

CONTROL FARMACOLÓGICO DEL CICLO ESTRAL BOVINO: BASES FISIOLÓGICAS, PROTOCOLOS Y RESULTADOS

Callejas, Santiago*. 2004. Taurus, Bs. As., 6(24):22-34.
*Med. Vet. MSC. Prof. Adjunto Fisiología de la Reproducción y de Obstetricia e I. A., FCV UNCPBA, Tandil.
www.produccion-animal.com.ar

Volver a: [Inseminación Artificial](#)

RESUMEN

En el presente se dispone de un conjunto de hormonas, tales como: estrógenos, progesterona y progestágenos, gonadotropina coriónica equina (eCG), gonadotropina coriónica humana (hCG), hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), prostaglandina F_{2a} natural o sus análogos sintéticos (PGF_{2a}) que utilizadas en diferentes protocolos permiten controlar farmacológicamente el ciclo estral. Esto, facilita la implementación de la inseminación artificial (IA) a celo detectado y, dependiendo de la combinación hormonal utilizada, genera las condiciones para realizar una IA a tiempo fijo (IATF). En general, de un análisis de la información disponible, se puede concluir que: 1) A pesar de que se conoce con cierto detalle el mecanismo luteolítico, la PGF_{2a} natural o sus análogos sintéticos continua siendo el tratamiento de elección para lisis del cuerpo lúteo; 2) El uso de la ultrasonografía ha mostrado la importancia que los tratamientos utilizados para controlar el ciclo estral, aseguren que la ovulación se genere de un folículo joven; caso contrario, se compromete la fertilidad del evento inducido y 3) Todo tratamiento que se utilice para controlar el ciclo estral debe contemplar el control de la actividad luteal y de la dinámica folicular de manera de maximizar los porcentajes de preñez obtenidos. Además, en caso de implementar un programa de IATF se debe controlar el momento en que ocurre la ovulación. Por último, si bien son varios los factores a considerar en la elección del tratamiento (categoría de animal, inseminación artificial a celo detectado o a tiempo fijo, animales productores de carne o leche, costos de los productos y su relación con los resultados a obtener, etc.), el criterio del veterinario actuante es un pilar de importancia para garantizar el éxito de todo tratamiento destinado a controlar farmacológicamente el ciclo estral.

Palabras Clave: sincronización, ciclo estral, bovino, hormonas.

1.- INTRODUCCIÓN

El ciclo estral bovino tiene una duración promedio de 21 días (rango: 17-25; 3', 55) y se encuentra regulado por el eje hipotálamo, hipófisis, ovario, útero y vagina. El celo tiene una duración variable de 2 a 24 hs y la ovulación ocurre entre 28 y 31 hs de comenzado el mismo.

En el presente, se dispone de un conjunto de hormonas, tales como: estrógenos, progesterona y progestágenos, gonadotropina coriónica equina (eCG), gonadotropina coriónica humana (hCG), hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), prostaglandina F_{2oc} natural o sus análogos sintéticos (PGF_{2a}), que utilizadas en diferentes protocolos permiten controlar farmacológicamente el ciclo estral. Esto facilita la implementación de la inseminación artificial (IA) a celo detectado y dependiendo de la combinación hormonal utilizada, se generan las condiciones para realizar una inseminación artificial a tiempo fijo (IATF), sin la necesidad de realizar detección de celos.

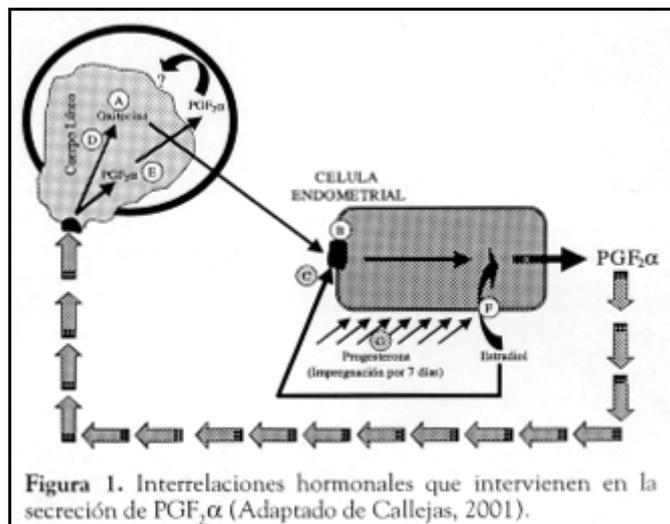
Esta revisión analizará la información disponible sobre el mecanismo luteolítico y la dinámica folicular, dos aspectos de la fisiología reproductiva que darán las bases necesarias para posteriormente, describir los fundamentos de los diferentes protocolos utilizados para controlar farmacológicamente el ciclo estral.

2.- MECANISMO LUTEOLÍTICO

En el momento de la regresión luteal se produce una rápida disminución en el peso del cuerpo lúteo, en el contenido de ADN y en el tamaño de las células.

La PGF_{2a} de origen uterino es el principal agente luteolítico que llega al ovario mediante un mecanismo de contracorriente establecido entre la vena uterina y la arteria ovárica.

En la Figura 1 se esquematizan las interrelaciones hormonales que se establecen para liberar PGF_{2a}.



La oxitocina (A) se encuentra presente en el ovario y en el diestro tardío se produce un aumento en el número de receptores en el endometrio (B) para dicha hormona. El estradiol proveniente del folículo preovulatorio puede intervenir en este cambio, aumentando la síntesis de receptores para oxitocina (C). Así, la administración de oxitocina en este momento produce un aumento en la secreción endometrial de $PGF_2\alpha$ debido a la activación del inositol(1,4,5)-trifosfato-diacilglicerol como segundo mensajero. La $PGF_2\alpha$ se une a un receptor de la célula luteal grande y produce cambios moleculares que culminan con la secreción de oxitocina. De esta forma, la secreción episódica de oxitocina luteal y $PGF_2\alpha$ uterina están interrelacionadas mediante un doble feed back (+) que permite desencadenar la luteólisis. La $PGF_2\alpha$ actúa además sobre las células luteales y produce un aumento del mRNA para la prostaglandina sintetasa-2 (PGHS-2), necesaria para producir más $PGF_2\alpha$. Sin embargo al presente no es claro si esta producción intraluteal de $PGF_2\alpha$ es esencial para la luteólisis.

