

## **Endocrinología Reproductiva: Prostaglandina F<sub>2α</sub> en vacas. Revisión bibliográfica (Reproductive Endocrinology: F<sub>2α</sub> Prostaglandin in cows. A Review)**

**J. Echeverría.** Doctora en Cs. Veterinarias. JTP. Cátedra Clínicas Médica y Quirúrgica de Grandes Animales. Facultad de Cs. Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. Calle 60 y 118 cc 296 (1900) La Plata. Argentina. E-mail: [jorgelina@fcv.unlp.edu.ar](mailto:jorgelina@fcv.unlp.edu.ar)

Ver currículum: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/curriculum/jjorgelina.htm>

### **Resumen**

La regulación de la actividad sexual está representada en el organismo por el sistema hipotálamo-hipófisis-ovárico. El hipotálamo y la hipófisis anterior en conjunto con los órganos reproductivos aseguran el ritmo de reproducción (Hafez, 1987; Cunningham, 1997; Echeverría, 2004a; 2004b; 2005a; 2005b).

El advenimiento comercial de muchas hormonas ha abierto un campo a la manipulación del ciclo estral para la transferencia de embriones y la sincronización de celos, pero es fundamental hacer hincapié en que las hormonas no corrigen la infertilidad causada por deficiencias alimentarias, de manejo o por enfermedades sistémicas; el funcionamiento normal del sistema reproductivo depende del estado nutricional, manejo así como propias estructuras.

Los **prostanoides** son metabolitos obtenidos del ácido araquidónico a través de la vía metabólica conocida como ciclooxigenasa. Entre ellos puede mencionarse a la PGF<sub>2α</sub>, sustancia con actividad marcada sobre el control del

ciclo estral. Estructuralmente es un ácido graso insaturado compuesto por 20 átomos de carbono. Contiene un anillo ciclopentano y dos cadenas laterales. Su mecanismo de acción se halla estrechamente relacionado con receptores específicos de membrana que activan una proteína G específica desencadenando la cascada de AMPc y la correspondiente liberación de Ca por medio del fosfatidil inositol (Willis & Smith, 1994; Gether & Kobilka, 1998; Narumiya et al, 1999).

La F<sub>2α</sub> es responsable de inducir la luteolisis hacia el final del diestro o gestación. Cuando son administradas en la segunda mitad de la gestación, promueven la regresión luteal con lo cual producen un descenso de la progesterona plasmática e impulsan las contracciones del miometrio conjuntamente con la oxitocina provocando de esta manera el aborto o la reabsorción de los fetos (Vane & Botting, 1994; Sharif et al, 1998; Narumiya et al, 1999; Niswender et al, 1988; de la Sota y col, 2002).

**Palabras clave:** Hormonas, reproducción, prostanoides, PGF<sub>2α</sub>.

## Summary

Regulation of sexual activity in mammals is carried out by the hypothalamic-pituitary-ovarian system. The hypothalamus and anterior pituitary gland together with the reproductive organs assure a normal reproductive function (Hafez, 1987; Cunningham, 1997; Echeverría, 2004b; 2004b; 2005a; 2005b).

The introduction of hormones into the market has opened a new field on oestrus cycle manipulation for embryo transfer and synchronisation. Although it is important to highlight that hormones do not correct infertility caused by food deficiencies, erroneous husbandry or systemic diseases. It is important to bear in mind that a proper functioning of the reproductive system depends on nutritional status, husbandry as well as a proper functioning of the reproductive and related organs.

Prostanoids are products of the metabolism of the araquidonic acid by the cyclooxygenase pathway. Between all of them it can be mentioned  $PGF_{2\alpha}$ ,

with marked activity on oestral cycle. Structurally is an unsaturated fatty acid composed by 20 carbon atoms? It has a cyclopentane ring and two side chains. Its mechanism of action is closely related to specific membrane receptors activating a specific G-protein coupled to AMPc cascade and Ca liberation by fosfatidil inositol pathway (Willis & Smith, 1994; Gether & Kobilka, 1998; Narumiya et al, 1999).

$PG F_{2\alpha}$  is responsible of inducing luteolysis at the end of diestro or pregnancy. When it is administered on the second half of pregnancy, it promotes luteal regression, with plasmatic progesterone falldown and promotes miometrial contractions with oxytocin generating abortion or foetal reabsorption (Vane & Botting, 1994; Sharif et al, 1998; Narumiya et al, 1999; Niswender et al, 1988; de la Sota y col, 2002).

**Key word:** Hormones, reproduction, prostanoids,  $PGF_{2\alpha}$

## INTRODUCCIÓN

### Química:

El cerebro regula la secreción de las glándulas endócrinas a través de las hormonas, sustancias químicas producidas por tejidos específicos, que se vierten directamente en el torrente circulatorio en respuesta a determinados estímulos provocando una respuesta funcional específica, la cual puede manifestarse tanto en forma inmediata como mediata. Como resultado de dicho proceso de transferencia, la célula receptora de dicho estímulo, modifica su comportamiento a través de cambios en sus esquemas metabólicos. Los tipos de acciones promovidas por las hormonas pueden ser modificaciones en la permeabilidad de las membranas o en los mecanismos de transporte; modificación de la síntesis proteica y/o modificación de la actividad enzimática celular (Calandra & de Nicola, 1985; Echeverría, 2004a; 2004b; 2005a; 2005b).

