

CAPÍTULO XVIII

PROSTAGLANDINA $F_{2\alpha}$ Y LA REPRODUCCIÓN DE LOS BOVINOS

- I. INTRODUCCIÓN
- II. PROSTAGLANDINA $F_{2\alpha}$ EN EL CICLO ESTRAL DE LOS BOVINOS
- III. PROSTAGLANDINA $F_{2\alpha}$ COMO AGENTE LUTEOLITICO EN LOS BOVINOS
- IV. PROGRAMAS DE RECUPERACIÓN DE FERTILIDAD
- V. LITERATURA CITADA

I. INTRODUCCIÓN

El avance tecnológico que ha impactado de manera importante la reproducción de los bovinos, en los últimos tiempos, lo constituye la inseminación artificial. No obstante, a pesar de reconocerse su valor como técnica reproductiva en los Programas de mejoramiento bovino, a nivel de finca su uso no ha tenido mayor popularidad debido, entre otras razones, a la necesidad de disponer de un personal capacitado que dedique cierto tiempo del día en la observación rutinaria del rebaño por la detección de una vaca en celo.

Conociendo de esta limitación, las investigaciones en estos últimos años se han orientado hacia el desarrollo de técnicas para controlar el ciclo estral en los bovinos, de manera tal de inducir el celo y practicar la inseminación artificial en un momento predeterminado, sin necesidad de verificar la presencia del celo y sin sacrificar el potencial reproductivo de los animales. Esto permitiría un mayor uso de la inseminación artificial y un progreso genético más rápido.

Desde el punto de vista práctico, hay dos vías hormonales para la sincronización del ciclo estral en los bovinos. La primera, consiste en la aplicación de un compuesto a base de progesterona ó de progestágenos, de manera de prevenir el estro y la ovulación por tiempo suficiente para permitir la regresión normal del cuerpo amarillo. El segundo método se fundamenta en la destrucción del cuerpo amarillo a través de la aplicación exógena de la Prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) ó un análogo de la misma. Durante el desarrollo del presente Capítulo se explicará de manera sencilla el fundamento fisiológico de este método, indicando sus deficiencias y se ofrecerán alternativas para incentivar su uso en grandes rebaños.

II. PROSTAGLANDINA $F_{2\alpha}$ EN EL CICLO ESTRAL DE LOS BOVINOS

En los climas tropicales, las hembras de los mamíferos domésticos exhiben una continua manifestación del celo a lo largo del año siendo la gestación el único evento fisiológico que es capaz de interrumpir este ritmo reproductivo. El tiempo comprendido entre dos manifestaciones consecutivas de celo se conoce como ciclo estral.

El ciclo estral de los animales domésticos está dominado por la presencia de un cuerpo amarillo o cuerpo lúteo funcional cuya persistencia dura alrededor de las tres cuartas partes del tiempo de duración del ciclo. Este cuerpo amarillo se ubica ocupando el mismo espacio dejado, en el ovario, por el último folículo ovulado; su desarrollo, que se inicia a partir del quinto día post-ovulación se realiza a expensas del remanente de tejido dejado por el folículo ovulado. El máximo desarrollo del cuerpo amarillo se obtiene alrededor del día dieciseis del ciclo estral del bovino y, es a partir de este momento que comienza su destrucción fisiológica.

El cuerpo amarillo constituye un tejido único, no solamente por representar uno de los tejidos metabólicamente más activos del organismo, sino por requerir una alta suplencia de sangre por unidad de tejido necesaria para sintetizar los productos de su secreción. El mayor producto de secreción del cuerpo amarillo lo constituye la hormona progesterona, la cual no solamente participa (conjuntamente con

los estrógenos) en la regulación de la liberación de las hormonas gonadotrópicas de la hipófisis y el desarrollo folicular sino que es esencial para el mantenimiento de la gestación. La persistencia de un cuerpo amarillo funcional en el ovario no solamente va a impedir la ovulación sino que va a retardar la reiniciación de un nuevo ciclo estral. Por ello la importancia de que se produzca una regresión natural o una inducción artificial de la destrucción del cuerpo amarillo funcional.

En caso de no habers establecido una gestación, alrededor del día dieciseis del ciclo estral de la vaca, se inicia en el cuerpo amarillo un proceso de degeneración anatómica y fisiológica que culmina con la destrucción completa del mismo y el reinicio de un nuevo ciclo estral. El compuesto responsable por este proceso es la prostaglandina $F_{2\alpha}$.

