorizados de acuerdo con la frecuencia que ocurren a lo largo del año. Estas clasificaciones son: Poliéstrico, Poliéstrico Estacional y Monoestro. Las hembras poliestricales, tales como ganado, cerdos y roedores, son caracterizadas por tener una distribución de ciclos estrales durante el año. Las hembras poliestricales pueden quedarse preñadas a lo largo del año sin tomar en cuenta la temporada. Las hembras en Poliéstrico Estacional (ovejas, cabras, yeguas, ciervas y alces) visualizan “una gran cantidad” de ciclos estrales que ocurren solo durante una cierta temporada del año. Por ejemplo, ovejas y cabras tienen días cortos de cruzamiento porque ellas empiezan su ciclo en los días largos que disminuyen en otoño. (Douglas, 2004).

Las hembras monoestrales son definidas por tener solo un ciclo por año. Perros, lobos, zorros y osos son animales que son caracterizados por tener un ciclo estral por año. Los caninos domésticos tienen tres ciclos estrales cada dos años, pero están generalmente clasificados como monoestros. En general, las hembras monoestrales tienen períodos de estros que duran varios días. Este prolongado período de estros aumenta la probabilidad de apareamiento y la preñez puede ocurrir.

2.1.3. Fases del ciclo estral

Los ciclos estrales pueden ser divididos en dos fases distintas que son nombradas después de la estructura dominante presentada en los ovarios durante cada fase del ciclo. Estas divisiones del ciclo estral son la fase folicular y la fase luteal. La fase folicular es el período del regreso del cuerpo lúteo para la

ovulación. En general, la fase folicular es relativamente corta, abarcando acerca del 20% del ciclo estral. Durante la fase folicular, las estructuras ováricas primarias son largas creciendo folículos que secretan la hormona primaria reproductiva, estradiol. (Shikichi, Iwata, Ito, Miyakoshi, Murase, Sato, Korosue, Nagata, Nambo, 2017).



La fase folicular comienza después de la luteólisis que provoca la disminución de la progesterona. Por lo tanto, las gonadotropinas (FSH y LH) son secretadas y causan que los folículos secreten estradiol (E₂). La fase folicular es dominada por el estradiol secretado por los folículos ováricos. La fase folicular termina en la ovulación. Esto es designado como el día 0.

La fase lútea comienza después de la ovulación e incluye el desarrollo del cuerpo lúteo que secreta progesterona (P₄). La fase lútea también incluye luteólisis que se acompaña por la disminución de progesterona, la misma que es provocada por la prostaglandina F_{2α}.

Ilustración 9. Fases del Ciclo Estral.

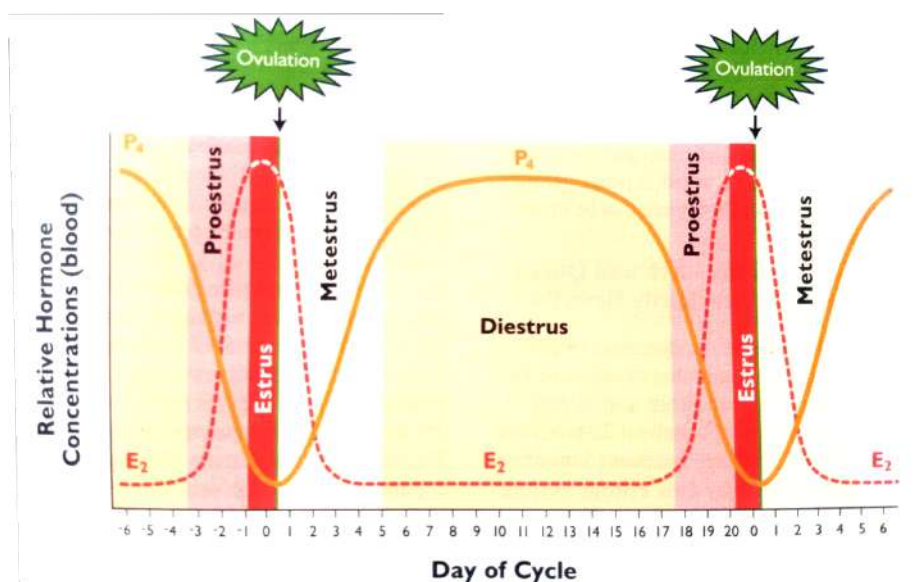
Fuente: Shikichi, Iwata, Ito, Miyakoshi, Murase, Sato, Korosue, Nagata, Nambo, 2017.

La fase lútea es el período de la ovulación hasta la regresión del cuerpo lúteo, es mucho más larga que la fase folicular y, en la mayoría de los mamíferos ocupa alrededor del 80% del ciclo estral. Durante esta fase, las estructuras ováricas predominantes son el cuerpo lúteo (CL) y la principal hormona reproductiva es la progesterona. Aunque la fase lútea está dominada por la progesterona del cuerpo lúteo, los folículos continúan creciendo y regresando durante esta fase, pero no producen altas concentraciones de estradiol. (Raeside; Christie, Renaud, Waelchli, Betteridge, 2004).

Las cuatro etapas de un ciclo estral son proestro, estro, metestro y diestro. Cada etapa es una subdivisión de las fases folicular y lútea del ciclo. Por ejemplo, la fase folicular incluye proestro y estro. La fase lútea incluye metestro y diestro.

2.1.3.1. Proestro

Es el Período Inmediatamente Precedido del Estro. El proestro empieza cuando la progesterona disminuye como resultado de la luteólisis (destrucción del cuerpo lúteo) y termina cuando comienza el estro. El proestro dura de 2 a 5 días, dependiendo de la especie y está caracterizada por una mayor transición endócrina, de un período dominante de progesterona y un período dominante de estradiol. La gonadotropina pituitaria, FSH y LH, son las hormonas principales responsables para esta transición. Es durante el proestro que los folículos antrales maduran para la ovulación y el sistema reproductivo femenino se prepara para el comienzo del estro y el apareamiento.



<p>Proestro es caracterizado por un significativo aumento de estradiol (E₂) secretado por folículos en maduración.</p>	<p>Cuando el estradiol alcanza un cierto nivel, la hembra muestra conducta de estro y luego ovula.</p>	<p>Siguiendo la ovulación, las células de los folículos son transformadas dentro de las células lúteas que forman el cuerpo lúteo (CL) durante el metestro.</p>	<p>Diestro está caracterizado por una completa función del CL y alta progesterona (P₄)</p>
---	--	---	---

Ilustración 10. Etapas del proestro.

Fuente: Raeside; Christie, Renaud, Waelchli, Betteridge, 2004.

2.1.3.2. Estro

Es el Período Durante el cual la Hembra Permite la Copulación. Es la etapa más reconocible del ciclo estral porque está caracterizado por visibles síntomas conductuales tal como receptividad sexual y apareamiento. El Estradiol es la hormona dominante durante esta etapa del ciclo estral, no solo induce profundas alteraciones conductuales, sino que causa mayores cambios fisiológicos en el tracto reproductivo.

Cuando una hembra entra al estro, lo hace gradualmente y no está sexualmente receptiva al inicio. Ella puede mostrar características conductuales que son un indicativo que se acerca su receptividad sexual.

Esto incluye el aumento de locomoción, fonación, nerviosismo e intento de montar otros animales. Sin embargo, durante este temprano período ella no aceptará al macho para el apareamiento. Como el período de estro progresa, la hembra se dispone a aceptar al macho para el apareamiento. Es durante el tiempo de estro que la hembra indica una postura característica de apareamiento conocida como lórdosis, llamado así porque una característica de la preparación para el apareamiento es el arqueado de la espalda. La conducta del animal (lórdosis) es fácilmente observada y es usada como una herramienta de diagnóstico para identificar el tiempo apropiado para la inseminación artificial de la hembra o para exponerla al macho reproductor. El promedio de duración del estro es característico de cada especie. Sin embargo, puede ser bastante largo dentro de algunas especies. Entendiendo y apreciando la magnitud de estos rangos es importante porque a uno le permite predecir los eventos cíclicos con un grado de exactitud. (Daels, Shideler; Lasley, Hughes y Stabenfeldt, 1990).

2.1.3.3. Metestro

Es la transición de la Dominancia del Estradiol hacia la Dominancia de la Progesterona. El Metestro es el período entre la ovulación y la formación del cuerpo lúteo funcional. Durante el primer metestro ambos, el estradiol y la progesterona, son relativamente bajos. El folículo recientemente ovulado sufre remodelaciones celulares y estructurales resultando en la formación de una glándula endócrina intraovárica llamado cuerpo lúteo. Esta transformación celular es llamada **luteinización**. La secreción de progesterona comienza en el metestro y es detectado rápidamente después de la ovulación. Sin embargo, dos o cinco días son usualmente requeridos después de la ovulación antes de que el cuerpo lúteo recién formado produzca cantidades significativas de progesterona. (Shikichi, Iwata, Ito,;Miyakoshi, Murase, Sato, Korosue, Nagata, Nambo, 2017).

2.1.3.4. Diestro

Es el período de la máxima función luteal. Es la etapa más larga del ciclo estral y es el período de tiempo cuando el cuerpo lúteo está funcionando al máximo y la secreción de progesterona es alta. Esta termina cuando el cuerpo lúteo es destruido (luteólisis). La alta progesterona indica al útero que prepare un adecuado ambiente para un desarrollo del embrión temprano y una eventual fijación del concepto al endometrio. El Diestro usualmente termina de 10 a 14 días en los mamíferos más grandes. La duración del diestro está directamente relacionada al tiempo que el cuerpo lúteo permanece en funcionamiento. Las hembras en diestro no indican comportamiento de estro. (Daels, Shideler; Lasley, Hughes y Stabenfeldt, 1990).

Tabla 1. Características de ciclos estrales en animales domésticos.

Especies	Clasificación	Duración del Ciclo Estral		Duración del Estro		Tiempo desde Estro a la Ovulación	Tiempo que LH Aumenta hasta Ovulación
		Media	Alcance	Media	Alcance		
Alpaca	Poliéstrico	15d	(11-18d)	5d	(4-5d)	Ovulación inducida	26-36h
Perra	Monoestro	6mo	(3-9mo)	9d	(4-21d)	4-24d	2-3d
Vaca	Poliéstrico	21d	(17-24d)	15h	(6-24h)	24-32h	28h
Oveja	Poliéstrico Estacional (día corto)	17d	(13-19d)	30h	(18-48h)	24-30h	26h
Llama	Poliéstrico	10d	(8-12d)	5d	(4-5d)	Ovulación inducida	24-36h
Yegua	Poliéstrico Estacional (día largo)	21d	(15-26d)	7d	(2-12d)	5d	2d
Gata	Poliéstrico	17d	(4-30d)	9d	(2-19d)	Ovulación inducida	30-40h
Cerda	Poliéstrico	21d	(17-25d)	50h	(12-96h)	36-44h	40h

Fuente: el autor.

2.1.3.5. Anestro

Anestro es una condición donde la hembra no muestra ciclos estrales. Durante el anestro los ovarios son relativamente inactivos ningún folículo ovulatorio ni cuerpo lúteo funcional están presentes. El anestro es el resultado de insuficiente GnRH liberando desde le hipotálamo para estimular y mantener secreción de gonadotropina por la hipófisis.

Es importante distinguir entre el verdadero anestro causado por la insuficiente estimulación hormonal y el aparente anestro causado por la falta de detección de estro o falta de reconocimiento que una hembra está preñada. Para eliminar el verdadero anestro, normalmente se debe mejorar la nutrición de la hembra, eliminar la descendencia para suspender la lactancia, o eliminar el estrés o factores patológicos. Para suspender el aparente anestro, se debe mejorar la detección de estro, detección de preñez, o ambos. El anestro puede ser causado por: Preñez, lactancia, presencia de descendencia, temporada, estrés, patología. (Ambrose,2016).

2.1.4. Anestro gestacional

Es una condición normal provocada por inhibición de gnRH por progesterona. Desde una perspectiva práctica, la ausencia de ciclicidad es la mayor pista de que una hembra está preñada. El ciclo estral no se produce durante la preñez por su elevada progesterona desde CL y/o la placenta ejerce una negativa realimentación para inhibir secreción de GnRH. Esto impide la suficiente secreción de FSH y LH de la hipófisis para permitir la maduración folicular y ovulación. Por tanto, la expresión de estro y potencial pre-ovulación, el aumento de LH hace que no se produzca. Sin embargo, ocasionalmente, vacas y ovejas mostraran conducta de estro durante la preñez, pero la incidencia es baja (de 3% a 5%). La razón para mostrar estro en la preñez de vacas y ovejas no es comprendida. En la preñez de ciertas razas de ovejas (Rambouiller) el comportamiento del estro es visto frecuentemente. La ovulación puede ser inducida durante la preñez al dar exógena gonadotropina, pero la preñez en las hembras inducidas a ovular generalmente no muestra conducta de estro. (Ambrose, 2016).

La progesterona disminuye rápidamente justo antes del parto. Aunque la progesterona suelta rápidamente y el estradiol aumenta en la hembra preparto (poco antes o después del parto), ella permanecerá en anestro por un período de tiempo después del parto. Este relativamente corto período de anestro posparto proporciona tiempo para el reparo uterino o involución antes de un subsecuente estro. Se debe enfatizar que en la reanudación del posparto la actividad de los ovarios depende de cada especie. Por ejemplo, yeguas, alpacas y llamas se reanuda la ciclicidad dentro de una semana después del parto y adquiere su fertilidad normal dentro de 2 a 3 semanas después del parto. (Daels, Shideler, Lasley, Hughes, Stabenfeldt, 1990).

2.1.5. *Anestro estacional*

El anestro estacional probablemente es una forma de prevenir a las hembras para concebir durante períodos del año ya que la supervivencia del embrión en desarrollo y el neonato sería baja. Por ejemplo, la supervivencia del embrión es conocida por ser reducida significativamente cuando la temperatura y la humedad del ambiente son altas durante los meses del verano. La temperatura alta acoplada con alta humedad causa alta temperatura corporal de la hembra preñada y puede ocasionar la muerte del embrión preimplantado. (Liu, Tao, Chen, Yu, Li, Tao, Li, Y.; Li, F, 2018).

Las hembras que tienen su ciclo en otoño (oveja, cierva y alce) conciben durante temporadas de moderada temperatura ambiental. Los cruzamientos estacionales paren durante la primavera cuando las condiciones ambientales favorecen la lactancia y el crecimiento de la cría después del destete. Éstos normalmente hacen la transición del estado cíclico al estado de anestro y regresan a las bases anuales. Esta transición está controlada por el **fotoperiodo**.

Las yeguas comienzan su ciclo en la primavera y generalmente conciben mucho antes de los meses calurosos del verano. El desarrollo del embrión está bien establecido dentro del útero antes que comience el clima cálido. También la relativa larga duración de la preñez (11 meses) permite nacer al potro la primavera siguiente, proporcionando nuevamente el tiempo óptimo para la concepción y nacimiento como lo que se refiere a las condiciones ambientales y nutricionales.

En la oveja, la primera ovulación después del anestro estacional no está acompañado por la conducta de estro, por lo cual una ovulación no está precedida o acompañada por la conducta del estro, se conoce como una **ovulación silenciosa**. Para la máxima expresión de la conducta de estro, la progesterona debe estar presente por un cierto período de tiempo antes de exponerse al estradiol. En otras palabras, la progesterona del primer postparto CL formado después de la primera ovulación y después del anestro estacional “prepara” el cerebro de manera que su sensibilidad al estradiol está optimizada. Cuando el estradiol del segundo grupo de folículos después del anestro aparece, la hembra muestra conducta de estro porque su cerebro ha sido preparado por progesterona por tanto permitiendo estar “activado” por estradiol.

Probablemente un similar efecto es necesario en el ganado, desde la primera ovulación hasta después del parto es generalmente silencioso. (Daels, Shideler; Lasley, Hughes, Stabenfeldt, 1990)

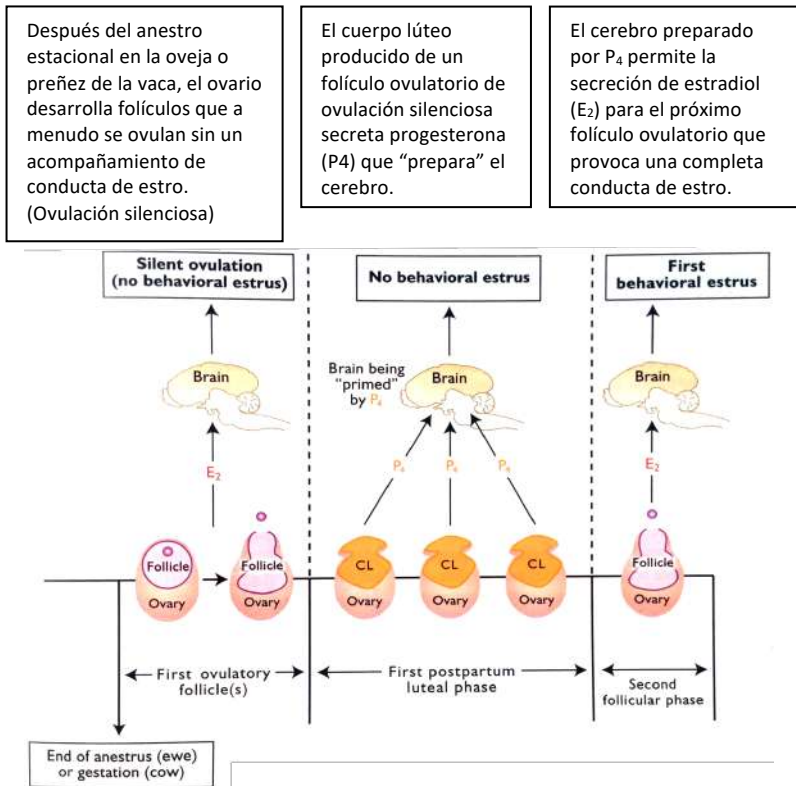


Ilustración 11. Influencia del Estradiol (E₂) y Progesterona (P₄) en el Cerebro en la Vaca y Oveja.
Fuente: Daels, Shideler; Lasley, Hughes, Stabenfeldt, 1990.

2.1.5.1. Ciclicidad Estacional

Es Similar al Comienzo de la Pubertad. El anestro estacional está caracterizado por la reducción en la frecuencia de secreción de GnRH del hipotálamo (como en la hembra pre-puberta). Puede empezar antes de la época de apareamiento, el hipotálamo debe poder secretar suficientes cantidades de GnRH para provocar una respuesta del lóbulo anterior de la hipófisis. El lanzamiento de FSH y LH a niveles capaces de mantener desarrollo folicular y causando la ovulación requerida.

Los cruzamientos estacionales pueden ser categorizados como cruzamientos de día largo o cruzamientos de día corto. Las yeguas son caracterizadas como un cruzamiento de día largo porque como el día aumenta la longitud en la primavera la yegua empieza el ciclo. Durante los días cortos de los meses de invierno, las yeguas están en anestro. Los cruzamientos de días cortos son animales que empiezan su ciclo durante los días más cortos de otoño.

Animales como ovejas, alces y cabras son categorizados como criadores de días cortos. La duración de la época de apareamiento varía entre cada especie. Por ejemplo, en las ovejas, la raza Merino tiene un período de ciclicidad que varían de 200 a 260 días, la raza Blackface tiene períodos más cortos de ciclicidad variando de 100 a 140 días. (De Spiegelaeere; Cornillie; Casteleyn; Burvenich, Van Den y Broeck, 2010).

Los dos factores primarios que influencia el comienzo de la época de apareamiento son fotoperiodo y temperatura. El fotoperiodo es de lejos el más importante y es bueno saber que la manipulación artificial del mismo puede alterar la ciclicidad de la época de apareamiento.

Como conclusión, se piensa que la razón fundamental por la que existe diferencia entre criadores estacionales (Día corto vs. Día largo) está relacionado a diferencias genéticas en la sensibilidad de ciertos grupos de neuronas peptinas a RFRP-3. Cuando son días cortos, la melatonina aumenta, que a su vez disminuye el RFRP-3 inhibición en neuronas peptinas. En las hembras de días cortos, estos signos elevan los niveles de GnRH y por tanto de FSH y LH para iniciar la ciclicidad. Estas condiciones (alta melatonina durante días cortos) signos de hembras de días largos reducen niveles de GnRH y por tanto baja FSH y LH terminan la ciclicidad.

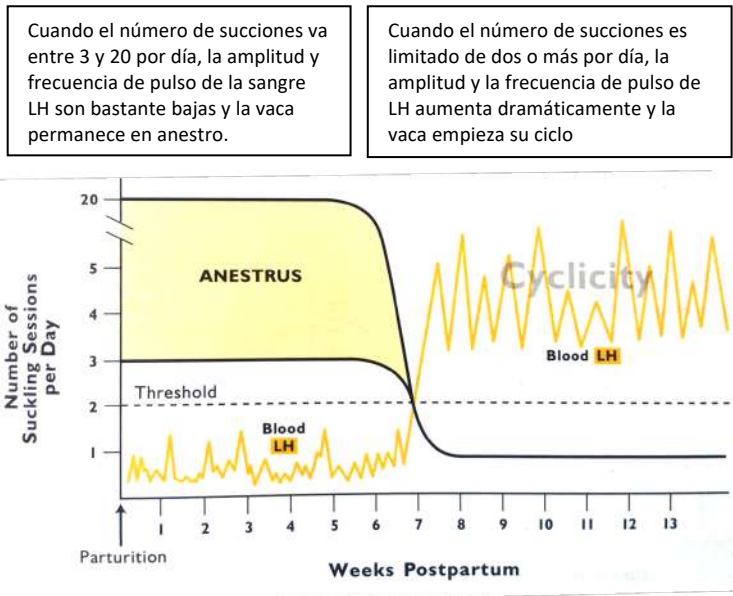


Ilustración 12. LH en la sangre en Postparto de Vacas de Carne.
 Fuente: De Spiegelaeere; Cornillie; Casteleyn; Burvenich, Van Den y Broeck, 2010).

2.1.5.2. Anestro de lactancia

Previene un nuevo período de preñez antes que la cría sea destetada. Casi todas las hembras mamíferas atienden su joven experiencia, anestro de lactancia, que dura por variables periodos de tiempo. La yegua y la alpaca son excepciones y no experimentan el anestro de lactancia. Ambas empiezan su ciclo después que paren. La ciclicidad es completamente suprimida durante la lactancia en la cerda. Cuando el destete se lleva a cabo, la cerda mostrará estro y ovulará entre 4 a 8 días. En la vaca amamantada, la ciclicidad es retrasada por 60 días después del parto. La duración del anestro de lactancia está influenciada por el grado de succión en la vaca. Sin embargo, el amamantamiento por sí mismos no parece ser importante cuando la frecuencia es mayor a dos sesiones por día. Las sesiones de amamantamiento de dos o menos por día promueven el regreso de la ciclicidad, mientras que dos sesiones por día tienden a causar anestro postparto. Hay un límite de dos sesiones por día. Más de dos sesiones de amamantamiento causan anestro. Si hay menos de dos por día, la vaca retornara a la ciclicidad. No parece importar si hay 3 o 20 sesiones de amamantamiento por día. En otras palabras, el efecto de amamantamiento no funciona por la continuidad, sino más bien por el límite. La estimulación mamaria no es totalmente responsable para un anestro de lactancia. (Carmeliet, Eelen, y Kalucka, 2017).

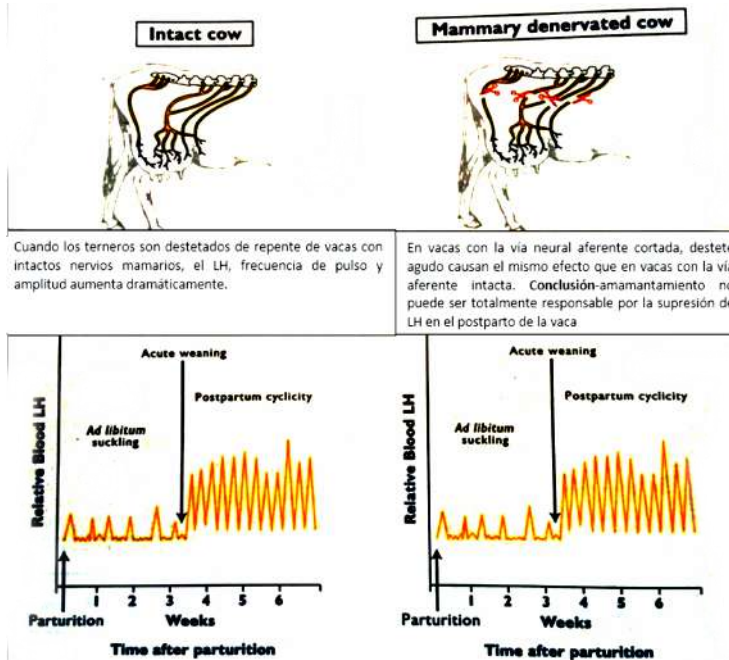


Ilustración 13. El Amamantamiento a Voluntad Deriva la Supresión de Amplitud LH y la Frecuencia de Pulso. Fuente: Carmeliet, Eelen, y Kalucka, 2017.

En las vacas lecheras, los terneros son retirados muy pronto (horas o pocos días) después del parto. El factor que las vacas lecheras no experimentan es el anestro de lactancia sugiere que la presencia del ternero contribuye a la supresión de la reproducción en el ganado de carne.

Las hembras consumen bajas cantidades de energía o proteína a menudo tienen períodos sostenidos de anestro. El anestro nutricional es caracterizado por la ausencia de GnRH pulsada del hipotálamo, inadecuada secreción de gonadotropina y ovarios inactivos. En las hembras lactantes, la inadecuada nutrición prolongará la duración del anestro de lactancia. Esto es particularmente cierto en las hembras primíparas (aquellas que han parido por primera vez) donde la ingesta de dieta es agravada con los requerimientos de energía de lactancia y crecimiento. Las hembras primíparas representan una de las más difíciles de administrar del punto de vista desde el crecimiento y la lactancia imponen dos fuertes demandas de energía. Durante el inicio de la lactancia en vacas lecheras, el metabolismo demanda para la producción de leche son a menudo tan estupendos que la hembra no puede consumir suficiente energía alimenticia para reunir su metabolismo necesario. Este balance de energía negativa es a menudo relacionado a la retrasada ciclicidad del postparto (anestro nutricional). Las hembras en el ciclo de no-lactancia, prolongados períodos de inadecuada nutrición también causara anestro. Sin embargo, la desnutrición debe ser severa y debe ocurrir por un prolongado período para cesar la ciclicidad por completo. Las hembras en anestro nutricional responden a una adecuada nutrición reanudando los ciclos estrales. (Fagiani, y Christofori, 2013).

2.1.6. Ciclo ovárico o ciclo menstrual

El ciclo OVÁRICO es definido como un evento que ocurre entre el comienzo de dos sucesivos períodos menstruales. Menstruo (menstruación) es definida como el desprendimiento del endometrio al exterior. La menstruación es comúnmente referida al período ovárico (o período). Los fundamentos del ciclo menstrual son bastante similares a los del ciclo estral.

En el ciclo ovárico, la fase folicular ocupa la mitad del ciclo mientras que en las especies con un ciclo estral solo ocupa el 20% o menos del ciclo. Durante la fase folicular, los folículos crecen y desarrollan produciendo altos niveles de estradiol causando un aumento de LH que ocasiona una espontánea ovulación en mujeres. Una mayor diferencia es que la ovulación aparece en la mitad del ciclo (alrededor del día 14) antes que al inicio del ciclo. El ciclo menstrual empieza con el inicio de la menstruación porque fue un componente observable como la conducta de estro en el ciclo estral. La menstruación termina entre 2 y 5 días.

Siguiendo el desprendimiento del endometrio hay un aumento gradual de GnRH que desencadena la liberación de FSH y LH. (Elkilani y Soliman, 2017).

Las fases proliferativa y secretora del ciclo se refieren a los cambios del espesor del endometrio. Al inicio de la fase proliferativa, el endometrio se desprende (menstruación) y luego empieza a aumentar su espesor en respuesta al estradiol. Durante la fase secretora, la progesterona aumenta dramáticamente (como lo hace el estradiol). Ambos son secretados por el cuerpo lúteo. Bajo la influencia de la progesterona y estradiol el endometrio empieza a proliferar aumentar a su máximo espesor. Esta proliferación prepara al endometrio para su actividad secretora que proporciona un ambiente óptimo para el embrión si sucede la concepción siguiendo la ovulación.

Tabla 2. Comparación de eventos del ciclo entre el Ciclo Estral y Ciclo Menstrual.

EVENTO	CICLO ESTRAL	CICLO MENSTRUAL
Fase Folicular	Corto (20% o menos duración de ciclo)	Largo (50% duración del ciclo)
Ovulación	Al inicio y al final del ciclo	Mitad del ciclo (día 14)
Fase Luteal	80% del ciclo	50% del ciclo
Periodo Fértil	24 horas o menos (5% del ciclo)	Hasta 6 días antes de la ovulación (18% del ciclo)
Desprendimiento Endometrial	Ninguno	Después de la luteólisis
Luteólisis	PGF2 uterino	Ovárica PGF2
Receptividad Sexual	Bien definido	Relativamente uniforme a lo largo del ciclo
Progesterona función y recepción sexual	Inhibido GnRH lanzamiento	Inhibido GnRH lanzamiento
	Inhibida recepción sexual	No influye la recepción sexual
Menopausia	nada descrito	Bien caracterizado (agotamiento folicular)

Fuente: el autor

CAPÍTULO 3
NEUROENDOCRINOLOGÍA

3. NEUROENDOCRINOLOGÍA

3.1. NEUROENDOCRINOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

Las hormonas son secretadas por las glándulas endócrinas o nervios. Éstas entran en la sangre y causan células en los tejidos blancos conteniendo receptores específicos para secretar nuevos productos o nuevas hormonas.

Las hormonas y sus productos son necesarias para una reproducción exitosa. Las hormonas proteicas actúan a través de los receptores de la membrana plasmática y ejerce efectos en el citoplasma de las células blanco. Las hormonas esteroideas actúan a través de receptores nucleares que regulan los factores de transcripción que causan expresión genética (“bajas respuestas”, días o semanas) en las células blancas. Las hormonas esteroideas también actúan a través de los receptores de la membrana plasmática que causan “respuestas rápidas” (minutos u horas) en los tejidos blancos. Ambos tipos de hormonas provocan cambios en la función de las células blanco. (Potente, Gerhardt y Carmeliet, 2011).

La reproducción es regulada por una notable interacción entre el sistema nervioso y el sistema endócrino. Estos dos sistemas interactúan en una visualización coherente de trabajo en equipo para iniciar, coordinar y regular todas las funciones reproductivas. Con el fin de entender y apreciar el rol de estos dos sistemas, primero debemos enfocarnos en el control que cada sistema ejerce independientemente.

La responsabilidad fundamental del sistema nervioso es traducir los estímulos externos en señales neurales que dan lugar a un cambio en los órganos reproductivos y tejidos. Las principales vías de afectación del sistema nervioso son un reflejo neuronal simple y un reflejo neuroendocrino. Los componentes funcionales de estas dos vías son neuronas sensoriales (neuronas aferentes que toman señales neuronales hacia la médula espinal), la médula espinal, neuronas aferentes (nervios que salen de la médula espinal y viajan al tejido blanco) y tejidos blancos que son esos órganos que responden a un conjunto específico de estímulos u hormonas. (Weis y Cheresch, 2011).

La diferencia básica entre el reflejo neuronal simple y el reflejo neuroendocrino es el tipo de sistema de entrega de cada uno de los usos. Por

ejemplo, un reflejo neuronal simple emplea nervios que liberan sus neurotransmisores, que son como mensajeros, directamente en el tejido blanco. En otras palabras, el tejido blanco es directamente inervado por una neurona y responde a un neurotransmisor. Un reflejo neuroendocrino requiere que una neurohormona (una sustancia liberada por una neurona) entre a la sangre y actúe en un remoto tejido blanco. Las neuronas liberan neurohormonas que también son llamadas células neurosecretoras. La inervación directa del tejido blanco no existe en el reflejo neuroendocrino. En cambio, la neurohormona es el mensajero en la sangre entre la célula neurosecretora y el tejido blanco. (Weis y Cheresch, 2011).

3.1.1. Cambios en los tejidos blancos

Los reflejos neuronales y los reflejos neuroendocrinos provocan cambios rápidos en los tejidos blancos.

En un reflejo neuronal simple, las neuronas sensoriales aferentes sinapsis directamente con las interneuronas en la médula espinal. Estas interneuronas sinapsis con las neuronas eferentes que viajan directamente al tejido blanco. El tejido blanco responde al neurotransmisor liberado por la neurona eferente. Un neurotransmisor es una sustancia de peso molecular pequeño que se libera de los terminales de los nervios provocando que otros nervios se enciendan o la contracción del músculo liso que rodea porciones del tracto reproductivo. Un ejemplo de un reflejo neuronal simple en reproducción es la eyaculación. Un estímulo originado en el glande es reconocido por las neuronas sensoriales. Entonces estas señales son transmitidas a la médula espinal donde ellas sinapsis con las neuronas eferente que provocan una serie de contracciones musculares que tienen como resultado la expulsión de semen. Otro ejemplo de un reflejo neuronal simple que impacta el sistema reproductivo implica la temperatura de las neuronas sensitivas localizadas en el escroto. Cuando la temperatura del escroto disminuye, las neuronas sensoriales en el escoto reconocen esta disminución y envía señales sensoriales a la médula espinal. Los nervios eferentes viajan a la túnica dartos en el escroto y libera neurotransmisores que inician la contracción que eleva los testículos para acercarlos al cuerpo, por lo tanto, calentándolos. (Gutiérrez, Martínez-Fuentes, Pinilla, Tena-Sempere, Malagón y Castaño, 2007)

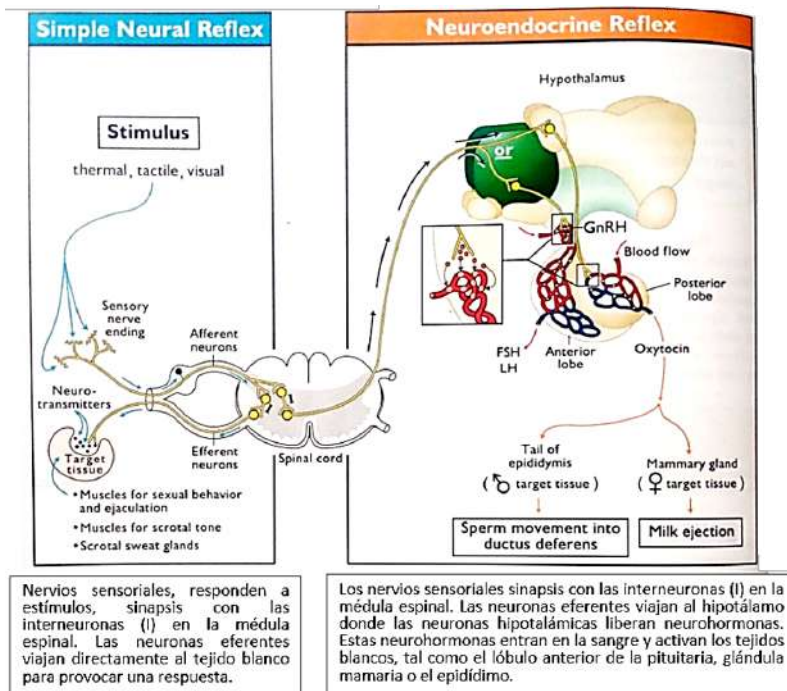


Ilustración 14. Reflejos Neurales y Neuroendocrinos.

Fuente: Gutiérrez, Martínez-Fuentes, Pinilla, Tena-Sempere, Malagón y Castaño, 2007.

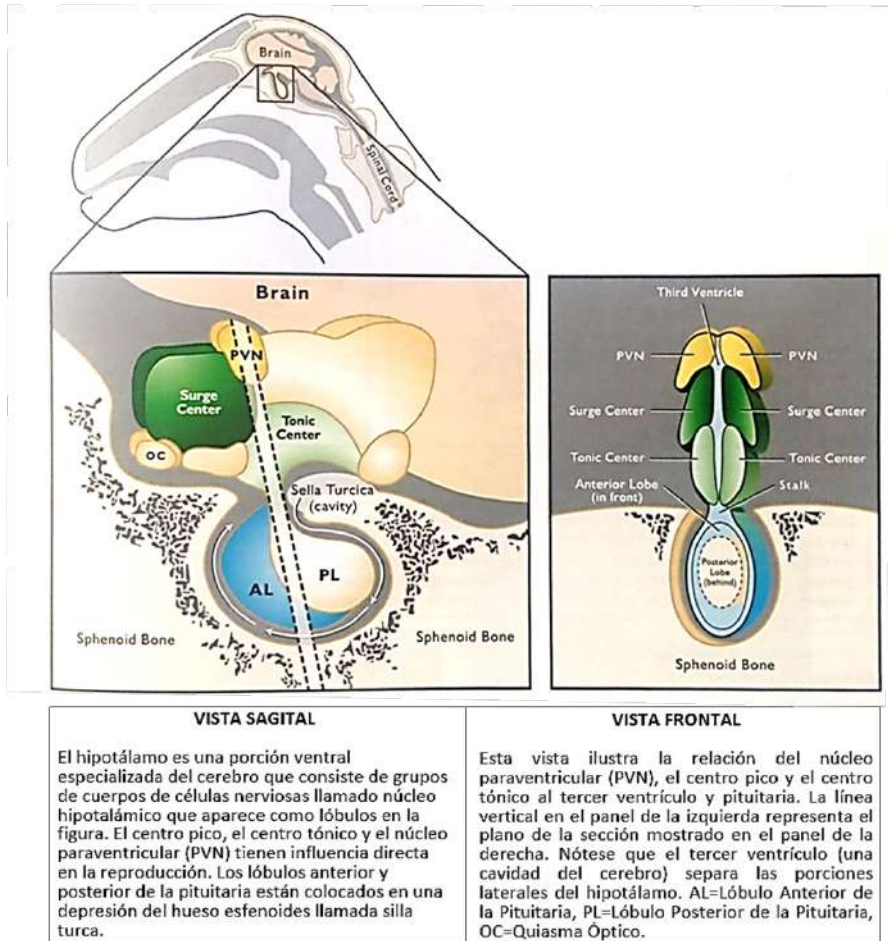
El reflejo neuroendócrino es bastante similar a un reflejo neuronal simple. Este tipo de reflejo también empieza con las neuronas sensoriales. Ellas sinapsis con las interneuronas de la médula espinal. Las neuronas eferentes viajan de la médula espinal (sinapsis) con otras neuronas en el hipotálamo. Las neuronas hipotalámicas liberan materiales de pequeño peso molecular de sus terminales. Estos materiales son conocidos como neurohormonas porque son liberadas en la sangre en lugar de directamente sobre el tejido blanco. Las neurohormonas liberadas en los capilares viajan a un tejido blanco en otras partes del cuerpo. El clásico ejemplo de un reflejo neuroendócrino es el reflejo de succión. Cuando la succión ocurre, los nervios sensoriales en el pezón o tetilla de la hembra lactante detecta el estímulo táctil, estas señales sensoriales viajan a la médula espinal y luego al hipotálamo. Las neuronas hipotalámicas luego despolarizan (“encienden”), causando la liberación de oxitocina directamente de las terminales localizadas en el lóbulo posterior de la pituitaria. La oxitocina es almacenada como un material neurosecretor en las terminales nerviosas del óvulo posterior de la pituitaria. Cuando estas células neurosecretoras “encienden”, la oxitocina es liberada, entra en la sangre, viaja al tejido blanco (en este caso, células mioepiteliales de la glándula mamaria) y provocan que estas células se

contraigan, dando como resultado la eyección de la leche de los alvéolos mamarios. Además, otras formas de estímulos, tales como visual o auditivo, pueden causar la eyección de la leche si el animal es precondicionado a responder a estos estímulos. Por ejemplo, muchas vacas lecheras entrando en la sala de ordeño reciben estímulos visuales y auditivos antes de la estimulación mamaria actual por ambos la vista o sonidos del equipo y empieza la experiencia de eyección de leche antes de entrar al salón. (Gutiérrez-Pascual, Martínez-Fuentes, Pinilla, Tena-Sempere, Malagón y Castaño, 2007).

El hipotálamo es el centro de control neuronal para las hormonas reproductivas. El hipotálamo es una porción compleja del cerebro que consiste de racimos de cuerpos de células nerviosas. Los racimos, o grupos de cuerpos de células nerviosas son llamadas núcleo hipotalámico, cada uno de los cuales tiene un nombre específico. Por ejemplo, grupos de núcleo hipotalámico que influye en la reproducción son llamados el centro de pico y el centro tónico.

Las neuronas en estas regiones secretan hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Las neuronas en el núcleo paraventricular (PVN) secretan oxitocina. El núcleo hipotalámico rodea una pequeña cavidad conocido como tercer ventrículo, encontrado en el centro del cerebro. Es importante entender que cada núcleo hipotalámico tiene una función diferente y es estimulada por diferentes conjuntos de condiciones. (Gutiérrez-Pascual, Martínez-Fuentes, Pinilla, Tena-Sempere, Malagón y Castaño, 2007).

El sistema portal hipotálamo-hipofisario permite la liberación de cantidades mínimas de hormonas para actuar en la pituitaria anterior antes que sean diluidas por la circulación general.



VISTA SAGITAL

El hipotálamo es una porción ventral especializada del cerebro que consiste de grupos de cuerpos de células nerviosas llamado núcleo hipotalámico que aparece como lóbulos en la figura. El centro pico, el centro tónico y el núcleo paraventricular (PVN) tienen influencia directa en la reproducción. Los lóbulos anterior y posterior de la pituitaria están colocados en una depresión del hueso esfenoides llamada silla turca.

VISTA FRONTAL

Esta vista ilustra la relación del núcleo paraventricular (PVN), el centro pico y el centro tónico al tercer ventrículo y pituitaria. La línea vertical en el panel de la izquierda representa el plano de la sección mostrado en el panel de la derecha. Nótese que el tercer ventrículo (una cavidad del cerebro) separa las porciones laterales del hipotálamo. AL=Lóbulo Anterior de la Pituitaria, PL=Lóbulo Posterior de la Pituitaria, OC=Quiasma Óptico.

Ilustración 15. Anatomía del Hipotálamo y Pituitaria en Mamíferos.
Fuente: Gutiérrez-Pascual, Martínez-Fuentes, Pinilla, Tena-Sempere, Malagón y Castaño, 2007.

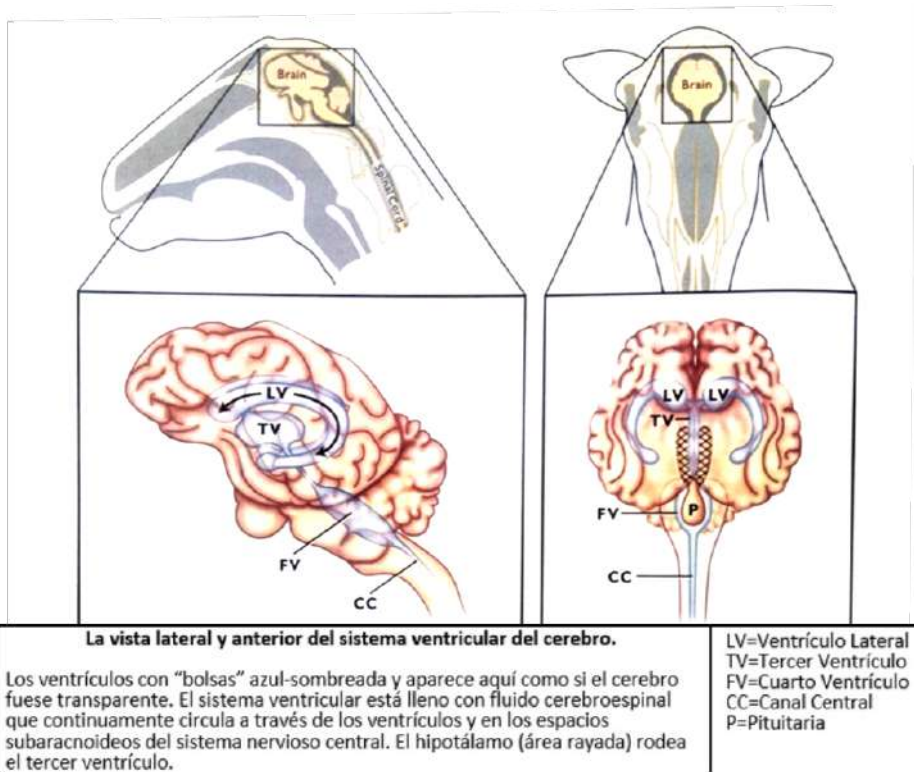


Ilustración 16. Sistema Ventricular del Cerebro.

Fuente: Gutiérrez-Pascual, Martínez-Fuentes, Pinilla, Tena-Sempere, Malagón y Castaño, 2007.