De acuerdo con su estructura química pueden agruparse en esteroides, aminas y aminoácidos, proteínas, derivados de ácidos grasos y péptidos (Willis & Smith, 1994;

Dannies, 1999; Echeverría, 2004a; 2004b; 2005a; 2005b). En cambio, si se tiene en cuenta el criterio funcional, se las considera neurosecretoras, tróficas, glandulares, tisulares o sustancias mediadoras.

Según la velocidad de acción y duración de la respuesta éstas pueden clasificarse como de respuesta rápida y corta duración o de respuesta lenta y persistente (Blanco, 1990; Calandra & de Nicola, 1985).

Por último, podemos considerar otra clasificación de acuerdo con la naturaleza de la respuesta metabólica que producen y en tal caso consideramos aquellas de carácter catabólico y las anabólicas cuyos efectos implicarían un ascenso o descenso de los niveles de AMP cíclico intracelular (Calandra & de Nicola, 1985).

Las hormonas en general, son eliminadas de la circulación por mecanismos variados: las proteínas y polipéptidos son catabolizados a sus aminoácidos constitutivos principales en hígado, riñón y diferentes órganos efectores; los esteroides son inactivados en hígado, riñón u otros tejidos, o por su naturaleza, pueden ser secuestrados en tejido adiposo; la prostaglandinas son rápidamente inactivadas por los órganos efectores o removidas de la circulación por pulmón e hígado (Echeverría, 2004a; 2004b; 2005a; 2005b).

En general, la secreción es un proceso que no mantiene una velocidad uniforme y sostenida y puede ser generada tanto en respuesta a un estímulo interno como a uno del medio, o pueden estar sujetas a variaciones cíclicas como las hormonas gonadotróficas, ováricas o las esteroides en general (Blanco, 1990; Echeverría, 2004a; 2004b; 2005a; 2005b).

Tanto las hormonas como los neuropéptidos necesitan ser secretados desde las células donde son sintetizadas para ejercer sus acciones biológicas, aunque también pueden presentar una actividad parácrina y autócrina. Ambos pueden sufrir modificaciones post-translacionales, las cuales ocurren en determinados compartimientos subcelulares y son llevadas a cabo en una estricta sucesión de eventos intracelulares, que dan origen a productos biológicamente activos. La biosíntesis tanto de prohormonas como de proneuropéptidos es mediada por enzimas endoproteolíticas y siendo modificadas enzimáticamente a lo largo del proceso de síntesis (Perone & Castro, 1997; Echeverría, 2004a; 2004b; 2005a; 2005b).

Los controles por retroalimentación están dados por el sistema de retroalimentación negativa, en el cual el aumento de la concentración de las hormonas da lugar a una menor producción de las mismas, usualmente a través de una interacción con el hipotálamo o con la hipófisis (Cunningham, 1997; Echeverría, 2004a; 2004b; 2005a; 2005b).

Una de las características más sobresalientes de las hormonas, es su especificidad. Esto se debe a la presencia de receptores para las mismas. La regulación hormonal de la actividad celular muestra propiedades muy singulares: especificidad, potencia, selectividad y rapidez. Las propiedades que pueden determinar la capacidad de una hormona para interactuar con un receptor son varias: tamaño, composición química, cargas eléctricas, presencia de grupos funcionales críticos, cambios conformacionales, etc (Blanco, 1990; Calandra & de Nicola, 1985; Echeverría, 2004a; 2004b; 2005a; 2005b).

Estos receptores pueden ubicarse intracelularmente como es el caso de los receptores para las hormonas esteroides y tiroideas o estar situados en la membrana y generar respuestas tipo cascada como sería el caso de la adrenalina y Gn-RH entre otras (Blanco, 1990; Rang & Dale, 1992; Gether & Kobilka 1998; Echeverría, 2004a; 2004b; 2005a; 2005b).

Una de las características más comunes de los receptores hormonales es su escaso número por célula, el cual puede experimentar variaciones significativas, según sea el estado metabólico de la célula o su estimulación hormonal previa (Echeverría, 2004a; 2004b; 2005a; 2005b).

### **Fisiología:**

La reproducción es una secuencia de eventos que comienza con el desarrollo del sistema reproductivo en el embrión. Luego de su nacimiento, se produce un estado de aparente quietud o latencia hasta la pubertad, donde el animal debe alcanzar el tamaño y peso adecuados para enfrentar un estado de futura madurez sexual (Hsueh et al, 1994; Echeverría, 2004a; 2004b; 2005a; 2005b).

