

LA LEPTINA Y SU RELACIÓN EN LOS PROCESOS NEUROENDOCRINOLÓGICOS REPRODUCTIVOS DE LA HEMBRA BOVINA

RESUMEN

Se suponía que el abanico de las hormonas sexuales estaba agotado y aparece una nueva proteína hormonal de reciente descubrimiento, de la que pensábamos que estaba únicamente relacionada con la obesidad, y que es denominada leptina la cual se sintetiza principalmente en el tejido adiposo, y es codificada por el gen ob, se plantea que tiene un importante papel en la reproducción restaurando la función gonadal mediante su control al eje hipotálamo – hipófisis - gónadas, ejerciendo su control sobre la secreción hipotalámica de GnRH, mediante el control de un mediador llamado neuropéptido Y (NPY) y esto puede constituir un factor permisivo en el inicio y mantenimiento del desarrollo puberal.

Palabras clave: Leptina, neuropéptido Y



ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCION	6
OBJETIVO	7
✓ Objetivo General	7
✓ Objetivos Específicos	7
II. REVISIÓN DE LITERATURA	8
1. Endocrinología de la Reproducción	8
1.1 Bases Endocrinológicas	8
1.1.1 Desarrollo Folicular	8
1.1.2 Desarrollo y Control de la Función del Cuerpo Lúteo	11
1.1.3 Regresión del Cuerpo Lúteo	13
2. Ciclos Sexuales de la Hembra Bovina	16
2.1 Periodo Pre – puberal	16
2.2 Periodo Reproductivo	16
2.2.1 Pubertad	17
2.2.2 Madurez Sexual	17
3. Fisiología del Ciclo Estral	18
3.1 Ciclo Estral	18
3.2 Manifestaciones Clínicas	
Externas del Ciclo Estral	20
3.2.1 Manifestaciones Clínicas del Celo	20
3.2.2 Manifestaciones Clínicas del Metaestro	21
3.2.3 Manifestaciones Clínicas del Diestro	21
3.2.4 Manifestaciones Clínicas del Proestro	21
3.3 Manifestaciones Clínicas Internas	22
3.3.1 Ovarios	22
3.3.2 Útero	24
3.3.3 Vagina	25
4. Fases del Ciclo Estral	26



4.1	Proestro	26
4.2	Estro	27
4.3	Metaestro	28
4.4	Diestro	28
5.	Factores de Liberación	30
5.1	Hipotálamo	30
5.2	Factores de Liberación	30
5.3	GnRH	31
5.4	Neuromediadores en el Hipotálamo	32
5.5	Hipófisis Anterior y su Neuroregulación	33
6.	Gonadotrofinas Hipofisiarias	34
6.1	Hormona Folículo Estimulante	34
6.2	Hormona Luteinizante	35
6.3	Funciones	35
7.	Hormonas que Regulan la Reproducción	36
7.1	Hormonas de la Adenohipófisis	36
7.1.1	Hormona Folículo Estimulante	36
7.1.2	Hormona Luteinizante	36
7.1.3	Prolactina	36
7.1.4	Hormona Adrenocorticotropa	37
7.2	Hormonas de la Neurohipófisis	37
7.2.1	Oxitocina	37
7.3	Hormonas Esteroidogénicas	38
7.3.1	Estrógenos	38
7.3.2	Progestágenos	38
7.4	Otras hormonas Gonadales	39
7.4.1	Inhibinas	39
7.4.2	Activinas	39
7.4.3	Relaxina	39
7.5	Hormona Uterina	40
7.5.1	Prostaglandinas	40
8.	Regulación Neuroendocrinológica del Ciclo Estral	40
8.1	Sistemas de Control Endocrino	40
8.2	Hipotálamo	41
8.3	Hipófisis	41



8.4	Ovarios	42
8.5	Útero	43
8.6	Mecanismos de Feedback	44
	8.6.1 Feedback de los Esteroides Gonadales sobre Hipotálamo	44
	8.6.2 Feedback Hipofisario	44
	8.6.3 Feedback Hipotalámico	45
8.7	Receptores	45
8.8	Sistema de Control Endocrino	45
9.	Leptina	49
	9.1 Descripción	49
	9.2 Composición Química	51
	9.3 Lugar de Origen	52
	9.4 Receptores	53
	9.5 Estudios que llevaron al Descubrimiento de la Leptina	54
	9.6 Neuropeptido Y	55
	9.7 Condición Corporal relacionada a la leptina	57
10.	Leptina y Regulación Neuroendocrina en Procesos Reproductivos	62
	10.1 Importancia del Tejido Adiposo en Reproducción	62
	10.2 Efectos Centrales de la Leptina	63
	10.3 Efectos Ováricos de la Leptina	63
11.	Glosario	66
III.	CONCLUSIONES	68
IV.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
V.	ANEXOS	73





UNIVERSIDAD DE CUENCA
Facultad de Ciencias Agropecuarias
Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia

**“LA LEPTINA Y SU RELACIÓN EN LOS
PROCESOS NEUROENDOCRINOLÓGICOS
REPRODUCTIVOS DE LA HEMBRA BOVINA”**

*Monografía previa a la
obtención del título de Médico
Veterinario y Zootecnista.*

AUTOR: Oswaldo Xavier Cobos Villavicencio

TUTOR: Dr. Johnny Narváez.

CUENCA – ECUADOR

2011



I. INTRODUCCIÓN

En la ganadería contemporánea es necesario entender la teoría de la regulación de las funciones sexuales sobre la base de los conocimientos científicos, porque solo desde este punto de vista es posible dirigir y organizar concretamente la crianza, así como valorar y resolver con éxito las perturbaciones reproductoras del ganado.

El sistema endocrino tiene gran importancia en el organismo, sin embargo, no se han descubierto aún la totalidad de las hormonas, y tampoco se conocen los mecanismos exactos a través de los cuales intervienen en los procesos reproductivos, lo que impide el poder corregir diferentes alteraciones funcionales que se producen debido a trastornos hormonales.

La leptina, una hormona de muy reciente descubrimiento (1994), tiene importantes funciones en el inicio de la pubertad y función reproductora. Actúa sobre los receptores hipotalámicos y estimula la liberación del factor hipotalámico regulador de la secreción de gonadotropinas hipofisarias (LHRH), dando inicio a la liberación de las gonadotropinas hipofisarias FSH y LH, las que estimulan la secreción de los esteroides gonadales que conducen al desarrollo del aparato reproductor y la inducción de la pubertad.



OBJETIVOS

+ OBJETIVO GENERAL:

- Describir los procesos neuroendocrinológicos de la reproducción de la hembra bovina y su relación con la leptina.

+ OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Comprender el papel que realizan las hormonas sobre la función reproductiva y su importancia en el normal devenir de las mismas.
- Conocer el origen, funciones, mecanismos de acción y regulación de la leptina en los procesos reproductivos.



II. REVISIÓN DE LITERATURA

1. ENDOCRINOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN.

1.1 Bases Endocrinológicas

1.1.1 Desarrollo Folicular

La hembra bovina nace con aproximadamente 200000 folículos primordiales, de los cuales muy pocos (500 - 1500) inician su crecimiento en algún momento de su vida. El folículo primordial está formado por un ovocito desprovisto de zona pelucida y rodeado por una capa de células epiteliales planas (pregranulosa). El crecimiento de estos folículos se inicia con la división de las células de la pregranulosa y la diferenciación del tejido conectivo que rodea al folículo, el cual da origen a la teca interna. El mecanismo que estimula el crecimiento de los folículos primordiales se desconoce; se sabe que este desarrollo inicial es independiente del estímulo de la FSH y LH y que es modulado por sustancias producidas por el mismo ovario (sustancias paracrinas y autócrinas). Conforme el folículo crece, se forma la capa que recubre al ovocito (zona pelucida), la cual se origina a partir de un depósito de glicoproteínas. (8)

Posteriormente, comienza a secretarse líquido que se acumula entre las células de la granulosa con lo que se inicia la formación del antro. Una vez que el folículo se distiende por acumulación de líquido (líquido folicular), el ovocito se fija a la pared del folículo mediante el cumulus oophorus, el cual es un grupo de células derivadas de las células de la granulosa. Este proceso juega un papel importante en la fisiología del folículo,



ya que el líquido folicular permite que las diferentes células se comuniquen por medio de hormonas y sustancias paracrinas o autocrinas. Además, el ovocito mantiene una comunicación estrecha con los diferentes comportamientos foliculares, lo cual regula su proceso de maduración. (8)

El desarrollo folicular se ha clasificado en dos etapas: basal y tónica. La etapa basal comprende el crecimiento del folículo desde las primeras etapas hasta que alcanza 3 – 4 mm de diámetro y este proceso es independiente de las gonadotropinas. La etapa tónica comprende el desarrollo del folículo a partir de 3- 4 mm de diámetro hasta que se convierte en preovulatorio y es regulado por las gonadotropinas. Esta última etapa se presenta en forma de oleadas constituidas por fases de reclutamiento, selección, dominancia y atresia. Durante el ciclo estral de la vaca se presentan entre 2 y 3 ondas foliculares. Las vacas que presentan tres ondas foliculares tienden a tener un ciclo estral más largo (22 – 23 días) que las vacas que tienen dos ondas (19 – 21 días). (8)

Las oleadas foliculares comienzan cuando hay un aumento en los niveles de FSH, lo cual promueve el crecimiento de un grupo de 5 a 6 folículos antrales (3 – 4 mm de diámetro), este proceso es conocido como reclutamiento. Posteriormente un folículo continúa creciendo y se separa del grupo (folículo dominante), mientras que los otros folículos (subordinados) sufren atresia. El folículo seleccionado ejerce dominancia mediante la inhibición de la diferenciación y crecimiento de los folículos subordinados. Así, el folículo dominante produce estrógenos e inhibina, hormonas que suprimen la secreción de FSH, lo cual bloquea el crecimiento de los folículos subordinados, ya que ellos dependen



totalmente del estímulo de la FSH. En contraste, el folículo dominante continúa creciendo a pesar de haber concentraciones bajas de FSH, debido a que cuando alcanza un diámetro de 9 – 10 mm adquiere receptores para la LH, y es esta hormona la que se encarga de estimular su crecimiento. El folículo dominante ejerce dominancia fisiológica de cuatro a seis días y si no llega a ovular sufre atresia. Con la atresia del folículo dominante, los niveles de estradiol e inhibina disminuyen, lo que permite un incremento en las concentraciones de FSH, iniciándose una nueva oleada folicular. El folículo dominante se convierte en ovulatoria cuando ocurre la regresión natural del cuerpo lúteo, lo cual permite terminar su maduración. (6, 8)

La atresia del folículo dominante, después de un periodo fisiológico de dominancia, depende de la frecuencia de la secreción de la LH. Así, durante el diestro, la progesterona y los estrógenos se encargan de suprimir la frecuencia de la LH (1 pulso cada 4 – 6 horas), lo que resulta en atresia del folículo dominante. Sin embargo, el folículo dominante que está presente cuando el cuerpo lúteo sufre regresión, continua su maduración y se convierte en ovulatorio, debido a que al disminuir los niveles de progesterona aumenta la frecuencia de secreción de LH (un pulso cada 2 – 3 horas), lo cual le permite continuar su desarrollo. (8)



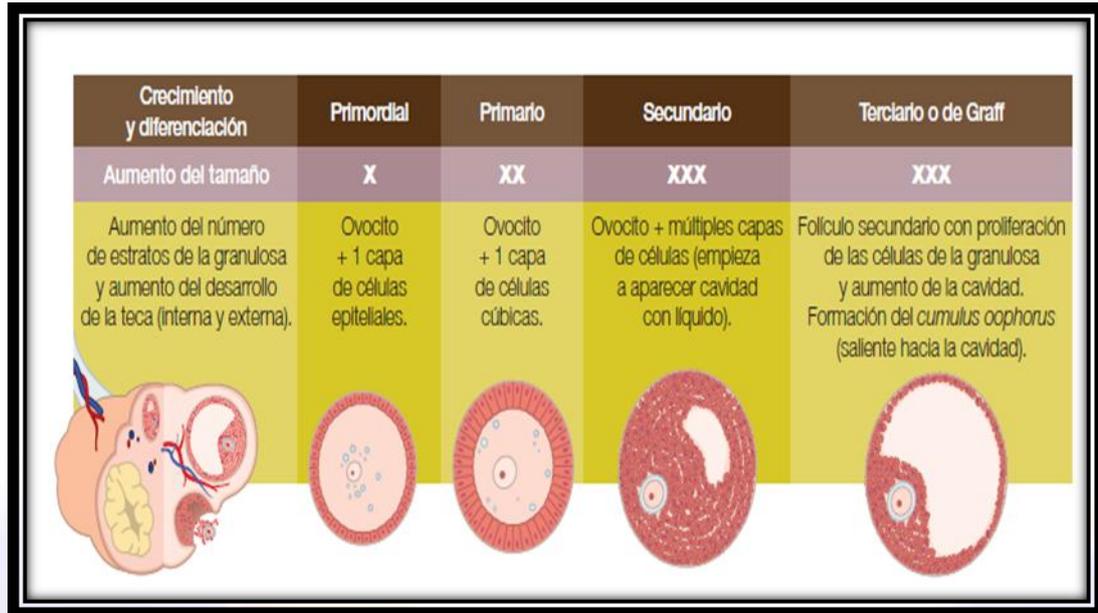


FIGURA 1. DESARROLLO FOLICULAR DE LA HEMBRA BOVINA.

FUENTE: Tomado de “Manejo Reproductivo en Bovinos en Sistemas de Producción de Leche” por Hernández Joel, 2001.

1.1.2 Desarrollo y Control de la Función del Cuerpo Lúteo

Cuando el folículo dominante completa su maduración produce niveles de estrógenos suficientes para provoca la liberación máxima de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), lo cual desencadena el pico preovulatorio de la LH. Esta secreción de LH provoca la ovulación e inicia los cambios necesarios para que el folículo se transforme en un cuerpo lúteo, proceso conocido como luteinización. (8)

La luteinización consiste en todos los cambios morfológicos, endócrinos y enzimáticos que ocurren en el folículo ovulatorio hasta que este se transforma en un cuerpo lúteo.

La luteinización comienza a partir de la elevación preovulatoria de LH, aun antes de la ovulación. (8)

La ovulación ocurre en promedio treinta horas después del pico preovulatorio de LH; esta hormona regula los cambios a nivel de las paredes foliculares que conducen a la ruptura folicular (dehiscencia). Después de la ovulación, las células de la teca interna y de la granulosa migran y se distribuyen en las paredes del folículo. Las células de la teca interna se multiplican y diferencian en células luteas chicas mientras que las células de la granulosa se hipertrofian y dan origen a las células luteas grandes. Estos cambios son facilitados por la ruptura de la membrana basal que separa la capa de células de la granulosa de la teca interna. Concomitantemente comienza la formación de una amplia red de capilares que se distribuyen en todo el cuerpo lúteo en formación, y que llegan a constituir hasta 20% del volumen del cuerpo lúteo maduro. (8)

“El cuerpo lúteo es uno de los órganos que muestran uno de los mayores índices de crecimiento. Así, en el segundo día después de la ovulación las concentraciones de progesterona en sangre comienzan a incrementarse, y en el quinto día ya se detectan concentraciones mayores a 1ng/ml, lo que indica que el cuerpo lúteo ha adquirido su plena funcionalidad.

La progesterona es el principal producto de secreción del cuerpo lúteo; esta hormona actúa básicamente sobre los órganos genitales de la hembra, siendo responsable de la preparación del útero para el establecimiento y mantenimiento de la gestación. En la mucosa del oviducto y del útero, estimula la secreción de sustancias que nutrirán al embrión hasta que este comience a nutrirse a través de la placenta. La



progesterona suprime la respuesta inmune del útero, lo cual es necesario para evitar el rechazo del embrión. Además, la progesterona evita las contracciones del útero, cierra el cérvix y modifica las características del moco cervical, volviéndolo más viscoso, evitando el paso de agentes extraños al interior del útero. En la glándula mamaria estimula el desarrollo del sistema alveolar, preparándola para la síntesis y secreción de leche.” (8)



FIGURA 2. OVARIO CON CUERPO LÚTEO MADURO

FUENTE: Tomado de “Manejo Reproductivo en Bovinos en Sistemas de Producción de Leche” por Hernández Joel, 2001

1.1.3 Regresión del Cuerpo Lúteo.

El cuerpo lúteo es de los pocos órganos que tienen una fase de crecimiento, desarrollo y regresión. La regresión lútea es ocasionada por la secreción de prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) de origen uterino, la cual actúa en las células lúteas promoviendo

apoptosis (muerte celular programada). (8)

El mecanismo por el cual se inicia la síntesis y secreción de la $\text{PGF}_2\alpha$ depende de una interacción entre el cuerpo lúteo, los folículos ováricos y el útero. Los estrógenos ováricos desempeñan un papel importante en el inicio de la secreción de $\text{PGF}_2\alpha$, ya que promueven la síntesis de receptores para oxitocina. Además, los estrógenos estimulan en el endometrio la producción de la fosfolipasa A y la ciclooxigenasa, enzimas indispensables para la síntesis de $\text{PGF}_2\alpha$. (8)

Durante la fase lútea la progesterona inhibe la síntesis de la $\text{PGF}_2\alpha$, lo cual logra a través de la supresión de la síntesis de los receptores a estradiol en el endometrio. Después de un período de doce días de exposición a progesterona, los receptores de esta hormona se agotan y, en consecuencia, el endometrio se vuelve insensible a ella.

