

CICLO ESTRAL EN BOVINOS Y EFECTO DE ALGUNAS HORMONAS SOBRE EL CUERPO LÚTEO

Dr. C.H. Del Campo¹

INTRODUCCION.

Para un médico veterinario que se dedica a la clínica de bovinos la sola presencia de un CL en los ovarios del animal que está examinando tiene una profunda --significación, pues es prueba evidente que el animal tuvo actividad ovárica que culminó en ovulación y formación del CL. Indica, además, desde un punto de vista funcional normal, que la hembra o está en la fase "progestacional" del ciclo estral o está realmente gestando. Sin embargo, considerando los trabajos de Dawson (1975), los médicos veterinarios no debemos olvidar que incluso en manos de personas de gran experiencia, el diagnóstico de un CL mediante el examen rectal, tiene una precisión no mayor de 90%. Por lo tanto hay algunas posibilidades, --aunque escasas, de que un CL no sea correctamente identificado por palpación rectal.

En esta presentación que ha sido hecha con una orientación clínica se ordenarán los diferentes aspectos a discutir de la siguiente manera: aspectos fisiológicos y endócrinos del ciclo estral, cuerpo lúteo y sus cambios de relevancia para el clínico y drogas que actúan sobre el CL alterando el ciclo estral.

FASES DEL CICLO ESTRAL Y SU DETERMINACION CLINICA.

El ciclo estral de la vaca está controlado por una estrecha interrelación funcional entre el hipotálamo, la hipófisis, los ovarios y el útero. El hipotálamo recibe información a través tanto del sistema nervioso como vascular (sanguíneo) y a su vez regula, en buena medida, a través de las "hormonas de liberación", la función de la hipófisis. Esta glándula controla el ciclo a través de la producción de las gonadotrofinas (FSH, LH, Prolactina) que actúan sobre el ovario. El próximo eslabón de la cadena lo forma el ovario quien recibe el mensaje gonado --trófico, respondiendo con crecimiento y desarrollo folicular, ovulación y forma-

¹ PhD. Instituto de Reproducción Animal. Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

-ción del CL. El comienzo de la actividad del CL depende del soporte luteotrófico de la hormona hipofisiaria LH. La regresión del CL que ocurre al final del ciclo depende del útero a través de la secreción de PGF_2 alfa. La secreción del CL permite la iniciación de un nuevo ciclo.

Debido a la actividad endócrina de los folículos, el ovario produce estrógenos y debido a la función del CL, progesterona. Respecto al desarrollo folicular se estima que en el bovino existen numerosas ondas de crecimiento a través del ciclo y que una produce el folículo ovulatorio. Una de las funciones del estrógeno producido por este folículo es inducir las manifestaciones del celo y otra importante función es desencadenar la descarga (alza) ovulatoria de LH.

El ciclo estral de la vaca dura entre 18-24 días y tiene un promedio de 20 días en vaquillas y 21 en vacas lecheras. El período durante el cual la vaca es receptiva sexualmente (celo) es de 10 a 21 horas. Períodos de estro muy cortos son relativamente comunes. Interesante de considerar es el hecho que la presentación del celo durante el día no ocurre al azar (Robinson, 1977). La ovulación ocurre espontáneamente, 10 a 15 horas después del fin del estro. Este período puede alterarse por el servicio natural (Jochie, 1975) o por la aplicación de ciertas drogas (Progesterona, HCG) e incluso se ha indicado que el masaje de 10 segundos a la región del clítoris puede también acortar este período. Se estima que de algún modo estos procedimientos deben adelantar la descarga ovulatoria de LH desde la adenohipófisis. Sin embargo hay que tener en cuenta que la descarga ovulatoria de LH en la vaca ocurre al comienzo del estro, por eso tal vez, hay otros factores comprometidos. Normalmente se produce un solo ovocito en cada período ovulatorio. Se estima que el ovario derecho ovula más frecuentemente que el izquierdo. Una vez formado el CL, por contribución de células de la granulosa y de la teca interna éste crece rápidamente y ya alrededor del día 5-6 del ciclo se proyecta claramente sobre la superficie del ovario de modo que puede ser palpado de una manera relativamente fácil a través de la pared del recto. En esa época la primitiva cavidad folicular ya ha sido normalmente obliterada por tejido luteal. Delicadas trabéculas de tejido conectivo y vasos sanguíneos también contribuyen a formar el CL. El CL al día 7 post-ovulación ya está completamente formado y activamente secretor.

