

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua

FACTORES REPRODUCTIVOS Y METABÓLICOS QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE LA OVULACIÓN DE LA YEGUA

Monica Milena Peña Barajas ¹

¹ Estudiante de Medicina Veterinaria, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (U.D.C.A). 1.075.663.824

CIUDAD:

Bogotá D.C.

AÑO DE ELABORACIÓN:

2017-2019

NÚMERO DE PÁGINAS:

54

FACULTAD:

Facultad de Ciencias Agropecuarias

PROGRAMA:

Pregrado en Medicina Veterinaria

TÍTULO OBTENIDO:

Médico Veterinario

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua

**FACTORES REPRODUCTIVOS Y METABÓLICOS QUE INTERVIENEN EN EL
PROCESO DE LA OVULACIÓN DE LA YEGUA**

ESTUDIANTE:

MONICA MILENA PEÑA BARAJAS

Tutor:

EDWIN RICARDO BUITRAGO HORTA

Médico Veterinario, Magíster en Salud Animal.

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIETALES

U.D.C.A.

PROGRAMA DE MEDICINA VETERINARIA

BOGOTÁ D.C.

Tabla de Contenido

1. Introducción.....	7
2. Objetivos.....	10
3. Metodología.....	11
4. FISIOLÓGÍA REPRODUCTIVA DE LA HEMBRA EQUINA.....	12
4.1 Importancia del fotoperiodo en la reproducción.....	12
4.2 Comportamiento reproductivo.....	14
4.3 Hormonas implicadas en la ovulación.....	18
4.3.1 Hormona liberadora de Gonadotropina (GnRH)	18
4.3.2 Hormona Foliculoestimulante (FSH)	18
4.3.3 Hormona Luteinizante (LH)	20
4.3.4 Estrógenos (E ₂)	21
4.3.5 Inhibina y Activina.....	24
4.3.6 Progesterona (P4)	25
4.3.7 Prostaglandina F2 Alfa (PGF ₂ α)	26
4.4 Ciclo estral.....	27
5. FACTORES METABÓLICOS INVOLUCRADOS EN LA OVULACIÓN DE LA YEGUA.....	32
5.1 Proceso de la ovulación.....	32
5.2 Sistema de liberación de prostaglandinas (PG) tromboxanos y lipoxidasas.....	34
5.3 El sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS).....	37
5.4 Factores angiogénicos, Activina A e inhibina A.....	40

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua

5.5 Proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP) 1 y 2 e Implicación del Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) junto a la hormona de crecimiento (GH).....	42
6. Conclusiones	45
7. Bibliografía.....	47

Significado Abreviaturas

ANG: Angiotensina

Ang I: Angiotensina I

Ang II: Angiotensina II

ACTH: hormona adrenocorticotrópica

ALD: Aldosterona

AOGEN: Angiotensinógeno

ANP: Péptido natriurético atrial

ARP: Actividad plasmática de la Renina

CL: Cuerpo lúteo

DPF: Diámetro del folículo dominante

E₂: Estrógenos

ET-1: Endotelina-1

ECA: enzima convertidora de angiotensina

FF: Fluido folicular

FSH: Hormona foliculoestimulante

GH: Hormona de crecimiento

GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina

GnRHR1: Receptor hormona liberadora de gonadotropina

IGF: Factor de crecimiento insulínico

IGF-1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1

IGF-2: Factor de crecimiento insulínico tipo 2

IGF-1 libre: Factor de crecimiento insulínico libre tipo 1

Ir-IGF-I: receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua

IGFBP1: Proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

IGFBP2: Proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2

IGFBP proteasa: proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina proteasa

LH: Hormona luteinizante

NO: Óxido nítrico

NOS: Óxido nítrico sintasa

NOS_e: Óxido nítrico sintetasa endotelial

PG: Prostaglandinas

PGF₂ α : Prostaglandina F₂ α

PGH₂: prostaglandina H₂

PGFM: Metabolito de la prostaglandina F

PRO-REN: PRO-RENINA

PCV: Volumen de Células Empaquetadas

P4: Progesterona

REN: RENINA

SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

SRA: sistema renina-angiotensina

TNF- α : factor de necrosis tumoral tipo alfa

VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular

17 β – Estradiol: 17 Beta Estradiol

1. INTRODUCCIÓN

La yegua durante años ha logrado ser un modelo de investigación en la reproducción de importancia en veterinaria, con el tiempo se han logrado grandes avances sobre las acciones hormonales y metabólicas involucradas durante el ciclo estral y de manera crucial en el momento de la ovulación. La especie equina posee características únicas que hacen necesario el conocimiento preciso de los sucesos que conllevan a la ovulación y maduración del oocito, todo con el fin de lograr un adecuado manejo reproductivo (Andrade *et al.*, 20011).

La ovulación ocurre de manera rápida (2-7 minutos) gracias a un aumento gradual y progresivo de la hormona luteinizante (LH) (Gigli, Russo y Agüero, 2006) y se caracteriza por la activación de endonucleasas. Esta oleada apoptótica inicial sucede por degeneración indiscriminada de ADN y lisis celular, extravasación de células sanguíneas, colapso vascular e isquemia local. Además, la proteólisis y la remoción celular causan un progresivo estrechamiento de la pared ovárica, con la consecuente formación del estigma y la ruptura de la pared folicular (Sirois y Doré, 1997; Andrade *et al.*, 2011).

La yegua es considerada poliéstrica estacional de días largos y su actividad reproductiva está regulada por el fotoperiodo (Ramírez, 2006; Evans *et al.*, 2007), la mayoría de las yeguas presentan actividad del ciclo sexual durante la primavera y el verano y solamente algunas yeguas son reproductivamente activas durante el invierno descrito como la temporada de anestro (Ramírez, 2006; Gary *et al.*, 2007). El ciclo estral dura en promedio 21 a 22 días y está definido como una secuencia repetitiva de eventos que preparan a la yegua para la concepción, se divide en dos

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua

etapas; el diestro caracterizado por la dominancia de la hormona progesterona (P4) y el estro con la dominancia de los Estrógenos (E_2) su rango de duración es de 5 a 7 días. En esta fase, la yegua esta sexualmente receptiva al macho (Brinsko *et al.*, 2010). El comportamiento estral se traduce en cambios graduales a través de los días donde la yegua puede mostrar receptividad sexual hacia el macho (Gary *et al.*, 2007; Youngquist y Threlfall, 2007).

Cerca de la ovulación se ejercen una serie de cambios a nivel hormonal y metabólico que son cruciales para que se lleve a cabo de manera exitosa la ruptura de la pared folicular. Dentro de las acciones hormonales ejercidas en la maduración folicular y ovulación en la yegua se genera interacción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) hipotalámica con las gonadotropinas hipofisarias en respuesta a las hormonas gonadales como E_2 , P4, inhibina, activina, entre otras; generando respuestas cíclicas de los ovarios. Sin embargo, particularmente en la hembra equina, el aumento de la concentración sérica de la LH, responsable de la ovulación, ocurre de forma lenta, alcanzando las máximas concentraciones plasmáticas 24 horas posteriores a la ovulación (Andrade *et al.*, 2001).

Encontramos involucrados factores intrafoliculares como, sistema de liberación de prostaglandinas (PG), tromboxanos y lipoxidasas, el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), factores angiogénicos, Activina A e inhibina A, proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP) 1 y 2 e implicación del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) junto a la hormona de crecimiento (GH) (Bashir *et al.*, 2016), las cuales favorecen ampliamente la ovulación por medio de su aumento a nivel del líquido folicular, se asocian interacciones entre péptidos vasoactivos, prostaglandinas y esteroides que ejercen un papel clave en el

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua desarrollo previo a la ovulación (Andrade *et al.*, 20011). Todos estos componentes tienen una expresión muy estrecha con funciones reproductivas específicas en el momento de la ruptura folicular (Montesinos, 2012). Dada la importancia del papel que desempeñan los mecanismos hormonales y metabólicos en la ovulación se hace necesario recopilar información de la interacción entre ellos, reconstruyendo de esta manera un panorama general para poder entender el desencadenamiento de este importante evento. Al reunir y conectar todos estos procesos permite encontrar correlaciones importantes que ayudan a entender la ovulación, pudiendo de este modo intervenir de forma apropiada en el ciclo reproductivo de las yeguas.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Integrar los conocimientos reportados sobre los cambios hormonales y metabólicos que ocurren en el proceso de la ovulación de la yegua.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir el ciclo estral, el proceso de la ovulación y su acción hormonal.
- Explicar los procesos hormonales que ocurren dentro de ovulación.
- Reconocer la importancia de los cambios metabólicos en la ovulación de la yegua.
- Relacionar el componente hormonal y cambios metabólicos durante la ovulación.

3. METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda de información en revistas de investigación electrónicas como: Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, Reproduction in Domestic Animals, Theriogenology, bases de datos como: Science Direct, Scielo, Nature, PubMed NCBI NIH, HHS Public Access, Scribd, Elsevier Science Inc, Reproductive Biology and Endocrinology, tesis de investigación en reproducción equina y libros de reproducción y endocrinología equina entre los años 1983 y 2018, empleando como términos de búsqueda en inglés y español: aldosterona, angiotensinogeno, ciclo estral, endocrinología, desviación, factores de crecimiento, factores similares a la insulina, foliculogénesis, hormonas reproductivas, líquido folicular, ovulación, sistema renina angiotensina. Se evaluó y validó la información recolectada de manera conjunta con el tutor a cargo, examinando que compendios eran valiosos de cada uno de los documentos seleccionados y que aportaban información verídica para la construcción de esta monografía.

4. FISIOLÓGÍA REPRODUCTIVA DE LA HEMBRA EQUINA

4.1 Importancia del fotoperiodo en la reproducción

El fotoperiodo se define como la longitud del día en que la yegua está expuesta a la luz solar, en las yeguas su función es netamente reproductiva y desempeña una actividad específica en la ciclicidad ovárica (Evans *et al.*, 2007; Ginther, 2012), el mensaje luminoso es transformado en impulso nervioso por las células retinianas especializadas, estos impulsos se transmiten a través del núcleo supraquiasmático y del núcleo superior cervical a la glándula pineal, los pinealocitos responden al estímulo noradrenérgico secretando melatonina y regulando la secreción de hormonas reproductivas durante el proceso definido como la fotoestimulación (Fig. N°1) (Morel, 2003; Ramírez, 2006; Gary *et al.*, 2007; Ginther, 2012).

Las yeguas son consideradas poliéstricas estacionales de días largos (+/- 16 horas día), esto significa que completan un ciclo regular cuando la longitud del día es relativamente amplia (Ramírez, 2006). La liberación de melatonina es bloqueada por el estímulo producido por la luz y la mayor cantidad de horas de oscuridad estimula su liberación bloqueando el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, como consecuencia, la GnRH es liberada en forma pulsátil con muy baja amplitud y frecuencia (pulsos débiles con intervalos muy largos entre cada liberación), resultando en un menor contenido de GnRH hipotalámica y una secreción reducida de LH y Hormona folículoestimulante (FSH) por la adenohipófisis (Ramírez, 2006).

