



**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE CIENCIAS PECUARIAS**

**CARRERA DE INGENIERÍA ZOOTÉCNICA**

**“VALORACIÓN DE LA CITOLOGÍA EXFOLIATIVA VAGINAL,  
COMO MÉTODO DE DIAGNÓSTICO DEL CICLO ESTRAL EN  
CABRAS”**

**Trabajo de titulación**

**Tipo: PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Presentado para optar el grado académico de:

**INGENIERO ZOOTECNISTA**

**AUTOR: LENIN ALEXANDER CÓRDOVA ARÉVALO**

**DIRECTOR: DR. NELSON ANTONIO DUCHI DUCHI., PhD**

**RIOBAMBA – ECUADOR**

**2021**

**2021, Lenin Alexander Córdova Arévalo**

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, **Lenin Alexander Córdova Arévalo**, declaro que el presente trabajo de titulación es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autor, asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este trabajo de titulación. El patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 22 de julio del 2021

**Lenin Alexander Córdova Arévalo**

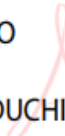

**C.I. 1720471646**

**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE CIENCIAS PECUARIAS**

**CARRERA DE INGENIERÍA ZOOTÉCNICA**

El tribunal del trabajo de titulación certifica que: El trabajo de investigación: Tipo: Proyecto de Investigación, “**VALORACIÓN DE LA CITOLOGÍA EXFOLIATIVA VAGINAL, COMO MÉTODO DE DIAGNÓSTICO DEL CICLO ESTRAL EN CABRAS**”, de responsabilidad del señor: **LENIN ALEXANDER CÓRDOVA ARÉVALO**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del trabajo de titulación, quedando autorizada su presentación

	<b>FIRMA</b>	<b>FECHA</b>
Dr. Antonio Murillo., PhD. <b>PRESIDENTE DEL TRIBUNAL</b>	_____	27/07/2021
Dr. Nelson Antonio Duchi Duchi. Ph.D. <b>DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN</b>	<b>ANTONIO NELSON DUCHI DUCHI</b>  Firmado digitalmente por ANTONIO NELSON DUCHI DUCHI Fecha: 2021.07.27 09:04:04 -05'00'	27/07/2021
Ing. Luis Antonio Velasco. Msc <b>MIEMBRO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN</b>	<b>LUIS ANTONIO VELASCO MATVEEV</b>  Firmado digitalmente por LUIS ANTONIO VELASCO MATVEEV Nombre de reconocimiento (DN): c=EC, ou=OBSAMBA, serialNumber=0602887424, cn=LUIS ANTONIO VELASCO MATVEEV Fecha: 2021.07.26 07:06:26 -05'00'	27/07/2021

## **DEDICATORIA**

Quiero dedicar este trabajo de investigación a Dios, por ser aquel ser grande y majestuoso que me ha ayudado siempre en toda mi vida, quiero agradecerte padre mío, por siempre cuidarme y siempre guiarme por el camino del bien, gracias, Dios por todo lo que haces por mí y por mantenerme fuerte en cada paso que doy, gracias, Dios mío, la gloria es completamente tuya. Quiero dedicar el presente trabajo de investigación a la Estación Experimental “Tunshi, por ser el pilar clave en la ejecución de este proyecto de investigación, específicamente a la Unidad académica de investigación en Ovinos, Caprinos y Camélidos Sudamericanos, Unidad académica a cargo de la Ingeniera Ruth Paulina Solórzano Casco, quien ha sido una gran ayuda y guía durante este proyecto de investigación, le dedico este proyecto de investigación y le hago llegar mis más profundos agradecimientos, a parte de una gran profesional, le considero una gran mujer, admirable y un gran ejemplo a seguir. Quiero dedicar también este trabajo de investigación a mi familia, a mi madre, Hilda Tatiana Arévalo Moreno, a mi padre, que hoy se encuentra bajo el manto de nuestro padre celestial, Marco Gonzalo Córdova Hernández, a mi hermano Juan Sebastián Córdova Arévalo, a mi tía Carmen Cruz, y a mi novia Cristina Elizabeth Tumbaco Panchana, quienes me han guiado arduamente durante todo este camino durante mi vida académica y profesional, quiero agradecerles infinitamente y dios les pague por toda su guía y consejos, que me han servido para ser mejor persona. Quiero expresar mi agradecimiento eterno a mi pareja, Cristina Elizabeth Tumbaco Panchana, por ser aquella fuerza y fortaleza durante todo este trabajo de investigación, mediante sus consejos, guía y amor que me brinda, me permite seguir adelante, frente a todas las adversidades, me hace seguir con firmeza y gallardía para seguir adelante. Gracias, amor mío por todos tus consejos y sabiduría, y por levantarme siempre y darme más fuerzas para seguir adelante, este proyecto de investigación te lo dedico a ti, eres mi orgullo y mi fuerza para ser mejor persona.

**Lenin Alexander Córdova Arévalo**

## **AGRADECIMIENTO**

Dios, tu amor y tu bondad no tienen fin, me permites sonreír ante todos mis logros y triunfos que son resultado de tu generosa ayuda y cuando me derrumbo, pones a prueba mi valentía y fuerza, gracias por toda tu bondad y tu infinita misericordia con este guerrero de Dios, ya que con tu gran sabiduría me permites que mejore como ser humano y me cedes servir a los demás. Gracias Dios por toda tu ayuda durante toda mi vida universitaria, por guiarme y siempre cuidarme en cada paso que doy. Quiero expresar el agradecimiento y mis infinitas gratitudes a Dios, por ser aquel ser celestial que permitió que este trabajo de investigación se lleve a cabo, bajo su manto y sabiduría. Agradecer de igual manera a la Estación Experimental “Tunshi”, por ser la encargada de permitir que mi trabajo de titulación se lleve a cabo con éxito, al igual que mi gloriosa Facultad de Ciencias Pecuarias, la cual ha sido la pieza clave para que este proyecto investigativo se lleve a cabo. Quiero agradecer también a mi familia, mi madre, Hilda Tatiana Arévalo Moreno, mi padre que hoy se encuentra a lado de nuestro Padre celestial, Marco Gonzalo Córdova Hernández, a mi hermano Juan Sebastián Córdova Arévalo, a mi Tía Carmen Cruz y a mi novia Cristina Elizabeth Tumbaco Panchana, quienes con su guía y ayuda idónea han sido pilares fundamentales en la ejecución de este trabajo investigativo, gracias infinitas a ustedes por sus consejos y sabiduría, que me brindan, y no permiten que caiga y desfallezca. Gracias a ti amor mío, Cristina Elizabeth Tumbaco Panchana por siempre darme ánimos y fuerzas para seguir adelante, y jamás dejarme desfallecer. De igual manera quiero brindar mi agradecimiento a la Ingeniera Ruth Paulina Solórzano Casco, por ser aquella mentora y guía durante el desarrollo de mi trabajo de titulación, gracias por enseñarme y guiarme en cada paso que di en la ejecución de mi trabajo de titulación y permitir que este proyecto se lleve a cabo con éxito. Finalmente quiero agradecer infinitamente a mis padres, mi madre, Hilda Tatiana Arévalo Moreno, mi padre, Marco Gonzalo Córdova Hernández, mi hermano Juan Sebastián Córdova Arévalo y a mi tía Carmen Cruz, por ayudarme durante toda mi vida estudiantil, por siempre darme su apoyo incondicional y amo, ya que gracias a su ayuda he logrado ejecutar con éxito este trabajo de titulación. Siempre los llevo en mi corazón y en mi mente en cada paso que doy, gracias por su apoyo y su amor que me tienen.

**Lenin Alexander Córdova Arévalo**

## TABLA DE CONTENIDO

<i>ÍNDICE DE TABLAS</i> .....	<i>xiii</i>
<i>ÍNDICE DE FIGURAS</i> .....	<i>xiv</i>
<i>ÍNDICE DE GRÁFICOS</i> .....	<i>xv</i>
<i>ÍNDICE DE ANEXOS</i> .....	<i>xvi</i>
<i>RESUMEN</i> .....	<i>xvii</i>
<i>ABSTRACT</i> .....	<i>xviii</i>
<i>INTRODUCCIÓN</i> .....	<i>1</i>

### *CAPÍTULO I*

<i>1. MARCO TEÓRICO REFENCIAL</i> .....	<i>3</i>
<b>1.1. Reseña histórica de la población caprina a nivel mundial, regional y nacional</b>	<b>3</b>
1.1.1. Los caprinos a nivel mundial.....	4
1.1.1.1. Los caprinos en Latinoamérica.....	5
1.1.1.2. Los caprinos en el Ecuador .....	6
<b>1.2. Anatomía del aparato reproductor de la hembra caprina</b> .....	<b>6</b>
1.2.1. Ovarios.....	7
1.2.1.1. Corteza.....	8
1.2.1.2. Médula.....	8
1.2.1.3. Oviducto .....	9
1.2.2. Útero o matriz .....	9
1.2.3. Cuernos uterinos.....	11
1.2.4. Cérvix o cuello uterino.....	11
1.2.5. Vagina .....	12
1.2.6. Vestíbulo vaginal .....	12
1.2.7. Vulva.....	12

<b>1.3.</b>	<b>Histología vaginal de la hembra caprina .....</b>	<b>13</b>
1.3.1.	Composición histológica del epitelio vaginal de la hembra caprina .....	14
1.3.1.1.	Epitelio pavimentoso estratificado y no estratificado.....	15
1.3.1.2.	Lámina propia.....	15
1.3.1.3.	Capa muscular .....	16
1.3.1.4.	Capa adventicia .....	16
1.3.2.	Estructura del epitelio vaginal.....	16
1.3.3.	Desarrollo del epitelio vaginal .....	17
1.3.4.	Función del epitelio vaginal.....	17
1.3.5.	Citología del epitelio vaginal .....	18
1.3.5.1.	Células basales .....	19
1.3.5.2.	Células parabasales.....	19
1.3.5.3.	Células intermedias o granulosas .....	20
1.3.5.4.	Células superficiales o exfoliadas .....	21
1.3.5.5.	Células anucleares o escamosas .....	22
1.3.5.6.	Células inmunitarias (primera línea de defensa) .....	23
1.3.6.	Interpretación del cambio celular en las etapas del ciclo estral caprino.....	24
1.3.6.1.	Cambios en el proestro .....	25
1.3.6.2.	Cambios en el estro .....	25
1.3.6.3.	Cambios en el metaestro.....	26
1.3.6.4.	Cambios en el diestro .....	26
1.3.6.5.	Cambios en el anestro.....	26
<b>1.4.</b>	<b>Fisiología del aparato reproductor femenino .....</b>	<b>27</b>
1.4.1.	Desarrollo del aparato reproductor del macho y hembra .....	28
1.4.2.	Control hipotálamo hipofisario de la reproducción.....	30
<b>1.5.</b>	<b>Fase folicular y fase lútea del ciclo estral .....</b>	<b>33</b>
1.5.1.	Fase folicular.....	34
1.5.1.1.	Liberación de gonadotropinas .....	34
1.5.1.2.	Dinámica folicular .....	36
1.5.1.3.	Receptibilidad sexual.....	40
1.5.1.4.	Ovulación .....	40
1.5.2.	Fase lútea.....	41
1.5.2.1.	Síntesis de progesterona .....	44
1.5.2.2.	Lisis del cuerpo lúteo.....	45



1.5.2.3.	Transporte de la prostaglandina F2 alfa desde el útero hasta el ovario .....	47
1.5.2.4.	Producción de prostaglandina F2 alfa durante la fase luteal tardía .....	48
1.5.2.5.	Intervención del sistema inmunológico en la regresión estructural del cuerpo lúteo .....	50
1.5.2.6.	Administración exógena de progesterona utilizada en la manipulación del estro .....	51
<b>1.6.</b>	<b>Ciclo estral de la cabra .....</b>	<b>52</b>
1.6.1.	Las hormonas esteroideas sexuales durante el ciclo estral .....	54
1.6.2.	Desarrollo de los folículos ováricos .....	55
1.6.3.	Fases del ciclo estral .....	57
1.6.3.1.	Proestro .....	59
1.6.3.2.	Estro .....	60
1.6.3.3.	Metaestro .....	62
1.6.3.4.	Diestro .....	63
1.6.3.5.	Anestro .....	64
<b>1.7.</b>	<b>Endocrinología de la reproducción caprina .....</b>	<b>65</b>
1.7.1.	Hormonas esteroides .....	67
1.7.1.1.	Progestágenos .....	67
1.7.1.2.	Estrógenos .....	69
1.7.1.3.	Andrógenos .....	72
1.7.2.	Hormonas protéicas .....	72
1.7.3.	Hormonas gonadotropinas .....	73
1.7.3.1.	Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) .....	74
1.7.3.2.	Hormona folículo estimulante (FSH) .....	76
1.7.3.3.	Hormona luteinizante (LH) .....	77
1.7.3.4.	Prolactina .....	78
1.7.3.5.	Trofoblastina .....	79
1.7.3.6.	Oxitocina .....	79
1.7.3.7.	Relaxina .....	81
1.7.3.8.	Inhibina .....	81
1.7.3.9.	Activinas .....	83
1.7.3.10.	Lactógeno placentario .....	83
1.7.4.	Ácidos grasos .....	84
1.7.4.1.	Prostaglandina .....	85

1.7.5.	Factores de crecimiento.....	86
1.7.5.1.	Factores de crecimiento epidérmico (EGF).....	89
1.7.5.2.	Factores de crecimiento insulínico (IGF 1-2).....	89
1.7.5.3.	Factor de crecimiento fibroblástico (FGF).....	90
1.7.5.4.	Factor de crecimiento transformante beta.....	90
1.7.5.5.	Factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF).....	91
1.7.6.	Hormonas placentarias.....	91
1.7.6.1.	Hormona gonadotropina coriónica humana (HCG).....	92
1.7.6.2.	Gonadotropina sérica de yegua preñada (ECG).....	94
<b>1.8.</b>	<b>Citología animal.....</b>	<b>95</b>
1.8.1.	Partes de una célula eucariota.....	96
1.8.1.1.	Membrana plasmática.....	96
1.8.1.2.	Citoplasma.....	99
1.8.1.3.	Núcleo.....	100
1.8.1.4.	Ribosomas.....	101
1.8.1.5.	Retículo endoplasmático.....	102
1.8.1.6.	Aparato de Golgi.....	104
1.8.1.7.	Lisosomas.....	105
1.8.1.8.	Mitocondrias.....	105
1.8.1.9.	Citoesqueleto.....	106
1.8.2.	División del ciclo celular.....	108
1.8.2.1.	Etapas de la interfase.....	108
1.8.2.2.	Duración del ciclo celular.....	111
1.8.3.	Uniones celulares.....	112
1.8.3.1.	Uniones herméticas (zonas de oclusión).....	113
1.8.3.2.	Uniones adherentes.....	113
1.8.3.3.	Desmosomas.....	113
1.8.3.4.	Hemidesmosomas.....	114
1.8.3.5.	Uniones comunicantes.....	114
<b>1.9.</b>	<b>Anomalías celulares.....</b>	<b>115</b>
1.9.1.	Lesiones y daños en las células.....	115
1.9.1.1.	Daño celular por hipoxia.....	116
1.9.1.2.	Daño celular por radicales libres.....	117
1.9.1.3.	Daño celular por agente químicos.....	118
1.9.1.4.	Daño celular por virus.....	119

1.9.2.	Muerte celular .....	119
1.9.2.1.	Apoptosis .....	120
1.9.2.2.	Necrosis .....	121
1.9.2.3.	Autofagia .....	122
1.9.2.4.	Piropotosis .....	122
1.9.2.5.	Parapoptosis .....	123
1.9.3.	Trastornos del crecimiento celular.....	123
1.9.3.1.	Aplasia .....	123
1.9.3.2.	Hipoplasia .....	123
1.9.3.3.	Atrofia .....	124
1.9.3.4.	Hipertrofia.....	124
1.9.3.5.	Hiperplasia .....	124
1.9.3.6.	Metaplasia .....	125
1.9.3.7.	Displasia.....	125
<b>1.10.</b>	<b>Moco cervical y fluido vaginal .....</b>	<b>125</b>
1.10.1.	Características y composición del moco vaginal .....	126
1.10.2.	Tipos de moco cervical .....	128
1.10.2.1.	Moco tipo L .....	128
1.10.2.2	Moco Pt.....	128
1.10.2.3.	Moco P.....	128
1.10.2.4.	Moco S.....	129
1.10.2.5.	Moco G o gestágeno .....	129
1.10.3.	Tipos de cristalización del moco cervical .....	129
<b>1.11.</b>	<b>Detección de celos .....</b>	<b>130</b>
1.11.1.	Cambios en la impedancia vestibular y vaginal durante el ciclo estral.....	131
1.11.2.	Progesterona en leche .....	131
<b>1.12.</b>	<b>Semiología del aparato reproductor femenino.....</b>	<b>133</b>
1.12.1.	Examen semiológico.....	134
1.12.1.1.	Anamnesis.....	135
1.12.1.2.	Examen objetivo .....	135

## ***CAPÍTULO II***

<b>2.</b>	<b><i>MARCO METODOLÓGICO</i></b> .....	<b>136</b>
<b>2.1.</b>	<b>Localización y duración del experimento</b> .....	<b>136</b>
<b>2.2.</b>	<b>Unidades experimentales</b> .....	<b>137</b>
<b>2.3.</b>	<b>Materiales, equipos, reactivos e instalaciones</b> .....	<b>137</b>
2.3.1.	Material de campo .....	137
2.3.2.	Materiales y equipos de laboratorio.....	138
2.3.3.	Instalaciones .....	138
<b>2.4.</b>	<b>Tratamiento y diseño experimental</b> .....	<b>139</b>
<b>2.5.</b>	<b>Mediciones experimentales</b> .....	<b>139</b>
<b>2.6.</b>	<b>Procedimiento experimental</b> .....	<b>140</b>
<b>2.7.</b>	<b>Metodología de la evaluación</b> .....	<b>141</b>
2.7.1.	Valoración de las células epiteliales vaginales en el laboratorio de Biotecnología de la reproducción animal .....	141
2.7.2.	Semiología caprina, como método de análisis clínico .....	143
2.7.3.	Sincronización de celos.....	144

## ***CAPÍTULO III***

<b>3.</b>	<b><i>MARCO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS</i></b>	<b>145</b>
<b>3.1.</b>	<b>Conteo de las células epiteliales vaginales</b> .....	<b>145</b>
3.1.1.	Total de células epiteliales vaginales de acuerdo al número de repeticiones ...	145
3.1.2.	Número de células epiteliales vaginales en relación con la edad.....	146
3.1.2.1.	Células Parabasales .....	147
3.1.2.2.	Células intermedias .....	148
3.1.2.3.	Células superficiales.....	150
3.1.2.4.	Células anucleares .....	151