Con respecto a la oxitocina neurohipofisiaria, en el ovino se la ha involucrado en la secreción pulsátil de $PGF_2\alpha$, lo cual plantea que en el bovino podría funcionar un mecanismo similar.

Además del mecanismo mencionado precedentemente, el estradiol provoca la liberación uterina de pequeños pulsos de baja frecuencia de $PGF_2\alpha$ en el día 12 del ciclo estral (F) luego que la progesterona ejerció sobre el útero un efecto de impregnación hormonal durante 7 días aproximadamente (G). En el día 14, el útero se vuelve sensible a la oxitocina, la cual junto con el estradiol provocan un aumento en la frecuencia de los pulsos de $PGF_2\alpha$.

La $PGF_2\alpha$ provoca una serie de cambios en el cuerpo lúteo que llevan a la lisis del mismo. Entre estos, se mencionan: disminución en la fluidez de las membranas, disminución de antioxidantes en el cuerpo lúteo, aumento en la formación de radicales superóxidos y de la actividad fosfolipasa y enzimas proteolíticas. En consecuencia se produce una regresión funcional caracterizada por una disminución en la producción de progesterona y una regresión estructural determinada por la degradación de tejido. En el primer caso, el efecto antiesteroideogénico estaría mediado por el sistema del segundo mensajero de la Proteína Quinasa C (PQC) y en el segundo, el efecto luteolítico (pérdida de tejido luteal) por el aumento de la concentración del Ca libre intracelular. Este Ca estimularía endonucleasas que fragmentan el ADN, mecanismo común en los procesos de apoptosis e importante en la regresión del cuerpo lúteo en la vaca y en la oveja.

Además de las hormonas mencionadas, se han involucrado en el proceso de lisis del cuerpo lúteo a los macrófagos, la endotelina 1 (ET 1) y el factor de necrosis tumoral (TNF).

Los macrófagos podrían estar involucrados en la regresión luteal en diferentes formas, a través de: fagocitosis, secreción de citoquinas, radicales oxigenados y liberación de sustancias que inhiben la esteroidogénesis. Es así como se ha asociado a la luteólisis con un aumento en la expresión de Proteína 1-quimiotáctica para monocitos (MCP-1) y la infiltración de monocitos/macrófagos. Tsai y col. observaron una rápida inducción de mRNA para el MCP-1 después de un tratamiento con $PGF_2\alpha$, lo que podría inducir un reclutamiento de las células inmunes involucradas en la remoción de células no funcionales durante la regresión del cuerpo lúteo. Estas células inmunes secretan citoquinas las que disminuyen la esteroidogénesis de las células luteales y su viabilidad.

La ET-1 es un péptido vasoconstrictor de 21 aminoácidos producido por las células endoteliales. Este péptido aumenta luego de la inyección de $PGF_2\alpha$ en el cuerpo lúteo en regresión y en las venas ováricas e inhibe la secreción de progesterona de las células luteales cultivadas in vitro. Además, la $PGF_2\alpha$ estimula la expresión del mRNA para ET-1 y la producción de ET-1 en cultivos de células endoteliales derivados de la microvasculatura del cuerpo lúteo bovino dando base a la hipótesis que la ET-1 luteal es un mediador/promotor luteolítico local en el proceso de regresión lútea.

El TNF es un polipéptico multifuncional que según la revisión realizada por Terranova, sería producido a nivel ovárico por macrófagos, leucocitos y células endoteliales.

El TNF α está relacionado con la PGF $_{2\alpha}$ en su acción luteolítica, complementando a la misma por estimular la síntesis de PGF $_{2\alpha}$ luteal. Además, se ha demostrado la existencia de receptores endometriales para TNF α y producción "in vitro" de PGF $_{2\alpha}$ por células endometriales en respuesta a dicho factor. Así, el TNF α tendría un rol en la regulación de la producción de PGF $_{2\alpha}$ endometrial.

Otra función del TNF α ha sido informada por Friedman y col. quienes determinaron que este factor se pega a receptores ubicados en las células endoteliales del cuerpo lúteo e induce la muerte celular programada.

En función de lo descrito, el TNF α tendría varias acciones (síntesis de PGF $_{2\alpha}$ luteal, endometrial y muerte celular programada de las células endoteliales) que le darían un rol importante en el mecanismo luteolítico.

En conclusión, la lisis del cuerpo lúteo es un proceso muy complejo en el que no sólo participó la PGF $_{2\alpha}$ sino diferentes compuestos químicos como son hormonas (estrógenos, progesterona y oxitocina), péptidos/proteínas (ET-1, TNF) y células del sistema inmune. Estos permiten que en el lugar donde había una glándula productora de progesterona que ocupaba la mayor parte del ovario, quede una estructura cicatricial, afuncional, llamada cuerpo albicans.

3. DINÁMICA FOLICULAR

3.1. En el ciclo estral

Durante el ciclo estral se producen ondas de crecimiento folicular. Cada onda se caracteriza por la emergencia de un grupo de folículos con un diámetro de 4 mm que crecen por pocos días. Posteriormente, se produce la desviación folicular caracterizada porque el folículo más grande continua creciendo y los otros regresan. El folículo que continua desarrollándose se lo denomina dominante e inhibe el crecimiento de los demás folículos, llamados subordinados.

El crecimiento de los folículos pertenecientes a una onda es desencadenado por un aumento en la concentración de FSH, que comienza a disminuir cuando el folículo más grande tiene un diámetro de 4-5 mm. Posteriormente, a medida que se produce el crecimiento de los folículos, los niveles de FSH van disminuyendo a consecuencia de la inhibina producida por los mismos. Estos autores plantearon que a medida que se acerca el momento de la desviación folicular, el folículo de mayor tamaño secreta grandes cantidades de estradiol, lo que sumados a la inhibina generan un ambiente fuertemente inhibitorio sobre la secreción de FSH.