Según Hafez (1987), las hormonas que intervienen en la reproducción se dividen en:

- A) **Primarias:** forman parte directa de varios aspectos de la reproducción como la espermatogénesis, ovulación, comportamiento sexual y materno, fecundación, implantación y mantenimiento de la gestación, parto y lactancia
- B) **Metabólicas:** comprende aquellas hormonas necesarias para el bienestar general y estado metabólico adecuado del animal, que permitirán de este modo, que ocurra la reproducción

La regulación de la actividad sexual está representada en el organismo por el sistema hipotálamo-hipófisis-ovárico. El hipotálamo y la hipófisis anterior en conjunto con los órganos reproductivos aseguran el ritmo de reproducción interrelacionado hipotálamo, hipófisis, ovario y hormonas LH, FSH y esteroides ováricos, para conformar la esencia de la maduración folicular, ovulación, implantación y mantenimiento de la gestación. Todo esto está claramente influenciado por factores hereditarios, nutricionales y ambientales que pueden modificar el ciclo en cualquier animal (Ascoli & Segaloff, 1996; Cunningham, 1997; Echeverría, 2004a; 2004b; 2005a; 2005b).

Por su naturaleza, el estudio de la reproducción y su estacionalidad requiere un entendimiento muy claro y profundo de los principios neuroendócrinos tanto desde el punto de vista evolutivo como ecológico y metabólico. El conocimiento de esos procesos e interacciones representa un punto focal sobre el cual el hombre puede influir y de esa manera controlar diferentes aspectos reproductivos (Ascoli & Segaloff, 1996; de la Sota et al, 2002; Echeverría, 2004a; 2004b; 2005a; 2005b).

Durante la pubertad se adquieren la capacidad de producción de gametas fértiles y el comportamiento reproductivo. Este es el momento en el cual los animales liberan por primera vez sus células germinales maduras, es decir, es el comienzo de la vida reproductiva (Echeverría, 2004a; 2004b; 2005a; 2005b).

La pubertad representa el tiempo de transición entre el estado de inmadurez y la madurez sexual, donde se resaltan varios caracteres como las conductas de territorialidad, apareamiento y cuidado de las crías entre otras. Es menester que para que esto ocurra el animal haya adquirido una estatura y pesos determinados, por lo que, la raza tiene un efecto significativo sobre el momento de aparición del primer estro, tanto como el ambiente, fotoperíodo y estado nutricional (Echeverría, 2003; 2005a).

En principio, la adenohipófisis libera hormonas gonadotrópicas que viajarán hacia las gónadas generando una liberación primaria de esteroides gonadales, cuando estos alcanzan niveles elevados, se genera un estado de retroalimentación negativa que bloquea momentáneamente la liberación de estas gonadotropinas y cuando estos niveles decaen nuevamente, este sistema es activado. También intervienen en el control cíclico, los factores liberadores de hormonas (Ascoli & Segaloff, 1996; Echeverría, 2003; 2004a) En el feto bovino, las ovogonias desarrollan en el ovario durante la embriogénesis temprana y proliferan entre los 50 y 130 días de la gestación. A este proceso le sigue uno degenerativo donde el 60% de los ovocitos son eliminados. A los 80 días de la gestación, se inicia la meiosis de las ovogonias para detenerse en su etapa diploteno. Una vez alcanzada la pubertad, se reinicia la actividad folicular, surge entonces la diferenciación entre la granulosa y la lámina basal y entre las células de la teca interna y la lámina basal. Paso seguido comienza la foliculogénesis, etapa caracterizada por el crecimiento y diferenciación de los folículos primarios y secundarios, seguido de la etapa de formación de una cavidad con líquido (folículo maduro de 0.1-20 mm) influenciado por gonadotrofinas y FSH principalmente (Hafez, 1987; Hsueh et al, 1994; Fernandez Tubino, 2003; Echeverría, 2004a; 2004b; 2005b).

La edad del primer estro en vaquillonas varía considerablemente, pero la edad promedio en vaquillonas con estado nutricional bueno, fluctúa entre 10 y 12 meses para razas lecheras y 14 y 15 meses para razas de carne. En esta especie, el ciclo dura en promedio 21 días (Hafez, 1987; Echeverría, 2004b; 2005b).

Cada ciclo puede estar clásicamente dividido en una fase luteal y en una fase folicular. La fase luteal está caracterizada por ausencia de manifestaciones típicas de comportamiento sexual, presencia de cuerpo lúteo activo y altos tenores de progesterona plasmática circulantes. La fase folicular comienza con el proestro, en este momento ocurre un aumento del estrógeno del folículo preovulatorio que induce un período de receptividad o estro esta fase es finalizada cerca de la ovulación 35 a 45 hs después (Echeverría, 2004b; 2005b). La fase luteal abarca el diestro y finaliza cerca de la fase de luteólisis, seguido por el proestro. Hacia el final de la fase luteal, se produce una disminución de la acción de progesterona debido a una "down regulation" de sus receptores a nivel hipotalámico y endometrial, lo cual indicaría el comienzo de la elevación de estrógenos nuevamente, producto de una liberación de Gn-RH (Mc Craken et al., 1999; Niswender et al., 2000).