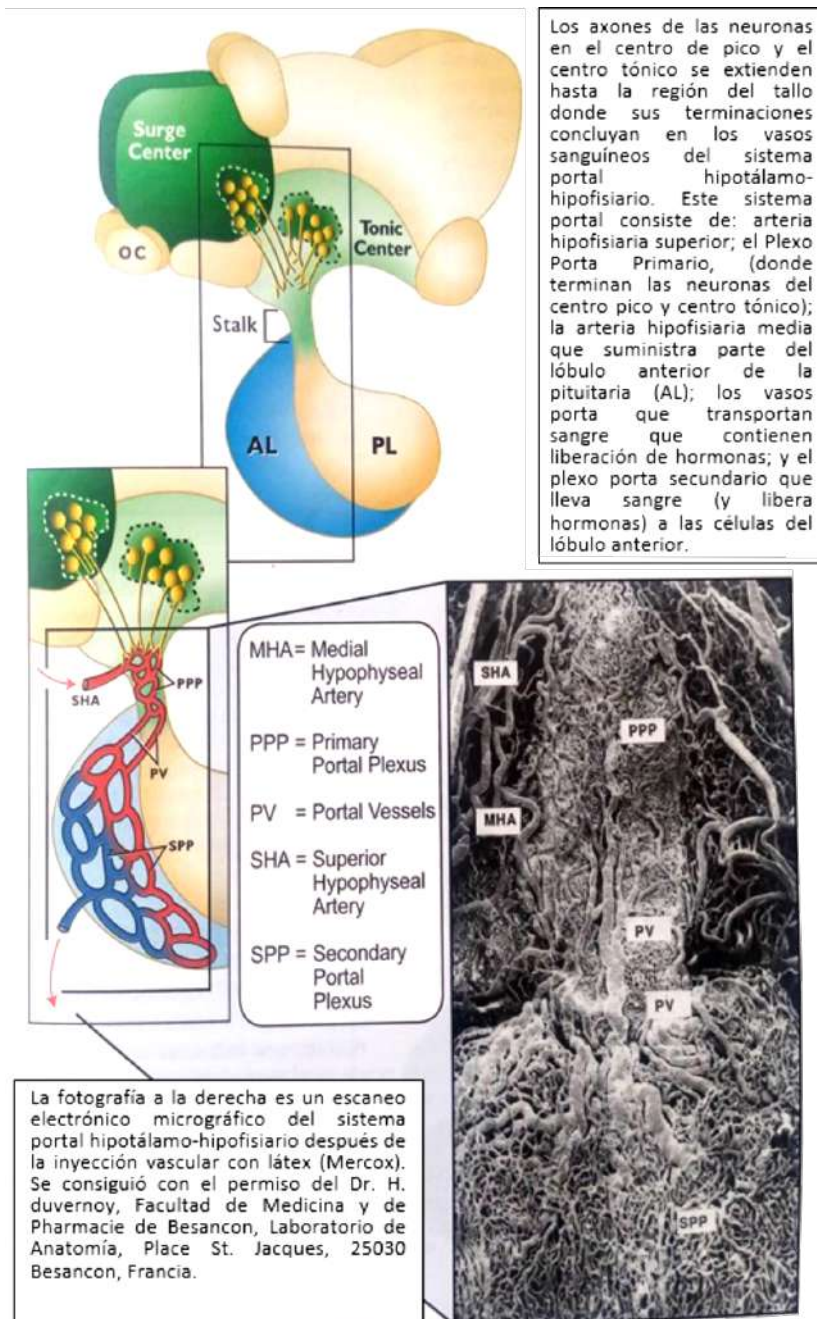


Ilustración 17. Sistema Portal Hipotálamo-Hipofisiario.

Fuente: Gutiérrez-Pascual, Martínez-Fuentes, Pinilla, Tena-Sempere, Malagón y Castaño, 2007.

Los axones de los cuerpos celulares de los centros de pico y tónico se extienden en la región del tallo hipofisiario donde los cabos nerviosos (botones terminales) terminan en una sofisticada y altamente especializada red capilar. Esta red capilar se conoce como el sistema portal hipotálamo hipofisiario. Los botones terminales de las neuronas hipotalámicas liberan neuropéptidos que entra el sistema capilar especializado al tallo de la hipófisis. La sangre entra en el sistema capilar de la arteria hipofisiaria superior que divide pequeñas arterias capilares al nivel del tallo hipofisiario. Este sistema portal permite que cantidades extremadamente pequeñas (picogramos) de liberación de hormonas sean secretadas en el plexo capilar del tallo hipofisiario. Las hormonas liberadas son entonces transferidas inmediatamente a un segundo plexo capilar en el lóbulo anterior de la hipófisis donde estas causan células de la pituitaria para liberar otras hormonas. El sistema portal hipotálamo-hipofisiario es importante porque permite que la liberación de pocas cantidades de hormonas actúe directamente en las células del lóbulo anterior de la pituitaria antes que la GnRH se diluya por la circulación sistemática. El lóbulo posterior de la hipófisis está organizado de manera muy diferente al lóbulo anterior. Como podemos apreciar en los gráficos anteriores. Las neuronas de cierto núcleo hipotalámico se extienden directamente en el lóbulo posterior de la hipófisis donde la neurohormona es liberada en un plexo capilar simple arterio-venoso. Por ejemplo, los cuerpos celulares en el núcleo paraventricular sintetizan oxitocina que se transporta por el axón a los terminales en el lóbulo posterior. Si la neurona es estimulada, la oxitocina se libera en la sangre. (Suzuki, Kadokawa, y Hashizume, 2008).

El sistema endócrino se basa en hormonas que causa respuestas. Una hormona es una sustancia producida por una glándula que actúa en un tejido remoto para llevar a cabo un cambio en el tejido blanco. Estos cambios implican alteraciones en el metabolismo, actividad sintética y actividad secretora.

Cantidades extremadamente pequeñas de una hormona puede causar importantes respuestas fisiológicas. Las hormonas actúan en los niveles de la sangre que van desde nanogramos (10^{-9}) a picogramos (10^{-12}) por ml de sangre como se muestra en la siguiente tabla. La habilidad de medir cantidades extremadamente pequeñas de hormonas ha dado lugar a una explosión de conocimiento con respecto a las cantidades, patrones de secreciones y roles de las hormonas como ellas se relacionan con los procesos reproductivos. (Suzuki, Kadokawa, y Hashizume, 2008).

Tabla 3. Designaciones utilizadas en la descripción de cantidades de sustancias. El área sombreada indica el rango de peso de la hormona por mililitro de sangre que causa respuestas fisiológicas.

EXPONENTE	NOMBRE
1.0	Gramos
10 ⁻¹ .1	
10 ⁻² .01	
10⁻³.001	Miligramos
10 ⁻⁴ .000,1	
10 ⁻⁵ .000,01	
10⁻⁶.000,001	Microgramos
10 ⁻⁷ .000,000,1	
10 ⁻⁸ .000,000,01	
10⁻⁹.000,000,001	Nanogramos
10 ⁻¹⁰ .000,000,000,1	
10 ⁻¹¹ .000,000,000,01	
10⁻¹².000,000,000,001	Picogramos

Fuente: el autor

Las hormonas son caracterizadas por tener una vida media relativamente corta. La vida-media hormonal es definida con el tiempo que requiere para que una mitad de una hormona desaparezca de la sangre o del cuerpo. Las vidas medias cortas son importantes porque cuando la hormona es secretada y liberada en la sangre y causa una respuesta, se degrada de manera que no se produzcan más respuestas. Cabe recalcar que, cuando las hormonas son producidas continuamente (como progesterona durante el embarazo), su acción continua durante el tiempo que la hormona está presente. Comparada con el control neural, el control hormonal es más bajo y tiene duraciones de minutos, horas o incluso días.

3.1.1.1. Retroalimentación positiva y negativa

Son los mejores “controladores” de las hormonas reproductivas. Ahora que se entiende la anatomía básica y la regulación neural del sistema reproductivo,

los mecanismos fundamentales que controlan la secreción de las hormonas reproductivas deben ser descritos. Estos se conocen como retroalimentación positiva y retroalimentación negativa. Estos son uno de los más importantes conceptos que se debe entender ya que casi todas las funciones reproductivas son controladas por estos dos mecanismos.

La retroalimentación positiva y negativa controla la secreción de GnRH que a su vez controla la secreción de las gonadotropinas FSH y LH.

La progesterona inhibe fuertemente las neuronas GnRH y por lo tanto cuando la progesterona es alta, las neuronas GnRH secretan solo niveles basales de GnRH. La secreción basal al tiempo que permite cierto desarrollo folicular no permitirá suficiente desarrollo folicular por la secreción de altos niveles de estradiol. Por lo tanto, las hembras bajo la influencia de la progesterona (a la mitad del ciclo o preñada) no cambia el ciclo por el período de tiempo que la progesterona es alta. (Gahete, Vázquez-Borrego, Martínez-Fuentes, Tena-Sempere, Castaño, y Luque, 2008).

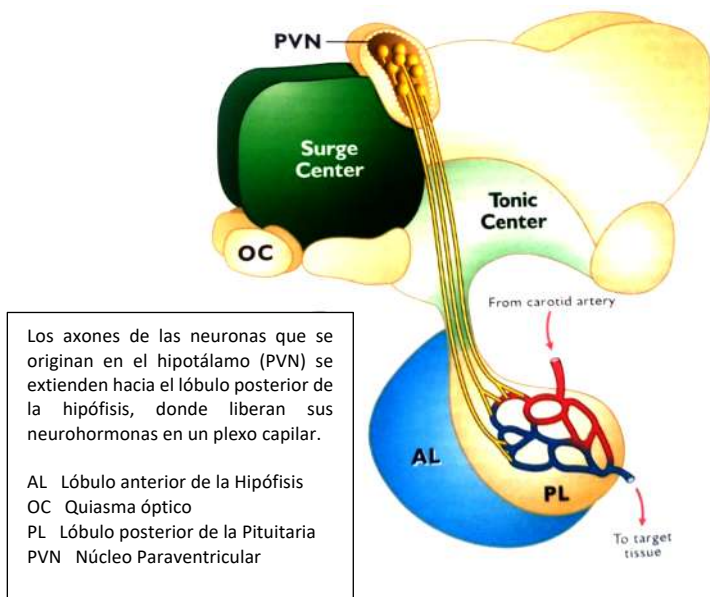


Ilustración 18. Relación entre Núcleo Paraventricular y el Lóbulo Posterior de la Hipófisis.

Fuente: Gahete, Vázquez-Borrego, Martínez-Fuentes, Tena-Sempere, Castaño, y Luque, 2008.

La retroalimentación positiva activa las neuronas GnRH en el hipotálamo. La hembra contiene un centro de pico que es responsable de secretar grandes cantidades de GnRH que induce la ovulación. El centro de pico no liberará grandes cantidades de GnRH que haya una retroalimentación positiva de estradiol. Por

ejemplo, cuando el estradiol alcanza un nivel alto. El centro de pico será estimulado positivamente y liberará grandes cantidades de GnRH que provoca la liberación de grandes cantidades de LH que estimula la ovulación. (Gahete, Vázquez-Borrego, Martínez-Fuentes, Tena-Sempere, Castaño, y Luque, 2008).

Es importante reconocer que la retroalimentación positiva y retroalimentación negativa son controles independientes dentro del animal ejercen dos resultados diferentes. Endocrinólogos reproductivos piensan que el hipotálamo tiene diferentes sensibilidades a la retroalimentación positiva y negativa de esteroides gonadales. Por ejemplo, el centro tónico en ambos macho y hembra se cree que responde en su mayoría a la retroalimentación negativa. Mientras la progesterona en la hembra ejerce una fuerte retroalimentación negativa en ambos el centro de pico y el centro tónico. En otras palabras, el centro tónico es bastante sensible a la retroalimentación negativa. El centro de pico responde en su mayoría a la retroalimentación positiva de estradiol. Por lo tanto, el centro de pico es muy sensible a la retroalimentación positiva. Las razones que estos dos componentes que el hipotálamo difiere con respecto a su sensibilidad a la retroalimentación positiva y negativa es el sujeto de una investigación actual. Las investigaciones están tratando de definir como estos diferentes subconjuntos de neuronas son reguladas por dos controles diferentes. (Souza, Cunha, Silva, Gümen, Ayres, Guenther, y Wiltbank, 2009).

Durante la década pasada, una nueva clase de neuropéptidos ha surgido como los posibles “porteros” de la liberación de GnRH. Estos neuropéptidos son llamados **kisspeptinas** y son secretados por las neuronas hipotalámicas en los núcleos paraventricular, preóptico y arqueado. Las neuronas kisspeptinas envían arborizaciones dendríticas en el núcleo hipotalámico donde los cuerpos de células GnRH son abundantes. Esta es una evidencia anatómica que kisspeptina aparece para actuar directamente en las neuronas GnRH para estimular la secreción de GnRH. Kisspeptina es ahora reconocida como un regulador importante de la diferenciación sexual del cerebro, el tiempo de pubertad y adulto la regulación de secreción de gonadotropina por los esteroides gonadales, especialmente en lo que se refiere a la época de reproducción. La aparición de nuevos conocimientos acerca del mecanismo de acción de kisspeptina indica que la retroalimentación positiva y negativa por los esteroides gonadales pueden actuar en las neuronas kisspeptinas que a su vez median la secreción de GnRH por las neuronas GnRH. (Skarda, 1996).

Para que una hormona cause una respuesta, primero debe interactuar específicamente con el tejido blanco, estos deben tener receptores que se unan a

la hormona. Al unirse la hormona con su receptor específico inicia una serie de reacciones bioquímicas.

La regulación hormonal de una reacción bioquímica generalmente es ligada a la actividad secretora de la célula blanca. Cuando se expone a una hormona, la célula blanca sintetiza sustancias que no son secretadas a menos que la hormona esté presente. Por ejemplo, el estradiol que es secretado por el ovario provoca que las células del cuello uterino secreten moco. Este cambio es causado por una serie de vías bioquímicas o sintéticas dentro de las células del cuello uterino.

Las hormonas reproductivas pueden ser clasificadas de acuerdo con su fuente de origen, su principal modo de acción y su clasificación bioquímica como podremos apreciar en la siguiente tabla, la misma que sintetiza la clasificación hormonal por fuente, por tejido blanco y por sus acciones principales.

Tabla 4. Resumen de hormonas reproductivas.

Nombre de la Hormona (Abreviatura)	Clasificación Bioquímica	Fuente	Tejido Blanco del Macho
Liberación de Hormona Gonadotropina (GnRH)	Neuropéptido (decapéptido)	Pico hipotalámico y centros tónicos	Lóbulo anterior de la pituitaria (células gonadotropas)
Hormona Luteinizante (LH)	Glicoproteína	Lóbulo anterior (células gonadotropas)	Testículos (células intersticiales de Leydig)
Hormona Folículo estimulante (FSH)	Glicoproteína	Lóbulo anterior de la pituitaria (células gonadotropas)	Testículos (células Sertoli)
Prolactina (PRL)	Proteína	Lóbulo anterior de la pituitaria (células lactótropas)	Testículos y cerebro
Oxitocina (OT)	Neuropéptido (octapéptido)	Sintetizado en el hipotálamo, almacenado en el lóbulo anterior de la pituitaria; sintetizado por el cuerpo lúteo.	Músculo liso de la cola del epidídimo, conductos deferentes y ampolla
Estradiol (E₂)	Esteroides	Células granulosas del folículo, placenta, células Sertoli de los testículos.	Cerebro Inhibe el crecimiento de los huesos largos
Progesterona (P₄)	Esteroides	Cuerpo lúteo y placenta.	
Testosterona (T)	Esteroides	Células intersticiales de Leydig, células de la teca interna en la hembra.	Glándulas sexuales accesorias túnica dartos del escroto, epitelio seminífero, músculo esquelético
Inhibina	Glicoproteína	Células granulosas (hembra) células Sertoli (macho)	Gonadotropos del lóbulo anterior de la pituitaria
Prostaglandina F_{2α}(PGF_{2α})	Prostaglandina (C-20 ácido graso)	Endometrio uterino, glándulas vesiculares.	Epidídimo
Relaxina (RLN o RLX)	Proteína polipeptídica	Cuerpo lúteo, placenta, próstata	Esperma y tracto masculino

Gonadotropina coriónica humana (hCG)	Glicoproteína	Trofoblasto del blastocito (corión)	
Gonadotropina coriónica equina (eCG)	Glicoproteína	Faja de células coriónicas	
Lactógeno placentario	Proteína	Placenta	

Fuente: el autor.

Tabla 5. Resumen de hormonas reproductivas.

Hembra Tejido Blanco	Macho Acción Principal	Hembra Acción Principal
Lóbulo anterior de la pituitaria (células gonadotropas)	Liberación de FSH y LH del lóbulo anterior de la pituitaria	Liberación de FSH y LH del lóbulo anterior de la pituitaria
Ovario (células de la teca interna y células luteales)	Estimula producción de testosterona	Estimula la ovulación, formación del cuerpo lúteo y secreción de progesterona
Ovario (células granulosas)	Función de células Sertoli	Desarrollo folicular y síntesis de estradiol
Células mamarias, cuerpo lúteo en algunas especies (rata y ratón)	Puede inducir el comportamiento materno de las hembras y machos	Lactancia, comportamiento materno y función del cuerpo lúteo (algunas especies)
Miometrio y endometrio del útero, células mioepiteliales de la glándula mamaria	Síntesis de PGF _{2α} y movimiento pre-eyaculatorio de espermatozoides	Motilidad uterina, promueve la síntesis de PGF _{2α} , expulsión de leche
Hipotálamo, todo el tracto reproductivo y glándula mamaria	Comportamiento sexual	Comportamiento sexual, GnRH, actividad secretora elevada del tracto uterino, aumento de motilidad uterina
Endometrio uterino, glándula mamaria, miometrio, hipotálamo		Secreción del endometrio, inhibe la liberación de GnRH, inhibe el comportamiento reproductivo, promueve el mantenimiento de la preñez
Cerebro, músculo esquelético, células granulosas	Crecimiento anabólico, promueve la espermatogénesis, promueve la secreción de las glándulas sexuales accesorias	Sustrato de E ₂ , síntesis, masculinización anormal (patrones de vello, voz, comportamiento, etc)
Gonadótropos del lóbulo anterior de la pituitaria	Inhibe secreción de FSH	Inhibe secreción de FSH
Cuerpo lúteo, miometrio uterino, folículos ovulatorios	Afecta la actividad metabólica de los espermatozoides, provocan contracciones del epidídimo	Luteólisis, promueve el tono y contracción uterina, ovulación

Ligamentos pélvicos, cuello uterino, glándula mamaria, pezones		Ablandamiento de los ligamentos pélvicos, cuello uterino, remodelación del tejido conectivo del tracto
Ovario	Movilidad de los espermatozoides, crecimiento del tracto	Facilidad de producción de progesterona por el ovario
Ovario		Provoca la formación del cuerpo lúteo accesorio
Glándula mamaria de la madre		Estimulación mamaria de la madre

Fuente: el autor.

Las hormonas hipotalámicas son producidas por las neuronas en el hipotálamo. Uno de sus roles es provocar la liberación de otras hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis. La principal liberación de la hormona de reproducción es la liberación de hormona gonadotropina (GnRH). Los neuropéptidos de origen hipotalámico generalmente son moléculas muy pequeñas que consisten en menos de veinte aminoácidos. Estos pequeños péptidos son sintetizados y liberados de las neuronas del hipotálamo. El neuropéptido más importante que gobierna la reproducción es GnRH.

Las hormonas pituitarias son liberadas en la sangre de los lóbulos anterior y posterior de la pituitaria. Las principales hormonas reproductivas del lóbulo anterior son la hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y prolactina. La oxitocina es la principal hormona reproductiva sintetizada por los nervios en el hipotálamo, almacenada y liberada del lóbulo posterior.

Las hormonas gonadales se originan de las gónadas y afectan la función del hipotálamo, lóbulo anterior de la pituitaria y tejidos del tracto reproductivo. Las hormonas gonadales también inician el desarrollo de las características secundarias sexuales que provocan "machismo" o "femineidad". En la hembra, los ovarios secretan estrógenos, progesterona, inhibina, algo de testosterona, oxitocina y relaxina. En el macho, los testículos secretan testosterona y otros andrógenos, inhibina y estrógenos.

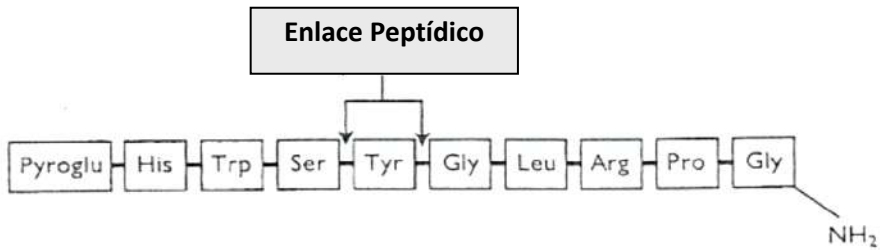


Ilustración 19. Secuencia de Aminoácidos de GnRH.

Fuente: Bolt, Scott, Kiracofe, 1990.

Las hormonas también son secretadas por el útero y la placenta. Éstos son los responsables de gobernar el ciclo y mantener la preñez. Un ejemplo de una hormona uterina es la prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}). Las hormonas de la placenta incluyen progesterona, estrógenos, gonadotropina coriónica equina (eCG) y gonadotropina coriónica humana (hCG). (Bolt, Scott, Kiracofe, 1990).

La investigación por los fisiólogos reproductivos de la Universidad de Auburn y Universidad Rutgers sugieren que la glándula mamaria también puede servir como una fuente de factores biológicamente activos importantes para el desarrollo neonatal. Estas investigaciones de entrega definida de factores bioactivos de madre a descendiente como una secuencia específica de lactancia y el consumo de calostro (primera leche) como "señalización lactócrina". La señalización lactócrina difiere de la señalización endócrina en que los factores bioactivos de la leche, proporcionado en virtud de la lactancia, son transportados en la leche calostro (no sangre) y absorbido en la circulación neonatal donde actúan en los tejidos blanco. La transmisión lactócrina de relaxina y sus efectos en desarrollo del tracto reproductivo neonatal de la hembra es un ejemplo de este mecanismo. (Bolt, Scott, Kiracofe, 1990).

Las hormonas reproductivas se originan en el:

- Hipotálamo
- Pituitaria
- Gónadas
- Útero
- Placenta

Las neurohormonas son sintetizadas por las neuronas y liberadas directamente en la sangre de modo que pueden causar una respuesta en los tejidos blanco en otra parte del cuerpo. Una neurohormona puede actuar en

cualquier número de tejidos siempre que el tejido tenga receptores celulares para la neurohormona. Un ejemplo es la oxitocina que es sintetizada por las neuronas hipotalámicas, almacenadas u liberadas por el lóbulo posterior de la pituitaria.

La liberación de hormonas es también sintetizada por las neuronas en el hipotálamo y causan la liberación de otras hormonas del lóbulo anterior de la pituitaria. También pueden ser clasificadas como neurohormonas porque son sintetizadas y liberadas por las neuronas. Un ejemplo es la liberación de la hormona gonadotropina (GnRH) que controla la liberación de FSH y LH del lóbulo anterior de la pituitaria.

Las gonadotropinas son hormonas sintetizadas y secretadas por células especializadas en el lóbulo anterior de la glándula pituitaria llamada gonadotropas. El sufijo “tropina” significa que tienen una afinidad por o para nutrir. Por lo tanto, estas hormonas tienen una influencia estimulante en las gónadas (los ovarios y los testículos). Las gonadotropinas son la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). La hormona luteinizante es la responsable de provocar la ovulación y estimula el cuerpo lúteo (CL) a secretar progesterona. La hormona luteinizante causa la secreción de testosterona en el macho. La hormona folículo estimulante causa el crecimiento folicular en el ovario de la hembra. Esto estimula las células Sertoli en el macho y probablemente es un “jugador clave” en gobernar la espermatogénesis. (Bolt, Scott, Kiracofe, 1990).

Los promotores sexuales (estrógenos, progesterona, testosterona) son secretados por las gónadas de ambos, macho y hembra, para estimular el tracto reproductivo, regular la función del hipotálamo y el lóbulo anterior de la pituitaria y regular el comportamiento reproductivo. Estas hormonas también provocan el desarrollo de las características sexuales secundarias. Los promotores sexuales son la fuerza motriz para toda la función reproductiva.

La gonadotropina coriónica equina (eCG) son secretadas por el embrión temprano (concepto). Estas hormonas de la placenta causan estimulación los ovarios maternos.

Las hormonas para mantener la preñez están en altas concentraciones durante el tiempo de preñez. Estas son responsables para mantener la preñez (ej., progesterona) y, en algunos casos, ayuda a la hembra en la lactancia. El lactógeno placentario promueve el desarrollo de la glándula mamaria de la madre y es por lo tanto lactogénica.

Las hormonas metabólicas generales, promueven el bienestar metabólico. Tales hormonas son tiroxina de la glándula tiroidea, los corticoides adrenales de la corteza adrenal y la hormona de crecimiento (somatotropina) del lóbulo anterior de la pituitaria. La tiroxina regula el ritmo metabólico del animal. Los corticoides adrenales realiza una serie de funciones que van del metabolismo mineral a la regulación de respuestas inflamatorias. La hormona de crecimiento ayuda a regular el crecimiento, lactancia y metabolismo de las proteínas. Estas hormonas metabólicas generales son todas necesarias para una reproducción óptima. Sin embargo, son consideradas por ejercer un efecto indirecto en lugar de un efecto directo en la función reproductiva.

Las hormonas luteolíticas causan la destrucción del cuerpo lúteo. El sufijo "lítico" es una derivación de la palabra lisis. Lisis significa descomposición, desintegración o disolución. Las hormonas luteolíticas hacen que el cuerpo lúteo deje de funcionar. Las principales hormonas luteolíticas es la prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$). La $PGF_{2\alpha}$ provoca la disminución de la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo. (Bolt, Scott, Kiracofe, 1990).

Las hormonas reproductivas pueden causar:

- Liberación de otras hormonas (liberación de hormonas)
- Estimulación de las gónadas (gonadotropinas)
- Promoción sexual (esteroides)
- Mantenimiento de la preñez
- Luteólisis (destrucción del CL)

3.1.1.2. Estructura hormonal bioquímica

Los péptidos son moléculas relativamente pequeñas con solo unos pocos aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. El péptido reproductivo más importante es GnRH mostrado en el siguiente gráfico.

La prolactina es un ejemplo de una hormona proteica que consiste en una sola cadena de 198 aminoácidos y no es glicosilada.

La relaxina es una cadena de dos polipéptidos no glicosilados. Consiste en una cadena alfa (α) y una cadena beta (β). Estas cadenas polipeptídicas están conectadas por dos enlaces de disulfuro. La fuente principal de relaxina es el cuerpo lúteo de embarazo. Existe evidencia que la relaxina es sintetizada por la placenta también.

Las glicoproteínas son hormonas polipeptídicas que contienen restos de carbohidrato y varían en peso molecular de varios cientos a 70,000. Algunas hormonas de glicoproteínas están compuestas de dos cadenas polipeptídicas de lado a lado que tienen carbohidratos unidos a cada cadena. Estas cadenas polipeptídicas han sido designadas como las subunidades α y β . El lóbulo anterior de la pituitaria sintetiza y secreta hormonas glicoprotéicas que todas tienen la misma subunidad α pero diferentes subunidades β . La subunidad α para FSH, LH y hormona tiroidea estimulante (TSH) son idénticas entre las especies. Sin embargo, la subunidad β es única para cada hormona individual y les da a cada una de estas hormonas glicoprotéicas un alto grado de especificidad y función. Las subunidades individuales α y β de estas moléculas no tienen una actividad biológica. Si una subunidad α de una hormona es combinada con la subunidad β de otra hormona, la actividad será determinada por la hormona que contribuye a la subunidad β . Las subunidades α y β se mantienen unidas con enlaces de hidrógeno y fuerzas de van der Waals y por lo tanto no son unidas covalentemente. (Martínez, Kastelic, Colazo, y Mapletoft, 2007).

La inhibina es otra hormona glicoproteica que contiene una α y uno de dos posibles subunidades β (designado β_A y β_B). Esta hormona aparece para tener la misma actividad fisiológica independientemente de que la subunidad β esté presente. La inhibina suprime la secreción de FSH del lóbulo anterior de la pituitaria. ((Martínez, Kastelic, Colazo, y Mapletoft, 2007).

Investigaciones han identificado una proteína del fluido folicular que consiste en dos subunidades β llamadas activina. La activina causa la liberación de FSH en las células pituitarias en cultivo y por lo tanto tiene el efecto opuesto de la inhibina in vitro. La folistatina, una glicoproteína, originalmente fue aislada del fluido folicular ovárico. Este inhibía la secreción de FSH de las células pituitarias en cultivo. Sin embargo, en comparación con la inhibina, tiene una actividad fisiológicamente baja. La folistatina se une a la activina y limita las acciones generalizadas de la activina. (Schoenemann, Humphrey, Crowder, Nett, y Reeves, 1985).

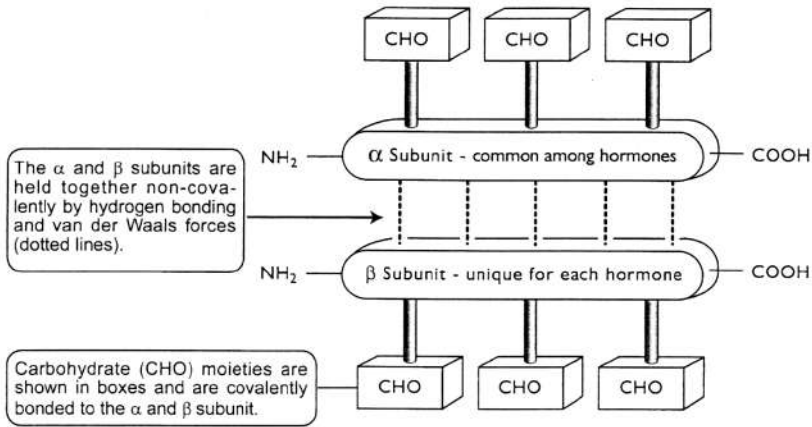


Ilustración 20. Ilustración Genérica de una Hormona Glicoprotéica.

Fuente: Schoenemann, Humphrey, Crowder, Nett, y Reeves, 1985.

Dispersados a lo largo de cada unidad de la hormona están restos de carbohidratos que se cree que protegen la molécula de degradación a corto plazo que pueda ocurrir durante la transportación en la sangre y los compartimentos intersticiales a los tejidos blanco. La cantidad de restos de carbohidrato en la superficie de la proteína se cree que determina la duración de la media vida de la hormona. En otras palabras, el alto grado de glicosilación (número de restos de carbohidrato), a lo largo de la media vida de la hormona. Investigaciones recientes indican que una sola hormona de glicoproteína puede tener de 6 a 8 subtipos en el cual el grado de glicosilación varía significativamente. Las hormonas glicoprotéicas pueden ser degradadas fácilmente por las enzimas proteolíticas en el tracto digestivo. Por lo tanto, no son efectivas cuando se administran por vía oral. (Schoenemann, Humphrey, Crowder, Nett, y Reeves, 1985).

Las hormonas esteroideas tienen un núcleo molecular común llamado el núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno. La molécula está compuesta por cuatro aros designados A, B, C y D. Cada carbono en el aro tiene un número como podremos apreciar en el siguiente gráfico.

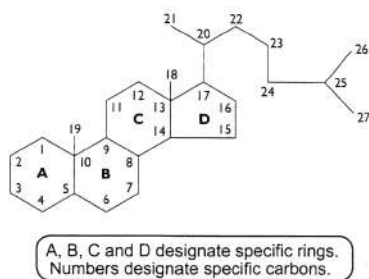


Ilustración 21. Molécula Esteroide.

Fuente: Schoenemann, Humphrey, Crowder, Nett, y Reeves, 1985.

Los esteroides son sintetizados del colesterol a través de una serie de vías complejas implicando muchas conversiones enzimáticas. La siguiente figura ilustra las transformaciones bioquímicas principales que ocurren en las vías esteroides gonadales sintéticas. Las moléculas esteróideas son promotores sexuales y causan cambios profundos en el tracto reproductivo de la hembra y el macho.

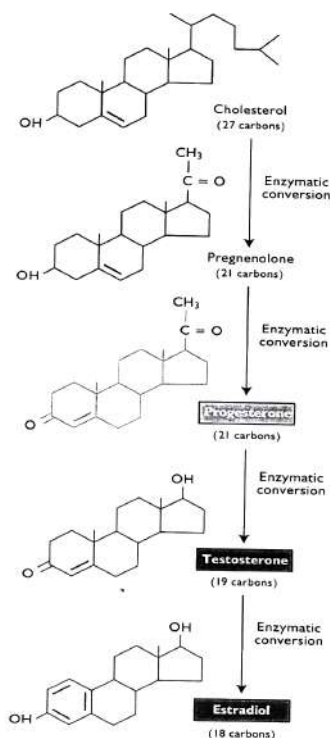


Ilustración 22. Vía sintética de Esteroides Gonadales.

Fuente: Schoenemann, Humphrey, Crowder, Nett, y Reeves, 1985.

(Las líneas discontinuas representan enlaces que se extienden en la plana de la hoja).

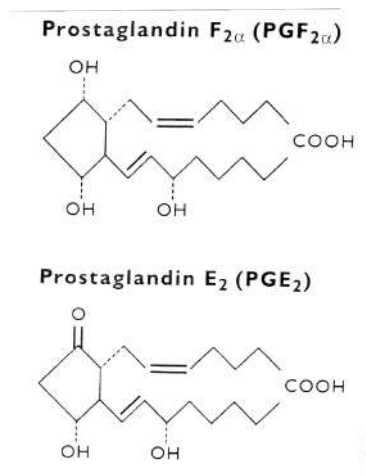


Ilustración 23. Estructura de PGF_{2α} y PGE₂.

Fuente: Schoenemann, Humphrey, Crowder, Nett, y Reeves, 1985.

Las prostaglandinas fueron descubiertas primero en el plasma seminal del semen de mamíferos y se pensó que se origina de la glándula prostática. Por lo tanto, estos componentes fueron nombrados prostaglandinas. Las vesículas seminales ahora son conocidas para secretar más prostaglandina que la próstata, al menos en el carnero. Las prostaglandinas están entre el más ubicuo y sustancias fisiológicamente activas en el cuerpo. Éstas son lípidos que consisten en 20-carbonos hidroxiácidos grasos insaturados que son derivados de los ácidos araquidónicos. Hay al menos seis prostaglandinas bioquímicas y numerosos metabolitos que tiene una gama extremadamente amplia de actividad fisiológica. Por ejemplo, la prostaglandina E₂ (PGE₂) disminuye la presión arterial, mientras que la prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}) aumenta la presión arterial. Las prostaglandinas también estimulan el músculo liso uterino, influencia el metabolismo de los lípidos y ayuda a la inflamación. Por lo que al sistema reproductivo se refiere, las dos prostaglandinas más importantes son PGF_{2α} y PGE₂. La ovulación es controlada, al menos en parte, por PGF_{2α} y PGE₂. (Kesner, Convey, Anderson, 1981).

El descubrimiento que PGF_{2α} causa luteólisis o destrucción del cuerpo lúteo en la hembra abre un nuevo mundo de aplicación del control del ciclo estral. El uso de prostaglandinas como una herramienta para el manejo reproductivo ahora es una rutina. Las prostaglandinas son rápidamente degradadas en la

sangre. De hecho, casi toda la $\text{PGF}_{2\alpha}$ es removida de la sangre durante un paso a través de la circulación pulmonar (30 segundos). Por lo tanto, $\text{PGF}_{2\alpha}$ tiene una vida media extremadamente corta (segundos).

3.1.2. Los tejidos blanco se unen a hormonas, otros tejidos no.

3.1.2.1. Feromonas y otra clase de sustancias que causan efectos remotos.

Además de las moléculas que son transportadas por la sangre, existe otra clase de materiales que influye directamente en el proceso reproductivo. Estos materiales son llamados feromonas. Las feromonas son sustancias secretadas fuera del cuerpo. Son generalmente volátiles y son detectadas por el sistema olfativo (y por lo tanto por el órgano Vomeronasal) por miembros de la misma especie. Las hormonas causan un comportamiento específico o respuestas fisiológicas por el receptor. Las feromonas son conocidas por influenciar el comienzo de la pubertad, la identificación de las hembras en estro por los machos y otros comportamientos característicos.

Las glándulas endócrinas son compuestas por muchas células que sintetizan y secretan hormonas específicas. Estas moléculas de hormonas entran en la sangre y son transportadas a cada célula en el cuerpo. A pesar del hecho que cada célula en el cuerpo es expuesta a la hormona, solo ciertas células con receptores específicos son capaces de responder a la hormona. Los tejidos contienen estas células llamadas tejidos blancos. Por ejemplo, si la responsabilidad de la hormona es sintetizar el como del cuello uterino, otros órganos como el hígado, riñón o el páncreas no secretarán moco en respuesta a la hormona.

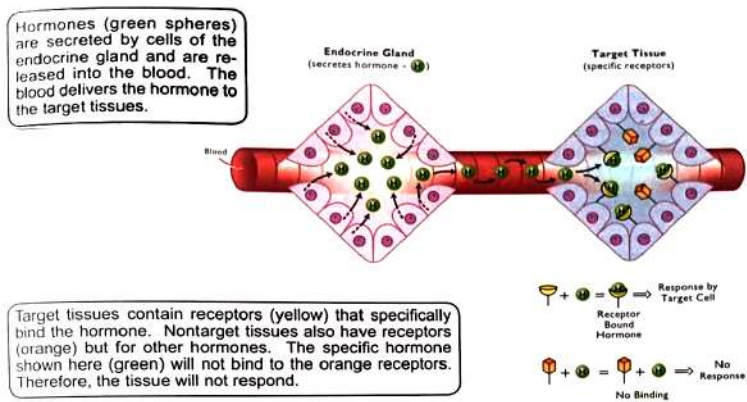


Ilustración 24. Glándulas endócrinas.
Fuente: Kesner, Convey, Anderson, 1981.

Los tejidos blancos son distinguidos de otros tejidos porque sus células contienen moléculas específicas que se unen a una hormona específica. Estas células específicas localizadas en los tejidos blancos son conocidas como receptores de hormonas. Los receptores tienen una afinidad específica (grado de atracción) por una hormona específica y por lo tanto se une a ella. Una vez que el receptor en el tejido blanco se ha unido a la hormona, el tejido blanco comienza a realizar una nueva función. Con frecuencia, el tejido blanco secreta otra hormona que actúa sobre otro tejido en otra parte del cuerpo. (Clarke, y Cummins, 1985).

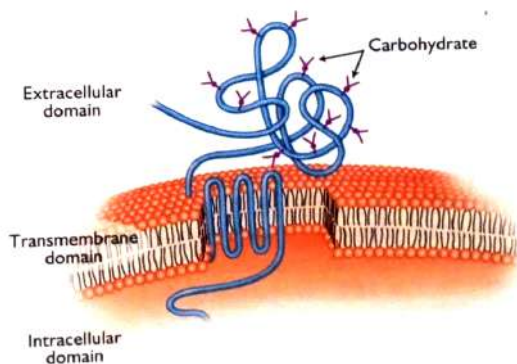


Ilustración 25. Tejidos blancos.
Fuente: Clarke, y Cummins, 1985.

3.1.3. Modelo hipotético del receptor Lh

Los receptores de las hormonas proteicas son una parte integral de la membrana plasmática de la célula blanco. Éstas contienen tres regiones distintas. Estas regiones son conocidas como receptores de dominio. La configuración del receptor de LH consiste en un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular.

El dominio extracelular tiene un sitio específico que se une a la hormona específica. Cuando este sitio es ocupado, el dominio transmembrana cambia su configuración y activa otra membrana proteica conocida como proteínas G. El número de “circuitos” transmembrana puede variar como una función del tipo receptor. La función del dominio intracelular del receptor no está clara.

3.1.3.1. Pasos de acción para hormonas proteicas

Paso 1. Unión Hormona-Receptor. La hormona se difunde desde la sangre en el compartimento intersticial y se une a la membrana receptor que es específica para la hormona. La unión sucede en la superficie de las células blanco. En general, los receptores de las gonadotropinas son escasamente distribuidas en la superficie de las células blanco. De hecho, solo 2,000 a 20,000 receptores de LH o FSH están presentes por células foliculares. La unión de hormona-receptor se cree que está producida por una configuración geométrica específica del receptor que “encaja” la configuración geométrica de la hormona. La unión hormona-receptor es muy parecida a montar dos piezas adyacentes de un rompecabezas. La afinidad de la unión hormona-receptor varía entre hormonas. (Bolt, Scott y Kiracofe, 1990).

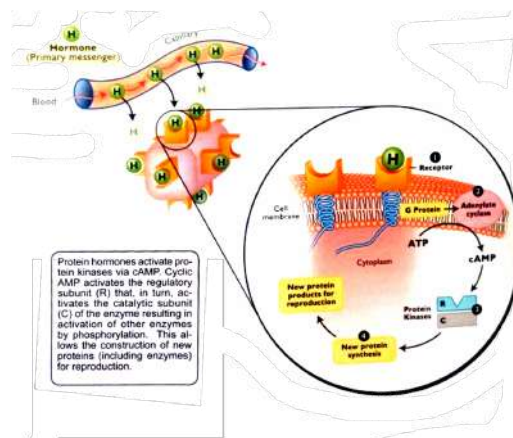


Ilustración 26. Unión Hormona-Receptor.

Fuente: Bolt, Scott y Kiracofe, 1990.

Paso 2. Activación Adenilato Ciclasa. El complejo hormona-receptor activa una membrana unida a la enzima conocida como adenilato ciclasa y la membrana se une a la proteína G. cuando el complejo hormona receptora es formado, la proteína G es transformada en una vía que activa adenilato ciclasa. La forma activa de esta enzima convierte ATP a AMP cíclico (cAMP) dentro de la célula citoplasmática. El AMP cíclico ha sido denominado el “segundo mensajero” en la vía porque el cAMP debe estar presente antes que los eventos puedan ocurrir. El mensajero principal es la hormona en sí.

Paso 3. Activación Proteína Kinasa. El AMP cíclico activa una familia de control de enzimas localizado en el citoplasma llamado **proteína** kinasa. Estas proteínas kinasas son las responsables para activar enzimas en el citoplasma que convierten sustratos en productos. La proteína kinasa consiste en una subunidad regulatoria y una catalítica. La subunidad regulatoria se une al cAMP y esta unión causa la activación de la subunidad catalítica que inicia la conversión de sustratos existentes a nuevos productos. (Bolt, Scott y Kiracofe, 1990).

Paso 4. Síntesis de Nuevos Productos. Los productos hechos por las células son generalmente secretados y estos productos secretados tienen funciones específicas que mejora el proceso reproductivo. Por ejemplo, las gonadotropinas (FSH y LH) se unen a las células foliculares en el ovario que resultan en la síntesis de un nuevo producto, estradiol. Cuando los esteroides son sintetizados, no son activamente secretados, sino simplemente difusa a través de la membrana plasmática en los espacios intersticiales y en la sangre.

Hasta hace poco, se cree que las hormonas esteroideas actúan exclusivamente a través de los receptores nucleares para producir una respuesta en las células blanco. Investigaciones han indicado que además de los receptores nucleares, las hormonas esteroideas también se unen a los receptores de membrana de las células blanco. Hay una diferencia funcional entre la unión a receptores de membrana y la unión a receptores nucleares. La unión a receptores nucleares causa respuestas “lentas” (horas o días) que requiere la participación de la transcripción, seguida de la síntesis del producto y la secreción de la célula blanca. Por ejemplo, un tejido blanco de estradiol en la hembra es el cuello uterino. Cuando el estradiol se une a los receptores nucleares en las células del cuello uterino, promueve la síntesis y secreción de moco cervical. Este proceso requiere de varios días. (Bolt, Scott y Kiracofe, 1990).

Las hormonas esteroideas se unen a los receptores de membrana dando como resultado respuestas “rápidas” (segundos o minutos). El miometrio tiene receptores de membrana estradiol. Cuando los estrógenos se unen a estos

receptores causan cambios de permeabilidad en los canales de calcio en el tejido liso del miometrio, provocando el aumento de motilidad (contracción) del miometrio. Se cree que la hormona esteroidea de las células blanco contiene ambas uniones receptoras de membrana y receptores nucleares.

“Respuesta Rápida”

Pasos de Acción de Hormonas Esteroideas: Receptores de Membrana

A pesar de que muchas variaciones en las vías bioquímicas seguidas de la unión de receptores de membrana son conocidas, para este propósito se utilizarán las vías como se describe para hormonas proteicas.

Paso 1. Unión de Esteroides a Receptores de Membrana.