El diámetro promedio del folículo de mayor tamaño al momento de la desviación folicular ha sido determinado en aproximadamente 8,5 mm, tiempo en el cual adquiere la capacidad de ser dominante. De esta forma, Austin y col. han definido al folículo dominante como aquel que tiene un diámetro mínimo de 8,5 mm y una diferencia $\geq 1,5$ mm con respecto al folículo que le sigue en tamaño.

La regresión de los folículos de menor tamaño al momento de la desviación folicular es atribuido a una inadecuada concentración de FSH; no obstante, esta baja concentración hormonal es requerida para el continuo crecimiento del folículo de mayor tamaño.

La LH estaría involucrada en el proceso de selección del folículo dominante; así, se ha observado un pequeño aumento transitorio, pero significativo, de dicha hormona en el momento de la desviación folicular para la primera y segunda onda de crecimiento folicular. Estos autores concluyeron que las células granulosas del folículo dominante adquieren receptores para LH justo antes de comenzar con la desviación folicular, lo que sumado al aumento transitorio de dicha hormona, constituye uno de los primeros pasos conocidos que pueden ser asignados a una cascada de eventos que conducen a la desviación folicular durante la continua disminución en los niveles de FSH.

La LH, según el modelo propuesto por Ginther y col., se uniría a los receptores de las células granulosas y se produciría estradiol; hormona que induciría importantes cambios en el mecanismo de desviación folicular, como son: un aumento de la actividad de la enzima aromatasas, estimular la expresión de receptores para LH y aumentar la sensibilidad para las gonadotropinas.

Otro factor que estaría involucrado en la selección folicular, sería el sistema IGF (factores de crecimiento similares a la insulina). Este está integrado por los IGF 1 y 2, sus receptores y proteínas fijadoras (IGFBPs); pudiendo el IGFBP tener un rol en la desviación folicular por disminuir la biodisponibilidad del IGF-1 e interferir con el crecimiento de los folículos subordinados.

Contrariamente, un aumento de la actividad proteolítica sobre el IGFBP 4-5 con la consecuente disminución del IGFBP 4-5 en el folículo dominante se traduciría en una mayor disponibilidad de los IGFs que permitirían el continuo crecimiento de dicho folículo. En coincidencia con esto, Austin y col. determinaron que el folículo dominante tuvo la menor concentración de IGFBP 2, 4 y 5, observado en el 100% de los animales para los dos primeros y en el 83,3% para el último. Estos factores, tienen actividades parácrinas y autócrinas, las cuales incluyen un aumento en el crecimiento de las células, en la producción de estradiol y de la sensibilidad en las células granulosas a la FSH.

Ginther y col. en función de trabajos propios y revisados, establecieron que el aumento transitorio de LH estimula el sistema IGF y la esteroideogénesis. Al comienzo de la desviación folicular, el folículo de mayor tamaño es capaz de utilizar los bajos niveles de FSH, posiblemente potenciados por el efecto local del estradiol y del IGF-1. El segundo gran folículo no alcanza el desarrollo del folículo de mayor tamaño y en consecuencia no puede responder a los bajos niveles de FSH. Así, la desviación es establecida antes que el segundo gran folículo pueda desarrollarse al estado que le permitiría asumir las características bioquímicas propias del folículo dominante.

Complementando lo descrito precedentemente, Austin y col. establecieron que el crecimiento folicular se caracteriza por: 1) aumento en el diámetro folicular, estradiol y al menos inicialmente en la producción de inhibina y activina A, 2) disminución en la concentración de folistatina y 3) mantenimiento de baja cantidades de IGFBPs y un bajo porcentaje de apoptosis en las células granulosas. Los folículos destinados a sufrir atresia se caracterizan por pérdida en la capacidad para producir estradiol y un aumento en la producción de IGFBPs.

Con respecto a la folistatina, es una proteína que se fija a la activina; en consecuencia, cambios en su concentración podría alterar la cantidad de activina A biológicamente activa. De esta forma una menor concentración de folistatina produciría aumento de activina A que facilitaría el crecimiento folicular a pesar de los menores niveles circulantes de FSH. En síntesis, Austin y col. concluyeron que los cambios intrafoliculares más tempranos observados en el folículo destinado a ser dominante fueron un aumento en la capacidad para producir estradiol y un mantenimiento de bajos niveles de IGFBPs.

El número de ondas presentes en cada ciclo varía de 1 a 4. La mayor parte de las hembras presentan 2 ó 3 ondas.

En un ciclo estral con 2 ondas de crecimiento folicular, la maduración del segundo folículo dominante coincide con la regresión del cuerpo lúteo y culmina con ovulación del mismo. En otros casos se presentan 3 ondas de crecimiento folicular y coinciden con un ciclo estral de mayor duración, debido a que se posterga el celo al no ovular el segundo folículo dominante y, en consecuencia, el tercer folículo requiere de un tiempo para madurar y poder ovular. Así, Towson y col. informaron duraciones promedios (\pm e.e.) de 21,5 (\pm 0,5) y 24,5 (\pm 0,7) para vacas lecheras con 2 y 3 ondas, respectivamente.

La tasa de crecimiento (mm/día) del folículo dominante es mayor en la primera onda de crecimiento folicular que aquella que se desarrolla en la mitad de la fase luteal, indicando que el nivel de progesterona afecta dicha tasa de crecimiento, tal cual fue observado por Callejas y col.

Al producirse la luteólisis, se produce un aumento en la frecuencia de liberación de LH y FSH, permitiendo que el folículo dominante de la última onda de crecimiento continúe su desarrollo y ovule.