<b>3.2.</b>	<b>Patrones del ciclo estral en las hembras caprinas .....</b>	<b>155</b>
3.2.1.	Observación de la etología reproductiva de la hembra .....	155
3.2.2.	Análisis de laboratorio a través de la citología exfoliativa vaginal .....	156
3.2.2.1.	Relación entre el peso de las hembras caprinas y el número de células epiteliales vaginales .....	159
3.2.3.	Observación a través de la valoración de las mucosas aparentes .....	160
3.2.4.	Protocolo de sincronización de celos Ovsynch caprino .....	162
3.2.4.1.	Día cero .....	162
3.2.4.2.	Día siete .....	163
3.2.4.3.	Día nueve .....	163
3.2.4.4.	Día once .....	164
3.2.5.	Células en el protocolo Ovsynch caprino versus células en el celo natural ....	169
3.2.6.	Correlación entre el peso de las hembras caprinas y el número de células epiteliales vaginales encontradas durante el protocolo .....	170
<b>3.3.</b>	<b>Valoración de la mucosa vaginal.....</b>	<b>172</b>
<b>3.4.</b>	<b>Porcentaje de fecundación.....</b>	<b>174</b>
<b>3.5.</b>	<b>Semiología caprina .....</b>	<b>175</b>
3.5.1.	Peso inicial y peso final de las hembras caprinas durante el estudio citológico....	177
3.5.2.	Calificación corporal de las hembras caprinas durante el estudio citológico .	178
	<b><i>CONCLUSIONES</i>.....</b>	<b>179</b>
	<b><i>RECOMENDACIONES</i> .....</b>	<b>181</b>
	<b><i>BIBLIOGRAFIA</i></b>	

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1-2:</b> Condiciones meteorológicas en la Estación Experimental "Tunshi" .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
<b>Tabla 1-3:</b> Número de células epiteliales vaginales encontradas	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
<b>Tabla 2-3:</b> Análisis estadístico del número de células epiteliales.....	153
<b>Tabla 3-3:</b> Análisis de Frecuencia del número de células epiteliales vaginales .....	155
<b>Tabla 4-3:</b> Correlación entre el número de células epiteliales vaginales y el peso .....	160
<b>Tabla 5-3:</b> Número de células epiteliales vaginales encontradas durante el protocolo Ovsynch caprino .....	165
<b>Tabla 6-3:</b> Análisis de Frecuencias del número de células epiteliales durante el protocolo.	166
<b>Tabla 7-3:</b> Análisis estadístico del número de células epiteliales vaginales durante el protocolo .....	167
<b>Tabla 8-3:</b> Influencia de las hormonas en la presentación de las células epiteliales vaginales .....	170
<b>Tabla 9-3:</b> Influencia entre el peso y la edad en la presentación de las células epiteliales vaginales durante el protocolo .....	171
<b>Tabla 10-3:</b> Tonalidad de la mucosa vaginal .....	173

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1-1.</b> Morfología de las células parabasales.....	20
<b>Figura 2-1.</b> Células de defensa durante el proestro.....	20
<b>Figura 3-1.</b> Morfología de las células intermedias.....	21
<b>Figura 4-1.</b> Morfología de las células superficiales.....	22
<b>Figura 5-1.</b> Morfología de las células anucleares.....	23
<b>Figura 6-1.</b> Duración del ciclo celular .....	112

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1-3:</b> Conteo definitivo del número de células parabasales .....	148
<b>Gráfico 2-3:</b> Conteo definitivo del número de células intermedias.....	149
<b>Gráfico 3-3:</b> Conteo definitivo del número de células superficiales.....	150
<b>Gráfico 4-3:</b> Conteo definitivo del número de células epiteliales anucleares .....	152
<b>Gráfico 5-3:</b> Porcentaje del número de células epiteliales vaginales durante diferentes etapas del ciclo estral .....	156
<b>Gráfico 6-3:</b> Porcentaje de células epiteliales vaginales en las hembras caprinas.....	157
<b>Gráfico 7-3:</b> Coeficiente de variación del número de células epiteliales vaginales.....	158
<b>Gráfico 8-3:</b> Porcentaje del número de células epiteliales vaginales encontradas durante el protocolo.....	167
<b>Gráfico 9-3:</b> Coeficiente de variación durante el protocolo Ovsynch caprino.....	168
<b>Gráfico 10-3:</b> Relación de la temperatura corporal durante el estudio citológico.....	176
<b>Gráfico 11-3:</b> Peso final y Peso inicial de las hembras caprinas .....	178
<b>Gráfico 12-3:</b> Calificación de la condición corporal en las hembras caprinas .....	178



## **ÍNDICE DE ANEXOS**

**ANEXO 1.** MATRIZ CITOLOGÍA EXFOLIATIVA VAGINAL

**ANEXO 2.** ECOGRAFÍA CAPRINA

**ANEXO 3.** TOMA DE TEMPERATURA RECTAL

**ANEXO 4.** VALORACIÓN MICROSCÓPICA DE LAS CÉLULAS

**ANEXO 5.** MUESTRA DE CITOLOGÍA VAGINAL

**ANEXO 6.** ACONDICIONAMIENTO NUTRICIONAL

**ANEXO 7.** SEÑALIZACIÓN DE SEMOVIENTES

**ANEXO 8.** HISOPADO VAGINAL

**ANEXO 9.** CELO DE LA CABRA

**ANEXO 10.** TINTURACIÓN DE LAS MUESTRAS

**ANEXO 11.** LIMPIEZA CORPORAL

## **RESUMEN**

En la Unidad Académica y de Investigación en Ovinos, Caprinos y Camélidos, se realizó la valoración de la citología exfoliativa vaginal en doce hembras caprinas mestizas adultas, con el objetivo de analizar la presentación del número de células epiteliales vaginales durante las diferentes etapas del ciclo estral. Esta valoración citológica se realizó mediante un raspado vaginal, del epitelio mucoso del aparato reproductor femenino. La toma de muestras se realizó con la ayuda de un cepillo Citobrush, para posteriormente ser colocado en el canal vaginal de la hembra, mediante la apertura de los labios vulvares. Una vez realizada la toma de muestras, se procedió a evaluar las células epiteliales vaginales que se encontraron, a través del microscopio. En la investigación se obtuvo los siguientes resultados. Un 92% de células parabasales, un 5% de células intermedias, un 2% de células superficiales y un 1% de células anucleares. Determinados mediante la cantidad de citoplasma y núcleo dentro de su morfología celular, siendo las células parabasales aquellas con mayor cantidad de núcleo y las células anucleares con mayor cantidad de citoplasma celular. De acuerdo con los resultados obtenidos se puede concluir que en las hembras caprinas mestizas adultas se obtiene una mayor cantidad de células parabasales cuando la hembra está bajo condiciones no favorables tanto ambientales, nutricionales, como de manejo, o se encuentra en estado de anestro. Pero si se corrige estos parámetros, podemos observar el cambio celular desde parabasales hasta anucleares, siendo estas las células de la etapa de celo.

**Palabras clave:** CÉLULAS PARABASALES, CÉLULAS INTERMEDIAS, CÉLULAS SUPERFICIALES, CÉLULAS ANUCLEARES, CITOBUSH, ANESTRO, CITOPLASMA, NÚCLEO.

## **ABSTRACT**

In the Sheep, Goats and Camelids Academic and Research Center, an evaluation of vaginal exfoliative cytology was carried out in twelve adult mongrel female goat, with the aim of analyzing the presentation of the number of vaginal epithelial cells during the different stages of the estrous cycle. This cytological evaluation was carried out by means of a vaginal scraping of the mucous epithelium of the female reproductive system. Sampling was carried out with the help of a Citobrush brush to then be placed in the female's vaginal canal by opening the vulvar lips. Once the samples were taken, the vaginal epithelial cells that were found were evaluated through the microscope. In the investigation the following results were obtained. 92% of parabasal cells, 5% of intermediate cells, 2% of superficial cells and 1% of anuclear cells which were determined by the amount of cytoplasm and nucleus within their cell morphology. The parabasal cells showed to be those with the greatest quantity of nucleus and the anuclear cells with the greatest quantity of cellular cytoplasm. According to the results obtained, it can be concluded that in adult crossbred female goats, a greater quantity of parabasal cells is obtained when the female is under unfavorable environmental, nutritional, and management conditions, or is in a state of anestrus. But if these parameters are corrected, we can observe the cellular change from parabasal to anuclear, which are the cells of the heat stage.

**Keywords:** PARABASAL CELLS, INTERMEDIATE CELLS, SURFACE CELLS, ANUCLEAR CELLS, CYTOBRUSH, ANESTRO, CYTOPLASM, NUCLEUS.

## INTRODUCCIÓN

En las cabras, el celo puede ser inducido con la exposición estratégica de hembras en anestro a machos intactos. Esta respuesta es dependiente del anestro estacional y está asociada con una primera ovulación dos o tres días después de la introducción del macho. La primera ovulación es usualmente silente y de baja fertilidad. La segunda ovulación, cinco días más tarde es acompañada de un estro fértil. La respuesta al efecto macho está influenciada por la agresividad sexual del macho, la intensidad de la estimulación y la condición corporal de la hembra. Contactos inmediatos resultan en una mayor respuesta que contactos en el área de la cerca o contactos intermitentes. Las feromonas responsables de inducir el estro, están presentes en el pelaje del macho, pero no en la orina, y no están asociadas con el olor del macho durante la estación de montas.

Durante la estación reproductiva, las cabras entran en celo o estro aproximadamente cada 18 a 22 días. Las cabras en celo se tornan bulliciosas y algunas balan ruidosamente como si sintieran dolor. El constante movimiento lateral de la cola es otro signo de celo. Adicionalmente, la vulva puede estar ligeramente hinchada y enrojecida y el área alrededor de la cola puede estar húmeda y sucia, como consecuencia de las descargas vaginales. Otros signos de celo son el decaimiento en el apetito y el incremento de las emisiones urinarias. Las cabras en celo también son fácilmente identificadas si un macho maduro y oloroso se acerca a la cerca. Ellas caminarán sin descanso a lo largo del alojamiento en busca de una vía para alcanzar al macho o estar cerca de la cerca. Finalmente, una cabra en celo puede montar otra hembra, como si fuera un macho o dejar que otra hembra lo monte.

A pesar de todos estos signos, es todavía posible dejar de percibir un celo. En general, la gente que más problemas tiene identificando un celo es la que tiene una o dos cabras. En algunas ocasiones, es muy útil juntar a un grupo de cabras con un macho vasectomizado para detectar el estro. El macho vasectomizado es estéril, debido a que los conductos que conducen el semen desde los testículos hasta el pene fueron cortados quirúrgicamente. Sin embargo, su libido e interés en cruzar permanecen inalterados.

La duración del estro varía entre doce a cuarenta y ocho horas. Dentro de este periodo, la hembra es totalmente receptiva (se para firmemente cuando el macho intenta montarla), por aproximadamente 24 horas. En ocasiones, algunas cabras no hallan al macho sexualmente atractivo y no se paran para ser servidas. La ovulación ocurre usualmente entre 12 a 36 horas desde el inicio del periodo en que la hembra es totalmente receptiva. Al inicio del ciclo estral, la descarga vaginal es clara y sin color, tomándose progresivamente más blanca y opaca hacia el final del periodo receptivo.

Para servicios exitosos, las hembras caprinas y los machos cabríos deben mantenerse juntos por 40<sup>a</sup> 45 días, el tiempo necesario para que las cabras completen dos ciclos estrales. Para obtener los mejores resultados se recomienda una relación de 20 a 30 hembras por macho. Las hembras alcanzan la pubertad y pueden estar listas para el servicio entre los siete y diez meses de edad. Sin embargo, no deben ser servidas hasta que alcancen entre el 60 a 75% de su peso adulto esperado, ya que, de otra manera, su crecimiento podría verse afectado. De allí que, en la decisión de cuando servir a las cabras deben considerarse su edad y tamaño, pero también el servicio anterior y su condición corporal. También debe tomarse en consideración la estación, ya que los cabritos que nazcan en los meses cálidos de primavera y verano no prosperaran y tendrán más problemas de salud, que aquellos que nazcan durante las épocas más frías del año.

Una de las técnicas reproductivas para la detección de celos en las hembras caprinas es mediante la citología exfoliativa del epitelio vaginal, el cual se basa en la valoración de la mucosa vaginal durante ciertas etapas del ciclo estral, y a través de la observación de las células podremos detectar la etapa del ciclo estral en la cual nos encontramos, por ejemplo, cuando tenemos una mayor cantidad de células parabasales, nos quiere decir que existe una etapa de anestro estacional, o en la etapa de proestro, o el acercamiento al celo de la hembra caprina. Una hembra entra en celo citológicamente hablando, cuando la cantidad de células epiteliales vaginales anucleares o escamosas sobrepasan el 60%, a diferencia de los demás tipos de células dentro del epitelio vaginal de dicha hembra. Para poder detectar este tipo de células nos ayudamos con mecanismos de Tinturación efectivos como es la tinción en Diff Quick, el cual realiza una coloración de los distintos tipos de células, para poder observarlas de una mejor manera, y a través de ello realizar la valoración de la etapa reproductiva de la hembra caprina.

## CAPÍTULO I.

### 1. MARCO TEÓRICO REFENCIAL

#### 1.1 Reseña histórica de la población caprina a nivel mundial, regional y nacional

La cabra (*Capra Hircus*), según evidencias arqueológicas, es uno de los animales domésticos más antiguos y gregarios del mundo, y con base en las certezas fue domesticada en el creciente fértil hace unos 10.000 años. Por lo que un estudio molecular realizado sobre las evidencias arqueológicas de esta especie nos dice que:

*Las cabras fueron domesticadas a partir del C. Aegagrus, también conocida como cabra Bezoar, en el oeste de Asia hace unos 10.000 años. Después, distribuidas globalmente, jugaron un papel importante en la revolución agrícola del Neolítico y en el avance de la civilización humana. Hoy en día, las cabras se distribuyen en todos los continentes, a excepción de la Antártida, y también se encuentran en muchas islas periféricas y remotas.*  
(FAO, 2016 pág. 1 a 3)

En el caso de Latinoamérica, se cree que las primeras cabras procedían de Granada, Murcia y/o Málaga (España), y que pertenecían a las razas Blanca Celtibérica o Serrana y Castellana de Extremadura. No obstante, estudios recientes del ADN mitocondrial indican una gran influencia de las razas canarias en las poblaciones caprinas criollas del Centro y Suramérica. La abundancia de pastos naturales, el desconocimiento de prácticas de manejo por parte de los nativos y la poca gracia de la actividad para ser realizada por los conquistadores, hicieron que estos animales se esparcieran libremente por el nuevo continente. (Peña, 2018 pág. 23)

### 1.1.1 *Los caprinos a nivel mundial*

La población de cabras atendiendo a su aptitud se podría clasificar en cuatro tipos: de fibra (Cachemira y Angora), de leche (Saanen, Toggenburg, Anglonubian), de carne (Boer), y cabras silvestres. Las cabras se adaptan a mayor amplitud de condiciones climáticas y geográficas que cualquier otro tipo de ganado; por ellos son manejadas en sistemas de producción nómada, trashumante, extensivo o bajo confinamiento total. Aproximadamente el 6% de las cabras se encuentran en países desarrollados y el 94% en países en desarrollo. (Peña, 2018 pág. 1)

De acuerdo con la información estadística efectuada por FAOSTAT, la población caprina a nivel mundial se distribuye de la siguiente manera:

*En el año 2013 se registran más de 975 millones de caprinos a nivel mundial, mostrándose un ligero descenso de aproximadamente cuatro millones de cabezas con respecto al 2012 (más de 980 millones), sin embargo, de forma general se puede observar un incremento significativo desde 1961, año de primeros registros en esta base de datos estadísticos, hecho que manifiesta que las cabras se encuentran en claro desarrollo en el mundo. América es el continente que ocupa el tercer puesto en población caprina a nivel mundial (3.7%), aunque muy de lejos detrás de Asia (58.5%) y África (35.7%). Cabe destacar que América Latina junto al Caribe, es la región que presenta la menor tasa de crecimiento positivo (0.3%), en comparación a Norte América; Asia y África. Europa es el cuarto continente que presenta un crecimiento negativo en los últimos años. (FAO, 2016 pág. 1 a 2)*

Así mismo, la FAOSAT, en el año 2013 nos da a conocer la producción de carne y leche que ha tenido la producción caprina a nivel mundial, por lo que en base a estos datos nos detalla lo siguiente:

*La producción de carne caprina a nivel mundial en 2013 fue de más de cinco millones a 300 mil millones de toneladas, ocupando el sexto lugar en importancia, con respecto a otras carnes. En el caso de la leche, la producción en ese mismo año a nivel del planeta fue de más de 18 millones de toneladas, ocupando el tercer puesto detrás de la leche de vaca y de búfala. Se puede destacar a China y la India como los principales países a nivel mundial en el censo caprino.*

*Así mismo, estos dos países son los principales productores de carne caprina, con más del 50% de la producción en el mundo. En cuanto a la producción lechera mundial la India y Bangladesh. En el caso de África destacan Nigeria y Sudán con el 6% y 5% respectivamente de la población mundial. (FAO, 2016 pág. 1)*

#### 1.1.1.1 *Los caprinos en Latinoamérica*

Haciendo referencia a los caprinos ubicados en nuestro continente americano, según FAOSAT, se obtuvieron los siguientes resultados en base al censo caprino realizado en el año 2013:

*En Latinoamérica, existen casi 30 millones y medio de caprinos, posicionándose como la tercera región mundial con mayor número de individuos. Los países más importantes en censo caprino en Latinoamérica registrados en 2013 fueron Brasil, México y Argentina; a pesar de lo citado Brasil y México han disminuido notablemente su número de animales en los últimos veinte años. Sin embargo, en este mismo periodo, otros países como Cuba, que ocupa el décimo lugar, junto a las Islas Caimán, país que ocupa uno de los últimos lugares en censo caprino a nivel de esta región, presentan las mayores tasas de crecimiento promedio anual. (FAO, 2016 pág. 1)*

Si tomamos en cuenta la producción cárnica y lechera a nivel de Latinoamérica, podremos decir que tiene una importancia destacable dentro de la población de nuestro continente, por lo que FAOSAT, recalca que, en el año 2013, se obtuvo los siguientes resultados en el censo realizado, en cuanto a la producción láctea y cárnica de esta especie:

*En la producción de leche caprina mundial América Latina contribuye con un 3.3%, en donde destaca Jamaica, Brasil y México con más del 80% de la producción total de esta región. En cuanto a carne caprina contribuye con un 2.34% de la producción del planeta en donde México, Brasil y Argentina, Venezuela y Perú, producen el 75% de la producción total de este continente. La explotación de cabras en América Latina se ha realizado por varios siglos bajo condiciones extensivas, lo que produjo animales conocidos genéricamente como criollos o Chuscos. Estos poseen rasgos valiosos, tales como resistencia a enfermedades, longevidad, adaptación a ambientes de extrema aridez, aceptable producción de leche, alta fertilidad y reducida estacionalidad reproductiva. (FAO, 2016 pág. 1).*



La preservación de los recursos genéticos de caprinos en América Latina no se ha fomentado y además se ha observado que las poblaciones nativas están desapareciendo aceleradamente debido al indiscriminado y no siempre pertinente mestizaje de las razas nativas con animales de razas europeas. Generalmente los criadores, responsables políticos, e incluso técnicos, desconocen el origen y las posibles conexiones genéticas que tienen sus animales, lo que muchas veces podría ayudarles a valorar su potencial productivo. (FAO, 2016 pág. 1)

#### 1.1.1.2 *Los caprinos en el Ecuador*

La población caprina a nivel nacional, según el censo nacional agropecuario realizado por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), nos manifiestan que:

*En el país existen alrededor de 104.026 cabezas de ganado caprino, siendo Loja la primera provincia productora con un 73.10% de la población nacional, seguida de Santa Elena con 6.19%, Guayas con 4.17%, en Manabí con 4.13% y Chimborazo con 3.66%. Estas son las cinco primeras provincias productoras de cabras. Basado en esta información la Península de Santa Elena posee 6.436 unidades de cabezas de ganado caprino, siendo la zona norte la principal productora de esta especie animal. En la sierra ecuatoriana, el cantón Zapotillo, límite fronterizo con el hermano país del sur, el Perú, es el mayor productor de cabras. De los 12.312 habitantes, el 40% se dedica a la crianza caprina. El resto trabaja en agricultura y actividades relacionadas con el turismo. (Villavicencio, 2015 pág. 14)*

## **1.2 Anatomía del aparato reproductor de la hembra caprina**

La estructura y función de los órganos reproductores de las hembras y machos ovinos y caprinos son similares. La función de un macho en reproducción es la de producir espermatozoides e introducirlos dentro de la hembra en el momento adecuado, y la de la hembra es la de producir óvulos para desarrollar un nuevo individuo dentro del útero, el cual expulsará al momento del parto. (Fuentes, 2017 pág. 26)

La cabra lechera, como la cabra de carne deben servirse por primera vez cuando éstas hayan alcanzado un peso no menor entre 30 y 35 kilogramos, el que lo logran entre los siete y ocho meses de edad, es decir, entre el 50 y 60% del peso vivo de adulta. Una alimentación adecuada y balanceada es muy determinante para evitar la estacionalidad sexual en las hembras reproductoras y facilita el primer servicio de esta cuando es primeriza. Algo muy importante, que debemos recordar es, que más que la edad, es el peso el que incide en la fertilidad y posteriormente en la habilidad de la madre para alimentar adecuadamente a su cría. (Vera, 2016 pág. 16)

Si lo que se quiere es obtener un parto cada 8 meses es recomendable que la cabra sea preñada tres meses después del parto y que la misma sea separada de su cría 24 o 72 horas para inducirla al celo. Al momento de considerar una hembra reproductora debemos tener en cuenta el índice de reemplazo que debe ser de 16.5%, lo que permite renovar el rebaño después del quinto parto. (Vera, 2016 pág. 16).

El aparato reproductor de la cabra está conformado por varios órganos y estructuras de funciones diferentes la cual determinan la época reproductiva de dicha hembra. Dicho esto, Fuentes, (2017, pág. 26), detalla a continuación dichas partes anatómicas reproductivas de la cabra.

### **1.2.1 Ovarios**

Los ovarios son dos órganos donde se fabrican las células reproductoras de las hembras llamados óvulos y la producción de hormonas. La forma de los ovarios es variable siendo la más frecuente la ovalada, su medida es de 1,59 centímetros de diámetro por 2,2 centímetros de largo, ubicados entre la cuarta y quinta vértebra lumbar. Se dice que la cabra nace con un tope de células genitales femeninas las cuales serán utilizadas a lo largo de toda su vida reproductiva. Existen en el ovario unas cavidades llamadas folículos localizadas en su interior en los cuales se desarrolla el óvulo. En la ovogénesis se forma el óvulo a partir del ovocito primario en el epitelio germinativo del ovario, tras una división meiótica y otra posterior mitótica queda un óvulo maduro junto a un primer y segundo corpúsculo polar. (Fuentes, 2017 pág. 26)

Esta división meiótica y el crecimiento folicular del ovario está afectada por la FSH y parte de la LH. Tras la ruptura del folículo de Graff se produce el cuerpo lúteo, que agregará progesterona y suspende el desarrollo folicular para dar tiempo al óvulo formado a ser fecundado. El ovario es el sitio de desarrollo de los ovocitos e interviene activamente en la producción hormonal. (Fuentes, 2017 pág. 26).

Los ovarios, al igual que en el caso del macho, los testículos, se consideran los órganos sexuales primarios, debido a que participan en la formación de gametos y en la producción de hormonas involucradas en la Ciclicidad sexual y mantenimiento de la gestación. Los ovarios están sujetos por el ligamento útero-ovárico que los mantiene en proximidad con los cuernos uterinos. Cada ovario está recubierto por el epitelio germinal, por debajo de este existe una capa de tejido conjuntivo llamada túnica albugínea que mantiene al tejido ovárico, constituido por el estroma, folículos en diferentes etapas de desarrollo, así como por cuerpos lúteos funcionales o en regresión (Cupps, 2017 pág. 34).

La cabra tiene una ovulación espontánea de 18 a 24 horas después de comenzar el celo, su fase de aceptación del macho es de 40 horas, y la duración de su ciclo estral es de 21 días, su número de ovulaciones por estro es de 2,3, es poliéstrica estacional. El ovario es el sitio de desarrollo de los ovocitos e interviene activamente en la producción hormonal. Al corte es posible detectar una zona externa llamada corteza o zona parenquimatosa, y una interna llamada médula o zona vascular. Las partes del ovario son las siguientes:

#### 1.2.1.1 *Corteza*

Propiamente dicha, constituida por folículos en diferentes estadios de desarrollo, así como por estructuras derivadas de los folículos, como cuerpos hemorrágicos, cuerpos lúteos, cuerpo blanco y folículos atrésicos. La corteza está constituida por el epitelio, también llamado epitelio germinal, aunque el potencial gameto génico del órgano se localiza más internamente y por la túnica albugínea que consiste en una capa densa de tejido conectivo. El estroma de la corteza incluye fibroblastos, así como células mesenquimales, las cuales son capaces, bajo estímulo adecuado, de diferenciarse en células tecales y células intersticiales, ambas con propiedades esteroideo-génicas. (Vera, 2016 pág. 16)

#### 1.2.1.2 *Médula*

Esta región está constituida por vasos sanguíneos, nervios y vasos linfáticos, los cuales ocupan completamente la porción central del ovario. Entre los vasos principales existe tejido conjuntivo laxo. El estroma de la médula se continúa con el estroma del mesovario en el área llamada hilo ovárico (Fuentes, 2017 pág. 26).

### 1.2.1.3 *Oviducto*

También llamada selpinx o trompas de Falopio que consiste en un tubo delgado que se ensancha hacia el útero. La forma es poco uniforme y larga, su medida aproximada es de 20,45 centímetros el izquierdo y 18,89 centímetros el derecho. El oviducto está dividido en cuatro segmentos que son las fimbrias, el infundíbulo, la ampolla y el istmo. La parte más cercana al ovario tiene forma de embudo, su función es la captación de ovocito y conformación del sitio de fertilización (Vera, 2016 pág. 16).

El oviducto establece la comunicación entre el ovario y el útero. Es un tubo fino de 20 centímetros a 35 centímetros de largo y de 2 a 4 milímetros de ancho de curso sinuoso, que se abre en la cavidad abdominal por el ostium abdominal del oviducto en forma de un embudo llamado infundíbulo, este se continúa y constituye una formación más definida de carácter ampuloso (ampolla de la tuba), bastante blanda de 3 a 5 milímetros de diámetro, esta zona es de importancia porque aquí tiene lugar la fecundación (Fuentes, 2017 pág. 26).

### 1.2.2 *Útero o matriz*

El útero es un órgano muscular hueco tipo bicornio, constituido por los cuernos uterinos, el cuerpo del útero y el cuello o cérvix. Se encuentra fijado a las paredes laterales de las cavidades por el mesometrio, porción caudal del ligamento ancho. Es el órgano donde ocurre el desenvolvimiento de la gestación. El endometrio y sus líquidos tienen participaciones en el proceso reproductivo; transporte de espermatozoides desde el sitio de la eyaculación, hasta el de la fecundación en el oviducto; regulación del funcionamiento del cuerpo amarillo; el inicio de la implantación, la preñez y el parto.

La pared uterina se reviste de una mucosa, bajo la cual se extiende la capa de musculo liso, y encima, el revestimiento del peritoneo. El útero de las cabras es corto y mide de uno a tres centímetros, se prolonga por los cuernos uterinos que se hallan enrollados como un “manubrio de bicicleta de carrera”. Hacia el oviducto se hacen independientes (Fuentes, 2017 pág. 26)..

Desde un punto de vista fisiológico se distinguen dos capas: el endometrio y el miometrio. El endometrio y sus fluidos juegan un papel importante en el transporte de espermatozoides desde el sitio donde son depositados hasta el sitio de fertilización, regula la función del cuerpo lúteo a través de la secreción de prostaglandina F2 alfa y participa en la implantación, gestación y parto.

Es esta capa donde se observan las carúnculas unidas al cotiledón que conforman el placentoma, unidad básica de comunicación e intercambio de nutrientes y desechos entre el producto y la madre; la cabra cuenta con alrededor de 80 a 100 de estas estructuras en el útero. El miometrio, participa con contracciones para el transporte de gametos al momento de la cópula y estas mismas son esenciales para la expulsión del producto al momento del parto. (Hafez, 2016 pág. 70)

La mucosa es un tejido glandular (endometrio) cuya vascularización y grosor varían con las alteraciones hormonales del ovario y la gestación. El endometrio se compone de dos zonas que difieren en estructura como en función. La capa superficial, o zona funcional que se degenera total o parcialmente durante un ciclo reproductor o estral. La capa profunda o zona basal, es delgada y persiste durante todo el ciclo. Cuando se pierde la zona funcional, se regenera a partir de esta capa (Fuentes, 2017 pág. 26)

En los rumiantes se puede observar las carúnculas, que son engrosamientos circunscritos del endometrio. Las carúnculas son ricas en fibroblastos y tienen una amplia irrigación sanguínea. En cada uno de los cuernos uterinos de los rumiantes se hallan presentes cuatro hileras de carúnculas, de aproximadamente 15 carúnculas cada una. Las carúnculas son los lugares de unión de la placenta materna (endometrial) a los lugares correspondientes de la placenta fetal, los cotiledones.

La porción muscular de la pared uterina es el miometrio, que consta de una gruesa capa circular interna de músculo liso y una capa externa longitudinal de células musculares lisas que aumenta en número y tamaño durante la gestación, separadas entre sí por una capa vascular que consta de grandes arterias, venas y vasos linfáticos. Estos vasos irrigan el endometrio y son particularmente grandes en las regiones carunculares de los rumiantes. (Vera, 2016 pág. 16)

El perímetro, o la túnica serosa, constan de tejido conjuntivo laxo recubierto de mesotelio peritoneal. En el perimetrio se puede observar células musculares lisas, numerosos vasos sanguíneos y linfáticos y fibras nerviosas. Tanto el perimetrio como la capa longitudinal del miometrio y la capa vascular del miometrio se continúan con las estructuras correspondientes del ligamento ancho del útero. (Fuentes, 2017 pág. 26)

### **1.2.3** *Cuernos uterinos*

Son estructuras tubulares, craneales al cuerpo del útero, de tamaño entre 10 a 12 centímetros. La región de separación de los cuernos uterinos se denomina bifurcación y es donde se encuentran los cuernos uterinos unidos por dos ligamentos transversales (Fuentes, 2017 pág. 26).

### **1.2.4** *Cérvix o cuello uterino*

Es la parte más caudal del útero y se proyecta en la cavidad de la vagina constituyendo la proyección intravaginal y forma un fórnix incompleto en la parte dorsal de dicha cavidad. Posee un tamaño de 4 a 10 centímetros de largo por 2 a 3 centímetros de diámetro, de consistencia rígida al tacto por estar formada por tejido muscular liso y tejido conectivo fibroso denso. Tiene como función formar una barrera física entre la vagina y el útero; es el responsable de producir el moco cervical, mediante el cual se produce el transporte de los espermatozoides hacia la luz del útero. Generalmente se encuentra cerrado, con dobleces en forma de anillos, en número de cuatro a seis. (Vera, 2016 pág. 16)

El cérvix conecta al útero con la vagina, es una estructura formada por tejido conjuntivo, músculo liso y glándulas secretoras que producen el moco cervical, el cual facilita el transporte de los espermatozoides; esta estructura representa una barrera para separar el medio externo del interno, gracias a que la pared interna presenta una serie de pliegues cartilagosos llamados comúnmente anillos cervicales los cuales están en estrecho contacto uno con otro. Se ha propuesto que pueden participar en la depuración de espermatozoides viables reteniendo aquellos no viables o defectuosos. (Hafez, 2017 pág. 20)

Durante el estro la producción de moco cervical y una ligera relajación de los anillos cervicales permiten comunicación temporal del medio externo con el interno. El extremo posterior del cérvix se proyecta dentro de la vagina y forma uno o más pliegues fácilmente distinguibles en la pared vaginal. Durante la gestación un moco turbio y muy viscoso ocluye el canal cervical que previene la invasión del útero por agentes externos. (Evans, 2016 pág. 21)

### **1.2.5**                    *Vagina*

La vagina es un órgano común para el aparato reproductor femenino y urinario, está delimitada por la entrada del cérvix y el meato urinario que la separa del vestíbulo y demás genitales externos. Aquí se deposita el semen al momento de la cópula, y gracias a su elasticidad, puede expandirse en gran medida al momento del parto. Es el canal del parto propiamente dicho, se localiza entre el útero y la vulva con un diámetro que oscila entre siete a quince centímetros de largo. En el piso de la vagina se encuentra un pequeño orificio que corresponde al meato urinario que es la desembocadura de la uretra y que desaloja la orina al exterior. La vagina es rica en tejido conjuntivo, pero poco tejido muscular. (Knobil, 2016 pág. 45)

La superficie de las células vaginales está constituida por numerosos micro bordes dispuestos longitudinalmente o en círculos. En este epitelio estratificado de capas múltiples, las células se encuentran acunadas entre sí, formando de esta manera una superficie firme. La morfología y disposición de estos micro bordes, que influyen en la firmeza del epitelio, varían en el transcurso del ciclo reproductivo. (Vera, 2016 pág. 16)

### **1.2.6**                    *Vestíbulo vaginal*

La unión de la vagina y el vestíbulo está marcada por el orificio uretral externo y a menudo por el borde (el himen vestigial). Es de aspecto tubular. Los tubos de Garther (restos de los conductos de Wolff) desembocan dentro del vestíbulo, en posición posterior y lateral respecto a los conductos de Garther. Las glándulas de Bartholin, que secretan un líquido viscoso, más activamente en el estro, son las homólogas a las glándulas bulbo uretrales del macho. (Fuentes, 2017 pág. 26)

### **1.2.7**                    *Vulva*

Es la porción más externa del aparato reproductor de la hembra y en la porción inferior se encuentra el clítoris, que es el homólogo femenino del pene. La vulva tiene la función de aislar la vagina del medio exterior. Su estructura comprende dos líneas carnosas o labios que son prolongaciones de piel, unidos a través de dos comisuras, una dorsal redondeada y otra ventral aguzada, proyectada ventrocaudal en la piel que circunda el arco isquiático. Los labios limitan la hendidura vulvar.

En la superficie interna de la comisura ventral se encuentra una depresión; la fosa del clítoris que aloja al glándula del clítoris y está limitada por dos pliegues o prepucio del clítoris. Los labios externamente presentan una piel fina con glándulas sebáceas y sudoríparas y tejido muscular que corresponde al músculo constrictor del vestíbulo (Vera, 2016 pág. 16).

### **1.3 Histología vaginal de la hembra caprina**

En los tejidos epiteliales, las células están estrechamente unidas entre sí formando láminas. La matriz extracelular es escasa y se ubica por debajo de las de células epiteliales. Ella forma una delgada capa llamada lámina basal. Las células soportan tensiones mecánicas, por medio de resistentes filamentos proteicos que se entrecruzan, en el citoplasma de cada célula epitelial, formando el citoesqueleto. Para transmitir la tensión mecánica de una célula a las siguientes, estos filamentos están unidos a proteínas transmembrana ubicadas en sitios especializados de la membrana celular. Estas proteínas se asocian, en el espacio intercelular, ya sea con proteínas similares de la membrana de las células adyacentes, o con proteínas propias de la lámina basal subyacente. (Suárez, 2018 pág. 5)

Los tejidos epiteliales limitan tanto las cavidades internas como las superficies libres del cuerpo. La presencia de uniones especializadas entre sus células permite a los epitelios formar barreras para el movimiento de agua, solutos o células, desde un compartimento corporal a otros. Un epitelio separa el lumen intersticial de los tejidos subyacentes, y un epitelio separa la pared intestinal de la cavidad abdominal. (Suárez, 2018 pág. 5)

El epitelio vaginal es el revestimiento de la vagina que consta de múltiples capas de células (escamosas). La membrana basal proporciona el soporte para la primera capa del epitelio, la capa basal. Las capas intermedias se encuentran sobre la capa basal y la capa superficial es la capa más externa del epitelio. Los anatomistas han descrito que el epitelio vaginal consta de hasta cuarenta capas distintas. El moco que se encuentra en el epitelio es secretado por el cuello uterino y el útero. Las arrugas del epitelio crean una superficie involucionada, y dan como resultado una gran superficie. Esta gran superficie permite la absorción transepitelial de algunos medicamentos por vía vaginal. (Suárez, 2018 pág. 5)



En el ciclo reproductivo, el epitelio vaginal está sujeto a cambios cíclicos normales, que están influenciados por el estrógeno, como el aumento de los niveles circulantes de la hormona, hay una proliferación de células epiteliales junto con un aumento en el número de capas celulares. A medida que las células proliferan y maduran, sufren una cornificación parcial. Aunque los cambios inducidos por hormonas ocurren en los otros tejidos y órganos del sistema reproductor femenino, el epitelio vaginal es más sensible y su estructura es un indicador de los niveles de estrógeno (Suárez, 2018 pág. 5)

Algunas células de Langerhans y melanocitos también están presentes en el epitelio vaginal. El epitelio del ectocérvix es contiguo al de la vagina y posee las mismas propiedades y función. El epitelio vaginal. Se divide en capas de células, incluidas las células basales, las células parabasales, las células planas escamosas superficiales y las células intermedias. Las células superficiales se exfolian continuamente y las células basales reemplazan a las células superficiales que mueren y se desprenden del estrato córneo. Bajo el estrato córneo está el estrato granuloso y el estrato espinoso. Las células del epitelio vaginal retienen un nivel generalmente alto de glucógeno en comparación con otros tejidos epiteliales del cuerpo. Los patrones de superficie de las propias células son circulares y están dispuestos en filas longitudinales. Las células epiteliales del útero poseen algunas de las mismas características del epitelio vaginal (Suárez, 2018 pág. 5)

### **1.3.1 *Composición histológica del epitelio vaginal de la hembra caprina***

El tejido del epitelio vaginal consta de una sola capa de células cilíndricas con núcleos próximos a la zona basal. Contiene células caliciformes entre las células cilíndricas ciliadas. Cubre algunos bronquiolos (tubos pequeños), de las vías respiratorias, los cuernos uterinos, el útero, algunos senos paranasales, el conducto central de la médula espinal y los ventrículos nasales. Los cilios baten al unísono y desplazan al moco y las partículas extrañas hacia la garganta, donde pueden expulsarse con la tos y deglutirse o escupirse. Los cilios también ayudan a mover los ovocitos expulsados por el ovario a través de los cuernos uterinos hacia el útero (Tortora, 2016 pág. 34).