La Prostaglandina $F_{2\alpha}$ es un compuesto que se sintetiza y almacena en las glándulas uterinas durante la fase del ciclo estral con mayor actividad funcional del cuerpo amarillo. Este compuesto actúa en muchos tejidos del organismo reconociéndose que en el ovario no solamente reduce el flujo sanguíneo (limitando así la funcionalidad del cuerpo amarillo) sino que interrumpe la síntesis de hormonas ó esteroidogénesis, produciéndose así la destrucción funcional del mismo. En vacas a las cuales se le ha extraído el útero, el cuerpo amarillo degenera por medio de un mecanismo interno de destrucción (apoptosis) en un tiempo aproximado al de la longitud de la gestación de la especie.

Como se mencionó anteriormente, el cuerpo amarillo se desarrolla, en parte, a expensas del remanente tisular dejado por el folículo ovulado. Estas células son de tamaño pequeño, tienen una alta capacidad para sintetizar progesterona y son poco sensibles a la acción de la prostaglandina $F_{2\alpha}$. En la medida que el ciclo estral avanza y el cuerpo amarillo va aumentando en tamaño y adquiriendo mayor funcionalidad hormonal, las células de menor tamaño van siendo reemplazadas progresivamente por células de mayor tamaño; estas se van a caracterizar por tener un mayor número de receptores y ser más sensibles a la acción de la Prostaglandina $F_{2\alpha}$. Asimismo, estas células van a ser las responsables por la producción masiva de progesterona bajo la inducción de la Hormona luteinizante.

Según esos conceptos, durante los primeros cinco días después de la ovulación la prostaglandina $F_{2\alpha}$ no va a ser efectiva en la destrucción del cuerpo amarillo (luteólisis), por cuanto no va a existir reconocimiento celular alguno para que ella ejerza su acción. Por el contrario, a partir del día sexto del ciclo estral en adelante el aumento en la proporción de células de mayor tamaño en el cuerpo amarillo van a crear el medio adecuado para la que la prostaglandina $F_{2\alpha}$ ejerza su acción luteolítica.

III. PROSTAGLANDINA $F_{2\alpha}$ COMO AGENTE LUTEOLITICO EN LOS BOVINOS

Uno de los primeros reportes sobre el uso de la Prostaglandina $F_{2\alpha}$ como agente luteolítico en bovinos lo realizaron Rowson y colaboradores, en los Estados Unidos de Norteamérica en el año 1972 [4]. De acuerdo a sus resultados, la aplicación intravenosa, intradérmica, intramuscular y las infusiones intrauterinas de este producto, resultaron igual de eficientes en inducir la destrucción del cuer-

po amarillo y la exteriorización del estro entre las 48 y 72 horas post-tratamiento, siendo ineficiente durante los primeros cinco días post-celo.

Tal como se puede apreciar en el Cuadro 1, en una población de vacas seleccionadas al azar y sometidas a inducción del estro con prostaglandina $F_{2\alpha}$, las primeras manifestaciones de celo se comienzan a evidenciar durante las primeras 48 horas post-tratamiento con el 26.7% de los animales exteriorizando el deseo de cortejo. Transcurridas las primeras 72 horas, el 74.4% de las vacas ha respondido al tratamiento y sólo el 25.6% de las vacas restantes no respondieron después de las 72 horas. De acuerdo a lo señalado anteriormente, este 25% de vacas que no responden al tratamiento representa el grupo de vacas que se encuentran entre los cinco primeros días post-estro, las cuales no poseen un cuerpo amarillo funcional y sensible a la acción de la prostaglandina $F_{2\alpha}$.

Cuadro 1
Distribución del estro en vacas tratadas con Prostaglandina $F_{2\alpha}$

Tiempo de respuesta post-tratamiento (horas)	Vacas que responden al tratamiento	
	n	%
0 - 48	4	26.7
49 - 60	4	26.7
61 - 72	3	20.0
Animales que no respondieron	4	26.6

Fuente: Datos propios del autor.

En función de esto, el primer método práctico propuesto para sincronizar el estro en bovinos consistió en practicar la inseminación artificial, en presencia de estro, por cinco días después de los cuales toda vaca remanente sería tratada con prostaglandina $F_{2\alpha}$ e inseminada artificialmente en presencia del estro inducido. La información recabada sobre el uso de esta metodología permite indicar que, si bien es cierto se logró un 93% de éxito en el porcentaje de vacas que exhibieron estro post-tratamiento, el porcentaje de preñez osciló entre un 65 y 75%, el cual no se consideró adecuado para ser utilizado como técnica de uso masivo.