3.2. En el post parto

Las ondas de crecimiento folicular se encuentran presentes en el post parto temprano. Así, Murphy y col., trabajando con vacas para carne, informaron que la primera onda de crecimiento folicular surgió 5 a 10 días luego de ocurrido el parto. En vacas lecheras, Savio y col. han registrado la presencia de un folículo dominante tan temprano como el día 5 post parto.

El folículo dominante de la primera onda de crecimiento folicular post parto, no siempre es ovulatorio; a pesar que los niveles de progesterona son basales. Estos autores informaron, en vacas para carne, 11% de ovulación del mencionado folículo. En estos animales, la relación establecida entre la vaca y su ternero (comportamiento materno) afecta la regulación central de la secreción de gonadotrofinas. Se produce un aumento del feed back negativo para los estrógenos y del tono opiáceo, que se traducen en una menor secreción de GnRH y de LH. En consecuencia, el folículo dominante puede crecer y llegar hasta la desviación folicular; pero, no encuentra el ambiente hormonal adecuado para llegar al estadio de folículo preovulatorio; por lo tanto, regresa y surge una nueva onda de crecimiento folicular.

En vacas para leche, no existe el efecto inhibitorio del comportamiento materno y es mayor la frecuencia de ovulación del folículo dominante de la primera onda de crecimiento post parto. En estos animales, la principal causa de que el folículo dominante no se desarrolle hasta el estadio de folículo preovulatorio es un balance energético negativo, el cual actuaría en forma similar a lo descrito para el comportamiento materno.

4.- CONTROL DE LA ACTIVIDAD LUTEAL

A pesar de que se conoce con detalle los mecanismos intervinientes en la lisis del cuerpo lúteo, no se han producido mayores avances en el control farmacológico de su vida media. Sigue siendo la $PGF_{2\alpha}$ la hormona de elección para cumplir con dicho objetivo.

Como es sabido, dependiendo del momento en que se administra la $PGF_{2\alpha}$ será la respuesta que se obtenga. Del día 1 al 4 (metaestro temprano) no se observa respuesta dado que se ha producido la ovulación y el cuerpo lúteo está en desarrollo. En los días 5 y 6 (metaestro tardío), la respuesta es parcial, se está llegando al final del desarrollo del cuerpo lúteo. Entre los días 7 y 17 (diestro), el cuerpo lúteo está desarrollado y es sensible al efecto

luteolítico de la $\text{PGF}_2\alpha$ y, por último, entre los días 18 a 21 (proestro), el cuerpo lúteo no es funcional y no hay respuesta a la acción de la $\text{PGF}_2\alpha$.

4.1. Estrategias de utilización de la $\text{PGF}_2\alpha$

En función de los conocimientos de la respuesta luteal a la $\text{PGF}_2\alpha$, se diseñaron diferentes protocolos para agrupar o sincronizar los celos, tal cual son descriptos a continuación:

4.1.a. Doble dosis de $\text{PGF}_2\alpha$

Esta metodología fue la primera que se implementó al surgir las prostaglandinas y consiste en la inyección de dos dosis de $\text{PGF}_2\alpha$ separadas por 11 días. Al inyectar la primera dosis, los animales según el momento del ciclo estral en que se encuentren responderán o no con manifestación de celo y ovulación. Once días después todos los animales se encontrarán en fase luteal y estarán sensibles al efecto luteolítico de dicha hormona, respondiendo con manifestación de celo y ovulación en forma sincronizada. El intervalo de 11 días puede ser prolongado a 12 días sin afectar la respuesta reproductiva.

Luego de administrada la segunda dosis de $\text{PGF}_2\alpha$ se produce la manifestación sincrónica de los celos que permiten implementar un programa de IATF a las 72 y 96 hs. El porcentaje de preñez obtenido luego de aplicar esta metodología ha variado de 49% a 70%.

Con respecto al número de inseminaciones, la reducción a una IATF afectó el porcentaje de preñez. Así, en vaquillonas lecheras el porcentaje disminuyó significativamente ($P=0,01$) de 57,1% a 40,6%; en vaquillonas de cría, la disminución fue de 49,1% a 37,8% ($P=0,001$). No obstante, Leaver y col. han obtenido un muy buen porcentaje de preñez y de parición al realizar una sola IATF (67% y 61%, respectivamente).

Posteriormente, algunos trabajos han mostrado que prolongando el período entre las dos aplicaciones de $\text{PGF}_2\alpha$, de 11 a 14 días, se tiende a producir una mejor sincronización al aumentar la cantidad de animales en fase altamente sensible a la $\text{PGF}_2\alpha$. Además, Folman y col. han informado una mejor performance reproductiva en los animales tratados bajo este esquema de sincronización a consecuencia de una mejora en la fertilidad de los celos. Así, en vacas lecheras se ha desarrollado un protocolo de sincronización de celos (Target Breeding o Reproducción Controlada) basado en un intervalo de 14 días entre las inyecciones de $\text{PGF}_2\alpha$. Este protocolo se basa en tres administraciones de $\text{PGF}_2\alpha$, aplicando la primera de ellas 14 días previos al comienzo del servicio (dosis inicial). La segunda $\text{PGF}_2\alpha$ (primera dosis de servicio), determina el comienzo de la detección de celo e IA. Luego de la última administración, se detecta celo e IA durante 3 días y a las 80 horas se realiza una IATF a toda hembra no detectada en celo.

4.1.b. Detección de celos e inyección de $\text{PGF}_2\alpha$ a los animales que no manifestaron celo

Este método consiste en detectar celo (DC) e inseminar a los animales durante 5 a 7 días, inyectar $\text{PGF}_2\alpha$ al día siguiente y continuar con la DC e IA por 5-6 días más. El fundamento de utilizar una sola dosis es que la detección previa de celos permite que no estén presentes al momento de la inyección de $\text{PGF}_2\alpha$ los animales no sensibles (metaestro temprano) a dicha hormona.

Al utilizar una dosis estamos agrupando los celos en un período de 10 a 13 días, con un pico entre las 49 y 96 hs (a los días 3 -49 a 72 hs- y 4 -73 a 96 hs-) post inyección de $\text{PGF}_2\alpha$ (63,1% y 65,2%; 2, 5, respectivamente).