#### 1.3.1.1 *Epitelio pavimentoso estratificado y no estratificado*

Corresponde a dos o más capas de células. Células pavimentosas en la cara apical y en varias capas adyacentes. Las células de las capas más profundas varían desde cúbicas hasta cilíndricas. A medida que las células basales se dividen, las células hijas surgen mediante divisiones celulares que empujan hacia arriba en dirección a la capa apical. En su trayectoria hacia la superficie alejándose de la irrigación sanguínea en el tejido conectivo subyacente, estas células se deshidratan y su metabolismo disminuye. Las proteínas rígidas predominan con la reducción del citoplasma y las células se convierten en estructuras rígidas que por último mueren. En la capa apical. Cuando las células muertas pierden las uniones celulares se descaman, pero se sustituyen en forma continua por células nuevas procedentes de las células basales. (Tortora, 2016 pág. 34)

El epitelio pavimentoso estratificado queratinizado desarrolla la capa dura de queratina en la capa apical de las células y varias capas subyacentes. (La queratina es una proteína intracelular fibrosa y dura que ayuda a proteger la piel y los tejidos subyacentes del calor, los microorganismos y los compuestos químicos). La concentración relativa de queratina aumenta en las células a medida que se alejan de la irrigación sanguínea nutritiva y los orgánulos mueren. El epitelio pavimentoso estratificado no queratinizado, no contiene grandes cantidades de queratina en la capa apical y varios planos subyacentes, y permanece húmeda en forma constante debido a la secreción de moco por las glándulas salivales y mucosas; los orgánulos no se reemplazan.

La variedad queratinizada forma la capa superficial de la piel, mientras que la no queratinizada tapiza superficies húmedas (boca, esófago, parte de la epiglotis, parte de la faringe y la vagina), y cubre la lengua. Proporciona protección contra la abrasión, la pérdida de agua, la radiación ultravioleta y la invasión por materiales extraños. Ambos tipos constituyen la primera línea de defensa contra microorganismos. (Tortora, 2016 pág. 34)

#### 1.3.1.2 *Lámina propia*

Está formada por un tejido conectivo fibroelástico laxo. Aunque la vagina no contiene glándulas, el líquido vaginal aumenta durante la estimulación sexual, el despertar y el coito; sirve para lubricar su recubrimiento. El líquido deriva de su trasudado de la lámina propia con secreciones derivadas de glándulas del cérvix (Galvez, 2012 pág. 2).

### 1.3.1.3 *Capa muscular*

Está compuesta por células de músculo liso de tal manera que los haces superficiales longitudinales se entremezclan con los haces dispuestos en sentido más circular cerca de la luz. Un músculo esfínter compuesto de fibras musculares esqueléticas circunda la vagina en su apertura externa (Galvez, 2012 pág. 2).

### 1.3.1.4 *Capa adventicia*

Está constituida por un tejido fibroelástico denso que la fija a las estructuras circundantes. Dentro de la adventicia se encuentra un plexo venoso vasto y haces nerviosos esplácnicos pélvicos (Galvez, 2012 pág. 2).

## 1.3.2 *Estructura del epitelio vaginal*

El epitelio vaginal forma crestas transversales o arrugas que son más prominentes en el tercio inferior de la vagina. Esta estructura del epitelio da como resultado una superficie aumentada que permite el estiramiento. Esta capa de epitelio es protectora y su superficie superior de células cornificadas (muertas) son únicas porque son permeables a los microorganismos que forman parte de la flora vaginal. La lámina propia del tejido conectivo está debajo del epitelio vaginal. Dicho esto, la estructura del epitelio vaginal del aparato reproductor femenino de las hembras caprinas, según, Muñoz (2016, pág. 16), está constituida por lo siguiente:

- **Estrato basal:** El estrato basal es una capa única de células basales columnares o cuboides. Las células están unidas entre sí y a las células del estrato espinoso suprayacente mediante desmosomas y hemidesmosomas. El núcleo es grande, ovoide y ocupa la mayor parte de la célula.
- **Estrato granuloso:** Forma parte de la capa parabasal, redonda a ovalada longitudinal, contiene un citoplasma basófilo. Su función es producir el almacenamiento frecuente de glucógeno, márgenes celulares engrosados y núcleo celular descentralizado; presenta un tipo de células predominantes en hembras en anestro.

- **Estrato espinoso:** Forma parte de la capa parabasal.
- **Celda intermedia:** Tiene forma ovalada poligonal y con un citoplasma ovalado, en la gestación, tiene una forma de barcaza con margen celular engrosada.
- **Células planas escamosas:** Son células poligonales Basófilas, eosinófilos, transparentes, parcialmente queratohialinas, su núcleo es vesicular y ligeramente teñido o encogido.

### 1.3.3 *Desarrollo del epitelio vaginal*

El epitelio de la vagina se origina a partir de tres precursores diferentes durante el desarrollo embrionario y fetal. Estos son el epitelio escamoso vaginal inferior, el epitelio columnar del endocérvix y el epitelio escamoso vaginal superior. Los distintos orígenes del epitelio vaginal pueden afectar la comprensión de las anomalías vaginales. La adenosis vaginal es una anomalía vaginal relacionada con el desplazamiento del tejido normal por otro tejido reproductor dentro de la capa muscular y el epitelio de la pared vaginal. Este tejido desplazado a menudo contiene tejido glandular y aparece con una superficie roja elevada. (Galvez, 2012 pág. 2)

### 1.3.4 *Función del epitelio vaginal*

Las uniones celulares del epitelio vaginal ayudan a prevenir que los microorganismos patógenos ingresen al cuerpo, aunque algunos pueden penetrar esta barrera. Las células del cuello uterino y el epitelio vaginal generan una barrera mucosa (glicocáliz), en la que residen las células inmunitarias. Además, los glóbulos blancos proporcionan inmunidad adicional y pueden infiltrarse y moverse a través del epitelio vaginal. El epitelio es permeable a los anticuerpos, otras células del sistema inmunológico y macromoléculas (Mora, 2019 pág. 6)

Su permeabilidad proporciona acceso a estos componentes del sistema inmunitario para evitar el paso de patógenos invasores a tejidos vaginales más profundos. El epitelio proporciona además una barrera para los microbios, la síntesis de péptidos antimicrobianos (beta Defensinas y catolicisimas) e inmunoglobulinas. (Mora, 2019 pág. 6).

### 1.3.5

#### *Citología del epitelio vaginal*

El principio de la citología exfoliativa se basa en identificar el tipo y el porcentaje de células de las diferentes etapas del ciclo estral, ya que los cambios hormonales de la vagina durante el ciclo estral se reflejan en la morfología de sus células epiteliales. Una de las características más importantes de las células del epitelio vaginal se basa en:

*Al inicio del ciclo, la célula epitelial recibe mayor irrigación sanguínea (nutrición celular). Conforme los niveles de estrógeno se incrementan el epitelio vaginal se va engrosando, lo que ocasiona que la célula epitelial se vaya separando del aporte sanguíneo y dé como resultado una transformación celular que va de la célula parabasal a la célula anucleada o escama, con células epiteliales de las diferentes capas del epitelio estratificado plano no queratinizado, a veces células endocervicales, de reserva y, en ocasiones, células endometriales, y células no epiteliales (eritrocitos, neutrófilos, Eosinófilos, macrófagos y espermatozoides, entre otros). (Fuentes, 2017 pág. 26)*

La citología exfoliativa vaginal es una técnica simple, que se utiliza con mucha eficacia para determinar el estadio del ciclo estral en las hembras mamíferas, dado que los niveles cambiantes de estrógenos en sangre producen variantes morfológicas y fisiológicas del epitelio vaginal. Dicho esto, expresaremos que la citología exfoliativa vaginal se basa en el estudio pormenorizado del epitelio vaginal del aparato reproductor femenino de las hembras mamíferas, tomando en consideración las células que se encuentran en dicho epitelio. Las células que podemos encontrar en el epitelio estratificado no queratinizado de las hembras caprinas son los siguientes:

La mayoría de las células que encontramos en un frotis vaginal normal, son células epiteliales, aunque también podemos apreciar otros elementos celulares como polimorfonucleares, eritrocitos y bacterias. Las células del epitelio vaginal pueden clasificarse de la siguiente manera:

*Podemos clasificar las células del epitelio de la vagina según la distribución de las capas estratificadas del epitelio vaginal. En este sentido, de profundo a superficial, se describe una capa profunda o zona germinal conformada por células epiteliales basales y células epiteliales parabasales, una capa intermedia o zona de crecimiento conformadas por células epiteliales intermedias pequeñas y grandes y una capa superficial o zona funcional conformada por células epiteliales superficiales y células epiteliales escamosas o escamas córneas. (Everitt, 2016 pág. 12)*

#### 1.3.5.1 *Células basales*

La capa basal del epitelio es la más mitocondrialmente activa y reproduce nuevas células. Esta capa está compuesta por una capa de células cuboides que se encuentran encima de la membrana basal. Algunas células basales pueden actuar como células madre con la capacidad de dividirse y producir nuevas células, y a veces se las denomina células madre de queratinocitos basales. (Muñoz, 2016 pág. 11)

Las células basales son aquellas células que se localizan en la primera capa del epitelio vaginal, dando origen a los demás tipos de células. Este tipo de células se caracterizan por:

*Las células basales están localizadas a lo largo de la membrana basal, sirviendo como precursora de otros tipos de células epiteliales. Raramente se observan en citología exfoliativa vaginal. Se encuentran en traumatismos vaginales, raspados profundos o procesos atróficos. De morfología redondeada o ligeramente ovalada, son las más pequeñas de todo el epitelio vaginal. Presentan un núcleo voluminoso y redondo, el cual contienen granos de cromatina. Es una célula que se tiñe intensamente y que, por el contrario, presenta un citoplasma escaso.* (Everitt, 2016 pág. 12)

Las células basales son las precursoras de las células parabasales, características del periodo de anestro. Muy rara vez pueden observarse en un estudio citológico. Se aprecian como células casi redondas, pequeñas, uniformes con poco citoplasma basófilo (Lajera, 2016 pág. 13).

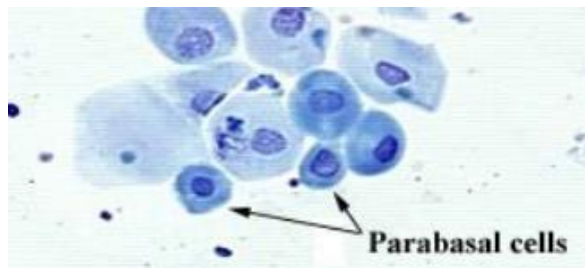
#### 1.3.5.2 *Células parabasales*

Las células parabasales incluyen el estrato granuloso y el estrato espinoso. En estas dos capas, las células de la capa basal inferior pasan de la actividad metabólica activa a la muerte (apoptosis). En estas capas medias del epitelio, las células comienzan a perder sus mitocondrias y otros gránulos celulares. Las múltiples capas de células parabasales tienen forma poliédrica con núcleos prominentes (Muñoz, 2016 pág. 26).

Las células parabasales se caracterizan por poseer una mayor cantidad de citoplasma que núcleo, y dan origen a los demás tipos de células. Estas células parabasales se caracterizan por lo siguiente:

*Las células parabasales son las células más pequeñas que se encuentran de manera rutinaria en un hisopado vaginal. Son de forma redondeada con un núcleo grande y una relación núcleo: citoplasma alto. Son células de tamaño uniforme que se observan en los periodos de proestro temprano, diestro y anestro. (Everitt, 2016 pág. 12)*

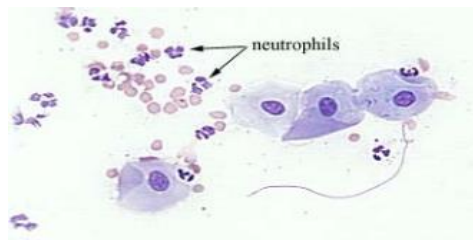
Las células parabasales, son el primer estrado que se forma al inicio del proestro, son células redondas, con un núcleo grande que abarca las tres cuartas partes del citoplasma, las cuales se pueden observar en la figura 1-1. (Lajera, 2016 pág. 13)



**Figura 1-1.** Morfología de las células parabasales

Fuente: Muñoz, 2016

El primer día del ciclo estral y por efecto del sangrado vaginal, se forma un cultivo de bacterias y se observan las células de defensa que son los neutrófilos por lo general alrededor del citoplasma de las células parabasales, como se muestra en la figura 2-1.



**Figura 2-1.** Células de defensa durante el proestro

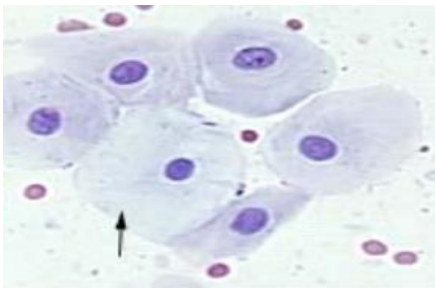
Fuente: Muñoz, 2016

### 1.3.5.3 *Células intermedias o granulosas*

Las células intermedias o granulosas son células poliédricas, más grandes, llegando a las veinte a treinta micras, tienen un núcleo más pequeño y picnótico. Pueden tener citoplasma homogéneo o vacuolado (célula de espuma), siendo el mismo basófilo. Este tipo de células se caracterizan por lo siguiente:

*Las células intermedias producen abundante glucógeno y lo almacenan. El estrógeno induce a las células intermedias y superficiales a llenarse con glucógeno. Las células intermedias contienen núcleos y son más grandes que las células parabasales y más aplanadas. Algunos han identificado una capa de transición por encima de la capa intermedia. (Muñoz, 2016 pág. 26).*

Las células intermedias son células con un tamaño mayor (muchas veces el doble), al de las células parabasales. Presentan un aumento en el tamaño del citoplasma más no del núcleo por lo que la relación núcleo: citoplasma es baja. El citoplasma puede tomarse de un azul grisáceo pálido con ligeras irregularidades por la queratinización temprana. Este proceso se hace más evidente a medida que pasa el tiempo y se acerca el periodo estral. También se les conoce como células transicionales o superficiales intermedias. (Austín, 2017 pág. 6)



**Figura 3-1.** Morfología de las células intermedias

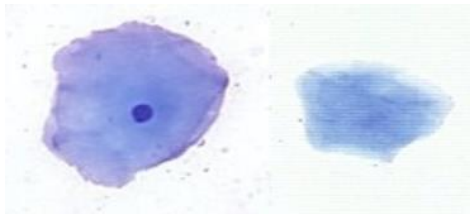
**Fuente:** Muñoz, 2016

#### 1.3.5.4 *Células superficiales o exfoliadas*

Las células superficiales son células poliédricas, de tipo plano, más grandes, de núcleo pequeño y picnótico, con citoplasma invadido por queratina, que les da un aspecto azul verdoso. Llegan hasta las cuarenta micras. Pueden también aparecer células rojas o acidófilas, sin núcleo, las mismas que indican una queratinización total. El estrógeno induce a las células intermedias y superficiales a llenarse de glucógeno. Existen varias capas de células superficiales que consisten en células grandes y aplanadas con núcleos indistintos. Las células superficiales se exfolian continuamente. (Everitt, 2016 pág. 12)



Las células superficiales son células grandes con un núcleo pequeño que se ha reducido de tamaño, y a medida que siguen madurando lo pierden por completo. El citoplasma es amplio con muchas irregularidades y dobleces. En su estado maduro presentan ausencia total del núcleo y es el estado más tardío de las células vaginales. En este estadio no se aprecian neutrófilos y eritrocitos. Las células superficiales se caracterizan por poseer más citoplasma que núcleo, y la ausencia de células de la línea blanca. La morfología de estas células se puede apreciar en la siguiente ilustración. (Lajera, 2016 pág. 13)



**Figura 4-1.** Morfología de las células superficiales

Fuente: Muñoz, 2016

Las células superficiales son aquellas células que se localizan en mayor proporción en la etapa de proestro y estro, y sus características de mayor importancia son las siguientes:

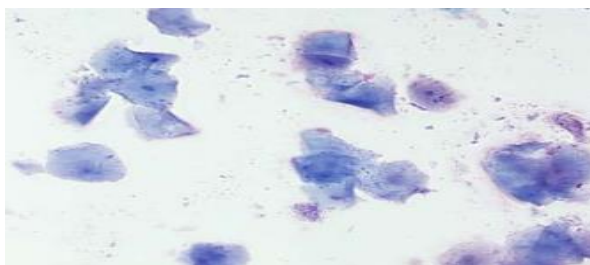
*Son las células más grandes del epitelio vaginal, con un diámetro de 30 a 75 micras, es plana y con bordes redondeados, aunque a veces aparece con bordes plegados, poligonales e irregulares. Presentan un núcleo pequeño con signos de picnosis y citoplasma abundante y queratinizado. En el anestro vamos a contar de 100 a 200 células (dependiendo de la especie), y vamos a sacar el porcentaje de cada una. El 2 al 10% son basales o parabasales, el 75% son granulosa o intermedias y el 10 a 15% son exfoliativas o superficiales (parciales o totalmente queratinizadas).* (Everitt, 2016 pág. 12)

#### 1.3.5.5 Células anucleares o escamosas

La cuarta línea del estrato vaginal son las células anucleares, escamosas o cornificadas, son de bordes irregulares, se engrosan y por esto no se aprecia el núcleo. Este tipo de células se caracterizan por:

*Las células anucleadas o escamosas son grandes e irregulares, sin núcleo, predominan durante el estro. Estos cambios ocurren como consecuencia del proceso degenerativo y muerte celular, coincidiendo con el máximo efecto de los estrógenos sobre el epitelio vaginal. Estas representan el fin del proceso de descamación que inicia con las células parabasales. El porcentaje mayor de células cornificadas determinará el momento ideal del servicio o inseminación debido a que a partir del 80% de éstas, es cuando aumentan las tasas de ovulación.* (Bertin, 2016 pág. 26)

Las células anucleares se caracterizan por la ausencia de núcleo celular, caracterizado por un proceso de picnosis nuclear debido al aumento hormonal en la etapa de estro. La morfología de este tipo de células epiteliales anucleares se observa en la siguiente ilustración:



**Figura 5-1.** Morfología de las células anucleares

**Fuente:** Muñoz, 2016

#### 1.3.5.6 *Células inmunitarias (primera línea de defensa)*

Tanto la inmunidad innata como la adquirida están a cargo de un conjunto de células y de moléculas. Las células que forman parte del sistema inmunitario proceden de un antecesor celular común o célula madre pluripotencial hematopoyética de la médula ósea. De esta célula se derivan a su vez otros tipos de células progenitoras de las dos series, mielocítica y linfocítica, de las que se originan todas las células sanguíneas. (Gómez, 2016 pág. 4)

Muchas células de la serie mielocítica participan en la respuesta inmune innata. Sin embargo, las células encargadas de la respuesta inmune adquirida, las derivadas o descendientes de la célula madre linfoide, son muy especializadas y fundamentalmente son linfocitos. Los linfocitos son las únicas células con capacidad para reconocer y distinguir de forma específica diferentes determinantes antigénicos extraños al individuo, por lo que son los responsables de las dos características que definen la inmunidad adquirida: la especificidad y la memoria.