En zonas estacionales la fase de transición es un periodo que dura cerca de 30 a 45 días antes de la manifestación del primer ciclo ovulatorio, para el paso de la

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua

condición de anestro a una ciclicidad regular la yegua necesita en promedio de 16 horas de luz diarias (Ramírez, 2006). En países del trópico como Colombia no hay variaciones significativas en la duración del día, es por ello que las yeguas pueden ciclar constantemente (Ramírez, 2006; Gary *et al.*, 2007).

La duración de cada ciclo estral es de aproximadamente 21 a 22 días y se ve interrumpido por estados de gestación, enfermedad o anestro. Las yeguas no diferencian entre la luz artificial y natural, así que el uso de iluminación artificial puede inducir yeguas al estro antes de la estación reproductiva (Ramírez, 2006; Gary *et al.*, 2007). Los ovarios de las yeguas en la transición vernal (fase de resurgimiento) se describen con frecuencia como "racimos de uvas" por palpación transrectal y a la ultrasonografía se observan ovarios con múltiples estructuras foliculares anecogénicas consecuencia de la estimulación de la FSH. Así mismo, la estimulación suficiente de GnRH induce la síntesis de LH y la ovulación. Posterior a esta ovulación inicial, se producen eventos endocrinos, funcionales, secuenciales y cíclicos que caracterizan la reproducción equina (Evans *et al.*, 2007).

Además del fotoperiodo, factores ambientales y nutricionales son importantes en el proceso de la ovulación en la yegua. Existen características de variación individual durante el ciclo estral que pueden retrasar la aparición de la época ovulatoria y causar irregularidades en la actividad cíclica reproductiva llegando a afectar el número de ondas foliculares, la posibilidad de la ovulación múltiple, entre otros (Morel, 2003; Evans *et al.*, 2007; Gary *et al.*, 2007).

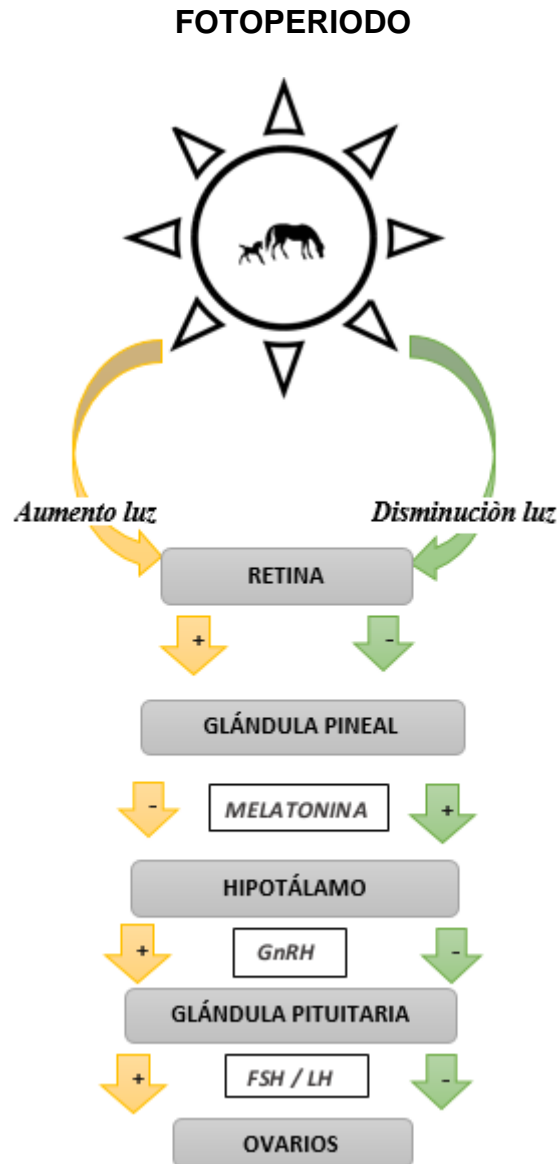


Fig. No 1 (Adaptación simplificada de la regulación hormonal del ciclo estral de la yegua) El patrón regular del ciclo estral de la yegua está controlado por la interacción entre la glándula pineal, el hipotálamo, la hipófisis, los ovarios y el endometrio (Brinsko et al., 2010; Ramírez, 2006).

4.2 Comportamiento reproductivo

En zonas estacionales Las fases de transición de anestro a la temporada ovulatoria y de nuevo a la temporada anovulatoria suelen coincidir con períodos irregulares de comportamiento reproductivo que pueden durar de varios días a semanas (Gary et

al., 2007; Aurich, 2011). El recelaje individual con un macho entero es el mejor método de detección de ciclicidad y el conocimiento de las reacciones de aceptación y rechazo es crucial durante el mismo, un recelaje positivo está comprendido como la disposición de la yegua para permitir la aceptación y monta del semental siendo el determinante principal de la aparente ciclicidad en la yegua. El "calor silencioso" puede ocurrir en yeguas que tienen una función ovárica normal y puede pasar desapercibido por el observador no reconociendo el comportamiento del estro en el animal; algunas yeguas pueden mostrar signos de estro inmediatamente en contacto con el semental, mientras otras jóvenes o tímidas especialmente, pueden requerir exposición al macho de 3 a 4 minutos antes de manifestar signos. Yeguas que no muestran ningún cambio en el comportamiento durante su ciclo pueden necesitar seguimiento médico por palpación transrectal y ultrasonografía para detectar ciclicidad (Youngquist y Threlfall, 2007).

El comportamiento estral en las yeguas no necesariamente indica actividad folicular. El comportamiento dado por un aumento de los E_2 en circulación puede ser observado en yeguas en estado de anestro estacional, yeguas que han sido ovariectomizadas y yeguas con disgenesia gonadal. Esto es, porque la conducta sexual en la yegua está regulada en gran medida por la P4, en ausencia de esta hormona una pequeña cantidad de E_2 producida por las glándulas suprarrenales es suficiente para que la yegua muestre algunos signos de celo. Sin embargo, la estimulación adicional con E_2 aumenta la intensidad del comportamiento del estro, esto se refleja en el hallazgo de que las yeguas en verdadero estro (durante fase folicular) tienen menos reacciones negativas a la monta y penetración que las yeguas con anestro estacional u ovariectomizadas (Youngquist y Threlfall, 2007).

En los equinos la frecuencia e intensidad de las interacciones sexuales tienden a cambiar a lo largo del año debido a los cambios de estaciones ya que hay una variación en las horas luz diarias; no obstante, se mantiene un ritmo constante de comportamiento, se observan interacciones durante todo el año de los sementales hacia sus hembras, ya sea estro, diestro, anestro o preñez. Las manifestaciones del celo en yeguas que se encuentran en potrero al aire libre suelen presentar frecuencias de interacción de manera continua durante el día aunque pueden haber variaciones individuales (McDonnell, 2000). Los animales que son criados y mantenidos de forma estabulada, no tienen ningún contacto más que una interacción precopulatoria breve y dirigida (Asa, Goldfoot y Ginther, 1983; McDonnell, 2000).

Durante el estro el comportamiento de la yegua puede funcionar como atracción sensorial hacia el semental para la reproducción, puede haber expresiones únicas que se caracterizan por músculos faciales relajados, orejas que son llevadas a los lados y cabeza inclinada cuando se acerca al semental. A medida que el estro progresa, la frecuencia de acercamiento del semental hacia la yegua va aumentando y las acciones que se logran observar son; aumento de interés en el semental en respuesta a la atracción sexual, postura característica de la yegua con la pelvis y extremidades posteriores inclinadas que abarcan varias líneas del tren posterior, elevación de la cola con exposición de la región perineal, guiño del clítoris (guiño vulvar) y micción frecuente en pequeñas cantidades; el repetido humedecimiento y eversión del clítoris facilita la comunicación olfativa a través de las feromonas (McDonnell, 2000). Cada ovulación se acompaña de un período de signos de comportamiento de estro (Brinsko *et al.*, 2010).

Durante la fase lútea o diestro, las yeguas serán menos interesadas por el macho, si se acerca un semental, realiza acciones de indiferencia total, su cara expresa un tipo de agresividad que se caracteriza por la tensión de los músculos de la cara, las orejas las lleva hacia atrás, amenaza con morder y total rechazo de acercamiento de este hacia ella (Brinsko *et al.*, 2010; Aurich, 2011). En ausencia del macho, las yeguas no muestran ningún signo que indique relación con su estado de ciclicidad, la forma de detectarlo es exhibiendo un macho, si la hembra no está en celo mostrara signos negativos como patear o morder y trata de alejarse. Hembras en fase transitoria pueden manifestar signos de diestro, por lo que es mejor que se mantengan sueltas para que interactúen con el macho. La mayoría de los intentos de detectar el estro sin la presencia del macho han fracasado. En experimentación se han utilizado estímulos táctiles (tocar la crin, los flancos y los genitales externos) y acústicos (grabaciones de las vocalizaciones del semental), pero el mejor método de recelaje es la incitación mediante un macho de manera individual, (Asa, Goldfoot y Ginther, 1983; McDonnell, 2000).

El comportamiento de la yegua preñada suele cursar con acciones similares a la yegua en diestro; balanceo de la cola bruscamente, orejas hacia atrás, amenaza con morder y patear dando la vuelta a los miembros posteriores, sin embargo, el estro es un evento poco común entre las yeguas preñadas a pesar de los períodos de E_2 altos durante la gestación, dado por la presencia de folículos accesorios durante el segundo mes de gestación y de la unidad feto-placentaria desde la gestación media a tardía logrando en algunas ocasiones generar un comportamiento estral durante el final de la gestación. La sensibilidad aparentemente de la yegua a los E_2 en comparación con otras especies domésticas,

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua

aumenta la posibilidad de que la conducta del estro pueda ocurrir, este comportamiento se basa en el aumento del levantamiento de la cola cerca del semental sin micción ni otros signos de estro y sin permitir la monta del macho. Por lo tanto, la yegua preñada es muy diferente del comportamiento en yeguas ovariectomizadas y estacionalmente anovulatorias que muestran con frecuencia el comportamiento sexual a pesar de niveles muy bajos de E_2 (Asa, Goldfoot y Ginther, 1983). Se sugiere en algunos estudios, que las yeguas mantienen la capacidad de participar en la actividad sexual, excepto cuando están bajo la influencia de la P4 (Asa, Goldfoot y Ginther, 1983; McDonnell, 2000).

4.3 Hormonas implicadas en el ciclo estral

4.3.1 Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH): Decapéptido producido por las neuronas hipotalámicas que se transporta a la glándula pituitaria anterior uniéndose a su receptor (GnRHR1) en las células gonadotrópicas, promoviendo así la síntesis y secreción de las gonadotropinas, (FSH) y (LH), estas hormonas en circulación van a actuar en órganos diana, las gónadas (Morel, 2003; Desaulniers *et al.*, 2017). La GnRH durante la fase lútea actúa con un intervalo de impulso de aproximadamente 120 minutos mientras que el día de la ovulación, su acción pulsátil dura cerca de 30 minutos. Es denominada como el principal regulador de la reproducción en mamíferos (Gary *et al.*, 2007; Evans *et al.*, 2007).