Tabla . Resumen de los hallazgos clínicos para diagnóstico de la etapa del ciclo estral en bovinos.

FASE DEL CICLO ESTRAL	CARACTERISTICAS
PROESTRO	Presencia de un folículo bien desarrollado cuya pared tiene cierta tensión. El CL es pequeño y firme al tacto. Se puede observar descarga mucosa por la vulva.
ESTRO	Folículo grande de aproximadamente 2 cm de diámetro hace prominencia sobre la superficie del ovario. A medida que la ovulación se aproxima, la tensión decrece. Utero presenta tonicidad y contractilidad, firme y bien delineado. Descarga vulvar mucosa, clara y viscosa.
POST-ESTRO	Ruptura del folículo y formación del nuevo CL. Depresión ovulatoria en lugar de ruptura folicular. En un estado algo más avanzado se puede palpar el área como llena de coágulos de sangre (corpus hemorrhagicum). Una ovulación reciente podría detectarse por una cierta crepitación de la zona correspondiente. El útero todavía mantiene tonicidad. A medida que se avanza en esta etapa se hace más flácido. Descarga mucosa sanguinolenta se ve en algunas vacas.

(Continuación)

FASE DEL CICLO ESTRAL	CARACTERÍSTICAS
DÍA	
2 al 5	En esta etapa los hallazgos ováricos y uterinos son poco claros pues el CL está en su <u>in</u> <u>ci</u> <u>pi</u> <u>en</u> <u>te</u> <u>formación</u> y actividad.
6 al 11	El CL es fácilmente palpable y en esta etapa alcanza su máximo desarrollo. Usualmente es una estructura maciza, sin cavidad, consistencia similar a tejido hepático. El útero es de paredes flácidas. Una onda de crecimiento folicular culmina usualmente con la presencia de un folículo grande alrededor del día 11-12.
LUTEAL ¹	
12 al 19	El CL mantiene su tamaño hasta el día 16-17 posteriormente disminuye en tamaño y aumenta en consistencia, por remplazo del parénquima del órgano por tejido conectivo ² . Un nuevo grupo de folículos se desarrolla, la mayoría sufre atresia pero, al menos uno, continúa para ovular durante la etapa de post-estro.

¹ La fase luteal se caracteriza porque el CL es desarrollado y activamente funcional. Sin embargo durante esta fase existe bastante actividad folicular, caracterizada por presentación de ondas de crecimiento folicular y atresia. Según Hansel y Convey, 1983, folículos de varios tamaños, folículos grandes pueden encontrarse en cualquier día del ciclo estral.

² El tiempo de regresión del CL es individualmente variable y puede ocurrir tan pronto como el día 15 o tardíamente (día 19) en un ciclo estral normal de 20-23 días (Hansel y Snook, 1970).

En la vaca el largo del ciclo estral es en gran parte dominado por la actividad del CL, pues existe funcionalmente por aproximadamente 60-65% del tiempo que dura el ciclo estral. Debido a la actividad del CL en la vaca, se encuentran altos niveles de progesterona durante la mayor parte del ciclo. Estos altos niveles son responsables de la inhibición en la liberación de las gonadotropinas. Al regresar el CL, desaparece el estímulo inhibitorio de progesterona y aparece el estímulo positivo del estrógeno que "gatilla" la descarga ovulatoria de las gonadotropinas, particularmente de LH.

Los cambios del CL en tamaño, forma y consistencia y la presencia de folículos palpables en los ovarios permite estimar en forma aproximada la etapa del ciclo estral en que la vaca se encuentra. Las características uterinas, de los genitales externos y de la conducta sexual sirven, en forma complementaria, para ayudar en la identificación de etapas del ciclo estral.

La figura 1, que se presenta a continuación, resume gráficamente los cambios morfológicos y endócrinos que ocurren durante el ciclo estral en la vaca.

En la figura 1 (A), se muestra que la regresión del CL y la caída en los niveles de P que ocurren al final del ciclo y el desarrollo folicular y alza en los niveles de estradiol, culminan con el pike de LH, ovulación y formación de un nuevo CL.

La concentración de progesterona en el propio CL sigue la misma curva de su desarrollo y regresión. En la vaca esta concentración varía desde 65 ng/mg el día 12 a 12 ng/mg el día 20.

El nivel de progesterona en el plasma periférico corresponde a 1 ng/mg o menos durante el estro.