Hay algunas células que están a caballo entre los dos tipos de inmunidad, como son las células presentadoras de antígeno (CPA), que captan e internalizan antígeno de forma inespecífica, pero lo procesan y “presentan” a las células responsables de la inmunidad adquirida de forma específica, estableciendo de esta forma una conexión clave entre ambos tipos de respuesta, la innata y la adaptativa. Estas células exponen al antígeno procesado en combinación con determinadas moléculas en su membrana celular (las células del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), de modo que sirvan de estímulo para la diferenciación linfocitaria. (Gómez, 2016 pág. 4)

Las células de defensa de la línea blanca se caracterizan por presentarse durante algún proceso infeccioso o por alguna alteración en la citología del epitelio vaginal, entre las células de la primera línea de defensa que se encuentran en una citología vaginal son:

*Entre los que se destacan los eritrocitos, proceden de los capilares de la vagina tras ser estimulados por la acción de los estrógenos (diapédesis uterina estrógeno dependiente), preferentemente durante el proestro, aunque también pueden aparecer en el transcurso de alteraciones del aparato reproductivo; células de la línea blanca, representadas por los polimorfonucleares, que aparecen en el anestro, proestro temprano y diestro por migración natural de los leucocitos a través de la mucosa vaginal y en procesos inflamatorios e infecciosos de la vagina, el útero y bacterias. (Bertin, 2016 pág. 26)*

Los leucocitos se observan en los extendidos vaginales en proestro, desaparecen durante el estro normal debido a la imposibilidad de diapédesis por el grosor del epitelio y reaparecen en abundancia al inicio del diestro. En su mayoría son neutrófilos. Su presencia durante el estro está relacionada con procesos infecciosos. Los eritrocitos Pueden estar presentes durante el proestro, estro y diestro temprano. (Bertin, 2016 pág. 26)

### **1.3.6 Interpretación del cambio celular en las etapas del ciclo estral caprino**

Las distintas fases del ciclo estral de una hembra pueden estar definidas mediante cambios en el comportamiento, cambios físicos y en la citología exfoliativa vaginal. La gran variabilidad de estos dos primeros convierte al estudio citológico de las células del epitelio de la vagina, en el método más fiable para orientarnos sobre el momento del ciclo estral en que nos encontramos. Los cambios celulares en dicha citología reflejan las variaciones hormonales a lo largo del ciclo:

*Los niveles de estrógenos comienzan a aumentar antes y continúan haciéndolo durante el proestro para disminuir al tiempo que aumenta la hormona luteinizante (LH), 48 horas antes de la ovulación. El aumento de estrógenos en sangre periférica condiciona el engrosamiento de la mucosa vaginal y el incremento del número de capas celulares, modificando las células epiteliales de la vagina, su forma, tamaño y características de tinción. (Fuentes, 2017 pág. 12)*

#### 1.3.6.1 *Cambios en el proestro*

La proporción y el tipo celular varían a lo largo de la fase de proestro, en particular los eritrocitos. Durante la fase de proestro, en el ciclo estral de las cabras se pueden apreciar los diferentes tipos de células:

*En la fase inicial predominan los eritrocitos junto a las células nucleadas, representadas por las células parabasales e intermedias pequeñas, agrupadas formando tapices, mientras que en los estadios finales predominan las células intermedias y superficiales, las cuales tienden a aislarse. Paralelamente se intensifican los signos de picnosis y queratinización de las células epiteliales. (Fuentes, 2017 pág. 12)*

Los polimorfonucleares están presentes en la fase inicial del proestro para disminuir progresivamente conforme se acerca el estro. El fondo del portaobjetos puede contener moco abundante y el número variable de bacterias propias de la flora vaginal.

#### 1.3.6.2 *Cambios en el estro*

Durante la etapa de estro, se puede apreciar una mayor cantidad de células epiteliales vaginales finales, las cuales son:

*Es el transcurso del proestro al estro se produce un notable incremento en el número de células superficiales con signos de picnosis nuclear y queratinización del citoplasma y de escamas córneas (anucleares). Cuando el porcentaje de células superficiales iguala o supera el 80% del tipo celular presente en la muestra citológica se acepta que nos encontramos en estro, indicándose el servicio de la hembra al coincidir con el periodo fértil. (Fuentes, 2017 pág. 12)*

Una menor cantidad de moco suele estar presente, mientras la flora bacteriana vaginal suele presentarse adherida a las células superficiales. Los elementos celulares más abundantes en esta etapa son las células intermedias pequeñas eosinófilas e intermedias grandes eosinófilas nucleadas, predominando de preferencia estas últimas (Fuentes, 2017 pág. 12).

#### 1.3.6.3 *Cambios en el metaestro*

Una vez pasado el pico máximo de ovulación y cuando comienza a disminuir el índice eosinofílico, aparecen neutrófilos en gran cantidad que cumplen con la función de barrer las capas celulares degeneradas. Estos restos pueden aparecer fuera o dentro de las células y en este último caso hablamos de células metaestruales:

*La presencia de células metaestruales indica una ovulación pasada, por lo tanto, indicar el servicio carece de sentido y habrá que esperar un nuevo ciclo. La técnica de la colpocitología también puede usarse para conseguir otros datos como células de la inflamación (infecciones vaginales), también celos silenciosos y en las piometras. (Gómez, 2016 pág. 4)*

#### 1.3.6.4 *Cambios en el diestro*

En aproximadamente 24 a 48 horas los polimorfonucleares reaparecen y las células epiteliales parabasales e intermedias vuelven a predominar (80 a 100% del total de células epiteliales presentes en la muestra), desapareciendo las escamas. Son frotis de gran carga celular y de células agrupadas en tapices (Gómez, 2016 pág. 4).

#### 1.3.6.5 *Cambios en el anestro*

Se caracteriza por el descenso de los polimorfonucleares, aunque esporádicamente pudieran estar presentes, y el predominio de células parabasales e intermedias, las cuales suelen tener vacuolas en el citoplasma, pasando a denominarse células espumosas. Se observan pocas células grandes y teñidas, con núcleo picnótico, y unos pocos neutrófilos y leucocitos (Gómez, 2016 pág. 4).

## 1.4

### Fisiología del aparato reproductor femenino

En la hembra caprina, la pubertad puede aparecer a partir de los cinco a seis meses, pero el momento apropiado para la primera cubrición no llega hasta los siete a diez meses de edad, cuando ha alcanzado al menos las 2/3 partes de su peso vivo adulto (32 a 35 kilogramos para las principales razas españolas). El ciclo estral tiene una duración de 19 a 21 días, con una fase folicular entre tres y cuatro días, y una fase luteínica de 17 días. Este ciclo está regido por el mismo mecanismo hormonal que en las hembras ya estudiadas, la FSH provoca el crecimiento folicular, éstos producen estrógenos que reducen la secreción de FSH y estimulan los picos de LH que rompen el folículo, facilitando la ovulación y la formación del cuerpo lúteo regresa iniciándose un nuevo ciclo estral. El estro dura entre 24 a 55 horas, produciéndose la ovulación al final de este. (Austín, 2017 pág. 2)

En esta especie las manifestaciones del celo son muy manifiestas, con la vulva enrojecida, agitación continua del rabo, monta de otras cabras y búsqueda activa del macho. La cabra, al igual que la oveja es poliéstrica estacional de días cortos, jugando la melatonina el mismo papel que el ovino, y del mismo modo, las razas meridionales presentan una estacionalidad menos fuerte que las nórdicas. Así, las razas Saanen y Alpina Francesa experimenta un anestro que dura de abril a julio, apareciendo en agosto los primeros ciclos cortos, hasta que se establece la Ciclicidad normal en septiembre. Sin embargo, las razas lecheras andaluzas presentan una época similar de anestro, pero que puede romperse con facilidad mediante técnicas reproductivas simples como el efecto macho. De hecho, muchos autores consideraron que estas razas no presentaban estacionalidad reproductiva al observar partos durante todo el año. (Austín, 2017 pág. 2)

El momento de la ovulación es de 24 a 36 horas tras el inicio del estro, liberándose de uno a cinco óvulos (generalmente de uno a tres), pero por término medio esta especie es más prolífica que el ovino. El lugar de eyaculación es en el fondo de la vagina, y la fertilización se produce a las cinco a diez horas post coito y la implantación definitiva a las dos a tres semanas. La gestación dura 145 a 150 días, siendo generalmente más cortas las gestaciones múltiples. (Austín, 2017 pág. 2)

#### 1.4.1

#### *Desarrollo del aparato reproductor del macho y hembra*

El desarrollo inicial del ovario embrionario implica la migración de células germinales desde el saco vitelino hasta la cresta genital. Estas células germinales primordiales pueblan los cordones sexuales que se han formado en la región cortical de la gónada embrionaria a partir de la proliferación de células desde el epitelio celómico (también llamado epitelio germinal) de la cresta genital. Los cordones sexuales tienen células, conocidas principalmente como células foliculares y después como células de la granulosa, que de inmediato rodean el ovocito. La mesénquima de la cresta genital también aporta células que más tarde se convertirán en la teca. La estructura completa se denomina folículo e incluye el ovocito, las células de la teca y las de la granulosa. (Everitt, 2016 pág. 12)

Estos ovocitos y los conductos destinados a convertirse en los oviductos derivan de los conductos mullerianos (de Müller), no se forman conexiones directas. El resultado final es la liberación de los ovocitos a través de la superficie del ovario mediante la rotura de los tejidos que le rodean; este proceso se denomina ovulación. Un extremo especializado del oviducto, el infundíbulo, se especializa para permitir el transporte eficaz del ovocito al oviducto desde la superficie del ovario. En algunos animales, estas células se canalizan hasta el infundíbulo mediante el empleo de una bolsa que tiende a envolver al ovario; los ovocitos entonces se dirigen hacia una apertura relativamente pequeña que existe en la misma. (Everitt, 2016 pág. 12)

En los machos, el desarrollo embrionario de los testículos es similar al ovario; las células germinales migran hacia la cresta germinal e invaden los cordones sexuales formados a partir de la invaginación del epitelio superficial. Las células de Sertoli (análogos masculinos de las células de la granulosa) se desarrollan a partir de los cordones sexuales y las células de Leydig (análogos de las células de la teca). Se desarrollan a partir de la mesénquima de la cresta genital. (Everitt, 2016 pág. 12)

Una diferencia fundamental con el desarrollo ovárico es que la invaginación de los cordones sexuales en el macho continúa hasta la médula de la gónada embrionaria, donde conecta con los cordones medulares del mesonefros (riñón primitivo). El conducto mesonéfrico (conducto de wolffano de Wolff), se convertirá en el epidídimo, vasos deferentes y uretra, con una conexión directa con los tubos seminíferos. Por tanto, las células germinales masculinas salen del animal a través de un sistema tubular cerrado.

El desarrollo del sistema genital y de los genitales externos (diferenciación sexual genital) está bajo el control de la gónada en desarrollo. Si el individuo es una hembra, es decir, la gónada en desarrollo es un ovario, el conducto de Müller se transforma en oviducto, cérvix y vagina, mientras que el conducto de Wolff involuciona; la ausencia de testosterona es fundamental para que se realicen estos dos cambios. Si el individuo es macho, la red testicular produce el factor inhibidor de los conductos de Müller. (Pineda, 2017 pág. 3)

El conducto de Wolff se mantiene en el macho por la influencia de los andrógenos producidos por el testículo. En resumen, los conductos de Müller son estructuras “permanentes”, mientras que los conductos de Wolff son “temporales”, en ausencia de hormonas masculinas. La presencia de una enzima. La  $5\alpha$  reductasa, es importante para el efecto de los andrógenos, ya que la testosterona debe convertirse en el medio intracelular en dihidrotestosterona para que se produzca la masticación de los tejidos. (Pineda, 2017 pág. 3)

El uso de inhibidores sintéticos de la  $5\alpha$  reductasa (empleados para tratar enfermedades prostáticas en humanos) no se recomienda sin añadir medidas de control de natalidad porque las concentraciones de fármaco en el semen que se deposita en la hembra pueden ocasionar un trastorno en el desarrollo sexual de los fetos machos. El desarrollo de los genitales externos se realiza de igual manera y en la misma dirección que el de las gónadas. Si el genotipo del individuo es femenino, los pliegues tisulares denominados labios forman la vulva y se desarrolla un clítoris. Si el individuo es un macho, los andrógenos de los testículos dirigen la formación del pene (análogos masculinos del clítoris) y el escroto (análogo de los labios). De nuevo, la presencia o ausencia de andrógenos es un factor importante para la formación de los genitales externos. (Pineda, 2017 pág. 3)

La organización final del individuo en lo relativo al género está unida a la diferenciación sexual del hipotálamo. La exposición del hipotálamo a andrógenos en el momento del nacimiento provoca que el hipotálamo se organice como un macho. Un hecho paradójico es que la conversión de andrógenos en estrógenos (aromatización), mediada por enzimas en el tejido neuronal, es esencial para la masculinización. (Pineda, 2017 pág. 3)

En ausencia de andrógenos, el hipotálamo se organiza como femenino. El concepto general de la organización del aparato reproductor en relación con el genotipo es que en ausencia de testículos se organiza un aparato reproductor femenino. Si el individuo va a ser un macho va a existir una intervención activa de los testículos mediante la producción de andrógenos y de enzimas tisulares adecuadas en dos circunstancias. (Pineda, 2017 pág. 3)



#### 1.4.2

#### *Control hipotálamo hipofisario de la reproducción*

El hipotálamo y la adenohipófisis (lóbulo anterior de la hipófisis) secretan proteínas y hormonas peptídicas que controlan la actividad gonadal. La actividad gonadal está bajo el control del hipotálamo y de la adenohipófisis. El hipotálamo se encuentra cerca de la línea media ventral del di encéfalo. Está dividido en dos mitades por el tercer ventrículo, formando la base y las paredes laterales del mismo. El hipotálamo tiene grupos neuronales, colectivamente denominados núcleos, que secretan hormonas peptídicas importantes para controlar la actividad de la hipófisis. Estos péptidos se dirigen hacia la hipófisis, bien directamente a través de los axones neuronales o mediante un sistema porta de circulación. La hipófisis responde sintetizando hormonas importantes para el control gonadal. (Pineda, 2017 pág. 3)

La adenohipófisis produce la hormona folículo estimulante, hormona luteinizante y prolactina, que controlan los procesos de reproducción. La glándula hipofisaria se divide en tres partes; un lóbulo anterior denominado adenohipófisis, o pars distalis; un lóbulo intermedio llamado pars media y un posterior, denominado neurohipófisis o pars nervosa. Los lóbulos tienen diferentes orígenes embriológicos; la pars distalis deriva del Endo ectodermo (en concreto, de un pequeño divertículo fuera de la faringe dorsal denominado saco de Rathke), mientras que la pars intermedia y nervosa derivan del neuroectodermo. (Pineda, 2017 pág. 3)

La neurohipófisis produce hormonas proteicas de gran importancia para el control de la reproducción: dos gonadotropinas, el folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), y una tercera hormona llamada prolactina; otras hormonas hipofisarias son: la hormona de crecimiento (GH), la corticotropina (hormona adrenocorticotropa ACTH), y la tirotrópica (hormona estimulante de la tiroides, TSH), La FSH y LH actúan de forma sinérgica en el desarrollo y ovulación de los folículos ováricos.

La primera tiene un papel más importante durante el crecimiento folicular, mientras que la LH predomina en los estadios finales, desde la maduración hasta la ovulación. Las gonadotropinas y la TSH se denominan glucoproteínas, porque sus moléculas contienen partículas de carbohidratos que contribuyen a su función. Por su parte, la oxitocina liberada por la neurohipófisis es también una hormona importante de la reproducción. (Pineda, 2017 pág. 3)

En general, el sistema generador de pulsos para la liberación de gonadotropinas se incrementa en la fase folicular y disminuye en la fase luteínica del ciclo estral. Los estrógenos disminuyen la amplitud del pulso y la progesterona disminuye la frecuencia de secreción de gonadotropinas, lo que significa que durante la fase folicular la frecuencia del pulso aumenta por la ausencia de progesterona, mientras su amplitud disminuye por la presencia de estrógenos. Esta combinación de aumento de la frecuencia y disminución de la amplitud de los pulsos es importante en la fase final de crecimiento para la nutrición del folículo antral en desarrollo.