El método descrito tiene la ventaja que la detección de celo previa permite monitorear la actividad sexual del rodeo, de manera que al momento de la inyección podemos tomar la decisión de continuar o no con el programa de sincronización de celos. Si el porcentaje de celo diario es bajo (2-3%), la respuesta será pobre. Otra ventaja, es la disminución de la dosis de $\text{PGF}_2\alpha$, como de la cantidad de semen utilizado (IA a celo detectado) comparado con el método de dos dosis de $\text{PGF}_2\alpha$ y dos inseminaciones.

4.1.c. Palpación de cuerpo lúteo e inyección de $\text{PGF}_2\alpha$

Dado que la $\text{PGF}_2\alpha$ tiene su efecto ante la presencia de un cuerpo lúteo funcional, este método propone tratar con $\text{PGF}_2\alpha$ sólo a aquellos animales que se encuentren en tal condición.

La fertilidad del celo inducido al administrar un análogo sintético de la $\text{PGF}_2\alpha$ en vaquillonas lecheras con cuerpo lúteo palpable ha sido similar al logrado con un celo natural (52% y 53%, respectivamente). No obstante, los resultados de esta metodología se encuentran afectados por la eficiencia en la detección del cuerpo lúteo funcional (71-96%) y por el grado de respuesta ante un cuerpo lúteo detectado (64-72%). A veces, se encuentran cuerpos lúteos que no son funcionales (no producen progesterona), imposibles de distinguir a la palpación transrectal. Por otra parte, un cuerpo lúteo funcional puede encontrarse en un período no receptivo o de baja respuesta que determinará que el animal no manifieste celo ni ovule luego de inyectada la $\text{PGF}_2\alpha$.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Ahumad, N., Townsend, E.C., Dailey, R.A. and Inskeep, E.K. 1997. Relationships of hormonal patterns and fertility to occurrence of two or three waves of ovarian follicles, before and after breeding, in beef cows and heifers. *Anim. Reprod. Sci.*, 49: 13-28.
2. Alberio, R., Schiersmann, G., Conosciuto, G. y Sanchez, O. 1978. Control del ciclo estral en vaquillonas, vacas secas y vacas en lactancia de razas de carne por medio del Cloprostenol. *Analecta Veterinaria* 10-11: 225-245.
3. Aller, J.E., Alberio, R., Ridruejo, E. y Butler, H. 1997. Sincronización de celos en vaquillonas con Cloprostenol o su combinación con Buserelina. *Rev. Arg. Prod. Anim.* 17 (supl. 1): 249.
4. Austin, E.J., Mihm, M., Evans, A.C., Knight, P.G., Ireland, J.L., Ireland, J.J. and Roche, J.E. 2001. Alterations in intrafollicular regulatory factors and apoptosis during selection of follicles in the first follicular wave of the bovine estrous cycle. *Biol. Reprod.* 64: 839-48.
5. Ben, G. 1996. Estrategias para controlar el ciclo estral en vaquillonas de crin. Tesina Facultad de Ciencias Veterinarias (UNCPBA). 19 páginas-
6. Benyo, D.F. and Pate, J.L. 1992. Tumor necrosis factor- α alter bovine luteal cell synthetic capacity and viability. *Endocrinology* 130: 854-860.
7. Butler, H., Aller, J., Ross, P., Mac Dermott, E., Cano, A. y Saenz, A. 2001b. Distribución de los celos y fertilidad en vaquillonas para carne con doble aplicación a diferentes dosis de un agente luteolítico. *Taurus* 10: 16-20.
8. Callejas, S. 2001. Fisiología del Ciclo Estral Bovino. 3759. En Palma, G. ed. *Biología de la Reproducción*. Argentina. p. 701.
9. Callejas, S., Alberio, R., Cabodevila, J., Dulout, E., Aller, J. y Catalano, R. 2002. Evaluación de la administración de diferentes dosis de progesterona para controlar la onda de crecimiento folicular en vacas cíclicas. *Rev. Arg. Prod. Anim.* 22 (Supl. 1): 285-286.
10. Carlson, J.C., Buhr, M.M., Wentworth, R. and Hansel, W. 1982. Evidence of membrane changes during regression in the bovine corpus luteum. *Endocrinology* 110: 1472-1476.
11. Cooper, 1974. Control of oestrous cycles of heifers with a synthetic prostaglandin analogue. *Vet. Rec.* 95: 200-203.