4.3.2 Hormona Foliculoestimulante (FSH): Es una glicoproteína heterodimérica producida por la hipófisis y como lo indica su nombre, actúa a nivel ovárico estimulando el desarrollo folicular por medio de la maduración y la producción de E_2

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua

en las células de la granulosa (Abel *et al.*, 2014; Desaulniers *et al.*, 2017). Los niveles plasmáticos de esta hormona son elevadas durante la fase folicular y su secreción es considerada bifásica, es decir se da en dos momentos con oleadas de 10-12 días de intervalos. (Morel, 2003; Youngquist y Threfall, 2007).

Estudios comparativos realizados en yeguas describen que el aumento de la estimulación de la FSH alcanza concentraciones máximas de 15 ng/ml cuando el folículo más grande tiene una media de 13 mm (Morel, 2003; Youngquist y Threfall, 2007). La desviación folicular comienza mientras las concentraciones de FSH están disminuyendo, como lo indica el desarrollo de varios folículos dominantes donde la concentración de FSH cerca del final de la fase de crecimiento común está inversamente relacionada con el número de folículos en crecimiento en las yeguas, (Fig. N°2) (Ginther *et al.*, 2005). Hasta diez folículos pueden verse afectados inicialmente por el aumento de FSH, pero solo uno o dos seleccionados se desarrollan a una etapa que puede reaccionar al final para ovular (Youngquist y Threfall, 2007). Se reporta que las concentraciones medias de FSH están inversamente relacionadas con las concentraciones medias de inhibina a lo largo del intervalo interovulatorio. Por lo tanto, las dos hormonas están relacionadas de manera inversa, proporcionando una base temporal para una relación funcional entre la FSH y la inhibina (Morel, 2003; Ginther *et al.*, 2005).

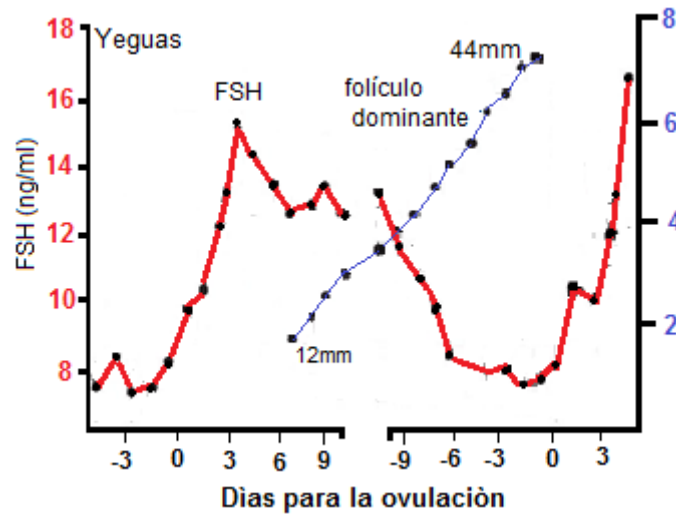


Fig. No 2 (Adaptación gráfica) Asociación temporal entre las concentraciones circulantes de FSH y el crecimiento del folículo dominante de la onda folicular ovulatoria en las yeguas (Ginther *et al.*, 2005).

4.3.3 Hormona Luteinizante (LH): Es una hormona glicoprotéica heterodimérica producida por la hipófisis (Blair *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2018). Una de las hormonas más importantes en la reproducción equina ya que desencadena la ovulación (Abel *et al.*, 2014), promueve el mantenimiento del cuerpo lúteo (CL) para la secreción de P4 (Desaulniers *et al.*, 2017) y es la encargada de estimular la producción de andrógenos en el ovario (el sustrato para la producción de E₂ en células de la granulosa). Las concentraciones de LH comienzan a aumentar 1 o 2 días antes de la desviación folicular en ondas inducidas experimentalmente. En las yeguas, las concentraciones del pico periovulatorio de LH comienzan a aumentar durante la disminución de la FSH alcanzando concentraciones máximas 2 días después de la ovulación regresando a las concentraciones basales 5 días después de este evento (Ginther *et al.*, 2005; Blair *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2018) (Fig. N°3). Después de la

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua
 ruptura folicular, las concentraciones de LH son persistentemente bajas en los días
 5-16 del ciclo (Ginther *et al.*, 2005).

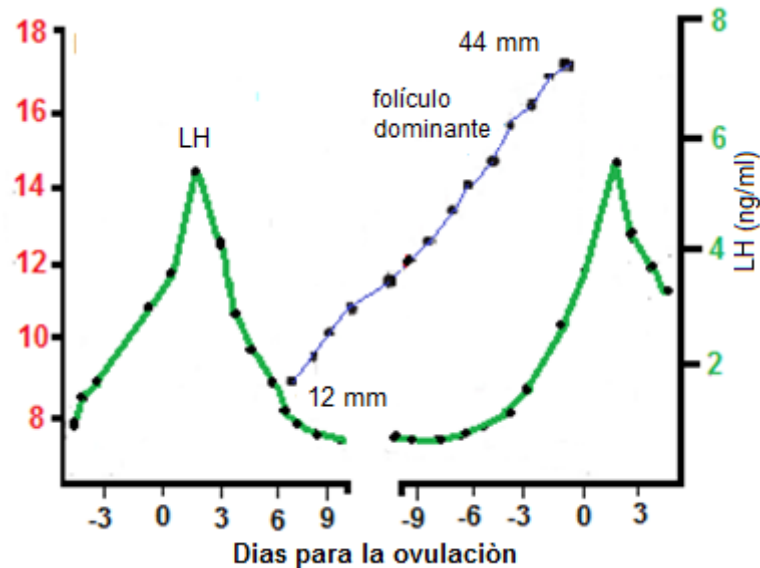


Figura No 3 (Adaptación gráfica) Asociación temporal entre las concentraciones circulantes de LH y el crecimiento del folículo dominante de la onda folicular ovulatoria en las yeguas (Ginther *et al.*, 2005).

4.3.4 Estrógenos (E_2): Hormona esteroidea derivada del colesterol, producida en los ovarios y en menor cantidad en la zona reticular de las glándulas suprarrenales. El estrógeno ovárico es producido por interacción entre las células foliculares de la teca y de la granulosa, las primeras convierten el colesterol en P4 que se difunde a las células de la granulosa vecinas donde se transforma en 17 Beta Estradiol (17β - Estradiol). Esta conversión final depende de la acción de la enzima aromatasa cuya actividad es FSH dependiente. (Ginther *et al.*, 2005; Relave *et al.*, 2007; Gary *et al.*, 2007).

Los E_2 son los responsables de los cambios de comportamiento de la yegua cuando está en estro y se asocia a la receptividad sexual (Ginther *et al.*, 2005; Relave *et al.*,

2007; Gary *et al.*, 2007); permitiendo la relajación del cérvix y útero, así como la formación de edema endometrial e hipertrofia de las glándulas endometriales (Relave *et al.*, 2007). A medida que los folículos se desarrollan, secretan E_2 tales como estriol, sulfato de estrona y estradiol, el primero se sintetiza a partir de la androsterona y se produce en grandes cantidades durante la gestación, el sulfato de estrona se sintetiza a partir de la P4 y su producción tiene lugar en el ovario y en tejido adiposo (Relave *et al.*, 2007; Youngquist y Threfall, 2007). Mientras que el estradiol es el principal precursor del aumento de las concentraciones de 17β estradiol antes de la desviación folicular y presenta un pico de liberación 1 o 2 días antes de la ovulación (Montesinos, 2012). El 17β estradiol se secreta en el sistema circulatorio principal de 24 a 48 horas antes de la ruptura folicular alcanzando valores plasmáticos el día de la ovulación ($44,62 \pm 3.582$ pg/ml) (Montesinos, 2012), cayendo a niveles basales posterior al estro (Fig. N°4), consiguiendo valores 5 días post ovulación de ($31,30 \pm 0,096$ pg/ml). La disminución en la secreción de E_2 posterior a la ovulación se asocia con la liberación de las células de la granulosa en el líquido folicular como parte del proceso de ovulación (dejando a las células de la teca para producir P4 pero sin células de la granulosa para su conversión a 17β estradiol) (Youngquist y Threfall, 2007).

Durante la fase lútea del ciclo estral, la concentración de estradiol permanece baja, pero sufre ligeras elevaciones que son el reflejo de la formación de folículos dominantes en las sucesivas oleadas de crecimiento folicular (Ginther *et al.*, 2005). Particularmente el 17β estradiol tiene efectos de estrogenización en el tracto reproductivo. Permitiendo que el cérvix y el útero se relajen; el útero se torna edematoso y se hipertrofia la mucosa, entre 1-3 días después de la ovulación el

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua

tono y la tubularidad aumentan y luego el edema desaparece, esto es a veces mantenido hasta el próximo estro. Los cambios característicos de las secreciones uterinas se pueden detectar mediante exploración por ultrasonografía que típicamente produce imágenes de tipo "rueda de carreta" (Youngquist y Threfall, 2007), en el estro, esto se define como edema uterino. Las concentraciones de leucocitos dentro del útero también varían, aumentando durante el celo y ayudando así como defensa celular, este aumento celular está asociado con elevadas concentraciones circulantes de estradiol, la presencia o ausencia de estas secreciones dentro de la vagina también es indicativo de la etapa del ciclo estral (Youngquist y Threfall, 2007).

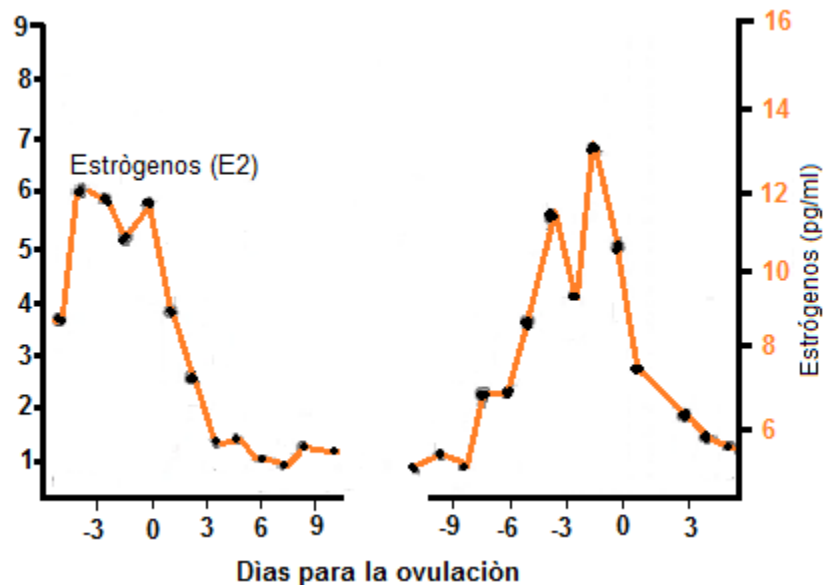


Fig. NO 4 (Adaptación gráfica) Asociación temporal entre las concentraciones circulantes de E₂ y el crecimiento del folículo dominante de la onda folicular ovulatoria en las yeguas (Ginther et al., 2005).