En el año de 1974, Louis y colaboradores [3], reportaron una respuesta diferencial en los intervalos entre los tratamientos y el pico de la hormona luteinizante, inicio del celo y ovulación, dependiendo del día del ciclo estral en el cual se realizaba el tratamiento de inducción de luteólisis con la Prostaglandina $F_{2\alpha}$, tal como se observa en el Cuadro 2.

Es posible observar que conforme la inducción de luteólisis se aproximaba más a la destrucción natural del cuerpo amarillo los intervalos al pico de la hormona luteinizante (LH) y la ovulación se producían a mayor tiempo. Estos cambios sutiles en las respuestas post-tratamiento se consideran que sean responsables por el rango de fertilidad observado. Es interesante observar que la duración del ciclo estral subsiguiente a la inducción luteolítica no fue afectada por el tratamiento.

Cuadro 2
**Intervalo entre la administración de la Prostaglandina F_{2α},
 pico de la hormona luteinizante (LH), inicio de celo y ovulación según
 día del ciclo estral en el cual se administró la PF_{2α}**

Día del Ciclo Estral	Intervalo en horas entre tratamiento y			Duración del Ciclo
	pico de LH	inicio celo	ovulación	Estral post-tratamiento
7	69 ± 7	71 ± 7	86 ± 11	21.5 ± 0.4
11	68 ± 15	68 ± 15	94 ± 13	20.8 ± 0.3
15	72 ± 6	70 ± 7	97 ± 5	20.6 ± 0.7

Fuente: Tomado de Louis y colaboradores (1974) [3].

Más recientemente, Hansen y colaboradores en 1987 [2], demostraron que no solamente los intervalos tratamiento-luteólisis y tratamiento-estro eran diferentes sino que la cantidad de alfaprostol (compuesto análogo a la Prostaglandina F_{2α}) requerida para inducir la acción luteolítica era menor a medida que se avanzaba en la fase luteal del ciclo estral. En efecto, como se observa en el Cuadro 3, en los animales no tratados, entre los días 8 a 10 y 11 a 13 del ciclo estral, hubo una reducción del 35% y del 23% en el tiempo requerido para la luteólisis y el estro, respectivamente.

Cuadro 3
Intervalos entre tratamiento a luteólisis y expresión del estro en vacas

Dosis de Alfaprostol mg/100 Kg peso vivo	Intervalo luteólisis-día del Ciclo Estral (horas)		Intervalo al estro (horas) según día del Ciclo Estral	
	8 a 10	11 a 13	8 a 10	11 a 13
	0	226 ± 19	147 ± 19	251 ± 25
0.38	146 ± 17	72 ± 19	196 ± 23	115 ± 25
0.75	27 ± 17	22 ± 19	76 ± 23	80 ± 25
1.50	16 ± 17	18 ± 19	124 ± 23	67 ± 25
2.25	19 ± 17	18 ± 19	77 ± 23	67 ± 25

Fuente: Tomado de Hansen y colaboradores (1984) [2].

Igual porcentaje de disminución en el tiempo de respuesta se obtuvo entre los animales tratados con 0.38 mg/100 kg de peso vivo de alfaprostol. Cuando la comparación se realizó entre los animales del mismo rango de días, los porcentajes de disminución en el tiempo de respuesta entre tratamiento-luteólisis y tratamiento-estro fueron 35 y 22% y 51 y 40% para los rangos de días 8 a 10 y 11 a 13, respectivamente. Al parecer, dosis superiores a los 0.38 mg/100 kg de peso vivo parecieran saturar al sistema hormonal del animal, por lo que no se evidenció alguna respuesta diferencial que favoreciera a la droga aplicada.