El ciclo estral de la vaca puede alargarse, a través del uso de drogas que imitan la función de progesterona (progestágenos), o acortarse a través del uso de drogas que actúan induciendo la regresión prematura del CL (agentes luteolíticos). En el primer caso se trata de producir una fase luteal "artificial" y en el segundo caso de destruir la fase luteal para dar paso a la fase folicular prematura. Ambos métodos se han utilizado extensamente para sincronizar estro en grupo de animales pero escapa el propósito de esta revisión discutir el efecto de las diferentes drogas como sincronizadoras de estro, más bien el propósito es discutir el efecto luteolítico de algunas drogas. Sin embargo parece interesante mencionar que históricamente intentos científicos para regular el ciclo estral en bovinos se hicieron ya en el año 1948 por el Dr. L. E. Casida y sus colaboradores en la Universidad de Wisconsin, USA. En estos originales intentos se usó progesterona en inyecciones diarias, para controlar la actividad ovárica y se informó que 50 mg de progesterona inyectada diariamente suprimía el estro e inhibía la ovulación durante el período de tratamiento en vaquillas. Además se demostró que las vaquillas mostraban estro 5 a 6 días después del final del tratamiento y que el ciclo que venía posteriormente era de característica y longitud normal. Desde esta inicial aproximación experimental para controlar el ciclo en la década del 40 hasta este momento se han propuesto muchos otros métodos usando progestágenos por diferentes rutas (oral, intravaginal, pellets, etc.) o combinación de progestágenos y estrógenos.

En la década del 70 una nueva aproximación para regular el ciclo apareció en la literatura cuando se informó de las propiedades luteolíticas de PGF₂ alfa en bovinos. Sin embargo, anteriormente ya se había descubierto que los estrógenos eran luteolíticos y que eventualmente podrían usarse para inducir luteolisis y sincronizar estro. Como veremos, el tiempo ha demostrado que el uso práctico de estrógenos solos en este sentido es discutible. De cualquier modo modificaciones y -- combinaciones de los sistemas básicos propuestos para controlar el ciclo han sufrido innumerables modificaciones cuya primaria intención ha sido proveer métodos que den resultados consistentes y que sean prácticos de utilizar en el terreno. Mientras no tengamos una respuesta a muchas interrogantes sobre control y actividad del CL y sobre los mecanismos íntimos de acción de drogas que se utilizan para controlar exógenamente el CL, no tendremos un método preciso y estable para -- llevar a la práctica en ginecología bovina. A continuación se presentan algunos antecedentes sobre el efecto y posibilidades de uso de estrógenos, oxitocina y prostaglandina. En particular la discusión se ha centralizado sobre el efecto que estas hormonas tienen sobre el CL.

EFFECTO DE ESTROGENO SOBRE EL CUERPO LUTEO.

La capacidad luteolítica de los estrógenos en bovinos, específicamente estradiol, fue demostrada hace ya varios años. Greenstein, et al (1958) indicaron que el tratamiento con estrógenos entre los días 2-12 del ciclo, producía prematura regresión del CL y acortaba el ciclo estral. Withbak, et al (1961) demostraron que una sola inyección de 5 mg de estradiol (valerato), o 25 mg de estrona, podrían inducir la regresión del CL en bovinos.

Se ha postulado que el efecto luteolítico del estradiol que se observa en vacas -- cuando es aplicado tempranamente en el ciclo, se debería al hecho que el estrógeno podría actuar sobre el CL disminuyendo la capacidad de éste para responder a -- la hormona LH. En otros términos el efecto de estradiol se debería a una interferencia sobre el soporte luteotrófico al CL aportado por LH. Sin embargo, es necesario indicar que ahora existen evidencias para pensar que el efecto luteolítico de los estrógenos se debe a una acción estimuladora sobre la secreción de PGF₂ al fa por el útero y sería esta prostaglandina la que induciría la regresión del CL.

En realidad la terapia con estrógenos en presencia de un CL de medio ciclo activo en la vaca, produce muchas veces resultados no predecibles (Callanan, 1969). De cualquier modo el efecto luteolítico de estradiol parece depender del útero, pues, en algunas especies de histerectomía elimina completamente este efecto. En la vaca la histerectomía sólo inhibe parcialmente el efecto de los estrógenos sobre el CL.

En ovejas se ha demostrado que el efecto de los estrógenos es medido local --

-mente entre el cuerno uterino y el ovario que contiene el CL (Mapletoft, 1984). Este autor demostró que, en ovejas unilateralmente histerectomizadas, tratadas con estradiol 17 beta, el CL fue de menor tamaño en el lado adyacente al cuerno uterino intacto que en el lado en el cual el cuerno uterino había sido removido.