4.3.5 Inhibina y activina: Las inhibinas y activinas son producidas por las células de la granulosa del folículo dominante. Están formadas por la unión de las subunidades α y β . La unión de la subunidad α con la subunidad βA , forma la inhibina A. La unión de la subunidad α con la subunidad βB , forma la inhibina B. En cambio la unión de dos subunidades βA o dos subunidades βB dan lugar a la hormona activina (activina A ó B de acuerdo a que subunidades la conforman). Tanto las inhibinas como las activinas actúan en forma paracrina, inhibiendo y estimulando el crecimiento de los folículos subordinados respectivamente, su acción es sistémica inhibiendo la secreción de FSH a nivel hipofisario (Gigli *et al.*, 2006). La inhibina es secretada por las células de la granulosa durante el desarrollo folicular, en consecuencia, las concentraciones de inhibina son mayores durante la fase folicular cercana a la ovulación y tiende a tener una relación inversa con los niveles de FSH (Nambo *et al.*, 2002; Morel, 2003). Se sugiere que la disminución en la FSH se produce por la secreción de inhibina liberada por parte de los folículos grandes cuando se acercan a la ovulación, actuando como feed-back negativo sobre la producción de FSH y modulando la respuesta de liberación de GnRH por parte de la hipófisis anterior. La activina se ha aislado en el líquido folicular y se informa que tiene un efecto de retroalimentación positiva sobre la liberación de FSH (Nambo *et al.*, 2002; Ginther *et al.*, 2005; Youngquist y Threfall, 2007; Donadeu, y Watson, 2007).

En estudios realizados en yeguas se informa que las concentraciones de inhibina A se muestran más altas en folículos de 25 a 35 mm en comparación con grupos de folículos de ovulación inminente de 40 mm. De forma similar, las concentraciones

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua de activina A tienden a ser más altas en yeguas de ovulación inminente que en animales de folículos de 25 a 40 mm (Morel, 2003; Bashir *et al.*, 2016).

4.3.6 Progesterona (P4): Hormona esteroidea liberada de la actividad secretora del CL que es un órgano endocrino temporal que se forma tras la ovulación, su formación se da a partir de la proliferación de las células de la teca y de la granulosa estimuladas por la LH. La P4 se encarga de preparar al útero para el inicio de una posible gestación, al mismo tiempo, inhibe la ovulación y el comportamiento de celo (Ginther *et al.*, 2005; Ginther, 2012). La P4 alcanza niveles detectables entre 2- 4 días después del celo, esta se eleva rápidamente después de la ovulación, logrando un máximo nivel entre el quinto y séptimo día (5 días post ovulación $2,523 \pm 0,083$ ng/ml) (Montesinos, 2012) y declina nuevamente hacia el día 13-15 por acción de la Prostaglandina F2 alfa ($PGF2\alpha$) (Ginther *et al.*, 2005). Los niveles plasmáticos de P4 aumentan significativamente en las primeras 12 horas de la ovulación y alcanzan un valor $> 2,0$ ng/ml 48 horas después de la misma (Fig. N°5) (Relave *et al.*, 2007; Salazar *et al.*, 2014). El aumento de la secreción de P4 en plasma sucede antes en las yeguas que en cualquier otra especie originándose en las 12 horas iniciales de la ovulación, teniendo en cuenta que la ovulación ocurre de 24 a 48 h antes del final del estro. La P4 continúa aumentando hasta aproximadamente el día 5 a 7 del ciclo estral, cuando alcanza una meseta (> 10 ng/ml) (Relave *et al.*, 2007). Dentro de los cambios locales, la P4 causa aumento en el tono uterino y decae el edema, las secreciones uterinas, vaginales y cervicales; en esta etapa el cérvix se encuentra estrechamente cerrado, formando un sello hacia la entrada del útero con una apariencia pálida, firme y seca (Morel, 2003; Youngquist y Threfall, 2007).

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua

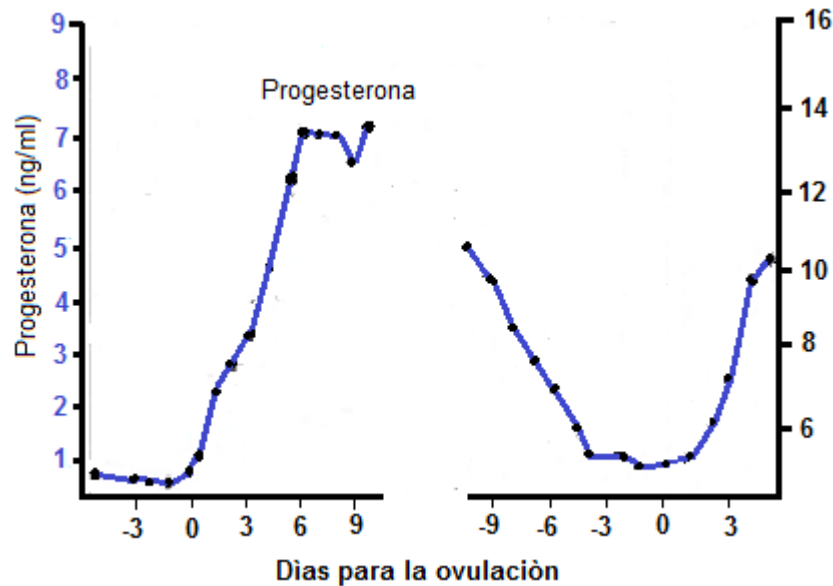


Fig. No 5 (Adaptación gráfica) Asociación temporal entre las concentraciones circulantes de P4 y el crecimiento del folículo dominante de la onda folicular ovulatoria en las yegua (Ginther *et al.*, 2005).

4.3.7 Prostaglandina F2 α (PGF2 α): Las prostaglandinas son un conjunto de sustancias de carácter lipídico derivadas de los ácidos grasos, la PGF2 α es una enzima luteolítica uterina importante, es derivada a partir de la prostaglandina H₂ (PGH₂) que a su vez es sintetizada a partir del ácido araquidónico a través de la vía de la ciclooxigenasa, esta enzima es producida a nivel endometrial actúa sobre el CL provocando su regresión morfológica y funcional (Bashir *et al.*, 2016). Es difícil de medir en el sistema circulatorio periférico debido a su corta vida media y forma de liberación pulsátil. Sin embargo, tiene un producto de degradación metabólica, el metabolito de la prostaglandina F (PGFM), que tiene una vida media más larga y por lo tanto es más fácil llegar al ovario a través del sistema circulatorio principal. Con la disminución de los niveles de P4, en respuesta a la secreción de PGF2 α , se elimina cualquier inhibición de la liberación de gonadotropina, lo que permite que

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua

comiencen los cambios hormonales asociados con el estro y la ovulación (Youngquist y Threfall, 2007).

La vida útil del CL depende de la liberación endógena de $\text{PGF2}\alpha$ en el endometrio, que ocurre en ráfagas entre los días 13 y 16 después de la ovulación, se absorbe en el drenaje venoso uterino llegando a los ovarios principalmente a través de la circulación sistémica, es la encargada de la luteólisis rápida lo que resulta en una disminución en la concentración de P4 circulante, se produce un descenso detectable dentro de las primeras 4 horas, con concentraciones menores a 1 ng/ml de P4 ocurriendo dentro de las 40 horas de la liberación inicial de $\text{PGF2}\alpha$ que a su vez, elimina el bloqueo a la secreción de LH, luego se producen la maduración folicular y los signos de comportamiento característicos de la fase folicular del ciclo estral. (Morel, 2003; Brinsko *et al.*, 2010).

Si no ocurre preñez, la luteólisis produce una reducción del grosor de la pared uterina y una reversión de estos cambios a medida que se acerca el estro; los cambios cervicales también ocurren dentro del ciclo. La apariencia cervical, vista por un vaginoscopio puede usarse como una ayuda diagnóstica en la detección de la actividad reproductiva en la yegua (Youngquist y Threfall, 2007).

4.4 Ciclo estral

El ciclo estral es definido como una secuencia repetitiva de eventos que preparan a la hembra para la concepción (Brinsko *et al.*, 2010). También se describe como el periodo entre dos ovulaciones seguidas pudiéndose dividir en fase folicular como el estro y fase lútea como el diestro. La yegua es considerada como "poliéstrica estacional", presentando períodos repetidos de celo y ovulaciones en días con mayor cantidad de horas luz (Ramírez, 2006; Brinsko *et al.*, 2010; Pineda, 2013), su

ciclo estral dura en promedio 21 a 22 días. La fase folicular (estro) dura entre 5 a 7 días (Fig. No 3). En esta fase, la yegua esta sexualmente receptiva al macho y predominan los E_2 como consecuencia del crecimiento folicular, muchos folículos comienzan el proceso de maduración, pero generalmente solo un folículo se vuelve dominante y ovula. La fase lútea dura de 14 a 15 días, periodo donde la yegua no es sexualmente receptiva al semental (Fig. No 3) (Brinsko *et al.*, 2010; Pineda, 2013).

Al inicio del celo el estradiol de origen folicular es el esteroide reproductivo predominante en sangre y la P4 se encuentra con valores menores de 1 ng/ml (Ramírez, 2006), la yegua comienza a mostrar signos externos de celo así mismo, el tracto genital se prepara para recibir y transportar el esperma a la ampolla del oviducto donde se lleva a cabo la fertilización posterior a la ovulación (Morel, 2003; Gary *et al.*, 2007; Brinsko *et al.*, 2010). El folículo dominante crece y produce más estradiol, los folículos subordinados se vuelven atrésicos debido a la producción de inhibina (inducida por estradiol) por parte de las células granulosas del folículo dominante (Morel, 2003; Ramírez, 2006; Ezcurra y Humaidan, 2014). Bajo la influencia del estradiol, la frecuencia en los pulsos de factores liberadores de gonadotrofinas GnRH se incrementa (luego de la supresión inicial), para favorecer la secreción de la LH. Mientras los niveles de LH se incrementan la FSH llega a sus niveles mínimos y el folículo alcanza la ovulación permitiendo que las células de la teca comienzan a degenerarse (Morel, 2003; Ramírez, 2006; Gary *et al.*, 2007; Donadeu, y Watson, 2007; Ezcurra y Humaidan, 2014), la oleada ovulatoria de la yegua es única debido a que la misma continúa por varios días después de la ovulación, de manera común en la yegua, las concentraciones periféricas de LH

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua

alcanzan su máximo 1 a 2 días después de la ovulación y luego descienden lentamente para alcanzar concentraciones diéstricas bajas aproximadamente cuatro días después, se presume que este incremento prolongado de LH es importante para establecer el CL, las células de la granulosa continúan convirtiendo la pregnenolona a P4, pero la producción de estradiol disminuye; resultando en una disminución preovulatoria de estradiol, una vez ocurrida la ovulación los niveles sanguíneos de estradiol folicular e inhibina retornan a sus niveles basales en un período de 1 a 2 días (Ramírez, 2006).