Cuando esto ocurre, se sintetizan receptores a estradiol, lo que permite al estradiol producido por el folículo dominante estimular la síntesis de receptores a oxitocina. En este momento el endometrio está listo para sintetizar y secretar $\text{PGF}_2\alpha$ en respuesta al estímulo de la oxitocina. El primer episodio de secreción de oxitocina, el cual desencadena el primer pulso de $\text{PGF}_2\alpha$, es de origen hipotalámico, mientras que los siguientes pulsos de $\text{PGF}_2\alpha$ son provocados por la oxitocina secretada por el cuerpo lúteo. La secreción de $\text{PGF}_2\alpha$ muestra un patrón pulsátil, es decir, se observan episodios de secreción a intervalos de seis a ocho horas de su síntesis. La secreción pulsátil de $\text{PGF}_2\alpha$ con el intervalo entre pulsos mayor (14 horas) o si solo se presenta un aumento de la secreción basal, la regresión lútea no ocurre. (8)



Además de la $\text{PGF}_2\alpha$ de origen uterino, el cuerpo lúteo también produce $\text{PGF}_2\alpha$, la cual aumenta el efecto luteolítico de esta hormona. Resulta interesante que la falta de sensibilidad a la $\text{PGF}_2\alpha$ que se observa en los cuerpos lúteos inmaduros (primeros cinco días posovulación) obedece a que en este período todavía no se ha establecido este mecanismo. (8)

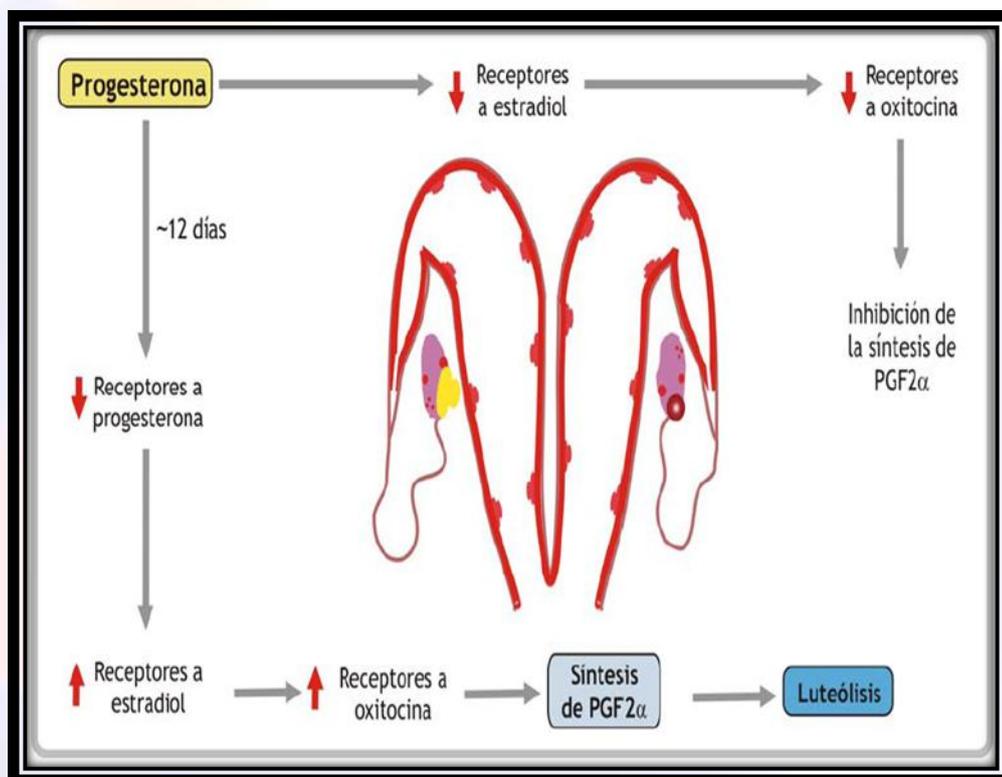


FIGURA 3. MECANISMOS DEL CONTROL DE LA SÍNTESIS DE $\text{PGF}_2\alpha$ EN EL ENDOMETRIO.

FUENTE: Tomado de “Manejo Reproductivo en Bovinos en Sistemas de Producción de Leche” por Hernández Joel, 2001

2. CICLOS SEXUALES DE LA HEMBRA BOVINA.

2.1 Periodo Pre – puberal

“El periodo que antecede a la vida reproductiva de nuestros animales domésticos, sobre todo cuando estos se crían con fines económicos, reviste especial importancia, por requerir intensidad de cuidados, gastos de instalaciones y alimentos, así como para preservar su salud, que no serán reintegrados hasta que entren en producción. Además es el periodo idóneo para iniciar el proceso de selección, tan necesario en ganadería moderna.

Los ovarios de una novilla pre – púber son activos y contienen folículos en crecimiento antes de que muestren actividad estral. En general estos folículos sufren regresión y atresia, incluso hasta la pubertad continúan olas de desarrollo y regresión folicular.

Las gónadas de animales pre- púberes, son capaces de presentar respuestas superovulatorias, ante la estimulación exógena de gonadotropina, aun cuando se administre mucho antes de la edad normal de pubertad, lo que resulta de gran interés en la transferencia de embriones, ya que permite ganar tiempo en el avance genético. Más aun la glándula hipófisis de animales recién nacidos y hasta la de los fetos responde a la estimulación exógena de GnRH secretando y liberando gonadotropinas, como lo haría un animal pos – púber.” (2)

2.2 Periodo Reproductivo



2.2.1 Pubertad

La pubertad en las hembras se define como la edad en la que se observa el primer estro con ovulación. No se le debe considerar madurez sexual. Si los animales se cruzan en la pubertad, un gran porcentaje tendrá dificultades al parto. En virtud de que los ovarios responden a las gonadotropinas varios meses antes de la pubertad, es probable que esta ocurra cuando la hipófisis anterior produzca gonadotropinas en cantidades suficientemente grandes como para iniciar el crecimiento folicular y la ovulación. Se puede detectar crecimiento folicular varios meses antes de la pubertad.

La edad y el peso a la pubertad son afectados por factores genéticos. Esto se puede observar al comparar las razas dentro de una especie. La edad promedio de la pubertad en vacas es de 8 a 11 meses. El peso a la pubertad en razas de una misma especie depende de la maduración de la raza en cuestión. Las vacas Jersey alcanzan la pubertad aproximadamente a los 8 meses y 160 Kg, en tanto que las vacas Holstein los hacen a los 11 meses y 270 Kg en promedio. (2)

Varios factores ambientales tienen un efecto pronunciado sobre la edad de la pubertad. En general, cualquier factor que disminuya la tasa de crecimiento, prevendrá la completa expresión del potencial genético, retardando por tanto la pubertad, las altas temperaturas y otros factores ambientales que pudieran retrasar la pubertad incluyen la salud y la sanidad deficientes en el hato. (2)

2.2.2 Madurez Sexual

Esta etapa se inicia al establecerse la pubertad y los



ciclos estrales. Durante ella se producen las gestaciones y los partos, eventos indispensables para que se inicien los ciclos productivos, por lo que sin duda constituye la fase más importante, desde el punto de vista económico. (10)

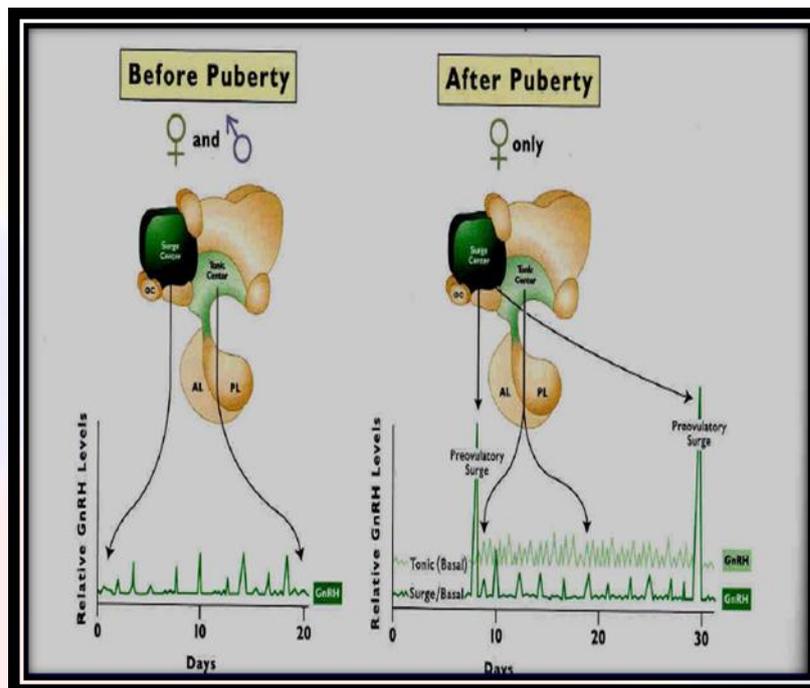


FIGURA 4. CAMBIOS EN LA SECRECIÓN GNRH ANTES Y DESPUÉS DE LA PUBERTAD

FUENTE: Tomado de “Ciclo Estral y Pubertad”. Por Fernández Daniel, 2000

3. FISIOLÓGÍA DEL CICLO ESTRAL

3.1 Ciclo Estral

El ciclo estral se define como el tiempo que existe entre dos periodos de estro, para el caso de la especie bovina este ciclo estral tiene un promedio de 21 días pudiendo ser más corto o más largo dependiendo del número de ondas foliculares que presente el animal.

Como todo proceso biológico involucra una serie de eventos o transformaciones de tipo morfológico y hormonal, principalmente y estos cambios no solo se presentan en el aparato genital o reproductor, sino también en otros órganos del individuo. La finalidad del ciclo estral es la de preparar las condiciones necesarias o favorables para la fecundación, nidación y el desarrollo del feto. (1, 5, 13)

El evento más importante y más notorio durante el ciclo estral es el periodo del estro (celo o calor) el cual normalmente se repite cíclicamente excepto cuando se lleva a cabo una gestación. El estro, está caracterizado por un aumento en la conducta sexual, siendo el período durante el cual al hembra está dispuesta para la copula y por lo tanto también para la inseminación artificial. (1)

La vaca es poliestrica con actividad cíclica regular durante todo el año. El promedio de duración del ciclo estral es de 18 a 21 días. Los principales acontecimientos del ciclo de la vaca pueden dividirse en aquellos relacionados con el crecimiento del folículo y los asociados con el crecimiento del cuerpo lúteo. Los primeros se subdividen a su vez en dos fases: proestro y estro, mientras que el periodo del cuerpo lúteo se divide en metaestro y diestro. (1)

El ciclo estral va amarrado con otro concepto conocido como Ondas Foliculares. Una onda folicular es el desarrollo de varios folículos de forma simultánea. Esta onda termina con la dominancia de uno de estos folículos y la regresión de sus compañeros (folículos subordinados). Un folículo se hace dominante hacia el día 3 ó 4 cuando alcanza los 8 mm de diámetro. Los demás folículos que comenzaron la onda folicular pero no alcanzaron el diámetro de 8 mm sufren el proceso



de atresia. (13)

3.2 Manifestaciones Clínicas Externas del Ciclo Estral de la Hembra Bovina.

3.2.1 Manifestaciones Clínicas del Celos

La irritación nerviosa provocada por los niveles estrogénicos elevados, en la vaca, hace que se modifique su comportamiento habitual, lo que provoca: intranquilidad, molestan a otras vacas, mugen con frecuencia, toman actitud de búsqueda del macho, están inapetentes, disminuyen su producción láctea, dejan que otras vacas les monten.

El cuadro sintomático externo se completa con las modificaciones que se observan en la vulva, esencialmente su aspecto edematoso, con pérdida de su sistema plegado, prolongación de la rima que entreabre los labios vulvares y, además, muestra una marcada hiperemia en la mucosa. Pende de este órgano el típico moco estral, transparente, filante, que gana en densidad hacia el acmé del celo, donde se torna más consistente. Estas secreciones embadurnan la vulva, el maslo de la cola, los corvejones y toda el área aledaña al genital externo. (3, 16)

Al relajarse los ligamentos anchos de la pelvis (sacroespinoso y sacrotuberoso) dan la apariencia del sacro elevado y la cola hundida.

Se observan los movimientos rítmicos del ano, provocados por las contracciones musculares del vestíbulo vaginal, el elevador del ano y el esfínter anal externo.

Se debe tener en cuenta que, en ocasiones, los síntomas externos del celo suelen verse atenuados o



faltar completamente (celos silentes), lo que requiere para su detección de un toro recelador o la exploración de los órganos genitales para su detección. (3)

3.2.2 Manifestaciones Clínicas del Metaestro

El metaestro es una etapa de transición de la fase estrogénica a la luteínica.

Se puede notar el cese de la congestión vulvar, al ceder el cuadro edematoso y disminuir la cantidad del moco estral que se hace denso y opaco; en la vaca (50%) y las novilla (90%) aparecen algunas estrías sanguinolentas en estas secreciones posestrales, lo que se conoce como pseudomenstruación, como resultado de la diapédesis en los capilares sanguíneos, rotos al final del estro, cuando se cambia la fase folicular en progesterogénica. (10, 16)

3.2.3 Manifestaciones Clínicas del Diestro

Esta etapa de reposo sexual se caracteriza por prevalecer la actividad progesterogénica por parte del cuerpo lúteo. (3)

3.2.4 Manifestaciones Clínicas del Proestro

Se caracteriza por un incremento de la estrogénesis. Al terminar el predominio de la progesterona que producía el cuerpo lúteo. El incremento de estrógenos se traduce en ligeras modificaciones de la conducta de la hembra como: intranquilidad, inapetencia hasta intentar montar a otras hembras.

Se inicia una congestión y tumefacción ligera de la mucosa vaginal, en la que comienza una secreción



mucosa acuosa. (10)

3.3 Manifestaciones Clínicas Internas en el Transcurso del Ciclo Estral en los Genitales de los Bovinos

3.3.1 Ovarios

“Contando como promedio de 21 días la duración del ciclo estral de los bovinos, es posible antes del celo (los días 18 y 19 del ciclo), durante el proestro, palpar rectalmente uno o más folículos en desarrollo. Estos folículos forman vesículas de consistencia dura, y alcanzan en este estado un diámetro de 0,5 centímetros, o un poco más; de estos folículos se desarrolla solo uno, rara vez dos. Los folículos hacen protuberancia en la superficie del ovario cambiando su forma. Por la dura consistencia de los folículos en este período se puede confundirlos, especialmente en el caso de poca experiencia, con un tejido sólido, como un cuerpo amarillo en regresión. El cuadro típico ovárico durante el proestro puede pasar frecuentemente inadvertido por la existencia de cuerpos amarillos, los cuales pueden estar presentes, o conservarse del ciclo anterior, o de varios ciclos anteriores manteniendo su forma típica y correspondiente.

Durante los siguientes días el folículo sigue desarrollándose, aumentando su tamaño y forma vesicular. La fina pared de esta formación permite palpar su fluctuación dura y elástica, la que se conserva durante todo el estro. Durante el período del estro el folículo puede alcanzar hasta dos centímetros



promedio, perdiendo su elasticidad, que disminuye especialmente antes de la ovulación, que no se realiza, hasta después de desaparecer los síntomas externos (psíquicos) del celo.

La pared folicular durante la segunda mitad del celo es muy frágil. El folículo en maduración que funciona como órgano endocrino, provoca cambios típicos en los órganos tubulares y en la libido sexual.

La ovulación reciente (folículo vacío) es posible encontrarla inmediatamente después de la ruptura del folículo, con la punta de un dedo, como una pequeña excavación, la que se llena durante algunas horas después de la ovulación. En algunos casos se acumula en la cavidad folicular una gran cantidad de sangre que se coagula y se forma el cuerpo hemorrágico.” (12)

Durante los tres o cuatro días después de la ovulación, la cavidad folicular se rellena completamente por células luteínicas, el cuerpo amarillo comienza a hacerse protuberante y sobrepasa la superficie ovárica.