Folículos, Estrógenos y Luteolisis.

Como es conocido, durante el ciclo estral de la vaca, existen ondas de crecimiento folicular. De acuerdo a estudios morfológicos y endócrinos, hay evidencias que algunos folículos que se desarrollan durante el diestro, son capaces de sintetizar estrógenos y entregarlos a la circulación. Se ha postulado que los estrógenos producidos por estos folículos podrían estar envueltos en la luteolisis fisiológica. Como el producto principal de los folículos es estradiol, es probable que sea esta hormona el componente inicial de la secuencia de eventos que inducen finalmente la regresión luteal en la vaca no preñada (Fogwell et al, 1983).

En este sentido puede indicarse que la destrucción de folículos en el día 10 post-estro, por irradiación de los ovarios, cursa con extensión de la actividad del CL. Este hecho da base para pensar que los folículos son componentes críticos en los mecanismos luteolíticos de la vaca. En realidad puede ser que sean ellos los que determinan en cierta medida la longitud del ciclo. Sin embargo no se sabe el sitio/s de acción/s y la secuencia temporal exacta de cómo actúan. En relación con el posible rol de los estrógenos foliculares en la luteolisis, se ha hipotetizado que los principales eventos seguirían la siguiente secuencia:

- aumento del crecimiento de folículos ováricos durante día 12-15 post estro resulta en
- aumento en la secreción de estradiol 17 beta. Este esteroide
- aumenta la secreción de PGF₂ alfa ovárica y/o uterina.
- La PGF₂ alfa, a su turno, induce la regresión del Cuerpo Lúteo.

USO DE ESTROGENO EN TERIOGENOLOGIA BOVINA

Por su efecto sobre el CL los estrógenos pueden utilizarse con ciertas reservas que se comentan más adelante, para impedir el progreso de la gestación temprana o inducir aborto.

INDUCCION DE ABORTO

Temprano en la gestación	8 mg de Valerato de Estradiol o 40-80 mg dietilestilbestrol interfieren con la gestación si se administran 1 a 2 días después de la cópula.
1 a 5 meses gestación	20 mg hencato de estradiol, i.m., una sola dosis induce aborto en la mayoría de animales tratados. Repetir en 4 días si fuese negativo en primera aplicación. 100 a 175 mg de dietilestilbestrol (vefobitol) en aplicación i.m. también usualmente induce aborto. La menor dosis se puede dar a vaquillas con menos de 90 días de preñez. La dosis mayor para vacas de gran tamaño y de gestación más avanzada.
Gestación tardía	10 a 20 mg estradiol ó 50 a 150 mg dietilestilbestrol en dosis diarias aplicadas por varios días -- son a menudo adecuadas para inducir aborto.

En la clínica ginecológica, si los estrógenos deben administrarse repetidamente es un serio inconveniente práctico, además el usar dosis masivas puede ser de -- costo elevado. Finalmente el aborto inducido por estrógeno es usualmente lento, a raíz de lo cual el feto es abortado descompuesto y las membranas son a menudo retenidas, lo que predispone a metritis. Estas razones son suficientes como para usar los estrógenos como abortifaciente en casos especiales.

EFFECTO DE OXITOCINA SOBRE EL CUERPO LUTEO.

Armstrong y Hansel (1959) demostraron por primera vez que la inyección de oxitocina a vaquillas durante los primeros días del ciclo estral, producía prematura luteolisis. En los animales tratados el CL regresó 8 a 12 días post-ovulación y se acortó el ciclo. Cuando los animales son tratados con oxitocina durante la -- primera semana post-ovulación, el CL no logra alcanzar su tamaño y desarrollo -- normal. Algunos trabajos han indicado que el CL de animales tratados con oxitocina presentan pequeñas cavidades llenas de sangre o el CL se desarrolla como CL quístico (rev. por Wathes, 1984).

Hansel y Wagner (1960) encontraron que si el tratamiento con oxitocina se hace -- entre los días 3 a 6, el ciclo se acortaba pero los tratamientos en días 0-4, 7-13, 15-22 eran inefectivos. En realidad la aplicación de oxitocina tardíamente en el ciclo, por ejemplo entre los días 12 y 13, produce aumento en la concentra-- ción de Progesterona en el día 14 del ciclo (Mares y Casida, 1963).

Respecto a la dosis de oxitocina capaz de inducir luteolisis puede indicarse que cien unidades internacionales de oxitocina desde el día 2 al 6, inducen presenta-- ción de estro entre el día 8 a 12.