La disminución de estradiol coincide con el fin del comportamiento de celo en la yegua, el cual puede continuar por uno o dos días luego de la ovulación (Ramírez, 2006). La fase lútea o diestro da inicio después de la ovulación mediante la formación de un cuerpo hemorrágico que se convertirá en CL y será el responsable de secretar P4 haciendo que la yegua deje de mostrar signos de estro conductual (Brinsko *et al.*, 2010). Los niveles sanguíneos de P4 se incrementan rápidamente luego de la ovulación, alcanzando su nivel máximo 4 a 7 días post ovulación, bajo la influencia de P4 los pulsos de GnRH son infrecuentes y los pulsos de amplitud de FSH se incrementan con respecto a los de LH, los niveles periféricos sanguíneos de FSH alcanzan el máximo durante el diestro, permitiendo el desarrollo folicular (Ramírez, 2006; Ezcurra y Humaidan, 2014), rara vez las yeguas muestran signos de comportamiento de estro cuando las concentraciones plasmáticas de P4 exceden de 1 a 2 ng/ml, incluso cuando hay grandes folículos en los ovarios (Brinsko *et al.*, 2010).

Recientemente se ha propuesto que durante la fase lútea de la yegua, la P4 tiene un efecto de retroalimentación negativa en el pulso generador hipotalámico que

resulta en una frecuencia más lenta de la liberación episódica de GnRH, valorada indirectamente por medio de la evaluación de la liberación pulsátil de gonadotrofinas, debido a esta disminución en el soporte hipotalámico, las reservas liberables de LH en la glándula pituitaria se ven disminuidas mientras las de la FSH permanecen sin afectarse o posiblemente se estimulan, estos eventos podrían producir simultáneamente bajas concentraciones circulantes de LH y mantener elevadas concentraciones de FSH necesarias para el desarrollo folicular temprano (Ramirez, 2006; Abel *et al.*, 2014). Luego de la luteólisis y remoción de la retroalimentación negativa de P4, pero previo a cualquier influencia del estradiol, el pulso generador rápidamente retorna a un ritmo endógeno de alta frecuencia. La amplitud de los pulsos de gonadotrofinas son más bajos debido a varias razones; una de ellas la reducción en la amplitud de los pulsos de GnRH, niveles inadecuados de reservas liberables de hormona y disminución del número de receptores para GnRH en la pituitaria. En el momento que ocurre naturalmente la regresión luteal en la yegua se encuentra presente un desarrollo folicular significativo así como de los niveles circulantes de estradiol e inhibina, el estradiol presumiblemente mejora la sensibilidad de la pituitaria a la GnRH a través de la inducción de receptores GnRH, necesarios para incrementar la síntesis y liberación de LH. Coincidentemente, una estimulación de alta frecuencia de GnRH y concentraciones incrementadas de inhibina podrían disminuir la síntesis y secreción de FSH a niveles preovulatorios (Ramirez, 2006; Gary *et al.*, 2007).

Para el momento de la ovulación la pared del folículo se rompe en la fosa ovulatoria que emite el oocito y el líquido folicular. Tras la ovulación, la cavidad folicular se llena de sangre, formándose el cuerpo hemorrágico. Las células de la granulosa por

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua

influencia de la LH, se transforman en células luteínicas, las cuales producen P4, que al alcanzar ciertos niveles en sangre (1-2 ng/ml, unos 2 días después de la ovulación), provocando la aparición del diestro. A medida que madura el CL, el coágulo hemorrágico va siendo reemplazado por las células luteínicas, de manera que alrededor del día 6 tras la ovulación, el CL ya está maduro, teniendo un tamaño inferior que el inicial cuerpo hemorrágico. Este CL maduro continua produciendo P4 en altas cantidades hasta aproximadamente el día 14 o 16 del ciclo, momento en que se inicia la luteólisis en respuesta a la PGF2 α liberada por el endometrio uterino. Lógicamente, también comienzan a disminuir los niveles de P4 y al cabo de 1 o 2 días, la yegua entra nuevamente en celo. El CL involuiona y se transforma en corpus albicans, alrededor del día 16 a 18 del ciclo (Ramirez, 2006).

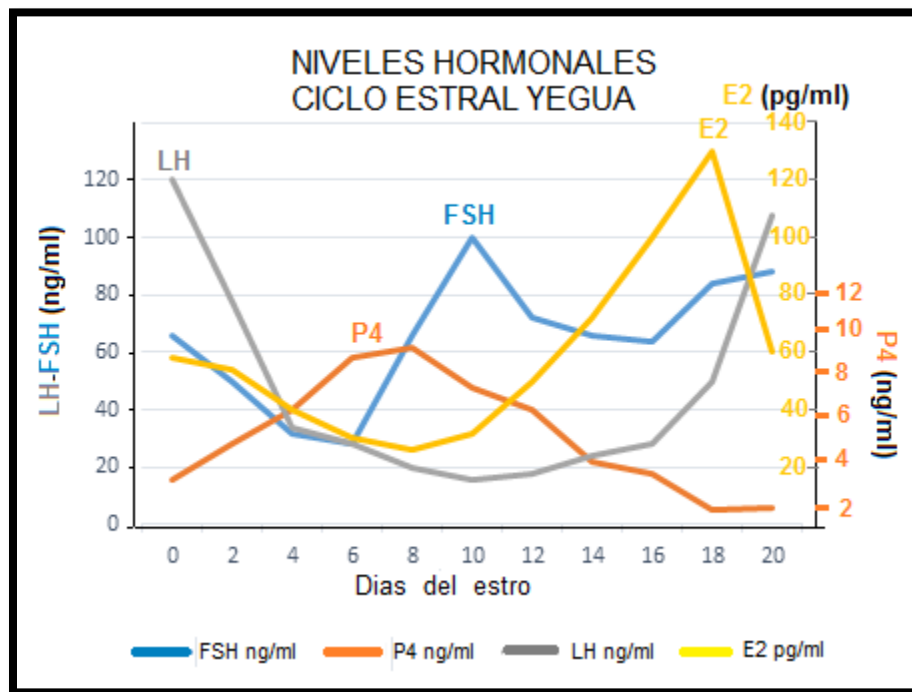


Fig. No 3 (Adaptación gráfica) el promedio del celo en la yegua es 21 a 22 días, con 5 a 7 días de estro (donde se da la receptividad sexual) y 14 a 15 días de diestro (periodo donde la yegua no es

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua sexualmente receptiva al semental). Generalmente la ovulación ocurre 1 a 2 días antes del final del estro (Brinsko et al., 2010)

5. FACTORES METABÓLICOS INVOLUCRADOS EN LA OVULACIÓN DE LA YEGUA

5.1 Proceso de la ovulación: La ovulación definida como la culminación de una serie de mecanismos complejos desencadenados por la interacción hormonal entre LH y FSH (Gigli y Agüero, 2006). En la yegua se da por un aumento en la concentración plasmática de la hormona LH, esto permite que ocurran una sucesión de eventos que generan la ovulación, permitiendo la ruptura local ovárica denominada el estigma y el desarrollo de las células epiteliales del folículo (Andrade et al., 20011). Este proceso es rápido, con la mayor parte del fluido folicular evacuado completamente en 2 a 7 minutos, variando el diámetro folicular en la ovulación entre 30 a 50 mm, aunque en algunos casos experimentales hay folículos más pequeños o más grandes que ovulan dependiendo de características individuales (Gigli y Agüero, 2006; Brinsko et al., 2010; Montesinos, 2012; Pineda, 2013).

Es el oocito del folículo dominante quien continúa con el proceso de la meiosis preparándose para la fertilización. Después de la activación del arresto meiótico el oocito continúa hasta finalizar la primera división meiótica, la meiosis I finaliza con la liberación del primer cuerpo polar e iniciando la segunda división meiótica, en procesos in vivo este coincide con la ovulación. La presencia del cuerpo polar indica que el oocito ha iniciado la segunda división meiótica y el segundo cuerpo polar es liberado en el momento de la fertilización (Gigli y Agüero, 2006; Pineda, 2013; Pérez, 2015).

Todo un complejo estructural y de secreción adicional a los otros cambios funcionales ocurre en el ovario al momento de la ovulación y está íntimamente asociado con los cambios locales en el flujo sanguíneo dentro de la pared del folículo preovulatorio. Estos eventos asociados con interacciones entre péptidos vasoactivos, prostaglandinas (PG) y esteroides ejercen un papel clave en el desarrollo de la ovulación (Andrade *et al.*, 2011), donde se observan dinámicas entre selección de folículos y factores intrafoliculares como proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP), factor de crecimiento insulínico libre tipo 1 (IGF-1 libre), proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina proteasa (IGFBP proteasa), activinas, inhibinas, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), esteroides, GH (Hormona de Crecimiento), sistema Renina-Angiotensina-Angiotensinógeno (SRAA) (Bashir *et al.*, 2016).

Investigaciones previas afirman que la ruptura de la pared folicular está dada por mecanismos claves a nivel bioquímico y mecánico, dentro de ellos encontramos la contracción de la pared folicular observada en el momento de la ovulación; dada por la presencia de células musculares lisas en la teca externa. Otros autores determinan que la contracción se produce por las fibras de colágeno y también por contracciones espasmódicas de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos ováricos, producidos como respuesta al estímulo por parte de la $\text{PGF}_2\alpha$. Sin duda, la teoría que mejor explicaría los mecanismos involucrados en la ovulación es la teoría bioquímica, la cual pone en evidencia la importancia de las enzimas proteolíticas y los cambios vasculares (Sirois y Doré, 1997; Gigli y Agüero, 2006).

Momentos antes de producirse la ovulación el folículo preovulatorio en la yegua cambia de forma y consistencia (pierde turgencia) a la palpación transrectal, por ultrasonografía se puede observar de forma circular, el folículo comienza a achatarse, haciéndose más cónico con el vértice apuntando hacia la fosa de ovulación y hay engrosamiento de la pared folicular. La ovulación ocurre en la yegua por un aumento gradual y progresivo de LH, debido a la alta concentración de ácido siálico que le otorga a la LH mayor vida media porque se metaboliza más lentamente en el hígado (Gigli y Agüero, 2006).

5.2 Sistema de liberación de prostaglandinas (PG) tromboxanos y lipoxidasas:

Las PG, tromboxanos y lipoxidasas, son ácidos grasos derivados del ácido araquidónico que pertenecen a los eicosanoides. Estas tres clases de eicosanoides intervienen en el proceso de la ovulación de diferente forma. La Prostaglandina E₂ (PGE₂) y PGF₂α intervienen en la ruptura de la pared folicular a través de la liberación de las enzimas contenidas en los lisosomas y en cambios vasculares. Los tromboxanos aumentan su expresión en folículos preovulatorios, su acción es antagónica al efecto producido por las prostaglandinas a nivel vascular, logrando que la ovulación sea un proceso autocontrolado (Gigli y Agüero, 2006).