La palpación del cuerpo amarillo es posible realizarla con seguridad después de 5 – 6 días del ciclo, cuando el nuevo cuerpo lúteo está formando su típica elevación en la superficie ovárica, y rápidamente aumenta de tamaño y de nueve a doce días del ciclo alcanza su total desarrollo y funcionamiento, este alcanza más de la mitad del tamaño del ovario. La parte exterior que sobresale de la superficie del ovario, forma un botón sólido y frágil. El cuerpo amarillo puede cambiar no solo el tamaño del ovario sino también su forma, que depende de su localización, cuando el cuerpo amarillo se desarrolla en el polo ovárico, el ovario toma una forma más prolongada, cuando se desarrolla en la parte media puede tomar una forma triangular, de una



“Y” o de una “L”.

Cuando por cualquier causa la gestación no se realiza, el cuerpo amarillo después de alcanzar su acmé, disminuye su función, y de los catorce a dieciséis días del ciclo disminuye de tamaño, cuando se realiza la gestación, el cuerpo amarillo se vuelve persistente definiendo así la preñez.” (12)

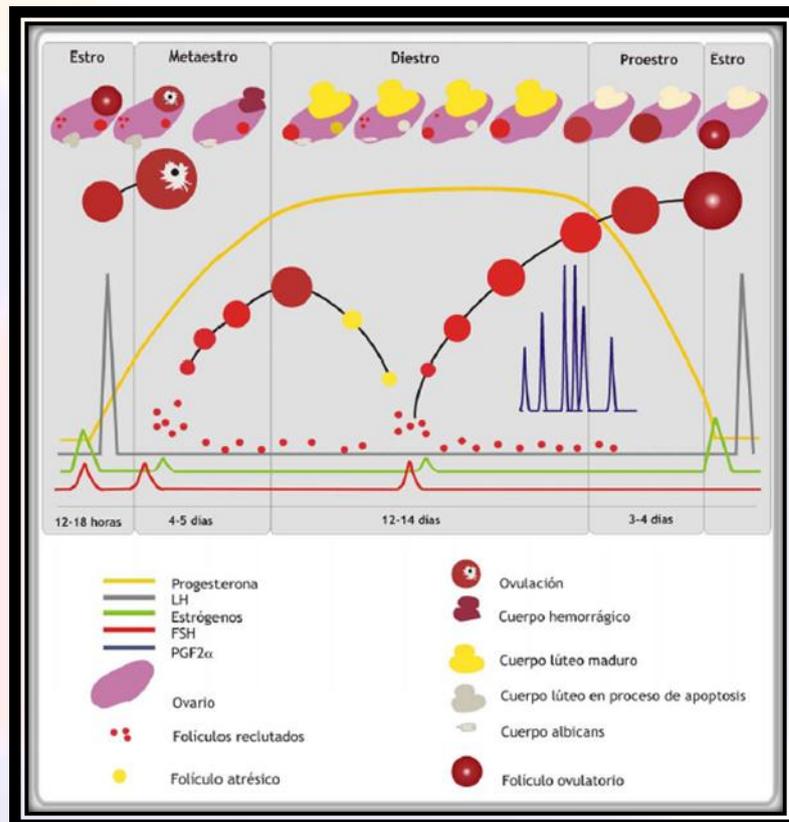


FIGURA 5. CAMBIOS OVARICOS Y HORMONALES DURANTE EL CICLO ESTRAL EN LA VACA.

FUENTE: Tomado de “Manejo Reproductivo en Bovinos en Sistemas de Producción de Leche” por Hernández Joel, 2001

3.3.2 Útero

La actividad muscular depende del tipo y concentración



de las hormonas ováricas y se encuentran muy desarrolladas durante la fase folicular y en especial durante el estro, mientras que desaparece en el curso de la fase diestral. El miometrio, bajo la influencia de los estrógenos es muy activo, no solo espontáneamente, sino que aumenta sus concentraciones después de una irritación manual a través del recto. Durante la contracción se acentúa la típica configuración bicornual del útero, los cuernos contraídos toman una dura consistencia y en algunos casos es posible palpar unos surcos longitudinales en su superficie. (12)

La hipertonicidad o hipersensibilidad del útero es típica en la fase folicular y se inicia durante el proestro, culmina durante el celo, y desaparece en el metaestro y el diestro.

La edematización que sufre tanto el miometrio como el endometrio en algunas fases del ciclo estral, es también producto de la hiperfoliculinemia y se desarrolla especialmente durante los primeros dos tercios del período del celo, acentuándose más en el cuerno correspondiente al ovario donde se produce la ovulación. La edematización produce con frecuencia un aumento en el tamaño del útero, engrosando también la pared uterina. (12)

3.3.3 Vagina

En el período del estro es típica la hiperemia, edematización, secreción y relajación de todo el canal vaginal. En la vagina se encuentra la mucosa edematizada e hiperémica, cubierta por una gran cantidad de moco, lo que le da un aspecto brillante o un color rosado o rojo rosáceo. (12)



En el fondo de la vagina se puede observar un moco transparente o un poco opalescente, el cual especialmente en vacas con la vagina muy larga, puede acumularse en la pared craneal o fondo vaginal, formando una pequeña laguna mucosa de menor o mayor tamaño. (12)

La parte visible del cuello uterino, durante el estro, se edematiza e hiperemizándose pierde su típico carácter cónico propio del diestro, también sufre un aplanamiento y engrosamiento de los pliegues y aparece cierto grado de dilatación.

En lo que se refiere al cérvix, interesa saber su función secretora ya que esta secreción fluye del orificio cervical hacia la zona craneal de la vagina. (12)

4. FASES DEL CICLO ESTRAL

4.1 Proestro

Este período, cuya duración es de 3 días, comienza con la regresión del cuerpo lúteo del ciclo anterior y finaliza con la manifestación de celo.

Al producirse la destrucción del cuerpo lúteo tenemos una caída en los niveles de progesterona y posteriormente una pérdida de tejido luteal, siendo la $PGF_{2\alpha}$ de origen uterino el principal luteolítico en los animales domésticos y en la mayoría de los roedores. (3)

Como consecuencia de la caída de los niveles de progesterona, disminuye el feedback negativo que dicha hormona tenía a nivel hipotalámico y comienzan a aumentar la frecuencia pulsátil de las hormonas



gonadotróficas (FSH y LH) y se estimula el crecimiento folicular con el desarrollo de un gran folículo y el aumento en los niveles de estradiol. Cuando los estrógenos alcanzan cierto nivel, se estimula la receptividad al macho y comienza el período de celo o estro. (3)

4.2 Estro

Esta fase comienza con la receptividad al macho (se deja montar por vacas y toros), e involucra todos los cambios que permiten la ovulación y comienzo de la formación del cuerpo lúteo. (8)

La conducta estral tiene como fin llamar la atención del macho para el apareamiento. Por efecto de los estrógenos la hembra está inquieta, camina más, interactúa con sus compañeras y acepta la monta de otra hembra (conducta homosexual).

También los estrógenos provocan turgencia del útero, edema en los genitales externos y producción de moco cervical. La duración del estro es de doce a dieciocho horas y es afectada por el tipo de ganado y por las conductas ambientales. (8)

Durante esta fase, los estrógenos en altas concentraciones alcanzan el umbral de estimulación del centro cíclico hipotalámico, estimulando a las neuronas hipotalámicas a producir el pico de GnRH y en consecuencia el pico de LH. Con respecto a la FSH, disminuye su secreción, consecuencia del feedback negativo estrogénico y de la inhibina, con excepción del momento en que se produce el pico preovulatorio de LH, en que puede aparecer un pico de FSH. Posteriormente, 4 a 12 horas después de la onda de LH, se incrementan la concentración basal y la amplitud



de los pulsos de FSH, relacionándose esto con la primera onda de crecimiento folicular.

Luego de 12 a 24 horas de comenzado el celo, el sistema nervioso de la vaca se torna refractario al estradiol y cesan todas las manifestaciones psíquicas del mismo. (12)

4.3 Metaestro

El metaestro es la etapa posterior al estro y tiene una duración de 4 – 5 días. Durante esta etapa ocurre la ovulación y desarrolla el cuerpo lúteo. Después de la ovulación observa un depresión en el lugar ocupado por el folículo ovulatorio (depresión ovulatoria) y posteriormente aparece el cuerpo hemorrágico, el cual es el cuerpo lúteo en proco de formación. Durante el metaestro las concentraciones de progesterona comienza a incrementarse hasta alcanzar niveles mayores de 1ng/ml, momento a partir del cual se considera que el cuerpo lúteo llegó a la madurez. Un evento hormonal que se destaca en este periodo consiste en la presentación del pico posovulatorio de FSH que mantiene una relación directa con el inicio de la primera onda de desarrollo folicular. Algunas vacas presentan un sangrado conocido como sangrado metaestral. (8)

4.4 Diestro

El diestro es la etapa de mayor duración del ciclo estral (12 – 14 días). Durante esta etapa el cuerpo lúteo mantiene plena funcionalidad, lo que se refleja en niveles sanguíneos de progesterona mayores de 1ng/ml. Además, en esta fase se observan las ondas de desarrollo folicular, por lo cual se pueden observar



folículos de diferente tamaño. Después de 12 – 14 días de exposición a progesterona el endometrio comienza a secretar $\text{PGF}_2\alpha$ en un patrón pulsátil, el cual termina con la vida del cuerpo lúteo y con el diestro. En términos endocrinos cuando el cuerpo lúteo pierde funcionalidad, es decir, cuando las concentraciones de progesterona disminuye por debajo de 1ng/ml , termina el diestro y comienza el proestro. (8)

Cabe mencionar que durante esta etapa la LH se secreta con una frecuencia muy baja, y la FSH tiene incrementos que coinciden con el inicio de las ondas de desarrollo folicular. (8)

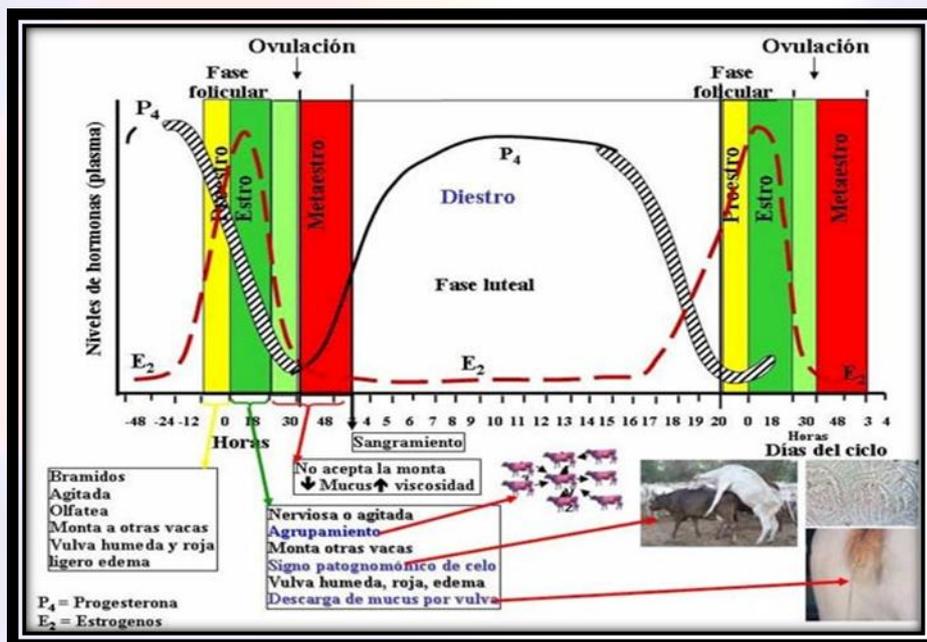


FIGURA 6. EL SEMAFORO BIOLÓGICO DE LAS HORMONAS DE LA REPRODUCCIÓN

FUENTE: Tomado de “La Bioestimulación Femenina en el Ganado Bovino” por Ramírez Lílido, 2009

5. FACTORES DE LIBERACIÓN.

5.1 Hipotálamo

Los primeros en sugerir la intervención del hipotálamo en el control de la función de la glándula hipófisis fueron Green y Harris. Las células nerviosas que se encuentran en el hipotálamo son idénticas a las del cerebro y tienen la misma capacidad para recibir y transmitir un impulso nervioso. (3)

Pero se diferencian de las células nerviosas en que no inervan a ninguna célula y en que terminan en fondos de saco de los vasos sanguíneos de la neurohipófisis; además, algunas neuronas hipotalámicas contienen gránulos de origen secretorio, de aquí la denominación de neurosecretoras que se les da a estas células y el de neuro secreción para el producto que ellas contienen. (3)

El hipotálamo produce sustancias polipeptídicas que estimulan o inhiben la liberación de las seis hormonas adenohipofisarias, los factores de liberación o releasing hormon (RH). Estas son transferidas a la hipófisis anterior mediante la vía del sistema porta – di encefálico, lo que permite que con una pequeña cantidad de RH se pueda elevar su nivel en la hipófisis, mientras que su nivel sistemático es bajo. (3)

5.2 Factores de Liberación

Hoy en día se sabe que los factores liberadores comprenden una familia de polipéptidos de bajo peso molecular. El primero en ser descubierto fue el factor de liberación de corticotropina (CRF), en 1955 y cinco



años más tarde se descubrió el Releasing Hormon de la hormona luteinizante (LH) que fue denominado LHRH o LRH, es un decapeptido que se considera actúa como liberador de la LH y de la FSH por lo que actualmente se le conoce como Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH).

Algunas de estas sustancias hipotalámicas no actúan como liberadoras sino como inhibidoras, y lo hacen inhibiendo la liberación de su hormona correspondiente, la más conocida es el factor de inhibición de la prolactina de los mamíferos (PIF). (10)

Es interesante señalar que los extractos hipotalámicos portadores de estos factores de liberadores también contienen cantidades apreciables de hormonas fisiológicamente similares, y tal vez idénticas a las propias hormonas hipofisarias. Se ha demostrado la presencia de LH, FSH, TSH, y ACTH en extractos de intensa actividad liberadora. No se sabe cuál puede ser el significado fisiológico de esta coexistencia de factores liberadores y hormonas en el hipotálamo y en la eminencia mediana. (3)

Un aspecto interesante de la fisiología de los RH es el descubrimiento de que el nivel de GnRH en la leche de vacas, las mujeres y las ratas excede al nivel en el suero. Este descubrimiento implica su concentración en la glándula mamaria o un sitio extra hipotalámico de producción de GnRH. La “GnRH en leche” puede afectar las gónadas de neonatos y otros. (10)

5.3 Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH).

La GnRH es un decapeptido de peso molecular 1182 Daltons.



El principal órgano efector de esta hormona es la adenohipófisis, en la que causa la liberación de las principales hormonas gonadotropicas, la luteinizante (LH) y la folículo estimulante (FSH). La GnRH estimula una rápida secreción de LH y secundariamente su biosíntesis en orden de restaurar su existencia por consiguiente es la moduladora esencial de la secreción de LH, y tanto los factores internos (feedback gonadal) o externos (fotoperíodo, feromonas), ejercen su principal acción a través de la modulación de la secreción de GnRH por el hipotálamo. (3)

Por contraste la GnRH parece ser indispensable para el mantenimiento de un nivel suficiente de síntesis de FSH, la que es modulada por diferentes factores gonadales.

La secreción de GnRH es un fenómeno biológico caracterizado por su naturaleza pulsátil. Cada pulso de GnRH es el producto de la adición de pequeñas cantidades de la hormona liberadora por diversas neuronas secretoras de GnRH. La naturaleza pulsátil de su secreción es el resultado de un ritmo interno de entre 15 y 30 minutos y de la sincronización entre las neuronas secretoras. (10)

5.4 Neuromediadores en el Hipotálamo.

“Es un término general que se aplica a todas las sustancias sintetizadas, almacenadas y secretadas por neuronas como respuesta a mensajes neuronales. De acuerdo con su modo de acción los neuromediadores son llamados neurotransmisores, neurohormonas o neuromoduladores. Un mismo neuromediador puede jugar cada una de estas tres funciones.



Las neurohormonas son liberadas en una unión neurohemática y actúan lejos del sitio en que fueron liberadas (GnRH, TRH).