12. Cooper, M.J. and Rowson, E.A. 1975. Control of the oestrous cycle in Friesian heifers with ICI 80,996. *Ann. Biol. Anim. Biochem. Biophys.* 15: 427-436.
13. Cooper, M.J. 1976. The use of cloprostenol ("Estrumate") in the controlled breeding of cattle - An assessment of European field trials. Pg. 24-38. In: *Proceeding of a Symposium Oestrus Synchronisation in Cattle*. Editors: Nancarrow, C.D. and Cox, R.I.
14. Cumming, L.J., Knee, B., Cumming, L.A., Lawson, R.A.S. and Findlay, J.K. 1976. Evaluation of fertility following the use of the prostaglandin F2a analogue (cloprostenol, ICI) in Victorian Herds. *Proceeding of a Symposium Oestrus Synchronisation in cattle*. Pag 101-110. Editors: Nancarrow, C.D. and Cox, R.I.
15. Ferguson, J.D. and Galligan, D.R. 1993. Prostaglandin synchronization programs in Dairy Herds. - Part I. *Compendium on continuing Education for the Practicing Veterinarian* 15: 646-655.
16. Fields, P.A., Eldridge, R.K., Fuchs, A.R., Roberts, R.E and Fields, M.J. 1983. Human placental and bovine corpora luteal oxytocin. *Endocrinology* 112: 1544-1546.
17. Fields, M.J. and Fields, P.A. 1986. Luteal neurophysin in the non-pregnant cow and ewe: Immunocytochemical localization in membrane-bound secretory granules of the large luteal cell. *Endocrinology* 118: 1723-1725.
18. Figueiredo, R.A., Barros, C.M., Rocha, (3.P. and Papa, F.O. 1995. Prevalencia de duas ondas de crescimento folicular ovariano em vacas da raça Nelore. *Rev. Bras. Reprod. Anim.* 19: 200-211.
19. Folman, Y., Kaim, M., Herz, Z. and Rosenberg, M. 1990. Comparison of methods for the synchronization of estrous cycles in dairy cows. 2. Effects of progesterone and parity on conception. *J. Dairy Sci.* 73: 2817-2825.
20. Fortín, M. 1989. Sincronización de celos en bovinos con prostaglandinas. Aspectos prácticos. *CABIA* 15: 29-39. 21.
21. Friedman, A., Weiss, S., Levy, N. and Meidan, R. 2000. Role of tumor necrosis factor alpha and its type 1 receptor in luteal regression: induction of programmed cell death in bovine. *Biol. Reprod.* 63: 1905-1912.
22. Fuchs, A.R., Behrens, O., Helmer, H., Lin, C.H., Barros, C.M. and Fields, M.J. 1990. Oxytocin and vasopressin receptors in bovine endometrium and myometrium during the estrous cycle and early pregnancy. *Endocrinology* 127: 629-636.
23. Ginther, O.J., Kastelic, J.P. and Knopf, L. 1989x. Composition and characteristics of follicular waves during the bovine estrous cycle. *Anim. Reprod.*, Sej. 20: 187-2N.
24. Ginther, O.J., Knopf, L. and Kastelic, J.P. 1989b. Ovarian follicular dynamics in heifers during early pregnancy. *Biol. Reprod.* 41: 247-254.
25. Ginther, O.J., Kot, K., Kulick, L.J. and Wilthank, M.C. 1997. Emergence and deviation of follicles during the development of follicular waves in cattle. *Theriogenology* 48: 75-87.
26. Ginther, O.J. 2000. Selection of the dominant follicle in cattle and horses. *Anim. Reprod. Sci.* 61:60-79.
27. Ginther, O.J., Bergfelt, D.R., Kulick, L.J. and Kot, K. 2000. Selection of the dominant follicle in cattle: role of two-way functional coupling between follicle-stimulating hormone and the follicles. *Biol. Reprod.* 62: 920-927.
28. Ginther, O.J., Beg, M.A., Bergfelt, D.R., Donadeu, E.X. and Kot, K. 2001. Follicle Selection in monovular species. *Biol. Reprod.* 65: 638-647.
29. Girsh, E., Milvac, R.A., Wang, W. and Meidan, R. 1996x. Effect of endothelin-1 on bovine luteal cell function: role in prostaglandin F2a - induced antisteroidogenic action. *Endocrinology* 137: 1306-1312.
30. Girsh, E., Wang, W., Mamluk, R., Arditi, E., Friedman, A., Milvac, R.A. and Meidan, R. 1996b. Regulation of endothelin-1 expression in the bovine corpus luteum: elevation by prostaglandin F2a. *Endocrinology* 137: 5191-5196.
31. Hafez, E.S.E. 1996. *Reproducción e inseminación artificial en animales*. 542 p. (Ed. Interamericana, 6ta edición).