En 1996, Bergfeld y colaboradores [1], demostraron que la respuesta diferencial a una dosis de Prostaglandina F_{2α}, con el día del ciclo estral en el cual se aplica el tratamiento, está vinculada al nivel de desarrollo del cuerpo amarillo. En efecto, como se puede apreciar en el Cuadro 4, cuando los animales fueron clasificados de acuerdo con la concentración de la hormona progesterona (como medida de

desarrollo del cuerpo amarillo) en anestro y en estro o cíclicos, según si los niveles de la progesterona eran menores o mayores de 2 ng/ml a los días 0, 7 ó 17 del ciclo estral respectivamente, la respuesta al estro (76.0 vs 66.7 horas), sincronización (92.3 vs 28.0%) y preñez (64.7 vs 16%) fue más favorable al grupo de vacas clasificadas como “ en estro”. Nuevamente se pone en evidencia la imposibilidad de recomendar dicho método como técnica para la sincronización del estro de uso masivo en virtud de la relativa baja fertilidad reportada y la necesidad de verificar la presencia del celo para aplicar la inseminación artificial.

Cuadro 4

Porcentaje de sincronización de estro y fertilidad a la Inseminación Artificial y tiempo de respuesta al estro en vacas tratadas con Prostaglandina F_{2α}

	Vacas en Anestro	Vacas en Estro
Tiempo al estro (horas)	76.0 ± 12.4	66.7 ± 5.2
Estro sincronizado (%)	28.0	92.3
Fertilidad (%)	16.0	64.7

Fuente: Bergfeld y colaboradores (1996) [1].

El segundo método práctico para sincronizar el estro con prostaglandina F_{2α} se propuso antes de que Louis y colaboradores reportaran su trabajo en el año 1974 [3]. Con el fin de incrementar la fertilidad del estro sincronizado, se propuso aplicar dos dosis de prostaglandina F_{2α} con once días de intervalo e inseminar artificialmente a las vacas en presencia del estro inducido. Mediante este método se pretendía sincronizar el estro conjuntamente con el ciclo ovárico y lograr así una mayor concepción a la inseminación artificial.

Como se puede observar en el Cuadro 5, en la distribución del estro luego de la aplicación de esta técnica en animales procedentes del cruce indiscriminado entre *Bos taurus* y *Bos indicus*, mientras solo 84.6% de los animales exhibieron estro en un lapso de 96 horas posteriores a la primera dosis hormonal, la totalidad de los animales experimentaron celo al mismo tiempo después de administrarse la segunda dosis de la hormona. En ensayos posteriores, se pudo determinar que sólo el 87% de los animales tratados ovularon durante las primeras 96 horas post-tratamiento obteniéndose un 66% de preñez a la inseminación artificial, luego del celo observado. Resultados similares han sido reportados en trabajos posteriores. Aunque el resultado, en términos de sincronización de estro y porcentaje de ovulación fueron aceptables, el bajo índice de fertilidad y la necesidad de verificar el estro para aplicar la inseminación artificial constituyeron los obstáculos principales para su recomendación como técnica de uso masivo.

IV. PROGRAMAS DE RECUPERACIÓN DE FERTILIDAD

Con el uso de la ultrasonografía y las metodologías analíticas para cuantificar las hormonas esteroides y proteicas relacionadas con la reproducción, se han podido esclarecer algunas de las interrogantes resultantes de la aplicación de los protocolos hormonales originalmente propuestos. En la actualidad se conoce que

Cuadro 5
Distribución del estro en vacas tratadas con doble dosis
de Prostaglandina F_{2α} a once días de intervalo

Tiempo (horas)	Primera dosis		Segunda dosis	
	n	%	n	%
< 48	5	38.5	8	61.5
49 - 72	4	30.8	3	23.1
73 - 96	1	7.7	2	15.4
> 97	2	15.4	-	-
Respuesta (%)	12	92.4	13	100.0

Fuente: Datos propios del autor.

el desarrollo folicular en un ciclo estral típico de bovinos se caracteriza por la presencia de dos o tres ondas de crecimiento folicular. En cada una de estas se va a desarrollar un folículo dominante cuyo destino final sería la atresia ó la ovulación, dependiendo de la onda a la cual pertenezca. En consecuencia, el ambiente hormonal prevalente en cada una de estas ondas ejercerá una influencia sobre la actividad luteolítica de la prostaglandina F_{2α} y la fertilidad del estro sincronizado.