Los neurotransmisores clásicos actúan en un espacio limitado de alrededor de 50 nm. Las moléculas neurotransmisoras liberadas en exceso son recapturadas en microsegundos por proteínas específicas (catecolaminas) o destruidas por degradación enzimática (acetilcolina).” (3)

Los neuromoduladores como indica su nombre, modulan la actividad o la sensibilidad de las neuronas a un neurotransmisor. Esta función es llamada neuromodulación. (10)

5.5 Hipófisis Anterior y su Neuroregulación.

La hipófisis anterior o adenohipófisis frecuentemente ha sido llamada la “glándula maestra” por el lugar que ocupa en la jerarquía endocrina, ya que regula la actividad de distintos órganos endocrinos, mediante las hormonas trópicas específicas que elabora cada uno de ellos. (3)

Aunque a la hipófisis anterior le corresponde un lugar predominante entre las glándulas endocrinas, descubrimientos de mediados de siglo indican que la actividad de la misma está regulada a su vez por el hipotálamo. Esta porción de cerebro, produce y secreta factores de naturaleza polipeptídica que son transferidos a través de la circulación portal hipofisiaria a la hipófisis anterior, donde estimula la secreción de hormonas hipofisiarias. (10)



Estas hormonas se forman en células específicas de la adenohipófisis y permanecen almacenadas en su protoplasma hasta que de algún modo los polipéptidos hipotalámicos, mediante una acción rápida, permeabilizan la membrana celular y hacen que salgan al exterior. (3)

6. GONADOTROFINAS HIPOFISIARIAS

La LH y la FSH son las principales gonatropinas de la pituitaria de la vaca.

6.1 Hormona Folículo Estimulante (FSH).

La hormona folículo estimulante (FSH) es una glicoproteína sintetizada por las células basófilas de la hipófisis anterior y su vida media en la sangre de los bovinos es aproximadamente de 5 horas.

Esta hormona promueve el crecimiento y la maduración del folículo ovárico o folículo de Graaf. La FSH no causa la secreción de estrógenos del ovario por sí solo, sino que necesita la presencia de la LH. (7)

Un pico de FSH en el plasma coincide con la descarga preovulatoria de LH al inicio del celo, con uno más discreto aproximadamente 24 horas más tarde.

A lo largo del ciclo estral se producen picos adicionales al parecer relacionados con las ondas de crecimiento folicular. En la vaca se ha descrito secreción pulsátil de esta hormona. Recientes reportes sugieren que la FSH puede tener un papel luteotrópico. (3)



6.2 Hormona Luteinizante (LH)

La hormona luteinizante (LH) considerada como responsable de la maduración y la ovulación del folículo de De Graaf y de la formación y el mantenimiento del cuerpo lúteo, es también una glicoproteína, sintetizada por las células basofílicas de la hipófisis, su vida media en la sangre es solo alrededor de 35 minutos. (10)

Las concentraciones de LH son relativamente bajas durante la fase luteal del ciclo, pero una descarga de esta en forma de un gran pico preovulatorio se produce de 24 – 30 horas antes de la ovulación, esto coincide aproximadamente con el comienzo del celo. (10)

6.3 Funciones

“Las gonadotropinas producen, de manera secuencial, crecimiento folicular y maduración de los ovocitos, secreción de estrógenos, ovulación, desarrollo del cuerpo lúteo y secreción de progesterona. El crecimiento folicular final se efectúa por estímulo de niveles tónicos de LH y sobre todo de FSH. Posteriormente, conforme las capas celulares esteroideogénicas del folículo aumentan de número, los estrógenos son producidos en cantidades crecientes hasta que alcanzan un umbral que retroalimenta positivamente la liberación del pico preovulatorio de gonadotropinas (básicamente LH y ciertas pequeñas cantidades de FSH), la ovulación se produce y el complejo gonadotrópico luteinizante induce a la formación del cuerpo lúteo y su actividad secretora de progesterona.” (2).



7 HORMONAS QUE REGULAN LA REPRODUCCIÓN

7.1 Hormonas de la Adenohipófisis

7.1.1 Hormona Folículo Estimulante (FSH)

Hormona proteica, producida por las células basófilas de la hipófisis anterior y que posee una vida media de 2 – 5 horas, esta hormona va a estimular el inicio de las ondas de desarrollo folicular, estimula la producción de estrógenos por las células de la granulosa. Se la utiliza para tratamientos de superovulación y tratamientos de anestro, anafrodisia. (10)

7.1.2 Hormona Luteinizante (LH)

Hormona de origen proteico producida por las células basófilas de la hipófisis anterior, posee una vida media de treinta minutos. La LH ejerce su principal efecto en las últimas fases de la maduración del folículo antral por medio de la ovulación (activación del oocito para que continúe la meiosis) e inhibe el OMI (factor inhibidor de la maduración de los oocitos), Induce la ovulación del folículo antral maduro o preovulatorio, estimula la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo, junto con la prolactina estimula la producción de leche. (12)

7.1.3 Prolactina

La prolactina es una hormona segregada por la parte anterior de la hipófisis, la adenohipófisis, que estimula la producción de leche en las glándulas mamarias y la síntesis de progesterona en el cuerpo lúteo. (12)



En animales domésticos, la prolactina tiene una acción luteotrópica, pero es de menor importancia dentro del complejo luteotrópico que la LH. (7)

7.1.4 Hormona Adrenocorticotropa (ACTH)

Es una pequeña hormona polipeptídica de la hipófisis anterior, que va a estimular la liberación de glucocorticoides de la corteza suprarrenal. Los glucocorticoides intervienen en el parto y en la síntesis de leche. (12)

7.2 Hormonas de la Neurohipófisis

Las hormonas de la hipófisis posterior difieren de otras hormonas hipofisarias en que ellas no se originan en la hipófisis, sino que únicamente se almacenan ahí hasta que se necesitan.

Estas hormonas son transferidas del hipotálamo a la hipófisis posterior, no a través del sistema vascular, sino a lo largo de los axones del sistema nervioso. (7)

7.2.1 Oxitocina

Es una hormona peptídica liberada por la hipófisis posterior, esta estimula la contracción del músculo liso en el útero y oviducto. Debido a esta actividad se ha postulado que la oxitocina ayuda al transporte de los espermatozoides y del ovulo en el sistema femenino y estimula las contracciones uterinas durante el parto. La oxitocina estimula a las células mioepiteliales de la glándula mamaria, lo que provoca la expulsión de la leche. (7, 11)



7.3 Hormonas Gonadales Esteroidogenas

Los ovarios producen dos clases de hormonas, los estrógenos y los progestágenos, que se clasifican como esteroides ya que tienen como precursor común al colesterol. (7)

7.3.1 Estrógenos

Los estrógenos representan un grupo de esteroides con actividad fisiológica similar, se les produce en células específicas en el folículo de De Graaf. El estrógeno de mayor importancia, cuantitativa y fisiológicamente, es el estradiol. Otros importantes son el estriol y la estrona. (11)

Las principales acciones de los estrógenos son: manifestación del comportamiento de la copula durante el estro, cambios cíclicos en el sistema femenino, desarrollo de conductos en la glándula mamaria, desarrollo de las características sexuales secundarias. (11)

7.3.2 Progestágenos

Esta hormona es producida en los ovarios, placenta, siendo su principal fuente, en los animales que están ciclando, el cuerpo lúteo.

Existen algunas sustancias naturales o sintéticas, cuya actividad es similar a la de la progesterona, denominadas progestágenos. (11, 22)

Entre sus principales funciones están: la inhibición del comportamiento sexual, mantenimiento de la preñez por inhibición de las contracciones uterinas y promoción del desarrollo glandular en el endometrio,



promover el desarrollo alveolar de la glándula mamaria.
(11)

Tanto estrógenos como los progestágenos ayudan a la liberación de gonadotropinas, actuando tanto a nivel del hipotálamo como de la hipófisis anterior. (11)

7.4 Otras Hormonas Gonadales.

7.4.1 Inhibina

Hormona de origen proteico que se produce a nivel ovárico (líquido folicular) y que selectivamente suprime la liberación de FSH, pero no de LH de la hipófisis anterior, ayuda a regular la FSH. Esta proteína puede ser la causa de algunas diferencias informadas en los patrones de liberación de FSH y LH. (11)

7.4.2 Activinas

La Activina o FRP (FSH Releasing protein) estimula la secreción de FSH por las células de la hipófisis pero no influye a la LH y están presentes en los líquidos gonadales (líquido folicular).

Actúa en sinergismo con la GnRH. (7, 11)

7.4.3 Relaxina

Es una hormona polipeptídica producida por el cuerpo lúteo. Se observan grandes cantidades de esta hormona durante la preñez.

Entre las funciones tenemos: relajación de los ligamentos pélvicos y reblandecimiento del tejido conectivo de los músculos uterinos que permitirá la expansión necesaria para acomodar al feto en crecimiento. En sinergismo con los estrógenos, causa mayor expansión y reblandecimiento del tejido



conectivo de la c6ervix, lo que permitir6 que el feto sea expulsado durante el parto. (11)

7.5 Hormona Uterina

7.5.1 Prostaglandina F₂α (PGF₂α).

Son un grupo de l6pidos biol6gicamente activos que tienen como principal precursor al acido araquid6nico, la PGF₂α provoca la regresi6n del cuerpo l6teo y tiene un efecto estimulante sobre los musculo liso. Se produce en las c6elulas del 6tero (miometrio). (11)

8 REGULACI6N NEUROENDOCRINOL6GICA DEL CICLO ESTRAL

8.1 Sistema de Control Endocrino

El ciclo estral est6 regulado por una interacci6n hormonal regida por el eje hipot6lamo-hip6fisis-ovario-6tero

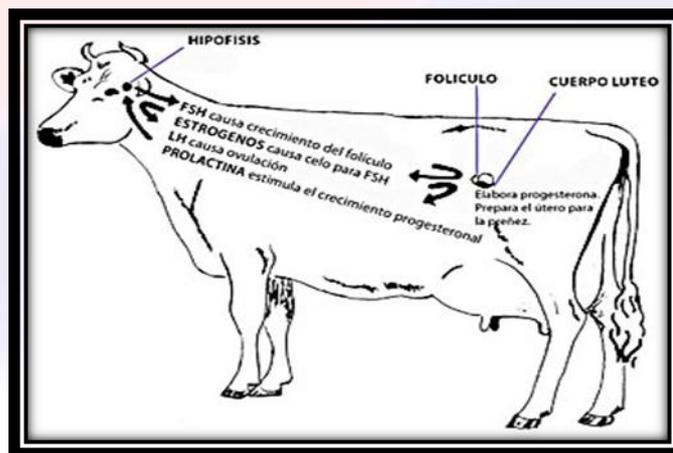


FIGURA 7. HORMONAS QUE INTERVIENEN EN EL CICLO ESTRAL DE LA VACA

FUENTE: Tomado de "Manual del Inseminador" por Sirbo, 2008

8.2 Hipotálamo

Forma la base del cerebro, y sus neuronas producen la hormona liberadora de gonadotropina o GnRH. La GnRH, en la eminencia media, se difunde a los capilares del sistema porta hipofisiario y de aquí a las células de la adenohipófisis en donde su función es estimular la síntesis y secreción de las hormonas hipofisarias, FSH y LH. (19)

8.3 Hipófisis

Está formada por una parte anterior o adenohipófisis y una posterior o neurohipófisis. La adenohipófisis produce varios tipos de hormonas, de las cuales la FSH y LH cumplen un papel relevante en el control neuroendócrino del ciclo estral. La FSH es la responsable del proceso de esteroideogénesis ovárica, crecimiento y maduración folicular, y la LH interviene en el proceso de esteroideogénesis ovárica, ovulación, formación y mantenimiento del cuerpo lúteo. Estas hormonas son secretadas a la circulación en forma de pulsos y son reguladas por dos sistemas, el tónico y el cíclico. El sistema tónico produce el nivel basal circulante, siempre presente, de hormonas hipofisarias las cuales promueven el desarrollo de los elementos germinales y endócrinos de las gónadas. El sistema cíclico opera más agudamente, siendo evidente por solo 12 a 24 horas en cada uno de los ciclos reproductivos de la hembra. El modo cíclico tiene por función primaria causar la ovulación. La neurohipófisis almacena la oxitocina producida en el hipotálamo. Esta hormona tiene varias funciones como son: intervenir en el mecanismo del parto, bajada de la leche, transporte espermático e intervendría en el proceso de luteólisis. (1)



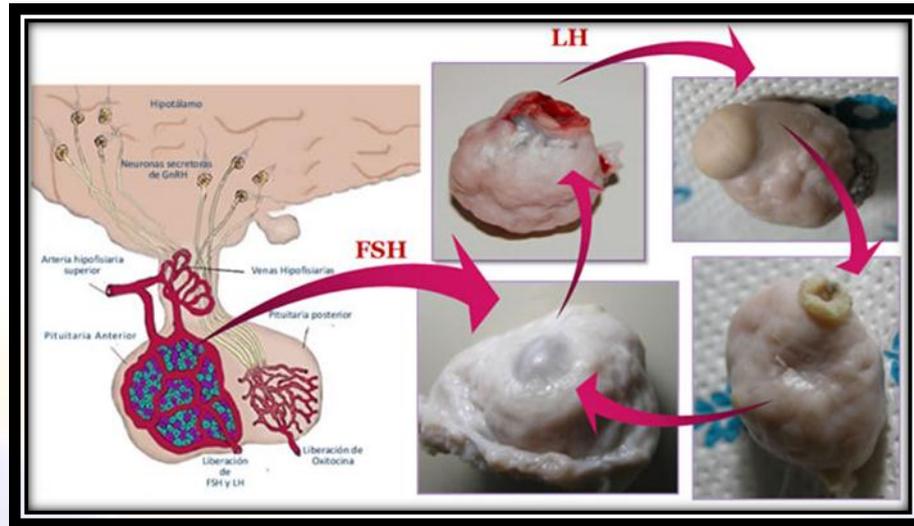


FIGURA 8. HIPOTALAMO – HIPOFISIS - GONADAS
FUENTE: Tomado de “Ovsynch y sus variaciones”, por Jairo. Serrano, 2010, Mundo Animal

8.4 Ovarios

“Son glándulas exócrinas (liberan óvulos) y endócrinas (secretan hormonas). Entre las hormonas que producen los ovarios podemos citar a los estrógenos, la progesterona y la inhibina. Los estrógenos, hormonas esteroideas, son producidos por el folículo ovárico y tienen acciones sobre los distintos órganos blanco como son las trompas de Falopio, el útero, la vagina, la vulva y el sistema nervioso central, en el cual estimulan la conducta de celo y el hipotálamo donde ejercen un "feedback" negativo sobre el centro tónico y positivo sobre el centro cíclico. La progesterona, hormona esteroidea, es producida por el cuerpo lúteo por acción de la LH. Los efectos de la progesterona se observan después que el tejido blanco ha estado expuesto durante cierto tiempo a la estimulación de los estrógenos. Esta preparación por los estrógenos conduce a un efecto sinérgico.

Esta hormona prepara el útero para el implante del embrión y para mantener la gestación. A nivel hipotalámico ejerce un efecto feedback negativo sobre el centro tónico. La inhibina, hormona proteica, es producida por el folículo ovárico (células granulosas) e interviene en el mecanismo de regulación de la secreción de FSH. Ejerce un feedback negativo a nivel hipofisiario, produciendo una menor secreción de FSH.” (19).