32. Hixon, J.W and Hansel, W 1974. Evidence for preferential transfer of prostaglandin F2a to the ovarian artery following intrauterine administration in cattle. *Biol. Reprod.* 11: 543-552.
33. Hooper, S.B., Watkins, W.B. and Thorburn, G.D. 1986. Oxytocin, oxytocin-associated neurophysin, and prostaglandin F2a concentrations in the otero-ovarian vein of pregnant and nonpregnant sheep. *Endocrinology* 119: 2590-2597.
34. Hunter, R.H.E and Wilmut, I. 1984. Sperm transport in the cow: peri-ovulatory redistribution of viable cells within the oviduct. *Reprod. Nutr. Dev.* 24: 597-608.
35. Hurnik, J.E 1987. Sexual behavior of female domestic mammals. *Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice* 3: 423-461.
36. Ireland, J.J. and Roche, J.E 1983. Development of non ovulatory antral follicles in heifers: Changes in steroids in follicular fluid and receptors for gonadotropins. *Endocrinology* 112: 150-156.
37. Jenner, L.J., Parkinson, T.J. and Lamming, G.E. 1991. Uterine oxytocin receptors in cyclic and pregnant cows. *J. Reprod. Fert.* 91: 49-58.
38. Juengel, J.L., Garverick, H.A., Johnson, A.L., Youngquist, R.S. and Smith, M.E 1993. Apoptosis during luteal regression in cattle. *Endocrinology* 132: 249-254.
39. Kaneko, H., Terada, T, Taya, K., Watanabe, G., Sasamoto, S., Hasegawa, Y. and Igarashi, M. 1991. Ovarian follicular dynamics and concentrations of oestradiol-17b, progesterone, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone during the periovulatory phase of the oestrous cycle in the cow. *Reprod. Fertil. Dev.* 3: 529-535.
40. Knickerbocker, J.J., Thatcher, W.W., Foster, D.B., Wolfenson, D., Bartol, E.E and Caton, D. 1986. Uterine prostaglandin and blood flow responses to estradiol-17b in cyclic cattle. *Prostaglandins* 31: 757-776.
41. Knopf, L., Kastelic, J.P, Schalleberger, E. and Ginther, O.J. 1989. Ovarian follicular dynamics in heifers: Test of two-wave hypothesis by ultrasonically monitoring individual follicles. *Dom. Anim. End.* 6: 111-119.
42. Kulick, L.J., Kot, K., Wiltbank, M.C. and Ginther, O.J. 1999. Follicular and hormonal dynamics during the first follicular wave in heifers. *Theriogenology* 52: 913-921.
43. Lafrance, M. and Goff, A.K. 1985. Effect of pregnancy on oxytocin-induced release of prostaglandin F2a in heifers. *Biol. Reprod.* 33: 1113-1119.
44. Lauderdale, J.W. 1975. The use of prostaglandins in cattle. *Ann. Biol. Anim. bioch. biophys.* 15: 419-425.
45. Leymarie, P and Benhaim, A. 1988. Notions récentes concernant le corps jaune. *Reprod. Nutr. Dévelop.* 28: 1673-1680.
46. Lucy, M.C., Savio, J.D., Badinga, L., De La Sota, R.L and Thatcher, W.W. 1992. Factors that affect ovarian follicular dynamics in cattle. *J. Anim. Sci.* 70: 3615-3626.
47. McDonald, L.E. 1978. *Reproducción y Endocrinología Veterinarias*. 466p. (Ed. Interamericana).
48. Miyamoto, Y., Skarzynsky, D.J. and Okuda, K. 2000. Is tumor necrosis factor alpha a trigger for the initiation of endometrial prostaglandin F2 alpha release at luteolysis in cattle?. *Biol. Reprod.* 62: 1109-1115.
49. Murphy, M.G., Boland, M.P. and Roche, J.E 1990. Pattern of follicular growth and resumption of ovarian activity in postpartum eef suckler cows. *J. Reprod. Fert.* 90: 523-533.
50. Nebel, R.L. and Jobst, S.M. 1998. Evaluation of Systematic Breeding Programs for Lactating Dairy Cows: A Review. *J. Dairy Sci.* 81: 1169-1174.
51. Niswender, G.D., Juengel, J.L., McGuire, W J., Belfiore, C.J. and Wiltbank, M.C. 1994. Luteal Function: The Estrous Cycle and Early Pregnancy. *Biol. Reprod.* 50: 239-247.
52. Niswender, G.D., Juengel, J.L., Silva, P.J., Rollinson, M.K. and McIntuch, E.W. 2000. Mechanisms controlling the function and life span of the Corpus Luteum. *Physiol. Rev.* 80: 1-29.
53. Ohtani, M., Kubayashi, S., Miyamoto, A., Hayashi, K. and Fukui, Y. 1998. Real-time relationship between intraluteal and plasma concentrations of endothelin, oxytocin, and progesterone during prostaglandin F2 alpha- induced luteolysis in the cow. *Biol. Reprod.* 58: 103-108.
54. Parkinson, T.J., Jenner, L.J. and Lamming, G.E. 1990. Comparison of oxytocin-prostaglandin F2a interrelationships in cyclic and pregnant cows. *J. Reprod. Fert.* 90: 337-345.
55. Pate, J.L. 1994. Cellular Components Involved in Luteolysis. *J. Anim. Sci.* 72: 1884-1890.
56. Penny, L.A., Armstrong, D.G., Baxter, G., Hogg, C., Kindahl, H., Branmley, T, Watson, E.D. and Webb, R. 1998. Expression of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in the Bovine Corpus Luteum Around the Time of Natural Luteolysis. *Biol. Reprod.* 59: 1464-1469
57. Pierson, R.A. and Ginther, O.J. 1987a. Follicular population during the estrous cycle in heifers. I. Influence of day. *Anim. Reprod. Sci.* 14: 165-176.
58. Pierson, R.A. and Ginther, O.J. 1987b. Follicular populations during the estrous cycle in heifers. II. Influence of right and left sides and intriovarian Effect of the corpus luteum. *Anim. Reprod. Sci.* 14: 177-186.
59. Pierson, R.A. and Ginther, O.J. 1988. Ultrasound imaging of the ovaries and uterus in cattle. *Theriogenology* 29: 21-37.
60. Pinheiro, O.L., Barros, C.M., Figueiredo, R.A., do Valle, E.R., Encarnacao, R.O. and Padovani, C.R. 1998. Estrous behavior and the estros to ovulation interval in Nelore cattle (*Bos indicus*) with natural estrus or estros induced with prostaglandin F2a or norgestomet and estradiol valerate. *Theriogenology* 49: 667-681.
61. Poyser, N.L. 1995. The control of prostaglandin production by the endometrium in relation to luteolysis and menstruation. *Prostaglandins Leucotrienes and Essential Fatty Acids* 53: 147-195.
62. Pursley, J.R., Stevenson, J.S. and Minton, J.E. 1993. Ovarian follicular waves in dairy cows after administration of Gonadotropin-Releasing Hormone at estrus. *J. Dairy Sci.* 76: 2548-2560.
63. Rueda, B.R., Tilly, K.I., Hansen, T.R., Hoyer, P.B. and Till, J.L. 1995. Expression of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in the bovine corpus luteum: evidence supporting a role for oxidative stress in luteolysis. *Endocrine* 3: 227-232.