Por otro lado, con la puesta en práctica del Programa Ovsynch/TAI, mediante el cual la vaca es inseminada artificialmente sin la presencia del estro al combinarse la prostaglandina F_{2α} con la hormona GnRH que induce la ovulación y/o luteinización del folículo dominante prevalente en el momento de aplicar el tratamiento, se pudo comprobar que el día del ciclo estral en el cual se iniciaba el programa de sincronización iba a afectar la fertilidad del estro sincronizado. En efecto, mediante la ultrasonografía, se pudo detectar tres situaciones predisponentes, a saber: a) incompleta regresión del cuerpo amarillo después de la aplicación de la prostaglandina F_{2α}; b) fallas en la ovulación y, c) una corta vida útil del cuerpo amarillo inducido, condiciones éstas que contribuyen a un bajo porcentaje de preñez.

Con el fin de mejorar significativamente la fertilidad del estro resultante de este protocolo hormonal, a finales del año 1998, Xy y Burton [5] recomendaron combinar un implante de progesterona, la prostaglandina F_{2α} y la GnRH en un programa de sincronización del celo donde se contemple la aplicación de la inseminación artificial, con un alto porcentaje de fertilidad, en una estación de servicios no mayor de ocho semanas. El protocolo en cuestión se fundamentó en la aplicación de 10 µg de buserelina (un agonista de la GnRH) y la colocación de un dispositivo intravaginal liberador de progesterona que contenía 1.9 g de la hormona. Siete días después, las vacas fueron tratadas con 25 mg de Prostaglandina F_{2α}. A las veinticuatro horas siguientes (ocho días después de colocado) se removió el dispositivo liberador de progesterona. Todas las vacas fueron inseminadas bajo observación del celo a partir del segundo días después de retirado el dispositivo liberador de progesterona y por cinco semanas, a partir de la cual las vacas eran servidas por monta natural, por dos semanas. Como se puede apreciar en el Cuadro 6, la aplicación de este Programa, inmediatamente antes del inicio de la temporada de servicios, permitió obtener un 90.5% de preñez a los 35 días de iniciada

la misma, lo cual ofrece mayores oportunidades para la implementación de esta práctica a nivel de rebaños.

En conclusión, se muestran las ventajas y posibilidades del uso de las prostaglandinas en el control del ciclo estral y como agente luteolítico en los bovinos. Su utilización combinada con hormonas progestágenos y la GnRH ha permitido su empleo en programas de mejora de la fertilidad, especialmente en medios donde los factores externos como el ambiente y la alimentación no sean limitantes para la función productiva.

Cuadro 6
Comportamiento reproductivo de vacas sincronizadas
con progesterona, GnRH y Prostaglandina F_{2α}

Grupo Tratado	Grupo Control	
Número de vacas	515	510
Intervalo en días entre el inicio de servicios y preñez por I.A.	9.8	15.2
Porcentaje de preñez a la primera inseminación artificial	56.5	62.7
Porcentaje de preñez a la segunda inseminación artificial (acumulado)	86.2	82.2
Porcentaje de preñez al fin de la temporada de servicios	90.5	86.9

Fuente: Datos tomados de Xu y Burton (2000) [6].

V. LITERATURA CITADA

- [1] Berfold, E.G.M., Kojima, F.N., Cupp, A.S., Wehrman, M.E. Peters, Mariscal, V., T. Sanchez, T. and Kinder, J.E. 1996. Changing dose of progesterone results in sudden changes in frequency of LH pulses and secretion of 17 β -estradiol in bovine females. *Biol. Reprod.* 54:546.
- [2] Hansen, R.D., Randel, R.D. and Peterson, L.A. 1987. Bovine corpus luteum regression and estrous response following treatment with Alfaprostol. *J. Anim. Sci.* 64 (5): 1280.
- [3] Louis, T.M., Hafs, H.D. and Morrow, D.A. 1974. Intrauterine administration of Prostaglandin F_{2 α} in cows: progesterone, LH, estrus and ovulation. *J. Anim. Sci.* 38:347.
- [4] Rowson, L.E.A., Tervit, H.R. and Brand, A. 1972. The use of prostaglandins for synchronization of oestrus in cattle. *J. Reprod. Fert.* 46:145.
- [5] Xu, Z.Z. and Burton, L.J. 1999. Reproductive performance of dairy Heifers after estrus synchronization and fixed-time artificial insemination. *J. Dairy Sci.* 82 (5): 910.
- [6] Xu, Z.Z., Burton, L.J., McDougal, S.M.I and Jolly, P.D. 2000. Treatment of noncyclic lactating dairy cows with Progesterone and Estradiol or with Progesterone, GnRH, Prostaglandin F_{2 α} and Estradiol. *J. Dairy Sci.* 83:464.