8.5 Útero

Produce la prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), la cual interviene en la regulación neuroendócrina del ciclo estral mediante su efecto luteolítico. Otras funciones son la de intervenir en los mecanismos de ovulación y del parto. (1)

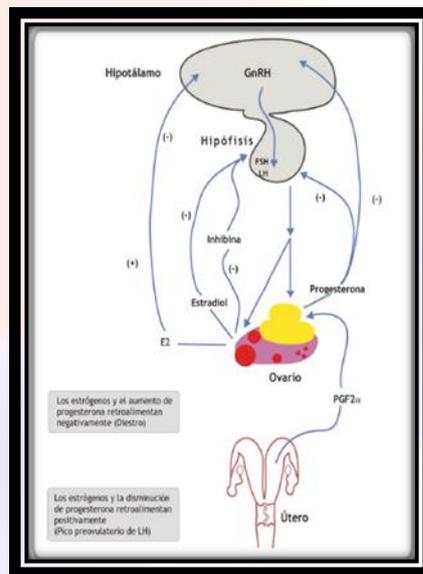


FIGURA 9. MECANISMOS DE RETROALIMENTACION ENTRE EL HIPOTALAMO, HIPOFISIS, OVARIO, UTERO

FUENTE: Tomado de “Manejo Reproductivo en Bovinos en Sistemas de Producción de Leche” por Hernández Joel, 2001



8.6 Mecanismos de Feedback

Se han postulado tres mecanismos Feedback hormonales actuando sobre el eje gonadotrópico, uno largo desde el ovario al hipotálamo, uno corto desde la hipófisis al hipotálamo y uno ultracorto en el propio hipotálamo. (3)

8.6.1 Feedback de los Esteroides Gonadales sobre el Hipotálamo (Feedback Largo)

Los esteroides gonadales son los principales reguladores de la secreción de la GnRH. La primera acción del estradiol, la progesterona o la testosterona, es disminuir la frecuencia de generación de los pulsos de GnRH, no la de modificar su biosíntesis. Después de un primer periodo de inhibición (retroacción negativa) el estradiol incrementa durante la fase folicular la secreción de GnRH (retroacción positiva) la que induce una descarga preovulatoria de LH. (10)

8.6.2 Feedback Hipofisario (Feedback Corto)

La hipótesis de que exista un Feedback corto desde la hipófisis al hipotálamo a través del cual la secreción de LH está involucrada en el control de la secreción de la GnRH, se basa en la existencia de una corriente sanguínea retrógrada en los vasos del sistema portal hipofisario, pero un bloqueo total de la secreción de LH, o un incremento de los niveles de LH mediante la administración de esta hormona, no tiene efectos en los parámetros de secreción de LH, lo que no sostiene la existencia de un Feedback corto por lo que la LH inhiba la secreción de GnRH. (10)



8.6.3 Feedback Hipotalámico (Feedback Ultra Corto)

La administración (periférica o intraventricular) de grandes cantidades de GnRH o de un antagónico de dicho péptido, puede conducir a una reducción de la secreción de GnRH. No obstante, el papel de un Feedback Hipotalámico como un posible regulador de los pulsos de GnRH, todavía no ha sido demostrado en condiciones fisiológicas. (3)

8.7 Receptores

Todas las células están expuestas a las hormonas, pero solo algunas de ellas pueden responder por poseer un sistema receptor altamente específico, por lo que son llamadas células diana. Estos receptores en el caso de las hormonas peptídicas, que tienen moléculas grandes que no pueden pasar a través de las membranas plasmáticas, las hormonas esteroideas, que por tener moléculas pequeñas pueden atravesar dicha membrana celular, tienen los receptores en el citoplasma para las hormonas esteroideas y en la cromatina nuclear para las hormonas tiroideas. (10)

8.8 Sistemas de Control Endocrino

Existen distintos tipos de sistemas de control endócrino.

El más simple parece ser un sistema en el que la hormona liberada de la glándula endocrina actúa sobre la célula sensible, la que libera una sustancia que mediante retroacción negativa disminuye la tasa de liberación de la hormona. Un rasgo básico de este tipo



de sistema es la falta de control hipotalámico o hipofisario directo. (10)

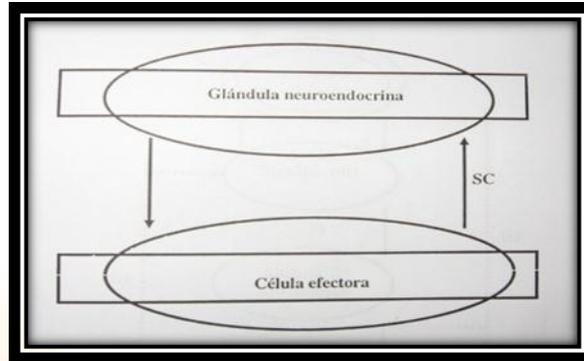


FIGURA 10. SISTEMA SIMPLE DE CONTROL ENDOCRINO

FUENTE: Tomado de “Reproducción Animal Aplicada: Fundamentos de Fisiología y Biotecnología” por Hincapié John, 2005

En un sistema más complejo la actividad de la glándula endócrina está bajo el control del hipotálamo mediante la ordenación jerárquica, hipotálamo, glándula endócrina, célula efectora. La señal aferente inicial del hipotálamo puede ser nerviosa u hormonal (factor de liberación), esta señal va dirigida a la señal endócrina, la que segrega la hormona que va actuar sobre las células eferentes. Estas provocan un cambio en un componente plasmático, el que regula la actividad hipotalámica. La característica que diferencia este tipo de sistema es que el control por retroacción no se ejerce directamente sobre la glándula sino sobre la función hipotalámica, que a su vez regula la función glandular. (3)



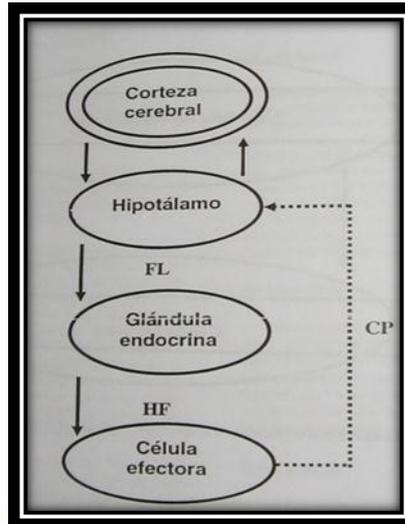


FIGURA 11. SISTEMA COMPLEJO EN EL QUE INTERVIENE EL HIPOTALAMO.

FUENTE: Tomado de “Reproducción Animal Aplicada: Fundamentos de Fisiología y Biotecnología” por Hincapié John, 2005

“En el máximo orden de complejidad de estos sistemas, la actividad del órgano efector endócrino final es regulado por la hipófisis anterior, cuya actividad es a su vez regulado por el hipotálamo. Su ordenación jerárquica es: hipotálamo – hipófisis anterior – glándula endócrina – célula efectora. En este caso el hipotálamo envía una señal, factor de liberación al lóbulo anterior de la hipófisis, este libera una hormona que actúa sobre la glándula endócrina, la que a su vez elabora las hormonas finales que actúan sobre las células efectoras y va a ejercer el control retroactivo del hipotálamo.

Este complejo sistema lo caracterizan dos rasgos importantes, el primero que el efector del mecanismo de retroacción es el producto endócrino final, y no alguna sustancia producto de su acción sobre las células sensibles, y el segundo que es el hipotálamo el asiento del control por retroacción.



A pesar de la complejidad de este sistema, la actividad cíclica de las gónadas femeninas y la función uterina requieren una compilación mayor para su regulación y es por ello que las hormonas finales estradiol y progesterona, mediante actividades de retroacción positiva y negativa coordinan la secreción cíclica de los factores hipotalámicos e hipofisarios.” (10).

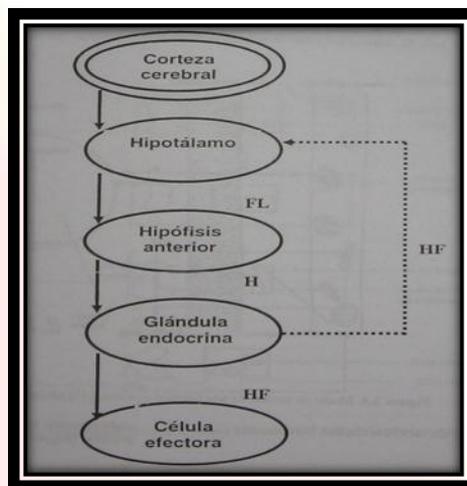


FIGURA 12. SISTEMA DE MAXIMA COMPLEJIDAD, EN EL QUE INTERVIENEN EL HIPOTALAMO Y LA HIPOFISIS.

FUENTE: Tomado de “Reproducción Animal Aplicada: Fundamentos de Fisiología y Biotecnología” por Hincapié John, 2005

Los sistemas descritos son cerrados, no obstante su equilibrio final puede ser modificado por la acción del medio exterior sobre sus componentes, hipotálamo, hipófisis, glándula endocrina y célula efectora. (3)

9. LEPTINA

9.1 Descripción

El nombre de leptina deriva de la raíz griega “leptos” que significa delgado, lo que se debe a su evidente función en el control del peso corporal a través de la regulación del apetito y la termogénesis. En condiciones normales cuando se produce un aumento de grasa en el organismo, la leptina actúa sobre el hipotálamo para disminuir el apetito y aumentar el metabolismo basal. (14)

La leptina es una hormona de 146 aminoácidos producida a partir de un precursor de 167 aminoácidos, cuya identificación ha revolucionado los conocimientos fisiológicos sobre la regulación del peso corporal. Tiene su origen en diversos tejidos, principalmente en el tejido adiposo y es secretada a la circulación sanguínea, por donde viaja hasta el cerebro y otros tejidos, causando pérdida de grasa, disminución del apetito y otras funciones, dependiendo de las células blanco. Para poder realizar sus funciones, la leptina debe unirse a sus receptores específicos, localizados en distintos órganos, existiendo por lo menos seis isoformas de estos receptores. (20)

Se han identificado receptores de leptina (Ob-R) en hipotálamo, adenohipófisis, granulosa, teca y células intersticiales ováricas, endometrio y células de Leydig. Por lo tanto, la leptina tiene un rol en la regulación de la reproducción, que involucra una compleja red de interacciones paracrinas y/o endócrinas a múltiples niveles del eje hipotálamo – hipófisis – gónada. (20)

Evidencias sugieren que el sitio central de acción de la



leptina es el eje hipotálamo – hipófisis - gónada - tejido adiposo. A este nivel, la leptina acelera la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), actuando directamente sobre los receptores Ob-R hipotalámicos.

También habría una estimulación indirecta sobre el hipotálamo a través de interneuronas, secretoras de neuropéptidos y de óxido nítrico, lo que induciría la secreción de GnRH. La leptina también tiene acción directa sobre la hipófisis estimulando la liberación de las hormonas luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH). (20)

En cuanto a su farmacocinética existen dos pool de leptina: un pool rápido, con una vida media de 3,4 minutos en plasma y un pool más lento, con vida media de 71 minutos. La leptina se une a múltiples proteínas plasmáticas, incluyendo una forma soluble del receptor de la leptina (Re) y la alfa-2-macroglobulina, y su distribución tisular muestra a los 60 y 180 minutos que el intestino es el que contiene la mayor concentración de leptina, mientras que el hígado, riñón, estómago y pulmón tienen cuatro veces menos. Poco abundante es la concentración en la piel, músculo, corazón y cerebro. Los niveles séricos de leptina reflejan la cantidad de energía almacenada en el tejido adiposo. (24)

La evidencia acumulada sugiere que el papel de la leptina es mucho más amplio que el de las hormonas antiobesidad. Regula múltiples ejes hipófisis-hipotalámicos. Los niveles séricos de la leptina, aumentan exponencialmente con el aumento de la masa grasa y la producción es mayor en los depósitos subcutáneos de grasa que en los viscerales. Los niveles de leptina reflejan no solamente la cantidad de



grasa almacenada, sino también el balance de la energía; el ayuno prolongado disminuye sustancialmente los niveles de leptina, mientras que la sobrealimentación los aumenta notablemente. La composición de la dieta, específicamente la ingesta de macronutrientes, tales como el zinc y algunos factores hormonales, también regulan los niveles de leptina. (24)

9.2 Composición Química

Los primeros 21 aminoácidos del precursor se separan, dando origen a la leptina activa a partir del aminoácido 22 y hasta el 167. Dentro de la secuencia, el color azul claro indica una región oculta de baja complejidad. (20,24)

La proteína madura, de 146 aminoácidos, tiene un peso molecular de 16 kD y posee una estructura terciaria con un conjunto de cuatro hélices, similar a las citoquinas clase I. (20)

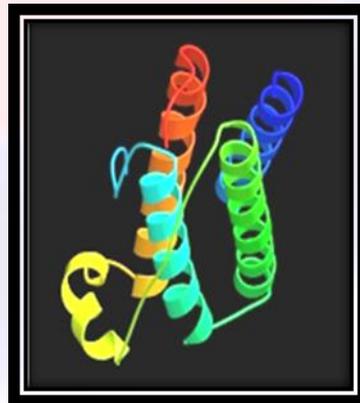


FIGURA 13. LEPTINA

FUENTE: Tomado de “Revista Salud Pública y Nutrición” por Jiménez Zacarías.

La molécula contiene un enlace disulfuro intercadena, que al parecer es necesario para su actividad biológica.

Su estructura es muy similar en las distintas especies, así la leptina humana presenta una homología del 84 % con la de ratón y 83 % con la de rata. Es codificada por el gen *ob* y se encuentra en la circulación sanguínea en forma libre y ligada a proteínas enlazantes; su vida media en suero es de aproximadamente 25 minutos en el caso de la endógena y de 90 minutos para la exógena. Su eliminación se lleva a cabo principalmente por vía renal. (14)

La insulina, los glucocorticoides y los estrógenos son reguladores positivos de la síntesis de leptina, mientras que las catecolaminas a través de sus receptores betaadrenérgicos, los andrógenos y los ácidos grasos de cadena larga inhiben su síntesis. (14)

9.3 Lugar de Origen.

Aunque durante los 3 años siguientes a la identificación de la leptina se pensó que sólo se producía en el tejido adiposo, mediante estudios realizados tanto *in vivo* como *in vitro*, se ha comprobado que tiene diversos orígenes. Esta hormona es secretada a la sangre principalmente por el tejido adiposo blanco y en menor medida por el tejido adiposo marrón, el estómago y las células estelares del hígado. También es sintetizada tanto por las células trofoblásticas placentarias como por las del amnios y es secretada a la circulación materna, por lo que su concentración en el plasma se eleva durante el embarazo normal. (14)

En el caso del tejido adiposo, la secreción se lleva a cabo en diversas localizaciones como: subcutánea, omental, retoperitoneal, perilinfática. Cada uno de estos tejidos contribuyen a los niveles de leptina en diferentes cantidades dependiendo del tamaño del depósito y de



sus características metabólicas. Se ha comprobado que la expresión de leptina es mayor en la grasa subcutánea que en la visceral. (14, 15)

9.4 Receptores

El receptor de la leptina (Ob-R) fue identificado en 1995 por Tartaglia y colaboradores utilizando leptina marcada, evidenciando su existencia en los plexos coroideos de ratón. Consiste en una proteína de membrana homóloga al receptor de la familia de las citoquinas clase 1, incluyendo receptores para la interleucina 2, interleucina 6, factor inhibidor de los leucocitos, factor estimulante de colonias de granulocitos, glicoproteína 130, interferón y hormona del crecimiento. Existen múltiples formas del receptor, incluyendo tanto formas cortas como largas (Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re y Ob-Rf). Está compuesto de una zona externa receptora de 816 aminoácidos, de un dominio transmembrana corto de 34 aminoácidos y, en la forma larga, de un dominio citoplasmático largo efector de 303 aminoácidos, responsable de la activación de las señales intracelulares. (18)

Los receptores de leptina hipotalámicos se encuentran en los núcleos arcuato y ventromedial, intervienen en la regulación de la ingesta y en la conducta sexual. Estos receptores se expresan en neuronas secretoras de GnRH y la leptina acelera los pulsos de GnRH en neuronas del núcleo arcuato que regulan la liberación de gonadotrofinas. (21)



9.5 Estudios que llevaron al Descubrimiento de la Leptina.

“La existencia de un sistema de regulación de la acumulación de grasa a través de una señal producida por los propios adipocitos fue propuesta hace más de cuatro décadas. Esta teoría lipostática postulaba la existencia de un factor humoral procedente del metabolismo del tejido graso, el cual a través de su acción hipotalámica, informaba al sistema nervioso central sobre el grado de adiposidad corporal, modulando así el balance de energía. Sin embargo, las bases moleculares de esta hipótesis lipostática no fueron establecidas hasta el descubrimiento de la leptina y de sus receptores.

En 1958, Hervey realizó experimentos de parabiosis (es decir, puesta en contacto de los sistemas capilares de dos animales mediante cirugía) entre una rata obesa a causa de una lesión hipotalámica ventromedial y una rata normal y observó que este procedimiento conlleva la muerte del animal sano por caquexia. Según Hervey, el animal obeso produce un factor “anorexígeno” circulante al cual él no es sensible debido a su lesión hipotalámica.

Hausberger (1959), mostró que el aumento de peso de los ratones genéticamente obesos (denominados ratones ob/ob a causa de un gen autosómico recesivo) se puede prevenir mediante parabiosis con un ratón normal, concluyendo que el ratón ob/ob carece de un factor saciante que puede serle transmitido por vía sistémica desde un ratón sano.” (20).