El efecto inhibitorio de la oxitocina exógena sobre el CL no se aprecia en anima-- les con histerectomía total (Anderson *et al*, 1965), lo que hace pensar que tal -- efecto es mediado por el útero. Además, si las vaquillas son unilateralmente -- histerectomizadas, el tratamiento con oxitocina sólo acorta el ciclo cuando el -- ovario que contiene el CL es adyacente al cuerno intacto. Esto sugiere que cier-- tos mecanismos locales útero-ováricos están comprometidos en la acción de oxito-- cina (Ginther *et al*, 1967). Estos antecedentes, tomados en conjunto, hacen pen-- sar que oxitocina actúa no directamente sino, más bien, estimulando la liberación de alguna sustancia luteolítica desde el útero, la cual sería transportada local-- mente al ovario. En efecto, Milval y Hansel (1980), informaron que la administra-- ción de oxitocina exógena produjo una larga y sostenida alza en la concentración de PGF_2 alfa en la sangre uterina venosa, entre 30 y 240 minutos después de la -- inyección de oxitocina (administrada dos veces diarias, los días 4, 5 y 6 del ci-- clo). Consecuentemente, al parecer, la luteolisis y acortamiento del ciclo que es posible inducir con oxitocina, compromete la producción uterina de prostaglan-- dina. Mc Cracken (1980) ha propuesto que la luteolisis inducida con oxitocina in-- volucra una interacción de oxitocina con sus receptores, lo cual estimularía la síntesis y liberación de PGF_2 alfa por el endometrio (ver más adelante).

Producción de Oxitocina por el propio CL.

Existen evidencias para considerar al CL como una glándula que, además de sinteti-- zar esteroides (progesterona), sintetiza también péptidos (oxitocina). Varios -- trabajos (rev. por Wathes, 1954) indican que el CL de ovinos y bovinos, secreta, concomitantemente con progesterona, oxitocina de un modo pulsátil durante la fa-- se luteal del ciclo.

La oxitocina producida por el CL podría estar involucrada en la propia regresión del CL. Considerando, por un lado, que la PG exógena estimula la producción de oxitocina por el CL y por otro lado, que la oxitocina estimula la liberación de PG desde el útero, se ha configurado el siguiente cuadro para explicar el posi-- ble mecanismo involucrado (ver esquema).

Estudios recientes han indicado que la oxitocina endógena de origen ovárico (CL) podría jugar un rol importante en la luteolisis normal.

Mc Cracken et al (1984), ha propuesto la siguiente hipótesis que, durante la luteólisis del ciclo, la producción de estradiol - 17 β estimula la formación de receptores endometriales para oxitocina, la unión de ellos con oxitocina, induce la liberación de PGF₂ alfa desde el útero. Esta a su turno, estimula mayor liberación de oxitocina y, de ese modo, se establece un "feed back" positivo.

Finalmente en relación con esta materia parece interesante señalar que se ha especulado que vacas altamente productoras de leche, tendrían menor fertilidad por que la liberación o descarga de oxitocina al momento que la vaca es ordeñada podría afectar al CL, quizás retardando su normal desarrollo.

En la clínica ginecológica bovina la oxitocina se utiliza rara vez para inducir regresión del CL, porque, como se ha señalado, el éxito del tratamiento depende de la etapa del ciclo en que la hembra se encuentra (sólo es efectiva) durante los primeros días. En segundo lugar se requiere aplicar 100 a 200 mg/día por aproximadamente 5 días para producir regresión del CL. Estos inconvenientes hacen que el tratamiento sea poco práctico y por lo tanto de uso muy limitado en la teriogenología bovina.

EFFECTO DE PROSTAGLANDINA SOBRE EL CUERPO LUTEO.

Se acepta que en varias especies, incluida la vaca, la luteolisina es la PGF₂ - alfa (Mc Craken, 1981). Pero no se sabe exactamente cómo se controla la secreción y liberación de PGF₂ alfa por el útero o si su efecto luteolítico es independiente de otras hormonas, tales como estradiol y oxitocina (ver páginas anteriores).

Respecto al primer aspecto (control de secreción y liberación de PGF₂ alfa) como se señaló, recientemente Mc Craken et al 1984 han propuesto la hipótesis que, durante la luteólisis del ciclo, la producción de estradiol 17 β estimula la formación de receptores endometriales para oxitocina. La unión de ellos con oxitocina, induce la liberación de PGF₂ alfa desde el útero. Esta (la PG) a su turno, estimula mayor liberación de oxitocina y de ese modo se establece un "feed back" positivo. De acuerdo con Mc Cracken el factor inicial en la producción de PGF₂ alfa es estradiol. De ese modo quien en realidad determinaría la longitud del ciclo estral sería el estradiol producido por los folículos ováricos, pero esta es una hipótesis que necesita mayor investigación para que sea universalmente aceptada.