Los cambios vasculares comprenden un aumento en el flujo sanguíneo como respuesta al aumento de las PG y el sistema-renina-angiotensina (RAS) y una disminución en la resistencia vascular, por las bradiquininas y radicales libres de oxígeno llevando a hiperemia. La ovulación, por lo tanto, es un proceso dinámico donde se produce ruptura de la pared folicular por la activación de enzimas proteolíticas y cambios vasculares, los cambios en el aumento de la irrigación y en

la producción del edema han llevado a comparar el proceso de la ovulación como un proceso inflamatorio (Sirois y Doré, 1997).

La liberación de PG folicular permite que se dé inicio el proceso de lisis de la pared del folículo, está asociada con el aumento de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (NOSe) que aumenta el flujo sanguíneo ovárico y consecuentemente, activa los péptidos vasoactivos: Angiotensina II (Ang II) , endotelina-1 (ET-1) y el péptido natriurético atrial (ANP), que promueven la modulación del tono vascular de la circulación sistémica y alteran el flujo sanguíneo folicular contribuyendo al proceso de la ovulación (Andrade *et al.*, 2011). El hecho de que la ET-1 estimule la liberación de ANP y este estimule la liberación de Ang II, indica que estos péptidos actúan localmente y semejante a una reacción en cadena (Andrade *et al.*, 20011). Esta corriente de eventos puede mediar la acción de la LH para acelerar la producción de PG durante el periodo preovulatorio (Sirois y Doré, 1997; Andrade *et al.*, 20011).

En respuesta al incremento de LH, ocurre una secreción concomitante de los péptidos vasoactivos, de la uroquinasa y del activador de plasminógeno que activan las colagenasas latentes y estimulan la liberación del factor de necrosis tumoral tipo alfa (TNF- α) el cual, progresivamente, induce la expresión génica de las metaloproteinasas, llevando a la apoptosis y a la respuesta inflamatoria. La liberación de colagenasa y la muerte celular ocurre antes de la formación del estigma y la ruptura de la pared ovárica. Para que ocurra el rompimiento del colágeno es necesario que las células de la teca, que son dependientes de 9-ceto-PGE₂-reductasa, conviertan la PGE₂ en PGF₂ α , este proceso induce la liberación del TNF- α que puede promover la transducción de señales apoptóticas que resultan

en la muerte celular programada, caracterizada por la activación de endonucleasas, esta ola apoptótica inicial sucede por necrosis (degeneración indiscriminada de ADN y lisis celular), extravasación de células sanguíneas, colapso vascular, isquemia local y consecuentemente, la ruptura de los folículos, los cuales pierden la superficie ovárica. Además, la proteólisis y la remoción celular causan un progresivo estrechamiento de la pared ovárica, con la consecuente formación del estigma y la ruptura folicular (Sirois y Doré, 1997; Andrade *et al.*, 2001). A pesar de que la yegua presenta una inversión en las capas del estroma, se evalúa en investigaciones previas que en el momento de la ruptura del folículo preovulatorio el desencadenamiento de eventos es similar al de otras especies domésticas, ya que el punto principal de la acción de los péptidos vasoactivos, las PG, así como el TNF- α , son las células epiteliales del folículo que entran en contacto íntimo con la superficie ovárica, que en la yegua es la fosa de la ovulación (Andrade *et al.*, 2001). Los experimentos iniciales que respaldan la importancia de las enzimas proteolíticas en el proceso de la ovulación, fueron realizados por Espey y Lipner en 1994 (Sirois y Doré, 1997) inyectando enzimas proteolíticas directamente en la cavidad antral de folículos preovulatorios, logrando desencadenar cambios morfológicos similares al proceso ovulatorio. Dentro de la experimentación el aumento preovulatorio de la LH aumenta la expresión de las enzimas proteolíticas y sus factores inhibitorios permitiendo que la ovulación sea un proceso controlado. Por un lado, la plasmina aumenta a través de la activación del plasminógeno, la procolagenasa se activa en colagenasa rompiendo el colágeno de la teca externa y disminuyendo la tensión de la pared folicular. La plasmina aumenta tanto en las células granulosas como en las células tecales por estímulo de la LH, pero la regulación en uno y otro tipo celular

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua

es diferente, sirviendo como control en la degradación del folículo. A medida que suceden los cambios de degradación del tejido conectivo se produce la formación del estigma en el ápice folicular, esta es la zona más delgada de la pared folicular por donde se liberará el ovocito en el momento de la ovulación (Sirois y Doré, 1997; Gigli y Agüero, 2006; Andrade *et al.*, 20011).

5.3 El sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA): Este sistema participa activamente en eventos fisiológicos relacionados de manera específica con el ciclo estral en la hembra equina actuando en diferentes procesos reproductivos dentro de ellos la ovulación. Los componentes del SRAA experimentan modificaciones sustanciales a lo largo del ciclo estral y están relacionados con una mayor expresión de renina (REN), angiotensina (ANG) y aldosterona (ALD) en el útero, en las células de la granulosa y tecaes de los folículos ováricos. La PRO-RENINA (PRO-REN) es el precursor principal de la REN su aumento se ha asociado con la liberación de gonadotropinas, principalmente LH en el momento de la ovulación, así como el efecto estimulante de los E₂ sobre la síntesis de angiotensinógeno (AOPEN), factores adicionales involucrados en la liberación de PRO-REN son modificaciones hemodinámicas agudas. Se ha sugerido que un aumento de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) podría contribuir al pico preovulatorio de la actividad de REN en plasma y las concentraciones de ALD (535,3 ± 71,49 pg/ml día de la ovulación). Otra explicación del aumento de las concentraciones de REN podría ser una hipovolemia leve asociada con el líquido intersticial en la cavidad abdominal durante la ovulación como se informa en los babuinos (Yoshimura, 1997), no debe descartarse su contribución al pico preovulatorio de ARP (Actividad plasmática de

la Renina) posiblemente, estos procesos puedan estar relacionados con el efecto estimulador de los E_2 sobre la glándula adrenal y la enzima 17α -hidroxiprogesterona, que también muestra un pico preovulatorio, los estrógenos marcan valores 1 día previo a la ovulación de ($37,59 \pm 0,804$ pg/ml) (Montesinos, 2012; Gonçalves *et al.*, 2012).

El Angiotensinógeno I es el precursor del SRA, está codificado por un único gen, que se expresa principalmente en el hígado, su expresión se ha detectado en el ovario. Su ruptura para formar Angiotensina I (Ang I) depende de la renina secretada por el riñón, la Ang I es derivada del rompimiento del AOPEN por la Renina. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es la principal enzima capaz de convertir el decapeptido Ang I en octapeptido Angiotensina II (Ang II) (Gonçalves *et al.*, 2012). La Ang II es un vasoconstrictor potente que permite la modulación de flujo sanguíneo al ovario durante la ovulación, además estimula la proliferación vascular alrededor del antro folicular (Montesinos, 2012; Gonçalves *et al.*, 2012), estimula la síntesis de PGE_2 y $PGF2\alpha$ en ausencia de gonadotropinas. Dentro de estudios experimentales se ha demostrado que Ang II es esencial en el proceso ovulatorio y parece ser un mediador importante de la acción de LH (Gonçalves *et al.*, 2012).

Cerca del momento de la ovulación se establece un pico simultáneo transitorio circulante de FSH, LH Y PRO-REN que posteriormente será promotora de la REN activa, el pico preovulatorio de PRO-REN está relacionado a su vez con el efecto estimulador directo de los E_2 sobre la síntesis de AOPEN (Montesinos, 2012). Durante estudios se analizó la síntesis preovulatoria de REN (valores un día previo a la ovulación $1,625 \pm 0,518$ pg/ml), el pico de producción de esta hormona se asocia

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua

con la liberación de gonadotropinas como AOGEN Y PRO-REN, según análisis estadísticos en estudios realizados en yeguas los niveles de Ang II incrementan en plasma significativamente el día de la ovulación logrando elevaciones plasmáticas ($0,315 \pm 0,015$ pg/ml), posteriormente, disminuye de manera progresiva hasta adquirir valores mínimos hacia el quinto día postovulación detectándose niveles de ($0,160 \pm 0,036$ pg/ml) (Montesinos, 2012).

En animales de experimentación de laboratorio, se ha evidenciado que después del pico de la hormona LH hay una disminución progresiva de ANG posterior a la ovulación, sin embargo, debe considerarse las diferencias entre especies. Las concentraciones de ALD en yeguas, se detecta por un aumento progresivo, pudiendo en parte explicar el aumento de REN plasmático antes de la ovulación. Sin embargo, una correlación negativa entre las concentraciones en plasma de ANG y ALD se encontró después de la ovulación, estos datos podrían reflejar una disociación entre ANG y ALD. En este caso, la síntesis de ALD podría haber ocurrido a través de otras vías independientes de la activación del SRAA. Se reconoce que después de la ovulación en la yegua REN disminuye (un día posterior a la ovulación $0,933 \pm 0,533$ pg/ml) y ALD sigue aumentando (llegando a alcanzar valores 5 días postovulación $576,1 \pm 26,71$ pg/ml). Las concentraciones de ANG se correlacionaron positivamente con E_2 y diámetro del folículo dominante (DPF). Dentro de los hallazgos importantes según Montesinos puede concretar un aumento progresivo de REN en plasma antes de la ovulación, con los niveles más altos el día de la ovulación (REN $2,446 \pm 0,553$ pg/ml). Las concentraciones plasmáticas de Ang II sufren una disminución aguda y progresiva después de la ruptura de la pared folicular, logrando valores 5 días postovulación de ($0,160 \pm 0,036$ pg/ml). En

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua

experimentaciones de laboratorio las concentraciones de ALD en plasma aumentan progresivamente desde el día -5 al día +5; registrando valores de $316,6 \pm 21,05$ pg/ml y $576,1 \pm 26,71$ pg/ml respectivamente. Se encuentra un aumento significativo en Volumen de Células Empaquetadas (PCV) en el día de la ovulación; y DPF se correlacionó positivamente con las concentraciones de REN y ALD, pero no con las concentraciones de ANG (Montesinos, 2012; Gonçalves *et al.*, 2012).

5.4 Factores angiogénicos, Activina A e inhibina A: El desarrollo vascular folicular se produce simultáneamente con el crecimiento rápido y la diferenciación del folículo. Este proceso no solo optimiza el suministro folicular con oxígeno, nutrientes y sustratos sino también con gonadotrofinas, con la liberación de hormonas foliculares en la circulación sanguínea (Müller, Ellenberger y Schoon, 2009). Se desarrolla una red capilar en la capa folicular de la teca, está separada de las células avasculares de la granulosa por una membrana basal especializada. Estos vasos sanguíneos que se desarrollan dentro de la capa tecal continúan excluidos de las células avasculares de la granulosa hasta aproximadamente el momento de la ovulación. Estudios recientes evaluados en yeguas donde se les induce la ovulación se muestra claramente a nivel ultrasonografico que el área de flujo sanguíneo aumenta con el tiempo de disminución a la ovulación, se observó 36 y 39 horas después de la ovulación inducida el aumento del número de vasos sanguíneos en la teca interna y la teca externa conduciendo a un aumento significativo en el grado de edema, hemorragias e hiperemia. En evaluaciones investigativas hechas en yeguas pony 6 días antes de la ovulación, se evidencia que el área del flujo sanguíneo del folículo también aumentó a un ritmo reducido

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua

hacia el día de la ovulación y el área vascularizada fue similar entre los periodos preovulatorios en el día -6, aumentando hasta el día -1. Del mismo modo, también se registra el aumento diario de la vascularización y el porcentaje de pared del folículo preovulatorio con señales de flujo sanguíneo aumentado a medida que madura y se aproxima al día de la ovulación (Müller, Ellenberger y Schoon, 2009).