El hipotálamo y la adenohipófisis son capaces de responder a un aumento sostenido de la secreción de estrógenos incrementando la de gonadotropinas, una relación que se conoce como retroalimentación positiva (feedback positivo). El aumento súbito y constante de las concentraciones de estrógenos, que ocurre durante uno o varios días en la fase final del desarrollo del folículo antral, provoca un incremento de la secreción de gonadotropinas mediante el aumento de la frecuencia de liberación pulsátil de GnRH; fundamentalmente, dicha frecuencia supera el índice de eliminación metabólica. (Everitt, 2016 pág. 12)

El objetivo del aumento súbito de gonadotropinas es producir cambios dentro del folículo que conduzcan a su rotura (ovulación), y su duración es relativamente corta (por lo general 12 a 24 horas), posiblemente porque la concentración del factor principal conductor de la respuesta, el estrógeno, disminuye a medida que los folículos responden a este pico preovulatorio de gonadotropas. Este particular mecanismo fisiológico que marca el comienzo de la ovulación es eficaz al permitir al folículo comunicar su estado de madurez al hipotálamo y la adenohipófisis mediante un producto (estrógeno) que se produce en cantidades que aumentan al progresar la maduración folicular. Las hormonas esteroideas ováricas, estrógeno y progesterona, modifican la secreción de gonadotropinas. (Everitt, 2016 pág. 12)

Con el tiempo, estas hormonas ejercen un efecto supresor. Los estrógenos, en particular, inducen una retro inhibición (feedback negativo) de la secreción de gonadotropinas que se caracteriza por su sensibilidad (eficaz a bajas concentraciones) y su rápido comienzo (en pocas horas). El gran incremento de la concentración de estas hormonas que ocurre después de una ovariectomía se debe sobre todo a la eliminación de los estrógenos. (Everitt, 2016 pág. 12)

Debido a que la progesterona afecta a la frecuencia de los pulsos de gonadotropinas, se piensa que su efecto modulador se realiza a nivel del hipotálamo. Se cree que los estrógenos ejercen su efecto a nivel de la hipófisis y del hipotálamo. Aunque existen diferencias en el sitio de acción según la especie, parece ser que el lugar donde la progesterona y los estrógenos actúan en el hipotálamo para producir la retro inhibición de la secreción gonadotrópica se encuentra justo por encima de la eminencia media, en un área conocida como núcleo arqueado (Everitt, 2016 pág. 12).

Es probable que el sitio donde los estrógenos estimulan la liberación de gonadotropinas se localice en una posición bastante anterior: en concreto, en la región preóptica anterior del hipotálamo. La secreción gonadotrópica puede modificarse mediante péptidos y hormonas proteicas producidas tanto por el hipotálamo como por el ovario. La betaendorfina, un péptido opioide producido a partir del precursor de LH cuando se administra por vía sistemática, aunque su papel en la modulación fisiológica de la secreción de estas hormonas todavía se desconoce.

La inhibina, otra hormona producida por las células de los folículos en desarrollo, también inhibe la secreción de gonadotropinas, en particular de la FSH, durante las fases finales del desarrollo folicular. Este descenso de la secreción de FSH puede ser importante en el animal para controlar el número de folículos que llegan al final de la maduración. En el macho, el control de la secreción de gonadotropinas es similar al de la hembra; pulsos de GnRH, que comienza en el hipotálamo y afectan a la secreción pulsátil de estas hormonas, lo que a su vez activa la secreción pulsátil de testosterona desde los testículos.

Una diferencia fundamental entre ambos sexos es que el macho no requiere una autorregulación positiva para la liberación de gonadotropinas; los gametos se producen y liberan de forma continua en un sistema tubular que se abre al exterior, lo que elimina la necesidad de un pico de liberación gonadotrópica, que sí es necesario en la hembra para la rotura de la superficie ovárica y la liberación de los ovocitos. (Everitt, 2016 pág. 12)

La adenohipófisis es la tercera hormona producida en la hipófisis que tiene importancia en el proceso reproductivo, sobre todo por su efecto sobre la glándula mamaria y la lactación en los mamíferos. Aunque la secreción de prolactina es pulsátil, su control es más importante en la inhibición que en la estimulación de su secreción. Este concepto viene respaldado por el hallazgo del aumento de la secreción de prolactina cuando la hipófisis se desconecta del hipotálamo, bien cortando el tallo hipofisario o trasplantando la glándula a otra localización (Pineda, 2017 pág. 3).

Por tanto, tienen mayor relevancia los factores que inhiben la secreción de prolactina, como la catecolamina dopamina, que se produce en la región ventral del hipotálamo (núcleo arqueado) y es un inhibidor muy potente. Otros inhibidores son el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y el GAP. Los agonistas de la dopamina, como los compuestos ergóticos bromocriptina y cabergolina, pueden utilizarse para suprimir la secreción de prolactina en casos de hiper prolactinemia. La cabergolina, un potente inhibidor de prolactina se usa para acortar los espacios entre los celos de las perras y causar luteólisis en éstas y en gatas durante la última mitad de la gestación (la prolactina es una luteotropina).

Uno de los primeros factores de liberación de prolactina que se conocieron fuera hormona liberadora de tirpotropina (TRH). La importancia biológica de la TRH en la secreción de la prolactina es aún desconocida, a pesar de que se han identificado receptores para la TRH en lactotropos de la adenohipófisis. El péptido intestinal vasoactivo (VIP), es un potente estimulador de la prolactina que puede tener un papel fisiológico en su secreción mediante la inhibición de la síntesis de dopamina en el hipotálamo.

Los estrógenos pueden incrementar esta secreción hormonal disminuyendo la sensibilidad de los lactotropos a la dopamina e incrementando el número de receptores de TRH. Un dato de interés relacionado con este hecho es que las perras sometidas a una ovariectomía mediante cesárea suelen mantener su capacidad de lactación posterior, pero siempre habría que evaluar esto antes de realizar un ovario histerectomía o una ovariectomía. La eliminación del ovario, fuente principal de estrógenos, podría ser perjudicial si la lactación es marginal. (Pineda, 2017 pág. 3)

## **1.5 Fase folicular y fase lútea del ciclo estral**

Teniendo en cuenta la fisiología del ciclo estral de la hembra caprina, podemos decir que el ciclo estral se divide en dos fases la fase lútea y la fase folicular, la fase lútea que corresponde al diestro y metaestro, o denominado descanso y la fase folicular correspondiente a la etapa de celo de dichas hembras. Dicho esto, Hernandez, (2016, pág. 1), detalla dichas fases del ciclo estral.

### 1.5.1 *Fase folicular*

La fase folicular consiste en cuatro eventos fundamentales que corresponden a la elevada liberación de gonadotropinas desde el lóbulo anterior de la pituitaria, el crecimiento folicular y preparación para la ovulación, la receptividad sexual y la ovulación. El estrógeno es la hormona dominante que es producida por folículos en desarrollo y causa profundos cambios en el tracto reproductor preparándolo para la copulación. El comportamiento reproductivo, es inducido por el estrógeno en mamíferos no primates. El estrógeno también controla la llegada de la oleada preovulatorio de LH, la cual causa la ovulación. La ovulación es una cascada de cambios bioquímicos y fisiológicos que culminan en la ruptura de los folículos dominantes y la liberación de los oocitos desde el ovario. (Hernandez, 2016 pág. 1)

Es importante reconocer que la fase folicular se inicia después de la luteólisis que da como resultado una marcada reducción en la progesterona. Por lo tanto, la retroalimentación negativa por la progesterona sobre el hipotálamo es disparada y el GnRH es liberado en amplitudes y frecuencias más altas, que durante la fase lútea precedente. Primero, esto causa la liberación de FSH y LH en concentraciones más altas, promoviendo así el desarrollo folicular y la producción de estrógenos. Más tarde en la fase folicular, la secreción de FSH declina. La fase folicular del ciclo estral consiste en proestro y estro. Durante la fase folicular cuatro eventos significantes toman lugar, estos son:

#### 1.5.1.1 *Liberación de gonadotropinas*

La fase folicular, está gobernada por el hipotálamo, el lóbulo anterior de la pituitaria y el ovario, a través de la producción de estradiol en ausencia de la progesterona. La liberación de gonadotropinas es controlada por el estrógeno ovárico y el GnRH hipotalámico. El hipotálamo juega un rol obligatorio en la regulación del ciclo del estro, ya que produce la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la cual es responsable de estimular la liberación de GnRH y LH. (Hernandez, 2016 pág. 2)

El centro tónico y el centro cíclico en el hipotálamo controlan la liberación de GnRH. El surge center responde drásticamente a altas concentraciones de estradiol en la sangre. La secreción de GnRH en la hembra es controlada por dos áreas separadas en el hipotálamo. Estas áreas están compuestas por acúmulos de cuerpos de células nerviosas que representan anatómicamente regiones discretas conocidos como núcleos hipotalámicos. (Hernandez, 2016 pág. 2)

Al menos dos núcleos hipotalámicos (núcleo ventromedial y núcleo arciforme), constituyen el centro tónico GnRH. El centro tónico es responsable de la secreción basal de GnRH. Las neuronas en este centro liberan pequeños pulsos de GnRH sobre un periodo substancial de tiempo (de días a semanas) (Hernandez, 2016 pág. 2).

El perfil de la liberación tónica de GnRH se caracteriza por tener muchos pulsos pequeños o episodios. Estos pulsos tienen varias frecuencias y amplitudes que dependen del grado de la actividad neuronal (tasa de calentura), en el centro tónico. Así, como con muchos de los perfiles hormonales controlados neuronalmente, este patrón es referido como un perfil episódico. En contraste, otro centro hipotalámico conocido como centro cíclico (también llamado centro de picos o preovulatorio), es responsable de la liberación preovulatoria de GnRH, que estimula una oleada de LH que causa la ovulación. Anatómicamente, el centro cíclico consiste en tres núcleos llamados núcleos preópticos, el área hipotalámica anterior y el núcleo supraquiasmático. (Hernandez, 2016 pág. 2)

Esta área libera niveles basales de GnRH hasta que recibe un estímulo positivo apropiado. Este estímulo es conocido por ser un nivel umbral de estrógeno en la ausencia de progesterona. Cuando la concentración de estrógeno en la sangre alcanza un cierto nivel, una gran cantidad de GnRH es liberada desde las terminales de las neuronas, los cuerpos celulares que están localizados en el centro cíclico. La liberación de GnRH es causada por la despolarización (potencial de acción), que se origina en los cuerpos de las células neurosecretoras. En condiciones naturales, la oleada preovulatoria de GnRH ocurre solo una vez durante el estro o el ciclo estral. Sin embargo, la liberación tónica de GnRH ocurre desde estas neuronas durante el ciclo completo del estro. (Hernandez, 2016 pág. 2).

La liberación de GnRH por los centros tónico y preovulatorio en el hipotálamo puede ser comparada a las llaves de agua, la liberación tónica o basal es análoga a una llave que tiene fuga, de la cual una pequeña cantidad de agua cae gota a gota de la llave sobre un periodo relativamente largo de tiempo. En contraste, la liberación de GnRH desde el centro preovulatorio es análogo a abrir una llave de agua completamente por un periodo de tiempo corto y de repente cerrarla. El agua saldrá a borbotones y luego cesará. Un umbral de estrógeno (sin progesterona), es necesario para abrir la llave completamente (Hernandez, 2016 pág. 2).

### 1.5.1.2 *Dinámica folicular*

La dinámica folicular es controlada por el FSH y el LH e involucra tanto el crecimiento y la muerte de los folículos. Aun cuando la fase folicular comprende solo el 20% del ciclo del estro, el proceso de crecimiento y degeneración folicular (conocido como dinámica folicular), ocurre continuamente a través del ciclo del estro completo. Folículos antrales de varios tamaños se desarrollan en respuesta a los niveles tónicos de FSH y LH, estos folículos antrales están siempre presentes. Si se fuere a examinar los ovarios en cualquier punto durante el ciclo del estro, se vería un número significativo de folículos antrales de varios tamaños. (Hernandez, 2016 pág. 4)

Estos folículos antrales han sido clasificados por científicos que estudian la dinámica folicular como pequeños, medianos o grandes, dependiendo de su tamaño y la especie. Por ejemplo, en el cerdo las clasificaciones de pequeño, mediano y grande consiste en folículos que miden menos de tres milímetros, de cuatro a seis milímetros y más de seis milímetros de diámetro, respectivamente. El número de folículos antrales pequeños puede exceder los 100 en un par de ovarios en el cerdo. Los folículos grandes casi siempre pueden ser vistos sobre los ovarios en especies en las cuales solo un folículo ovula. Estos folículos grandes representan aquellos que han alcanzado mayor tamaño posible bajo las condiciones endocrinas existentes. (Hernandez, 2016 pág. 4)

La dinámica folicular de los folículos antrales involucra cuatro procesos. Estos son reclutamiento, selección, dominancia y atresia. La atresia significa la degeneración de los folículos antrales. El reclutamiento es la fase de desarrollo folicular en el cual un grupo de pequeños folículos antrales empiezan a crecer (FSH) y produce estradiol. Algunos de los folículos reclutados experimentan atresia. Seguido del reclutamiento, un grupo de folículos en desarrollo que no han experimentado atresia son seleccionados. Los folículos seleccionados pueden convertirse en dominantes o pueden experimentar atresia. En perros, cerdos y gatos se selecciona un grupo de folículos. Sin embargo, en rumiantes y equinos, se selecciona únicamente un folículo. (Hernandez, 2016 pág. 4).

Mientras los folículos seleccionados proceden hacia la dominancia, estos continúan la producción de cada vez más cantidades de estradiol tanto como de la hormona inhibina. La inhibina es una hormona de proteína producida por el folículo antral que selectivamente inhibe la liberación de FSH del lóbulo anterior de la pituitaria. El FSH, no surge en la misma magnitud que el LH (Hernandez, 2016 pág. 4).

En las especies monotocas (que dan a luz una sola cría), tal como los rumiantes, la mayoría de las fisiologistas consideran que un solo folículo es seleccionado y desarrollará dominancia. Sin embargo, en especies politocas (mantienen camadas) hay múltiples folículos dominantes. La condición de la dominancia está caracterizada por uno o más folículos preovulatorios grandes que ejercen un mayor efecto inhibitorio en otros folículos antrales de la cohorte reclutada y seleccionada. (Hernandez, 2016 pág. 4)

Se piensa que esta influencia inhibitoria es causada por una combinación de producción de inhibina y estradiol por el folículo dominante y por el reducido suministro de sangre hacia algunos folículos. Las concentraciones suprimidas de FSH en la sangre, conectado con el reducido suplemento de sangre hacia algunos folículos dan como resultado la atresia. Solo aquellos folículos que reciben gran abastecimiento de sangre (y por lo tanto altos niveles de gonadotropinas), continúan el crecimiento y ovulación. (Hernandez, 2016 pág. 4)

El proceso de atresia involucra muchos más folículos de los que involucra el proceso de dominancia (la atresia ocurre a continuación a lo largo de la foliculogénesis), de hecho, por encima del 90% de los folículos experimentan un proceso degenerativo irreversible llamado atresia. La palabra atresia en el contexto folicular se refiere al fin o desaparición del antro que acompaña a los cambios degenerativos de un folículo antral. En cualquier momento durante el periodo reproductivo post pubertad, la proporción de folículos antrales atrésicos es muy alta. Por ejemplo, si se examina los ovarios de una rata, alrededor del 70% de los folículos antrales estarían en alguna etapa de atresia. En el ratón el 50% están atrésicos, en el conejo el 60% y en los humanos de 50 a 70%. (Hernandez, 2016 pág. 4)

Durante el metaestro (día tres a cinco en rumiantes), un grupo de folículos son reclutados. Sin embargo, estos folículos no son expuestos a unas condiciones endocrinas apropiadas para continuar su desarrollo y experimentan atresia dentro del ovario. Durante el diestro, una segunda ola folicular ocurre, pero estos folículos también experimentan atresia. Note que las dos primeras olas foliculares empiezan y terminan durante el tiempo del ciclo cuando la progesterona se está incrementando o está en su nivel más alto.

Ni el desarrollo folicular completo, ni la ovulación puede ocurrir bajo la dominancia de progesterona. Sin embargo, el folículo dominante de cada ola ovulará si ocurre la luteólisis. Durante la dominancia de progesterona, se libera GnRH en bajas cantidades solo y así el FSH y LH están bajos. Debe ser enfatizado que, aunque los folículos en las primeras dos olas foliculares se hagan atrésicos, estos todavía producirán algo de estradiol. (Hernandez, 2016 pág. 4)



De hecho, a medio ciclo, el estradiol se incrementa y declina con cada ola folicular pero las concentraciones de sangre son bajas. Después de la luteólisis (regresión del cuerpo lúteo), una tercera ola de folículos se desarrolla. Uno o más de estos folículos se desarrollarán dentro del folículo dominante y el preovulatorio. Debe ser enfatizado que la condición endocrina para el desarrollo folicular final existirá solo después de la luteólisis y el decline subsecuente de progesterona que remueve la retroalimentación negativa sobre el hipotálamo. También es importante reconocer que el número de olas foliculares dentro de un ciclo dado varía entre y dentro de las especies. (Hernandez, 2016 pág. 4)

El fenómeno de la dinámica folicular fue descubierto y descrito en la vaca usando ultrasonografía. La ultrasonografía está entre las más importantes técnicas usadas en la investigación reproductiva y los diagnósticos. Esta puede ser usada para el diagnóstico de la gestación, maduración y crecimiento fetal, descripción del cambio en estructuras ováricas, detección de anomalías fetales y diagnóstico de gemelos en especies monotocas. Las dos primeras olas foliculares ocurren durante la elevación de la progesterona (metaestro) o durante el pico de la producción de progesterona (diestro).

Los folículos reclutados y seleccionados durante estas fases del ciclo se convertirán en atrésicos. La última ola folicular (que ocurre después de la luteólisis) da como resultado a un folículo dominante que ovulará. Solo aquellos folículos reclutados durante o después de la luteólisis se convertirán en elegibles para la ovulación. Los folículos de cualquier ola que están en la fase de crecimiento cuando la luteólisis ocurre están en capacidad de ovular.

Una de las primeras ventajas de la ultrasonografía es que es mínimamente invasiva y puede ser usada sin cirugía. Examinando los ovarios, con ultrasonografía, en animales grandes sobre una base diaria, uno puede determinar cómo la población de folículos antrales cambia en tamaño y número en el tiempo. Además, la dinámica folicular puede ser estudiada intensivamente en animales productores de alimentos, ya que los ovarios pueden ser obtenidos post mortem, y porque un gran número de hembras son sacrificadas anualmente. Esto brinda la oportunidad de relacionar directamente las estructuras ováricas actuales con sus imágenes de ultrasonografía (Hernandez, 2016 pág. 6).