Paso 2. Activación de Adenilato Ciclasa.

Paso 3. Activación de Proteína Kinasa.

Paso 4. Cambios en la permeabilidad del canal de Ca^{++} .

“Respuesta Lenta”

Pasos de acción de hormonas esteroideas: receptores nucleares

Paso 1. Transporte de Esteroides. Las hormonas esteroideas son transportadas en la sangre a un sistema complejo. Los esteroides no son solubles en agua u por lo tanto no pueden ser transportados como moléculas libres. Estas deben ser unidas a moléculas que son solubles en agua. Los esteroides unidos a una variedad de proteínas plasmáticas de una manera no específica, aunque algunos esteroides tengan proteínas transportadoras específicas. Este transporte de proteínas transportadoras de esteroides en la sangre y fluido intersticial a las membranas celulares de todas las células. La unión de esteroides a las proteínas plasmáticas tiende a extenderse su vida media. (Bolt, Scott y Kiracofe, 1990).

Paso 2. Movimiento a través de la Membrana Celular y el Citoplasma. Cuando la proteína compleja transportadora de esteroides viaja en el intersticio y entra en contacto con las células blanco, la disociación de esteroides del transportador de proteína se difunde a través de la membrana plasmática porque son lípidos solubles. Después que la molécula esteroidea entra en la célula se difunde a través del citoplasma y en el núcleo.

Paso 3. Unión de esteroide a Receptor Nuclear. Si la célula es una célula blanca, el esteroide se une a un receptor nuclear específico. La unión a esteroide receptor es similar a la unión a proteína receptor en que el esteroide debe

“ajustarse” al receptor. El esteroide receptor complejo es conocido como un **factor de transcripción** e inicia la síntesis ADN dirigida con el mensajero ARN.

Paso 4. Síntesis mRNA y Síntesis Proteína. El recientemente sintetizado mRNA sale del núcleo y se une a los ribosomas donde se dirige la síntesis de las proteínas específicas que mejorarán el proceso reproductivo. Pocos ejemplos de síntesis dirigida de esteroides son:

- 1) moco del cuello uterino durante el estro,
- 2) secreción uterina de las glándulas uterinas.
- 3) Componentes del plasma seminal de las glándulas sexuales accesorias en el macho.

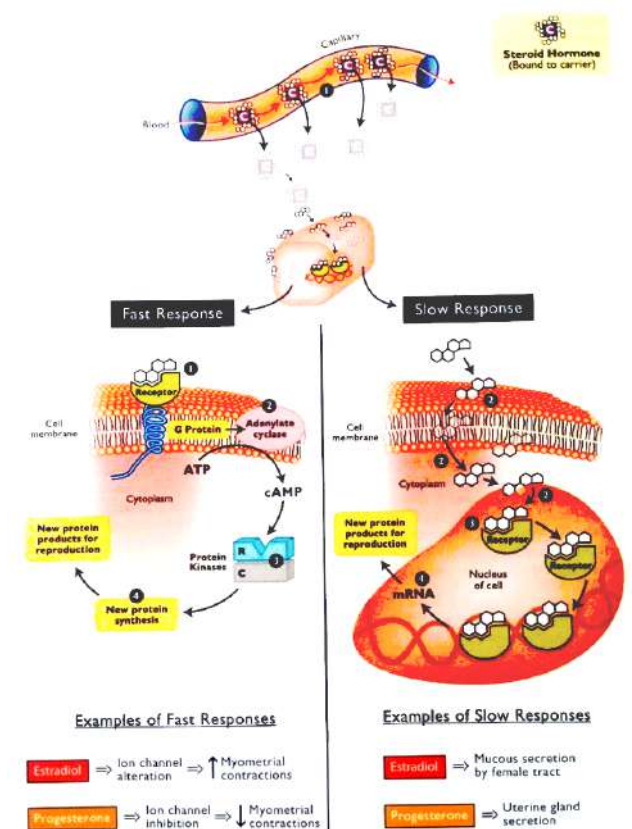


Ilustración 27. Mecanismos de Acción de la Hormona Esteroidea.

Fuente: Bolt, Scott y Kiracofe, 1990.

Las hormonas esteroideas se pueden unir a los receptores membrana y receptores nucleares provocando diferentes efectos “con la corriente”.

La actividad fisiológica de una hormona depende de varios factores incluyendo el patrón y duración de secreción de la hormona, vida media de la hormona, densidad del receptor y afinidad hormona-receptor. Estos factores determinan la magnitud y duración de acción de las hormonas. En general, las hormonas son secretadas en tres tipos de patrones. Un tipo es secreción episódica que generalmente es asociado con las hormonas bajo control nervioso. Cuando los nervios “se encienden” en el hipotálamo, los neuropéptidos son liberados en una explosión repentina (episodio) y así las hormonas del lóbulo anterior de la pituitaria tienden a ser liberadas en una manera episódica también. La organización de episodios en un patrón previsible es conocida como secreción pulsátil. La secreción pulsátil es requerida para que un animal tenga un normal ciclo estral. Los animales prepuberales y en período de lactancia no cíclico son caracterizados por secreciones episódicas (patrón imprevisible) de hormonas. Un segundo tipo de secreción es un patrón basal (tónico). Aquí, la hormona se mantiene baja, pero fluctúa con pulsos de baja amplitud. Un ejemplo de un patrón basal podría ser la secreción de GnRH del centro tónico en el hipotálamo. Continuo es un tercer tipo de patrón hormonal o perfil. Es este tipo, la hormona permanece elevada, pero en un relativamente constante, de forma estable para un largo período de tiempo ya sean días o semanas. Los esteroides tienden a ser secretados en una forma más estable porque las glándulas que secretan los esteroides están produciendo generalmente ellos continuamente más que como una función de actividad neural que causa una liberación pulsátil. La alta progesterona durante el diestro o preñez es un ejemplo de un patrón prolongado de secreción hormonal. (Klenke, Constantin, Wray, 2010)

La vida media de una hormona

Determina en Cuánto Tiempo Actuará. Distintas hormonas tienen diferente expectativa de vida dentro de la circulación sistemática. La velocidad a la que la hormona es eliminada de la circulación determina su vida media. Cuanto mayor sea la vida media, mayor será el potencial de la actividad biológica. Algunas hormonas tienen una vida media excepcionalmente corta (segundos; ej. $\text{PGF}_{2\alpha}$), mientras otras hormonas tienen una vida media bastante larga (días; ej. eCG). (Klenke, Constantin, Wray, 2010).

La densidad de los receptores del tejido blanco varía como una función del tipo de célula, así como el grado en que promueve las hormonas (regulación al máximo), o inhibir (regular por disminución) la síntesis de los receptores hormonales. Factores tales como la condición del animal y la nutrición pueden jugar un rol importante para influir en el número de receptores. Como se puede ver luego, diferentes hormonas promueven la síntesis de los receptores ya sea a

sí mismos u otras hormonas. Por ejemplo, FSH promueve la síntesis de receptores LH por las células foliculares. El grado más alto al que una célula es poblada con receptores, el potencial más alto para las células blanco responde.

La afinidad de los receptores para las hormonas varía. En general, cuanto mayor es la afinidad de la hormona para el receptor, mayor es la respuesta biológica.

Las hormonas agonistas son análogas, tienen una similar estructura molecular, que une al receptor específico e inicialmente causa el mismo efecto biológico como la hormona nativa. Algunas agonistas promueven una mayor actividad fisiológica porque tienen una mayor afinidad para el receptor de hormona. Otros análogos, llamados antagonistas, tienen una mayor afinidad para el receptor de la hormona, pero promueven la actividad biológica más débil que la hormona nativa. Los antagonistas disminuyen la respuesta de las células blanco por tener una actividad biológica más débil que la hormona nativa o por ocupar los receptores de la hormona y evitando de este modo la unión de la hormona nativa. En cualquier caso, los antagonistas interfieren con la acción de la hormona nativa. (Klenke, Constantin, Wray, 2010).

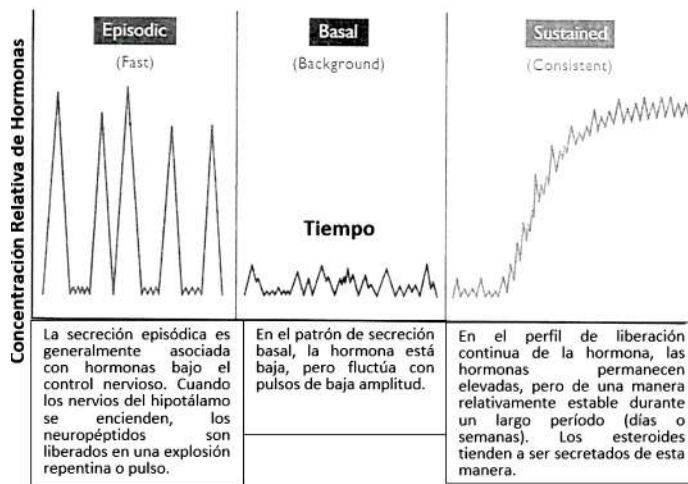


Ilustración 28. Patrones de Secreción Hormonal por el Sistema Reproductivo.
Fuente: Klenke, Constantin, Wray, 2010.

La vida media de una hormona es determinada por la velocidad a la que es metabolizada dentro del cuerpo. La rotación relativamente rápida de una

hormona es esencial de manera que la acción biológica no tendrá una duración de un período de tiempo no deseado. La concentración de hormonas en la sangre no solo refleja la velocidad de secreción de varios órganos sino la velocidad a la que la hormona es metabolizada.

3.1.4. *Metabolización de los esteroides*

Los esteroides son metabolizados (inactivados) por el hígado y se excreta en la orina y heces.

El hígado inactiva las moléculas esteroideas de dos maneras. Primero, cualquier doble enlace dentro de la molécula esteroidea será saturado. Cuando los dobles enlaces son reducidos, la molécula se vuelve inactiva. El segundo cambio de la molécula esteroidea es que un sulfato o residuo glucorónido es unido. La forma de glucorónido de la molécula esteroide es soluble en agua y por lo tanto puede ser excretada en la orina. Esto es importante porque no hay uniones específicas de proteínas para transportar esteroides en la vejiga. El hecho de que los metabolitos esteroides aparecen en la orina es la base para las pruebas de los atletas para comprobar el mejoramiento “ilegal” por esteroides. La ecuación en el siguiente gráfico ilustra la transformación que ocurre en la molécula progesterona en el hígado y sus metabolitos de excreción. Nótese que los tres sitios de insaturación (dobles enlaces) en la progesterona han sido reducidos. Cada esteroide es metabolizado en formas ligeramente diferentes y produce diferentes metabolitos. Por ejemplo, la testosterona forma un glucorónido (como progesterona) y una sal de sulfato que es excretada en la orina. (Ericson, Lensing, Fleming, Schlasner, Doering y Haskell-Luevano, 2016).

Los esteroides también son eliminados en las heces. Se asume que entran al intestino a través del conducto biliar en una forma conjugada (glucurónico o sulfato). No son digeridas en sí en el intestino. Pero, la acción bacteriana indudablemente modifica la forma del esteroide antes de la defecación. La cantidad de tiempo que los esteroides (o sus conjugaciones) permanecen intactos (estable) en las heces todavía no se ha definido completamente. Se sabe que la concentración fecal cambia después de la defecación como una función del metabolismo bacteriano, y expuesto a la radiación ultravioleta. El tipo específico de molécula esteroidea también impacta su longevidad en el intestino y las heces. Los endocrinólogos recomiendan que las muestras fecales sean recolectadas y analizadas dentro de un día después de la defecación.

La presencia de esteroides en las heces es fortuita porque permite que la concentración de esteroides en animales salvajes se describa sin la recolección de

muestras de sangre. Mucho de nuestro conocimiento acerca de la endocrinología reproductiva de los elefantes y felinos salvajes ha sido generado por evaluar muestras fecales.

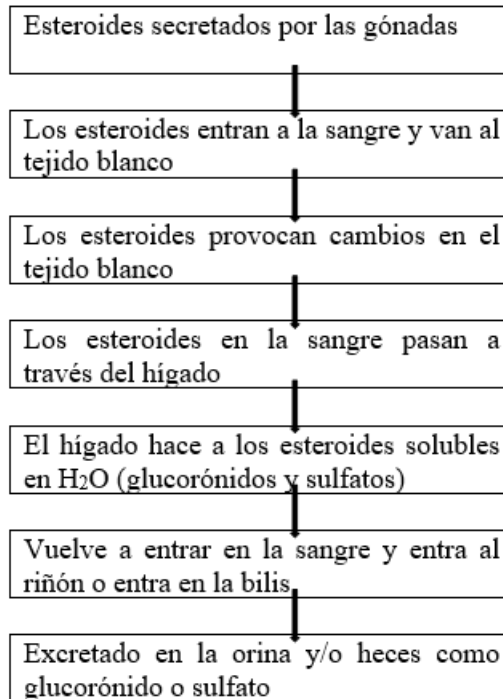


Ilustración 29. Destino de los Esteroides después de la Secreción.

Fuente: Ericson, Lensing, Fleming, Schlasner, Doering y Haskell-Luevano, 2016.

La importancia potencial del metabolismo de progesterona implica la alta producción de las vacas lecheras. La alta producción de vacas lecheras (20,000 lbs o más de leche por año) tiene hígados significativamente más grandes que los de baja producción de vacas lecheras. Una teoría sugiere que la alta producción de vacas lecheras puede metabolizar progesterona e incluso estradiol a un ritmo más rápido que sus productores más bajos contemporáneos. Tal metabolismo rápido puede provocar sub-fertilidad temporal porque el útero, durante la preñez temprana, no puede ser capaz de proporcionar un óptimo desarrollo para la supervivencia del embrión porque la progesterona es baja. Se necesitan más investigaciones para validar esta teoría. Sin embargo, la tasa de metabolismo de la hormona puede ser un ingrediente importante que gobierne la fertilidad de la hembra en muchas especies. (Advis, Klein, Kuljis, Sarkar, McDonald y Conover, 2003).

3.1.5. Las hormonas proteicas son degradadas en el hígado y riñón

La vida media de las gonadotropinas pituitarias es muy corta y está entre 20 y 120 minutos dependiendo de la hormona y la especie. Las gonadotropinas coriónicas (gonadotropina coriónica humana-hCG y gonadotropina coriónica equina-eCG) tienen una vida media más larga (horas o días). Esta vida media más larga tiene una aplicación práctica porque hCG y eCH han sido utilizadas como drogas de superovulación en animales domésticos porque su actividad fisiológica generalmente dura un período de tiempo más largo en vivo que GnRH. La eliminación de cadenas laterales de polisacáridos (sitios de glicosilación) de las gonadotropinas reduce significativamente su vida media. Las moléculas de gonadotropina que han perdido su glicosilación se unen a las células del hígado, se internalizan y se degradan dentro del citoplasma de la célula del hígado. Además de la desnaturalización en el hígado, el riñón probablemente juega un papel importante en la eliminación de las hormonas glicoprotéicas. Por ejemplo, las hormonas glicoprotéicas son significativamente más pequeñas que el típico suero de glicoproteínas. La filtración glomerular limita las moléculas dentro del riñón alrededor de 55,000 daltones. Ninguna hormona glicoproteica que tiene un peso molecular menos de 55,000 potencialmente puede ser eliminada en la orina. Como es el caso de la gonadotropina coriónica humana. (Advis, Klein, Kuljis, Sarkar, McDonald y Conover, 2003).

El radioinmunoensayo (RIA) ha revolucionado nuestra comprensión de la fisiología endócrina en casi todas las especies de animales durante los últimos 50 años. El radioinmunoensayo requiere el uso de hormonas radioactivas. En el tubo de ensayo, la hormona radioactiva compite con la misma hormona de la sangre de un animal que no esté radioactivamente calificada. La cantidad de hormona radioactiva que se une es inversamente proporcional a la concentración de la hormona no marcada en la sangre del animal. La tecnología de radioinmunoensayo requiere laboratorios especializados de radioisótopos aprobados, costosos equipos de detección de isótopos y la necesidad de métodos de eliminación costosos.

La prueba RIA está siendo reemplazado por un ensayo más fácil de usar llamado ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). La prueba ELISA ha proporcionado muchas vías convenientes para detectar las medidas de las hormonas. Lo principal de la prueba ELISA implica una serie de pasos designados a determinar la presencia o ausencia de hormonas específicas bajo una variedad de condiciones. Los pasos principales de la prueba ELISA se describen en el siguiente gráfico. (Advis, Klein, Kuljis, Sarkar, McDonald y Conover, 2003).

La ventaja de la prueba ELISA sobre la prueba RIA es que no requiere radioisótopos, la prueba puede llevarse a cabo con un mínimo de entrenamiento, no tienen problemas de riesgo de seguridad y salud y es relativamente económica. Las pruebas ELISA también son utilizadas para la detección de preñez en vacas y bisontes. Además de la detección del embarazo, se ha extendido el uso de la prueba ELISA, que va desde la detección de microorganismos patológicos a contaminantes ambientales.

3.1.6. Fase Folicular

La “fuerza motriz” para el comienzo de la fase folicular es la luteólisis. La luteólisis causa que el cuerpo lúteo se convierta en no-funcional. Por lo tanto, hay una marcada reducción en la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo. La negativa retroalimentación de progesterona en el hipotálamo es removida y la GnRH es lanzada a amplitudes y frecuencias más altas durante la precedente fase luteal. Al inicio, esto causa que sean lanzadas altas concentraciones de FSH y LH, por tanto, promueve el desarrollo folicular final y la secreción de estradiol.

La fase folicular consiste en proestro y estro. Durante la fase folicular toman lugar cuatro eventos significativos. Estos son:

- 1) lanzamiento de gonadotropina del lóbulo anterior de la hipófisis; 2) preparación folicular para la ovulación; 3) receptividad sexual (estro) y 4) ovulación.

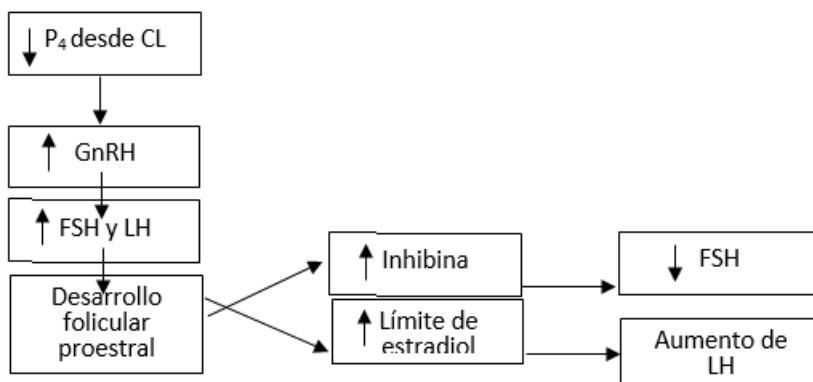


Ilustración 30. Pasos Principales que Conducen el Pico Preovulatorio de LH.
Fuente: el autor.

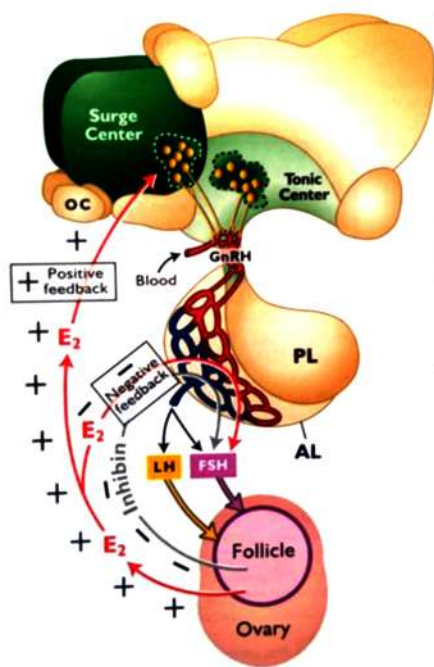
El lanzamiento de Gonadotropina es Controlado por el Estrógeno Ovárico y por GnRH del Hipotálamo.

La fase folicular es gobernada por el hipotálamo, el lóbulo anterior de la pituitaria y el ovario a través de la secreción de estradiol en ausencia de progesterona. La relación entre estos componentes se podrá observar en el siguiente gráfico.

El hipotálamo juega un papel importante regulando los ciclos estrales porque este produce el lanzamiento de la hormona gonadotropina (GnRH) que es responsable para estimular el lanzamiento de las gonadotropinas FSH y LH.

La secreción de GnRH en la hembra es controlada por dos áreas separadas del hipotálamo. Estas áreas son compuestas de la unión de células nerviosas que representan anatómicamente regiones discretas conocidas como núcleos hipotalámicos. Al menos dos núcleos el núcleo ventromedial y el núcleo arqueado conforman el centro tónico de GnRH. El centro tónico es el responsable de la secreción basal de GnRH. Las neuronas en este centro lanzan pequeños pulsos de GnRH en un período sustancial de tiempo (días a semanas). El perfil tónico de GnRH lanzado se caracteriza por tener muchos episodios o pequeños pulsos. Estos pulsos tienen varias frecuencias y amplitudes dependiendo del grado de actividad neural en el centro tónico. Por lo tanto, al igual que con muchos perfiles hormonales controlados, este patrón se refiere a un perfil episódico. Otro centro hipotalámico conocido como centro de aumento (también llamado “centro ovulatorio”) es responsable de la liberación de GnRH que estimula el aumento de LH, causando la ovulación. Anatómicamente, el centro de aumento consiste en tres núcleos llamados el núcleo preóptico, área hipotalámica anterior y núcleo supraquiasmático. El centro de aumento secreta niveles basales de GnRH hasta recibir los estímulos positivos apropiados. Estos estímulos son conocidos por ser un límite de concentración de estradiol en la ausencia de progesterona. Cuando la concentración de estradiol en la sangre alcanza un cierto nivel, una alta cantidad de GnRH es lanzada de las neuronas terminales, los cuerpos celulares de las cuales son localizadas en el centro de aumento. La secreción de GnRH es causada por la despolarización (acciones potenciales) originando en los cuerpos celulares las células neurosecretoras. En condiciones naturales, el aumento de GnRH se produce solo una vez durante el ciclo estral o menstrual. Sin embargo, la secreción tónica de GnRH sucede de las mismas neuronas durante todo el ciclo estral. El lanzamiento de GnRH por los centros tónico y preovulatorio pueden ser comparados con grifos de agua. La secreción tónica (basal) es análoga a un grifo agujereado de la que pequeñas cantidades de agua gotea del grifo sobre un relativo período de tiempo. El lanzamiento de GnRH del centro preovulatorios análogo a un grifo abierto totalmente por un pequeño período de tiempo y

repentinamente apagarlo. El agua brota y luego se detiene. Un límite de concentración de estradiol (sin progesterona) es necesario para abrir totalmente un grifo. (Xu, Nedungadi, Zhu, Sobhani, Irani, Davis, Zhang, Zou, Gent y Hahner, 2011).



En la fase folicular, el pulso de frecuencia de GnRH empieza a aumentar (porque baja P_4), causando que FSH y LH sean secretados del lóbulo anterior a la pituitaria. Estas gonadotropinas estimulan los folículos ováricos para secretar estradiol, una retroalimentación positiva en las neuronas del hipotálamo del centro de aumento sucede y las neuronas GnRH secretan una explosión de GnRH. Después, en la fase folicular, los folículos secretan inhibina que ocasiona una retroalimentación negativa en la secreción de FSH desde el lóbulo anterior de la pituitaria. El estradiol suprime la secreción de FSH por el lóbulo anterior.

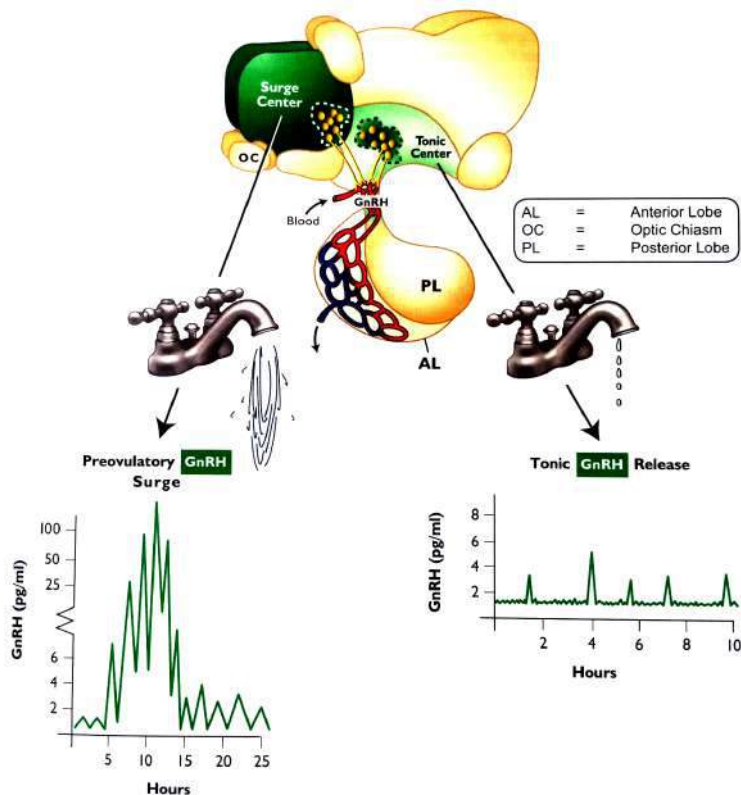
Ilustración 31. La Relación entre El Hipotálamo, la Pituitaria y el Ovario durante la Fase Folicular. Fuente: Xu, Nedungadi, Zhu, Sobhani, Irani, Davis, Zhang, Zou, Gent y Hahner, 2011.

3.1.6.1. Secreción de GnRH desde el Centro Tónico

Parece ser espontaneo, pero es influenciado por la progesterona.

Como se describió previamente, la secreción de GnRH desde los nervios terminales en el centro tónico GnRH sucede en pulsos periódicos. El control del patrón del tónico pulsátil la secreción de GnRH es entendida y no es fácil estudiar ya que los pulsos de corta duración son difíciles de cuantificar. Cada pulso GnRH se produce de despolarizaciones simultáneas de varias neuronas GnRH. Cada neurona GnRH secreta una cantidad diminuta de GnRH y la suma de estas pequeñas cantidades causan un pulso o un episodio a ocurrir. El lanzamiento de GnRH de las neuronas del centro tónico sucede espontáneamente en forma rítmica. De hecho, pequeños episodios de GnRH ocurren cada 1.5 – 2.0 horas durante la fase folicular. Durante la fase lútea episodios de GnRH ocurren cada 4

a 8 horas. La secreción neural de GnRH es muy baja (5pg/ml de suero de la sangre) y por lo tanto, pulsos de baja amplitud de LH son liberados. (Xu, Nedungadi, Zhu, Sobhani, Irani, Davis, Zhang, Zou, Gent y Hahner, 2011).



El centro de aumento es sensible a la retroalimentación positiva y secreta alta amplitud, pulsos de alta frecuencia de GnRH (como un efusivo, amplio grifo abierto) en un relativamente corto período (horas) después el estradiol alcanza un límite de concentración.

El centro tónico secreta pequeños episodios de GnRH en una forma pulsátil similar a un grifo goteando. La secreción episódica es continua durante la toda la vida reproductiva.

Ilustración 32. Secreción de GnRH del Tónico Hipotalámico y Centro de Aumento.
Fuente: Xu, Nedungadi, Zhu, Sobhani, Irani, Davis, Zhang, Zou, Gent y Hahner, 2011.

Secreción de GnRH del Centro de Aumento es Controlada por Alto Estradiol por Baja Progesterona

El aumento preovulatorio de GnRH es controlado por la combinación de alto estradiol y baja progesterona. En mamíferos (incluyendo humanos), el

estradiol en presencia de baja progesterona ejerce un efecto diferente en la GnRH. Por ejemplo, el estradiol en bajas concentraciones ocasiona una negativa retroalimentación (supresión) en el centro preovulatorio. Es decir, el bajo nivel de estradiol reduce el grado de despido por las neuronas GnRH en el centro preovulatorio. Sin embargo, cuando los niveles de estradiol son altos podría ser a mediados-al final de la fase folicular, el centro preovulatorio responde dramáticamente por secretar altas cantidades de GnRH. Esta estimulación en respuesta a las crecientes concentraciones de estradiol se refiere a la retroalimentación positiva. Ud. debe reconocer que, durante la parte media del ciclo, cuando el estradiol es bajo y la progesterona alta, hay retroalimentación negativa por la progesterona en el centro preovulatorio, por lo tanto, reduce los pulsos de frecuencia de GnRH. Durante la fase folicular (proestro), los folículos empiezan a producir más y más estradiol. Una vez que el estradiol alcance un límite de concentración, o pico (durante el estro), el centro preovulatorio es “activado” y secreta altas cantidades de GnRH que estimula el lóbulo anterior de la pituitaria para secretar un pico preovulatorio de LH. De hecho, la LH es al menos 10 veces mayor que un pulso tónico de LH. (Roa y Herbison, 2012).

Es esencial un elevado nivel de GnRH para iniciar la fase folicular del ciclo estral. El centro tónico secreta pequeños episodios de amplitud (pulsos) de GnRH que estimula la secreción de FSH y LH del lóbulo anterior de la pituitaria, provocando el crecimiento y desarrollo de los folículos ováricos. El centro de aumento es responsable de la secreción de altas cantidades de GnRH, ocasionando un aumento de LH que provoca la ovulación. (Roa y Herbison, 2012).

3.1.6.2. Dinámica Folicular

La Dinámica Folicular es Controlada por FSH y LH e Implica el Crecimiento y Muerte de Estos Folículos. Aunque la fase folicular comprende solo cerca del 20% del ciclo estral, el proceso de crecimiento folicular y degeneración (conocido como dinámica folicular) ocurre continuamente a lo largo de todo el ciclo estral. Los folículos antrales de diversos tamaños se desarrollan en respuesta a niveles basales de FSH y LH y estos folículos antrales siempre están presentes. Si Ud. fuera a examinar los ovarios en cualquier punto durante el ciclo estral, podría ver un número significativo de folículos antrales de varios tamaños. Estos folículos antrales han sido clasificados por los científicos estudiando la dinámica folicular como pequeña, mediana o grande dependiendo de su diámetro. Por ejemplo, en el cerdo el pequeño, mediano y grande clasificaciones consiste en folículos que miden menos de 3mm, 4 a 6mm y mayores de 6mm en diámetro, respectivamente. Sin embargo, en la yegua, el tamaño de estas mismas clasificaciones es: menos de 10mm, 10 a 20mm y mayores a 20mm

respectivamente. El número de pequeños folículos antrales podrá exceder 100 por un par de ovarios en el cerdo. Folículos grandes casi siempre pueden ser vistos en los ovarios en especies donde solo un folículo ovula, como la vaca y la yegua. Estos folículos grandes representan aquellos que tiene alcanzado el mayor tamaño posible bajo las condiciones endocrinas existentes. (Bolt, Scott y Kiracofe, 1990).

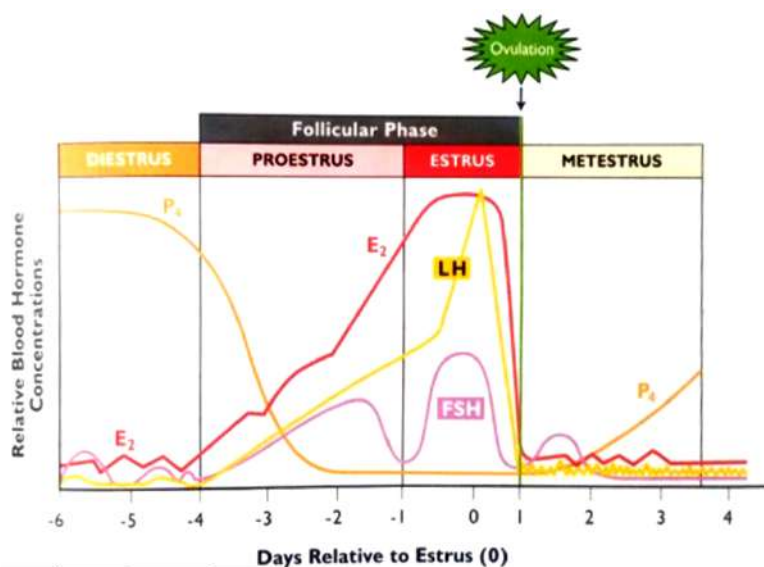
La dinámica de los folículos antrales involucra cuatro procesos. Estos procesos son reclutamiento (o aparición), selección, dominio y atresia. Atresia significa degeneración. Reclutamiento (o aparición) es la fase del desarrollo folicular en el cual un cohorte (grupo) de pequeños folículos antrales empiezan a crecer (emerge) y secreta estradiol. La mayoría de los folículos reclutados sufren atresia. Siguiendo el reclutamiento, un grupo de folículos en crecimiento que han sufrido atresia son seleccionados. Los folículos seleccionados pueden llegar a ser dominantes o estos pueden sufrir atresia. En cerdos, perros y gatos, una cohorte de folículos se convierte en dominantes, sin embargo, en el ganado, yeguas y mujeres solo un folículo será dominante. Como los folículos seleccionados proceden hacia el dominio, que continúan secretando cantidades crecientes de estradiol, así como la hormona inhibina. Recuerde que la inhibina es una hormona proteica secretada por el folículo antral que inhibe selectivamente la liberación de FSH del lóbulo anterior de la hipófisis. Las especies monótocas (paren una sola descendencia) como la vaca, yegua y mujer, la mayoría de fisiólogos reproductivos consideran que un solo folículo es seleccionado y desarrollara el dominante. Sin embargo, en especies polítoacas (camada) hay múltiples folículos dominantes. La condición de la dominante es caracterizada por uno o más grandes folículos preovulatorios ejerciendo un mayor efecto inhibitorio en otros folículos antrales de la cohorte reclutada y seleccionada. Se piensa que esta influencia inhibitoria es ocasionada por una combinación de la producción de inhibina y estradiol por el folículo dominante y el suministro de sangre a algunos folículos. Suprimidas concentraciones de FSH en la sangre, acoplado con reducido suministro de sangre a algunos folículos resulta en atresia. Solo estos folículos reciben un alto suministro de sangre (y por lo tanto niveles más altos de gonadotropina), continua el crecimiento y ovulación. (Bolt, Scott y Kiracofe, 1990).

3.1.7. Atresia

El proceso de atresia implica muchos más folículos que hacen el proceso de dominio. De hecho, sobre el 90% de los folículos ováricos se someten a un proceso degenerativo irreversible llamado atresia. La palabra atresia en el contexto folicular se refiere al cierre o desaparición del antro que acompaña los cambios degenerativos. En cualquier punto en el tiempo durante el periodo

reproductivo postpuberto, la proporción de los folículos antrales atrésicos es absolutamente alto. Por ejemplo, si se examinara los ovarios de una rata, cerca del 70% de los folículos antrales podrían estar en alguna etapa de atresia. En el ratón el 50% son atrésicos, en el conejo el 60% y en el humano del 50 al 75%.

Durante el metestro (días 2 a 5 en el ganado), un grupo de folículos es reclutado. Sin embargo, estos folículos no son expuestos a las condiciones endocrinas apropiadas para continuar el desarrollo y someter atresia dentro del ovario. La primera onda folicular empieza y termina durante el tiempo en el ciclo cuando la progesterona aumenta o está en su nivel más alto. Ninguno completa el desarrollo folicular ni la ovulación puede ocurrir bajo el dominio de la progesterona. Los folículos dominantes de cada onda ovularán si ocurre la luteólisis. Durante el dominio de la progesterona, GnRH es secretada solo en bajas cantidades y por lo tanto baja FSH y LH. La FSH aumenta brevemente antes de cada onda folicular. Aunque los folículos en la primera onda folicular se convierten en atrésicos todavía secretan algo de estradiol. De hecho, la mitad del ciclo de estradiol aumenta y disminuye con cada onda folicular pero las concentraciones en la sangre son bajas. Después de la luteólisis (regresión del cuerpo lúteo), ya sea los folículos de la segunda o tercera onda se desarrolla dentro de un folículo preovulatorio dominante. Uno o más de estos folículos se desarrollarán en un folículo dominante preovulatorio. Se debe enfatizar que la condición endocrina al final del desarrollo folicular existirá solo después de la luteólisis y una posterior disminución de progesterona que elimina la retroalimentación negativa en el hipotálamo. También es importante reconocer que el número de ondas foliculares dentro de un determinado ciclo varía entre y dentro de las especies. (Schoenemann, Humphrey, Crowder, Nett y Reeves, 1985).



Proestro

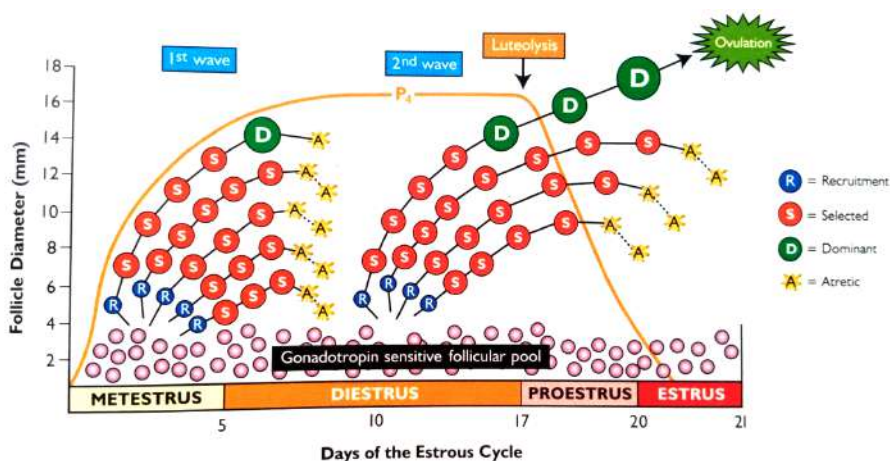
En el día -6 (día 15) FSH aumenta para reclutar la ola preovulatoria, luego FSH suelta y permanece baja hasta que aumente otra vez con LH antes de la ovulación.

Estro

Cuando los folículos dominantes reclutados desarrollan, secretan estradiol e inhiben la secreción de FSH del lóbulo anterior de la hipófisis. Por lo tanto, FSH no aumenta con la misma magnitud como la LH. Cuando el estradiol alcanza un límite de concentración (pico), el aumento preovulatorio de LH sucede, induciendo la ovulación.

Ilustración 33. Cambios Hormonales Durante la Fase Folicular.

Fuente: Schoenemann, Humphrey, Crowder, Nett y Reeves, 1985).



La primera onda folicular sucede ya sea cuando la progesterona es creciente o durante la secreción de progesterona. Los folículos reclutados y seleccionados durante la primera onda se convertirán en atrésico. Nota: cerca del 80% del ciclo estral en la vaca tiene dos ondas, pero algunas tienen tres ondas. Este modelo ilustra un ciclo de dos ondas.

La segunda onda folicular inicia antes de la luteólisis y resulta en un folículo dominante que ovulara. Solo estos folículos en una fase de crecimiento cuando la luteólisis ocurra se convertirán para la ovulación.

Ilustración 34. Un Ciclo en la Vaca.

Fuente: Schoenemann, Humphrey, Crowder, Nett y Reeves, 1985).

El fenómeno de dinámica folicular fue descrito en la vaca usando ultrasonografía. La ultrasonografía esta entre las técnicas de imagen más importantes usadas en el estudio de reproducción y diagnóstico. Puede ser utilizada en los diagnósticos de preñez, envejecimiento fetal y crecimiento, descripción del cambio de las estructuras ováricas, detección de anomalías fetales y diagnósticos de la presencia de gemelos en yeguas, vacas y mujeres. Una de las ventajas principales de la ultrasonografía es que es mínimamente invasiva y puede ser usada sin cirugía. Para examinar diariamente los ovarios con ultrasonografía en animales largos, se puede determinar cómo las poblaciones de folículos antrales cambian en tamaño y número a través del tiempo. Además, la dinámica folicular puede ser estudiada intensamente en animales productores de alimentos porque los ovarios pueden ser obtenidos después de su muerte y un alto número de hembras son sacrificadas anualmente. (Mitra, Seshan y Riachi, 2000).

Esto proporciona una oportunidad de relacionar directamente las estructuras ováricas actuales a sus imágenes ultrasonográficas.

Las ondas foliculares y folículos antrales ocurren antes de la pubertad, durante la preñez, durante el anestro (o amenorrea) y durante el puerperio. Las ondas foliculares ocurren durante este tiempo que no produce folículos dominantes que secretan el límite del nivel de estradiol.

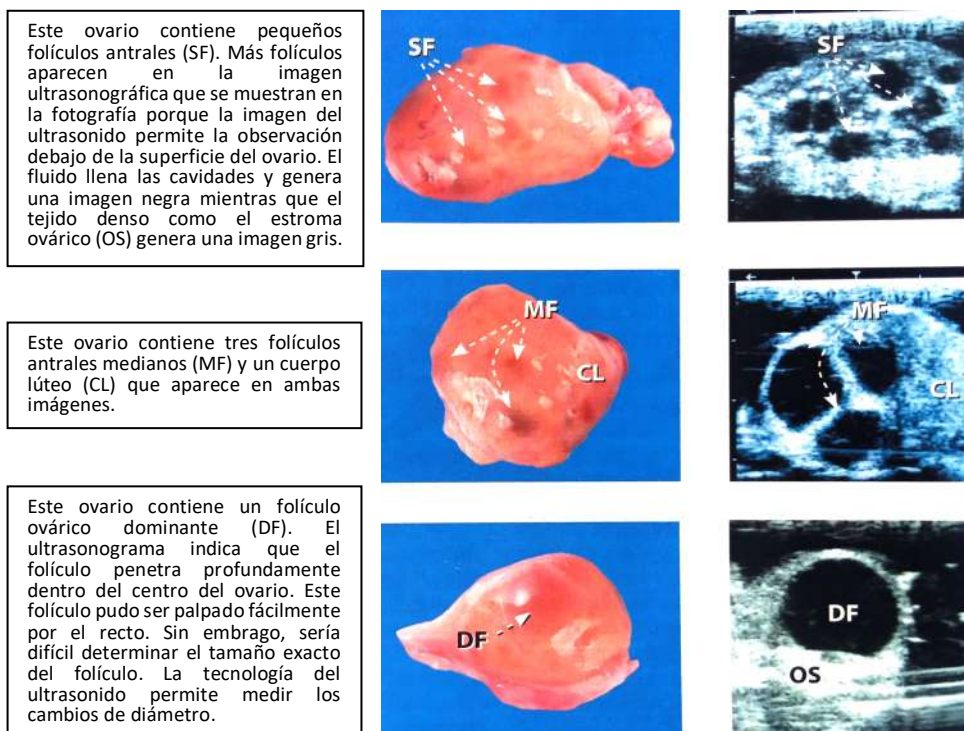


Ilustración 35. Folículos Ováricos Bovinos y sus respectivas Imágenes Ultrasonográficas.
Fuentes: Mitra, Seshan y Riachi, 2000.

La mayoría del tiempo de vida del folículo es gastada en las etapas preantrales. El reclutamiento, selección y dominio son procesos relativamente a corto plazo cuando se compara con las etapas de los folículos preantrales. Un científico propone que la dinámica folicular sea dividida en dos componentes; el primero ha sido designado como la fase de reclutamiento inicial involucrando un continuo reclutamiento de folículos primordiales en una piscina de folículos en crecimiento que terminan con atresia. La segunda ha sido denominada reclutamiento cíclico. El reclutamiento cíclico empieza después de la pubertad y es el resultado de elevados niveles de FSH que ocurren durante cada ciclo.

3.1.8. FSH y LH

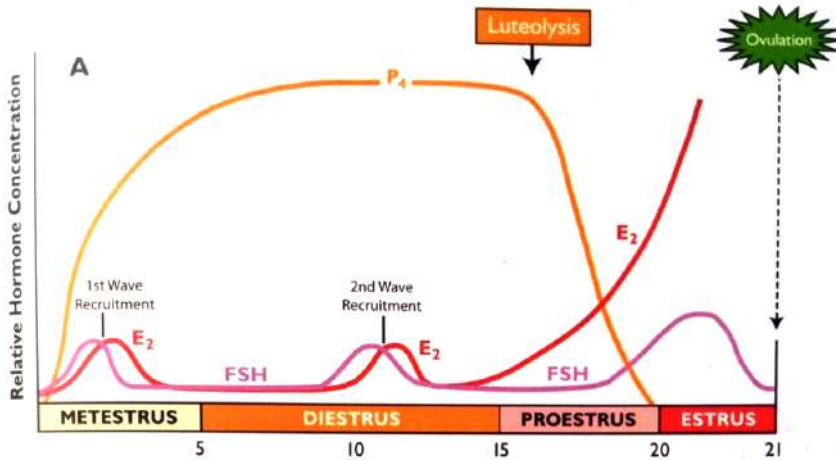
Ejercen Diferentes Efectos en los Folículos. Sus Tasas de Secreción Son Controladas Diferentemente.