Durante el seguimiento en yeguas días antes de la ovulación el aumento de flujo sanguíneo se asocia a diferentes factores. Al acercarse el día de la ovulación, la diferencia diaria aumentada entre la potencia y el área de flujo sanguíneo se relacionan a un acrecentamiento del área del antro y del líquido en el folículo preovulatorio, también a las concentraciones circulantes de leptina y estradiol. La microcirculación ovárica muestra una actividad vasomotora uniforme y de gran amplitud. Las alteraciones en la esteroidogénesis durante la ovulación pueden controlar la actividad de vasomoción que está regularizada por mecanismos endoteliales. (Abdelnaby y Abo, 2017). El Óxido Nítrico (NO) restablece la acción vasomotora en vasos sanguíneos desnudos en el endotelio y los inhibidores de la NOS modulan la frecuencia de vasomoción, dando como resultado una variación de la cantidad de NOSe inducible en el ovario durante el período periovulatorio (Andrade *et al.*, 2011; Abdelnaby y Abo, 2017).

Estudios reportan que las concentraciones intrafoliculares de inhibina A y VEGF son menores en los folículos de ovulación inminentes, la asociación entre niveles crecientes de activina A intrafolicular y estradiol sugiere que activina A también podría ser responsable para la producción continua de estradiol en folículos preovulatorios. VEGF se declara como responsable de aumentar la vascularización

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua de los folículos y la permeabilidad de las células endoteliales de la vasculatura folicular (Nambo *et al.*, 2002; Donadeu, y Watson, 2007; Bashir *et al.*, 2016). Se ha demostrado que IGF-1 *in vitro* en yeguas es capaz de aumentar las concentraciones de inhibina A y VEGF. Por lo tanto, es posible que la disminución de IGF-1 libre antes de la ovulación pueda ser responsable de la disminución de inhibina A y VEGF, pero este potente mecanismo necesita investigación exhaustiva. Además, se reporta que IGF-1, cuando se inyecta en folículos, aumenta las concentraciones de activina A en yeguas (Bashir *et al.*, 2016). Reportes indican que IGF-1 a concentraciones fisiológicas en un folículo dominante estimula la secreción de activina-A, inhibina-A y VEGF previene un aumento en androstenediona. Algunos o todos estos efectos locales del IGF-1 probablemente estén implicados en la manifestación de la dominancia del folículo en las yeguas (Ginther *et al.*, 2004; Donadeu, y Watson, 2007; Bashir *et al.*, 2016). El estradiol en el líquido folicular tiende a ser mayor en folículos preovulatorios, además IGF-1 y activina A pueden aumentar la producción *in vitro* de estradiol por células de la granulosa. Por tanto, en base a los hallazgos encontrados en la literatura revelan concentraciones intrafoliculares más altas de activina A en folículos cercanos a la ovulación (Nambo *et al.*, 2002; Da Silveira *et al.*, 2014; Bashir *et al.*, 2016), indicando que la activina A es un factor potencial involucrado en la producción continua de estradiol durante el período preovulatorio en yeguas (Bashir *et al.*, 2016).

5.5 Proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP) 1 y 2 e Implicación del Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) junto a la hormona de crecimiento GH: Dentro del proceso de la ovulación equina de

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua

manera local son producidos factores de crecimiento como IGFBP que están involucrados en la regulación de la foliculogénesis (Andrade *et al.*, 2011). Los componentes del sistema de Factor de crecimiento insulínico (IGF) en mamíferos son IGF-1 y -2 y sus receptores (IGF tipo-1 y -2) (Ginther *et al.*, 2004; Donadeu, y Watson, 2007; Fahiminiya *et al.*, 2011) incluye seis proteínas de unión de IGF de alta afinidad (IGFBP-1, -2, -3, -4, -5 y -6) y varias proteínas de baja afinidad relacionadas con IGFBP, Proteína relacionada con la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-rP), y las proteasas IGFBP (calicreínas, catepsinas y metaloproteinasas de matriz). (Ginther *et al.*, 2004; Fahiminiya *et al.*, 2011). Las proteasas degradan las IGFBP y, por lo tanto, regulan la biodisponibilidad y las acciones de los IGF (Ginther *et al.*, 2004; Donadeu, y Watson, 2007). Reportes de investigación señalan una regresión o cese en el crecimiento del folículo pre-ovulatorio 2 días antes de la ovulación en yeguas. Esto se asocia en hallazgos actuales por la disminución en las concentraciones de IGF-1 libre en los grupos de ovulación inminentes de 40 mm podrían ser una razón meritoria por la cual un folículo preovulatorio deja de crecer o disminuye su diámetro antes de la ovulación (Checura *et al.*, 2010; Bashir *et al.*, 2016). Se ha informado sobre IGFBP-2, -3, -4 y -5 en el líquido folicular, el líquido folicular equino contiene IGFBP-1y -3 de alto peso molecular (90-135 kDa), que se cree que son los complejos no disociados de IGFBP-3, se ha demostrado que IGFBP-2 y -5 son producidos por células de la granulosa equina en cultivo; en yeguas, la degradación proteolítica de IGFBP-2, IGFBP-4 y IGFBP-5 se informa para el folículo dominante durante la fase folicular. El fluido folicular preovulatorio equino tiene actividad proteolítica que degrada IGFBP-2, -4 y -5, pero no IGFBP-3, las IGFBP-3 son las proteínas de unión

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua

al factor de crecimiento similar a la insulina predominante en suero y líquido folicular y se une a la mayoría de los IGF presentes en el líquido folicular, está presente en un complejo ternario de alto peso molecular de IGF y proteína de la subunidad lábil a los ácidos, con una vida media mayor que los IGF libres (Ginther *et al.*, 2004; Watson *et al.*, 2004). La mayor expresión de IGF-I y -II en folículos preovulatorios junto con una menor concentración de IGFBP-2, podría aumentar la biodisponibilidad de IGF intrafolicular en folículos preovulatorios, en comparación con los folículos anovulatorios y así contribuir al aumento de la esteroidogénesis y la posterior ovulación de estos folículos (Watson *et al.*, 2004; Donadeu, y Watson, 2007; Checurea *et al.*, 2010; Derar *et al.*, 2011).

Durante un estudio realizado por Derar *et al.* (2011) se demostró que el receptor del factor de crecimiento insulina tipo 1 (ir-IGF-I) se secreta durante la fase estral del ciclo concomitante con el desarrollo del folículo dominante y que al mismo tiempo puede actuar en sinergia con otras hormonas para la selección y diferenciación del folículo dominante. Se evidencia que Ir-IGF-I aumenta significativamente antes de la ovulación presentando un aumento en plasma significativo ($p < 0.05$) para alcanzar su nivel máximo (325.25 ± 19.76 ng/ml) 2 días antes de la ovulación. Relacionado con un patrón similar al aumento de los estrógenos ($r = 0.84$, $p < 0.05$) (Derar *et al.*, 2011;), lo que sugiere que los folículos ováricos son la principal fuente de circulación de ir-IGF-I durante el ciclo estral de yeguas, pudiendo así ir-IGF-I ser un factor crucial en la diferenciación y ruptura folicular (Donadeu, y Watson, 2007; Derar *et al.*, 2011;).

6. CONCLUSIONES

Es crucial para el veterinario tener con claridad la participación y acción hormonal en el ciclo estral de la yegua, con el fin de lograr un manejo clínico y farmacológico adecuado, pudiendo obtener mayor eficacia reproductiva en los criaderos.

Es importante el reconocimiento de las hormonas involucradas durante la ovulación, sin embargo el estudio de la participación de otros sistemas es esencial para el entendimiento de este proceso como un evento donde no solo se rige por hormonas, sino que también participan diferentes sistemas metabólicos como el hepático, el renal entre otros, que en conjunto con los cambios hormonales hacen que el líquido folicular tenga propiedades químicas que favorecen la ruptura de la pared folicular.

Reconocer todas las interacciones hormonales y metabólicas que suceden durante el proceso ovulatorio en las yeguas, es vital para el profesional veterinario ya que aporta bases importantes para seguir investigando con exactitud la participación de cada uno de los mecanismos involucrados.

Dentro de los mecanismos más importantes implicados en la ovulación se encuentran el sistema de liberación de prostaglandinas, el IGF, el sistema RAAS, el VEGF entre otros, que actúan de manera directa en el folículo alterando las propiedades del líquido folicular, haciendo que se modifique la condición sistémica. Es por ello que el veterinario necesita cada vez más un conocimiento puntual de la dinámica fisiológica ovárica para que pueda obtener mejores resultados en cuanto a la dirección reproductiva de la yegua; de esta manera se podría aportar manejo

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua eficaz con los animales mejorando las tasas de fertilidad y la eficiencia de los centros reproductivos en todo el mundo.