En relación al mecanismo de acción de la PGF₂ alfa en la inducción de la regresión del CL tampoco se conoce en detalle como actúa, pero se ha propuesto varias posibilidades que pueden agruparse en mecanismos de acción a través de los efectos vasculares de la PGF₂ alfa o a través de efectos bioquímicos.

Efectos Vasculares.

Tharris y Wyngarden (1969), propusieron originalmente que la PGF₂ alfa, podría inducir luteólisis por su efecto constricor sobre la vena útero-ovárica. Produciendo así un estasis venoso con acumulación de productos de metabolismo y una "intoxicación" del CL. Esta sugerencia ha sido descartada porque no se han observado cambios mayores en la circulación al ovario al administrar cantidades fisiológicas de PGF₂ alfa.

También se ha sugerido que la PGF₂ alfa podría afectar la circulación por constricción de la arteria ovárica, produciendo izquemia al CL (Nett y col. 1976). Por la misma razón anterior, esta sugerencia, no tiene una sólida base. Además estas sugerencias son incompatibles con el hecho que PGF₂ alfa no produce daño aparente en los folículos u otros compartimentos ováricos. Un trastorno del drenaje o del aporte sanguíneo al ovario, podría afectar a todos sus componentes. Por eso, más bien, se ha pensado que si la regresión luteal inducida por PGF₂ alfa es producida por un efecto de la prostaglandina sobre la circulación, éste se debería a un efecto en la microcirculación del CL. De hecho, una caída en el flujo sanguíneo al CL durante la regresión luteal ha sido observada.

Finalmente en este sentido puede indicarse que ciertos estudios morfológicos indican que la PGF_2 alfa afecta el comportamiento vascular del CL produciendo edema de las células endoteliales y una disminución en la velocidad de perfusión.

Otra posibilidad es que la PGF_2 alfa no tenga un efecto en el sistema vascular -- produciendo cambios hemodinámicos, sino un efecto bioquímico en el CL.

Efectos bioquímicos:

Desde un punto de vista bioquímico, aparentemente la funcionalidad del CL depende de un balance entre factores luteotróficos (LH) y luteolíticos (PGF_2 alfa). Aparentemente los primeros parecen estar continuamente estimulados al menos por niveles basales de LH para así mantener asegurada la producción de progesterona por el CL. La posibilidad es, entonces, que para inducir la regresión del CL se le prive de la acción de factores luteotróficos. Otra posibilidad es que superimongan a los factores luteotróficos, ciertos factores luteolíticos, que entrarían a dominar la situación.

La hipofisectomía y la neutralización de LH por inmunización produce regresión luteal. Esto demuestra que la privación de soporte luteotrófico induce luteolisis. Sin embargo, debe considerarse que la administración de PGF_2 alfa, aún en presencia de una hipófisis funcionando normalmente induce, de todos modos, regresión luteal. Esto implica que el poder luteolítico de PGF_2 alfa es capaz de super imponerse al poder luteotrófico. En relación con este aspecto puede mencionarse que se ha sugerido que la PGF_2 alfa aparentemente induce una pérdida de los receptores para gonadotropinas (LH) en la membrana luteal lo que produce una disminución en el AMP cíclico estimulado por LH y una disminución de la actividad del CL y en la síntesis de progesterona.

Henderson y Mc Natty (1977), han sugerido que la secreción ovulatoria de LH saturaría los receptores en las células luteales para esta hormona y previene la asociación de PGF_2 alfa con sus receptores. Por eso PGF_2 alfa no tendría acción sobre el CL en los primeros días del ciclo estral.