En los bovinos, la ovulación se presenta al azar con respecto al ovario que contiene el cuerpo luteo previo. El desarrollo folicular se produce en ondas. Las ondas foliculares son el desarrollo armónico y simultáneo de varios folículos antrales funcionando a través de estadios integrados de reclutación, selección y dominancia folicular (Hafez, 1987; Fortune et al, 1991; Fernandez Tubino, 2003; Echeverría, 2004b; 2005b). Durante el ciclo folicular, se presentan generalmente dos (y a veces hasta tres) curvas de actividad

folicular; la primera al inicio y la segunda a mitad del ciclo. De la primera surge un folículo dominante (menor a 5 mm de diámetro) que aumenta su tamaño (por encima de los 10 mm de diámetro) entre los días 5 y 11 para luego experimentar atresia (Fortune et al., 1991). En la segunda fase, surgen varios folículos productores de estrógenos y de ellos, uno es el dominante y el que controla el destino de los demás, al haber adquirido el tamaño adecuado, cumple la última fase de crecimiento y se constituye en un folículo de Graaf (maduro), listo para ovular. Se expande ligeramente sobre la superficie del ovario para luego ser liberado. Una vez que esto sucede, la cavidad se retrae y comienza a llenarse gradualmente de células que conformarán el cuerpo lúteo. Este cuerpo lúteo alcanza su madurez a los 7 días y se mantiene activo por 8 a 9 días (total: 16 a 17 días), para luego involucionar quedando como pequeñas cicatrices conocidas como cuerpo albicans (O'Shea et al, 1978; Hafez, 1987; Echeverría, 2004b; 2005b).

Los folículos de Graaf comienzan a segregar 17- $\beta$  estradiol, el cual comienza a aumentar para inducir el comportamiento estral. Este pico coincide con los valores decrecientes de progesterona. Esto es lo que desencadena el pico de LH. Luego de este pico, si hay folículos maduros, se produce la ovulación. La ovulación ocurre entre 10 y 11 hs después de finalizado el estro (o 30 hs después de comenzado el estro), salvo en la primera ovulación post parto que se produce sin signos aparentes de celo (Hafez, 1987).

La liberación de estrógenos dilatan el cuello, favorecen la contractilidad de la musculatura uterina y generan cambios en la viscosidad del moco cervical, base para la detección del estro. Este moco es menos denso durante el estro y pende generalmente de la vulva. En contraposición, la LH aumenta la síntesis de progesterona a partir del cuerpo lúteo preparando al útero para la implantación del óvulo disminuyendo el tono miometrial, aumentando la viscosidad del mucus y cerrando el canal cervical (Peters et al, 1994). El ovario es el principal productor de progesterona en el mantenimiento de la gestación. Una vez finalizada la gestación o terminada la actividad del cuerpo lúteo, la liberación de PGF $2\alpha$  desde el miometrio, induce la regresión del cuerpo lúteo y la liberación de oxitocina (Hafez, 1987; Silva et al, 1991; Silva & Raw, 1993; Mann & Lamming, 1995; Mc Craken et al, 1995).

En caso de producirse una gestación (276-295 días), una vez que esta llega a su término, es el cortisol fetal el que da comienzo al parto, posiblemente mediante la estimulación del eje hipotalámico y la conversión de progesterona en estrógenos conjuntamente con el aumento de oxitocina y PGF $2\alpha$  que se sintetiza como consecuencia de un aumento en la concentración de estrógenos (Hafez, 1987; Silva et al, 1991; Fuchs et al, 1992; 1995; 1999; Ivell et al, 1995). Luego de este acontecimiento se lleva a cabo la involución uterina, período conocido como puerperio. Paralelamente se produce un aumento marcado de prolactina para comenzar con la lactancia. En el ganado de carne en lactancia, el intervalo desde el parto hasta la presentación del primer estro, oscila entre los 60 y 100 días, aunque esto puede modificarse implementando destetes tempranos, amamantamientos limitados o terapias hormonales.

Pasados aproximadamente 5 días del parto, se restablecen los ciclos reproductivos. Aumenta la liberación de Gn-RH que da lugar a un aumento marcado de FSH seguido de la liberación pulsátil de LH que genera la activación folicular y secreción de 17- $\beta$  estradiol. Al mismo tiempo, este estradiol facilita la capacidad de respuesta de la hipófisis a la Gn-RH. (Hafez, 1987; Ascoli & Segaloff, 1996; Cunningham, 1997).

## FARMACOLOGIA: PROSTANOIDES

Los **prostanoides** son metabolitos obtenidos del ácido araquidónico a través de la vía metabólica conocida como ciclooxigenasa; entre ellos pueden mencionarse tromboxanos y prostaglandinas (Calandra & de Nicola, 1985; Adams, 1988; 2001; Hafez, 1987; Willis & Smith, 1994; Narumiya et al, 1999) y a su vez, dentro de este último grupo, se considera a la  $PGF_{2\alpha}$  como sustancia con actividad marcada sobre el control del ciclo estral.

Estructuralmente, la  **$PGF_{2\alpha}$** , es un ácido graso insaturado compuesto por 20 átomos de carbono. Contiene un anillo ciclopentano y dos cadenas laterales; al igual que todas las de la serie F, presenta un grupo oxhidrilo en la posición 9 (Calandra & de Nicola, 1985; Mc Donald, 1988).