En el siguiente Gráfico denominado "A", se describe concentraciones de FSH durante el curso de un ciclo estral en la vaca. En la creciente concentración de progesterona (durante el metestro), pequeñas cantidades de FSH son secretadas del lóbulo anterior de la pituitaria. Esta pequeña cantidad estimula la aparición (reclutamiento) de pequeños folículos antrales. Estos pequeños folículos empiezan a crecer y secretan estrógeno. La secreción de FSH pronto cae porque bajas concentraciones de estrógeno e inhibina (secretadas por los folículos en crecimiento) causa retroalimentación negativa en el lóbulo anterior de la pituitaria que selectivamente inhibe la secreción de FSH. Algunas veces aumenta FSH por segunda vez en el diestro, aunque las concentraciones de progesterona son altas. Como en la primera onda, la secreción de FSH cae y esta es seguida de la caída de estradiol e inhibina. (Bolt, Scott y Kiracofe, 1990).

La función principal de LH es promover el crecimiento y maduración de los folículos dominantes y estimular la ovulación. En la Figura B se describe los cambios de la frecuencia de pulso de LH durante el ciclo. Durante el metestro y diestro, el pulso de frecuencia de LH se mantiene cerca de 6 pulsos por día o un pulso cada cuatro horas. Esta frecuencia de pulso no proporciona suficiente LH que estimule los folículos seleccionados y dominantes en las dos primeras ondas y todos estos folículos se someten a atresia. Después de la luteólisis, la progesterona cae y las concentraciones de LH aumentan y son secretadas. El pulso de frecuencia aumenta a cerca de 24 pulsos por día o uno cada hora. El pulso de frecuencia de LH culmina en el pico preovulatorio.

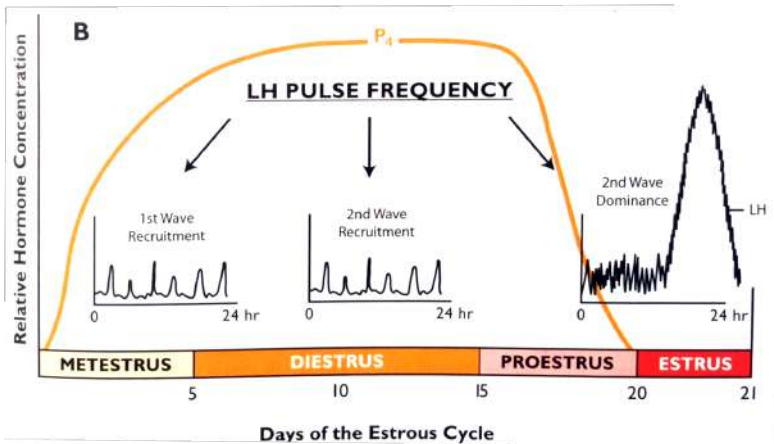
FSH y LH son controladas diferentemente. La secreción de FSH es controlada por el estrógeno e inhibina que es secretada por los folículos en crecimiento. Ellos ejercen retroalimentación negativa en la secreción de FSH por el anterior de la pituitaria. La secreción de LH es regulada por pulsos de GnRH que controlan el pulso de frecuencia de LH. (Bolt, Scott y Kiracofe, 1990)

Casi todos los folículos se someten a atresia durante el ciclo. Esto sucede porque estos carecen de un suficiente número de receptores de LH en las células que responden totalmente en las etapas finales de crecimiento y maduración. Solo estos folículos con un número límite de receptores de LH entrarán a la etapa final de dominio y ganarán estado preovulatorio.



La secreción de FSH seguida por la secreción de estradiol ocurre durante el metestro aunque la progesterona es alta. Los folículos antrales secretan estradiol en respuesta a la FSH. Ellos también secretan inhibina y esto causa la caída de la secreción de FSH. Después de la luteólisis la progesterona disminuye. Como consecuencia, FSH y estradiol aumentan dramáticamente. La secreción de FSH es controlada por inhibina y estradiol.

*Ilustración 36. La secreción de FSH.
Fuente: Bolt, Scott y Kiracofe, 1990.*



La frecuencia de pulso de LH es baja durante el metestro (6 pulsos por día) y diestro (3 pulsos por día). Después de la luteólisis, la secreción de la progesterona disminuye y la retroalimentación negativa de GnRH es levantada y la frecuencia de pulso para LH disminuye dramáticamente a cerca de un pulso cada hora. Esta frecuencia de pulsos de LH impulsa el desarrollo folicular final y la ovulación.

*Ilustración 37. La frecuencia de pulso de LH.
Fuente: Bolt, Scott y Kiracofe, 1990.*

En el siguiente gráfico se sintetiza la relación entre FSH y LH con respecto a folículos reclutados, seleccionados, de dominio y preovulatorios. En resumen, los folículos reclutados y seleccionados son dependientes de FSH, los folículos de dominio y preovulatorios son dependientes de LH. (Bolt, Scott y Kiracofe, 1990).

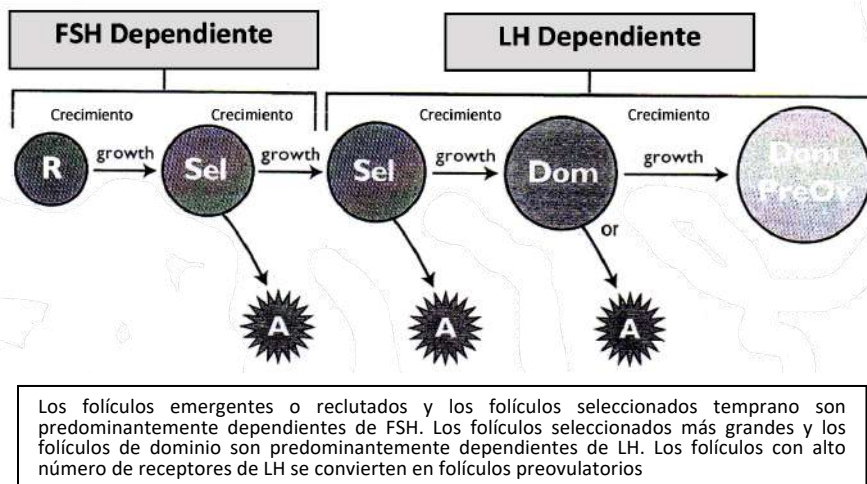


Ilustración 38. Funciones Relativas de FSH y LH en la Dinámica Folicular.
 Fuente: Bolt, Scott y Kiracofe, 1990.

3.1.8.1. “Modelo 2-Células, 2-Gonadotropina”

Describe la síntesis del Estrógeno

Durante el desarrollo folicular, LH se une a la membrana LH-específica receptora localizada en las células de teca interna del folículo en desarrollo. La unión de LH a sus receptores activa una cascada de eventos intracelulares. El efecto neto es la conversión de colesterol a testosterona. Luego la testosterona se difunde fuera de las células de teca interna y entra las células granulosas. Cuando la FSH se une a sus receptores, causa la conversión de testosterona a estradiol. Este 2-células, 2-gonadotropina continúa funcionando hasta que los niveles de estrógeno llegan a un límite que induce el pico preovulatorio LH. Un paso importante en la preparación del folículo para la ovulación es la síntesis de receptores de LH por células granulosas. Cuando los receptores de LH están presentes, el pico preovulatorio de LH puede ejercer su efecto completo en el folículo para producir la ovulación. (Douglas, 2004).

El objetivo principal del estradiol es la reproducción del tejido del tracto reproductivo. El epitelio del tracto de la hembra responde dramáticamente al estrógeno dependiendo del órgano específico dentro del tracto. En la vagina la mucosa aumenta en espesor en respuesta al estradiol. La etapa del ciclo estral en algunas especies (perro, gato, roedores) pueden ser diagnosticadas realizando un lavado vaginal utilizando un fluido de limpieza de ida y vuelta dentro de la vagina y luego removiendo una porción del fluido. Si se usa una solución isotónica para el lavado vaginal, células escamosas serán exfoliadas en la solución sin un daño significativo. Luego estas pueden ser manchadas y observadas con un microscopio. Las células de los roedores en estro están cornificadas como las de la piel. Las células cornificadas son irregulares en su forma y aparecen “con corteza” usando el microscopio. La presencia de estas células cornificadas refleja el aumento de la mucosa de la vagina durante el estro bajo la influencia del estradiol. En otras especies como la perra y la gata hojas de células escamosas indican estro. Cambios en la citología vaginal son especies únicas y su apariencia tiene varias interpretaciones clínicas. (Douglas, 2004).

El cuello uterino y la vagina craneal responden al estradiol produciendo moco. Este moco sirve para:

- 1) lubricar la vagina y el cuello del útero para la copulación;
- 2) expulsar fuera del tracto material como bacterias siguiendo con la copulación y
- 3) en la vaca, baja viscosidad de moco proporciona un “camino privilegiado” para que los espermatozoides atraviesen el cuello uterino y entren al útero.

El útero responde al estradiol por desarrollo proestral de las glándulas uterinas. La secreción de estradiol por los folículos dominantes provoca la iniciación del crecimiento glandular.

Uno de los efectos más importantes del estradiol en el tracto reproductivo de la hembra es el aumento del flujo sanguíneo (hiperemia) a todos los órganos. Este aumento de flujo sanguíneo facilita la secreción a lo largo de todo el tracto reproductivo incluyendo el útero y el oviducto. Para facilitar la actividad secretora, la hiperemia juega otros dos papeles importantes. Primero, permite la distribución de leucocitos en la región submucosa del tracto reproductivo fagocitada después de la copulación. Esta afluencia de leucocitos en el tejido y lumen del tracto reproductivo se refiere como leucocitosis. En la vagina de los roedores, los leucocitos que se mueven dentro del lumen permanecerán a lo largo del diestro y son una herramienta de diagnóstico para la etapa del ciclo. Una de

las características de diagnóstico del estro en la mayoría de las especies es la hinchazón (edema) de los genitales externos. La hinchazón de la vulva es provocada también por el elevado flujo sanguíneo que aumenta la presión capilar local y ocasiona que la linfa forme en los genitales externos (edema). En definitiva, este edema vulvar puede servir como un indicador de diagnóstico de estro. (Turner, Healey y Sheldon, 2012).

Los cambios en el líquido tisular contenido en el tracto reproductivo alteran su conductividad eléctrica (impedancia). La implantación de electrodos en el tracto reproductivo permite el monitoreo de este cambio de manera que se pueda predecir la etapa del ciclo en las vacas. Como el estradiol aumenta, la resistencia eléctrica (impedancia) disminuye dentro de la vulva.

El estradiol provoca el aumento de tono y motilidad de los músculos en todas las regiones del tracto reproductivo. Este incremento de tono y motilidad es responsable, al menos en parte, de la transportación de los espermatozoides.

El tono elevado (provocado por las contracciones del miometrio) del tracto reproductivo puede ser sentido cuando es palpado por el recto.

3.1.8.2. Estradiol Induce el Comportamiento Reproductivo

La elevada cantidad de estradiol acoplada con baja cantidad de progesterona induce profundos cambios de comportamiento de la hembra. Durante la fase folicular, la hembra se vuelve sexualmente receptiva y se da la copulación. Es importante reconocer que el periodo de estro es cercanamente asociado, pero precede la ovulación. El comportamiento de estro culmina con la hembra de pie para ser montada por el macho.

La Ovulación es el resultado de una serie de eventos que empieza con el aumento de LH.

El pico preovulatorio de LH es críticamente importante porque se pone en marcha una serie de eventos bioquímicos que conducen a la ovulación. La ovulación es un proceso complicado que implica el propósito de destrucción del tejido folicular. Los mismos eventos de la ovulación resultan del aumento de LH.

La Hiperemia (elevado flujo sanguíneo local) se cree que está controlado a un nivel tisular de histamina y prostaglandina E₂ (PGE₂). El fluido sanguíneo del ovario está demostrado que aumenta 7 veces después de la inyección de gonadotropina coriónica humana (hCG), una hormona LH. Además, hay un elevado flujo sanguíneo local de folículos dominantes. Acompañando esta hiperemia local, la teca interna se convierte en edematoso porque aumenta la

permeabilidad vascular provocada por la histamina. Esta condición edematosa causa una elevada presión hidrostática alrededor del folículo que puede facilitar su ruptura eventual. Para aumentar el flujo sanguíneo provocado por histamina y PGE₂, se cree que los folículos dominantes producen factores angiogénicos (sustancias que promueven el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos). Los factores angiogénicos son encontrados en el fluido folicular y esto implica que los folículos dominantes pueden controlar potencialmente su propio flujo sanguíneo. (Decourt, Robert, Lomet, Anger, Georgelin, Poissenot, Pellicer-Rubio, Aucagne y Beltramo, 2019).

El efecto neto del elevado flujo sanguíneo es asegurar que el folículo preovulatorio dominante sea previsto con ingredientes hormonales y metabólicos necesarios para su final maduración.

3.1.8.3. Folículo Dominante

Empieza a Secretar Progesterona Antes de la Ovulación. Siguiendo el aumento de LH, las células de la teca interna empiezan a producir progesterona en lugar de testosterona. Al inicio, esta transición implica solo una pequeña cantidad de progesterona que es producida localmente (al nivel folicular). Esta elevación local de progesterona es esencial para la ovulación porque la progesterona estimula la síntesis de una enzima llamada **colagenasa** por las células teca internas. La colagenasa provoca la ruptura de colágeno, un componente importante del tejido conjuntivo (conectivo). El tejido conjuntivo forma la túnica albugínea, la cubierta externa del ovario. Al mismo tiempo que la colagenasa está “dirigiendo” el colágeno de la túnica albugínea, el volumen del fluido folicular dentro del folículo aumenta. Por lo tanto, el agrandamiento folicular está estrechamente coordinado con la degradación enzimática de la túnica albugínea. Estos dos procesos de avance, el ápice del folículo, llamado el estigma empieza a empujar hacia afuera y a debilitar. Ejemplos de estas estructuras pueden ser observadas en el ovario del camello. (Decourt, Robert, Lomet, Anger, Georgelin, Poissenot, Pellicer-Rubio, Aucagne y Beltramo, 2019).

La Prostaglandina causa Contracciones Ováricas y Ayuda a la Remodelación Folicular. Después del aumento de LH, ambos prostaglandina E₂ y prostaglandina F_{2α} causan lisosomas dentro de las células granulosas a romper, liberando sus enzimas. Estas enzimas lisosomales causan más tejido conectivo deteriorando el ápice del folículo. Prostaglandina F_{2α} también provoca contracciones del mioide (músculo liso) del ovario. Por tanto, contracciones intermitentes pueden aumentar la presión local y forzar el estigma para sobresalir aún más dramáticamente de la superficie del ovario.

El rol de la prostaglandina E₂ es ayudar a la reconstrucción del folículo por sí mismo en el cuerpo lúteo después de la ovulación. El folículo recibe su dirección por esta reorganización de prostaglandina E₂. La prostaglandina E₂ activa un sustrato llamado plasminógeno. El plasminógeno es convertido a plasmina por el activador de plasminógeno (ya sea tejido, tPA o uroquinasa, uPA). La plasmina es la enzima activa que participa en la reconstrucción del tejido. No es único al ovario y es encontrado a lo largo del cuerpo. El plasminógeno ayuda a disolver el coagulo del cuerpo hemorrágico y ayuda en la “reconstrucción” del folículo dentro del cuerpo lúteo.

3.1.8.4. Algunas especies requieren la copulación antes que la ovulación pueda ocurrir

Entre los mamíferos hay dos tipos de ovulación. Estas son conocidas como ovulación espontánea y ovulación refleja (inducida). En la ovulación espontánea, ovulan con una frecuencia regular y no requieren de copulación; la ovulación es provocada totalmente en respuesta a cambios hormonales. Ejemplos de ovulación espontánea son la vaca, cerda, oveja, yegua y la mujer. (Merlot, Constanics, Resmond, Serviento, Renaudeau, Prunier y Tallet, 2019).

La ovulación refleja o inducida requiere estimulación de la vagina y/o cuello uterino para que suceda la ovulación. Ejemplos de ovulación refleja son la coneja, felinos, el hurón y el visón. Con la excepción del conejo, la ovulación inducida tiene un relativo tiempo largo de copulación (camellos, 1 hora) o copulan con intensa frecuencia (sobre 100 veces por estro en leones). Como los patrones de copulación aseguran la adecuada estimulación neural tomará lugar y ocurrirá la ovulación. (Souza, Cunha, Silva, Gümen, Ayres, Guenther y Wiltbank, 2009).

Pico preovulatorio LH

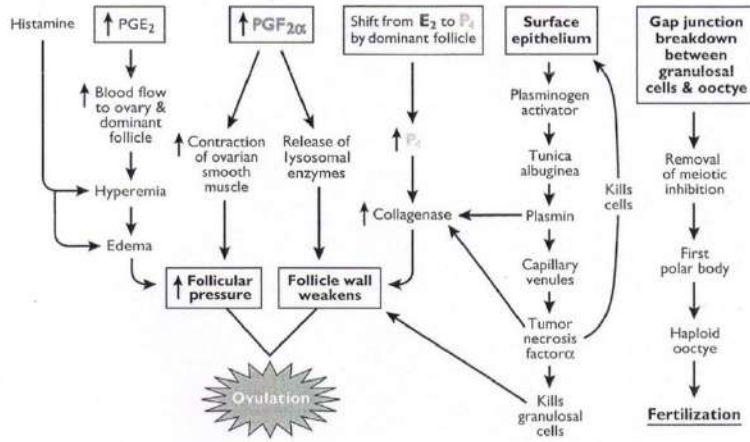


Ilustración 39. Eventos Ováricos Causados por el Pico Preovulatorio LH.
Fuente: Souza, Cunha, Silva, Gümen, Ayres, Guenther y Wiltbank, 2009.

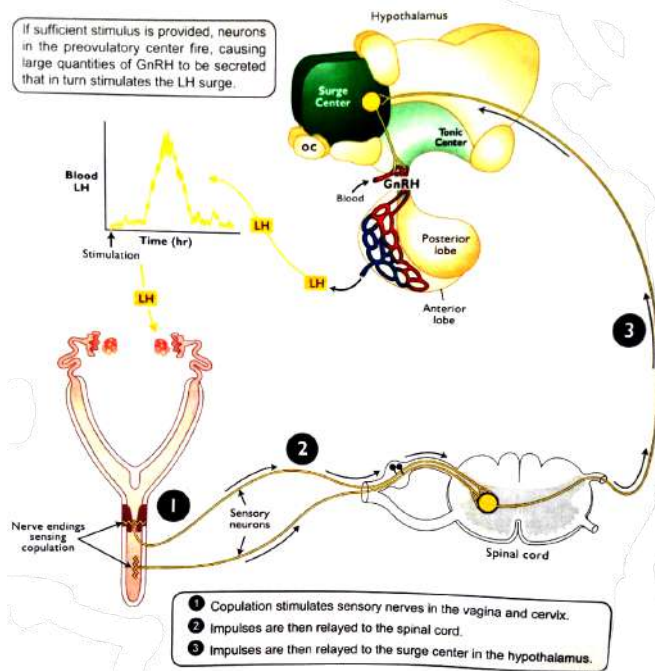


Ilustración 40. Vía para Inducir la Ovulación.
Fuente: Souza, Cunha, Silva, Gümen, Ayres, Guenther y Wiltbank, 2009.

3.1.8.5. Los Camélidos parecen ser ovuladores inducidos modificados

Las hembras que tienen ovulación refleja pueden ser inducidas artificialmente usando estimulación eléctrica o mecánica. La estimulación táctil asociada con la copulación es convertida en acción potencial que viaja a través de una vía de la vagina y/o cuello uterino a la medula espinal. Vías aferentes inervan el hipotálamo. La elevada frecuencia de acciones potenciales en los nervios sensoriales en la vagina y/o cuello uterino provocan el aumento de activación de neuronas hipotalámicas que luego resultan en un pico preovulatorio de GnRH. Esta liberación de GnRH sucesivamente ocasiona que la LH sea liberada, incitando la cascada de eventos dando lugar a la ovulación. En las gatas, una sola cópula inducirá la ovulación cerca del 50% del tiempo. Múltiples copulaciones un más alto aumento de LH que una sola cópula. (Souza, Cunha, Silva, Gümen, Ayres, Guenther y Wiltbank, 2009).

La ovulación refleja, particularmente el conejo, hace excelentes modelos experimentales, desde el tiempo relativo de ovulación al comienzo del tracto reproductivo la estimulación puede ser controlada. En el conejo el tiempo de ovulación es bastante preciso relativo a la estimulación. Por lo tanto, si uno tiene el deseo de recuperar embriones u ovocitos del tracto reproductivo, un más alto grado de precisión (relativo a la etapa de desarrollo del embrión temprano) puede ser alcanzado en la ovulación refleja que en la ovulación espontánea.

Algunos ovuladores espontáneos (vaca) aparentemente tienen algunas entradas de nervios residuales del tracto reproductivo que puede alterar el tiempo de aumento de LH. Por ejemplo, estudios han demostrado que cuando las terneras (pero no vacas) son inseminadas artificialmente y la inseminación es acompañada por masajes del clítoris, el aumento de LH cambia hacia el tiempo de estimulación del clítoris. Esta manipulación de LH por estimulación neural indica que el tiempo de ovulación puede ser alterado a algún grado de ovulación espontánea.

En los camélidos (camellos, alpacas y llamas) la presencia del plasma seminal en el tracto reproductivo de la hembra parece ser más importante para la ovulación inducida que la estimulación táctil (como los felinos). Parece que hay un "factor de ovulación inducida" presente en el plasma seminal que actúa a través de una vía hormonal. Este factor es GnRH porque cuando el plasma seminal de los camellos (Bactriano) fue inyectada en los conejos un aumento de LH seguido. Una respuesta similar (aumento LH) en los camellos fue observado cuando el plasma seminal fue depositado en el musculo esquelético, vagina, cuello uterino o útero. El plasma seminal parece ser importante como un inductor de

ovulación en estas especies. Sin embargo, la característica bioquímica del material dentro del plasma seminal no ha sido reportada. (Merlot, Quesnel y Prunier, 2013).

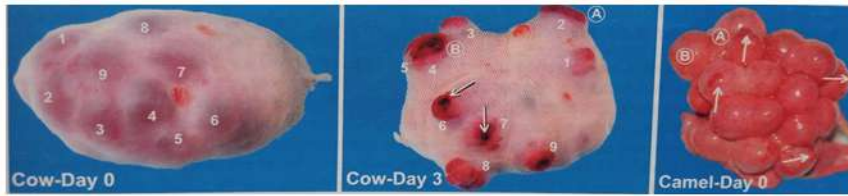
3.1.9. La Foliculogénesis y la Ovulación

Puede ser inducida artificialmente usando varias hormonas

Entendiendo los requerimientos básicos hormonales para la dinámica folicular y la ovulación tiene habilitado la manipulación del tiempo de ovulación por gestión y propósitos a conveniencia. Dos enfoques principales han sido desarrollados. Estos son hormonalmente inducidos a la ovulación (generalmente acoplados con estro inducido) y **superovulación**. La ovulación hormonalmente inducida requiere luteólisis prematura. La luteólisis prematura puede ser realizada usando la administración de exógena prostaglandina $F_{2\alpha}$, esta causa luteólisis y por lo tanto ocasiona la disminución de progesterona en la sangre. Esto permite la liberación endógena de GnRH, por lo tanto, estimula la liberación de FSH y LH del lóbulo anterior de la pituitaria. (Middleton, Patterson, Gardner, Schmutz y Ashton, 2002).

La superovulación es debido a un alto número anormal de folículos que son seleccionados seguido por la ovulación. Esto requiere la administración de exógena gonadotropina que causa un alto número anormal de folículos para que sean seleccionados. Las hembras superovuladas ovulan anormalmente altos números de éste. Los métodos de superovulación usualmente incluyen inyecciones de gonadotropina coriónica equina (eCG) o FSH seguido por la administración de LH, GNRH o gonadotropina coriónica humana (hCG) varios días después para inducir la ovulación. El principio de superovulación implica proporcionar a la hembra un nivel más alto de lo normal de FSH de modo que un mayor número de folículos son reclutados y seleccionados. Dosificaciones de exógena gonadotropina se requiere para inducir la superovulación variar ambos entre y dentro de las especies. (Middleton, Patterson, Gardner, Schmutz y Ashton, 2002).

La maduración de ovocitos no es limitada a la fase folicular., pero ocurre a lo largo del tiempo de vida del concepto de la hembra. La maduración d los ovocitos ocurre en cuatro fases empezando durante el desarrollo embrionario de la hembra y continuando a lo largo del tiempo de vida de su reproducción.



Este ovario de vaca fue hiperestimulado con gonadotropinas. Ovariectomía fue realizada en el día de estro. Hay 9 folículos preovulatorios visibles (todos numerados)

Este ovario de vaca superovulado tiene 9 cuerpos hemorrágicos (todos numerados) indicando sitios individuales de ovulación. La ovariectomía fue realizada 3 días después del estro. Nótese los puntos de la ruptura folicular y los coágulos de sangre en el ápice (flechas). Dos cuerpos hemorrágicos (A y B) y más largos que los otros por los folículos ovulados más temprano.

Este ovario superovulado de camello fue exteriorizado a través de una incisión en la fosa lumbar. El camello estuvo en estro. Hay 13 folículos que se acercan a la ovulación. Cuatro folículos recientemente ovulados como se ve los pequeños puntos de ruptura (flechas) en el ápice del folículo. Nótese el adelgazamiento del ápice de los folículos A y B. estos están muy cerca a la ovulación.

Ilustración 41. Ovarios Superestimulados.

Fuente: Middleton, Patterson, Gardner, Schmutz y Ashton, 2002.

Las divisiones mitóticas ocurren prenatalmente y asegura que la hembra nace con un completo suministro de células germinales que proporcionara una futura reserva folicular. Adicionalmente la actividad mitótica no tiene lugar postnatalmente excepto por unos pocos días postnatales en el conejo. La última división mitótica de la oogonia al principal ovocito constituye un paso importante porque el ovocito principal entra a la profase meiótica. La profase meiótica es detenida y el núcleo del ovocito se convierte en inactivo y permanecerá estimulado por gonadotropinas después de la pubertad. El ovocito permanecerá detenido por un prolongado periodo de tiempo de la vida fetal tardía a través del nacimiento y la pubertad. Los ovocitos permanecen en el periodo de detención hasta que la ovulación ocurra o después en algunas especies. El propósito de esta detención nuclear es para inactivar el ADN en los gametos femeninos de manera que no pueda ser vulnerable a un posible insulto durante el tiempo de vida de la hembra. Los insultos o daño del ADN de los gametos femeninos pueden comprometer la reproducción porque la muerte de los embriones puede ocurrir probablemente después de la fertilización. (Monteiro, Tao, Thompson y Dahl, 2014).

3.1.9.1. Crecimiento de los Ovocitos

Implica la formación de un largo citoplasma y la zona pelúcida. La hembra neonatal entra a un periodo durante el cual el cuerpo en crecimiento aumenta,

pero la gónada permanece relativamente inactiva. Durante este periodo de crecimiento, sin embargo, algunos de los principales ovocitos empiezan a acumular altos volúmenes de citoplasma y desarrolla una banda traslúcida alrededor de este citoplasma conocido como zona pelúcida que es formado durante la etapa secundaria del folículo. Un importante desarrollo durante esta etapa de maduración es el establecimiento de uniones complejas entre las células foliculares vecinas y el ovocito que permite el acoplamiento iónico y eléctrico entre diferentes tipos de células. El contacto de estas células es importante para la comunicación entre el ovocito y las células granulosas adyacentes. Estas uniones son conocidas como uniones gap. Su presencia es especialmente importante después de la formación de la zona pelúcida porque serviría como una barrera que limite la difusión de materiales necesarios para el crecimiento del ovocito. Las uniones complejas entre las células granulosas y el ovocito ayudan a superar este problema de transporte. (Muñoz-Carrillo, Castro-García, Chávez-Rubalcaba, Martínez-Rodríguez y Hernández-Ruiz, 2018).

Se cree que el crecimiento del ovocito está mediado principalmente por las células granulosas del folículo. Ciertamente, los experimentos *in vitro* han demostrado que los ovocitos no pueden desarrollar a menos que las células foliculares y las uniones gap funcionales estén presentes. Las uniones gap entre las células granulosas y la membrana del plasma del ovocito permanece intacta hasta el tiempo de pico preovulatorio de LH. Durante la fase de crecimiento, el volumen del citoplasma del ovocito aumenta cerca de 50 veces. Probablemente, la habilidad del citoplasma del ovocito para desarrollarse está en una función de la capacidad de la célula para mantener el contacto funcional con la célula granulosa.

Antes se pensaba que la zona pelúcida fue formada exclusivamente por las células del folículo adyacente al ovocito. Ahora es evidente que el ovocito es principalmente responsable de la síntesis de la zona pelúcida. Los precursores para este material **mucopolisacárido** son sintetizados por el ovocito y luego transferidos fuera del ovocito para formar la capa gruesa y traslúcida que rodea el citoplasma. Al tiempo de formación del antro en el folículo, el ovocito tiene alcanzado completamente su tamaño citoplasmático y estos ovocitos probablemente tienen un potencial para someter a la maduración nuclear previsto que no ha iniciado atresia.

3.1.9.2. La maduración final y resumen de la Meiosis

Ocurre cerca del tiempo de ovulación. Una vez que el folículo entra en la fase de dominio, el ovocito se convierte a punto de reanudar la meiosis cuando se da el pico preovulatorio de LH. Poco después del aumento de LH, las uniones gap

se deterioran entre las células granulosas y el ovocito. Este deterioro precede la reanudación meiótica y se cree que esta desorganización de comunicación entre las células granulosas y el citoplasma del ovocito pueden eliminar la inhibición sobre la meiosis. El tiempo de deterioro de las uniones gap varía entre las especies. Por lo tanto, la reanudación de la meiosis no puede ser explicada totalmente por la ruptura de estas uniones celulares. (Muñoz-Carrillo, Castro-García, Chávez-Rubalcaba, Martínez-Rodríguez y Hernández-Ruiz, 2018).

La detención nuclear debe ser interrumpida para permitir la maduración final del ovocito. La descarga preovulatoria de gonadotropinas es necesaria para liberar el ovocito de inhibición, probablemente prevista por las células granulosas. El cíclico AMP (cAMP) previsto por las células granulosas es propuesto como el principal inhibidor de la reanudación meiótica. Cuando las proyecciones granulosas disocian el citoplasma del ovocito, cAMP ya no está disponible para inhibir el ovocito. Otra sustancia llamada ovocito meiótico inhibidor (OMI) ha sido implicado en el control de la reanudación de la meiosis. Sin embargo, esta sustancia no ha sido purificada y su rol exacto permanece incierto. Una vez que estos inhibidores han sido eliminados, el ovocito es libre para proceder con la primera división meiótica. Por ejemplo, en la oveja, cerdo, ratón y hámster la relación entre las células del folículo y el ovocito es el factor principal controlando la reanudación de la meiosis. Es claro que este evento toma lugar en el folículo dominante justo antes de la ovulación en la mayoría de los mamíferos. En el perro y el zorro, la ovulación ocurre antes de reanudar la meiosis. (Muñoz-Carrillo, Castro-García, Chávez-Rubalcaba, Martínez-Rodríguez y Hernández-Ruiz, 2018).

La reanudación de meiosis es compleja y puede ser descrita usando una serie de criterios. En el folículo dominante, el núcleo del ovocito empieza a migrar hacia la periferia y aplanar contra la membrana plasmática del ovocito. La migración periférica del núcleo constituye un temprano signo morfológico de la iniciación de la maduración final del ovocito. Esta migración toma lugar después del pico preovulatorio de LH en roedores y carnívoros. En rumiantes el núcleo convierte en polimórfico con muchos pliegues. Esta lobulación es seguida por una disociación de la membrana nuclear. El cromosoma bivalente luego se alinea y las cromátidas luego son separadas por un sistema microtúbulo que tira el cromosoma aparte, formando el primer cuerpo polar. Esta división meiótica generalmente ocurre ligeramente antes de la ovulación. Después de la fertilización, la segunda división meiótica ocurrirá, produciendo el segundo cuerpo polar. En algunos casos, el primer cuerpo polar se dividirá, produciendo dos cuerpos polares "hijas" adicionales. En este caso tres cuerpos polares pueden ser observados. (Muñoz-Carrillo, Castro-García, Chávez-Rubalcaba, Martínez-Rodríguez y Hernández-Ruiz, 2018).

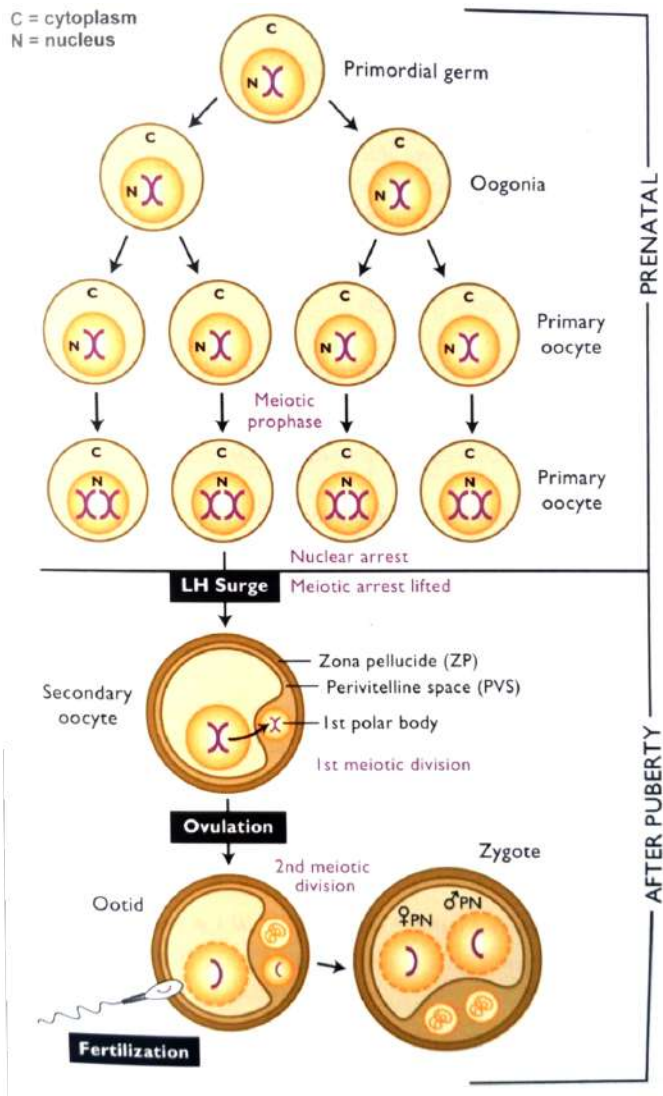


Ilustración 42. Pasos Principales de Ovogénesis.

Fuente: Muñoz-Carrillo, Castro-García, Chávez-Rubalcaba, Martínez-Rodríguez y Hernández-Ruiz, 2018.

3.2. ENDOCRINOLOGIA DEL MACHO Y ESPERMATOGENESIS

En el macho adulto, GnRH, LH y la testosterona son secretados en pulsos que ocurren cada varias horas. Los folículos estimulan las hormonas que son

liberadas en pulsos más pequeños de larga duración. Los espermatozoides son producidos por los testículos por un proceso llamado espermatogénesis que requiere de 5 a 9 semanas, dependiendo de cada especie. El número de espermatozoides producidos cada día es independiente del número eyaculado. La espermatogénesis es un proceso que involucra divisiones mitóticas y meióticas y concluye después la diferenciación de espermátidas esféricas en espermatozoides altamente especializados. Los espermatozoides son liberados continuamente del epitelio seminífero en los machos post - pubertos. (Tuchscherer, Kanitz, Otten y Tuchscherer, 2002).

3.2.1. El control y regulación endocrina es diferente que la hembra

Antes que los espermatozoides puedan ser producidos, ciertos requerimientos endocrinos deben ser conocidos. Estos son: 1) adecuada secreción de GnRH del hipotálamo; 2) la secreción de FSH y LH del lóbulo anterior de la pituitaria y 3) secreción de esteroides gonadales (testosterona y estradiol). El hipotálamo en el macho no desarrolla un centro de aumento. Esta descarga de GnRH del hipotálamo en el macho ocurre con frecuencia, episodios intermitentes que ocurren a lo largo del día y la noche. Estas ráfagas de corta duración de GnRH duran solo pocos minutos y causan descargas de LH que siguen casi inmediatamente después del episodio de GnRH. Los episodios de LH duran de 10 a 20 minutos y ocurren entre 4 a 8 veces cada 24 horas. Las concentraciones de FSH son más bajas, pero los pulsos son de mayor duración que LH por la constante secreción de inhibina por el testículo y la vida media de FSH. (Clarke y Cummins, 1985).

Las hormonas luteinizantes actúan en las células Leydig dentro de los testículos. Estas células, nombradas después por el anatomista alemán Franz von Leydig, son análogas a las células de teca interna de los folículos antrales en el ovario. Estas membranas unidas contienen receptores de LH. Cuando la LH se une a sus receptores, las células Leydig sintetizan la progesterona, la mayoría de las cuales se convierten en testosterona. La LH elevada en la sangre por cerca de 30 a 75 minutos. Las células Leydig sintetizan y secretan testosterona en menos de 30 minutos después del comienzo de un episodio de LH. La respuesta (secreción de testosterona) de las células Leydig es corta y la secreción es pulsátil, un periodo de duración de 20 a cerca de 60 minutos.

La descarga pulsátil de LH es importante para la normal función testicular. La secreción pulsátil natural de LH previene la concentración sostenida de LH a la que las células Leydig convierten en refractarias (no responde o no cede al

tratamiento). Una condición refractaria se cree que es causada por la reducción en el número de receptores de LH en las células Leydig. Como un resultado de bajo número de receptores, reducida secreción de testosterona por las células Leydig. Las secreciones pulsátiles de LH optimizan los números receptores de LH y secreción de testosterona por las células Leydig. (Clarke y Cummins, 1985).

Normalmente, las concentraciones intratesticulares de testosterona son 100-500 veces más altas que las de sangre sistémica. Altas concentraciones de testosterona son requeridas para una normal espermatogénesis. Cuando la testosterona de los testículos se mezcla con la sangre periférica, es diluida más de 500 veces. Esto es importante porque mantiene concentraciones sistémicas muy por debajo de lo que podría causar baja regulación del sistema de retroalimentación de GnRH/LH. Por ejemplo, si los pulsos de LH fueron largos (horas), las células Leydig podrían secretar por horas en lugar de minutos. Esto podría resultar probable en una sobrecarga metabólica para el despacho de testosterona y podría ejercer una sostenible retroalimentación negativa en las neuronas GnRH en el hipotálamo. El efecto neto podría ser significativamente reducir la secreción de LH, seguido de una severa reducción de secreción de testosterona. (Webel, Finck, Baker y Johnson, 1997).

El rol de la naturaleza pulsátil de testosterona no está completamente entendido. Es sin embargo que una alta concentración sistémica crónica de testosterona elimina la retroalimentación negativa en la FSH. La función de las células de Sertoli es dependiente de FSH. Por lo tanto, su función es comprometida cuando FSH es reducida. La reducción periódica de testosterona elimina la retroalimentación negativa en FSH. Además, la secreción de testosterona por las células Leydig, los testículos también secretan estradiol y otros estrógenos. El semental y el jabalí secretan altas cantidades de estrógenos (ambos libres y en forma conjugada). De hecho, los estrógenos urinarios en el macho son significativamente más altos que los estrógenos urinarios en las yeguas y cerdas preñadas. Estas altas concentraciones de estradiol parecen ser de poca importancia, desde que son secretadas como moléculas con baja actividad fisiológica.

3.2.2. Espermatogénesis en el proceso de producción de espermatozoides

La espermatogénesis se lleva a cabo en su totalidad dentro de los túbulos seminíferos y consiste en todas las divisiones de células y cambios morfológicos que ocurren al desarrollar las células germinales.

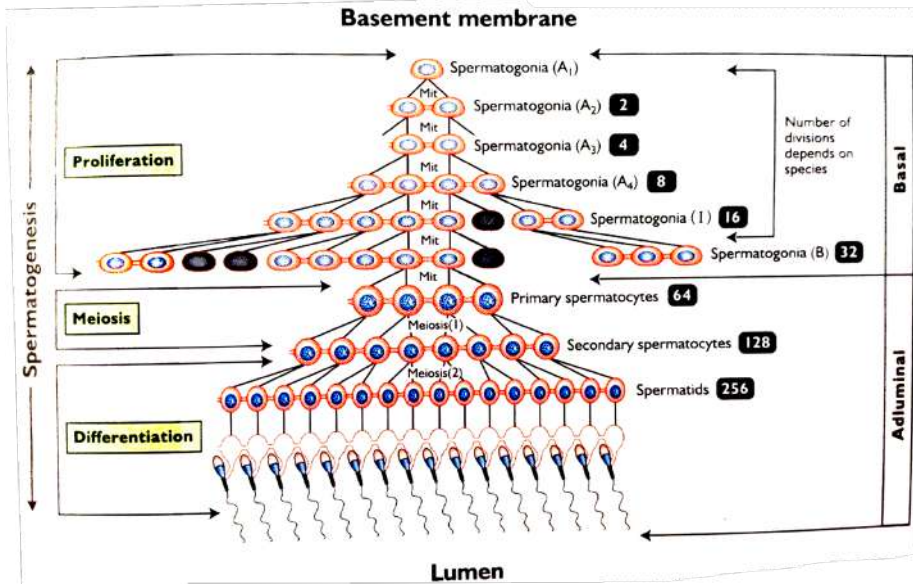
El proceso de espermatogénesis puede ser subdividido en tres fases. La primera fase, designada como la fase de proliferación, consiste en todas las divisiones mitóticas de la espermatogonia. Varias generaciones de A-espermatogonia somete a divisiones mitóticas, generando un gran número de B-espermatogonia. Una parte importante de la fase de proliferación es la renovación de las células madre. La pérdida de puentes intercelulares permite una cierta espermatogonia para revertir las células madre (células madre espermatogonias) proporcionando la renovación continua de estas células madre de la cual la nueva espermatogonia puede desarrollar. (Carmeliet, Eelen y Kalucka, 2017).

La fase meiótica empieza con espermatocitos primarios. Durante la meiosis I, la diversidad genética es garantizada por la replicación de ADN y cruza durante la producción de los espermatocitos secundarios. Desde una perspectiva genética dos espermatozoides no son idénticos. La conclusión de la fase meiótica (la segunda división meiótica) producen espermátidas haploides (IN).

La tercera o fase final de espermatogénesis es la fase de diferenciación. No más divisiones celulares se llevan a cabo durante esta fase. La fase de diferenciación ha sido comúnmente referida como “espermatogénesis” en la literatura fisiológica reproductiva. Durante la fase de diferenciación, una espermátida esférica indiferenciada sufre una notable transformación que resulta en la producción una totalmente diferenciada, altamente especializada de espermatozoides que contienen una cabeza (material nuclear), un flagelo que contiene una pieza intermedia (con una hélice mitocondrial) y una pieza principal. (Carmeliet, Eelen y Kalucka, 2017).

Las células germinales más inmaduras (espermatogonia) son localizados en la periferia de un túbulo seminífero cerca de la membrana basal. Como estas células germinales se proliferan, éstas se mueven hacia el lumen. Las células germinales en desarrollo son conectadas por puentes intercelulares. Grupos de espermatogonia, espermatocitos o espermátidas son conectados por puentes intercelulares, de modo que el citoplasma de un entero cohorte (grupos de células del mismo tipo) es interconectado. El número exacto de células germinales que son interconectadas es desconocido, pero podría acercarse a 50. El significado de estos puentes intercelulares no es completamente entendido. Sin embargo, indudablemente estos proveen una comunicación entre células que contribuyen a la sincronización del desarrollo de una cohorte. (Irwing, Fraley, Smith y Acohido, 2004).

Espermatogonia ($A_1 - A_4$, I y B) sufre una serie de divisiones mitóticas (Mit) y la última división mitótica da lugar a espermatocitos primarios que entran en meiosis. Esta serie de divisiones mitóticas permite que continúe la proliferación de espermatogonia y el reemplazo de la espermatogonia A_1 .



Después de la meiosis, las espermátidas esféricas haploide se diferencian entre espermatozoides. La meiosis y la diferenciación toman lugar en el compartimento adluminal. Note que cada generación de células está adjunta a los puentes intercelulares citoplasmáticos. Por lo tanto, cada generación se divide sincrónicamente en cohortes. Algunas células (negras) se degeneran durante el proceso. Los números indican el número teórico de células que se degeneran en cada división.

Ilustración 43. Secuencia de Espermatogénesis en Mamíferos.
Fuente: Irwing, Fraley, Smith y Acohido, 2004).