Por otra parte, se ha demostrado que a nivel de la membrana plasmática de las células luteales no sólo existen receptores para LH sino también por PGF_2 alfa. La existencia de receptores para factores luteotróficos y luteolíticos en la misma membrana plasmática puede ser un hecho de mucha importancia en los eventos que terminan la función y regresión del CL (Rilay y Cartlson, 1985). Estos autores sugieren que cambios bioquímicos inducidos por PGF_2 alfa en la membrana plasmática afectan la función celular y traen consigo la regresión del CL. De acuerdo -- con estos autores el cambio que produce PGF_2 alfa es una disminución de la fase fluida (endurecimiento) de la membrana plasmática, lo que acarrearía finalmente la muerte de las células luteales privadas de un normal funcionamiento de su membrana celular. Según Rilay y Carteson (1985) el tratamiento con PGF_2 alfa podría estimular la fosfolipasa A_2 que es una enzima hidrosoluble que cataliza la hidrólisis de fosfoglicéridos en posición 2 y permite la formación de ácido graso libre no saturado, típicamente ácido araquidónico. El aumento de los niveles de ácido araquidónico en el tejido luteal en regresión podría tener la siguiente implicación: este ácido graso (araquidónico) es el precursor de la producción de prostaglandinas, incluyendo PGF_2 alfa, vía al sistema cyclooxygenase en las células luteales, un aumento en la producción de PGF_2 alfa endógena por el propio CL podría acelerar aún más la regresión en un tipo de "feed back" positivo.

Finalmente parece importante mencionar que se ha propuesto que la luteolisis inducida por PGF_2 alfa podría deberse a una alteración en la formación de progesterona en el interior de las células luteales.

En este sentido se ha sugerido que PGF_2 alfa bloquearía la actividad de una enzima (colesterol sintetasa) relacionada con la producción de progesterona. Ocurre así que, por acción de PGF_2 alfa, la esteroidogénesis (que culmina con la formación de progesterona) se ve impedida y finalmente no habrá síntesis de esta hormona.

EFECTO LUTEOLITICO DE PROSTAGLANDINA EXOGENA.

La PGF₂ alfa y algunos análogos son agente luteolítico en vacas al alcance de ser usados en la terapéutica bovina.

Independiente de la vía por la cual se aplique, dosis adecuadas de PGF₂ alfa desencadenan la siguiente secuencia de hechos: el CL decrece en tamaño, los niveles sanguíneos de progesterona también decrecen marcadamente ya a las 12 horas post-aplicación y a las 24 horas se encuentran en niveles basales muy bajos; estradiol aumenta gradualmente por 48 a 72 horas. Las manifestaciones de estro aparecen alrededor de 72 horas (rango de \pm 24) después del tratamiento, el alza ovulatoria de LH ocurre cerca del momento del comienzo del estro y la ovulación ocurre 24 a 30 horas después del comienzo del estro (Seguin, 1980).

Dosis de PGF₂ alfa.

25 a 30 mg de PGF₂ alfa intramuscular ó 5 mg intrauterino son dosis efectivas pero algunas vacas responden con dosis considerablemente menores. En la dosis indicada no hay efectos colaterales, en todo caso el margen de seguridad en bovinos es muy amplio.

PROSTAGLANDINA PARA INDUCIR ABORTO EN VACAS.

En bovinos el aborto puede inducirse con diferentes métodos:

- Enucleación manual del Cuerpo lúteo.
Efectiva hasta 150 días pero no es recomendable (posibles hemorragias, adherencias, reducción en fertilidad).
- Ovariectomía. Efectiva hasta 150-200 días.
Elimina las hebras de la reproducción. es de costo alto.
- Daño al conceptus. Aprietar vesícula amniótica, decapitar feto, son métodos -- efectivos pero sólo puede hacerse con facilidad en estados iniciales de preñez.
- Estrógenos. Se ha usado dicloilestilbestrol, estradiol valerato, estradiol cipionato y otros. Los resultados no son muy buenos y los efectos colaterales -- no deseables.
- Corticosteroides. La dexametasona es eficaz durante el último mes de gestación pero de resultados inconsistentes antes del día 255. Son mejores para inducir parto que aborto cuando se usan solos.
- Prostaglandinas. Son muy efectivas hasta día 150 de gestación.

Tabla Dosis de PGF₂ alfa para inducir aborto en vacas preñadas de 100 días.

Dosis (mg)	Nº tratadas	Abortos	
		Nº	(%)
0	47	8	(17)
5	44	26	(59)
10	50	37	(74)
20	50	45	(90)
40	47	40	(85)
30	50	49	(98)

Dosis seleccionada = 25 mg/animal.

Resultados similares se han obtenido con 375 ug/animal de cloprostenol hasta 150 días de gestación y con 1.0 mg/animal fenprostaleno. Cuando la preñez avanza más allá de los 120 días la eficacia de las prostaglandinas disminuye.