Posteriormente, a través de diversos experimentos



entre ratones normales, obesos (ob/ob) y diabéticos (db/db), Coleman (1978) puso de relieve la existencia de un factor saciante transferible. Los resultados de parabiosis obtenidos por este autor indicaron que cuando se ponen en contacto dos ratones normales y uno de ellos es sobrealimentado, el otro miembro de la pareja reduce de forma importante su ingesta y peso. Se observó el mismo efecto al combinar un ratón normal con un ratón obeso por lesión hipotalámica. Por el contrario, la parabiosis entre un ratón ob/ob y uno normal consigue reducir la ingesta y el peso corporal del obeso, lo que hace pensar que el ratón ob/ob carece de una sustancia que le permita controlar la ingesta. En el caso del ratón db/db, que presenta un fenotipo de hiperfagia, diabetes e hiperlipidemia idéntico al del ratón ob/ob, su parabiosis con un ratón normal no afecta al primero de ellos pero produce anorexia en el ratón normal. (15)

Estos estudios no encontraron una confirmación evidente hasta el descubrimiento de aquella hormona adipostática con poder saciante a finales de 1994, que se denominó leptina.

En base a estudios posteriores se llegaron a las siguientes conclusiones respecto al origen de la obesidad genética en ratones:

- (1) los ratones normales sintetizan leptina, la cual regula su ingesta de alimento y por lo tanto no son obesos.
- (2) los ratones con el gen de leptina mutado (ob/ob) no producen leptina, pero si tienen los receptores de leptina, son obesos, pero son susceptibles a regular su peso si se les administra leptina exógena.



- (3) los ratones con el gen del receptor de leptina mutado (db/db) sintetizan leptina, pero como no tienen receptores para esta hormona, son obesos. No responden a tratamiento con leptina exógena.

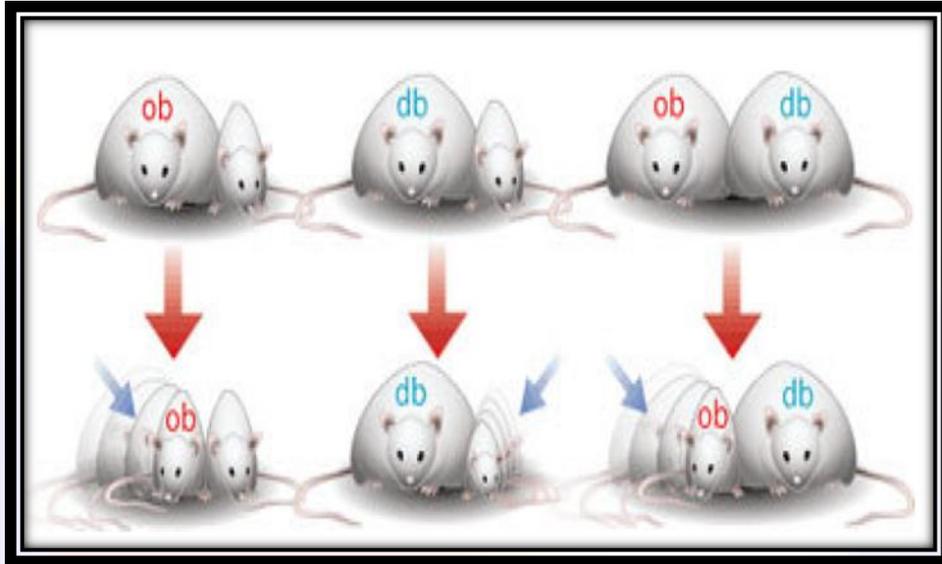


FIGURA 14. RATONES PARABIOTICOS.

FUENTE: Tomado de “Rol de la Leptina en la fisiología reproductiva” por Alexei Acosta; 2009

9.6 Neuropéptido Y (NPY)

“El neuropéptido Y (NPY) es un neurotransmisor péptido de 36 aminoácidos que se encuentra en el cerebro y el sistema nervioso autónomo, y actúa aumentando los efectos vasoconstrictores de las neuronas noradrenérgicas. El NPY ha sido asociado con varios procesos fisiológicos cerebrales, incluyendo la regulación del balance energético, la memoria, el aprendizaje y la epilepsia.

La función fundamental de la leptina parece ser la regulación del apetito, para lo cual actúan sobre núcleos hipotalámicos. La leptina es secretada por los adipocitos de tal forma que la leptinemia es

reflejo de las reservas grasas del cuerpo estableciendo entonces un circuito de retroalimentación negativa donde la leptina circulante inhibe en el núcleo arcuato del hipotálamo la producción del NPY. Las moléculas de leptina atraviesan la membrana hematoencefálica mediante transcitosis. También puede ser captada desde el líquido cefalorraquídeo.

En el núcleo arcuato hipotalámico se produce NPY. El NPY aumenta la ingesta y disminuye la termogénesis. El principal mecanismo por el que la leptina regula el apetito es, por lo tanto, inhibiendo la síntesis y secreción de NPY. Existen varios estudios que han demostrado que el aumento de NPY lleva a un aumento de la sensación de hambre y con ello a la hiperfagia que al largo plazo conduciría a la obesidad. Existen evidencias de que la leptina actúa a nivel del núcleo arcuato impidiendo la formación de neuropéptido Y.

En ruminantes el neuropéptido Y tiene efectos inhibitorios en la liberación de gonadotrofinas. El neuropéptido (NPY), es el mediador primario de la acción de la leptina en el hipotálamo regulando la secreción de GnRH ya que mediante la inhibición del NPY por parte de la leptina se produce la secreción de GnRH especialmente de LH.” (23)

9.7 Condición Corporal relacionada a la leptina

“Tradicionalmente, el tejido adiposo fue visto como el sitio de almacenamiento de energía en forma de triacilglicéridos (TAG) durante la alimentación y liberador de ácidos grasos durante el ayuno para proporcionar combustible a otros tejidos. Sin embargo, hoy es evidente que tiene funciones fisiológicas



importantes, secretando numerosas proteínas, la cuales participan en la regulación autócrina y parácrina dentro del propio tejido y además tienen efectos en la función de órganos distantes, tales como el músculo, páncreas, hígado y cerebro. Estas proteínas secretadas, las cuales fueron denominadas bajo el término común de adipocitoquinas o adipocinas se hallan implicadas en:

- + La regulación del peso corporal (*leptina, CRP30/adipoQ*)
- + La función del sistema inmune (*TNF, IL-1, IL-6*)
- + La función vascular (*angiotensina e inhibidor del plasminógeno tipo 1*),
- + La función reproductiva (*estrógenos*).
- + Desarrollo de la resistencia a la insulina (*resistina*)

Por lo tanto, se reconoce que el tejido adiposo, especialmente el visceral funciona como un órgano mayor endócrino. Estos nuevos conocimientos tienen implicancias importantes para entender la relación fisiopatológica entre el exceso de grasa del cuerpo y los estados patológicos.

El tejido adiposo está formado por células adiposas (adipocitos) y un componente estromático/vascular en el que residen los preadipocitos. Los adipocitos, con un tamaño de 10 a 200 micras, son células redondeadas que contienen una vacuola lipídica que representa el 95% del peso celular y que desplaza al resto de las organelas hacia la periferia. Existen dos tipos de tejido adiposo, y por lo tanto dos tipos de adipocitos diferentes que los forman:

- + El **tejido adiposo blanco**, es el más abundante del organismo y por lo tanto el mayor reservorio



energético, el cual, se hace en forma de TAG. Es en éste tejido adiposo blanco donde se pone de manifiesto como órgano productor de sustancias con acción endócrina, parácrina y autócrina.

- ✚ El **tejido adiposo pardo** es el encargado de la termogénesis, su color se debe por la gran cantidad de mitocondrias que posee, las cuales expresan altas cantidades de UCP (*uncoupling protein*); proteínas desacoplantes que producen una fosforilación oxidativa desacopladora, lo que produce disipación de energía en forma de calor.” (9)

La evaluación de la condición corporal es una estimación de la cantidad de tejido graso y muscular en el cuerpo de la hembra. La calificación se asigna sobre la base del examen de diferentes partes del cuerpo que incluyen la columna vertebral, la base de la cola, las áreas entre las tuberosidades de la cadera (ilíaca e isquiática) y las costillas. En el ganado lechero, la escala más comúnmente utilizada es de 1 a 5, la cual contiene fracciones de unidades, es decir de 0.25. La evaluación de condición 1 expresa un animal que está emaciado (sumamente flaco) y la condición 5 significa un animal excesivamente gordo u obeso. (4,9)

Al momento del primer servicio la condición corporal debe ser como mínimo de 2.5 ya que con valores inferiores los niveles de fertilidad se encuentran afectados. La baja condición corporal se asocia a la inhibición de los pulsos de GnRH procedentes del hipotálamo, lo que indica que el efecto de la condición corporal sobre la duración del periodo de anestro posparto es causado a través de la frecuencia de pulsos de LH. También se ha observado la disminución



en el número de folículos grandes o de folículos totales, cuando las vacas son alimentadas con dietas de bajo contenido energético.

El rendimiento reproductivo de las vacas está relacionado aunque no invariablemente, con el peso, los cambios de peso y la condición corporal. La reanudación de los ciclos estrales después del parto guardan relación con los cambios de peso al final de la gestación y el estado de carnes después del parto; las vacas que tienen una condición corporal superior a 2.5 (en la escala de 1 a 5) presentan celo en un tiempo mínimo, sin embargo, la que pierden 10% del peso vivo después del parto retrasan la reanudación del celo hasta en 19 días. (4)

El tejido adiposo se considera un órgano endocrino y una de sus principales secreciones es la leptina. Esta hormona es de tipo proteico de 16 kDa secretada por los adipocitos, participa en la modulación de la acción del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, en la regulación del apetito (hormona de la saciedad), en incrementar el metabolismo, regular la ganancia de peso y la deposición de grasa.

El neuropéptido Y (NPY) presente en el Sistema Nervioso Central (SNC) específicamente en el hipotálamo, actúa como mediador primario de la acción de la leptina regulando la LH y la somatotropina, lo cual es dependiente del estado fisiológico. En condiciones de estrés nutricional, la expresión del RNAm para leptina es suprimida y el NPY se eleva a nivel central, resultando en la disminución de la secreción de LH. Los efectos locales de la leptina se han demostrado en las gónadas, donde una hiperleptinemia suprime la esteroidogénesis y afecta potencialmente la maduración de los gametos. (4)



La leptina en bovinos suprime la producción de estrógenos y progesterona en las células de la granulosa de los folículos pequeños y grandes que han sido estimulados por la FSH y la insulina.

Por tanto el NPY es un inhibidor/regulador de la GnRH, mientras que la leptina inhibe el NPY. Cuando la condición corporal baja, disminuye la concentración de adipocitos disminuyendo con ello la producción de leptina, lo que permite que se incremente el NPY, causando un bloqueo de la GnRH. (4)

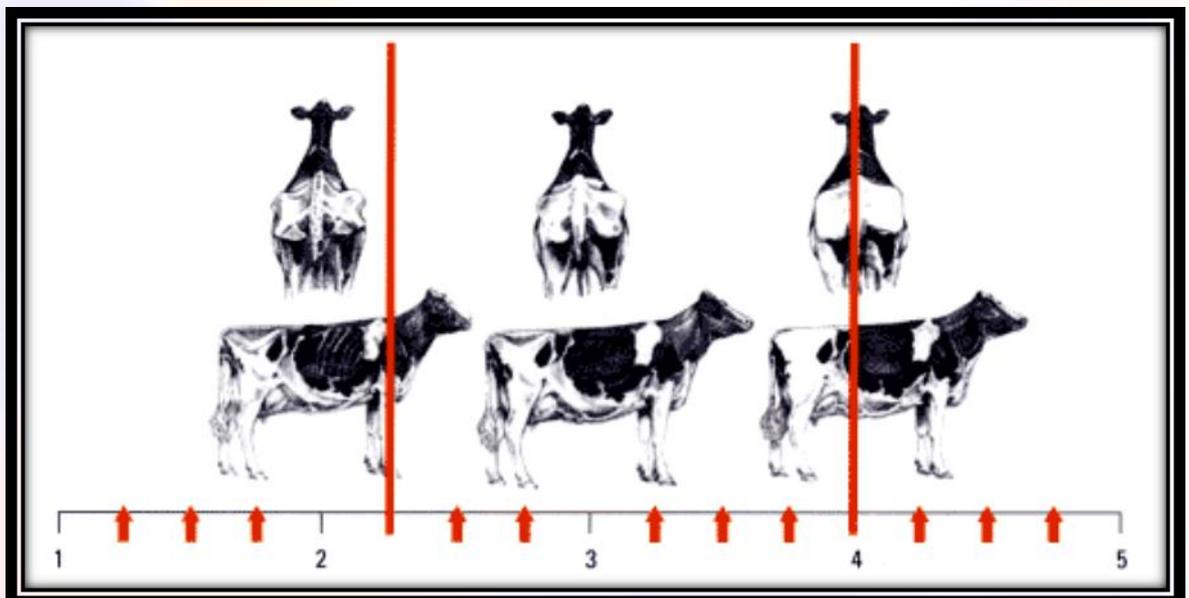


FIGURA 15. MEDICIÓN DE LA CONDICIÓN CORPORAL EN GANADO DE LECHE

FUENTE: Tomado de "Evaluación del Estado Corporal en Vacas Lecheras" por Bargo Fernando, 2005

10. LEPTINA Y REGULACIÓN NEUROENDOCRINA EN PROCESOS REPRODUCTIVOS.

10.1 Importancia del Tejido Adiposo en el Control de la Reproducción.

El tejido adiposo se considera un órgano endocrino, entre sus principales productos de secreción, se destaca la hormona leptina. La leptina producto del gen *ob*, es una proteína de 16 kDa, secretada primariamente por los adipocitos. Se propone que participa en la reproducción, probablemente modulando la acción del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. (20)

Como hormona de la saciedad, la concentración de leptina puede cambiar en respuesta a la toma calórica y suprimir el apetito, incrementar la tasa de metabolismo, regular la ganancia de peso y deposición grasa. En el hipotálamo, juega un papel importante en la regulación de la toma de alimento y homeóstasis energética. Se ha propuesto que el hipotálamo ventromedial contiene el centro de la saciedad, y el hipotálamo lateral el centro del hambre, lo que se encuentra muy relacionado con la presencia de receptores de leptina. En rumiantes, se reporta que el gen que la codifica tiene funcionalidad relevante y puede contribuir con diferentes eventos reproductivos, incluyendo la pubertad, y como vínculo señalizador del estado nutricional y reproductivo. (17)

La expresión del gen leptina (síntesis) y la leptina circulante, se incrementan marcadamente durante la maduración sexual en novillas, y varía de acuerdo con la estación del año en vacas adultas, relacionado con cambios en el tejido graso. (17)



10.2 Efectos Centrales de la Leptina

La leptina es una señal metabólica que controla el incremento en la secreción de GnRH en la pubertad.

En la mayoría de las especies ejerce un papel permisivo que incrementa la secreción de GnRH, después que el pulso generador ha sido sensibilizado al balance energético por otras señales metabólicas o de desarrollo. (17)

Se ha propuesto al neuropéptido Y (NPY) como el mediador primario de la acción de la leptina en el hipotálamo regulando la LH y la somatotropina, lo cual es dependiente de la especie y del estado fisiológico. En condiciones de estrés nutricional, la expresión de RNAm para leptina es suprimida y el NPY se eleva a nivel central. Todo esto resulta en la disminución de la secreción de LH, por la interacción entre los receptores de los diferentes núcleos neuronales hipotalámicos. La leptina regula la disponibilidad de glucosa en el hipotálamo, a través de su acción en las moléculas transportadoras, o por mecanismos periféricos como la reducción en la liberación de insulina e incremento en la sensibilidad insulínica. (17)

10.3 Efectos Ováricos de la Leptina

Los efectos locales de la leptina se han demostrado en las gónadas, donde la hiperleptinemia suprime la esteroidogénesis y potencialmente afecta la maduración de gametos. (17)

Recientemente se propuso que las células de la granulosa y de la teca, en diferentes especies, pueden



sintetizar y secretar leptina, de acuerdo a la fase de desarrollo folicular. La concentración de leptina en el fluido folicular se relaciona directamente con los niveles séricos. Los mecanismos por los cuales la concentración de la hormona aumenta durante el crecimiento folicular permanecen inciertos.

En bovinos, esta hormona suprime la producción de estrógenos y progesterona en las células de la granulosa de pequeños y grandes folículos estimulados con FSH e insulina. (17)

“Ruiz-Cortés *et al*, reportan que la expresión *in vitro* del receptor de leptina y de su RNA mensajero (RNAm), se incrementa en asocio con la luteinización (diferenciación morfológica y durante la acumulación logarítmica de progesterona) y baja coincidencialmente con la regresión luteal. En dicho modelo se sugiere un efecto positivo de la leptina durante la función luteal. Adicionalmente, se conoce que esta hormona induce angiogénesis lo cual relaciona positivamente la luteinización y la expresión del receptor.