64. Sato, T., Iesaka, T., Jyujō, T., Taya, K., Ishikawa M.J. and Igarashi, P. 1974. Prostaglandin-induced ovarian ascorbic acid depletion. *Endocrinology* 95: 417-420.
65. Savio, J.D., Keenan, L., Boland, M.P. and Roche, J.E. 1988. Pattern of growth of dominant follicles during the oestrous cycle of heifers. *J. Reprod. Fert.* 83: 663-671.
66. Savio, J.D., Boland, M.P., Hynes, N. and Roche, J.E. 1990. Resumption of follicular activity in the early post-partum period of dairy cows. *J. Reprod. Fert.* 88: 569-579.
67. Savio, J.D., Thatcher, W.W., Badinga, L., De La Sota, R.L. and Wolfenson, D. 1993a Regulation of dominant follicle turnover during the oestrous cycle in cows. *J. Reprod. Fert.* 97: 197-203.
68. Sawyer, H.R., Niswender, K.D., Braden, T.D. and Niswender, G.D. 1990. Nuclear changes in ovine luteal cells in response to PGF_{2a}. *Dom. Anim. Endocrinol.* 7: 229-238.
69. Sawanda, M. and Carlson, J.C. 1991. Rapid plasma membrane changes in superoxide radical formation, fluidity and phospholipase A2 activity in the corpus luteum of the rat during induction of luteolysis. *Endocrinology* 128: 2992-2998.
70. Schallemberger, E., Schams, D., Bullermann, B. and Walters, D.L. 1984. Pulsatile secretion of gonadotrophins, ovarian steroids and oxytocin during prostaglandin-induced regression of the corpus luteum in the cow. *J. Reprod. Fert.* 71:493-501.
71. Schallemberger, E., Schönederfer, A.M. and Walters, D.L. 1985. Gonadotrophins and ovarian steroids in cattle. *Acta Endocrinológica* 108: 312-321.
72. Schams, D., Berisha, B., Kosmann, M. and Amselgruber, V.M. 2002. Expression and localization of IGF family members in bovine antral follicles during final growth and in luteal tissue during different stages of estrous cycle and pregnancy. *Domestic Animal Endocrinology* 22: 51-72.
73. Shaw, D. and Britt, J. 1995. Concentrations of tumor necrosis factors- α and progesterone within the bovine corpus luteum sampled by continuous flow microdialysis during luteolysis in vivo. *Biol. Reprod.* 53: 847-854.
74. Silvia, W.J. and Taylor, M.L. 1989. Relationship between uterine secretion of prostaglandin F_{2a} induced by oxytocin and endogenous concentrations of estradiol and progesterone at three stages of bovine estrous cycle. *J. Anim. Sci.* 67:2347-2353.
75. Sirois, J. and Fortune, J.E. 1988. Ovarian follicular dynamics during the estrous cycle in heifers monitored by realtime ultrasonography. *Biol. Reprod.* 39: 308-317.
76. Skarzynski, D.J., Miyamoto, Y. and Okuda, K. 2000. Production of Prostaglandin F_{2a} by cultured bovine endometrial cells in response to Tumor Necrosis Factor α : Cell type specificity and intracellular mechanisms. *Biol. Reprod.* 62:1116-1120.
77. Spicer, L.J. and Echtenkamp, S.E. 1995. The ovarian insulin-like growth factor system with emphasis on domestic animals. *Domest. Anim. Endocrinol.* 12:223-245.
78. Spicer, L.J., Chamberlain, C.S., Morgan, G.L. 2001. Proteolysis of insulin-like growth factor binding proteins during preovulatory follicular development in cattle. *Domest. Anim. Endocrinol.* 21:1-15
79. Stormshak, E., Orwig, K.E. and Bertrand, J.E. 1995. Dynamics of molecular mechanisms underlying ovarian oxytocin secretion. *J. Reprod. and Fertility Supplement* 49: 379-390.
80. Sunderland, S.J., Crowe, M.A., Boland, M.P., Roche, J.E. and Ireland, J.J. 1994. Selection, dominance and atresia of follicles during the oestrous cycle of heifers. *J. Reprod. Fert.* 101: 547-555.
81. Taylor, C. and Rajamahendran, R. 1991. Follicular dynamics, corpus luteum growth and regression in lactating dairy cattle. *Can. J. Anim. Sci.* 71: 61-68.
82. Terranova, P.E. 1997. Potential roles of Tumor Necrosis Factor- α in follicular development, ovulation, and the life span of the corpus luteum. *Dom. Anim. End.* 14: 1-15.
83. Torgnati, O., Barragán, M. y Alberio, R. 1983. Uso del cloprostenol para sincronización de celo en cría comercial de bovinos. *Prod. Anim.* 10: 481-489.
84. Towson, D.H., Warren, J.S., Flory, C.M., Naftlin, D.M. and Keyes, P.L. 1996. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in the corpus luteum of the rat. *Biol. Reprod.* 54: 513-520.
85. Townson, D.H., Tsang, P.C.W., Butler, W.R., Frajblat, M., Griel, L.C. Jr., Johnson, Milvae, R.A., Niksic, G.M. and Pate, J.L. 2002. Relationship of fertility to ovarian follicular waves before breeding in dairy cows. *J. Anim. Sci.* 80:1053-1058.
86. Tsai, S.J., Juengel, J.L. and Wiltbank, M.C. 1997. Hormonal regulation of monocyte chemoattractant Protein-1 messenger Ribonuclei Acid expression in corpora lutea. *Endocrinology* 138: 4517-4520.
87. Tsai, S.J. and Wiltbank, M.C. 1998. Prostaglandin F_{2a} regulates distinct physiological changes in early and mid-cycle bovine corpora lutea. *Biol. Reprod.* 58: 346-352.
88. Turzillo, A.M. and Fortune, J.E. 1990. Suppression of the secondary FSH surge with bovine follicular fluid is associated with delayed ovarian follicular development in heifers. *J. Reprod. Fert.* 89: 643-653.
89. Tysseling, K.A., Thatcher, W.W., Bazer, F.W., Hansen, P.J., Mirando, M.A. 1998. Mechanisms regulating prostaglandin F₂ α secretion from the bovine endometrium. *J. Dairy Sci.* 81: 382-389.
90. Williams, G.L. and Griffith, M.K. 1992. Maternal behavior and neuroendocrine regulation of suckling-mediated anovulation in cows. *J. Physiology and Pharmacology* 4 (Suppl. 1): 165-177.
91. Wiltbank, M.C., Gümen, A. and Sartori, R. 2002. Physiological classification of anovulatory conditions in cattle. *Theriogenology* 57: 21-52.
92. Wishart, L. 1972. Observations on the oestrous cycle of the Friesian Heifer. *Vet. Rec.* 90: 595-597.
93. Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S.K., Tomobe, Y., Lobayashi, M., Mitsui, Y., Yazaki, Y., Goto, K. and Masaki, T. 1988. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332: 411-415.
94. Zheng, J., Fricke, P.M., Reynolds, L.P. and Redmer, D.A. 1994. Evaluation of Growth, Cell Proliferation, and Cell Death in Bovine Corpora Lutea throughout the Estrous Cycle. *Biol. Reprod.* 51: 623-632.

Volver a: [Inseminación Artificial](#)