Su mecanismo de acción se halla estrechamente relacionado con receptores específicos de membrana que activan una proteína G específica desencadenando la cascada de AMPc y la correspondiente liberación de Ca por medio del fosfatidil inositol (Phillippe et al, 1997; Gether & Kobilka, 1998; Narumiya et al, 1999; Falkenstein, 2000; Botana y col, 2002). Al mismo tiempo se hace referencia a la presencia de diferentes receptores para cada prostanoides, indicando la existencia de receptores específicos para Tx, PGI, PGE, PGF y PGD (Coleman et al, 1990; Sharif et al, 1998). Estos se hallan distribuidos en varios tejidos, por ejemplo en el caso de PGD y PGE podemos encontrarlos en el centro termorregulador, estómago, pulmón, riñón y útero (Illarata, et al, 1994; Vane & Botting, 1994; Watabe et al, 1993), mientras que los correspondientes a PGD pueden hallarse en SNC relacionados con los mecanismos inductores del sueño (Vane & Botting, 1994). Como sugieren estudios llevados a cabo por Powel et al (1974), Rao (1973) y Hasumoto et al (1997), el órgano de expresión de receptores para PGF más abundante es el cuerpo lúteo. Es importante resaltar que la cantidad de receptores presentes varía con el momento del ciclo.

Como puede observarse entonces, los prostanoides llevan a cabo numerosas actividades en diferentes tejidos y células del organismo, las más típicas son relajación y contracción de diferentes músculos lisos, modulan la actividad neuronal al inhibir o estimular la liberación de neurotransmisores, sensibilizan fibras sensitivas a estímulos dolorosos o inducen acciones centrales como la generación de fiebre o inducción al sueño (Vane & Botting, 1994; Sharif et al, 1998). Al mismo tiempo regulan la secreción y motilidad gastrointestinal, el transporte iónico en el riñón y la actividad de las plaquetas en sangre así como la homeostasis (Hafez, 1987; Willis & Smith, 1994; Sharif et al, 1998). También están envueltas en los procesos de apoptosis (Hseuh et al, 1994), diferenciación celular y oncogénesis (Narumiya et al, 1999).

Tanto la  $PGE_2$  como la  $PGF_{2\alpha}$  se hallan implicadas en varios aspectos reproductivos como la regulación de la secreción de gonadotropinas (Adams, 1988; 2001). Ojeda y Campbell (1982) mencionan a la  $PGE_2$  como responsable de la secreción del factor liberador de LH desde el hipotálamo. En el ovario, la concentración de PG dentro de los folículos, aumenta a medida que éstos maduran (Narumiya et al, 1999). Particularmente, la  $PGF_{2\alpha}$  genera contracciones en la musculatura lisa uterina al mismo tiempo que provoca la apertura del cuello (Vane & Botting, 1994; Phillippe et al, 1997; Niswender et al, 2000). Es la encargada de regular la duración del cuerpo lúteo, ya que se considera que induce

la luteólisis del mismo (Mc Donald, 1988; Vane & Botting, 1994; Sharif et al, 1998; Narumiya et al, 1999; Niswender et al, 1988; Adams, 2001; de la Sota y col, 2002).

El cuerpo luteo es formado por los folículos de Graaf luego de la ovulación, se halla compuesto por pequeñas y grandes células luteales que secretan varias hormonas durante la mitad del ciclo, luego involuciona y comienza el período de preparación para el parto o inicio de un nuevo ciclo (Hafez, 1987; Cunningham, 1997; Sharif et al, 1998; Niswender et al, 2000).

Es importante resaltar que si bien las prostaglandinas no son desencadenantes del parto, si son determinantes en las reacciones necesarias para que éste se produzca (Perez & Perez y Perez, 2002).

En ningún caso las prostaglandinas deben ser manipuladas por mujeres gestantes o que crean estar gestando, ya que pueden producir amenazas de aborto o directamente abortos.

Todas las PG se administran por vía SC o IM, 2 ó 3 veces al día durante 4-5 días o más (Mc Donald, 1988). La vida media de las PG es de sólo unos segundos (Calandra & de Nicola, 1985) y se encuentra en circulación unos pocos minutos después de la inyección IM, o tal vez un poco más si es administrada por vía SC. Según lo mencionan Calandra & de Nicola (1985), en mujeres el 80 al 95% de la dosis es rápidamente eliminada por orina sufriendo tres procesos previos de degradación:

- 1) Deshidrogenación del C15 (ruta más importante para reducir su actividad), seguida de una reducción del enlace doble  $\Delta$ -13
- 2)  $\beta$ -oxidación de la cadena lateral carboxílica
- 3)  $\omega$ -oxidación

La  $PGF_{2\alpha}$  natural o sus análogos sintéticos (tiaprost, cloprostenol y fenprostaleno) son responsables de inducir la luteolisis hacia el final del diestro o gestación (Mc Donald, 1988; Adams, 2001; de la Sota y col, 2002; Luckas & Bricker, 2002). Estas sustancias tienen la capacidad de regular la vida del cuerpo lúteo (Mc Cracken et al, 1995; 1999; Graves, 1996; Niswender et al, 2000). Cuando son administradas en la segunda mitad de la gestación, promueven la regresión luteal con lo cual producen un descenso de la progesterona plasmática e impulsan las contracciones del miometrio conjuntamente con la oxitocina provocando de esta manera el aborto o la reabsorción de los fetos (Mc Donald, 1988).

La  $PGF_{2\alpha}$  se comercializa como sal de trometamina (Dinoprost) , la cual se emplea ampliamente en medicina veterinaria bovina.