En el folículo ovárico, la leptina en concentraciones fisiológicas, estimula actividad aromatasa por la enzima citocromo P450, pero altas concentraciones de leptina en el folículo ovárico y en el fluido folicular, pueden llegar a bloquear la esteroidogénesis, y relacionarse con bajas concentraciones de oxígeno intrafolicular, impidiendo al oocito desarrollar competencia y/o clivaje temprano en el embrión.” (17)



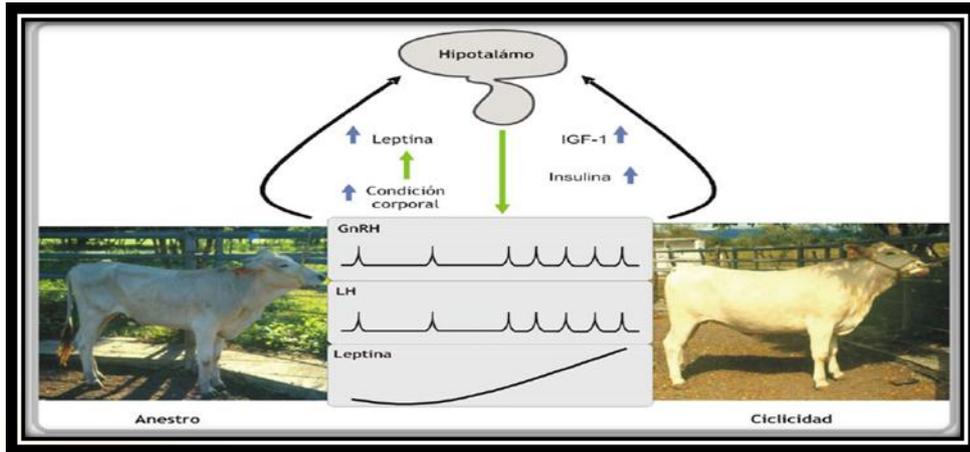


FIGURA 16. RELACIÓN DE LA CONDICIÓN CORPORAL CON EL INICIO DE LA ACTIVIDAD OVÁRICA POSTPARTO.

FUENTE: Tomado de “Manejo Reproductivo en Bovinos en Sistemas de Producción de Leche” por Hernández Joel, 2001

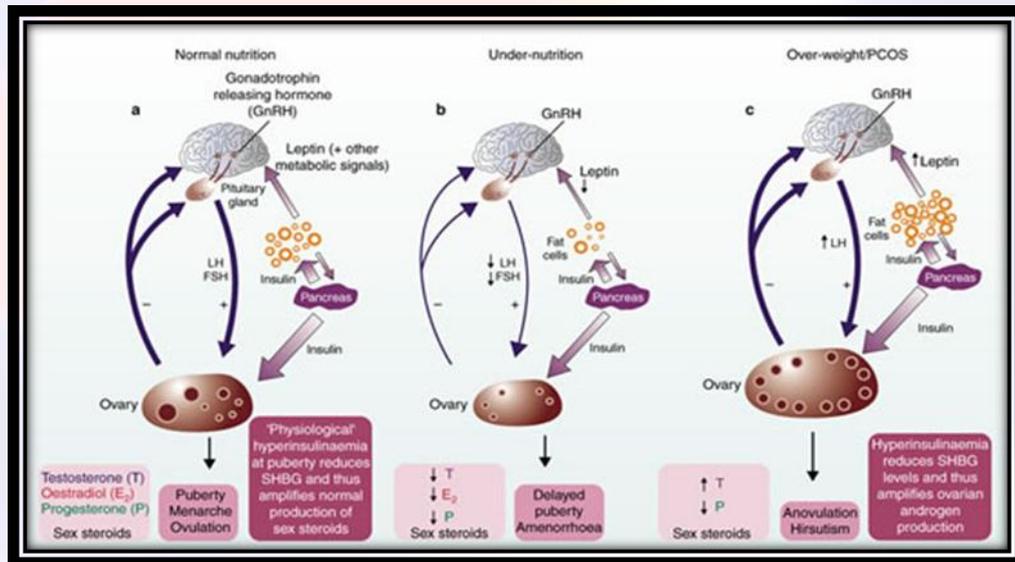


FIGURA 17. LEPTINA

FUENTE: Tomado de “Primero Fisiología, luego Protocolos” por PROSEGAN, 2001



11. GLOSARIO

- **ANGIOGÉNESIS:** La angiogénesis es el proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes. La angiogénesis es un fenómeno normal durante el desarrollo embrionario, el crecimiento del organismo y en la cicatrización de las heridas
- **APOPTOSIS:** La apoptosis es una forma de muerte celular, que está regulada genéticamente. La muerte celular programada es parte integral del desarrollo de los tejidos tanto de plantas como de animales pluricelulares (metazoa). En animales, la forma de muerte celular programada más corriente es la "apoptosis". Cuando una célula muere por apoptosis, empaqueta su contenido citoplasmático, lo que evita que se produzca la respuesta inflamatoria característica de la muerte accidental o necrosis.
- **CICLOOXIGENASA:** La Ciclooxygenasa (COX) o prostaglandina-endoperóxido sintasa, es una enzima que permite al organismo producir unas sustancias llamadas prostaglandinas a partir del ácido araquidónico.
- **FOSFOLIPASA A:** Las fosfolipasa son una clase de enzimas que hidrolizan los enlaces éster presentes en los fosfolípidos,
- **GLICOPROTEINAS:** Las glicoproteínas o glucoproteínas son moléculas



compuestas por una proteína unida a uno o varios hidratos de carbono, simples o compuestos. Tienen entre otras funciones el reconocimiento celular cuando están presentes en la superficie de las membranas plasmáticas

- **HORMONA:** Las hormonas son sustancias segregadas por células especializadas, localizadas en glándulas de secreción interna o glándulas endocrinas (carentes de conductos), o también por células epiteliales e intersticiales con el fin de afectar la función de otras células.
- **PARABIOSIS:** Asociación de dos o varios organismos que se desarrollan simultáneamente, pero de los cuales uno solamente disfruta de vida propia, mientras que los otros viven a expensas de él.
- **SUSTANCIA AUTOCRINAS:** un tipo de secreción química que afecta a la misma célula que secretó la sustancia, como una hormona, por ejemplo. Por ello, los receptores para la sustancia secretada están sobre la misma célula que la sintetizó.
- **SUSTANCIA PARACRINAS:** se refiere a un tipo de secreción química que afecta a una célula vecina a la célula emisora, como es el caso de muchas hormonas, por ejemplo. La sustancia secretada difunde en dirección de los receptores específicos sobre las células adyacentes a la célula que la sintetizó.



III. CONCLUSIONES

- La leptina es una hormona producida en el tejido adiposo que regula la fisiología reproductiva en hembras bovinas a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas dando la señal necesaria para el inicio de los procesos reproductivos si las condiciones nutricionales del individuo lo permiten.
- El mantenimiento de una correcta condición corporal es crucial para la reproducción, pues la leptina (secretada por el tejido adiposo) modula la ingestión del animal y regula la reproducción por medio de su control a nivel hipotalámico.
- Al momento se considera que la leptina inhibe al neuropéptido Y, provocando que se dé la normal liberación de GnRH a nivel hipotalámico.
- Existen en humanos terapias farmacológicas para combatir la obesidad mediante el uso de la leptina, ya que esta va a disminuir la ingesta de alimentos mediante la inhibición del neuropéptido Y.



IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **BAVERA G. A.**, Fisiología Reproductiva del Bovino (Sitio en Internet). Disponible en: http://www.produccionanimal.com.ar/informacion_tecnica/inseminacion_artificial/1-fisiologia_reproductiva_del_bovino.pdf. Acceso el 18 de marzo 2011.
2. **BEARDEN J. H., FUQUAY J.**, Reproducción Animal Aplicada, México: El Manual Moderno; 1980.
3. **BRITO C.**, Fisiología de la Reproducción Animal con Elementos de Biotecnología, Cuba: Félix Varela; 1999. pp: 64 - 67, 96 -100, 103, 104 - 110, 120, 121.
4. **ESCOBAR R., DIEGUEZ A.**, Efecto de la condición corporal sobre el porcentaje de preñez en vacas sincronizadas con dispositivos intravaginales DIV B. (Sitio en Internet). Disponible en: http://zamo-oti-02.zamorano.edu/tesis_infolib/2009/T2885.pdf. Acceso el 15 de Mayo 2011.
5. **FERNÁNDEZ D.**, Ciclo Estral y Pubertad (Sitio en Internet). Disponible en: <http://cursoafa2009.webs.com/CICLO%20ESTRAL%20y%20PUBERTAD.pdf>. Acceso el 12 de marzo 2011.
6. **FERNÁNDEZ M. A.**, El Ciclo Estral de la Vaca: Diagnostico Fotográfico, España: Servet; 2009, pp: 10, 11, 14, 15.



7. **HAFEZ E., HAFEZ B.**, “Reproducción e Inseminación Artificial en animales” , Hormonas, factores de crecimiento y reproducción, USA: McGRAW- HILL INTERAMERICANA; 2002, pp: 37 – 44.
8. **HERNÁNDEZ J.**, Manejo Reproductivo en Bovinos en Sistemas de Producción de Leche, México: UNAM; 2001. pp: 45 – 60.
9. **HINCAPIÉ J., CAMPO E., BLANCO G.**, Trastornos Reproductivos en la Hembra Bovina, 3 ed., Honduras: Litocom; 2008. pp: 30 – 40.
10. **HINCAPIÉ J., CAMPO E., CAPALLEJAS B.**, Reproducción Animal Aplicada: Fundamentos de Fisiología y Biotecnología, 2 ed., Honduras: Litocom; 2005. pp: 25 - 27, 42 – 57.
11. **HINCAPIÉ J.**, Presentación de Endocrinología. Seminario del Curso de Graduación en Buiatría; 2010 Dic; Cuenca, Ecuador.
12. **HOLY L.**, Bases Biológicas de la Reproducción Bovina, México: Diana; 1986. pp: 49 - 65.
13. **JAIRO S.**, Comprendido el Ciclo Estral (Sitio en Internet). Disponible en: <http://jairo serrano.com/2009/03/comprendiendo-el-ciclo-estral/>. Acceso el 11 de marzo 2011.
14. **LAFUENTE M.**, Leptina: Implicaciones Fisiológicas y Clínicas (Sitio en Internet).



Disponible en:
http://www.pncq.org.br/biblioteca/actualidades2005_12.pdf. Acceso el 18 de marzo 2011.

15. MARTÍNEZ A., La Leptina y la Regulación del Peso Corporal (Sitio en Internet). Disponible en:
<http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol22/n3/revis2.html>. Acceso el 08 de abril 2011.

16. MCDONALD E., Reproducción y Endocrinología Veterinaria, México: Internacional; 1980. pp: 338 - 341.

17. MONTAÑO E. L., RUIZ Z., ¿Por qué no ovulan los primeros folículos dominantes de las vacas en el trópico colombiano? (Sitio en internet). Disponible en:
<http://rccp.udea.edu.co/index.php/ojs/article/viewFile/190/187>. Acceso el 12 de marzo 2011.

18. MORENO L., Leptina la Hormona de la Gordura (Sitio en Internet). Disponible en:
<http://zeusmvz.blogspot.com/2006/06/leptina-la-hormona-de-la-gordura.html>. Acceso el 08 de abril 2011

19. RIPPE C. A., El Ciclo Estral (Sitio en Internet). Disponible en:
http://www.dcrcouncil.org/EDUCATIONAL_RESOURCES/PDFs/16_Rippe_El%20CicloEstral_Final.pdf. Acceso el 20 de marzo 2011.

20. SANTINI A., Rol de la Leptina en Fisiología Reproductiva (Sitio en Internet). Disponible en:



http://www.unmsm.edu.pe/veterinaria/files/Articulo_santiani_FINAL.pdf. Acceso el 18 de marzo 2011.

21. SIIC, La Leptina Regula Varios Ejes Neuroendocrinos (Sitio en Internet). Disponible en:

<http://www.siicsalud.com/dato/editorial.php/70757>, Primera edición, 12 de noviembre, 2004.

22. UNIPAZ, Control Endocrino de la Reproducción en Bovinos y Usos (Sitio en Internet). Disponible en:

<http://mvz.unipaz.edu.co/textos/lecturas/morfodinamica/control-endocrino-de-la-reproduccion-en-bovinos.pdf>. Acceso el 15 de marzo 2011.

23. WIKIPEDIA, Leptina (Sitio en Internet). Disponible en:

http://es.wikipedia.org/wiki/Leptina#Neurop.C3.A9ptido_Y_.28NPY.29. Acceso el 05 de abril 2011

24. ZAVALA H., Fisiología de la Leptina en el Control de la Ingesta y Homeostasis Energética como Enfoque Hacia la Prevención de la Obesidad. (Sitio en Internet). Disponible en:

<http://www.medicrit.com/a/5274.php>. Acceso el 08 de abril 2011.



V. ANEXOS

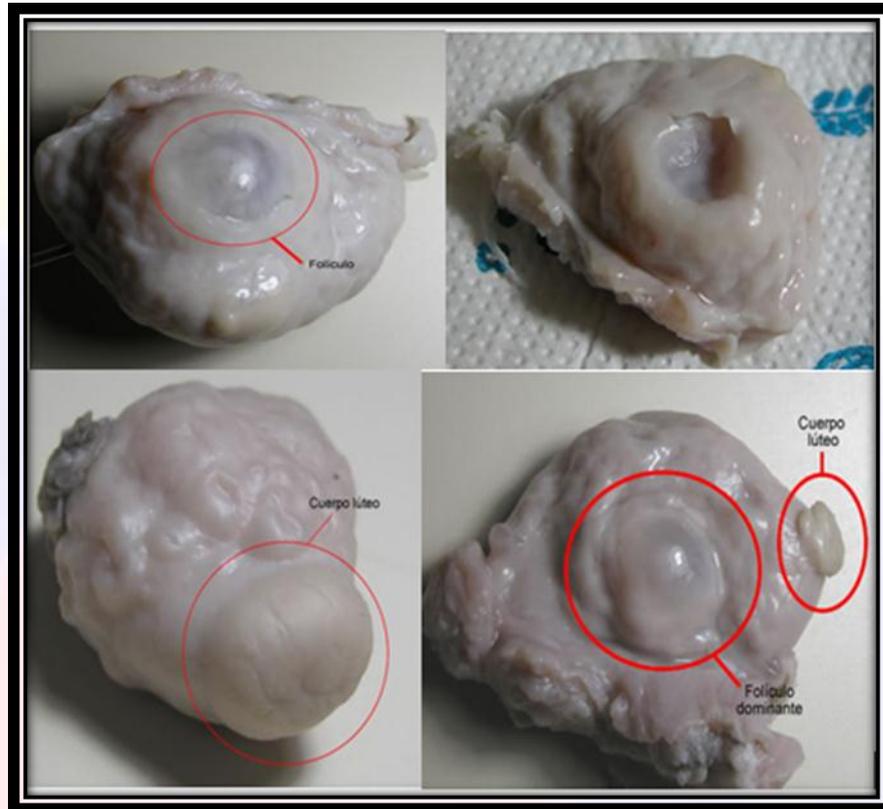


FIGURA 18. CAMBIOS A NIVEL DE OVARIO.
FUENTE: Tomado de “Comprendiendo el Ciclo Estral”
por Prosegan, 2001