3.2.3. Espermatogonia

La proliferación genera espermatogonia que se convierte en tipos de células más avanzadas. Las células más primitivas encontradas en los epitelios seminíferos son las espermatogonias, estas células especializadas diploides (contenido cromosomal $2N$) son localizadas en el compartimento basal de los epitelios seminíferos. La espermatogonia sufre varias divisiones mitóticas con la última división resulta los espermatocitos primarios como podemos apreciar en el gráfico anterior. Hay tres tipos de espermatogonia: A-espermatogonia, I-espermatogonia (intermedio) y B-espermatogonia. A-espermatogonia sufre varias divisiones mitóticas en las cuales progresan mitóticamente de A_1 a A_4 . Una piscina de células madre también se mantiene de modo que el proceso puede

continuar indefinidamente. Las células madre se dividen mitóticamente para proporcionar una continua fuente de A-espermatogonia permitiendo la espermatogénesis que continua sin interrupción por años. El mecanismo de renovación de las células madre no es entendido. (Gottsch, Cunningham, Smith, Popa, Acohido, Crowley, Seminara, Clifton y Steiner, 2004).

3.2.3.1. Divisiones Meióticas

Producen espermátidas haploides. Durante la espermatogénesis el número de cromosomas en el gameto es reducido al estado haploide. Esto va acompañado de meiosis. Las divisiones mitóticas de B-espermatogonia resultan en la formación de espermaticitos primarios. Estos espermaticitos primarios inmediatamente entran en la primera profase meiótica. Como puede recordar, la profase meiótica consiste de cinco etapas: preleptoteno, leptoteno, cigoteno, paquiteno y diploteno. Cada una de estas etapas representa un paso diferente en el progreso de la síntesis y replicación del ADN. Los espermaticitos primarios deben progresar a través de estas cinco etapas antes que la primera división meiótica pueda ocurrir. El evento importante de la fase preleptoteno es completar la replicación del ADN formando tétradas sin separación. Estas tétradas luego se fusionan en puntos aleatorios conocidos como quiasmas y **cruzan** material de ADN que luego toma lugar. El término “cruzar” se refiere a segmentos de un cromosoma que cruza a un cromosoma homólogo donde las cromátidas se separan. El cruzar resulta de una mezcla aleatoria de diferentes segmentos de cada cromosoma. Por lo tanto, la profase de la primera división meiótica la heterogeneidad genética y cada espermaticito secundario y subsecuentemente cada espermátida será genéticamente única. La profase de la primera división meiótica es un proceso relativamente largo. De hecho, la duración de vida del espermaticito primario es el más largo de todos los tipos de células germinales encontrado en los epitelios seminíferos. Por ejemplo, en el toro el tiempo de vida del espermaticito primario es de 18 a 19 días. La duración total de la espermatogénesis en los toros es de 61 días. Por lo tanto, la profase de la primera división meiótica (espermaticito primario) es cerca del 30% del tiempo requerido para todo el proceso espermatogénico. (Shahab, Mastronardi, Seminara, Crowley, Ojeda y Plant, 2005).

El espermaticito secundario resulta de la primera división meiótica de un espermaticito primario. Éste existe por solo 1.1 a 1.7 días dependiendo de cada especie. El espermaticito secundario rápidamente sufre la segunda división meiótica, resultando espermátidas esféricas haploides.

El rol de un espermatozoide es entregar el material genético del macho a un ovocito durante la fertilización. Para formar células que son capaces de

fertilización, espermátidas esféricas sufren una serie de cambios en los cuales el núcleo se vuelve altamente condensado, el acrosoma es formado y la célula se convierte potencialmente móvil. La habilidad de nadar (movilidad) requiere del desarrollo de un flagelo y un “motor” metabólico conocido como hélice mitocondrial. (Shahab, Mastronardi, Seminara, Crowley, Ojeda y Plant, 2005).

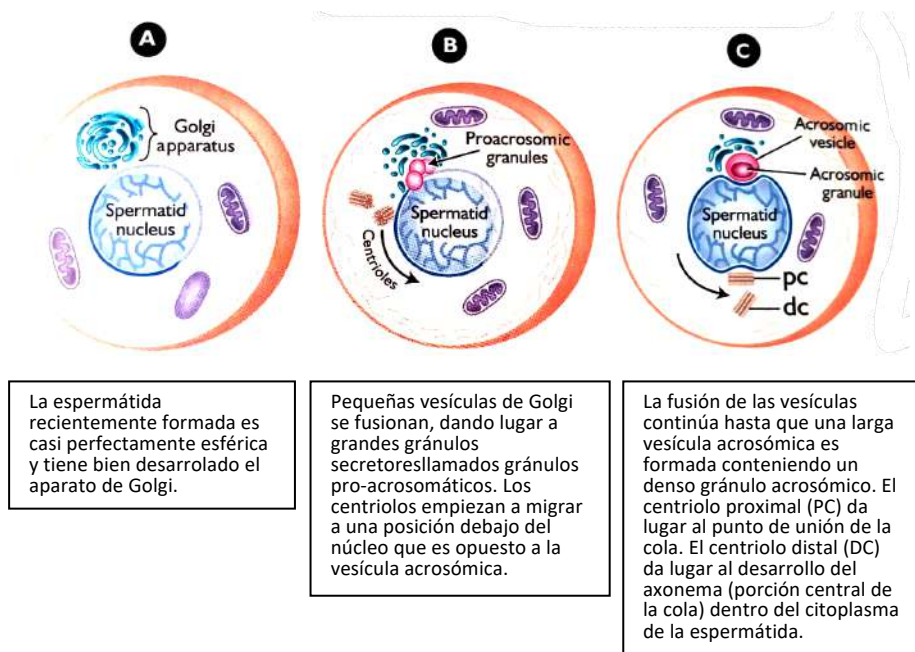


Ilustración 44. La Fase de Golgi de Diferenciación Espermatídica.
Fuente: Shahab, Mastronardi, Seminara, Crowley, Ojeda y Plant, 2005.

La fase de Golgi: es caracterizada por los primeros pasos en el desarrollo del acrosoma. La espermátida recientemente formada contiene un largo, altamente aparato de Golgi desarrollado localizado cerca del núcleo que consiste en muchas vesículas pequeñas. El aparato de Golgi no es único a la espermátida, sino el sistema de “embalaje” intracelular en todas las células secretoras. En una espermátida, el Golgi dará lugar a un importante organelo subcelular conocido como acrosoma. Primero, las vesículas proacrosómicas son formadas y éstas se fusionan, generando una larga vesícula que reside en un lado del núcleo. Esta vesícula es llamada la vesícula acrosómica y contiene un denso gránulo acrosómico. Pequeñas vesículas Golgi son continuamente sumadas a la vesícula grande aumentando su tamaño. (Lents, Heidorn, Barb y Ford, 2008).

Mientras que la vesícula acrosómica está empezando a formarse, los centriolos migran del citoplasma a la base del núcleo. El centriolo proximal dará

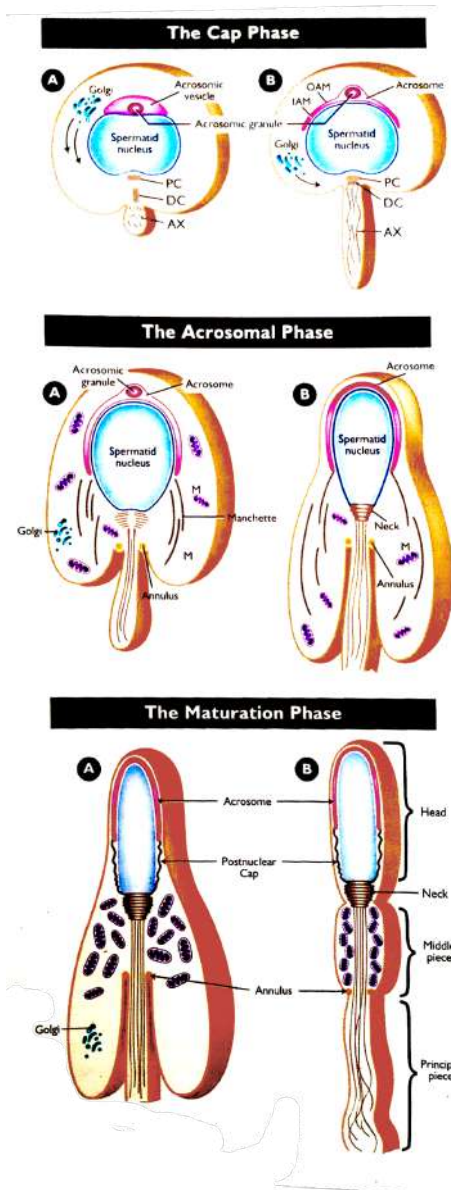
lugar a un aparato de implantación permite que el flagelo sea anclado al núcleo. El centriolo distal da lugar al desarrollo del axonema. El axonema es la porción central de un flagelo, en este caso la cola del esperma.

Durante la fase de capuchón el acrosoma forma una clara, fácilmente reconocido capuchón sobre la porción anterior del núcleo. El Golgi ahora tiene realizada su función por el embalaje del contenido acrosomal y membranas y aleja del núcleo hacia el fin del caudal de la espermátida y eventualmente desaparece. El flagelo primitivo (cola), formado del centriolo distal, empieza a proyectar de la espermátida hacia el lumen de los túbulos seminíferos.

Durante la fase acrosomal el acrosoma continúa propagándose hasta que cubra cerca de dos – tres del núcleo anterior. El núcleo empieza a alargarse. Un sistema único de microtúbulos conocido como el manchette se desarrolla cerca del área del núcleo posterior. Las porciones del manchette se adjuntan a la región del núcleo justo detrás del acrosoma. Algunos de los microtúbulos del manchette se convertirán en el capuchón postnuclear. (Lents, Heidorn, Barb y Ford, 2008).

Durante la fase acrosomal, las espermátidas se arraigan en las células Sertoli con sus colas sobresalientes hacia el lumen de los túbulos seminíferos.

Fases de El capuchón, acrosomal y Maduración de la Espermátida, Diferenciación



A
Golgi migra hacia la parte del caudal de la célula. El centriolo distal (DC) forma el axonema (AX) o flagelo que se proyecta fuera del núcleo hacia el lumen del túbulo seminífero.

B
La vesícula acrosómica se aplana y empieza a formar un capuchón distinto que consiste en una membrana acrosómica interna (IAM) y el contenido acrosomal (enzimas)

A
El núcleo de la espermátida empieza a alargarse el acrosoma eventualmente cubre la mayor parte del núcleo anterior. Manchette se forma en la región de la mitad del caudal del núcleo y se extiende hacia abajo del flagelo en desarrollo.

B
El cuello y los anillos son formados y después se convertirán en la coyuntura entre la mitad de la pieza y la pieza principal. Note que todos los componentes del desarrollo de la espermátida son completamente rodeados por una membrana plasmática.
M = Mitochondria

A y B
La mitocondria forma un montaje espiral alrededor del flagelo que define la pieza media. El capuchón postnuclear es formado de los microtúbulos del manchette. Los anillos forman la coyuntura entre la pieza media y la pieza principal.

Ilustración 45. Fases de El capuchón, acrosomal y Maduración de la Espermátida, Diferenciación. Fuente: Lents, Heidorn, Barb y Ford, 2008.

Durante la fase de maduración los microtúbulos del manchette direccionan la formación del capuchón postnuclear. La mitocondria migra y se agrupan

alrededor del flagelo en la región posterior del núcleo. Las mitocondrias son rápidamente montadas alrededor del flagelo de la base del núcleo a un tercio de la cola. Están montadas en forma espiral y forma la mitad de la pieza en un espermatozoide completamente diferenciado. La fibra exterior densa del flagelo y la vaina fibrosa son producidas y el montaje final se completa. Debe enfatizarse que, como en cualquier célula, el espermatozoide entero es cubierto con una membrana plasmática. La integridad de la membrana plasmática es requerida para la supervivencia y función del espermatozoide.

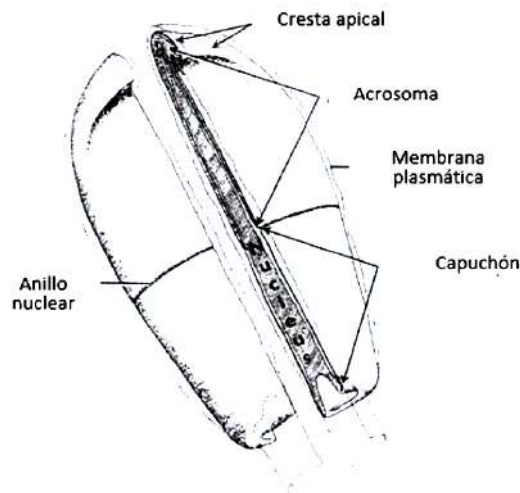


Ilustración 46. Cabeza del Espermatozoide Bovino.
Fuente: Lents, Heidorn, Barb y Ford, 2008.

Finalmente, la liberación del espermatozoide de las células Sertoli en el lumen de los túbulos seminíferos sucede. Esta liberación se refiere como una espermiación y es análoga a la ovulación en la hembra, excepto cuando la espermiación ocurre continuamente en los testículos.

La cabeza de un espermatozoide mamífero tiene una forma característica para cada especie. En los mamíferos domésticos el núcleo es ovalado y aplanado y está rodeado de una membrana nuclear. La cromatina es compacta y casi inerte porque es altamente queratinizada. Las proteínas de queratina (pelo, garras, cascos y plumas) tienen un alto grado de reticulación de disulfuro y es bastante insoluble. Durante la espermiogénesis, las histonas nucleares del núcleo del esperma haploide son reemplazadas por protaminas. Las protaminas son pequeñas, proteínas nucleares ricas en arginina y se cree que son esenciales para la condensación del ADN. Los grupos de protaminas forman enlaces de disulfuro. Estos enlaces son la base para la condensación nuclear que resulta en uno muy compacto, núcleo estable que forma la cabeza del esperma. En este punto en

espermiogénesis, la transcripción y traslación para porque la “maquinaria transcripcional” ya no puede acceder al ADN nuclear. La mayoría de la “maquinaria transcripcional” se ha dividido y perdido en el citoplasma residual de la espermatida. El ADN dentro de la cabeza del espermatozoide sigue siendo fundamentalmente inerte hasta el momento de la fecundación. Se cree que la naturaleza inerte del ADN es un mecanismo para prevenir daños del ADN entre la espermiación y la fertilización. En la fertilización, el proceso se invierte porque la reticulación de disulfuro dentro del núcleo del espermatozoide es reducido por el glutatión en el citoplasma del ovocito. Las protaminas son reemplazadas con histonas del citoplasma del ovocito resultando una descondensación nuclear y formación del pronúcleo del macho. Por lo tanto, el proceso de condensación nuclear, caracterizado por un alto grado de queratinización y estabilidad de ADN se invierte solo después que el espermatozoide entra en el citoplasma del ovocito. (Fagiani y Christofori, 2013).

Las dos terceras partes del núcleo anterior son cubiertas por el acrosoma. El acrosoma es una membrana unida a un lisosoma que contiene enzimas hidrolíticas. Estas enzimas, acrosina, hialuronidasa, zona lisina, esterasa y ácido hidrolasa, son requeridas para la penetración celular y la zona pelúcida del ovocito ovulado. Durante la fertilización el acrosoma se somete a una ordenada, altamente especializada exocitosis, conocida como la reacción acrosómica, que permite la liberación de enzimas que se envasan en él para digerir o penetrar la zona pelúcida. La morfología acrosomal varía entre especies, pero en el jabalí, carnero, toro y semental el acrosoma es similar. El componente de la membrana posterior al acrosoma es el capuchón postnuclear. (Fagiani y Christofori, 2013).

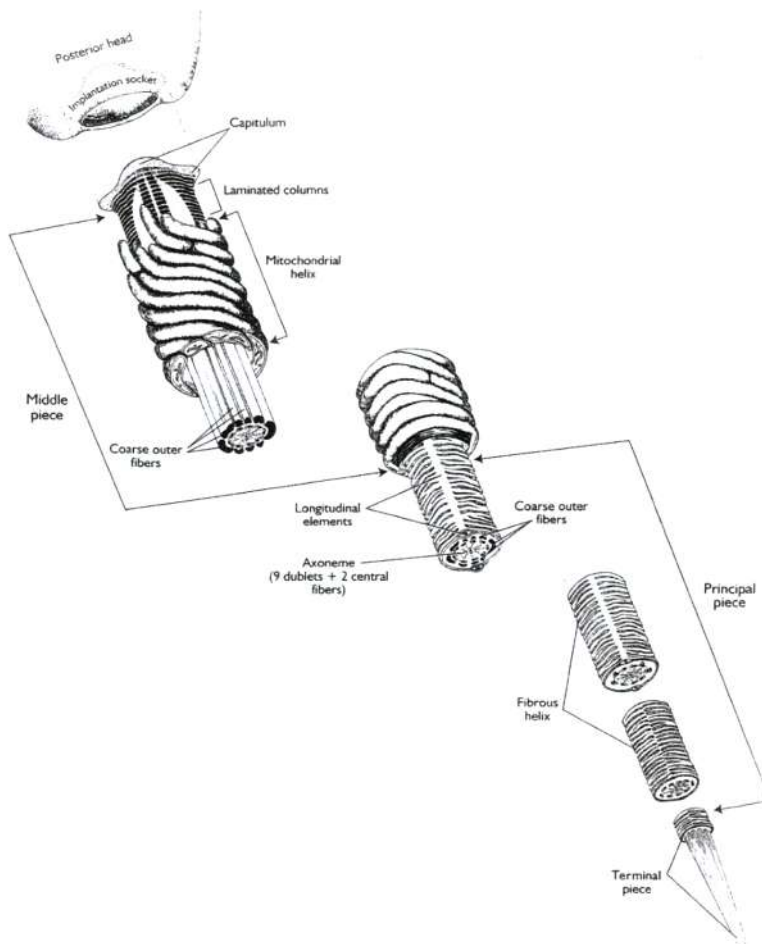


Ilustración 47. Cola del Espermatozoide Bovino.
Fuente: Fagiani y Christofori, 2013.

La cola está compuesta del Capítulum, la pieza media, la pieza principal y la pieza terminal. El Capítulum encaja en la toma de implantación, una depresión en el núcleo posterior. La porción anterior de la cola consiste en columnas laminadas que dan flexibilidad a la región del cuello donde se convierte en móvil, de modo que la cola puede moverse lateralmente de un lado a otro durante el latido flagelar. El componente del Axonema de la cola se origina del centriolo distal y se compone de 9 pares de microtúbulos que son organizados radialmente alrededor de dos filamentos centrales. Circundando este 9+9+2 disposición de microtúbulos son 9 fibras gruesas que son únicas al flagelo del espermatozoide. (Potente, Gerhardt y Carmeliet, 2011).

La vaina mitocondrial es organizada en un patrón helicoidal alrededor de la fibra gruesa externa en la cola y contribuye a la pieza media. Los anillos demarcan la coyuntura entre la pieza media y la pieza principal. La pieza principal constituye la mayor parte de la cola y continua casi al final del flagelo, donde solo los microtúbulos terminales en la pieza terminal. Los Espermatozoides son Liberados Continuamente en el Lumen de los Túbulos Seminíferos.

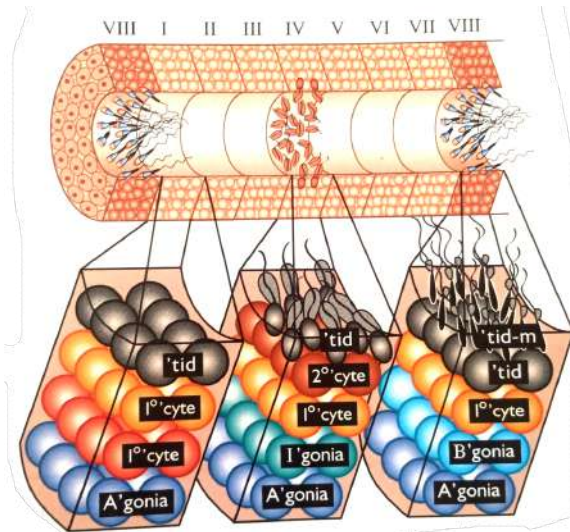
Una de las mayores diferencias entre el gameto de producción en la hembra y el macho es que el suministro del gameto de la hembra es completamente producido antes de su nacimiento. Después de la pubertad, ella empieza a producir ovocitos que sufrirán meiosis y ovularán cada 3-4 semanas. Por lo tanto, la maduración, meiosis y la liberación de gametos femeninos son pulsátil. El macho produce gametos continua y uniformemente a lo largo del tiempo de vida reproductiva. Una excepción de esto es que los criadores de temporada solo producen espermatozoides durante la época reproductiva. Entendiendo los mecanismos responsables de la producción continua de espermatozoides por los epitelios seminíferos representan un gran desafío para los estudiantes de fisiología reproductiva. (Potente, Gerhardt y Carmeliet, 2011).

La importancia de este entendimiento va más allá de lo académico. Desde una perspectiva clínica, la evaluación del número de espermatozoides en la eyaculación no siempre reflejará con precisión una normal o anormal espermatogénesis. Por lo tanto, el destino de los machos que han sido evaluados es a menudo plagado de errores y por ende se toman malas decisiones. Uno necesita entender que hay 2 a 4 semanas de retraso antes que los efectos de los eventos destructivos (calor por estrés, viaje, fiebre, exposición a ciertas toxinas) puedan ser observados al monitorear cambios en la eyaculación de espermatozoides. Además, se requiere de 6 a 12 semanas antes que la restauración de una espermatogénesis normal pueda ser realizada después de estos eventos. Interpretaciones clínicas de características de eyaculación requiere conocimiento específico del tiempo de espermatogénesis en las especies que han sido evaluadas. La espermatogénesis estacional requiere de un epitelio germinal “encendido” y “apagado” como una función de influencia ambiental. Más y más énfasis está siendo enfocado en el ahorro y gestión de las especies en peligro de extinción. Para que este esfuerzo pueda tener éxito, el tiempo de la espermatogénesis y producción potencial de espermatozoides debe entenderse de manera que los gametos masculinos suficientes estén disponibles para la manipulación reproductiva (inseminación artificial, fertilización in vitro, etc.). Debemos aprender temporalmente como “apagar” y después “encender” la espermatogénesis sin alterar el comportamiento del macho. Nuestra habilidad

para manipular la producción de gametos masculinos jugará un papel importante en la habilidad para manipular la reproducción en el futuro. (Potente, Gerhardt y Carmeliet, 2011).

El ciclo del epitelio seminífero es la progresión a través de una serie completa de asociaciones celulares (etapas) en un lugar a lo largo de un túbulo seminífero. El tiempo requerido para esta progresión es la duración del ciclo del epitelio seminífero y es único en cada especie.

Dentro de cualquier sección transversal microscópica de un túbulo seminífero, uno puede observar cuatro o cinco "capas" concéntricas de células germinales. Las células en cada capa comprenden una generación. Una generación es una cohorte de células que se desarrollan como un grupo sincrónico. Cada generación de células (cada capa concéntrica) tiene una apariencia y función similares. Secciones transversales a lo largo de la longitud de un túbulo seminífero tendrá una apariencia diferente, pero toda la sección transversal en una ubicación dada usualmente parecerá similar. P



En cualquier sección transversal ubicada a lo largo del túbulo seminífero, uno puede observar diferentes etapas del ciclo del epitelio seminífero. En este ejemplo, podemos ver etapas (I, IV y VIII)

- 'gonia = espermatogonia
- 1° cyte = espermatocito primario
- 2° cyte = espermatocito secundario
- 'Tid = espermátida inmadura
- 'Tid-m = espermátida madura

ETAPA I

La etapa I del túbulo consiste de 1 generación de A-espermatogonia, 2 generaciones de espermatocitos primarios (1° cyte) y 1 generación de espermátidas inmaduras ('Tid).

ETAPA IV

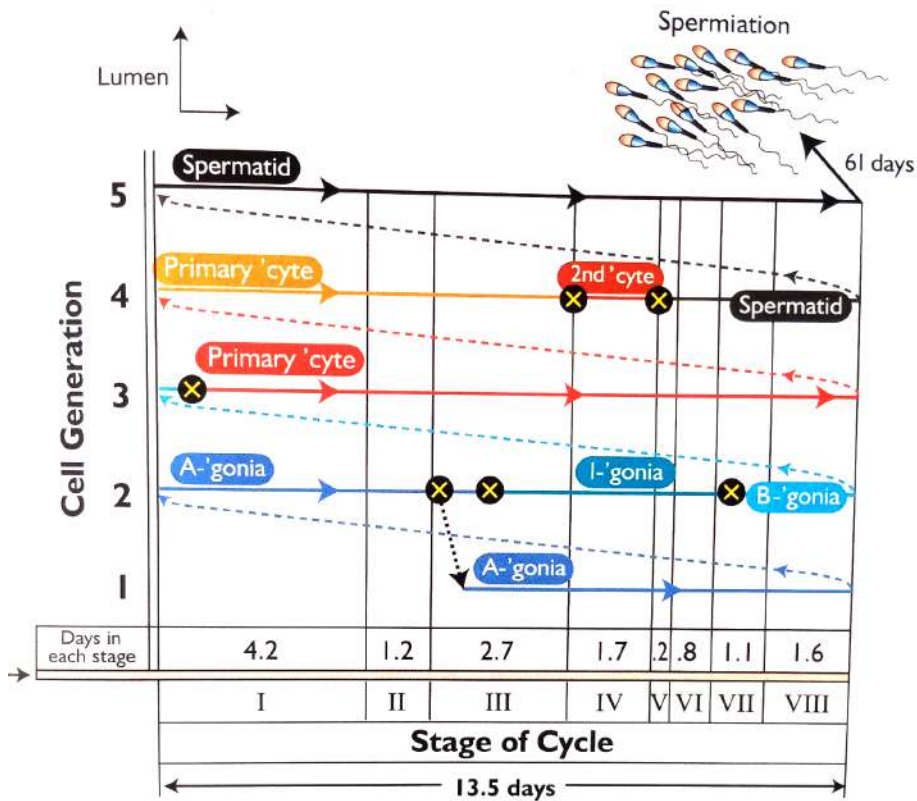
La etapa IV del túbulo consiste de 2 generaciones de espermatogonia (A+B), 1 generación de espermatocitos primarios (1° cyte), 1 generación de espermatocitos secundarios (2° cyte) y 1 generación de espermátidas inmaduras ('Tid).

ETAPA VIII

La etapa VIII del túbulo consiste de 2 generaciones de espermatogonia (A+B), 1 generación de espermatocitos primarios (1° cyte) y 1 generación de espermátidas ('Tid). La joven generación de espermátidas ('Tid) se ha formado solo unos días antes y son bastante inmaduras. La segunda generación de espermátidas es madura ('Tid-m) y están cerca de ser liberadas en el lumen.

Ilustración 48. Asociaciones de Desarrollo de Células Germinales que Representan Varias Etapas del Ciclo del Epitelio Seminífero.

Fuente: Potente, Gerhardt y Carmeliet, 2011.



- **Eje Horizontal.** Etapa del ciclo y días que han pasado en cada etapa.
- **Eje Vertical.** Generación celular en cada etapa i.e. tipo de célula visto desde el nivel basal al nivel luminal dentro de una sección transversal de un túbulo seminífero.
- **Línea horizontal.** Vía de desarrollo de espermatogonia a espermatozoide (61 días).
- La liberación de espermatozoides de las células Sertoli sucede en la etapa VIII y es llamada espermiación. Ocurre 61 días después que A-espermatogonia se ha formado al inicio de la etapa III.
- División celular (mitótica para 'gonia, meiótica para 'cytes primario y secundario).
- En el toro, esto toma cerca de 4.5 ciclos del epitelio seminífero para completar la espermatogénesis ($4.5 \text{ ciclos} \times 13.5 \text{ días/ciclo} = 61 \text{ días}$)

Ilustración 49. Ciclo del Epitelio Seminífero en el Toro.
Fuente: Fuente: Potente, Gerhardt y Carmeliet, 2011.

Las secciones o zonas a lo largo de los túbulos seminíferos contienen diferentes asociaciones celulares. Estas asociaciones celulares o etapas del ciclo del epitelio seminífero, ha sido definido arbitrariamente por investigadores quienes han hecho miles y miles de observaciones del epitelio seminífero utilizando luz microscópica.

Al escanear microscópicamente un número de túbulos en el parénquima testicular, se podría ver secciones transversales del túbulo que contiene exactamente el mismo tipo de células y relación como otros túbulos. Con suficiente observación podría empezar a encontrar diferentes secciones transversales con definidas composiciones celulares y frecuencias predecibles. (Weis y Cheresch, 2011).

Tabla 6. Duración de las Etapas del Ciclo del Epitelio Seminífero en Varias Especies.

Etapa	Toro	Carnero	Jabalí	Semental	Conejo
I	4.2	2.2	1.1	2.0	3.1
II	1.2	1.1	1.4	1.8	1.5
III	2.7	1.9	0.4	0.4	0.8
IV	1.7	1.1	1.2	1.9	1.2
V	0.2	0.4	0.8	0.9	0.5
VI	0.8	1.3	1.6	1.7	1.7
VII	1.1	1.1	1.0	1.6	1.3
VIII	1.6	1.0	0.8	1.9	0.9
TOTAL^A	13.5	10.1	8.3	12.2	11.0
ESPERMATOGÉNESIS^B	61	47	39	55	48

^A Total de días requeridos para un ciclo del epitelio seminífero

^B Aproximación de días para completar la espermatogénesis (espermatogonia a espermatozoide).

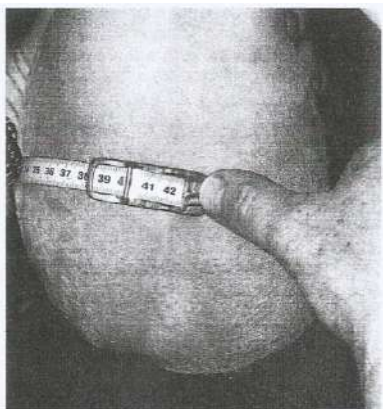
Fuente: el autor.

La duración de cada etapa del ciclo del epitelio seminífero varía entre especies, al igual que la longitud del ciclo del epitelio seminífero. Variaciones en la etapa, longitud del ciclo y tiempo total requerido para la espermatogénesis es presentada en la Tabla anterior.

La onda espermatogénica se refiere a la diferencia de cualquier instante dado en el tiempo a lo largo de la longitud del túbulo seminífero. Imagine que podría correr por el lumen del túbulo seminífero. Ya que corre por el túbulo, Ud. podría encontrar zonas que están cerca de la espermiación (etapa VIII). La distancia entre estos sitios de espermiación es relativamente constante. Durante la onda, cada etapa de transición del epitelio seminífero va a una etapa más avanzada sucesivamente. Por ejemplo, una etapa I del túbulo se convertirá luego en etapa II y la etapa II se convertirá luego en etapa III y etc. Por lo tanto, el sitio de espermiación a lo largo del túbulo está constantemente cambiando, creando una “onda” de liberación de espermatozoides en la longitud del túbulo. Esta “onda” es como una onda conducida por fans de fútbol en el estadio. Cuando los

fans se paran, ellos simulan la espermiación. Cuando se sientan y no se paran nuevamente hasta su nuevo turno. El tiempo que pasó sentado (etapas I-VII) es mucho más largo que el tiempo que pasó de pie. Como la onda en el estadio continúa, repetidos momentos sentado y de pie toman lugar a una relativa tasa constante. También lo hace la espermiación. La importancia fisiológica de la onda espermatogénica es proporcionar un constante suministro de espermatozoides al epidídimo, creando una piscina de eyaculación. (Weis y Cheresch, 2011).

La producción diaria de esperma (PDE) es definida como el número total de espermatozoides producido por día por ambos testículos del macho. La medida precisa de PDE requiere la eliminación de todo y una porción del testículo y, por lo tanto, PDE no puede ser medida usando técnicas no invasivas. Sin embargo, medidas no invasivas como el número total de espermatozoides eyaculado en una vagina artificial con eyaculaciones diarias de 2-3 semanas dan una buena estimación de PDE. El número de espermatozoides producido por día por gramo de parénquima testicular es conocido como eficiencia de producción de esperma. La producción diaria de esperma es dependiente, al menos en parte, al número de células Sertoli pobladas en los testículos. Por ejemplo, el mayor número de células Sertoli, la mayor producción de tasa de espermatozoides. El número de células Sertoli también han sido relacionadas con el número de espermatogonia y espermátida. (Weis y Cheresch, 2011).



Son buenos indicadores de la capacidad de producir espermatozoides

La medición precisa de la circunferencia escrotal requiere que ambos testículos sean puestos ventralmente aplicando presión al cordón espermático. Una cinta especialmente designada es puesta alrededor del escroto en su punto más ancho y se toma la medida (en este caso, 40cm).

Ilustración 50. Mediciones de la Circunferencia Escrotal.

Fuente: Weis y Cheresch, 2011.

Tabla 7. Testiculares y Estimaciones de la Producción de Esperma de Mamíferos Sexualmente Maduros.

Especies	Peso Bruto de testículos pares (gramos)	Esperma producida por gramo del parénquima testicular	Producción diaria de espermatozoides
Toro de carne	650	11x10 ⁶	6x10 ⁹
Jabalí	750	23x10 ⁶	16x10 ⁹
Gato	21	16x10 ⁶	32x10 ⁹
Toro de leche	725	12x10 ⁶	7.5x10 ⁹
Perro	31	17x10 ⁶	0.50x10 ⁹
Hombre	35	4x10 ⁶	0.13x10 ⁹
Conejo	6	25x10 ⁶	0.20x10 ⁹
Carnero*	550	21x10 ⁶	10x10 ⁹
Gallo***	25	100x10 ⁶	2.5x10 ⁹
Semental**	340	16x10 ⁶	5x10 ⁹

Fuente: el autor.

El tamaño testicular es un buen estimador de la capacidad de producción de esperma.

Para determinar la capacidad de producción de esperma de un macho, es necesario recoger lo eyaculado de un animal por un período de tiempo. Esto permite estimar con precisión cuántos espermatozoides pueden producir el animal por unidad de tiempo. Si se colecciona el semen no es posible, una buena estimación de la capacidad de producción de esperma puede darse midiendo la circunferencia de ambos testículos. La mayor circunferencia testicular, la mayor capacidad de producción de esperma, en otras palabras. (Potente, Gerhardt y Carmeliet, 2011).

La viabilidad de los espermatozoides es juzgada mediante la evaluación de la motilidad, aunque un macho puede producir grandes cantidades de espermatozoides, es importante que estas espermatozoides estén vivas y altamente móviles. La motilidad es generalmente descrita como la capacidad de nadar de una esperma progresivamente hacia adelante. La motilidad es la comúnmente usada para la evaluación de la viabilidad. Es expresada como un estímulo del porcentaje del esperma que está nadando de una forma lineal dentro de un ambiente dado como se determina microscópicamente. Desafortunadamente, la relación entre el porcentaje de espermatozoides móviles y la fertilidad no es buena idea. Sin embargo, si pocos espermatozoides dentro de una serie de

eyaculados son móviles, el supuesto se puede hacer correctamente que la esperma eyaculada no esté viva y por lo tanto no pueda fertilizar el huevo. Hay muchas vías para decir si un espermatozoide no está vivo. Esto incluye el consumo de oxígeno, exclusión de ciertos colorantes por la membrana plasmática (manchas de vivos-muertos) y la examinación por citometría de flujo. Sin embargo, lo más simple y común es determinar si una célula se mueve hacia delante de manera progresiva (móvil) cuando es examinada a 37°C. Evaluando la motilidad a temperaturas bajo los 37°C no es una buena práctica porque la motilidad para cerca de los 18°C. El uso de un microscopio de fase-contraste y una etapa de calor (que permite a la esperma indicar su potencial para nadar) es el camino más práctico para evaluar la motilidad de la esperma. Las decisiones sobre la motilidad nunca deben basarse únicamente en una eyaculación. (Potente, Gerhardt y Carmeliet, 2011).

3.2.3.2. Espermatozoides anormales

Como se puede imaginar, un proceso que potencialmente produce hasta 20 billones de espermatozoides por día (sobre los 200000 por segundo) tendrá errores. Estos errores son expresados como espermatozoides anormales algunos de los cuales pueden ser detectados sobre la base de forma anormal. La esperma morfológicamente anormal puede ser definida como cualquier característica fuera de lo normal. Cada eyaculación contendrá entre 5 y 15% de esperma anormal y estos niveles son generalmente considerados aceptables. La reducción de la fertilidad puede resultar cuando las espermatozoides morfológicamente anormales exceden el 20% en la eyaculación. Algunas anormalidades morfológicas tienen graves efectos en la fertilidad mientras que otros tienen pocos o ningún efecto. En general, las anormalidades morfológicas ya sea su origen en los testículos a causa de la diferenciación o el tránsito defectuosos en el epidídimo y/o maduración. Los últimos resultados en presencia de gotitas citoplasmáticas. Morfológicamente las espermatozoides anormales de origen testicular son generalmente clasificadas ya sea como anomalías de la cabeza o anormalidades de la cola. (McGovern, R. H., J. J. Feddes, F. E. Robinson, and J. A. Hanson. 1999.).

El potencial de fertilidad del macho puede ser relacionado al porcentaje de morfología anormal de esperma dentro de lo eyaculado. Algunas anormalidades son hereditarias y resultan en la esterilidad. Los machos que poseen estas anormalidades deben ser eliminados de la reserva genética. La evaluación de la proporción de espermatozoides anormales en una eyaculación requiere de un microscopio. Para la mayoría de los laboratorios, un microscopio de fase-contraste y un observador experto rendirá un diagnóstico satisfactorio. Para los laboratorios que examinan un gran número de eyaculaciones, un microscopio de contraste por interferencia-diferencial es preferido por la alta resolución y el

detalle celular generado con este sistema óptico. Este microscopio transforma gradientes en densidad intracelular en una imagen óptica que aparece como un alivio en la célula. Por lo tanto, las anomalías de ambos cabeza y cola pueden ser observado y cuantificados con un alto grado de precisión.

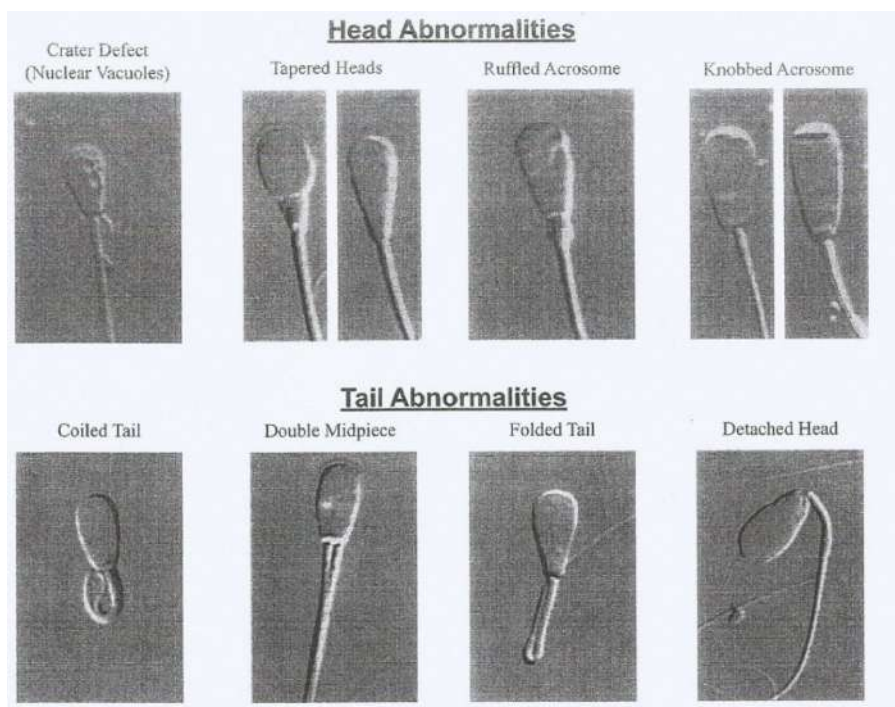


Ilustración 51. Algunas Anormalidades de Espermatozoides Bovinos Según se Observó con Contraste de Interferencia Diferencial Microscópica.

Fuente: McGovern, R. H., J. J. Feddes, F. E. Robinson, and J. A. Hanson. 1999.

Debe reconocerse que las anomalías morfológicas representan solo una característica entre una miríada de posibilidades para una función anormal. Por ejemplo, la composición nuclear anormal (ADN defectuoso), composición bioquímica anormal, deficiencia de proteína de la superficie y respuesta defectuosa de estimulación dentro del tracto de la hembra representa solo un poco de posibilidades que puedan limitar la función de los espermatozoides. (Miner. Chen, McMurtry y Walzem. 2006).

3.2.3.3. El semen eyaculado no es estéril

Las bacterias están presentes en la vaina y en el pene del macho y ocasionalmente en la uretra y glándulas vesiculares y por lo tanto en semen

contiene variedad de microorganismos. El plasma seminal y el extensor son medios ideales para el crecimiento microbial y se deben tomar medidas para reducir al mínimo este crecimiento. Los antibióticos se agregan al semen y al extensor para prevenir el crecimiento microbial. Antibióticos como penicilina, liquamicina, linco espectinomina, estreptomina pueden agregarse en algunas combinaciones al semen y a los extensores.

La preservación de espermatozoides puede ser acompañado usando dos métodos. Por su uso relativamente corto, semen fresco líquido es usado después que el semen ha sido extendido. En la mayoría de las especies, el semen líquido puede ser enfriado y almacenado a una temperatura de congelación (5°C) por varios días cerca de una semana. En el cerdo, 17-18°C es óptimo. Cuando la distribución generalizada y el uso a largo plazo es un requisito, el semen congelado es el método preferido de preservación. Cuando el semen congelado es usado, una atención cuidadosa a las técnicas de congelación y descongelación deben ser practicadas. El congelamiento y descongelamiento compromete la viabilidad de los espermatozoides en todas las especies. Sin embargo, el grado al cual la viabilidad y fertilidad son afectadas depende solo del macho y de las especies. (Klein, C.; Rutllant, J.; Troedsson, M.H, 2011).

Tabla 8. Raciones de descendencia de espermatozoides almacenados para cromosomas X y Y.

Especies	Ordenados para Cromosoma Y		Ordenados para Cromosoma X	
	% Macho	% Hembra	% Macho	% Hembra
Ganado	81	19	11	89
Conejo	81	19	6	94
Cerdo	75	25	10	90

Fuente: Klein, C.; Rutllant, J.; Troedsson, M.H, 2011.

El sexo del concepto es determinado por el espermatozoide porque cada espermatozoide contiene un cromosoma ya sea x o y.

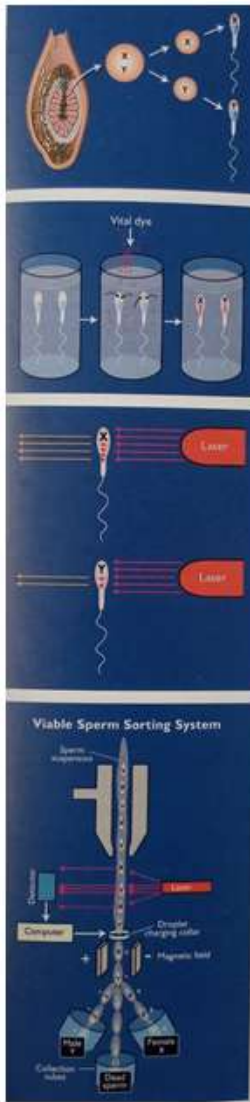
Cada espermatozocito secundario produce dos espermátidas hijas haploides. Cada espermátida contiene ya sea un cromosoma X o Y. El espermatozocito contiene el cromosoma X que fertiliza un ovocito que generará una hembra. En espermatozocito que contiene un cromosoma Y generará un macho. (Regnault, Galan, Parker y Anthony, 2002).

El deseo de separar la producción de espermatozocitos X y Y es impulsado por el hecho que un sexo tiene significativamente más valor económico que el otro en ciertas especies. Por ejemplo, en la industria lechera, los terneros son de poco valor desde cerca del 80% de todas las vacas en U.S.A (y más alto sobre una base

mundial) son artificialmente inseminadas. Por lo tanto, relativamente se requiere de pocos toros para inseminar las vacas en la manada lechera nacional. La vaca es el principal generador de ingresos en los negocios de lácteos. Debe ser una ventaja tener un alto porcentaje de descendencia de hembras desde la lactancia se limita a la hembra. En otros animales productores de alimentos, se debe desear más la producción de un alto porcentaje de machos desde el crecimiento rápido de estos animales y tener más características de carne deseada. (Regnault, Galan, Parker y Anthony, 2002).