El cloprostenol es un análogo sintético de la  $PGF_{2\alpha}$ , tiene isomería óptica D y L y de estos compuestos, el isómero D es 3 a 4 veces más potente que el L porque tiene mayor afinidad por el receptor. Provoca una rápida regresión del cuerpo lúteo al mismo tiempo que provoca estimulación de la musculatura uterina y relajación del cérvix. En vacas entre los días 10 y 150 de gestación puede provocar el aborto dos a tres días post administración. Se indica (500  $\mu$ g IM) para el tratamiento de quistes luteales, piómetra o endometritis crónica y expulsión de fetos momificados (Mc Donald, 1988; Plumb, 1999;



de la Sota y col, 2002). Puede ser empleada en casos de retención de placenta conjuntamente con oxitocina y colagenasa (de la Sota y col, 2002; Echeverría, 2005b) El aborto terapéutico está indicado en bovinos tanto en gestaciones normales como anormales; en el primer caso se refiere a cuando una hembra de escasa talla ha sido servida accidentalmente por un macho de gran tamaño (generalmente preñez por robo) o en el segundo caso cuando hay maseración fetal o diferentes patologías en la gestación (Mc Donald, 1988; Adams, 2001; de la Sota y col, 2002).

## CONCLUSIONES

La oferta terapéutica para tratar diferentes aspectos del ciclo estral, es vasta y si se emplean estas sustancias en un modo racional, la prevalencia de efectos secundarios será mínima por lo que todas aquellas consecuencias negativas se habrán reducido a su mínima expresión.

La clave de esto está en elegir la droga adecuada, en su dosis correspondiente, respetando el tipo de tratamiento y el momento del ciclo en el cual se deberán aplicar.

Con respecto a los bovinos, no es recomendable bajo ningún aspecto mantener en el campo ninguna hembra con dificultades reproductivas, en general se recomienda su engorde y venta más próxima. Asimismo puede decirse que tanto la ovariectomía como la ovariectomía son prácticas poco recomendables ya que en la mayoría de los casos la diferencia en ganancia de peso, es despreciable con el de aquellas hembras no castradas.

**AGRADECIMIENTOS:** A la Dra. María Fabiana Landoni por sus invaluable aportes y sugerencias.

## BIBLIOGRAFIA

1. ADAMS,HR (1988) "Prostaglandinas" Sección 6. Cap. 23 pp 453-462 En: BOOTH, NH & MC DONALD, LE "Farmacología y terapéutica veterinaria" Vol 1 5º Edición Editorial Acribia S. A
2. ADAMS,HR (2001) "Prostaglandins, related factors, and cytokines" Section 4. Chap 21<sup>st</sup> pp 420-432 En: ADAMS,HR "Veterinary pharmacology and therapeutics" 8<sup>th</sup> Edition. Iowa State University Press/AMES
3. ASCOLI,M & SEGALOFF,DL (1996)" Hormonas adenohipofisarias y sus factores liberadores hipotalámicos" Sección XIII. Cap.55 pp 1447-1467 En: GOODMAN & GILMAN (1996) "Las bases farmacológicas de la terapéutica" Volumen 1. 9ª Edición Editorial Panamericana
4. BLANCO,A (1990) "Química biológica" 5<sup>ta</sup> Edición Reimpresión. Editorial El Ateneo.
5. BOTANA LOPEZ,LM; LANDONI,MF; MARTIN-JIMENEZ,T (2002) "Farmacología y terapéutica veterinaria" Primera Edición. Ed. Mc Graw Hill. Interamericana
6. CUNNINGHAM,JG (1997) "Fisiología veterinaria" Segunda Edición. Edición Interamericana McGraw-Hill
7. CALANDRA,RS & DE NICOLA,AF (1985) "Endocrinología molecular" 2º edición. Editorial El Ateneo