En preñeces avanzadas (más allá de 150 días) una dosis de dexametasona seguida a los 10 días ó 2 semanas de cloprostenol se ha utilizado con buen resultado pero es un sistema poco práctico. Sin embargo, también se ha indicado que 500 ug de cloprostenol administrado simultáneamente con 25 mg de dexametasona es efectiva para inducir aborto en los últimos estadios de la gestación (95% aborto). Maple toft, 1983, informó que 375 ug de Cloprostenol administrado simultáneamente con 10-15 mg de dexametasona es suficiente para obtener una buena eficacia.

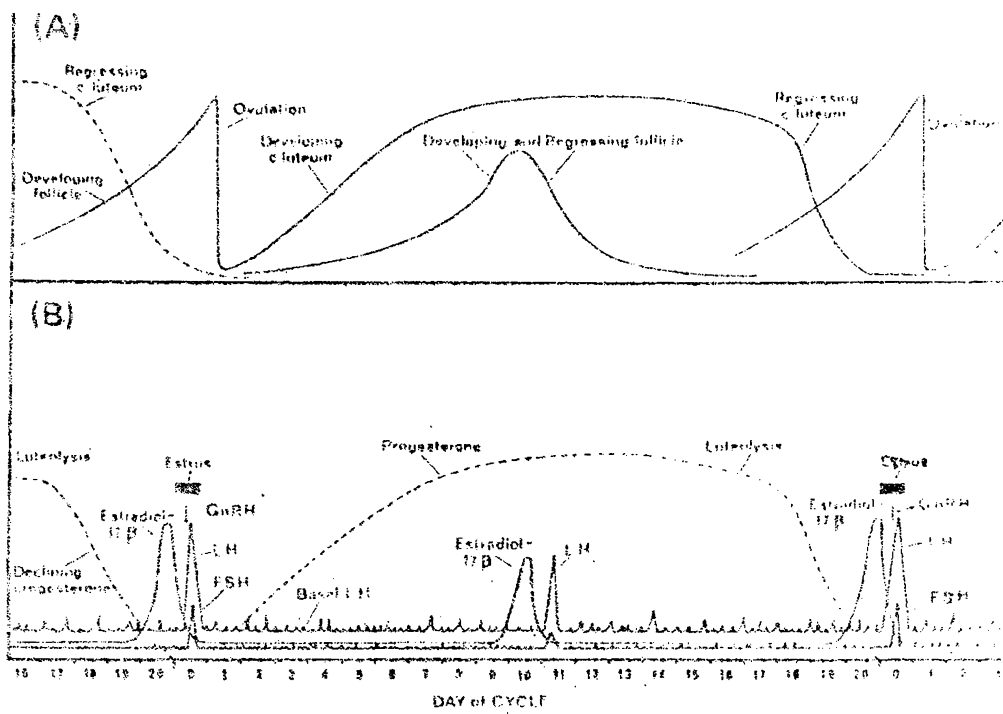


Fig. 1 Cambios morfológicos y endocrinos en el ciclo estral de la vaca (tomado de Robinson, 1977).

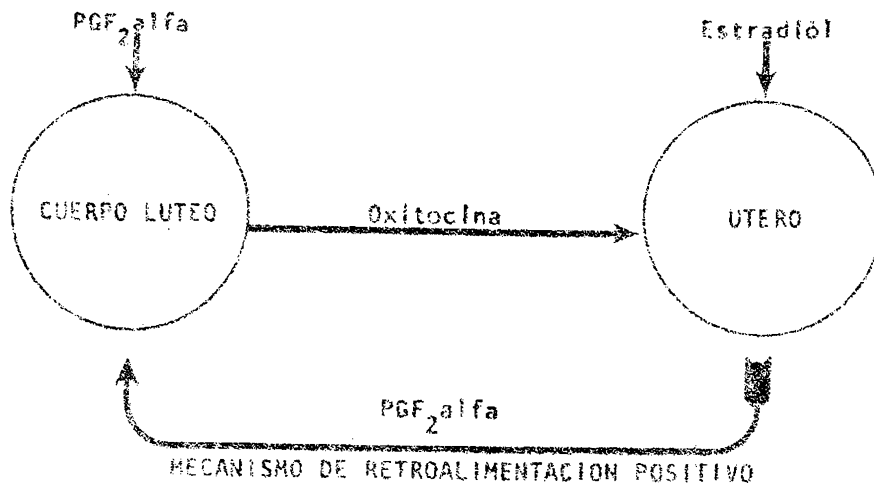


Diagrama que ilustra esquemáticamente la posible secuencia de eventos que ocurren en la luteolisis.