El cromosoma X y Y contienen diferentes cantidades de ADN. Por ejemplo, una esperma X contiene 2.8–4.2% más de ADN (dependiendo de la especie) que un esperma Y. basada en esta diferencia, es posible separar X y Y en dos subpoblaciones. El procedimiento de separación requiere la absorción de la mancha o colorante de ADN (llamada fluorocromo) tanto en espermatozoides vivos como muertos. Estos espermatozoides que contienen el cromosoma X “ocupa” más tinte de ADN que el esperma que contiene el cromosoma Y. Colorantes vitales es usados para manchar el esperma que produce la emisión de luz a una específica longitud de onda cuando se excita o se activa por la luz de una específica longitud de onda. (Dini, Carossino, Loynachan, Ali, Wolfsdorf, Scoggin, Daels y Ball, 2020).

La tecnología utilizada para la separación de X y Y se conoce como citometría de flujo (a veces llamada “clasificación de células”). La evidencia experimental claramente indica el éxito de esta tecnología para la separación de X y Y de los espermatozoides de los mamíferos comunes y la mayoría de los experimentos han dado el 80-90% de separación exitosa ya sea para machos o hembras en el ganado, cerdos y conejos. Varios factores tienen límite de eficiencia de esta tecnología, pero la aplicación ahora es extendida para ganado de leche y es factible en otras especies. (Regnault, Galan, Parker y Anthony, 2002).



Paso 1

X y Y espermatozoides son producidos por los testículos y eyaculados por el macho.

Paso 2

Los espermatozoides eyaculados son tratados con colorante específico de ADN fluorescente el espermatozoides X absorbe más colorante que Y. por lo tanto ellos emiten más luz intensa cuando se excitan por un laser. Los espermatozoides también son tratados con un colorante que suprime en gran medida los signos de muerte del espermatozoides. Los espermatozoides muertos son identificados y rechazados.

Paso 3

Una vez que los espermatozoides entran en la cámara de la citometría de flujo, pasan en fila a través de una boquilla pequeña. En la región justo al lado exterior de la boquilla, un haz de láser excita la tinta fluorescente en cada espermatozoides. Cada espermatozoides viva emite una luz en una longitud de onda e intensa que es directamente relacionada con la cantidad de ADN. Teniendo X espermatozoides vivos producen más intensidad. Un dispositivo de detección de luz se acopla a una computadora que determina la intensidad de la emisión de luz por cada espermatozoides y el orden de pasaje de cada espermatozoides a través de una columna debajo de la boquilla. Cuando el espermatozoides pasa por las placas cargadas, son asignadas ya sea una carga positiva o negativa dependiendo de su contenido de ADN (cromosoma X o Y). Cuando las microgotas contienen un solo espermatozoides pasa a través de un campo electromagnético, el computador aplica una carga apropiada y dirige la gotita (y espermatozoides) a un sitio u otro. Los espermatozoides muertos son descartados en el centro del tubo. Por lo tanto, la conclusión del proceso de separación hay tres vesículas que contienen espermatozoides. Una contiene una alta proporción de X, una contiene una alta proporción de Y, y una contiene espermatozoides muertos.

Ilustración 52. Pasos Principales para la Separación de X y Y por Citometría de Flujo.
Fuente: Dini, Carossino, Loynachan, Ali, Wolfsdorf, Scoggin, Daels y Ball, 2020.

CAPÍTULO 4
PRINCIPIOS DE EMBRIOLOGÍA

4. PRINCIPIOS DE EMBRIOLOGÍA

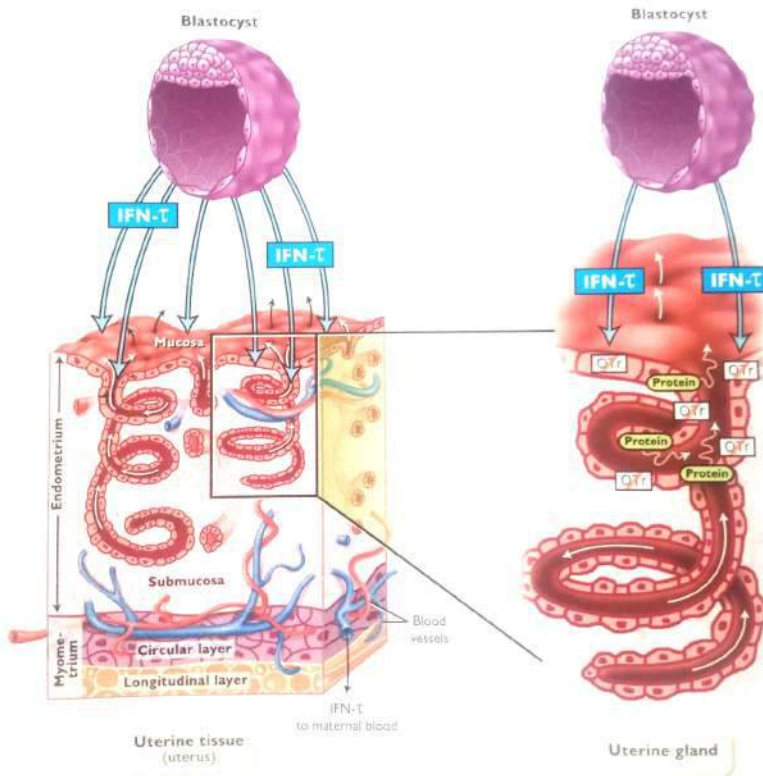
4.1. RECONOCIMIENTO MATERNO

El orden de los eventos de los embriones de la temprana embriogénesis continúa dentro de la preñez establecida, la luteólisis debe ser prevenida. La progesterona debe ser mantenida en un nivel suficientemente alto, entonces la embriogénesis y la implantación del desarrollo del concepto debe tomar lugar en el endometrio. Los embriones entran al útero entre los 2 y 5 días después de la ovulación. La serie de eventos por las cuales el concepto inicialmente señala su presencia a la madre y permite que continúe la preñez, se conoce como un reconocimiento materno de la preñez. Si los signos adecuados no son entregados de una manera oportuna, la madre experimentará luteólisis, la concentración de progesterona declinará y la preñez será terminada (Arroyo y Winn, 2008).

En la oveja y la vaca los blastocistos secretan materiales que bloquean la síntesis de los receptores de la oxitocina del útero.

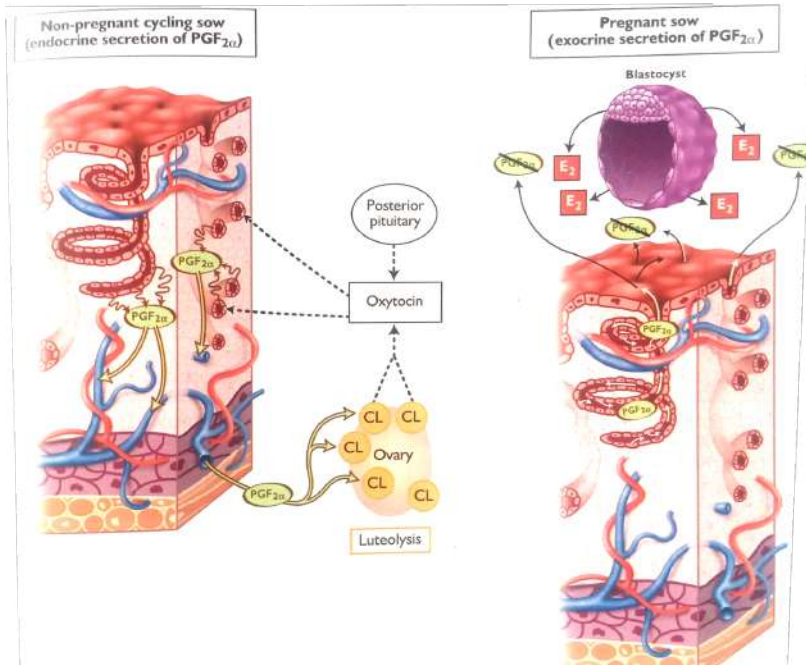
En la oveja y la vaca los blastocistos que flotan libremente producen proteínas específicas que proveen las señales para prevenir la luteólisis. Las proteínas específicas una vez llamadas proteína trofoblástica 1 de ovinos (oTP-1) y proteína trofoblástica 1 de los Bovinos (bTP-1). Ambas proteínas pertenecen a una clase de materiales conocidos como interferones. Los interferones son citoquinas (inmunes células hormonales) secretados por muchos tipos de células que incluyen leucocitos, fibroblastos, linfocitos y células trofoblásticas que son mejor conocidas por su habilidad para inhibir la replicación de virus. Porque las proteínas trofoblásticas (oTP-1 y bTP-1) constituyen una clase separada de interferones, ellos son ahora conocidos como interferones ovinos Υ (oIFN- Υ) e Interferones bovinos Υ (bIFN- Υ). El uso de la letra griega Υ designa el origen de los trofoblastos de estas proteínas. (Reynolds y Redmer, 2001).

El oIFN- Υ se une al endometrio e inhibe la síntesis de receptores de oxitocina por las células endometriales. Para bloquear la síntesis receptora de oxitocina, oIFN- Υ también se une a la porción apical de las glándulas uterinas y promueve la síntesis de proteínas, se cree que son críticas a la supervivencia de la pre-implantación embriónica.



IFN- γ es secretado por las células trofoblásticas de los blastocitos (vaca y oveja). IFN- γ actúa en las células endometriales de los úteros para inhibir la producción de los receptores de oxitocina. Esta oxitocina podría simular la síntesis de PGF_{2a}. Además, IFN- γ causa secreción de las proteínas desde las glándulas uterinas. Las flechas de las glándulas uterinas indican los movimientos del producto que son secretados dentro del lumen uterino para nutrir el concepto. Finalmente IFN- γ puede dejar el útero a través de la vena uterina para afectar al ovario y las células inmunes circulantes.

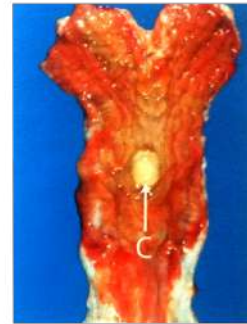
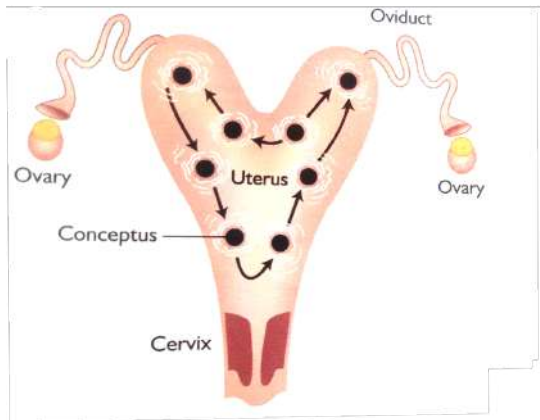
Ilustración 53. El orden de los eventos de los embriones.
Fuente: Reynolds y Redmer, 2001.



En la no preñez de la cerda la oxitocina del endometrio, el lóbulo pituitario posterior y CL promueve la síntesis de PGF_{2α} por el endometrio uterino. PGF_{2α} difunde por gradiente concentración hacia los capilares endometriales donde los drena en la vena uterina, es transportado al ovario y causa luteólisis.

En la preñez de la cerda, los blastocitos producen estradiol que causan el PGF_{2α} a ser direccionados dentro del lumen uterino, donde no es destruido, por tanto previniendo luteólisis. Como el ciclo de la vaca, la oxitocina es también producida por el CL y el lóbulo posterior pituitario en la preñez de e la cerda.

Ilustración 54. IFN- γ del Concepto Previene la Luteólisis en la Vaca y Oveja.
Fuente: Reynolds y Redmer, 2001.



Cada esfera negra representa un "lugar donde se define "en el cual el concepto tardará entre 5 y 20 minutos. La migración de los conceptos probablemente distribuyen los factores de preñez (líneas blancas) sobre la superficie del endometrio.

Estos úteros son de una yegua en el día 14 de preñez. Los úteros han sido cortados en la superficie dorsal para exponer el concepto esférico (C). Estos especímenes muestran el concepto y el útero en los últimos días (día 14) en los fenómenos de la migración uterina.

Ilustración 55. Migración Transuterina del Concepto Equino.
Fuente: Reynolds y Redmer, 2001.

4.1.1. Direccinamiento de Estradiol a $PGF_{2\alpha}$ para prevenir la Luteólisis en la cerda

En la cerda, las dos diferencias importantes existen en el reconocimiento materno de la preñez, comparado con las ovejas y vacas. Primero, el concepto de los cerdos produce estradiol que sirve como una señal de reconocimiento maternal de la preñez. Segundo $PGF_{2\alpha}$ es producido en cantidades significativas, pero es desviado dentro del lumen uterino. El concepto comienza a secretar estradiol entre los días 11 y 12 después de la ovulación. La producción de estrógenos no inhibe la producción de $PGF_{2\alpha}$, pero causa que sea secretado en una dirección diferente que en el ciclo de la cerda. La dirección de secreción está fuera de los capilares submucosales y hacia el lumen uterino. El luminal $PGF_{2\alpha}$ tiene poco acceso a la circulación y por lo tanto no puede causar luteólisis. El mecanismo exacto por el que el desvío de $PGF_{2\alpha}$ ocurre no está completamente entendido. Sin embargo, se cree que los estrógenos provocan un aumento de la producción de receptores de prolactina en el endometrio. La prolactina cambia el

fluido iónico por calcio. Se piensa que éste promueve la secreción exocrina del $\text{PGF}_{2\alpha}$ (dentro del lumen uterino) en lugar que una secreción endócrina (dentro de la vasculatura uterina). El concepto porcino produce interferones, pero dicho material no afecta la longevidad del cuerpo lúteo o su función. La producción de E_2 por el concepto porcino no solo sirve como una señal maternal para prevenir luteólisis, sino también probablemente sirve para estimular las contracciones del miometrio para distribuir conceptos con el espacio propicio a lo largo del cuerno uterino. (Tuchscherer, Kanitz, Otten y Tuchscherer, 2002).

Tabla 9. Factores de reconocimiento de la preñez, días críticos de reconocimiento de la preñez y tiempo de implantación del concepto en mamíferos.

Especies	Factores de Reconocimiento De Preñez	Periodos Críticos para el Reconocimiento (días después de la ovulación)	Tiempo de Implantación (días después de la ovulación)
Perra	Ninguno	-	-
Vaca	b IFN- τ (bTP-1)	15-16	18-22
Oveja	o IFN- τ (oTP-1)	13-14	15-18
Yegua	3 proteínas /Estrógenos =?	12-14	36-38
Abeja	Ninguno	-	-
Cerda	Estradiol (E_2)	11-12	14-18

Fuente: Tuchscherer, Kanitz, Otten y Tuchscherer, 2002.

Otra característica importante de reconocimiento maternal de preñez en la cerda es que debe haber al menos dos conceptos presentes en cada cuerno uterino para que su preñez se mantenga. Si los conceptos no están presentes en un cuerno uterino, $\text{PGF}_{2\alpha}$ será secretado de una manera endócrina, la luteólisis ocurrirá y el período de preñez terminará.

En las yeguas, la presencia del concepto previene la luteólisis. También, en la presencia del concepto, la producción endometrial de $\text{PGF}_{2\alpha}$, es significativamente reducida. Una única característica de reconocimiento maternal de preñez en las yeguas es que el concepto es ubicado sobre la superficie endometrial por las contracciones uterinas. El concepto es movido de un cuerno uterino a otro. Este movimiento debe ocurrir entre 12 y 14 veces por día durante los días 12, 13 y 14 de preñez en orden para inhibir $\text{PGF}_{2\alpha}$. El movimiento intrauterino del concepto equino parece necesario porque el concepto no es alargado como en otras especies. Por lo tanto, hay menos contacto entre los conceptos y la superficie endometrial. En otras palabras, el movimiento del

concepto es probablemente necesario para distribuir factores de reconocimiento de preñez en las células endometriales. (Maliqueo, Echiburú y Crisosto, 2016)

Como en otras especies, el concepto del caballo produce proteínas que aparentemente tienen algunos efectos en el reconocimiento de preñez. Sin embargo, los roles específicos todavía son desconocidos.

En la mujer, el reconocimiento maternal del embarazo es proveído por una hormona llamada gonadotropina coriónica humana (hCG). Cerca del tiempo de implantación (día 7-9 después de la ovulación) el concepto humano empieza a secretar una hormona llamada gonadotropina coriónica humana (hCG). Este es un LH-como hormona que actúa en el cuerpo lúteo para inhibir luteólisis intraovárica. El mecanismo preciso por donde hCG bloquea la luteólisis no es conocido. Independientemente, el efecto luteotrópico de hCG es suficiente para permitir la implantación y mantenimiento del embarazo. (Zhang, Xiong, Xiong y Liu, 2016).

Independientemente sí o no se proporcionan señales específicas de reconocimiento de preñez, la concentración de progesterona en la sangre de la madre debe ser mantenida lo suficientemente alta para que el concepto crezca y se desarrolle. Las membranas extraembrionicas formarán una fijación con el endometrio para proveer in enlace semipermanente entre la madre y el feto. (McGreevy, French y Nicol, 1995).

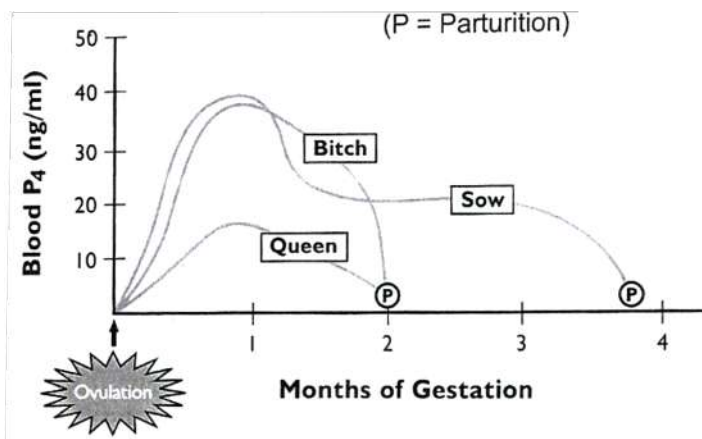
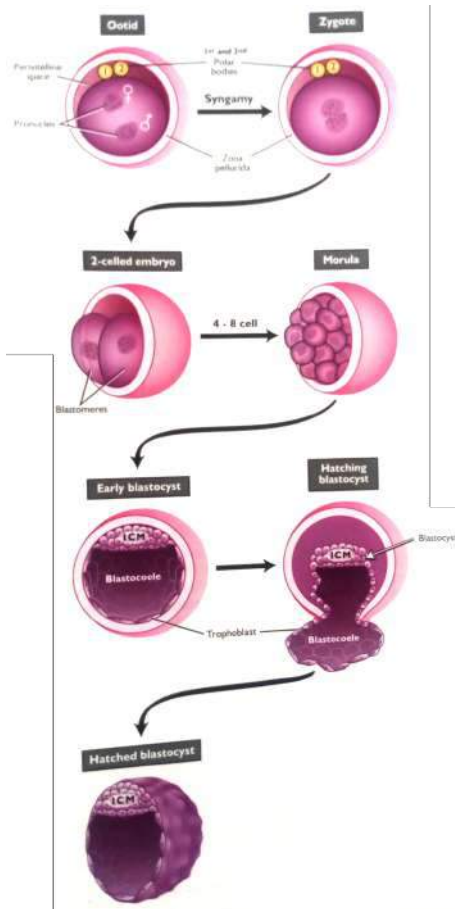


Ilustración 56. Perfiles de Progesterona en Varias Hembras Preñadas. Fuente: McGreevy, French y Nicol, 1995.

4.2. IMPLANTACIÓN EMBRIONARIA

La presencia del pronúcleo del macho y la hembra dentro del citoplasma del ovocito se caracteriza una etapa de desarrollo del nuevo ovocito fertilizado. Cuando el pronúcleo del macho y la hembra pueden ser observados, la célula es llamada oóvida. La oóvida es una de las células individuales más grandes en el cuerpo y es caracterizada por tener un enorme volumen citoplasmático relativo al volumen nuclear. Esta característica es importante, desde las divisiones subsiguientes de las células dentro de los confines de la zona pelúcida implicará particiones del citoplasma dentro de unidades celulares más y más pequeñas.



En la oóvida, el pronúcleo de macho y hembra están presentes junto con el primer y segundo cuerpos polares. La fusión del pronúcleo del macho y hembra en un solo núcleo diploide constituye la singamia. Poco tiempo después el cigoto sufre una segmentación (división mitótica) y da lugar a las células hijas llamadas blastómeros.

Las divisiones de escisión continúan. Un embrión de cuatro células da lugar a un embrión de ocho células. Después de la etapa de ocho células, una bola de células es formada y esta etapa embrionaria se refiere a una mórula.

Las células de la mórula continúan dividiéndose y un blastocisto se desarrolla. Consiste de una célula de masa interna (CMI), una cavidad llamada blastocelo y una sola capa de células llamada trofoblasto. Finalmente, el rápido crecimiento de blastocistos "escotillas" de la zona pelúcida y forma un blastocisto "eclosionado" que está flotando libremente dentro del útero.

Ilustración 57. Desarrollo del Embrión Pre-Implantado.
Fuente: McGreevy, French y Nicol, 1995.

Siguiendo la fusión del pronúcleo del macho y la hembra, el embrión unicelular, ahora llamado cigoto, sufre una serie de divisiones mitóticas llamadas divisiones de escisión. La primera división de escisión genera un embrión bicelular, estas células son llamadas blastómeros. Cada blastómero en un embrión bicelular tiene casi el mismo tamaño y representa exactamente casi la mitad del cigoto unicelular. Cada blastómero sufre divisiones subsecuentes, dando 4, 8 y luego 16 células hijas. (Visser, Van Reenen, Hopster, Schilder, Knaap, Barneveld y Blokhuis, 2001).

En las primeras etapas de embriogénesis, cada blastómero tiene un desarrollo potencial en la separación saludable de la descendencia. Los gemelos idénticos se derivan de blastómeros de un embrión bicelular que divide independientemente para formar dos embriones separados. Los blastómeros de 2-, 4-, 8- y 16- embriones unicelulares son totipotentes. La Totipotencia es un término utilizado para describir la capacidad de una sola célula (blastómero) para dar lugar a una completa y totalmente forma individual. Gemelos idénticos pueden ser producidos artificialmente en el laboratorio por separación individual de blastómeros, colocando cada blastómero dentro de una sustituta zona pelúcida y permitiendo desarrollarse dentro del útero de una hembra anfitriona. Los blastómeros individuales aislados de 4- y 8- etapas unicelulares pueden convertirse en embriones normales en el conejo (coneja), yegua, vaca y oveja. La totipotencia no ha sido demostrada cuando todos los blastómeros de la etapa de 16- células son usados. Hace poco, el núcleo de células somáticas del ganado adulto, ovejas, cabras, caballos, cerdos, gatos y perros han sido trasplantados dentro de ovocitos enucleados. Estos ovocitos se han desarrollado en la descendencia normal, a pesar de que las tasas de éxito son bajas (<5%). Por consiguiente, parece que todas las células pueden tener el potencial para la totipotencia si se exponen a apropiadas condiciones ambientales. (Visser, Van Reenen, Hopster, Schilder, Knaap, Barneveld y Blokhuis, 2001).

Tabla 10. Sincronización de pre-implantación, embriogénesis relativa a la ovulación dentro de hembras de varias especies. Los valores que no están en negrita están en el oviducto.

Especies	2-célula	4-célula	8-célula	Mórula	Blastocito	Eclosión
Perra	3-7d	-	-	-	-	13-15d
Vaca	24h	1.5d	3d	4-7d	7-12d	9-11d
Oveja	24h	1.3d	2.5d	3-4d	4-10d	7-8d
Yegua	24h	1.5d	3d	4-5d	6-8d	7-8d
Abeja	-	-	-	5d	8d	10-12d
Cerda	14-16h	1.0d	2d	3.5d	4-5d	6d

Fuente: Visser, Van Reenen, Hopster, Schilder, Knaap, Barneveld y Blokhuis, 2001.

Las divisiones mitóticas de cada blastómero por lo general suceden simultáneamente, pero son únicas en eso con cada división, dos células son producidas (de cada blastómero) pero no hay cambio en la masa citoplasmática. Las únicas divisiones mitóticas son llamadas divisiones de escisión y sucede entre las etapas 1- celular y blastocito. Como un resultado de las divisiones de escisión un embrión gana numerosas células, pero todavía contiene la misma masa de citoplasma que tiene cuando esta en la etapa 1-celular y cigoto. Todas las divisiones de escisión se llevarán a cabo dentro de la zona pelúcida que mantiene un volumen fijo a lo largo del proceso.

Cuando una bola sólida de células esta formada y los blastómeros individuales no pueden ser contados con precisión, el primer embrión es llamado **mórula**. Cuando la mórula esta formada, las células externas empiezan a ser más compactas que las células del centro. Por lo tanto, durante la etapa de mórula, las células empiezan a separarse en dos distintas poblaciones, células internas y externas. Durante esta transición, hay un aumento de genes implicados en la adhesión de célula a célula, la molécula transporta (incluyendo iones) y va/entra la comunicación celular. Esta va acompañada por divisiones asimétricas de células y se cree que retienen factores de diferenciación en la capa externa y factores de la célula madre en la masa de células internas. Las células en la porción interna de la mórula desarrollan uniones gap o uniones de brecha que permite la comunicación intercelular y puede habilitar las células internas a permanecer en un gran número definido. Las células externas de la mórula desarrollan adhesiones célula a célula conocida como uniones estrechas. Estas uniones estrechas se cree que alteran la permeabilidad de las células externas. Después de que las uniones estrechas son formadas, los fluidos se empiezan a acumular dentro del embrión. Se cree que esta acumulación de fluidos es traída por una bomba activa de sodio en las células externas de la mórula por lo tanto los iones de la bomba de sodio dentro de la porción del centro de la mórula. Esta acumulación de iones ocasiona la concentración iónica del fluido circundante de las células internas de la mórula en aumento. Como la fuerza iónica dentro de la mórula aumenta, la difusión del agua a través de la zona pelúcida dentro del embrión y empieza a formar una cavidad llena de fluido llamado blastocelo. (Visser, Van Reenen, Hopster, Schilder, Knaap, Barneveld y Blokhuis, 2001).

Cuando una cavidad distinta es reconocible, el embrión es llamado blastocito. Porque la naturaleza de las uniones estrechas (encontradas en las células externas) y las brechas de unión (encontrada entre las células internas), el embrión es dividido en dos poblaciones distintas de células. Estas son conocidas como masa de células internas y el trofoblasto. La masa de células

internas dará lugar al cuerpo del embrión. Las células trofoblásticas eventualmente darán lugar al corion. El corion se convertirá en el componente fetal de la placenta que será descrita después.

1. Como el blastocisto se someterá a la mitosis, los fluidos llenarán el blastocele y la presión mientras el embrión aumenta. Concurrente con el crecimiento y la acumulación de fluidos está la producción de enzimas proteolíticas por las células trofoblásticas. Estas enzimas debilitan la zona pelúcida y se rompe fácilmente mientras el crecimiento del blastocisto continúa. (accessed on 25 October 2019).

El blastocito empieza a contraerse y relajarse por sí mismo, este comportamiento ocasiona pulsos de presión intermitentes. Estos pulsos de presión acoplados con el continuo crecimiento y la degradación enzimática producen el rompimiento de la zona pelúcida.

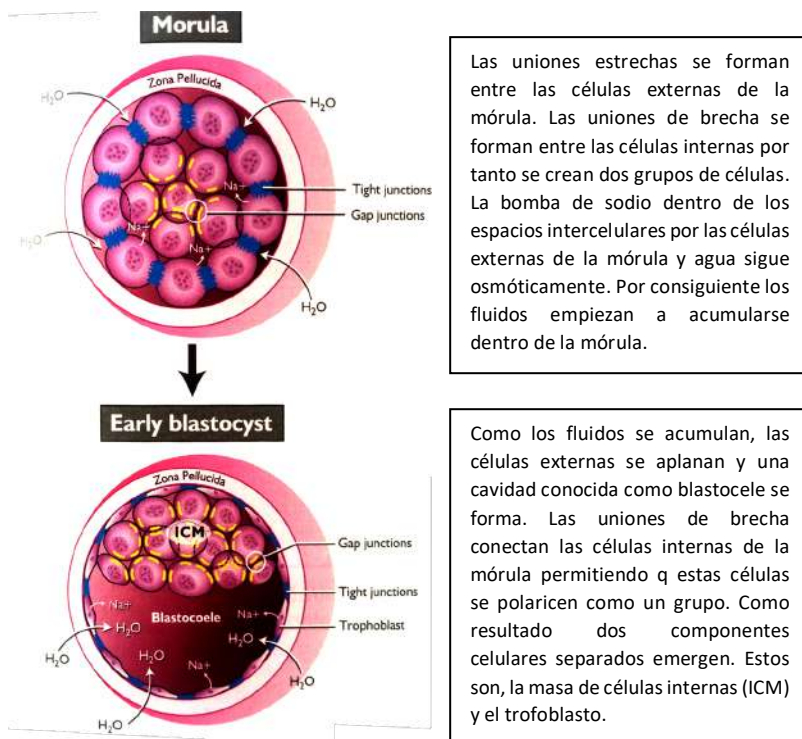


Ilustración 58. Transición de una Mórula dentro de un Blastocisto temprano.

Fuente: Visser, Van Reenen, Hopster, Schilder, Knaap, Barneveld y Blokhuis, 2001.

Cuando una pequeña grieta o fisura en la zona pelúcida se desarrolla, las células del blastocisto exprimen fuera de la abertura, escapando de sus confines. El blastocisto ahora se convierte en un embrión que flota libremente dentro del lumen del útero y es totalmente dependiente del ambiente del útero para sobrevivir. La supervivencia del embrión es dependiente de la adecuada función luteal, adecuada síntesis de la progesterona y la capacidad de respuesta el útero a la progesterona.

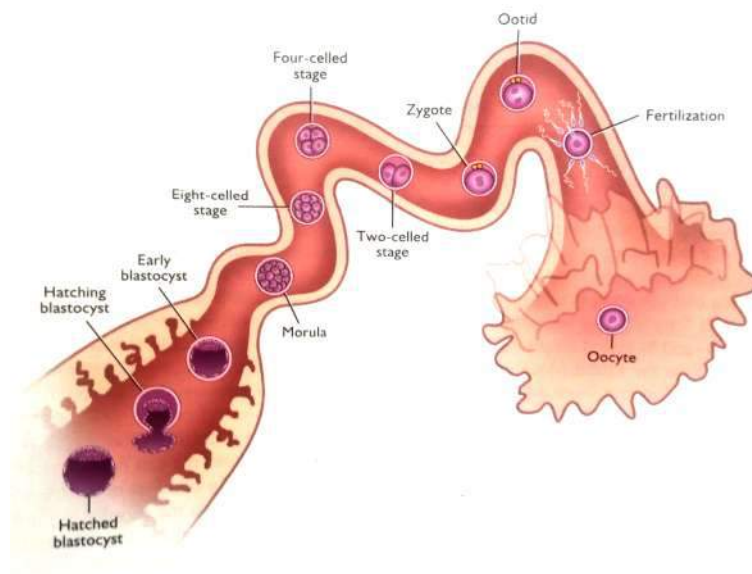


Ilustración 59. Desarrollo de la Pre-implantación del Embrión.

Fuente: Visser, Van Reenen, Hopster, Schilder, Knaap, Barneveld y Blokhuis, 2001.

4.3. DESARROLLO DE LAS MEMBRANAS EXTRAEMBRIÓNICAS

Representan una “Explosión” del crecimiento del Tejido Embrionario antes de la Fijación. Después de la eclosión, el concepto sufre un masivo crecimiento. Por ejemplo, en las vacas al día 13 el blastocito tiene 3 mm de diámetro. Durante los próximos cuatro días, el blastocito de la vaca tendrá 250mm de longitud y aparecerá como un hilo filamentoso. Por el día 18 de gestación, los blastocitos ocupan espacio en ambos cuernos uterinos. Cuando los blastocitos de la vaca (y las ovejas) crecen rápidamente durante esta etapa de temprana de pre-implantación, el desarrollo de los blastocitos de los cerdos es aun más dramático. En el día 10 de preñez, las atmosferas de los blastocitos del cerdo son de 2mm.

Durante las próximas 24 a 48 horas, estos blastocitos de 2mm crecerán cerca de 200 mm de longitud. Esto significa que estos blastocitos están creciendo de 4 a 8 mm por hora. Por el día 16, los blastocitos del cerdo alcanzan de 800 a 1000mm. (Botreau, Veissier, Butterworth, Bracke y Keeling, 2006).

Los embriones de los mamíferos pueden ser subdivididos dentro de dos grupos principales. En el primer grupo (que incluyen la mayoría de los animales domésticos), el período de pre-implantación dentro del útero es largo (varias semanas). Durante este tiempo se forman extensas membranas extraembriónicas por un proceso plegado que genera el amnios, corion y alantocorión. En el segundo grupo (primates) los blastocitos se implantan muy rápido después éstos entran en el útero. Las membranas extraembriónicas se forman después de la implantación y de la pre-implantación.

El crecimiento dramático del concepto es debido en gran parte al desarrollo de un conjunto de membranas llamadas membranas extraembriónicas. El cerdo, la oveja y la vaca son caracterizadas por tener filamentos o blastocitos filiformes antes de la pre-implantación sin embrago, en las yeguas, los blastocitos no cambian dentro de la estructura filiforme, pero permanecen esféricas.

La formación de las membranas extraembriónicas es un paso obligatorio en la adquisición de las habilidades de los embriones para adherirse al útero. Las membranas extraembriónicas son un conjunto de cuatro membranas anatómicamente distintas que son el origen del trofoblasto, endodermo, mesodermo y el embrión.

El trofoblasto, con el endodermo primitivo y el mesodermo, dando lugar al corion y amnios. El saco vitelino se desarrolla desde el endodermo primitivo. El corion se adherirá eventualmente al útero mientras el amnios proveerá un fluido-mucoso que llene el saco para el desarrollo del feto.

Como los blastocitos eclosionados empiezan a crecer, desarrolla una capa adicional justo debajo, pero en contacto con la masa de células internas. Esta capa de la célula es llamada endodermo primitivo y continuará creciendo en una dirección hacia abajo, eventualmente recubre el trofoblasto. Al mismo tiempo el endodermo primitivo está creciendo para convertir el forro interior del trofoblasto, esto forma también una evaginación en la porción del vientre de la masa de células internas. Esta evaginación forma el saco vitelino. El saco vitelino en los embriones de animales domésticos es una membrana extraembriónica transitoria que se adapta al tamaño del desarrollo del concepto. (Botreau, Veissier, Butterworth, Bracke y Keeling, 2006).

Cuando el blastocito continúa expandiéndose, la membrana doble recientemente formada (el trofoblasto y mesodermo) convierte el corion. A medida que se desarrolla, el corion se pone hacia arriba en la región dorsolateral del concepto y empieza a rodearlo. Como el corion empieza a enviar proyección sobre el embrión, el amnios empieza a formarse. Cuando el corion se fusiona sobre la porción dorsal del embrión, y luego forma un saco completo alrededor del embrión. Este saco es el amnios. El amnios es llenado con fluido y sirve para proteger al embrión de perturbaciones mecánicas. El líquido amniótico sirve como un material anti-adhesivo para prevenir que los tejidos se adhieran el uno al otro en el rápido desarrollo del embrión. La vesícula amniótica puede ser palpada en la vaca entre los días 30 y 45 y se siente como un pequeño, balón túrgido dentro del útero. Sin embargo, el embrión, es bastante frágil durante el primer período y la palpación vesícula amniótica puede ser realizada con precaución. (Carroll y Huntington, 1988).

Durante el mismo tiempo que el amnios se está desarrollando, una pequeña evaginación de la región posterior del intestino primitivo empieza a formarse. Este saco como evaginación es conocido como alantoides. El alantoides es un saco lleno de fluido que colecta residuos líquidos del embrión. Como el embrión crece, el alantoides continúa expandiéndose y hace contacto eventualmente con el corion. Cuando el alantoides alcanza un cierto volumen, lo presiona contra el corion y eventualmente se fusiona con este. Cuando la fusión toma lugar las dos membranas son llamadas alantocorion. La membrana alantocoriónica es la contribución fetal de la **placenta** y proveerá la superficie para su unión al endometrio.

CAPÍTULO 5
GESTACIÓN

5. GESTACIÓN

5.1. PLACENTA

El concepto consiste en el embrión y de membranas extraembrionarias (amnios, alantoides y corión). El corión es la contribución fetal a la placenta. La unidad funcional de la placenta fetal son las vellosidades coriónicas. La vellosidad coriónica es un “aparato de intercambio” y proporciona una mayor área de superficie para que el intercambio se maximice. Las vellosidades coriónicas son pequeñas, proyecciones similares a dedos que están en la superficie del corión. Estas diminutas vellosidades sobresalen del corión hacia el endometrio uterino. Las placentas son clasificadas de acuerdo con la distribución de las vellosidades coriónicas en su superficie, dando a cada tipo de placenta una distinta apariencia anatómica. Las placentas también pueden ser clasificadas por el número de capas de tejido que separan la sangre materna y fetal. (Dini, P.; Esteller-Vico, A.; Scoggin, K.E.; Daels, P.; Ball, B.A, 2019).

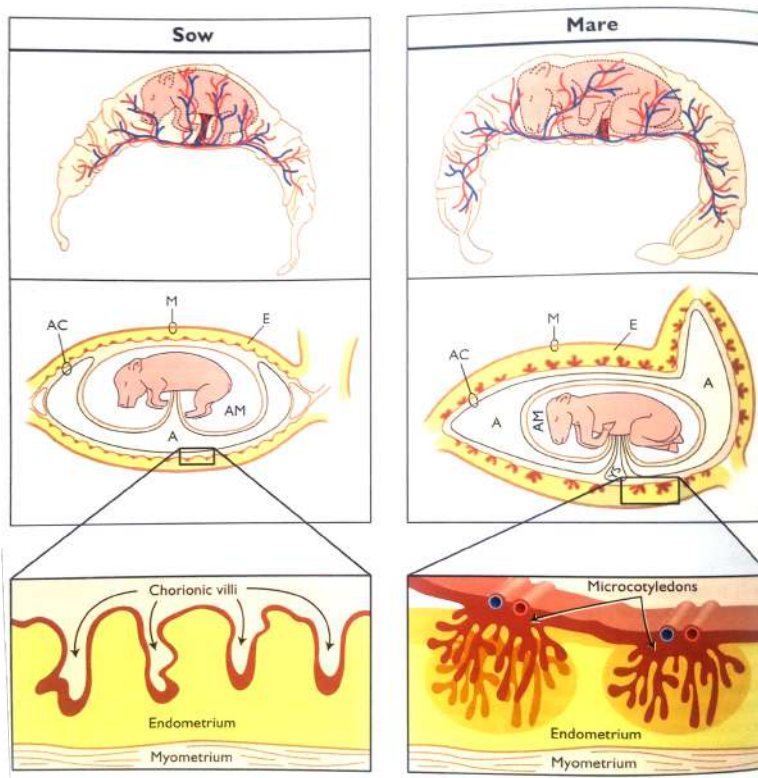
La placenta es clasificada de acuerdo con la distribución de vellosidades coriónicas:

- Difusa
- Zonaria
- Discoidal
- Cotiledonaria

La placenta **difusa** del cerdo tiene una superficie aterciopelada con muchas vellosidades coriónicas estrechamente espaciadas que son distribuidas sobre toda la superficie del corión. La unión inicial ocurre alrededor del día 12 y está bien establecido por el día 18 a 20 después de la ovulación. (Reynolds y Redmer, 2001).

La placenta de la yegua también está clasificada como difusa, sin embargo, se caracteriza por tener “micro zonas” especializadas de vellosidades coriónicas conocidas como microcotiledones. Estos son microscópicamente regiones discretas a la interfaz materno-fetal. Como en el cerdo, también son distribuidas sobre toda la superficie coriónica.

La placenta de la yegua también contiene estructuras únicas transitorias conocidas como copas endometriales. Estas son áreas discretas que van desde unos pocos milímetros a varios centímetros de diámetro. Las copas endometriales son de origen trofoblástico y endometrial. Hay de 5 a 10 copas endometriales distribuidas sobre la superficie de la placenta. Las copas endometriales producen la gonadotropina coriónica equina (eCG) y desarrolla entre los días 35 y 60 de la preñez. Siguiendo el día 60, las copas endometriales se desprenden en el lumen uterino y ya no son funcionales. La fijación del concepto al endometrio se inicia cerca del día 24 y está bien establecido por los días 36 a 38. (Reynolds y Redmer, 2001).



La placenta difusa de la cerda consiste de muchas vellosidades coriónicas distribuidas sobre toda la superficie del corion. Ellas penetran en el endometrio formando la interface fetal-materna. Los vasos de cada combinación de vellosidades coriónicas y eventualmente forman grandes casos que entran al cordón umbilical. A = Alantoides, AC = alantocorion, AM = Cavidad Amniótica, E = Endometrio, M = Miometrio

La placenta difusa de la yegua consiste de muchos microcotiledones distribuidos sobre toda la superficie del corion. Estos microcotiledones son el sitio de intercambio materno-fetal.
 A = Alantoides,
 AC = alantocorion,
 AM = Cavidad Amniótica,
 E = Endometrio,
 M = Miometrio,
 YS = Saco Vitelino

Ilustración 60. Placenta Difusa.
 Fuente: Reynolds y Redmer, 2001.

La **placenta zonaria** (encontrada en perros y gatos) incluye una región prominente de intercambio que forma una zona amplia alrededor del corión cerca de la mitad del concepto. Una segunda región consiste en un aro altamente pigmentado en cada extremo de la zona central. Esta zona pigmentada consiste pequeños hematomas (coágulos de sangre). La zona pigmentada también es conocida como **paraplacenta** y se cree que es importante para transportar el hierro de la madre al feto. Una tercera región en la zona transparente en el extremo distal del corion que tiene pobre vascularidad. Esta zona tal vez implica la absorción de materiales directamente del lumen uterino. (Arroyo y Winn, 2008).