8. COLEMAN,RA; KENNEDY,I; HUMPHREY,PPA; BUNCE,K; LUMLEY,P (1990) "Prostanoids and their receptors" In: Comprehensive Medicinal Chemistry. Membranes and receptors. Ed JC E..ett. Oxford, UK Pergamon, Vol 3 p 643-714
9. DANNIES,PS (1999) "Protein hormone storage in secretory granules: Mechanisms for concentration and storing" Endocrine Reviews 20 (1):3-21
10. DE LA SOTA,RL; SOTO,AT; GOBELLO,MC (2002) "Farmacología del estro y del parto" Cap. 32 pp 423-434 En: BOTANA LOPEZ,LM; LANDONI,MF; MARTIN-JIMENEZ,T " Farmacología y terapéutica veterinaria" Primera Edición. Ed. Mc Graw Hill. Interamericana
11. ECHEVERRÍA,J. (2004a) "Endocrinología Reproductiva: Oxitocina. Revisión bibliográfica" Boletín técnico elaborado para Laboratorio Chem Stolz S.R.L..
12. ECHEVERRÍA,J. (2004b) "Endocrinología Reproductiva: Hormona liberadora de gonadotropinas (Gn-RH). Revisión bibliográfica" Boletín técnico elaborado para Laboratorio Biogénesis S.A..
13. ECHEVERRÍA,J. (2005a) "Aspectos farmacológicos en el control del ciclo estral de la perra. Revisión bibliográfica" REDVET
14. ECHEVERRÍA,J. (2005b) "Endocrinología Reproductiva: Benzoato de estradiol. Revisión bibliográfica" Boletín técnico elaborado para Laboratorio Biogénesis S.A..
15. FERNANDEZ TUBINO, A (2003) "Ondas foliculares en bovinos. Su importancia en la sincronización de celos" Portal Veterinaria.com Publicado/actualizado 22 de Enero de 2003 ISSN 1667-507X
16. FORTUNE,JE; SIROIS,J; TURZILLO,AM; LAVOIR,M (1991) "Follicle selection in domestic ruminants" J. Repro. Fertil. 43: 187-198
17. FUCHS, AR; FIELDS, MJ; FRIEDMAN, S; SHEMESH, M IVELL,R (1995) "Oxytocin and the timing of parturition. Influence of oxytocin receptor gene expression, oxytocin secretion, and oxytocin-induced prostaglandin F<sub>2α</sub> and E<sub>2</sub> release" Adv. Exp. Med. Biol. 395:405-420
18. FUCHS, AR; HELMER, H; BEHRENS, O; LIU,HC; ANTONIAN, L; CHANG, SM; FIELDS, MJ (1992) "Oxytocin and bovine parturition: a steep rise in endometrial oxytocin receptors precedes onset of labor" Biol. Reprod 47: 937-944
19. FUCHS, AR; RUST, W; FIELDS, MJ (1999) "Accumulation of cyclooxygenase-2 gene transcripts in uterine tissues of pregnant and parturient cows: stimulation by oxytocin" Biol. Reprod. 60: 341-348
20. GETHER, U; KOBILKA, BK (1998) "G protein-coupled receptors. II. Mechanism of agonist activation" J. Biol. Chem. 273:17979-17982
21. GRAVES,CR (1996) "Fármacos que contraen o relajan el útero" Sección 7. Cap. 39 pp 1005-1015 En: GOODMAN & GILMAN (1996) "Las bases farmacológicas de la terapéutica" Volumen 1. 9ª Edición Editorial Panamericana
22. HAFEZ, ESE (1987) "Reproducción e inseminación artificial en animales" 5ª Edición. Editorial Interamericana Mc Graw-Hill
23. HASUMOTO,K; SUGIMOTO,Y; YAMASAKI,A; MORIMOTO,K; KAKIZUKA,A; NEGISHI,M; ICHIKAWA,A (1997) "Expression of mRNA encoding PGF<sub>2α</sub> receptor associates with luteal cell apoptosis in the ovary of the pseudopregnant mouse" J. Reprod. Fertil. 109: 45-51
24. HSUEH,AJW; BILLIG,H; TSAFRIRI,A (1994) "Ovarian follicle atresia: a hormonally controlled apoptotic process" Endocrine Reviews Vol 15 Nº 6 pp 707-724
25. ILLARATA,M; KAKIZUKA,A; AIZAWA,M; USHIKUBI,F; NARUMIYA,S (1994) "Molecular characterization of a mouse prostaglandin D receptor and functional expression of the cloned gene" Proc.Natl. Acad. Sci. USA 91: 11192-11196

26. IVELL, R; RUST, W; EINSPANIER, A; HARTUNG, S; FIELDS, M; FUCHS, AR (1995) "Oxytocin and oxytocin receptor gene expression in the reproductive tract of the pregnant cow: rescue of luteal oxytocin production at term" *Biol. Reprod.* 53: 553-560
27. LUCKAS M, BRICKER L. (2002) Prostaglandina intravenosa para la inducción del trabajo de parto (Revisión Cochrane). In: *La Cochrane Library Plus*, Número 2. Oxford: Update Software.
28. MANN, GE AND LAMMING, GE (1995) "The role of luteal oxytocin in episodic secretion of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  at luteolysis in the ewe (Abstract)". *Biol. Reprod.* 52, Suppl. 1:197
29. MC CRACKEN, JA; CUSTER, EE; LAMSA, JC (1999) "Luteolysis: a neuroendocrine-mediated event" *Physiol. Rev* 79: 263-323
30. MC CRAKEN JA, CURTER, EE; LAMSA, JC; ROBINSON, AG (1995) "The central oxytocin pulse generator: a pacemaker for luteolysis" *Adv. Exp. Med. Biol.* 395: 133-154
31. MC DONALD, LE(1988) "Hormonas que actúan sobre la reproducción" Sección 9 Cap. 35 En: BOOTH, NH & MC DONALD, LE "Farmacología y terapéutica veterinaria" Vol 1 5º Edición Editorial Acribia S. A
32. NARUMIYA,S; SUGIMOTO,Y AND USHIKUBI,F (1999) "Prostanoid receptors: Structures, properties, and functions" *Physiol. Rev.* Vol 79 Nº4 pp 1193-1226
33. NISWENDER, GD; JUENGEL, JL; SILVA, PJ; ROLLYSON, MK; McINTUSH, EW (2000) "Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum" *Physiol. Rev.* 80: (1):1-29
34. NISWENDER, GD & NETT, TM (1988) "Corpus luteum and its control" En: KNOBLL,E & NEIL,J. *The physiology of Reproduction* EdNew york Raven Press pp 489-525
35. OJEDA,SR & CAMPBELL,WB (1982) "An increase in hypothalamic capacity to synthesize prostaglandin  $E_2$  produces the first preovulatory surge of gonadotropins" *Endocrinology* 111: 1031-1037
36. O´SHEA,JD; HAY,MF; CRAN,DG (1978) "Ultrastructural changes in the theca interna during follicular atresia in sheep" *J. Reprod. Fertil* 54: 183-187
37. PEREZ,JF & PEREZ Y PEREZ,F (2002) "Tocoginecología. Nuevos planteamientos. Parte I" *Fac. Boletín Veterinario*
38. PERONE,MJ; CASTRO,MG (1997) "Prohormone and proneuropeptide synthesis and secretion" *Histol. Histopathol.* 12:1179-1188
39. PETERS, KE; BERGFELD, EG; CUPP, AS; KOJIMA, FN; MARISCAL, V; SANCHEZ, T; WEHRMAN, ME; GROTTJAN, HE; HAMERNIK, DL; KITTOCK, RJ; KINDER, JE (1994) "Luteinizing hormone has a role in development of fully functional corpora lutea (CL) but is not required to maintain CL function in heifers" *Biol. Reprod.* 51: 1248-1254
40. PHILLIPPE,M; SAUNDERS,T; BASA,A (1997) "Intracellular mechanisms underlying prostaglandin  $F_{2\alpha}$ -stimulated phasic myometrial contractions" *Am. J. Physiol.* 273 (Endocrinol. Metab.36): E665-E673
41. PLUMB,DC (1999) "Cloprostenol Sodium" En: *Veterinary drug handbook* 3<sup>rd</sup> Edition. Ed Plumb, DC Iowa State University Press/ Ames pp 151-152
42. POWEL,WS; MAMMARSTROM,S; SAMUELSSON,B (1974) "Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  receptor in ovine corpora lutea" *Eur. J. biochem.* 41: 103-107
43. RANG, HP & DALE, MM (1992) "Farmacología" 3º Edición. Editorial Churchill Livingstone Cap. 2.