Las olas foliculares de folículos antrales no son únicas del ciclo estral, o estro. Estas ocurren antes de la pubertad, durante la gestación, durante el anestro (o amenorrea) y durante el puerperio (después del parto). Sin embargo, las olas foliculares que ocurren durante estas etapas no producen folículos dominantes que niveles umbrales de estradiol. Además, ellos reducen significativamente el número de folículos disponibles para una futura ovulación. Es importante reconocer que si el cuerpo lúteo, durante la fase lútea retrocede precozmente con prostaglandina F2alfa, la primera o segunda ola dominante de folículos puede madurar y convertirse en folículos preovulatorios. Esta respuesta folicular es la base para el estro sincronizado y los programas de ovulación en rumiantes (Hernandez, 2016 pág. 6).

La anterior discusión se ha enfocado casi completamente en el crecimiento y atresia de los folículos antrales. Se debe reconocer que la mayoría del tiempo la vida folicular pasa en estado pre antral. El reclutamiento, la selección y la dominancia, son procesos relativamente cortos cuando los comparamos con las etapas antrales. La primera ha sido designada como la fase de reclutamiento (producción de FSH y LH), que involucra un reclutamiento continuo de folículos dominantes dentro de un folículo (estanque), en crecimiento que termina en atresia. La segunda ha sido llamada reclutamiento cíclico. El reclutamiento cíclico inicia después de la pubertad y es el resultado de elevados niveles de FSH, que ocurren durante cada ciclo. Los pulsos más frecuentes de LH ocurren en la ola folicular preovulatoria que en las olas previas.

La preparación del folículo para la ovulación ocurre bajo un grupo de condiciones endocrinas que es diferente de las primeras olas. La diferencia fundamental es que el FSH y el LH están en concentraciones más altas que durante el tiempo de las olas previas, porque la inhibición de GnRH por la progesterona ha sido removida. Los folículos preovulatorios son reclutados y seleccionados durante el proestro y eventualmente dominan durante el estro. Niveles elevados de FSH inducen el reclutamiento de folículos desde el acervo sensitivo de gonadotropinas dentro del ovario. (Hernandez, 2016 pág. 6)

### 1.5.1.3 *Receptibilidad sexual*

El elevado estradiol emparejado con la baja testosterona induce profundos cambios en el comportamiento de la hembra. Durante la fase folicular, la hembra se hace sexualmente receptiva y la copulación puede suceder. Es importante reconocer que el periodo del estro está íntimamente asociado con la ovulación, pero precede a la ovulación. El comportamiento estral culmina con la hembra parada siendo montada por el macho. La deficiencia de estrógenos da como resultado la atrofia genital, decremento de la secreción por el tracto reproductivo, modificación del metabolismo lipídico y de las paredes vasculares, incremento en la pérdida fisiológica ósea (osteoporosis) y síntomas vasomotores (destellos de calor) (Hernandez, 2016 pág. 6).

### 1.5.1.4 *Ovulación*

La ovulación se basa en aquel proceso reproductivo de las hembras mamíferas en el cual la pared de un folículo ovárico se rompe y libera un óvulo maduro para su fecundación. La ovulación, es el resultado de una cascada de eventos que empiezan con la oleada de LH. La oleada preovulatoria de LH es críticamente importante porque pone en movimiento una serie de eventos bioquímicos que conducen a la ovulación. La ovulación es un proceso complicado que involucra una determinada destrucción del tejido folicular. Se cree que la hiperemia (elevado flujo local de sangre). Es controlada en el nivel del tejido por la histamina y prostaglandina E2. Ha sido demostrado que el flujo de sangre hacia el ovario incrementa siete veces después de la inyección de gonadotropina coriónica humana (Hcg), una hormona como la LH. Además, hay un elevado flujo local de sangre para folículos dominantes. Acompañando a esta hiperemia local, la teca interna se hace edematosa debido a la incrementada permeabilidad vascular provocada por la histamina. (Hernandez, 2016 pág. 7)

Esta condición edematosa causa una elevada presión hidrostática alrededor del folículo, lo que podría facilitar su eventual ruptura. Adicionalmente al incremento del flujo sanguíneo provocado por la histamina y la prostaglandina, se piensa que los folículos dominantes producen factores angiogénicos (substancias que promueven el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos) (Hernandez, 2016 pág. 7).

Los factores angiogénicos han sido encontrados en el fluido folicular y esto implica que el folículo dominante puede, potencialmente, controlar su propio fluido sanguíneo. El efecto neto de elevado flujo sanguíneo es provisto con los ingredientes hormonales y metabólicos necesarios para la maduración final. La ovulación es provocada por el flujo sanguíneo elevado, la avería del tejido conectivo y las contracciones ováricas. (Hernandez, 2016 pág. 7)

El folículo dominante empieza a producir progesterona después de la ovulación. Seguido de la oleada de LH, las células de la teca interna empiezan a producir progesterona en vez de testosterona. Primero, esta transición involucra solo una pequeña cantidad de progesterona que es producida localmente (a nivel folicular). Esta elevación local de progesterona es esencial para la ovulación, porque la progesterona estimula la síntesis de una enzima llamada colagenasa por las células de la teca interna.

La colagenasa causa el desglose de colágeno, un componente importante del tejido conectivo. El tejido conectivo constituye la túnica albugínea, la cubierta exterior del ovario. Al mismo tiempo que la colagenasa está consumiendo el colágeno de la túnica albugínea, el volumen del fluido folicular dentro del folículo incrementa. Por lo tanto, el agrandamiento folicular está íntimamente coordinado con la degradación enzimática de la túnica albugínea. Mientras estos dos procesos avanzan, el ápex del folículo, llamado el estigma, empieza a empujar hacia afuera y se debilita (Hernandez, 2016 pág. 7).

### **1.5.2**                    *Fase lútea*

La fase lútea consiste en tres procesos principales. La transformación de las células foliculares en células luteales después de la ovulación (luteinización), crecimiento y desarrollo del cuerpo lúteo de tal forma que se produce altas cantidades de progesterona (diestro) y la destrucción del cuerpo lúteo (luteólisis), que da como resultado una subsecuente fase folicular. La lisis del cuerpo lúteo es provocada por la prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , que es producida por el endometrio uterino en la mayoría de los mamíferos y por el ovario en los humanos. La lisis del cuerpo lúteo es seguida por una marcada reducción de progesterona. (Hernandez, 2016 pág. 12)

La retroalimentación negativa ejercida por la progesterona sobre el hipotálamo es removida y la hembra entra en una nueva fase folicular, porque la frecuencia del pulso y la amplitud de GnRH se incrementan causando así el incremento de FSH y LH. La fase lútea dura desde el tiempo de la ovulación, hasta la regresión del cuerpo lúteo (luteólisis) y cerca del fin del ciclo del estro. Incluye el metaestro y el diestro. (Hernandez, 2016 pág. 12)

La hormona ovárica dominante durante la fase lútea es la progesterona. La fase lútea consiste en la formación del cuerpo lúteo (luteinización), producción de progesterona y la luteólisis. Cuando el folículo se rompe en la ovulación, los vasos sanguíneos dentro de la pared folicular también se rompen. Esta ruptura vascular da como resultado una estructura con una apariencia como de un coágulo de sangre. Esta estructura es llamada cuerpo hemorrágico debido a su apariencia hemorrágica, cuando se le ve desde la superficie del ovario. Los cuerpos hemorrágicos pueden ser observados desde el momento de la ovulación hasta alrededor de los días uno a tres del ciclo estral (inicio del cuerpo hemorrágico). (Hernandez, 2016 pág. 12)

Inmediatamente después de la ovulación, los cuerpos hemorrágicos aparecen como pequeñas estructuras en forma de grano sobre la superficie del ovario. Aproximadamente en los días tres y cinco (desaparición del cuerpo hemorrágico), el cuerpo lúteo empieza a incrementarse en tamaño y pierde su apariencia hemorrágica. Este se incrementa en masa hasta la mitad del ciclo, cuando su tamaño es el máximo y coincide con la máxima producción de progesterona durante el diestro. Cerca de la culminación de la fase lútea, ocurre la luteólisis y el cuerpo lúteo pierde su integridad funcional y su tamaño decrece. La luteólisis causa la degradación estructural irreversible del cuerpo lúteo. Un cuerpo lúteo que ha experimentado lisis se convertirá en un cuerpo blanco o albicans. (Hernandez, 2016 pág. 12)

En general, un cuerpo albicans puede ser observado por un periodo sustancial de tiempo (varios ciclos de estro), después de la luteólisis. Este remanente del cuerpo lúteo aparece como una estructura como lacra debido al tejido conectivo que permanece después de que el tejido glandular desaparece. Después de la ovulación la teca interna y las células granulosas del folículo experimentan atresia, una dramática transformación conocida como luteinización. La luteinización es el proceso por el cual las células del folículo ovulatorio son transformadas en tejido lútea. Esta transformación es gobernada por el LH. (Hernandez, 2016 pág. 12)

Poco después de la ovulación, la membrana basal del folículo experimenta una desintegración parcial y la separación física de las células tecales y granulosa desaparece. Inmediatamente después de la ovulación, las paredes del folículo (se condensan), en muchos pliegues. Estos pliegues empiezan a interdigitarse, permitiendo a las células tecales y a las células granulosa mezclarse, formando así una glándula que consiste en células conectivas de tejido, células tecales y células granulosa. En general, las células de origen Teca y las células de origen granulosa se mezclan uniformemente una con otra. Es fácil distinguir microscópicamente entre las células luteales que se originan desde las células granulosa (grandes) y aquellas que se originan de las células tecales (pequeñas). Porciones de la membrana basal que separa las células tecales de las células granulosa permanece y constituye la red de tejido conectivo del cuerpo lúteo. (Hernandez, 2016 pág. 12)

En general, el cuerpo lúteo incrementa su tamaño hasta alrededor de la mitad del camino de la fase lútea. En el ganado, el cuerpo lúteo puede ser palpado transrectalmente. Sin embargo, el estado funcional del cuerpo lúteo es difícil de acertar por palpación transrectal, porque el tamaño palpable del cuerpo lúteo no está siempre relacionado con su habilidad de producir progesterona. Por ejemplo, un examinador calificado puede casi siempre determinar si el cuerpo lúteo está presente o ausente en las vacas.

El uso de la palpación transrectalmente, en vacas, para evaluar el estado funcional del cuerpo lúteo tiene limitaciones. Desde una perspectiva de manejo reproductivo, este problema limita la efectividad de tratar animales con agentes luteolíticos para producir el estro y la ovulación. En otras palabras, administrando agentes luteolíticos (prostaglandina  $F_{2\alpha}$ ), solo sobre la base de la palpación transrectal usualmente provee resultados no óptimos. El tejido lúteo consiste en células luteales pequeñas y grandes. Las células grandes se originan de las células granulosa y las células pequeñas se originan de las células de la teca interna. (Hernandez, 2016 pág. 12)

Recientemente, el uso de ultrasonografía en tiempo real ha sido efectivo para la examinación del cuerpo lúteo, como también para los folículos ováricos. Las concentraciones de progesterona en la sangre, está correlacionado con el diámetro del cuerpo lúteo, medido por ultrasonografía. Los veterinarios, rutinariamente utilizan esta técnica en vacas y yeguas para evaluar el estado ovárico. (Hernandez, 2016 pág. 12)

Las células luteales grandes (algunas veces llamadas células granulosas de luteína varían de diámetro, desde los 20 a 40 micrómetros, dependiendo de las especies). En algunas especies (rumiantes), hay un gran número de densos gránulos secretores, junto a la membrana plasmática. Estos gránulos secretores contienen oxitocina en el cuerpo lúteo del ciclo y se cree que contienen relaxina en el cuerpo lúteo en una gestación. Las células luteales pequeñas (algunas veces llamadas células tecales), son menores a veinte micrómetros de diámetro, tienen una forma irregular y poseen gotitas lipídicas en su citoplasma. Estas no contienen gránulos secretores como lo poseen las células luteales grandes. Ambas, las células luteales grandes y pequeñas son esteroideo génicas (que poseen la habilidad de producir esteroides), en este caso progesterona. (Hernandez, 2016 pág. 12)

#### 1.5.2.1 *Síntesis de progesterona*

La presencia de LH y colesterol basal (tónico), es necesario, para que la progesterona sea producida por las células luteales. El mecanismo por el cual el LH causa la producción de progesterona en las células luteales es el siguiente:

*El colesterol esterificado es entregado a la célula luteal primeramente por una vía de lipoproteína de baja densidad (LDL). El complejo de colesterol LDL se liga a receptores específicos en el exterior de la membrana plasmática. El complejo receptor de colesterol LDL es internalizado y el colesterol es liberado del complejo receptor en la forma de ésteres de colesterol. El LH se junta a receptores específicos de LH (LHR), sobre la membrana plasmática. El receptor complejo activa una proteína G que activa la adenilciclase unida a la membrana. La adenilciclase promueve la conversión de ATP al AMP cíclico, el segundo mensajero. El AMP cíclico activa las enzimas proteinquinasas. Las proteinquinasas aceleran la internalización del receptor LDL de colesterol, activan el colesterol esterasa, que se adhieren al colesterol desde el éster y promueve la entrada del colesterol dentro de la mitocondria. Las enzimas mitocondriales son responsables de convertir el colesterol en pregnenolona (PREG). La pregnenolona abandona la mitocondria y es convertida enzimáticamente en progesterona, la progesterona abandona la célula y entra en la sangre donde viaja a los tejidos diana. (Hernandez, 2016 pág. 12)*

La progesterona es de suma importancia en el control endócrino de la reproducción, porque ejerce una fuerte retroalimentación negativa sobre el hipotálamo. La elevada progesterona reduce la frecuencia de la secreción episódica basal de GnRH por el centro tónico GnRH en el hipotálamo. Sin embargo, la amplitud de los pulsos LH están todavía relativamente altos. Tal patrón de secreción de LH junto con la secreción tónica de FSH, permite a los folículos desarrollarse durante la fase luteal. Estos folículos no alcanzan el estado preovulatorio hasta que la progesterona disminuya y la frecuencia de pulsos de LH aumente. La alta progesterona por lo tanto previene el desarrollo de folículos preovulatorios de estrógeno, el estro conductual y la oleada preovulatoria de GnRH y LH. La progesterona es un inhibidor porque reduce la amplitud y frecuencia basal de GnRH, previene el estro conductual, detiene la oleada preovulatoria de LH y reduce el tono miometrial.

La progesterona inhibe casi totalmente el comportamiento estral. En general, las hembras bajo la influencia de progesterona no presentan estro y no aceptan al macho para la copulación. Sin embargo, la progesterona ejerce un efecto positivo primario en el cerebro para reforzar los efectos conductuales del estrógeno después que la progesterona es reducida. Por ejemplo, si las hembras son ovariectomizadas y tratadas con estrógenos, estas presentarán características conductuales del estro. Estas características serán amplificadas tanto en intensidad como en duración, si las hembras son tratadas con progesterona por aproximadamente cinco a siete días antes de que reciban estrógeno. (Hernandez, 2016 pág. 13)

#### 1.5.2.2 *Lisis del cuerpo lúteo*

La luteólisis significa desintegración o descomposición del cuerpo lúteo. Esta ocurre durante un periodo de uno a tres días al final de la fase luteal. La luteólisis es un proceso por el cual el cuerpo lúteo experimenta una degeneración irreversible caracterizada por una dramática caída de las concentraciones de progesterona en la sangre. Las hormonas que controlan la luteólisis son la progesterona y la oxitocina del cuerpo lúteo y la prostaglandina F2 alfa, producida por el endometrio uterino. (Hernandez, 2016 pág. 15)



Debido a la importancia que tiene la luteólisis dentro de la fase luteal en la fisiología reproductiva de las hembras mamíferas, Hernandez (2016, pág. 15), detalla uno de los puntos más importantes de la luteólisis:

*La comunicación entre el cuerpo lúteo y el endometrio uterino es necesaria para provocar una luteólisis exitosa. El útero, que funciona como un órgano endocrino, es responsable de la producción de prostaglandina F2 alfa, que causa la luteólisis. Si la luteólisis no ocurre, el animal permanecerá en una fase luteal sostenida porque la progesterona inhibe la secreción de gonadotropinas. En los mamíferos, aparte de los primates, la extracción completa del útero después de la ovulación causa que el cuerpo lúteo se mantenga como si la hembra estuviese preñada. (Hernandez, 2016 pág. 15)*

Por ejemplo, en ovejas con un útero intacto el tiempo de vida del cuerpo lúteo es idéntico a aquel visto en el ciclo normal (17 días). Sin embargo, cuando todo el útero es extraído (uterectomía total), el tiempo de vida del cuerpo lúteo se prolonga cuatro meses y es similar a un periodo de gestación normal de 148 días. Claramente, la extracción de todo el útero mantiene dramáticamente el tiempo de vida del cuerpo lúteo. En muchas especies, el útero es requerido para una luteólisis exitosa. (Hernandez, 2016 pág. 15)

Cuando se realiza una uterectomía parcial, se puede ver un efecto menos dramático. Por ejemplo, cuando el cuerno uterino, ipsilateral (sobre el mismo lado) al cuerpo lúteo, es removido, el periodo de vida del cuerpo lúteo es casi dos veces más largo (aproximadamente 35 días como el ciclo normal), en contraste, cuando el cuerno uterino contralateral (lado opuesto) es extraído, hay un poco, o casi nada, de efecto sobre el periodo de vida del cuerpo lúteo.

El útero se necesita para causar la luteólisis. Entonces, claramente el útero debe secretar una sustancia que pueda causar la destrucción del cuerpo lúteo. Después de años de investigación intensiva y muy focalizada ha sido demostrado conclusivamente que la prostaglandina F2 alfa es la luteínica en animales domésticos. La prostaglandina F2 alfa es también el agente luteolítico en los humanos, pero es producido por el cuerpo lúteo. Entre los animales domésticos, una perra uterectomizada tiene sus ciclos normales y tiene una fase luteal de duración normal lo que sugiere que el útero tiene poca o ninguna influencia sobre la función luteal. (Hernandez, 2016 pág. 15)

### 1.5.2.3

#### *Transporte de la prostaglandina F2 alfa desde el útero hasta el ovario*

La prostaglandina F2 alfa es transportada al ovario ipsilateral a través de un mecanismo de intercambio vascular contracorriente, un sistema de intercambio contracorriente involucra a dos vasos sanguíneos íntimamente asociados en los cuales la sangre de un vaso fluye en dirección opuesta a aquel vaso adyacente. Las sustancias de bajo peso molecular en altas concentraciones dentro de un vaso atraviesan dentro del vaso adyacente, en donde estos están en baja concentración. La prostaglandina F2 alfa producida por el endometrio entra en la vena uterina y en los vasos linfáticos uterinos, donde relativamente está en altas concentraciones. La arteria ovárica yace en una asociación cercana con la vena ovárica del útero. Por medio del intercambio contracorriente, la prostaglandina F2 alfa es transferida a través de la pared de la vena uterina dentro de la sangre de la arteria ovárica por difusión pasiva. (Hernandez, 2016 pág. 15)

Esta relación anatómica especial asegura que una alta proporción de prostaglandina F2 alfa producida por el útero sea transportada directamente al ovario y el cuerpo lúteo sin dilución en la circulación sistémica. Este mecanismo es particularmente importante porque mucha prostaglandina F2 alfa es desnaturalizada durante un paso circulatorio a través del sistema pulmonar en la oveja, cabra y en las vacas alrededor del 90%.