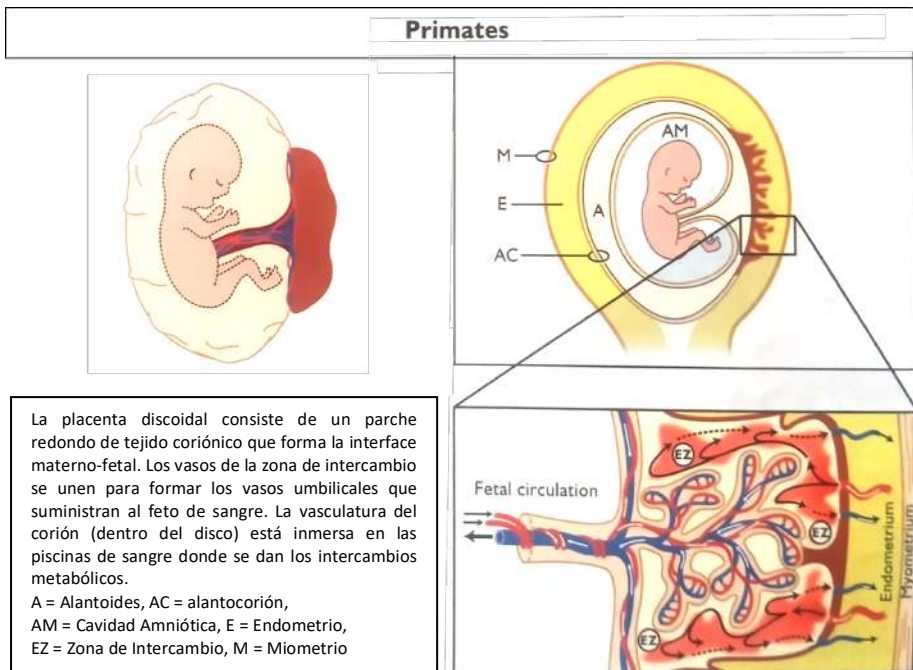
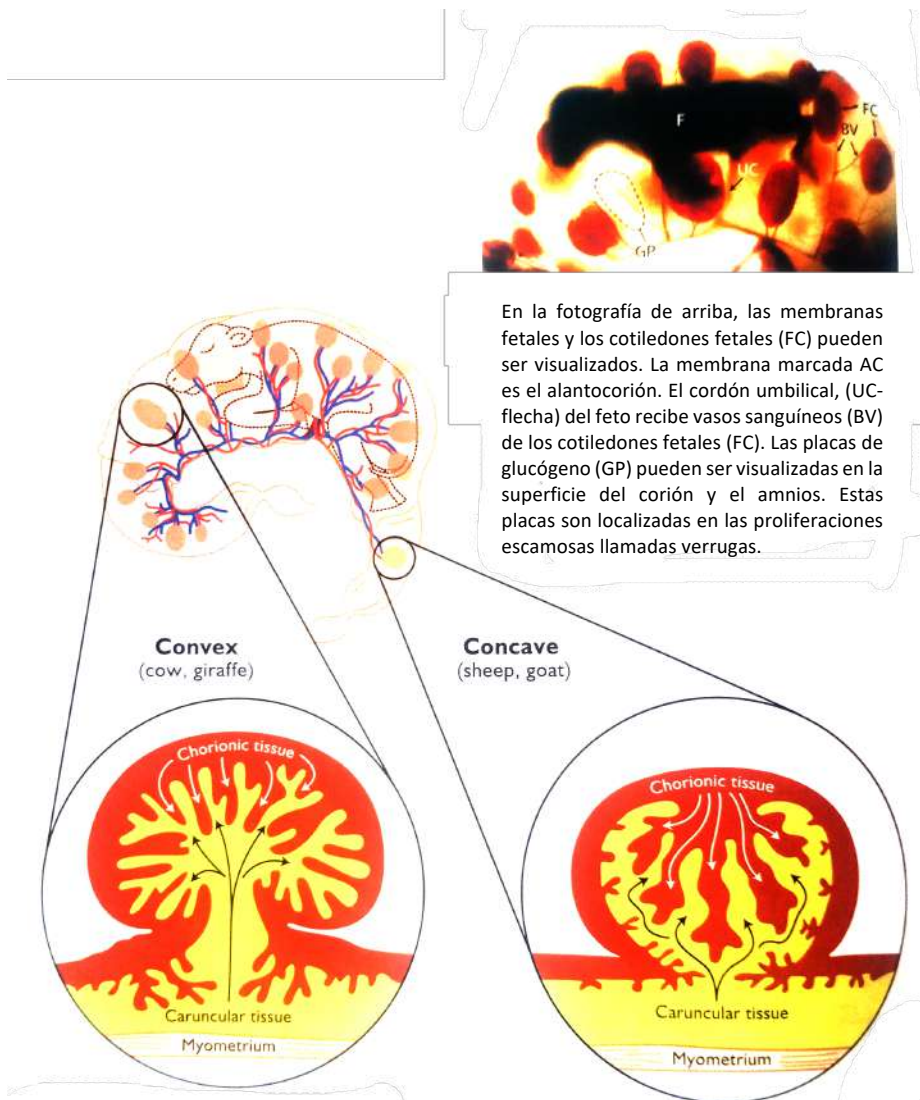


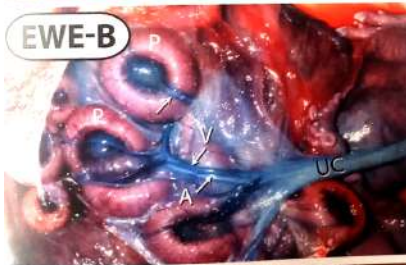
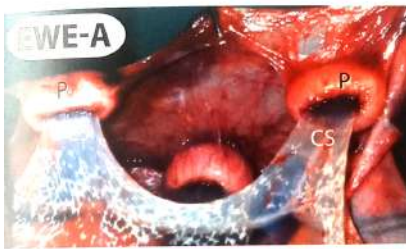
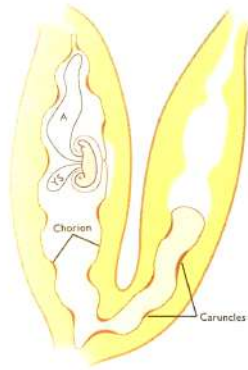
Ilustración 61. Placentas Zonaria y Discoide.
Fuente: Arroyo y Winn, 2008.



En la fotografía de arriba, las membranas fetales y los cotiledones fetales (FC) pueden ser visualizados. La membrana marcada AC es el alantocorión. El cordón umbilical, (UC-flecha) del feto recibe vasos sanguíneos (BV) de los cotiledones fetales (FC). Las placas de glucógeno (GP) pueden ser visualizadas en la superficie del corión y el amnios. Estas placas son localizadas en las proliferaciones escamosas llamadas verrugas.

La placenta Cotiledonaria está caracterizada por numerosas estructuras “como botones” distribuidas a través de la superficie del corión. Estos son llamados cotiledones fetales. Cuando estos se encuentran con la carúncula materna forman un placentoma. Un cotiledón convexo se cubre con el corión. Muchas vellosidades como dedos se originan del tejido coriónico y sobresalen hacia el lumen uterino. En el cotiledón cóncavo, el tejido coriónico presiona hacia el interior, formando una interface cóncava entre el corión y la carúncula materna.

Ilustración 62. Placenta Cotiledonaria.
Fuente: Arroyo y Winn, 2008.



Oveja-A

El corion puede ser visto entrando al placentoma (P). el tallo coriónico (CS) contiene la vasculatura fetal.

Oveja-B

Una porción del corion ha sido cortado para que la vasculatura fetal pueda ser visualizada claramente. Los vasos fetales (flecha) y el tejido coriónico "presiona" el tejido caruncular formando un cotiledón cóncavo. Un conjunto de arterias (A) y venas (V) sobresalen de cada cotiledón y eventualmente se une en el cordón umbilical (UC). P = Placentoma

Oveja-C

Un placentoma cóncavo es claramente visible. El tallo coriónico es cubierto sobre el soporte de la aguja. Note los vasos (flechas) dentro del tejido coriónico. El tejido amarillento rojizo es el cotiledón materno (MC) que es cubierto por el alantocorión. El tejido oscuro en el centro (flechas) es el componente fetal del placentoma.

Ilustración 63. Placenta Cotiledonaria.
Fuente: Arroyo y Winn, 2008.

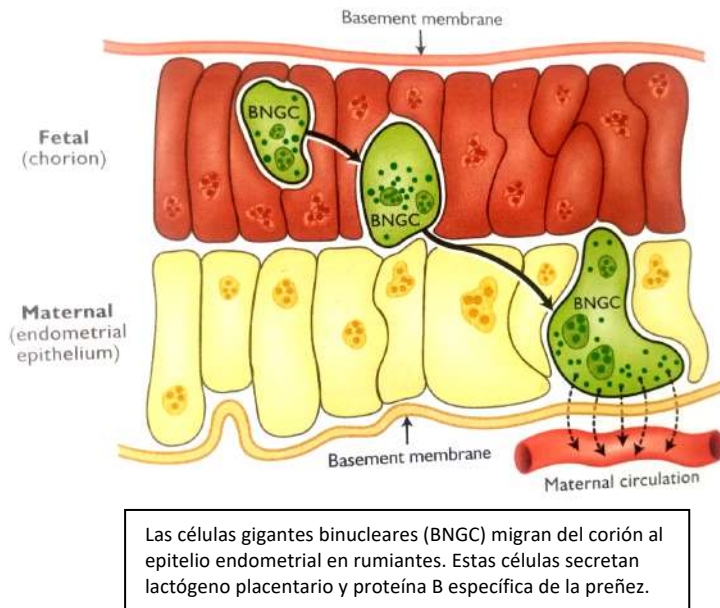


Ilustración 64. Migración de Células Gigantes Binucleares en la Placenta Rumiante.
Fuente: Regnault, Galan, Parker y Anthony, 2002.

La placenta **discoide** son cuatro en roedores y primates. Se caracteriza por tener uno o dos discos adyacentes. Estos discos contienen vellosidad coriónica que interfiere con el endometrio y dota a la región de gas, nutrientes e intercambio de desechos metabólicos.

Los rumiantes tienen una placenta **cotiledonaria**. Un cotiledón es definido como una unidad de placenta de origen trofoblástico que se compone de abundantes vasos sanguíneos y tejido conectivo. En las ovejas, son entre 90 y 100 cotiledones distribuidos a través de la superficie del corion y, en el ganado, 70 a 100 cotiledones han sido observados. La placentoma en la placenta cotiledonaria se compone de un cotiledón fetal aportado por el corion y un cotiledón materno, originado de la carúncula del útero. Cerca del día 16 en la oveja y el día 25 en el ganado el corion inicia la fijación a la carúncula del útero. Antes de este tiempo el lugar es esencialmente difuso. Durante la formación de los placentomas, la vellosidad coriónica sobresale en las criptas en el tejido caruncular. La fijación está bien establecida por el día 30 en las ovejas y día 40 en las vacas. (Regnault, Galan, Parker y Anthony, 2002).

En la vaca, los placentomas forman una estructura convexa, mientras que en la oveja son cóncavas. Durante la gestación los cotiledones aumentan muchas veces en diámetro. De hecho, los cotiledones en la vaca cerca del final de la gestación pueden medir de 5 a 6 centímetros de diámetro. Tal crecimiento proporciona una enorme superficie de apoyo de la placenta para transferir nutrientes de la madre y residuos metabólicos del feto.

5.2. Clasificación de la Placenta

5.2.1. Por apariencia microscópica es basada en el número de capas de la placenta que separa la sangre fetal de la sangre materna

La nomenclatura que describe la intimidad de la placenta se deriva primero mediante la descripción de los tejidos de la placenta materna en el prefijo de la palabra. Los tejidos de la placenta fetal constituyen el sufijo. El intercambio puede ocurrir a través de hasta seis capas de tejido y como poca hasta tres. El nombre del prefijo y sufijo de cada tipo de placenta cambia dependiendo del número de capas de tejido que exista.

La placenta **epiteliocorial** es la menos íntima entre los tipos de placenta. En la placenta epiteliocorial, el epitelio endometrial (lado materno) y las vellosidades del epitelio coriónico están intactos. En otras palabras; hay una capa intacta del epitelio en ambos componentes, materno y fetal. Este tipo de placenta se ha encontrado en la cerda y la yegua. Recuerde que las placentas de la vaca y de la yegua son difusas y las vellosidades ocupan una gran proporción del área de superficie del corion. (Regnault, Galan, Parker y Anthony, 2002)

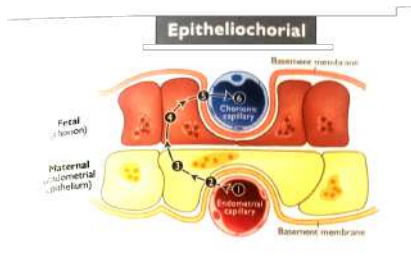
Los rumiantes también tienen una placenta epiteliocorial. Sin embargo, el epitelio endometrial erosiona transitoriamente y luego vuelve a crecer, causando la exposición intermitente de los capilares maternos al epitelio coriónico. Este tipo de placenta ha sido denominado sindesmocorial.

Además de las características de la erosión parcial del epitelio endometrial, se encuentra un tipo de célula única en la placenta rumiante. Estas células son llamadas células gigantes binucleares. Como su nombre lo indica, son caracterizadas por ser bastante grandes y tener dos núcleos. Estas células aparecen cerca del día 14 en la oveja y entre los días 18 y 20 en la vaca. Estas células se originan de las células trofoblásticas y se cree que son formadas

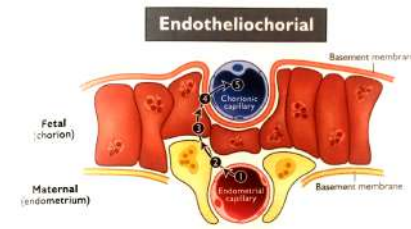
continuamente en toda la gestación. Las células gigantes binucleares constituyen cerca del 20% de la placenta fetal. Durante el desarrollo, las células gigantes binucleares migran del epitelio coriónico e invaden el epitelio endometrial. Se cree que las células gigantes binucleares transfieren moléculas complejas de la placenta fetal a la materna. Hay evidencia que secretan lactógeno placentario. Estas células también secretan proteína B específica de la preñez (PSPB) que también son llamadas glicoproteínas asociadas a la preñez (PAG). Estas proteínas son únicas en la preñez de los rumiantes. Las células gigantes binucleares también son lugares importantes de la esteroidogénesis, que secretan progesterona y estradiol. Sin duda estas células surgirán cada vez como “jugadores” importantes en la función de la placenta rumiante. (Regnault, Galan, Parker y Anthony, 2002).

La **placenta endoteliocorial** está caracterizada por tener una completa erosión del epitelio endometrial y el intersticio subyacente. Por lo tanto, los capilares maternos son directamente expuestos a las células epiteliales del corion. El epitelio coriónico rodea los vasos del lado materno.

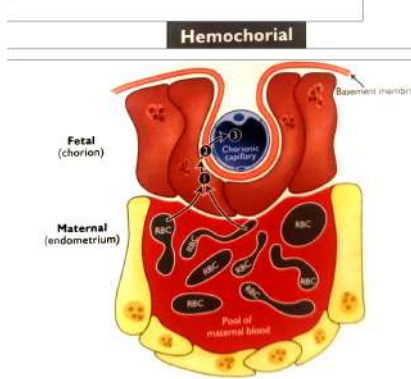
La **placenta hemocorial** está caracterizada por tener el epitelio coriónico en aposición directa a las piscinas maternas de sangre. Por lo tanto, los nutrientes y gases son intercambiados directamente de la sangre materna y debe moverse a través de tan solo tres capas de tejido. Esta relación muy íntima se encuentra en primates y roedores. (Barcroft y Barron, 1946).



- Epiteliocorial**
(Cerdos, caballos y ruminantes)
6. Capilares coriónicos
 5. Intersticio coriónico
 4. Epitelio coriónico
 3. Epitelio endometrial
 2. intersticio endometrial
 1. Capilares endometriales



- Endoteliocorial**
(Perros y gatos)
5. Capilares coriónicos
 4. Intersticio coriónico
 3. Epitelio coriónico
 2. intersticio endometrial
 1. Capilares endometriales



- Hemocorial**
(Primates y roedores)
3. Capilares coriónicos
 2. Intersticio coriónico
 1. Epitelio coriónico
- RBC = Sangre roja celular**

Ilustración 65. Clasificación de la Placenta Basada en la Separación entre los Suministros de Sangre Fetal y Materno.

Fuente: Barcroft y Barron, 1946.

5.2.2. La placenta regula el intercambio entre el feto y la madre

El intercambio placentario implica un número de mecanismos encontrado en otros tejidos. Estos son difusión simple, difusión facilitada y transporte activo. Los gases y agua pasan de concentraciones altas a bajas por simple difusión. La glucosa y otros materiales metabólicamente importantes como aminoácidos son transportados por difusión facilitada utilizando moléculas transportadoras específicas.

La glucosa es la fuente de energía más importante para el feto. La mayoría de la glucosa es derivada de la circulación materna. Cerca del final de la gestación, el consumo de glucosa del feto es excepcionalmente alta y puede dirigir a un drenaje de glucosa fuera de la madre. El drenaje de glucosa favorece el desarrollo de cetosis en la madre. La cetosis es el resultado del metabolismo del cuerpo gordo que genera cetonas para la energía cuando la glucosa es limitada. La cetosis postparto es común en las vacas lecheras cuando las demandas metabólicas postparto son muy altas por la alta producción de leche. Algunos materiales no pueden ser transportados a través de la placenta. Con la excepción de algunas inmunoglobulinas, proteínas maternas no cruzan la barrera de la placenta. Las inmunoglobulinas pueden ser transportadas del lado materno al lado fetal en una placenta hemocorial o endotelicorial. Sin embargo, el feto sintetiza la mayoría de sus propias proteínas de aminoácidos contribuidas por la madre. Los lípidos basados nutricionalmente no cruzan la placenta. En cambio, la placenta hidroliza los triglicéridos y fosfolípidos maternos y sintetiza nuevos materiales lípidos para ser utilizados por el feto. Grandes hormonas peptídicas tales como la hormona tiroidea estimulante, hormona estimulante corteza suprarrenal, hormona de crecimiento, insulina y glucagón no cruzan la placenta. Moléculas de peso más pequeño como esteroides, hormona tiroidea y catecolaminas (epinefrina y norepinefrina) cruzan la placenta con relativa facilidad. Las vitaminas y minerales son transferidos al feto a tasas variables. Las vitaminas solubles en grasa no cruzan la placenta con facilidad, mientras que las vitaminas solubles en agua (B y K) cruzan la placenta con relativa facilidad. Los nutrientes también son transferidos por pinocitosis y fagocitosis. Las areolas del corion forman las aberturas de las glándulas uterinas y absorben las secreciones de estas glándulas. (Maliqueo, Cristoso y Echiburú, 2016).

De importancia significativa es la capacidad de la placenta de transferir materiales tóxicos y potencialmente patogénicos. Muchas sustancias tóxicas fácilmente cruzan la barrera de la placenta. Esto incluye alcohol etílico, plomo, fósforo y mercurio. También drogas opiáceas y numerosos productos farmacéuticos comunes como barbitúricos y antibióticos pueden cruzar la barrera de la placenta. Algunas sustancias pueden ser **teratogénicas**, estas pueden inducir un desarrollo anormal (defectos de nacimiento). Estas sustancias incluyen LSD, anfetaminas, litio, dietilestilbestrol y talidomina. Está bien documentado que estos materiales inducen un anormal desarrollo embrionario y provocan serios defectos de nacimiento. (Maliqueo, Cristoso y Echiburú, 2016).

Se sabe que una amplia gama de microorganismos puede contaminar el feto. Los virus pueden cruzar la barrera de la placenta con facilidad y por lo tanto muchas enfermedades virales pueden ser transmitidas de la madre al feto.

Enfermedades humanas como el sarampión alemán, herpes y VIH pueden ser transmitidos de la madre embarazada al feto. La bacteria como sífilis también puede ser transmitida al feto.

Además de ser un órgano metabólico de intercambio, la placenta sirve como un órgano endócrino transitorio. Las hormonas de la placenta acceden a la circulación materna y fetal.

La placenta en la yegua produce una gonadotropina llamada gonadotropina coriónica equina (eCG). La gonadotropina coriónica equina también es llamada gonadotropina suero yegua preñada (PMSG). La gonadotropina coriónica equina es producida por el cáliz endometrial de la placenta. Los cálices endometriales son glándulas endócrinas transitorias de la placenta. Éstas empiezan a producir eCG en el momento de la fijación del concepto al endometrio.

La gonadotropina coriónica equina actúa como una luteotropina y proporciona un estímulo para la conservación del cuerpo lúteo primario. El cuerpo lúteo primario en la yegua es definido como el cuerpo lúteo formado del folículo ovulatorio. Además, el eCG es responsable de controlar la formación y mantener el cuerpo lúteo suplementario (accesorio). Como la eCG aumenta, la yegua preñada a menudo ovula, por lo tanto, genera cuerpo lúteo accesorio. Las ovulaciones inducidas eCG ocurren entre los días 40 y 70 de la preñez. La luteinización (promovida por eCG) también sucede en los folículos antrales que no ovularon. Por lo tanto, la eCG tiene un impacto positivo significativo en la capacidad del ovario para producir progesterona. En efecto, si uno examina el perfil de progesterona, se puede ver que hay una estrecha relación entre las concentraciones de progesterona y la producción del cuerpo lúteo accesorio. (Maliqueo, Cristoso y Echiburú, 2016).

Además de su acción luteotrópica, la eCG tiene potentes acciones de FSH cuando se administra a hembras de otras especies. De hecho, la eCG causará un marcado desarrollo folicular en el desarrollo de la mayoría de las especies. Esto es usado comúnmente para inducir la superovulación donde se realiza la transferencia de embriones (vaca, oveja, conejo). En las yeguas, sin embargo, eCG no ejerce una significativa acción de FSH.

La segunda gonadotropina importante de origen de la placenta es la gonadotropina coriónica humana (hCG). Esta hormona no solo se encuentra en los humanos, sino en muchos otros primates. A menudo hCG (y eCG) simplemente puede referirse como "CG". Ésta se origina de las células trofoblásticas del corion y es secretada tan pronto como las escotillas del blastocito de la zona pelúcida. La

gonadotropina coriónica humana puede ser detectada en la sangre y orina de la mujer embarazada tan rápido como a los 8 o 10 días de gestación. Ésta aumenta rápidamente en la orina de la mujer embarazada, alcanzando un valor máximo cerca de los 2.5 meses. Su presencia en la orina constituye la base para mostrar el diagnóstico del tiempo del embarazo. (Marcilese, Valsecchi, Figueiras, Camberos y Varela, 2014).

El papel principal de la hCG durante el embarazo prematuro es proporcionar un estímulo luteotrópico para el cuerpo lúteo ovulatorio como su transición en el CL del embarazo. Los receptores LH también se unen a hCG resultando la producción de progesterona sostenida. La administración de hCG en las hembras no primates pueden provocar la ovulación. De hecho, la hCG es utilizada comúnmente para inducir la ovulación en los protocolos de superovulación.

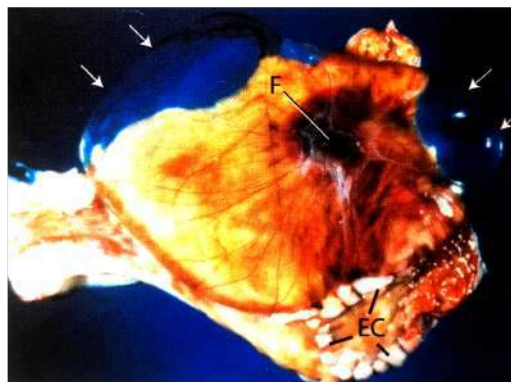
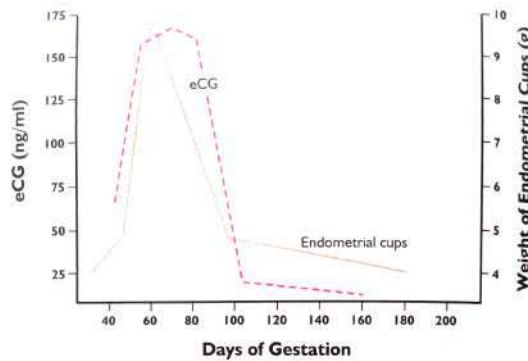


Ilustración 66. Producción de Gonadotropina Coriónica Equina (eCG) Relacionada al Peso del Cáliz Endometrial.

Fuente: Marcilese, Valsecchi, Figueiras, Camberos y Varela, 2014.

5.2.3. La placenta secreta progesterona y estrógenos

La progesterona es obligatoria en el desarrollo prematuro del embrión porque proporciona los estímulos para la secreción elevada por las glándulas endometriales. La alta progesterona también es responsable para el llamado **“bloque de progesterona”** que inhibe las contracciones endometriales. La progesterona aumenta en la sangre de la hembra preñada y llega al pico en las diferentes etapas de gestación para distintas especies. Los niveles absolutos de progesterona también varían significativamente entre especies. Mientras que la progesterona siempre es producida por el cuerpo lúteo en la preñez prematura, el rol del cuerpo lúteo es mantener la preñez entre las especies. En algunas especies (oveja, yegua y mujer), el cuerpo lúteo no es necesario para todo el período gestacional porque la placenta se hace cargo de la producción de progesterona. Por ejemplo, en la oveja, al inicio el cuerpo lúteo es responsable de la producción de progesterona, pero la placenta asume la responsabilidad para la producción después de sólo 50 días de gestación. En otras especies (Cerdo y conejo), la lutectomía (extirpación del cuerpo lúteo) terminará la preñez independientemente cuando esto suceda durante la gestación. La lutectomía en la vaca sobre los 8 meses de gestación resultará en aborto. Cabe recalcar que, aunque la placenta se hace cargo del cuerpo lúteo de la preñez, el cuerpo lúteo secreta progesterona a lo largo de la gestación. (Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare. The Welfare of Animals During Transport; European Commission: Brussels, Belgium, 2002. Available online: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scah_out71_en.pdf accessed on 25 October 2019).

Además de la progesterona, el estradiol también es un producto importante de la placenta, particularmente durante la última etapa de gestación. De hecho, el pico de estradiol en la mayoría de las especies señala el período de parto prematuro. Los perfiles de estradiol durante la gestación son presentados en la sección posterior sobre el parto.

Tabla 11. Duración Gestacional y Tiempo que la Placenta Tome el Control Para la Producción de Progesterona en Varias Especies.

Especies	Período de Gestación	Tiempo que la Placenta Toma el Control
Alpaca	11.4 meses	11.4 meses (ninguno)
Perra	2 m (65 días)	2 m (ninguno)
Camello	12.3 m	12.3 m (ninguno)
Vaca	9 m	6-8 m
Oveja	5 m	50 días
Cabra	5 m	5 m (ninguno)
Llama	11.3 m	11.3 m (ninguno)
Yegua	11 m	70 días
Gata	2 m (65 días)	2 m (ninguno)
Coneja	1 m	1 m (ninguno)
Cerda	3.8 m	3.8 m (ninguno)

Fuente: The Welfare of Animals During Transport; European Commission: Brussels, Belgium, 2002. Available online: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scah_out71_en.pdf accessed on 25 October 2019.

5.2.4. Ciertas hormonas de la placenta estimulan la función mamaria de la madre y el crecimiento del feto

La placenta produce una hormona polipéptida conocida como **lactógeno placentario** que también es llamado **somatotropina**. El lactógeno placentario ha sido encontrado en ratas, ratones, ovejas, vacas y humanos. Se cree que son similares al crecimiento hormonal, promoviendo así el crecimiento del feto. El lactógeno placentario también estimula la glándula mamaria (lactogénica) de la madre. El grado al cual la somatotrópica fetal (crecimiento) versus el efecto lactogénico ocurre, depende de la especie. Por ejemplo, en la oveja el **lactógeno placentario ovino (oPL)** tiene una actividad lactogénica más potente que la actividad somatotrópica. Existe una condición similar en los humanos, pero no en la vaca. Los lactógenos placentarios han sido estudiados más intensamente en la oveja. Son producidas y secretadas por las células gigantes binucleares de la placenta. Los productos secretores de las células binucleares son transferidos en la circulación materna.

Se destaca la hipótesis de que el padre puede tener un efecto en el grado al cual el feto puede producir lactógeno placentario. Tal efecto podría provocar concentraciones elevadas de lactógeno placentario por el feto. El aumento de la

secreción de lactógeno placentario podría causar una estimulación mejorada de la glándula mamaria y así promover una elevada producción de leche. Esta teoría sugiere que podría ser posible para el padre influir el lactógeno placentario y mejorar la producción de leche en la madre. Esta hipótesis del padre en el feto no se ha probado críticamente, pero podría ser prometedora para el mejoramiento genético en el ganado de leche, ganado de carne y en las cabras. (Regnault, Galan, Parker y Anthony, 2002).

La relaxina placentaria es secretada en humanos, yeguas, gatos, perros, cerdos, conejos y monos. Su función es ablandar y la “relajación” de los ligamentos pélvicos para facilitar la expulsión del feto. Los estímulos para la secreción de relaxina aún no se conocen. La relaxina no está presente en la placenta de los bovinos durante ninguna etapa de la gestación. Es probable (con la excepción del conejo) que la relaxina, durante el tiempo del parto, se origine de los ovarios y de la placenta. Por lo tanto, el rol de la relaxina es cuestionable en la vaca. Los niveles de relaxina en la sangre materna son la base para un diagnóstico de la preñez cerca de los días 30 de gestación en la perra. (Regnault, Galan, Parker y Anthony, 2002).

CAPÍTULO 6
PARTO

6. PARTO

6.1. EL PARTO

El parto es una cascada compleja de eventos fisiológicos. El feto desencadena el comienzo del parto porque inicia una cascada compleja de eventos endócrinos/bioquímicos. El eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal del feto es obligatorio para la iniciación del parto. Durante la conclusión de la gestación, la masa fetal enfoca la limitación del espacio inherente del útero. Esta limitación de espacio ha sido considerada por algunos como el estímulo que causa la suprarrenal corticotropina (ACTH) para ser secretada por la pituitaria fetal. Luego la pituitaria fetal estimula la secreción de los corticoides suprarrenales de la corteza suprarrenal del feto. La elevación de los corticoides fetales inicia una cascada de eventos que provocan cambios dramáticos en la condición endócrina de la madre. Estos cambios endócrinos provocan dos eventos importantes: 1) eliminación del “bloque de progesterona” del miometrio, permitiendo que inicien las contracciones del miometrio y 2) aumento de las secreciones del tracto reproductivo, particularmente del cuello uterino. (Regnault, Galan, Parker y Anthony, 2002).

La eliminación del “bloque de progesterona” ocurre porque el cortisol fetal promueve la síntesis de tres enzimas que convierten la progesterona a estradiol. La progesterona, que es alta en la superficie de la placenta, es convertida a 17α -hidroxiprogesterona por la enzima 17α -hidroxilasa. El cortisol fetal también desencadena la enzima 17-20 desmolasa para convertir 17α -hidroxiprogesterona a androstenediona. La androstenediona es convertida a estrógeno por la activación de una enzima aromatasa. Esto implica la aromatización de un aro A del esteroide y eliminación del carbón 19. La conversión de progesterona a estradiol, por lo menos en parte, para la dramática caída de progesterona y la dramática elevación de estradiol. (Shikichi, Iwata, Ito, Miyakoshi, Murase, Sato, Korosue, Nagata y Nambo, 2017).

Para convertir la progesterona a estradiol, los corticoides fetales también provocan que la placenta sintetice $\text{PGF}_{2\alpha}$. La síntesis de $\text{PGF}_{2\alpha}$ ayuda a abolir el “bloque de progesterona”. Como ambos, estradiol y prostaglandina comienzan a elevarse, el miometrio se hace cada vez más activo y empieza a mostrar las contracciones. También, $\text{PGF}_{2\alpha}$ causa que el CL de la preñez retroceda, facilitando la disminución de progesterona. La caída de progesterona en algunas especies es provocada por la conversión de progesterona en estradiol y por el proceso

luteolítico provocado por la $\text{PGF}_{2\alpha}$. (Shikichi, Iwata, Ito, Miyakoshi, Murase, Sato, Korosue, Nagata y Nambo, 2017).

Los corticoides del feto activan 17α -hidroxilasa, 17 - 20 desmolasa y aromatasa que convierten la progesterona a estradiol. Esta conversión elimina el “bloque de progesterona” a la actividad del miometrio.

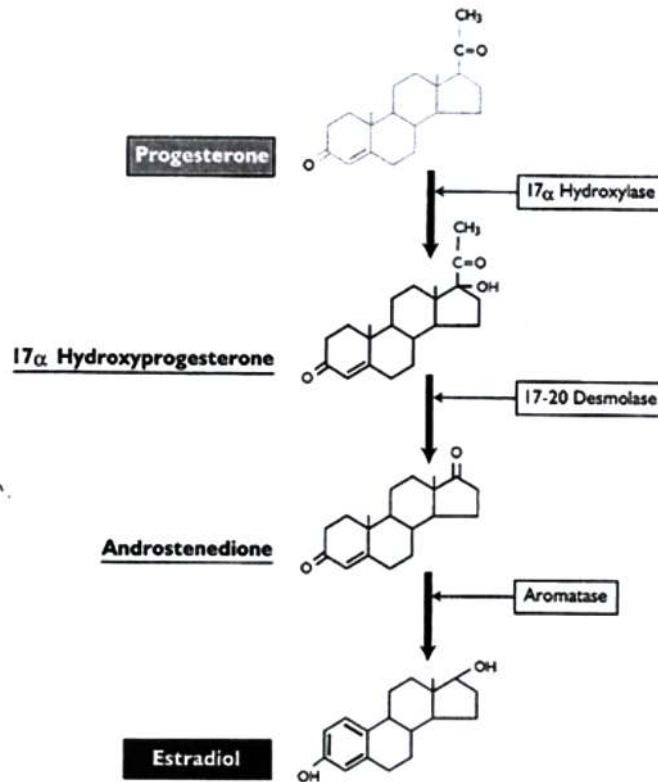


Ilustración 67. Conversión de Progesterona a Estradiol cuando se Acerca el Parto.

Fuente: Shikichi, Iwata, Ito, Miyakoshi, Murase, Sato, Korosue, Nagata y Nambo, 2017.

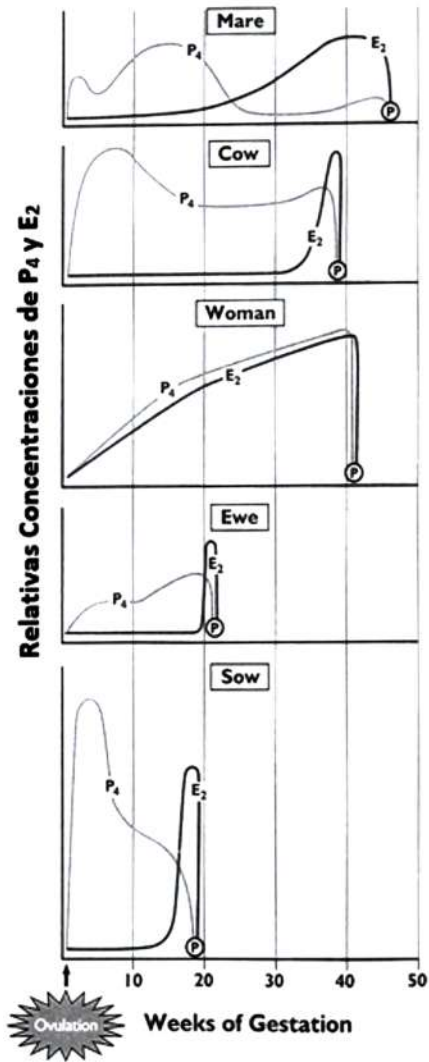


Ilustración 68. Perfiles de estradiol y Progesterona Durante la Gestación en la Yegua, Vaca, Mujer, Oveja y Cerda.

Fuente: Shikichi, Iwata, Ito, Miyakoshi, Murase, Sato, Korosue, Nagata y Nambo, 2017.

Como la presión interna del útero continúa aumentando, el feto en la vaca, yegua y oveja rota de modo que los pies frontales y la cabeza son posicionados al posterior de la madre. Tal rotación es importante para asegurar un suministro adecuado. Si el feto no se posiciona correctamente, **distocia** (nacimiento difícil) puede ocurrir.

Como los niveles de estradiol aumentan, junto con la elevación de los niveles de $\text{PGF}_{2\alpha}$, el útero contraído empieza a expulsar al feto hacia el cuello uterino, aplicando presión. Los eventos endócrinos promueven la primera etapa del parto (dilatación del cuello uterino y entrada del feto al canal cervical).

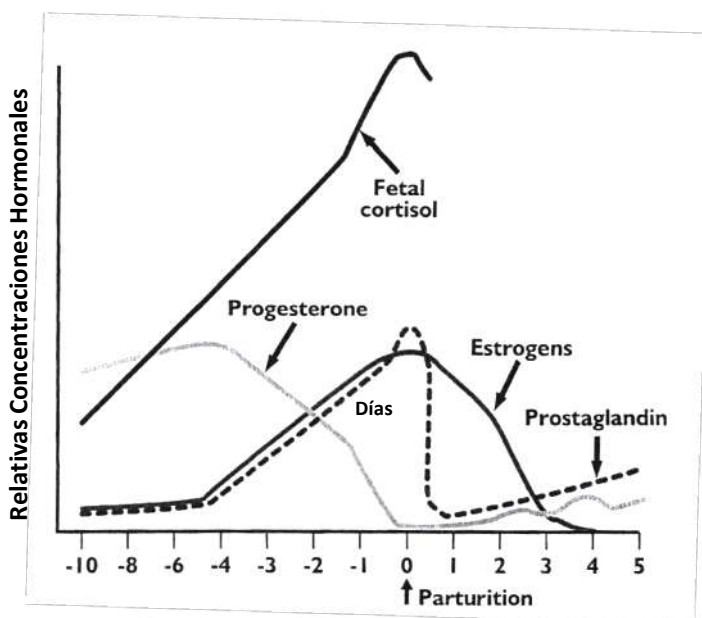
La presión en el cuello uterino provocado por el aumento de las contracciones del miometrio activa las neuronas sensibles a la presión situadas en el cuello uterino que sinapsis en la médula espinal y eventualmente sinapsis con oxitocina produciendo neuronas en el hipotálamo. La oxitocina, liberado en el sistema circulatorio, actúa para facilitar las contracciones del miometrio iniciadas por el estradiol y por la $\text{PGF}_{2\alpha}$. Como la presión contra el cuello uterino continúa aumentando, también lo hace la secreción de oxitocina, y así la fuerza de contracción del músculo liso del miometrio comienza a pico. Cuando esto ocurre, el feto entra al canal cervical y la primera etapa del parto se completa. (Raeside, Christie, Renaud, Waelchli y Betteridge, 2004).

Otra hormona importante involucrada en el parto exitoso es la **relaxina**. La relaxina es una glicoproteína que es producida por el cuerpo lúteo y la placenta, dependiendo de las especies. La síntesis de la relaxina es estimulada por la $\text{PGF}_{2\alpha}$. La relaxina causa el reblandecimiento del tejido conectivo en el cuello uterino y promueve la elasticidad de los ligamentos pélvicos. Así, esta hormona prepara el canal del nacimiento aflojando los tejidos de soporte de modo que pueda ocurrir el paso del feto con relativa facilidad. (Raeside, Christie, Renaud, Waelchli y Betteridge, 2004).

Uno de los efectos dramáticos de la elevación del estradiol antes del parto es que inicia la actividad secretora del tracto reproductivo en general y particularmente del cuello uterino. Como el estradiol aumenta, el cuello uterino y la vagina comienzan a producir moco. Este moco hace desaparecer el sello del cuello uterino y lubrica más a fondo en canal cervical y la vagina. El moco reduce la fricción y permite salir al feto del tracto reproductivo con relativa facilidad. Como las contracciones del miometrio continúan aumentando, los pies y cabeza del feto empiezan a ejercer presión en las membranas fetales. Cuando la presión alcanza un cierto nivel, se rompen las membranas, con la pérdida posterior de líquido amniótico y alantoideo. Este líquido también sirve para lubricar el canal de nacimiento. Como el feto entra al canal de nacimiento, se vuelve hipóxica (privado de un adecuado nivel de oxígeno). Esta hipoxia promueve el movimiento fetal que, a su vez, promueve una mayor contracción del miometrio. Este sistema de retroalimentación positiva crea un conjunto de condiciones donde el tiempo de parto es reducido por un aumento de fuerza de contracción seguido del movimiento fetal. En cierto sentido, el feto está controlando su salida del útero. Las contracciones uterinas están acompañadas por las contracciones del músculo

abdominal de la madre que ayuda más a la expulsión del feto. (Raeside, Christie, Renaud, Waelchli y Betteridge, 2004).

En la mayoría de las especies, la expulsión de las membranas fetales viene seguida de la expulsión del feto. La expulsión de las membranas fetales requiere que las vellosidades coriónicas se desprendan de las criptas del lado materno de la placenta. E cree que esta liberación de la vellosidad coriónica es provocada por una potente vasoconstricción de arterias en las vellosidades. La vasoconstricción reduce la presión y así permite que las vellosidades sean liberadas de las criptas. Obviamente en algunas formas de la placentación, debe haber alguna vasoconstricción materna. Por ejemplo, en animales que tiene placenta hemocorial, la sangre materna es adyacente a la placenta fetal. Así, si la vasoconstricción no ocurre del lado materno, la hemorragia es probable. La duración del parto es variable entre las especies y esta variación se resume en la tabla que presentaremos a continuación. La extensión más allá de lo que se considera que es la duración normal del parto constituye un nacimiento con dificultad (**distocia**). Tal parto prolongado puede provocar serias complicaciones para el feto y la madre.



Nótese como incrementan los niveles de cortisol fetal, y los niveles de P₄ disminuyen.

Ilustración 69. Perfiles Hormonales Relativos en la Vaca Durante el Período de Periparto. Fuente: Raeside, Christie, Renaud, Waelchli y Betteridge, 2004.

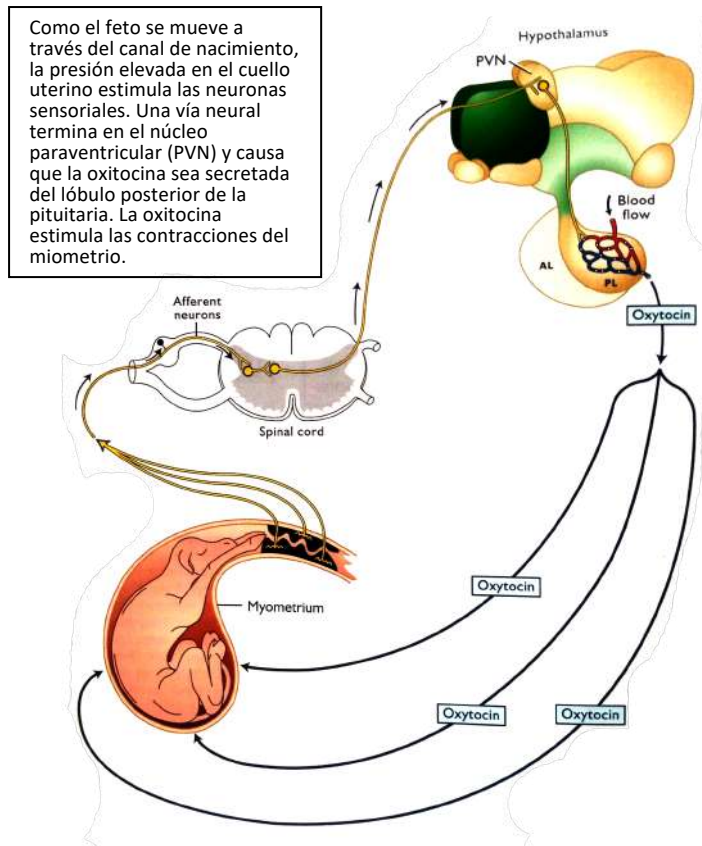


Ilustración 70. La Presión en el Cuello Uterino Provoca la Liberación de Oxitocina y las Contracciones del Miometrio.

Fuente: Raeside, Christie, Renaud, Waelchli y Betteridge, 2004.

Las dificultades en el parto usualmente ocurren en la segunda etapa (expulsión del feto). Una de las acusas de distocia es el tamaño excesivo del feto. El tamaño del feto es controlado por la madre y el padre. En las madres primíparas, siempre es aconsejable reproducirse hembras con un macho de cuerpo pequeño para que el tamaño del feto no exceda la capacidad de la hembra para que pueda parir con éxito. (Nain, Laarveld, Wojnarowicz y Olkowski. 2007).

Una segunda causa de distocia es la falta de rotación adecuada del feto. Cerca del 5% de todos los nacimientos del ganado son caracterizados por una posición anormal del feto durante el parto. Tal posición anormal provoca la dificultad para nacer y algunas veces imposibilita el parto y se requiere de una cesárea.

Una tercera causa de distocia es nacimientos múltiples en especies monótopas. Los gemelos generalmente provocan distocia. Esto se da por: 1) ambos gemelos pueden estar presentes simultáneamente, 2) el primer feto toma una posición anormal y por lo tanto bloquea al segundo o 3) el útero comienza a fatigarse por la dificultad y fuertes contracciones.

Las contracciones del miometrio continúan después de la expulsión del feto a pesar de no ser fuertes. Estas contracciones son las responsables para la expulsión de la placenta. El tiempo que requiere la expulsión de la placenta varía significativamente entre especies. Esta variación se presenta en la Tabla de Etapas y Duración del parto entre varias especies. La retención de las membranas fetales (también conocida como “placenta retenida”, no es poco común en rumiantes, especialmente en vacas lecheras. Esta condición ocurrirá entre el 5-15% de partos en vacas lecheras sanas. La causa fundamental de la placenta retenida parece ser que los tejidos conectivos de la placenta no están enzimáticamente degradados por las enzimas proteolíticas cotiledonarias. Por lo tanto, los cotiledones fetales permanecen adjuntos a los cotiledones maternos. La placenta retenida es rara en yeguas, cerdas, perras y gatas. (Arnal, Fontaine, Billon-Galés, Favre, Laurell, Lenfant y Gourdy, 2010).

Tabla 12. Etapas y Duración del Parto entre Varias Especies.

Especies	Etapas I (Contracciones del Miometrio/ Dilatación Cervical)	Etapas II (Expulsión Fetal)	Etapas III (Expulsión de la Membrana Fetal)
Alpaca	2 a 6h	5 a 90min	45 a 180 min
Perra	6 a 12h	6h (24h en grandes camadas)	La mayoría de las placentas pasan con el neonato o dentro de 15 min del nacimiento
Camello	3 a 48h	5 a 45min	40 min
Vaca	2 a 6h	30 a 60 min	6 a 12h
Oveja	2 a 6h	30 a 120 min	5 a 8h
Llama	2 a 6h	5 a 90 min	45 a 180 min
Yegua	1 a 4h	12 a 30 min	1h
Cerda	2 a 12h	150 a 180 min	1 a 4h
Gata	4 a 42h	4 gatitos/camada, 30-60 min/gato	La mayoría de las placentas pasan con el neonato
Mujer	8+h	2h	1h o menos

Fuente: Arnal, Fontaine, Billon-Galés, Favre, Laurell, Lenfant y Gourdy, 2010.

6.2. PUERPERIO

El puerperio y la lactancia son iniciados inmediatamente después del parto y por un período de tiempo estos procesos ocurren simultáneamente. EL **puerperio** es el período después del parto cuando el tracto reproductivo regresa a su condición de no preñez de manera que la hembra podría preñarse nuevamente. El parto da como resultado la pérdida de la función placentaria y el deterioro del tejido materno que contribuye a la placenta. (Darenius, Kindahl y Madej, 1987).