44. RAO,CV (1973) "Receptors for prostaglandins and gonadotrophins in the cell membranes of bovine corpora lutea" Prostaglandins 4: 567-576
45. SHARIF,NA; XU,SX; WILLIAMS,GW; CRIDER,JY, GRIFFIN,BW; DAVIS,TL (1998) "Pharmacology of  $^3\text{H}$  prostaglandin  $\text{E}_1$  /  $^3\text{H}$  prostaglandin  $\text{E}_2$  and  $^3\text{H}$  prostaglandin  $\text{F}_{2\alpha}$  binding to  $\text{EP}_3$  and FP prostaglandin receptor binding sites in bovine corpus luteum: characterization and correlation with functional data" J. Pharmacol & Exp. Therap. Vol 286 Nº2 pp 1094-1102
46. SILVA, WJ; LEWIS, GS; MC CRACKEN, JA; THATCHER, WW; WILSON,L (1991) "Hormonal regulation of uterine secretion of prostaglandin  $\text{F}_{2\alpha}$  during luteolysis in ruminants" Biol. Reprod. 45:655-663
47. SILVA, WJ & RAW, RE (1993) "Regulation of pulsatile prostaglandine  $\text{F}_{2\alpha}$  from the ovine uterus by ovarian steroids" J. Reprod. Fertil 98: 341-347
48. VANE,JR & BOTTING,RM (1994)"Biological properties of cyclooxygenase products" En: The handbook of immunopharmacology. Lipid mediators. Chap 3 pp 61-97 Ed. CUNNINGHAM,FM Academic Press. Hartcourt Brace & Company, Publishers
49. WATABE, A; SUGIMOTO,Y; HONDA,A; IRIE,A; NAMBA,T; NEGISHI,M; ITO,S; NARUMIYA,S; ICHIKAWA,A (1993) "Cloning and expression of cDNA for mouse EP1 subtype of prostaglandin E receptor" J. Biol. Chem. 268: 20175-20178
50. WILLIS,AL & SMITH,DL (1994) "Metabolism of Arachidonic Acid: an overview" En: The handbook of immunopharmacology. Lipid mediators. Chap 1 pp 1-32 Ed. CUNNINGHAM,FM Academic Press. Hartcourt Brace & Company, Publishers

Trabajo recibido el 11/11/2005, nº de referencia 010603\_RED VET. Enviado por su autora, jjorgelina, miembro de la [Comunidad Virtual Veterinaria.org](http://www.veterinaria.org) ® . Publicado en [Revista Electrónica de Veterinaria REDVET](http://www.veterinaria.org/revistas/redvet)®, ISSN 1695-7504 el 01/01/06.

[Veterinaria.org](http://www.veterinaria.org)® - [Comunidad Virtual Veterinaria.org](http://www.veterinaria.org)® - Veterinaria Organización S.L.®

Se autoriza la difusión y reenvío de esta publicación electrónica en su totalidad o parcialmente, siempre que se cite la fuente, enlace con [Veterinaria.org](http://www.veterinaria.org) –[http://www.veterinaria.org/](http://www.veterinaria.org) y [REDVET](http://www.veterinaria.org/revistas/redvet)® <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet> y cumplan los requisitos indicados en [Copyright](http://www.veterinaria.org/revistas/redvet) 1996-2006