Es necesario seguir realizando estudios que involucren la participación de todos los sistemas metabólicos que intervienen en el momento de la ovulación y sus interacciones hormonales, se requiere estudiar más a fondo para permitir una alta comprensión del proceso ovulatorio en las yeguas. La obtención de estos conocimientos será concluyente en la reproducción equina, puesto que permitirá obtener mejores resultados durante el uso de tecnologías de reproducción asistida y también ayudará a comprender los mecanismos de las alteraciones ovulatorias que se presentan antes de la ovulación.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. **ABDELNABY, E. A., ABO EL-MAATY, A. M.** (2017). Dynamics of Follicular Blood Flow, Antrum Growth, and Angiogenic Mediators in Mares From Deviation to Ovulation. *Journal of Equine Veterinary Science*, 55, 51–59. doi:10.1016/j.jevs.2017.04.003
2. **ABEL, M. H., WIDEN, A., WANG, X., HUHTANIEMI, I., PAKARINEN, P., KUMAR, T. R., CHRISTIAN, H. C.** (2014). Pituitary Gonadotrophic Hormone Synthesis, Secretion, Subunit Gene Expression and Cell Structure in Normal and Follicle-Stimulating Hormone β Knockout, Follicle-Stimulating Hormone Receptor Knockout, Luteinising Hormone Receptor Knockout, Hypogonadal and. *Journal of Neuroendocrinology*, 26(11), 785–795. doi:10.1111/jne.12178
3. **ANDRADE SOUZA, F., PÉREZ OSORIO, J., OLIVEIRA-SOUSA, A., RIBEIRO DO VALE FILHO, V., MARC, H., CHACÓN J., L. AND ARIAS.** (2011). Foliculogénesis y ovulación en la especie equina, *Rev. Med. Vet.: Bogotá (Colombia)* N° 22: 43-50, <https://doi.org/10.19052/mv.563>
4. **ASA, CHERYL S, GOLDFOOT, DAVID, GINTHER O. J.** (1983). Assessment of the sexual behavior of pregnant mares. *Hormones and Behavior*, 17(4), 405–413. doi:10.1016/0018-506x(83)90049-1
5. **AURICH, C.** (2011). *Animal Reproduction Science*, Reproductive cycles of horses, *science direct*, V 124 (3-4), 220–228. doi: 10.1016 / j.anireprosci.2011.02.005

6. **BASHIR, S. T., ISHAK, G. M., GASTAL, M. O., ROSER, J. F., GASTAL, E. L.** (2016). Changes in intrafollicular concentrations of free IGF-1, activin A, inhibin A, VEGF, estradiol, and prolactin before ovulation in mares. *Theriogenology*, 85(8), 1491–1498. doi:10.1016/j.theriogenology.2016.01.01
7. **BLAIR, J. A., BHATTA, S., MCGEE, H., & CASADESUS, G.** (2015). Luteinizing hormone: Evidence for direct action in the CNS. *Hormones and Behavior*, 76, 57–62. doi:10.1016/j.yhbeh.2015.06.020
8. **BRINSKO, S., BLANCHARD, T., VARNER, D., SCHUMACHER, J., LOVE, C., HINRICHS, K. AND HARTMAN, D.** (2010). *Manual of Reproduction Equine 3rd Edition, Reproductive Physiology of the Nonpregnant Mare*, capitol 2: **Edition** Mosby (2011) eBook ISBN: 9780323168489
9. **CHECURA, C. M., BEG, M. A., PARRISH, J. J., & GINTHER, O. J.** (2010). Functional relationships among intrafollicular insulin-like growth factor 1, circulatory gonadotropins, and development of the dominant follicle in mares. *Animal Reproduction Science*, 118(2-4), 270–278. doi:10.1016/j.anireprosci.2009.09.002
10. **DA SILVEIRA, J. C., CARNEVALE, E. M., WINGER, Q. A., BOUMA, G. J.** (2014). Regulation of ACVR1 and ID2 by cell-secreted exosomes during follicle maturation in the mare. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 12(1), 44. doi:10.1186/1477-7827-12-44
11. **DERAR, D., TAYA, K., WATANABE, G., & MIYAKE, Y.-I.** (2011). Characterization of Immunoreactive IGF-I Pattern During the Peri-ovulatory

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua

Period of the Oestrous Cycle of Thoroughbred Mares and Its Relation to Other Hormones. *Reproduction in Domestic Animals*, 47(1), 151–156. doi:10.1111/j.1439-0531.2011.01819.x

12. DESAULNIERS, A. T., CEDERBERG, R. A., LENTS, C. A., WHITE, B. R.

(2017). Expression and Role of Gonadotropin-Releasing Hormone 2 and Its Receptor in Mammals. *Frontiers in Endocrinology*, doi: 10.3389/fendo.2017.00269

13. DONADEU, F. X., WATSON, E. D. (2007). Seasonal changes in ovarian

activity: Lessons learnt from the horse. *Animal Reproduction Science*, 100(3-4), 225–242. doi:10.1016/j.anireprosci.2006.12.001

14. EVANS, TIMOTHY J; CONSTANTINESCU, GHEORGHE M; GANJAM

VENKATASESHU K. (2007), *Clinical Reproductive Anatomy and Physiology of the CHAPTER 7*, 2da edition pag 47-66

15. EZCURRA, D., HUMAIDAN, P. (2014). A review of luteinising hormone and

human chorionic gonadotropin when used in assisted reproductive technology. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 12(1), 95. doi:10.1186/1477-7827-12-95

16. FAHIMINIYA, S., LABAS, V., ROCHE, S., DACHEUX, J.-L., GÉRARD, N.

(2011). Proteomic analysis of mare follicular fluid during late follicle development. *Proteome Science*, 9(1), 54. doi:10.1186/1477-5956-9-54

- 17. GARY, NIE., DANIEL C. SHARP., GILLIAN, ROBINSON., BRIAN D. CLEAVER., MICHAEL B. PORTER.** (2007). Chapter 8 clinical aspects of seasonality in mares, 2da edición. pag 68-71
- 18. GIGLI, I, RUSSO, A., AGÜERO, A.** (2006). Consideraciones sobre la dinámica ovárica en equino, bovino y camélidos sudamericanos. *InVet*, 8(1), 183-204. Recuperado en 11 de diciembre de 2018, de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S166834982006000100018&lng=es&tlng=es.
- 19. GINTHER, DO.** (2012). The end of the tour de force of the corpus luteum in mares. *Theriogenology*, 77 (6), 1042-1049. doi: 10.1016 / j.theriogenology.2011.10.026
- 20. GINTHER, O. J., BEG, M. A., GASTAL, E. L., GASTAL, M. O., BAERWALD, A. R., PIERSON, R. A.** (2005). Systemic concentrations of hormones during the development of follicular waves in mares and women: a comparative study. *Reproduction*, 130(3), 379–388. doi:10.1530/rep.1.00757
- 21. GINTHER, O. J., GASTAL, E. L., GASTAL, M. O., BEG, M. A.** (2004). Critical Role of Insulin-Like Growth Factor System in Follicle Selection and Dominance in Mares¹. *Biology of Reproduction*, 70(5), 1374–1379. doi:10.1095/biolreprod.103.026195
- 22. GONÇALVES, P. B., FERREIRA, R., GASPERIN, B., OLIVEIRA, J. F.** (2012). Role of angiotensin in ovarian follicular development and ovulation in

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua
mammals: a review of recent advances. REPRODUCTION, 143(1), 11–20.
doi:10.1530/rep-11-0192

23. MCDONNELL, SM. (2000). Reproductive behavior of stallions and mares: comparison of free-running and domestic in-hand breeding. *Animal Reproduction Science*, 60-61, 211-219. doi: 10.1016 / s0378-4320 (00) 00136-6

24. MONTESINOS, HERRERO, P. (2012). Sistema Renina Angiotensina Aldosterona Durante el Ciclo Estral en la Yegua Pura Raza Española: Interrelaciones Con Otras Hormonas y Con el Estado Hidroelectrolítico, (Tesis Doctoral), Universidad Cardenal Herrera CEU, Valencia, España.

25. MOREL, DAVIES M. C. G. (2003). *Equine reproductive physiology, breeding and stud management*. 2nd ed. New York USA, Institute of Rural Studies University of Wales, Aberystwyth UK, Wallingford, UK: CABI Publishing, Available at: Web site: www.cabi-publishing.org

26. MÜLLER, K., ELLENBERGER, C., & SCHOON, H.-A. (2009). Histomorphological and immunohistochemical study of angiogenesis and angiogenic factors in the ovary of the mare. *Research in Veterinary Science*, 87(3), 421–431. doi:10.1016/j.rvsc.2009.04.011

27. NAMBO, Y., NAGAOKA, K., TANAKA, Y., NAGAMINE, N., SHINBO, H., NAGATA, S. TAYA, K. (2002). Mechanisms responsible for increase in circulating inhibin levels at the time of ovulation in mares. *Theriogenology*, 57(6), 1707–1717. doi:10.1016/s0093-691x(02)00683-0

- 28. PÉREZ, MONTENEGRO, J.**(2015), Evaluación de la capacidad de maduración de oocitos obtenidos en diferentes etapas del desarrollo folicular por medio de aspiración folicular en yeguas, Universidad Nacional de Colombia Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia Departamento de Salud Animal,(Tesis de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de: Magister en Salud Animal) Bogotá, Colombia.
- 29. PINEDA, GUZMÁN, M.** (2013). Determinación de la tasa de preñez en yeguas según el tiempo de duración del primer estro postparto (celo de potro), en el último día de monta o servicio, en la aldea el Aguacate, Chiquimulilla, Santa Rosa. (Título Médico Veterinario). Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia Escuela de "Medicina Veterinaria". Guatemala.
- 30. RAMÍREZ, MONTENEGRO, J.** (2006). Determinación del Fotoperíodo sobre la actividad ovárica en yeguas durante el año en diferentes haras, en los departamentos de Guatemala, Sacatepequez y Escuintla. (Tesis grado para conferir título de Médico Veterinario), Universidad de San Carlos de Guatemala facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia Escuela de Medicina Veterinaria, Guatemala.
- 31. RELAVE, F., LEFEBVRE, R. C., BEAUDOIN, S., PRICE, C.** (2007). Accuracy of a rapid enzyme-linked immunosorbent assay to measure progesterone in mares. The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne, 48(8), 823-6.

- 32. SALAZAR-ORTIZ, J., MONGET, P., GUILLAUME, D.** (2014). The influence of nutrition on the insulin-like growth factor system and the concentrations of growth hormone, glucose, insulin, gonadotropins and progesterone in ovarian follicular fluid and plasma from adult female horses (*Equus caballus*). *Reproductive Biology and Endocrinology*, 12(1), 72. doi:10.1186/1477-7827-12-72
- 33. SIROIS, J., DORÉ, M.** (1997). The Late Induction of Prostaglandin G/H Synthase-2 in Equine Preovulatory Follicles Supports Its Role as a Determinant of the Ovulatory Process¹. *Endocrinology*, 138(10), 4427–4434. doi:10.1210/endo.138.10.5462
- 34. WANG, X., ZOU, P., HE, Y., MENG, K., QUAN, F., ZHANG, Y.** (2018). Effect of luteinizing hormone on goat theca cell apoptosis and steroidogenesis through activation of the PI3K/AKT pathway. *Animal Reproduction Science*, 190, 108–118. doi:10.1016/j.anireprosci.2018.01.014
- 35. YOSHIMURA, Y.** (1997). The Ovarian Renin–Angiotensin System in Reproductive Physiology. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 18(3), 247–291. doi:10.1006/frne.1997.0152
- 36. YOUNGQUIST, R., THREFALL, W.** (2007). Current therapy in large animal theriogenology. 2nd ed. St. Louis (Missouri): Saunders-Elsevier, capitol 18,P 144-152
- 37. WANG, X., ZOU, P., HE, Y., MENG, K., QUAN, F., ZHANG, Y.** (2018). Effect of luteinizing hormone on goat theca cell apoptosis and steroidogenesis

Factores reproductivos y metabólicos involucrados en la ovulación de la yegua through activation of the PI3K/AKT pathway. *Animal Reproduction Science*, 190, 108–118. doi:10.1016/j.anireprosci.2018.01.014

- 38. WATSON, E. D., BAE, S.-E., THOMASSEN, R., THOMSON, S. R. M., WOAD, K., ARMSTRONG, D. G.** (2004). Insulin-like growth factors-I and -II and insulin-like growth factor-binding protein-2 in dominant equine follicles during spring transition and the ovulatory season. *Reproduction*, 128(3), 321–329. doi:10.1530/rep.1.00100