El puerperio empieza inmediatamente después del parto y termina hasta que la función reproductiva es restaurada de manera que otro embarazo puede ocurrir. El tiempo requerido para una completa involución uterina (reparación) y reanudar la actividad ovárica Varía significativamente entre cada especie. Muchos animales poliestrosos, el puerperio más corto posible es deseable porque la elección de un posible embarazo subsecuente es de alta importancia económica. Por ejemplo, en las vacas lecheras se requiere de frecuentes embarazos para un rendimiento de leche máximo de por vida. En cerdos y vacas de carne, cuanto más corto es el intervalo entre embarazos, se producen más descendientes y se vuelve más eficiente la producción de carne. Por el contrario, cuanto más largo es el puerperio, más se demora un embarazo posterior y menos eficiente se vuelve el proceso de producción. (Darenius, Kindahl y Madej, 1987).

6.3. LA REDUCCIÓN EN EL TAMAÑO Y EL VOLUMEN UTERINO SE PRODUCE POR CONTRACCIONES MIOMETRALES

Inmediatamente después del parto, el miometrio experimenta fuertes contracciones repetidas. El propósito de estas contracciones son las siguientes: primero, facilita la descarga de tejidos y los restos de tejido desde el útero. Segundo, las contracciones comprimen la vasculatura uterina y ayuda a minimizar la posibilidad de hemorragia. Tercero, las contracciones miométricas reducen el tamaño total del útero. La involución uterina oportuna es más importante en el postparto de la vaca lechera. En la mayoría de las especies, se produce una frecuente lactancia posparto y se secreta oxitocina. En animales mamíferos, las contracciones uterinas ocurren con frecuencia, sin embargo, en las vacas lecheras el ternero es usualmente retirado dentro de las 24 horas después del parto y el ordeño toma lugar solo dos o tres veces al día. Consecuentemente

los episodios de oxitocina son reducidos, las contracciones del miometrio no son tan frecuentes y la involución uterina puede tardar. En este sentido, gran parte del material presentado sobre la involución uterina se centrará en la vaca lechera, ya que la involución uterina retrasada es un factor importante que limita la fertilidad en este animal. Inmediatamente después del parto el útero sufre una atrofia rápida pero altamente coordinada, de modo que en un período de tiempo relativamente corto la masa uterina se reduce a su tamaño cuando no embarazo. En todas las especies, la reducción marcada del tamaño ocurre durante los primeros días después del parto. De hecho, en las vacas lecheras, el tamaño de las células del miometrio disminuye de 700 μ m en el primer día después del parto a 200 μ m pocos días después. En la mayoría de las especies, las contracciones miometriales ocurren en intervalos de tres a cuatro minutos durante los primeros días posparto. Estas fuertes contracciones miometriales de alta frecuencia disminuyen en varios días. El tiempo exacto que estas contracciones se detienen depende de cada especie. (Daels, Shideler, Lasley, Hughes yStabenfeldt, 1990).

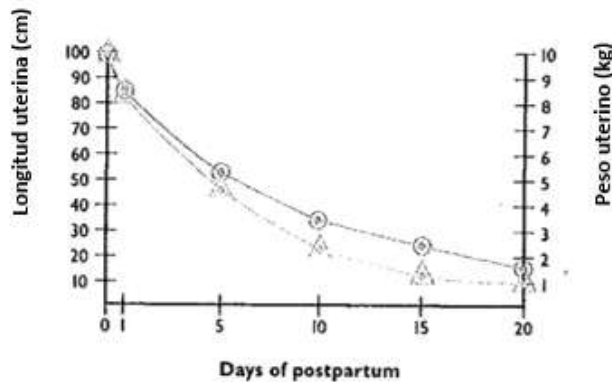


Ilustración 71. Cambios en peso y longitud uterina tras varios días postparto. Fuente: Daels, Shideler, Lasley, Hughes yStabenfeldt, 1990.

Poco después del parto, una secreción llamada loquios es expulsada de la vulva. Loquios es típicamente un líquido teñido de sangre que contiene restos de la placenta fetal y el tejido endometrial. La descarga de loquios ocurre entre 2 y 9 días en el postparto de vacas lecheras. Un aumento en la sangre y los restos de tejido en los loquios es normal y ocurre entre 5 y 10 días. Esto se debe al deslizamiento de las superficies carunculares que deja "trozos" vasculares con pérdida de sangre. La descarga de loquios es normal en todas las especies. Sin embargo, esto es a menudo interpretado por observadores como el resultado de una patología uterina (especialmente en las vacas lecheras). Por lo tanto, el

primer instinto del equipo de manejo reproductivo es tratar al animal por patología inexistente. (Daels, Shideler, Lasley, Hughes yStabenfeldt, 1980).

Obviamente, con importantes contracciones miométriales durante los primeros 7 a 10 días, habrá una reducción en el volumen de loquios dentro del útero. En la vaca lechera, se pueden expulsar hasta 2000 ml de loquios del útero durante los primeros dos o tres días después del parto. A los 14 a 18 días, la descarga de loquios es casi inexistente en la mayoría de las vacas.



Ilustración 72. Cambios en el Volumen de Loquios tras Varios Días Postparto.

Fuente: Daels, Shideler, Lasley, Hughes yStabenfeldt, 1980.

6.4. LA REPARACIÓN CARUNCULAR REQUIERE VASOCONSTRICCIÓN, NECROSIS Y DESPRENDIMIENTO DE TEJIDOS, SEGUIDO DEL CRECIMIENTO DEL EPITELIO SUPERFICIAL

Después de la separación de los cotiledones fetales de la carúncula materna (dentro de las 8-12 horas posteriores al parto del neonato la vasoconstricción toma lugar en el tallo de la carúncula materno. La necrosis del tejido caruncular sigue. La necrosis es la muerte celular irreversible que conduce al desprendimiento de la masa caruncular, dejando tejido necrótico en el líquido loquial dentro del útero. Se libera algo de sangre del tallo caruncular generando un líquido teñido de sangre. Cerca de los 5 días después del parto, las carúnculas empiezan a perder su organización celular e integridad. Esto da como resultado que los trozos de las carúnculas se desprendan de la superficie de la carúncula dejando restos de vasos sanguíneos expuestos a la superficie. Después de que el tejido decidual de la carúncula se haya desprendido del lumen uterino, la

carúncula comienza a ser reparada y finalmente se cubre nuevamente con epitelio endometrial. (Daels Shideler, Lasley, Hughes yStabenfeldt, 1990).

Al mismo tiempo que se realiza la reparación caruncular, también se reparan las superficies endometriales intercarunculares. En general, el epitelio del área intercaruncular del endometrio se repara a un ritmo más rápido que las carúnculas. La reparación del endometrio intercaruncular es generalmente completa en el octavo día postparto. La demora en la reparación caruncular, en comparación con el epitelio intercaruncular, se asocia con la gran masa del tejido caruncular que debe sufrir necrosis y desprendimiento antes de que pueda tener lugar la reparación epitelial de la superficie. (Arroyo y Winn, 2008).

6.5. LA CONTAMINACIÓN BACTERIAL DEL UTERO POSTPARTO ES COMÚN EN LA MAYORÍA DE LOS ANIMALES DOMÉSTICOS

Generalmente, el parto de animales domésticos ocurre en un ambiente no estéril. Como resultado, la contaminación bacterial del tracto reproductivo, especialmente del útero es una secuela inevitable del parto. El tracto reproductivo postparto (contiene loquios) es un ambiente ideal para el crecimiento bacterias. Aunque las contracciones del miometrio tienden a remover el gran volumen de loquios producidos en algunas especies, el crecimiento de bacterias puede continuar. Cabe recalcar que la contaminación bacterial no siempre se asocia con patologías. (Arroyo y Winn, 2008).

Los eventos normales del postparto tienden a eliminar la flora bacteriana dentro de un tiempo razonable. Como recordará, el estradiol elevado promueve la leucocitosis en el útero y en otras partes del tracto reproductivo. Por lo tanto, se puede observar un alto grado de fagocitosis en el tracto reproductivo posparto como resultado de concentraciones relativamente altas de estradiol posparto que existen durante unos días.

En algunos casos, un alto número de bacterias puede abrumar los mecanismos de defensa naturales que resultan en infección uterina posparto, las condiciones que predisponen al útero a infecciones son: membranas fetales retenidas, distocia y retraso en la expulsión de loquios provocada por contracciones miometriales débiles.

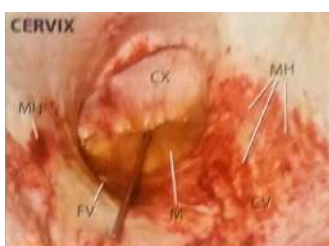
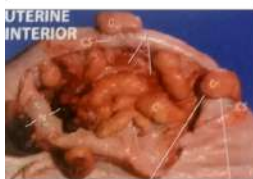
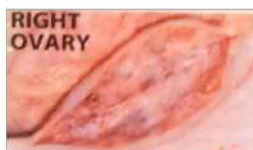
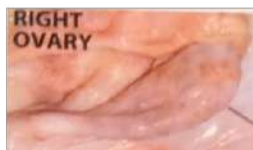
Independientemente de la causa, la falta de eliminación de la contaminación bacteriana:

- Prolongará la involución uterina
- Prolongará el puerperio y
- Retrasará los embarazos posteriores.

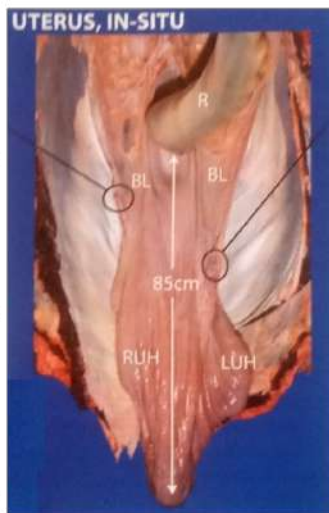
El tratamiento de las infecciones uterinas es controversial. Hay poca evidencia que respalde la efectividad de preparar útero con varios productos farmacéuticos en vacas lecheras. El factor natural más importante que ayuda a eliminar la contaminación bacteriana es el retorno a la ciclicidad (estro) para que las concentraciones de estradiol se eleven. (Arroyo y Winn, 2008).

Ovarios.

Existen estructuras no funcionales en el ovario derecho. El ovario izquierdo contiene dos corpora lútea (flecha 1 y 2) indicando una doble ovulación. Solo un concepto desarrollado. Mp hay evidencia de desarrollo folicular en cada ovario.



Cérvix (vista caudal). El moco parduzco (M) es un remanente del sello cervical del embarazo. La hemorragia de la mucosa (HM) ha sido el resultado de un traumatismo abrasivo en la vagina craneal (CV), el fórnix vaginal (FV) y partes del cuello uterino (CX) durante la expulsión del feto.



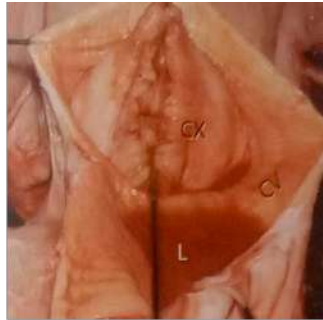
Útero In-situ.

Esta fotografía y todas las fotografías in situ posteriores se tomaron de vacas lecheras posparto en las que se extrajeron las vísceras para poder ver la superficie craneal del tracto reproductivo. Aquí la longitud total aproximada del útero es de 85 cm. El cuerno uterino derecho (RUH) es más grande que el cuerno uterino izquierdo (LUH) porque el derecho albergó al feto. El ligamento ancho (BL) y el recto (R) son obvios.

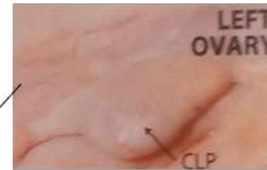
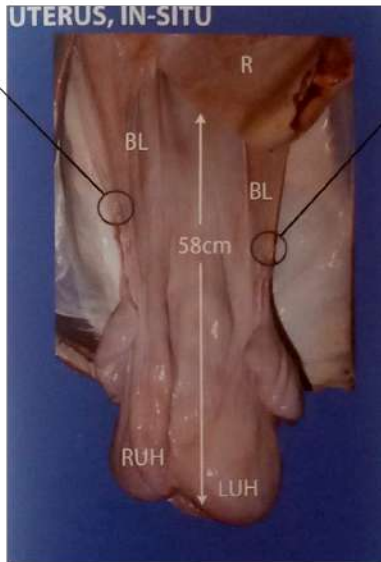
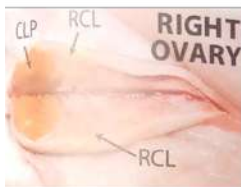
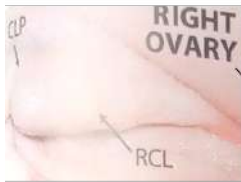
Interior uterino.

El útero contiene muchas carúnculas grandes (C) que consisten en tejido intacto. Solo unas pocas carúnculas comenzaron a sufrir necrosis (N) según lo juzgado por las regiones ennegrecidas. Hay muy pocos loquios (L) presentes. Los tallos de las carúnculas (CS) son bastante largos y albergan la vasculatura que suministró sangre al cotiledón materno durante el embarazo. La fotografía ampliada ilustra una corona caruncular (CC) que se ha abierto en rodajas. La incisión se ha extendido hacia el centro del tallo caruncular (CS). Toda la capa de tejido decidual (DT) pronto se desprenderá hacia la luz uterina debido a la vasoconstricción de las arteriolas carunculares.

Ilustración 73. Órganos Reproductores Bovinos. Día 1 Postparto.
Fuente: Arroyo y Winn, 2008.



Cérvix (vista caudal). Los loquios (L) han sido expulsados a través del cérvix (CX) y han sido agrupados en la región ventral de la vagina craneal (CV).



Ovarios.

Un retroceso CL del embarazo (CLP) está presente en cada uno de los ovarios derecho e izquierdo, lo que indica una doble ovulación. Solo un concepto desarrollado. Un retroceso de CL (RCL) de un ciclo anterior al embarazo está presente en el ovario derecho. No hay evidencia de desarrollo folicular en cada ovario.



Útero In-situ.

La reducción más dramática en el tamaño del útero ocurre entre el día 1 y día 5. La longitud uterina es reducida de cerca de 85cm (día 1) a 58cm (día4). El cuerno uterino izquierdo (LUH) aloja el concepto durante el embarazo y es más grande que el cuerno uterino derecho (RUH). El ligamento ancho (BL) y recto (R) pueden ser observados.

Interior uterino. Mucho del tejido decidual de las carúnculas © se han desprendido del lumen uterino junto con sangre y otros fluidos formando loquios (L). Este material es normalmente expulsado del útero. La presencia de loquios (L) en el útero y la descarga de la vulva es normal.

Ilustración 74. Órganos Reproductores Bovinos. Día 4 Postparto.
Fuente: Fuente: Arroyo y Winn, 2008.

CAPÍTULO 7
LACTANCIA

7. LACTANCIA

7.1. LA LACTANCIA

La lactancia asegura que el mamífero recién nacido no tenga que obtener alimento por sí solo. En cambio, las madres son responsables de consumir todas las materias primas nutricionales y transformarlas en una secreción altamente nutritiva llamada **leche**. El recién nacido se beneficia de este proceso sintético y secretor porque su único requisito de comportamiento en el período posnatal temprano es amamantarse de la madre. Algunos animales han sido domesticados y seleccionados para que produzcan cantidades de leche que exceden con creces la necesaria para nutrir a las crías. Las vacas lecheras son el productor dominante de leche para el consumo humano. Sin embargo, las cabras, ovejas, búfalos de agua, camellos y yeguas también son considerados importantes por su habilidad de producir leche en algunas partes del mundo. La inmensa capacidad láctea de la vaca lechera moderna ha proporcionado una gran variedad de productos que contribuyen a una industria multimillonaria en el mundo occidental. En este sentido, gran parte de la información proporcionada en esta sección se referirá a la vaca lechera. Sin embargo, los principios básicos se aplican a la mayoría de los mamíferos. (Souza, Cunha, Silva, Gümen, Ayres, Guenther y Wiltbank, 2009).

7.2. LAS GLÁNDULAS MAMARIAS SON GLÁNDULAS SUDORÍPARAS SOFISTICADAS

Las glándulas mamarias surgen en el embrión en desarrollo a lo largo de las líneas laterales en la superficie ventral del concepto en desarrollo. Estas líneas son crestas de epidermis (piel) ligeramente más delgadas y se llaman **crestas mamarias**. Las crestas mamarias se extienden desde la región axilar (axila) del concepto a la región inguinal) el número de glándulas mamarias que se desarrolla de las crestas mamarias depende de la especie. Por ejemplo, animales como el cerdo, perro y gato tienen una serie de glándulas individuales que se desarrollan en posiciones predecibles a lo largo de todo el camino de las crestas mamarias. A diferencia de, animales como el humano y el elefante tienen glándulas mamarias emparejadas que se desarrollan a partir de la porción torácica de las crestas mamarias. Animales como la vaca, yegua y cabra tienen glándulas mamarias que se desarrollan de la región inguinal de la cresta mamaria. (Souza, Cunha, Silva, Gümen, Ayres, Guenther y Wiltbank, 2009).

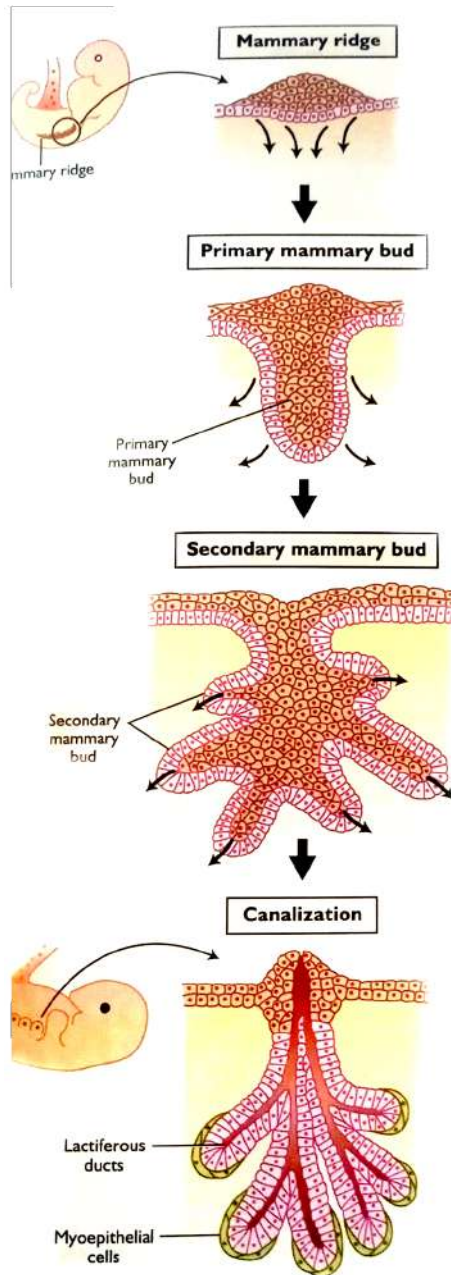


Ilustración 75. Mamogénesis Prenatal.

Fuente: Souza, Cunha, Silva, Gümen, Ayres, Guenther y Wiltbank, 2009.

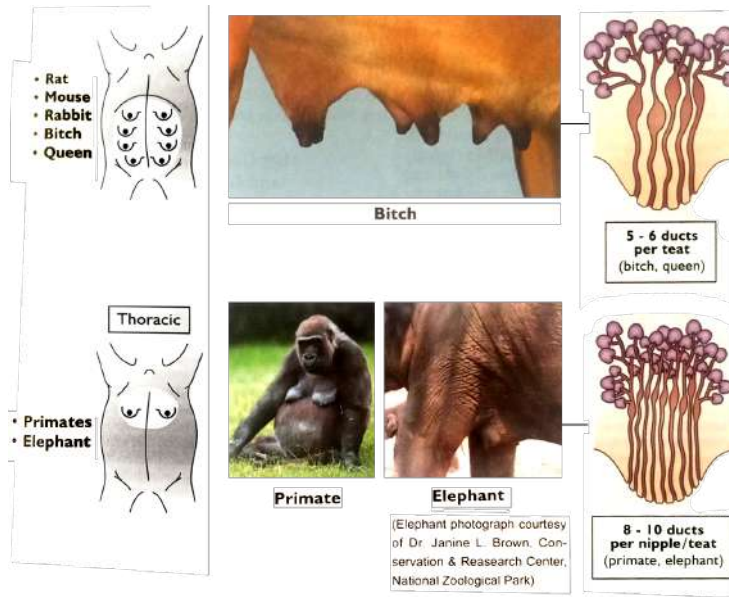


Ilustración 76. Diversidad en Posiciones Anatómicas, Número y Morfología del Pezón Entre Mamíferos.
Fuente: Souza, Cunha, Silva, Gümen, Ayres, Guenther y Wiltbank, 2009.

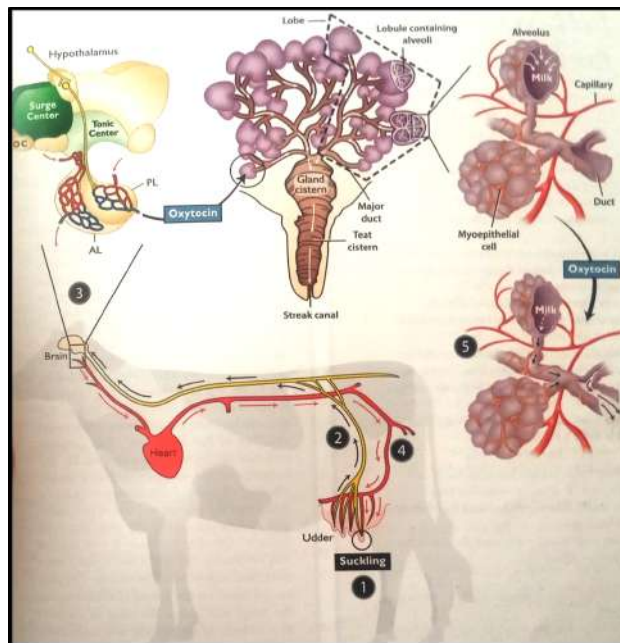


Ilustración 77. Anatomía y Fisiología de la Expulsión de Leche.
Fuente: Souza, Cunha, Silva, Gümen, Ayres, Guenther y Wiltbank, 2009.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Manual de laboratorio reproducción animal, 2010 l *Anatomía y fisiología animal INATEC, 2016 l Anatomía reproductiva de la vaca*, Juan sepúlveda MVZ l Aparato reproductor de la hembra, Departamento de Producción Animal y Pasturas Grupo Disciplinario Fisiología y Reproducción, Dr. Carlos Rafael López Mazz, Estación Experimental Bernard Rosengurtt, Facultad de Agronomía, 2010 l Manual de practicas de reproducción animal, UNAM, Facultad de medicina y zootecnia, 2009.
- 2) Universidad Nacional Autónoma de Mexico. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. *Manual de Prácvticas de Producción Animal*. Editores Dr. Antonio I. Porras Almeraya y Dra. Rosa María Páramo Ramírez.
- 3) Lee, T. W., T. I. Lee, C. J. Chang, G. S. Lien, Y. H. Kao, T. F. Chao, and Y. J. Chen. 2015. Potential of vitamin D in treating diabetic cardiomyopathy. *Nutr. Res.* 35:269–279. Li, Y. C., J. Kong, M. Wei, Z. F. Chen, S. Q. Liu, and L. P. Cao. 2002. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regu- lator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.* 110:229–238.
- 4) McGovern, R. H., J. J. Feddes, F. E. Robinson, and J. A. Hanson. 1999. *Growth performance, carcass characteristics, and the incidence of ascites in broilers in response to feed restriction and litter oiling*. *Poult. Sci.* 78:522–528.
- 5) Nain, S., B. Laarveld, C. Wojnarowicz, and A. A. Olkowski. 2007. *Excessive dietary vitamin D supplementation as a risk factor for sudden death syndrome in fast growing commercial broilers*. *Comp. Biochem. Physiol. Part A Mol. Integr. Physiol.* 148:828–833
- 6) Richards, M. P., and M. Proszkowiec-Weglarz. 2007. *Mechanisms regulating feed intake, energy expenditure, and body weight in poultry*. *Poult. Sci.* 86:1478–1490
- 7) Yu, M. W., F. E. Robinson, and A. R. Robblee. 1992. *Effect of feed allowance during rearing and breeding on female broiler breeders.:*
- 8) Bas, A., I. Lopez, J. Perez, M. Rodriguez, and E. Aguilera-Tejero. 2006. *Reversibility of calcitriol-induced medial artery calcification in rats with intact renal function*.
- 9) J. Bone Miner. Res. 21:484–490. Chen, S. E., J. P. McMurtry, and R. L. Walzem. 2006. *Overfeeding- induced ovarian dysfunction in broiler breeder hens is associated with lipotoxicity*. *Poult. Sci.* 85:70–81

- 10) Klein, C.; Rutllant, J.; Troedsson, M.H. *Expression stability of putative reference genes in equine endometrial, testicular, and conceptus tissues*. BMC Res. Notes **2011**, 4, 1. [CrossRef]
- 11) Dini, P.; Esteller-Vico, A.; Scoggin, K.E.; Daels, P.; Ball, B.A. *Extraction of RNA from formalin-fixed, paraffin-embedded equine placenta*. Reprod. Domest. Anim. **2019**, 54, 627–634. [CrossRef] [PubMed]
- 12) Dini, P.; Carossino, M.; Balasuriya, U.B.; El-Sheikh Ali, H.; Loux, S.C.; Esteller-Vico, A.; Scoggin, K.E.; Loynachan, A.T.; Kalbfleisch, T.; De Spiegelaere, W. *Paternally expressed retrotransposon Gag-like 1 gene, RTL1, is one of the crucial elements for placental angiogenesis in horses*. Biol. Reprod. **2021**, 104, 1386–1399. [CrossRef] [PubMed]
- 13) Arnal, J.-F.; Fontaine, C.; Billon-Galés, A.; Favre, J.; Laurell, H.; Lenfant, F.; Gourdy, P. *Estrogen receptors and endothelium*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. **2010**, 30, 1506–1512. [CrossRef] [PubMed]
- 14) Augustin, H.G.; Koh, G.Y.; Thurston, G.; Alitalo, K. *Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system*. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. **2009**, 10, 165–177. [CrossRef]
- 15) Gu, J.; Zhang, Y.; Han, Z.; Gao, L.; Cui, J.; Sun, Y.; Niu, Y.; You, B.; Huang, C.-P.; Chang, C. *Targeting the ER β /Angiopoietin-2/Tie-2 signaling-mediated angiogenesis with the FDA-approved anti-estrogen Faslodex to increase the Sunitinib sensitivity in RCC*. Cell Death Dis. **2020**, 11, 367. [CrossRef]
- 16) Darenius, K.; Kindahl, H.; Madej, A. *Clinical and endocrine aspects of early fetal death in the mare*. J. Reprod. Fertil. **1987**, 35, 497–498.
- 17) Douglas, R. *Endocrine diagnostics in the broodmare: What you need to know about progestins and estrogens*. Proc. Soc. **2004**, 106–115.
- 18) Shikichi, M.; Iwata, K.; Ito, K.; Miyakoshi, D.; Murase, H.; Sato, F.; Korosue, K.; Nagata, S.; Nambo, Y. *Abnormal pregnancies associated with deviation in progestin and estrogen profiles in late pregnant mares: A diagnostic aid*. Theriogenology **2017**, 98, 75–81. [CrossRef]
- 19) Raeside, J.I.; Christie, H.L.; Renaud, R.L.; Waelchli, R.O.; Betteridge, K.J. *Estrogen metabolism in the equine conceptus and endometrium during early pregnancy in relation to estrogen concentrations in yolk-sac fluid*. Biol. Reprod. **2004**, 71, 1120–1127. [CrossRef]

- 20) Daels, P.; Shideler, S.; Lasley, B.; Hughes, J.; Stabenfeldt, G. *Source of oestrogen in early pregnancy in the mare. Reproduction* **1990**, *90*, 55–61. [CrossRef] [PubMed]
- 21) Ambrose, C.T. *The role of capillaries in the lesser ailments of old age and in Alzheimer's disease and vascular dementia: The potential of pro-therapeutic angiogenesis.* *J. Alzheimer's Dis.* **2016**, *54*, 31–43. [CrossRef] [PubMed]
- 22) Liu, H.; Tao, Y.; Chen, M.; Yu, J.; Li, W.J.; Tao, L.; Li, Y.; Li, F. *17 β -Estradiol promotes angiogenesis of rat cardiac microvascular endothelial cells in vitro.* *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* **2018**, *24*, 2489. [CrossRef] [PubMed]
- 23) De Spiegelaere, W.; Cornillie, P.; Casteleyn, C.; Burvenich, C.; Van Den Broeck, W. *Detection of hypoxia inducible factors and angiogenic growth factors during foetal endochondral and intramembranous ossification.* *Anat. Histol. Embryol.* **2010**, *39*, 376–384. [CrossRef]
- 24) Carmeliet, P.; Eelen, G.; Kalucka, J. *Arteriogenesis versus angiogenesis.* In *The ESC Textbook of Vascular Biology*; Oxford University Press: Oxford, UK, 2017.
- 25) Elkilani, O.A.; Soliman, M.A. *Angiogenesis mediators with idiopathic heavy menstrual bleeding.* *Int. J. Gynecol. Obstet.* **2017**, *136*, 280–284. [CrossRef] [PubMed]
- 26) Fagiani, E.; Christofori, G. *Angiopoietins in angiogenesis.* *Cancer Lett.* **2013**, *328*, 18–26. [CrossRef]
- 27) Potente, M.; Gerhardt, H.; Carmeliet, P. *Basic and therapeutic aspects of angiogenesis.* *Cell* **2011**, *146*, 873–887. [CrossRef]
- 28) Weis, S.M.; Cheresh, D.A. *Tumor angiogenesis: Molecular pathways and therapeutic targets.* *Nat. Med.* **2011**, *17*, 1359. [CrossRef] [PubMed]
- 29) Gutiérrez-Pascual, E.; Martínez-Fuentes, A.J.; Pinilla, L.; Tena-Sempere, M.; Malagón, M.M.; Castaño, J.P. *Direct Pituitary Effects of Kisspeptin: Activation of Gonadotrophs and Somatotrophs and Stimulation of Luteinising Hormone and Growth Hormone Secretion.* *J. Neuroendocrinol.* **2007**, *19*, 521–530. [CrossRef] [PubMed]
- 30) Suzuki, S.; Kadokawa, H.; Hashizume, T. *Direct kisspeptin-10 stimulation on luteinizing hormone secretion from bovine and porcine anterior pituitary cells.* *Anim. Reprod. Sci.* **2008**, *103*, 360–365. [CrossRef]
- 31) Gahete, M.D.; Vázquez-Borrego, M.C.; Martínez-Fuentes, A.J.; Tena-Sempere, M.; Castaño, J.P.; Luque, R.M. *Role of the*

- Kiss1/Kiss1r system in the regulation of pituitary cell function.* Mol. Cell. Endocrinol. **2016**, 438, 100–106. [CrossRef]
- 32) Souza, A.H.; Cunha, A.P.; Silva, E.P.B.; Gümen, A.; Ayres, H.; Guenther, J.N.; Wiltbank, M.C. *Comparison of gonadorelin products in lactating dairy cows: Efficacy based on induction of ovulation of an accessory follicle and circulating luteinizing hormone profiles.* Theriogenology **2009**, 72, 271–279. [CrossRef] [PubMed]
- 33) Skarda, R.T. *Local and Regional Anesthesia in Ruminants and Swine.* Vet. Clin. N. Am. Food Anim. Pract. **1996**, 12, 579–626. [CrossRef]
- 34) Bolt, D.J.; Scott, V.; Kiracofe, G.H. *Plasma LH and FSH after estradiol, norgestomet and Gn-RH treatment in ovariectomized beef heifers.* Anim. Reprod. Sci. **1990**, 23, 263–271. [CrossRef]
- 35) Martínez, M.F.; Kastelic, J.P.; Colazo, M.G.; Mapletoft, R.J. *Effects of estradiol on gonadotrophin release, estrus and ovulation in CIDR-treated beef cattle.* Domest. Anim. Endocrinol. **2007**, 33, 77–90. [CrossRef]
- 36) Schoenemann, H.M.; Humphrey, W.D.; Crowder, M.E.; Nett, T.M.; Reeves, J.J. *Pituitary Luteinizing Hormone-releasing Hormone Receptors in Ovariectomized Cows after Challenge with Ovarian Steroids.* Biol. Reprod. **1985**, 32, 574–583.
- 37) Kesner, J.S.; Convey, E.M.; Anderson, C.R. *Evidence that Estradiol Induces the Preovulatory LH Surge in Cattle by Increasing Pituitary Sensitivity to LHRH and then Increasing LHRH Release.* Endocrinology **1981**, 108, 1386–1391. [CrossRef]
- 38) Clarke, I.J.; Cummins, J.T. *GnRH pulse frequency determines LH pulse amplitude by altering the amount of releasable LH in the pituitary glands of ewes.* J. Reprod. Fertil. **1985**, 73, 425–431. [CrossRef]
- 39) Klenke, U.; Constantin, S.; Wray, S. *Neuropeptide Y Directly Inhibits Neuronal Activity in a Subpopulation of Gonadotropin-Releasing Hormone-1 Neurons via Y1 Receptors.* Endocrinology **2010**, 151, 2736–2746. [CrossRef]
- 40) Ericson, M.D.; Lensing, C.J.; Fleming, K.A.; Schlasner, K.N.; Doering, S.R.; Haskell-Luevano, C. *Bench-top to clinical therapies: A review of melanocortin ligands from 1954 to 2016.* Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis. **2017**, 1863, 2414–2435. [CrossRef]
- 41) Advis, J.P.; Klein, J.; Kuljis, R.O.; Sarkar, D.K.; McDonald, J.M.; Conover, C.A. *Regulation of Gonadotropin Releasing Hormone Release by Neuropeptide Y at the Median Eminence during the Preovulatory Period in Ewes.* Neuroendocrinology **2003**, 77, 246–257. [CrossRef]

- 42) Roa, J.; Herbison, A.E. *Direct Regulation of GnRH Neuron Excitability by Arcuate Nucleus POMC and NPY Neuron Neuropeptides in Female Mice*. *Endocrinology* **2012**, *153*, 5587–5599. [CrossRef]
- 43) Bauer-Dantoin, A.C.; Urban, J.H.; Levine, J.E. Neuropeptide Y gene expression in the arcuate nucleus is increased during preovulatory luteinizing hormone surges. *Endocrinology* **1992**, *131*, 2953–2958. [CrossRef] [PubMed]
- 44) Xu, Y.; Nedungadi, T.P.; Zhu, L.; Sobhani, N.; Irani, B.G.; Davis, K.E.; Zhang, X.; Zou, F.; Gent, L.M.; Hahner, L.D.; et al. *Distinct Hypothalamic Neurons Mediate Estrogenic Effects on Energy Homeostasis and Reproduction*. *Cell Metab.* **2011**, *14*, 453–465. [CrossRef] [PubMed]
- 45) Irwig, M.S.; Fraley, G.S.; Smith, J.T.; Acohido, B.V.; Popa, S.M.; Cunningham, M.J.; Gottsch, M.L.; Clifton, D.K.; Steiner, R.A. *Kisspeptin Activation of Gonadotropin Releasing Hormone Neurons and Regulation of kisspeptin in the Male Rat*. *Neuroendocrinology* **2004**, *80*, 264–272. [CrossRef]
- 46) Gottsch, M.L.; Cunningham, M.J.; Smith, J.T.; Popa, S.M.; Acohido, B.V.; Crowley, W.F.; Seminara, S.; Clifton, D.K.; Steiner, R.A. *A Role for Kisspeptins in the Regulation of Gonadotropin Secretion in the Mouse*. *Endocrinology* **2004**, *145*, 4073–4077. [CrossRef] [PubMed]
- 47) Shahab, M.; Mastronardi, C.; Seminara, S.B.; Crowley, W.F.; Ojeda, S.R.; Plant, T.M. *Increased hypothalamic GPR54 signaling: A potential mechanism for initiation of puberty in primates*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 2129–2134. [CrossRef]
- 48) Lents, C.A.; Heidorn, N.L.; Barb, C.R.; Ford, J.J. *Central and peripheral administration of kisspeptin activates gonadotropin but not somatotropin secretion in prepubertal gilts*. *Reproduction* **2008**, *135*, 879–887. [CrossRef]
- 49) Decourt, C.; Robert, V.; Lomet, D.; Anger, K.; Georgelin, M.; Poissenot, K.; Pellicer-Rubio, M.-T.; Aucagne, V.; Beltramo, M. *The kisspeptin analog C6 is a possible alternative to PMSG (pregnant mare serum gonadotropin) for triggering synchronized and fertile ovulations in the Alpine goat*. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0214424. [CrossRef] [PubMed]
- 50) McGuinness, O. P. 2005. *Defective glucose homeostasis during infection*. *Annu. Rev. Nutr.* **25**:9–35. doi:10.1146/annurev.nutr.24.012003.132159.
- 51) Merlot, E., C. Constancis, R. Resmond, A. M. Serviento, D. Renaudeau, A. Prunier, and C. Tallet. 2019. *Heat exposure of pregnant sows modulates behavior and*

- corticotrope axis responsiveness of their offspring after weaning*. Bergen, Norway; Proceedings of 53rd Congress of the ISAE; p. 87.
- 52) Merlot, E., H. Quesnel, and A. Prunier. 2013. *Prenatal stress, immunity and neonatal health in farm animal species*. *Animal*:2016-2025
doi:10.1017/S175173111300147X.
- 53) Middleton, J., A. M. Patterson, L. Gardner, C. Schmutz, and B. A. Ashton. 2002. *Leukocyte extravasation: chemokine transport and presentation by the endothelium*. *Blood* **100**:3853–3860.
doi:10.1182/blood.V100.12.3853.
- 54) Monteiro, A. P., S. Tao, I. M. Thompson, and G. E. Dahl. 2014. *Effect of heat stress during late gestation on immune function and growth performance of calves: isolation of altered colostrum and calf factors*. *J. Dairy Sci.* **97**:6426–6439. doi:10.3168/jds.2013-7891.
- 55) Munoz-Carrillo, J. L., F. P. Castro-Garcia, F. Chavez-Rubalcaba, I. Chavez-Rubalcaba, J. L. Martinez-Rodriguez, and M. E. Hernandez-Ruiz. 2018. *Immune system disorders: hypersensitivity and autoimmunity*. In: S.S. Athari, editor, *Immunoregulatory Aspects of Immunotherapy*. London: IntechOpen; p. 1:30. doi: 10.5772/intechopen.75794.
- 56) Tuchscherer, M., E. Kanitz, W. Otten, and A. Tuchscherer. 2002. *Effects of prenatal stress on cellular and humoral immune responses in neonatal pigs*. *Vet. Immunol. Immunopathol.*
- 57) Webel, D. M., B. N. Finck, D. H. Baker, and R. W. Johnson. 1997. *Time course of increased plasma cytokines, cortisol, and urea nitrogen in pigs following intraperitoneal injection of lipopolysaccharide*. *J. Anim. Sci.* **75**:1514–1520. doi:10.2527/1997.7561514x.
- 58) Carmeliet, P.; Eelen, G.; Kalucka, J. *Arteriogenesis versus angiogenesis*. In *The ESC Textbook of Vascular Biology*; Oxford University Press: Oxford, UK, 2017.
- 59) Fagiani, E.; Christofori, G. *Angiopoietins in angiogenesis*. *Cancer Lett.* **2013**, 328, 18–26. [CrossRef]
- 60) Potente, M.; Gerhardt, H.; Carmeliet, P. *Basic and therapeutic aspects of angiogenesis*. *Cell* **2011**, 146, 873–887. [CrossRef] [PubMed]

- 61) Weis, S.M.; Cheresh, D.A. *Tumor angiogenesis: Molecular pathways and therapeutic targets*. *Nat. Med.* **2011**, *17*, 1359. [CrossRef] [PubMed]
- 62) Reynolds, L.P.; Redmer, D.A. *Angiogenesis in the placenta*. *Biol. Reprod.* **2001**, *64*, 1033–1040. [CrossRef]
- 63) Arroyo, J.A.; Winn, V.D. *Vasculogenesis and Angiogenesis in the IUGR Placenta, Seminars in Perinatology*, 2008; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2008; pp. 172–177.
- 64) Regnault, T.; Galan, H.; Parker, T.; Anthony, R. *Placental development in normal and compromised pregnancies—A review*. *Placenta* **2002**, *23*, S119–S129. [CrossRef]
- 65) Dini, P.; Carossino, M.; Loynachan, A.T.; Ali, H.E.S.; Wolfsdorf, K.E.; Scoggin, K.E.; Daels, P.; Ball, B.A. *Equine hydrallantois is associated with impaired angiogenesis in the placenta*. *Placenta* **2020**, *93*, 101–112. [CrossRef] [PubMed]
- 66) Mitra, S.C.; Seshan, S.V.; Riachi, L.E. *Placental vessel morphometry in growth retardation and increased resistance of the umbilical artery Doppler flow*. *J. Matern.-Fetal Med.* **2000**, *9*, 282–286. [CrossRef]
- 67) Barcroft, J.; Barron, D.H. *Observations upon the form and relations of the maternal and fetal vessels in the placenta of the sheep*. *Anat. Rec.* **1946**, *94*, 569–595. [CrossRef]
- 68) Pereira, R.D.; De Long, N.E.; Wang, R.C.; Yazdi, F.T.; Holloway, A.C.; Raha, S. *Angiogenesis in the placenta: The role of reactive oxygen species signaling*. *BioMed Res. Int.* **2015**, *2015*, 814543. [CrossRef] [PubMed]
- 69) Maliqueo, M.; Echiburú, B.; Crisosto, N. *Sex steroids modulate uterine-placental vasculature: Implications for obstetrics and neonatal outcomes*. *Front. Physiol.* **2016**, *7*, 152. [CrossRef]
- 70) Zhang, L.; Xiong, W.; Xiong, Y.; Liu, H.; Liu, Y. *17 β -Estradiol promotes vascular endothelial growth factor expression via the Wnt/ β -catenin pathway during the pathogenesis of endometriosis*. *MHR: Basic Sci. Reprod. Med.* **2016**, *22*, 526–535. [CrossRef] [PubMed]
- 71) McGreevy, P.D.; French, N.P.; Nicol, C.J. *The prevalence of abnormal behaviours in dressage, eventing and endurance horses in relation to stabling*. *Vet. Rec.* **1995**, *137*, 36–37. [CrossRef] [PubMed]
- 72) Visser, E.K.; Van Reenen, C.G.; Hopster, H.; Schilder, M.B.H.; Knaap, J.H.; Barneveld, A.; Blokhuis, H.J. *Quantifying aspects of young horses' temperament: Consistency of behavioural variables*. *Appl. Anim. Behav. Sci.* **2001**, *7*, 241–258. [CrossRef]

- 73) AVMA. Welfare Implications of Hot-Iron Branding and its Alternatives; AVMA: Schaumburg, IL, USA, 2011. Available online:<https://www.avma.org/KB/Resources/LiteratureReviews/Pages/Welfare-Implications-of-Hot-Iron-Branding-and-Its-Alternatives.aspx> (accessed on 25 October 2019).
- 74) Botreau, R.; Veissier, I.; Butterworth, A.; Bracke, M.B.M.; Keeling, L.J. *Definition of criteria for overall assessment of animal welfare. Anim. Welf.* **2006**, *16*, 225–228.
- 75) Carroll, C.L.; Huntington, P.J. *Body condition scoring and weight estimation of horses. Equine Vet. J.* **1988**, *20*, 41–45. [CrossRef]
- 76) Virginia Tech. Blood Collection in the Horse; Virginia Tech: Blacksburg, VA, USA, 2017. Available online: https://ouv.vt.edu/content/dam/ouv_vt_edu/sops/large-animal/sop-equine-blood-collection.pdf (accessed on 25 October 2019).
- 77) Marcilese, N.A.; Valsecchi, R.M.; Figueiras, H.D.; Camberos, H.R.; Varela, J.E. *Normal blood volumes in the horse. Am. J. Physiol.* **1964**, *20*, 223–227. [CrossRef]
- 78) Wolfensohn, S.; Lloyd, M. *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare*, 4th ed.; Wiley-Blackwell: London, UK, 2013; pp. 104–112.
- 79) Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare. The Welfare of Animals During Transport; European Commission: Brussels, Belgium, 2002. Available online: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scah_out71_en.pdf (accessed on 25 October 2019).

AUTOR



Carlos Andrés Mancheno Herrera

*Ingeniero Zootecnista – ESPOCH
Magister en Reproducción Animal – Mención Reproducción Bovina –
IPEC - ESPOCH*



Principios de Fisiología
Reproductiva Animal



ISBN: 978-9942-42-402-0



9 789942 424020

2022