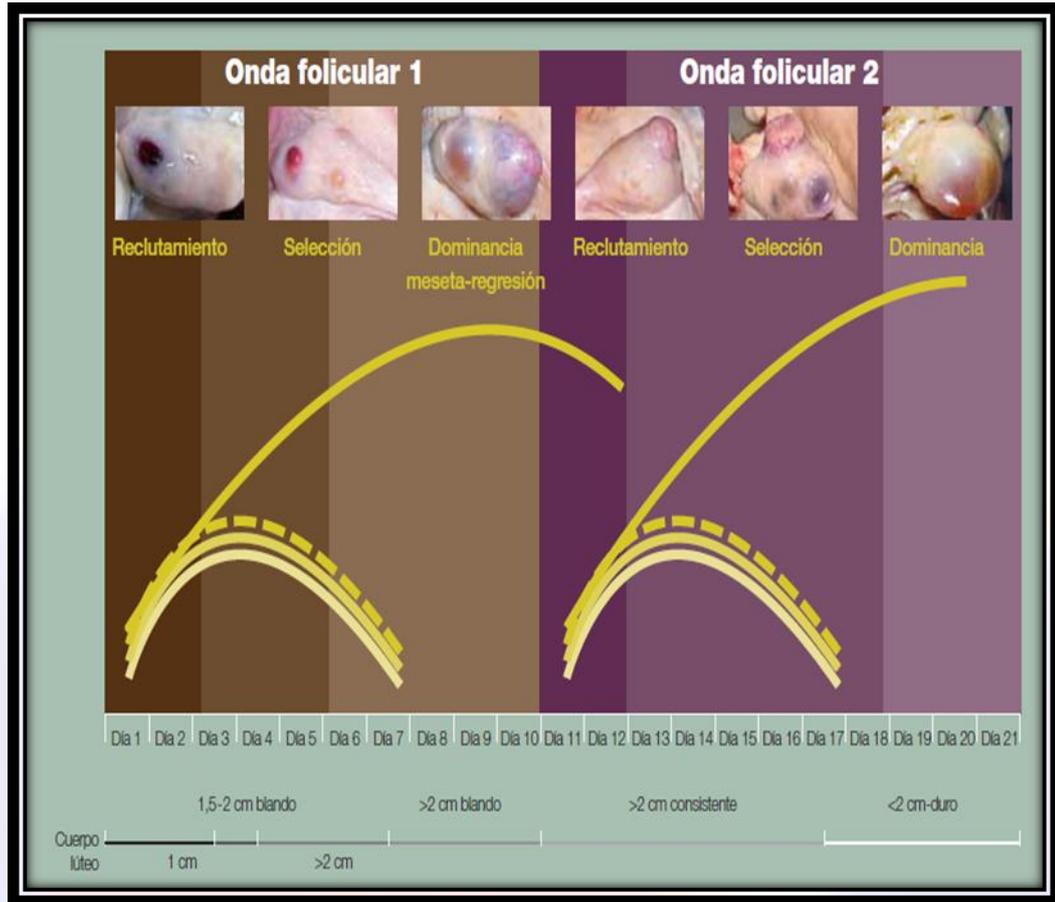


FIGURA 19. CAMBIOS A NIVEL DE OVARIO

FUENTE: Tomado de "El Ciclo Estral de la Vaca: Diagnostico Fotográfico" por Servet, 2009

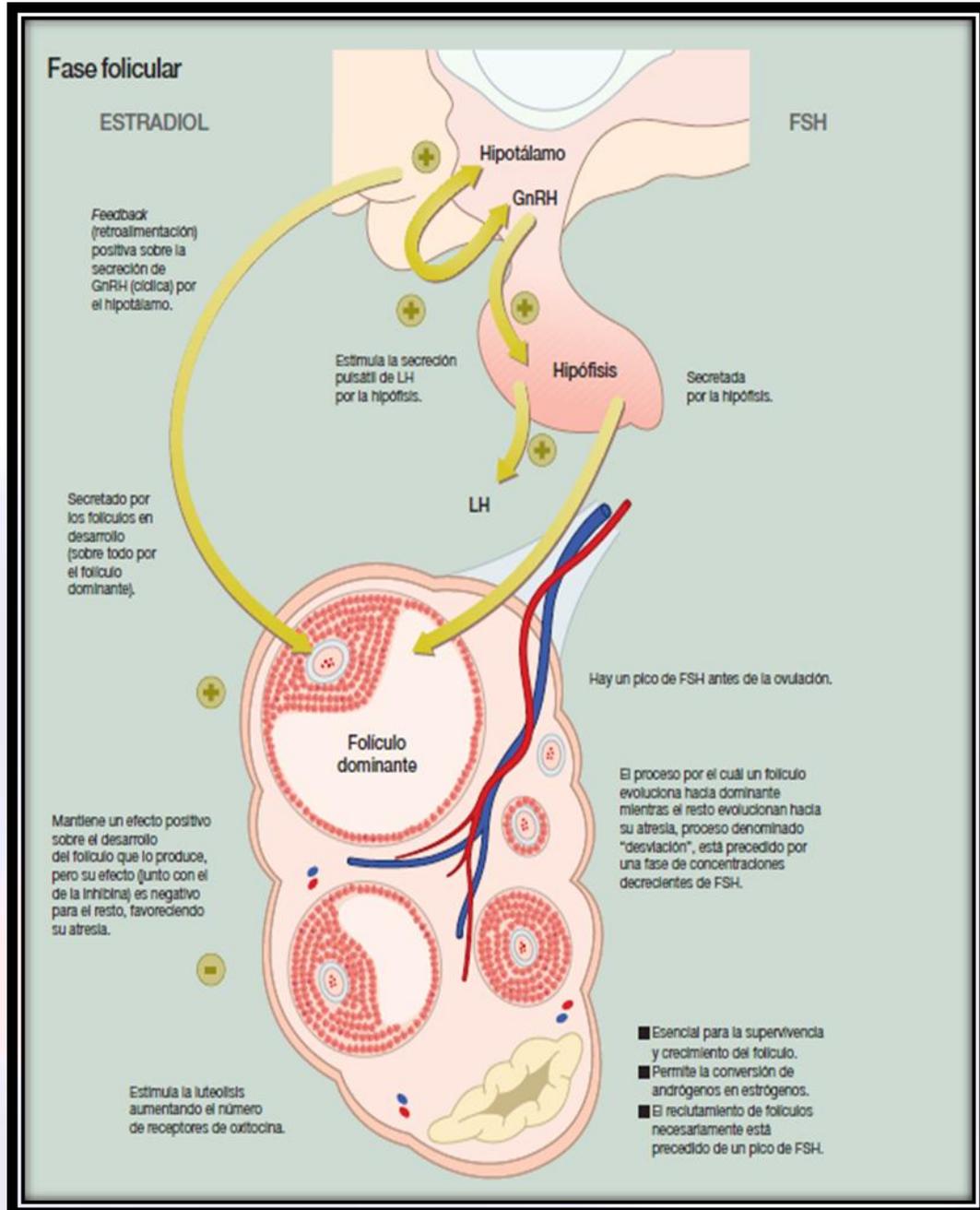


FIGURA 20. EJE HIPOTALAMO - HIPOFISIS

FUENTE: Tomado de "El Ciclo Estral de la Vaca: Diagnostico Fotográfico" por Servet; 2009



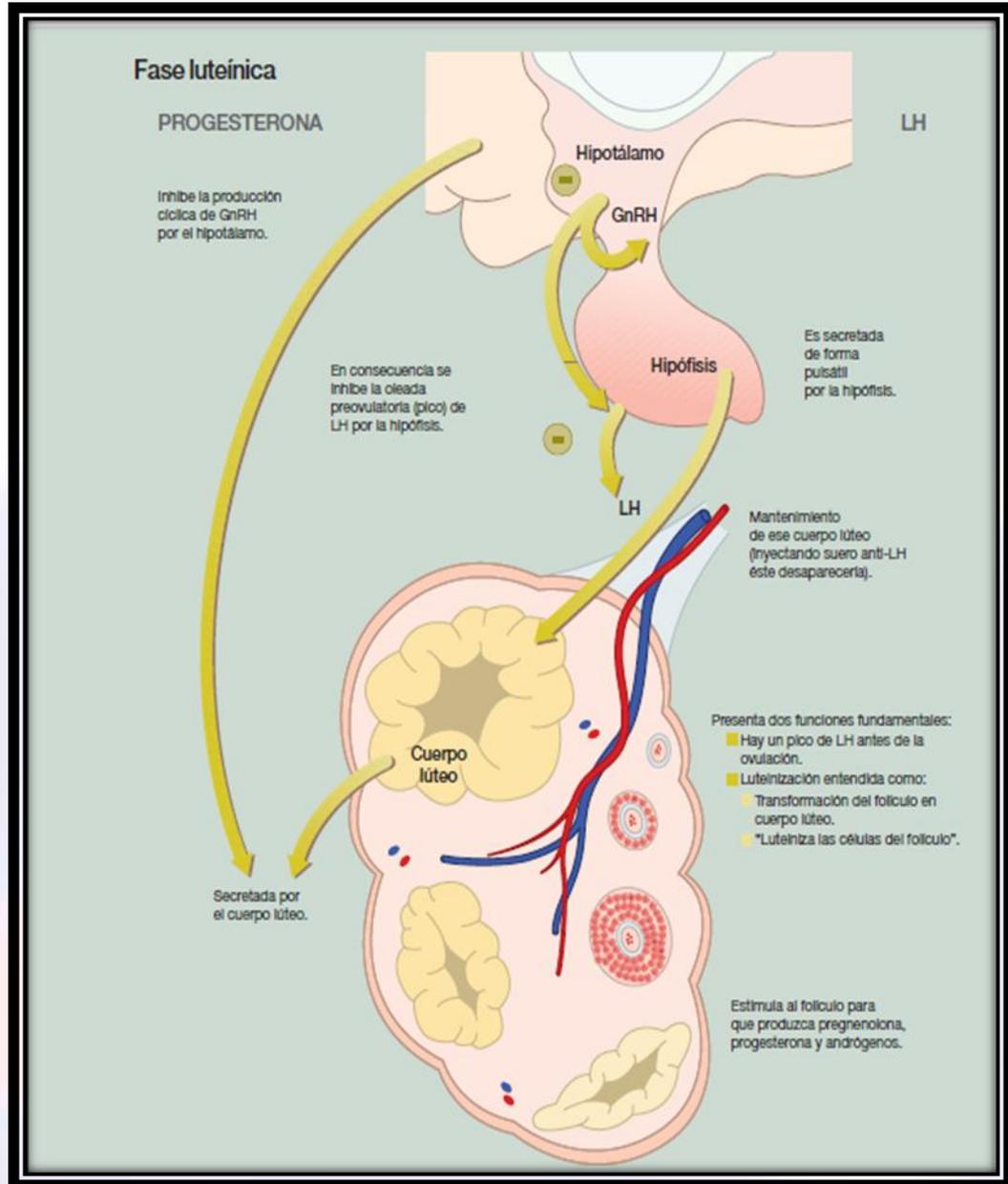


FIGURA 21. EJE HIPOTALAMO - HIPOFISIS

FUENTE: Tomado de "El Ciclo Estral de la Vaca: Diagnostico Fotográfico" por Servet; 2009

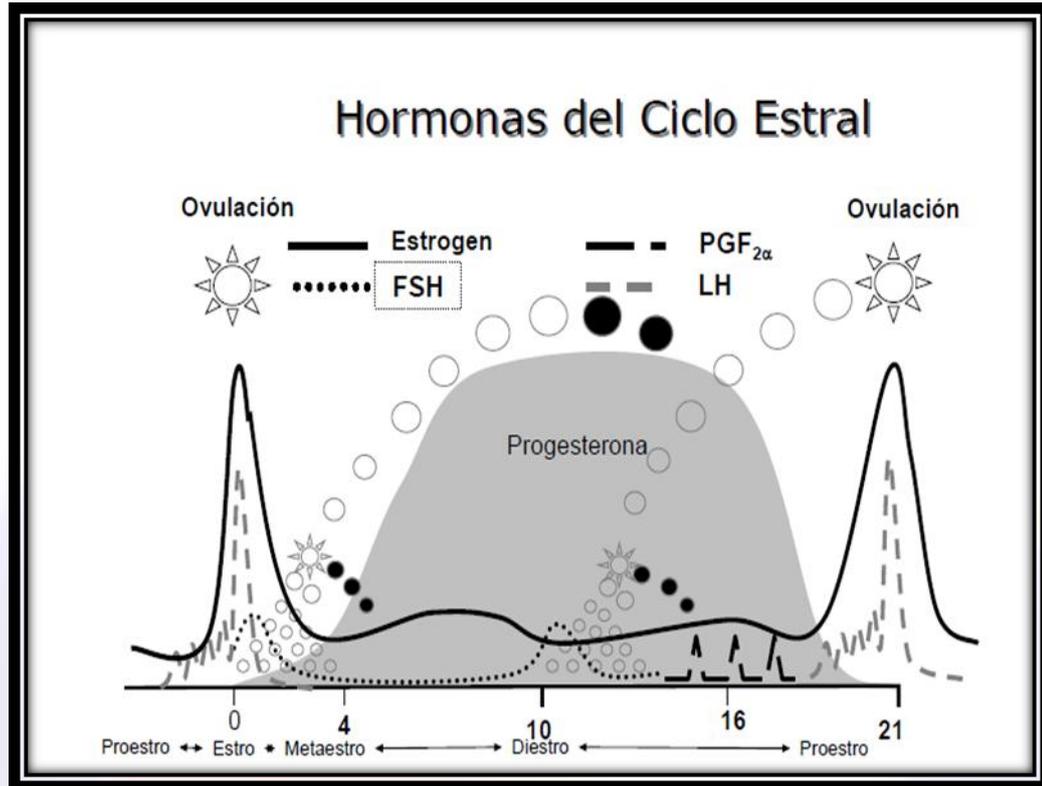


FIGURA 22. ESQUEMA DE LAS HORMONAS DEL CICLO ESTRAL

FUENTE: Tomado de “El Ciclo Estral”, por Christian A Rippe, 2009, Dairy Cattle Reproduction Conference.

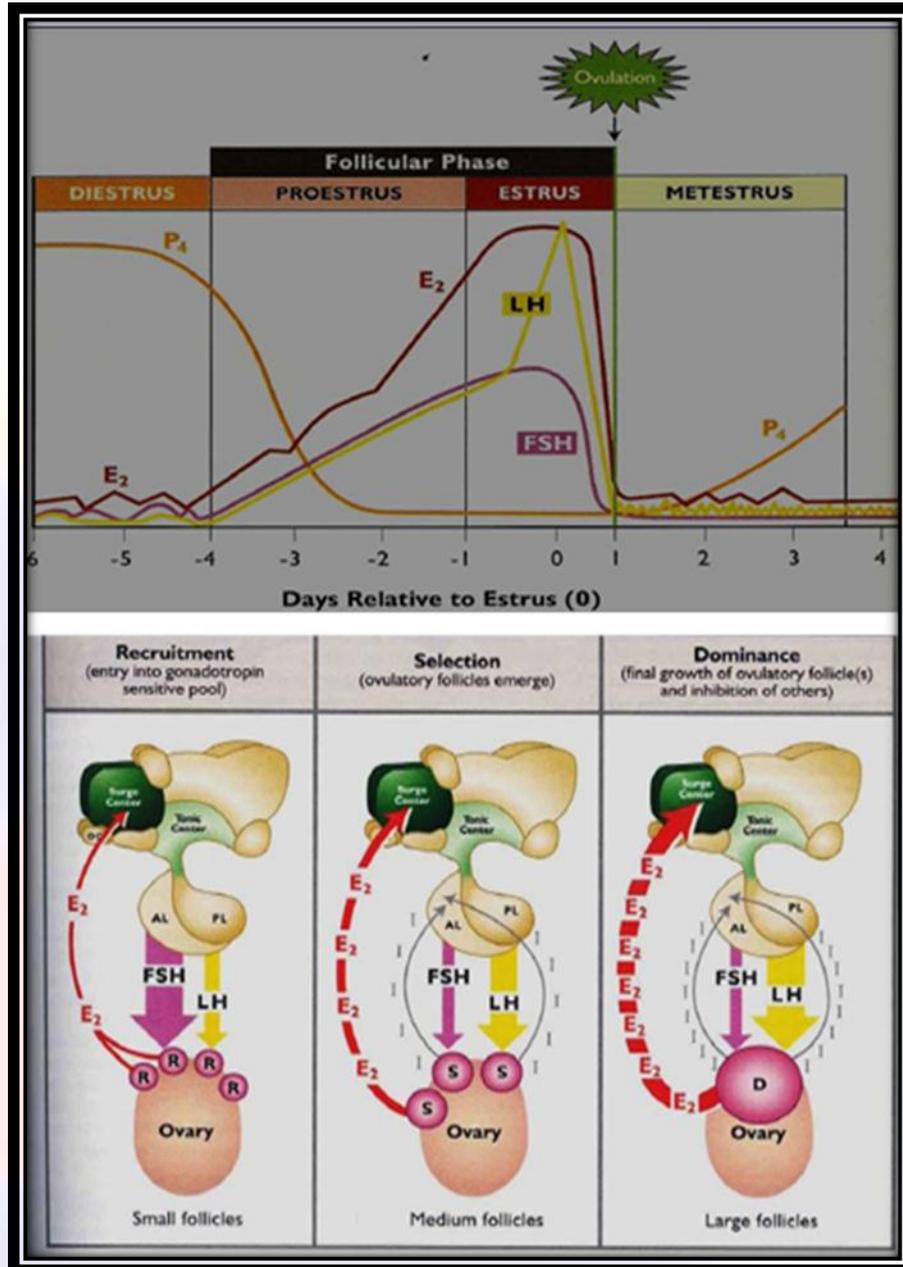


FIGURA 23. PROCESOS DE SELECCIÓN, RECLUTAMIENTO Y DOMINANCIA

FUENTE: Tomado de “El Ciclo Estral y Pubertad” por Fernández Daniel; 2009