En la cerda, solo aproximadamente el 40% de la prostaglandina F2 alfa es desnaturalizada en la circulación pulmonar. Por entrar en la arteria ovárica, la prostaglandina F2 alfa puede ejercer su efecto lítico directamente sobre el cuerpo lúteo antes de que este entre en la circulación sistemática. El sistema de difusión contracorriente está presente en la vaca, cerda y oveja, pero no en la yegua, la yegua no metaboliza la prostaglandina F2 alfa tan rápido como otras especies, la necesidad de una especialización local de transporte no es importante en la yegua. Además, se cree que, el cuerpo lúteo de la yegua es más sensible a la prostaglandina F2 alfa de la vaca, cerda y oveja. (Hernandez, 2016 pág. 15)

La prostaglandina F2 alfa causa luteólisis durante aproximadamente el 60% del ciclo en la mayoría de las especies. Por ejemplo, este ejerce su efecto más potente después del día seis del ciclo y casi siempre causará luteólisis si es administrada en la vaca después de este tiempo. En contraste la prostaglandina F2 alfa tiene un efecto insignificante, durante los primeros dos a cuatro días después de la ovulación. En el cerdo, aunque el cuerpo lúteo no se hace sensible a la acción luteolítica de una sola dosis de prostaglandina F2 alfa hasta el día 12 a 14 del ciclo.

La prostaglandina F2 alfa tanto como sus análogos, es usada ampliamente para causar la regresión del cuerpo lúteo y así sincronizar el estro y la ovulación para inducir el aborto y algunas veces para inducir el parto. Los requerimientos para que se produzca la luteólisis son la presencia de receptores de oxitocina en las células endometriales, presencia de un nivel crítico de oxitocina y la síntesis de prostaglandina F2 alfa por el endometrio (Hernandez, 2016 pág. 16).

#### 1.5.2.4 *Producción de prostaglandina F2 alfa durante la fase luteal tardía*

Además de la progesterona, las células luteales grandes sintetizan y secretan oxitocina. De hecho, en la vaca, oveja y cabra, el cuerpo lúteo contiene grandes cantidades de oxitocina. La oxitocina luteal es almacenada en gránulos secretorios análogos a aquellos observados en las terminales nerviosas de la glándula pituitaria posterior. Cuando la oxitocina es inyectada en cabras cerca del fin de la fase luteal, la prostaglandina F2 alfa aparece en la circulación de la sangre en respuesta a estas inyecciones. En contraste, la inmunización contra la oxitocina (anticuerpos en desarrollo que destruyen la oxitocina), aumenta la duración de la fase luteal en la cabra. Se ha demostrado que la oxitocina luteal es sintetizada por el mismo ARN mensajero que se encuentra en los nervios de la glándula pituitaria posterior. (Hernandez, 2016 pág. 16)

El patrón de secreción de oxitocina luteal es similar a las concentraciones del metabolito de la prostaglandina F2 alfa en la sangre durante los últimos seis días del ciclo estral. Es obvio que los pulsos de oxitocina luteal son cercanamente coincidentes con los pulsos de metabolitos de prostaglandinas F2 alfa. La razón de que los metabolitos de prostaglandina F2 alfa sean medidos en vez de la prostaglandina F2 alfa, es que los metabolitos viven más tiempo y es más fácil medirlos. En general, las concentraciones de metabolitos de prostaglandina F2 alfa en la sangre son un reflejo cercano de concentración de prostaglandina F2 alfa. (Hernandez, 2016 pág. 17)

Durante la primera mitad de la fase luteal la secreción de prostaglandina por el endometrio del útero es casi inexistente. Sin embargo, durante la fase luteal, la secreción de prostaglandina F2 alfa empieza a ocurrir en pulsos. Los pulsos se incrementan en frecuencia y amplitud en cuanto se alcanza el final de la fase luteal. Los pulsos de secreción de prostaglandina F2 alfa en caprinos se desarrollan de la siguiente forma:

*Se ha establecido que un número crítico de pulsos de prostaglandina F2 alfa dentro de un periodo de tiempo dado, es requerido para inducir la luteólisis completa. El número exacto de pulsos requeridos no han sido definidos para todas las especies. Sin embargo, basados en datos de la cabra, aproximadamente cinco pulsos en un periodo de veinte y cuatro horas son requeridos para inducir la luteólisis completa. La liberación pulsátil de prostaglandina F2 alfa no es requerida aparentemente bajo condiciones de administración exógena de prostaglandina F2 alfa. (Hernandez, 2016 pág. 17)*

El estímulo exacto que inicia la secreción de prostaglandina F2 alfa es controversial. Una escuela de pensamiento sostiene que:

*El útero debe ser expuesto a niveles elevados de progesterona por un periodo de días antes que este pueda sintetizar y liberar la prostaglandina F2 alfa en suficientes cantidades para causar la luteólisis. Durante la primera mitad del ciclo del estro la progesterona previene la secreción de prostaglandina F2 alfa bloqueando la formación de receptores de oxitocina en el útero. (Hernandez, 2016 pág. 17)*

Después de los días diez y doce la progesterona pierde su habilidad para bloquear la formación de receptores de oxitocina, aunque no se sabe cómo ocurre esto. Durante la fase luteal tardía la oxitocina exógena causa la secreción de prostaglandina F2 alfa a cargo del útero. Las inyecciones de prostaglandina F2 alfa durante la fase luteal tardía llevan a una rápida liberación de oxitocina ovárica. De esta manera, la oxitocina y la prostaglandina F2 alfa, se estimulan la una a la otra en una manera de retroalimentación positiva. En la cabra, los episodios de oxitocina preceden a los episodios de prostaglandina F2 alfa. En este tiempo, durante la fase luteal la sensibilidad uterina a la oxitocina se incrementa debido al aumento en el número de receptores de oxitocina en el endometrio. Mientras más altos son los receptores de oxitocina endometrial mayor será la habilidad de la oxitocina para estimular la síntesis de prostaglandina F2 alfa.

Debe ser enfatizado que nuestra comprensión del mecanismo luteolítico preciso no es completa. Se cree que la progesterona juega un rol importante en la regulación del tiempo de la secreción de prostaglandina F2 alfa. Por ejemplo, mientras la progesterona se incrementa durante la fase luteal, los receptores de progesterona disminuyen en el endometrio. El decremento en el número de receptores de progesterona en el endometrio es seguido por episodios de secreción de prostaglandina F2 alfa a cargo del endometrio en el ciclo tardío. La interacción exacta entre las concentraciones de progesterona, receptores de progesterona, secreción de oxitocina y secreción de prostaglandina F2 alfa, necesita una clarificación más extensa. (Hernandez, 2016 pág. 17)

Los mecanismos intracelulares que causan la luteólisis han sido sujetos de intensa investigación durante los últimos diez años. Una de las originales teorías para explicar el fallecimiento del cuerpo lúteo era que la prostaglandina F2 alfa causaba reducción en el fluido sanguíneo hacia el cuerpo lúteo, causando vasoconstricción (contracción) de arteriolas que abastecen al tejido luteal. Mientras el flujo sanguíneo hacia el cuerpo lúteo decrece durante la luteólisis, el fluido sanguíneo hacia el cuerpo lúteo es todavía de cinco a seis veces más grande que hacia el tejido ovárico circundante.

Así, la isquemia (reducción del fluido sanguíneo), como un modo primario para la luteólisis parece improbable. Se conoce que los capilares en el cuerpo lúteo experimentan degeneración durante la luteólisis. Es posible que esa degeneración capilar sea más responsable de reducir el fluido sanguíneo que la vasoconstricción asociada con la prostaglandina F2 alfa, sin embargo, un grado de disrupción circulatoria está asociado con el proceso luteolítico. Sin embargo, es improbable que esta disrupción de la vasculatura luteal que pueda contar totalmente para la luteólisis. Una segunda línea de pensamiento es la teoría de que la prostaglandina F2 alfa, se liga a receptores específicos sobre las células lúteas y activa una cascada de eventos dando como resultado la muerte de estas células, y así, la cesación de la esteroideogénesis (Hernandez, 2016 pág. 17).

#### 1.5.2.5 *Intervención del sistema inmunológico en la regresión estructural del cuerpo lúteo*

Es bien conocido que los macrófagos y los linfocitos están presentes en el cuerpo lúteo al momento de la luteólisis. Estas células son capaces de llevar a cabo la fagocitosis de las células luteales. Las células fagocíticas se incrementan antes de la oleada de la luteólisis. El estímulo químico que atrae a estas células fagocíticas al tejido luteal no ha sido identificado. Los macrófagos y los linfocitos producen materiales conocidos como citoquinas. Las citoquinas son proteínas o anticuerpos producidas por una variedad de células inmunológicas (macrófagos, linfocitos, granulocitos), que actúan como mediadores intracelulares de la respuesta inmune.

Ejemplos de citoquinas son las Interferonas, Interleuquinas y los factores de necrosis tumoral. Se ha mostrado que las citoquinas causan muerte in vitro de las células luteales. Estas también inhiben la síntesis de progesterona por las células luteales. Mientras que el mecanismo que conlleva los roles de las citoquinas en la luteólisis están lejos de ser claras, parece que la integridad funcional y morfológica normal del cuerpo lúteo puede ser reducida cuando estas citoquinas están presentes. (Hernandez, 2016 pág. 17)

Además de un efecto directo sobre la célula luteal, las citoquinas pueden servir como agentes activadores de un proceso llamado apoptosis. La apoptosis es un fenómeno descrito como “muerte celular programada”, es muy normal para las células a través del cuerpo morir en una base diaria. La muerte de las células ocurre por uno o dos procesos. La primera, la necrosis de la célula, es provocada por un daño patológico. El segundo tipo de muerte de la célula, apoptosis, es un proceso bioquímico ordenado, este proceso involucra distintos cambios morfológicos y bioquímicos en la célula.

El proceso de apoptosis es probablemente el paso final que da como resultado la muerte de la célula luteal. La destrucción final y limpieza de las células luteales per se es probablemente realizada por macrófagos que fagocitan a las células luteales dañadas. Con el pasar del tiempo, las células luteales desaparecen completamente, dejando atrás solo tejido conectivo. De esta manera, el cuerpo albicans es formado como una cicatriz. (Hernandez, 2016 pág. 17)

#### 1.5.2.6 *Administración exógena de progesterona utilizada en la manipulación del estro*

La progesterona provee una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo para suprimir el GnRH. Este hecho ha sido utilizado para el desarrollo de muchas aplicaciones designadas para manipular los ciclos reproductivos tanto en animales domésticos como en la mujer. La administración de progesterona sirve como un cuerpo lúteo artificial. La progesterona exógena suprime el estro y la ovulación. Sin embargo, cuando la progesterona exógena es removida o retirada, el animal entrará en el proestro y estro dentro de dos a tres días después de eliminar la progesterona. Este método permite que el estro sea sincronizado en grandes grupos de hembras de tal manera que la inseminación artificial pueda ser consumada dentro de unos pocos días. Se piensa que esta aplicación incrementa la conveniencia de programas de inseminación artificial y de facilitar la fertilidad (más altas tasas de preñez). (Hernandez, 2016 pág. 17)

## 1.6

### Ciclo estral de la cabra

Las especies estacionales han demostrado ritmos endógenos que les permiten tener épocas reproductivas de anestro a lo largo del año. La cabra doméstica tiene una característica especial en cuanto que su estación reproductiva que se extiende a aquellas épocas del año que permiten concentrar los partos en la estación más favorable para el desarrollo de las crías, especialmente por las condiciones ambientales y de disponibilidad de alimento, que son al final del invierno y principios de la primavera. La duración de la estación de apareamiento varía con la duración del día, la raza y la nutrición. (Galicia, 2018 pág. 33)

Esta estacionalidad es regida por el fotoperiodo; la actividad estral comienza durante la época en que los días se hacen más cortos. Por eso se dice que la cabra es una reproductora de días cortos. Así mismo, la duración de la estación reproductiva está gobernada, principalmente, por una combinación de factores genéticos y ambientales. Debido a ello, los animales utilizan al fotoperiodo como un sincronizador de su ritmo biológico endógeno (Galicia, 2018 pág. 33).

Debe considerarse que este ritmo se seguirá manifestando aun cuando se les prive de la capacidad para detectar las señales ambientales. El fotoperiodo es la señal medioambiental que afecta de forma más directa a la reproducción estacional de los pequeños rumiantes, esta señal luminosa controla la función reproductiva a través de los ritmos circadianos (variaciones de la duración del periodo de luz y oscuridad a lo largo del día) de la secreción de melatonina por parte de la glándula pineal (epífisis), la cual sintetiza y libera esta hormona solo durante la noche. La glándula pineal regula la función reproductiva a través de su transductor endocrino, y el estímulo luminoso percibido por los ojos es transmitido por vía simpática hasta los pinealocitos, esta situación impide la activación de enzimas responsables de la síntesis de esta hormona durante el día. (Galicia, 2018 pág. 33)

Así, el estímulo luminoso es captado por la retina del ojo y la información es transportada por el nervio óptico al núcleo supraquiasmático y de ahí al ganglio cervical superior, el cual tiene terminaciones neuronales adrenérgicas que llegan a la glándula pineal (epífisis), donde liberan norepinefrina durante la oscuridad. Este fenómeno promueve la síntesis de N-acetiltransferasa, enzima limitante en la transformación de serotonina por acción de la enzima hidroxiindol-0-metil transferasa. La melatonina se libera durante las horas de oscuridad, con un patrón inversamente proporcional a la cantidad de horas luz (Galicia, 2018 pág. 33).

La melatonina tiene muy diversas acciones en los organismos y desde el punto de vista reproductivo se considera que es el mensaje endocrino que utilizan los animales para determinar la duración del día. La acción final de la melatonina es el control de la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), cambiando la sensibilidad hipotalámica a los estrógenos. Se ha establecido que el efecto de la melatonina sobre la secreción de GnRH está mediado principalmente por la dopamina. (Galicia, 2018 pág. 33)

La dopamina actúa aumentando la sensibilidad al efecto inhibitorio del estradiol. La estacionalidad reproductiva está controlada por cambios en la sensibilidad hipotalámica a la retroalimentación negativa ejercida por el estradiol. Esto significa que, durante la estación reproductiva, la capacidad del estradiol para inhibir la secreción de la hormona luteinizante es reducida, pero a medida que se acerca el periodo de anestro se incrementa dicha capacidad, hasta que durante el anestro la inhibe totalmente. (Galicia, 2018 pág. 33)

Por último, en la transición a la época reproductiva vuelve a disminuir el poder inhibitorio del estradiol, permitiendo la restauración de la actividad ovárica en el animal. Aunado a lo anterior y debido a que el control de la liberación de GnRH interviene un gran número de neurotransmisores sobre los cuales la melatonina podría estar actuando, se ha propuesto un complejo circuito neural donde interactúan el sistema dopaminérgico, el serotoninérgico y el de aminoácidos neuroexcitatorios (glutamato, aspartato y glicina). Se ha observado que, durante el anestro estacional, la serotonina disminuye la secreción pulsátil del LH. Esto está mediado por la concentración de receptores a serotonina en el hipotálamo, los cuales se incrementan durante el anestro por un efecto de la melatonina. (Fuentes, 2017 pág. 26)

Resumiendo, el estímulo luminoso es convertido en una señal nerviosa por el organismo. La glándula pineal convierte a su vez la señal nerviosa en una señal endócrina produciendo melatonina en forma directamente proporcional a la longitud de la noche. La duración de la secreción nocturna de melatonina es interpretada por la cabra como una señal inductora o supresora, según el caso. Como señal inductora estimula la secreción pulsátil de la GnRH, disminuyendo el poder inhibitorio del estradiol. (Fuentes, 2017 pág. 26)

En contraste, como señal supresora, la melatonina inhibe al centro generador de pulsos de GnRH, aumentando la acción de la melatonina, se sabe que la melatonina no actúa directamente sobre las neuronas productoras de GnRH. Su acción es indirecta e involucra un complejo circuito neural en el hipotálamo, que incluye neuronas productoras de catecolaminas (dopamina), indolaminas (serotonina) o aminoácidos excitatorios que regulan la secreción pulsátil de GnRH, y, por lo tanto, la actividad reproductiva de la hembra. (Porras, y otros, 2019 pág. 23)



### 1.6.1

### *Las hormonas esteroideas sexuales durante el ciclo estral*

Las hormonas esteroideas se producen en células específicas de los testículos, la corteza adrenal, los ovarios, y la placenta. La síntesis de estrógenos y progesterona ocurre principalmente a nivel de los ovarios. Todas las hormonas esteroideas están relacionadas estructuralmente y provienen bioquímicamente del colesterol que es cedido fundamentalmente de las lipoproteínas circulantes (LDL colesterol). Su naturaleza lipídica hace que no se pueda almacenar y que cuando se encuentran libres penetren rápidamente en las células por difusión a través de la membrana. Por este motivo es necesario que circulen asociadas a proteínas plasmáticas para que puedan mantenerse un cierto tiempo en la sangre y aumente así la probabilidad de que alcancen los tejidos diana. (Costas, 2016 pág. 15)

En general solo un 5% de las hormonas circulan libremente. El aspecto endocrinológico que caracteriza al proestro es el aumento en los niveles de FSH. Esta hormona estimula el crecimiento de los folículos ováricos y con esto se induce a una alta producción de estrógenos por parte de las células de la granulosa del folículo ovárico en desarrollo, que incluso durante esta etapa podrían producir también progesterona. Las concentraciones séricas de estrógenos pasan de niveles basales de 2 a 10 pg/ml a niveles altos de 50 a 100 pg/ml antes del pico preovulatorio de LH, al alcanzar los últimos días del proestro. (Costas, 2016 pág. 15)

Los estrógenos alcanzan concentraciones máximas de 24 a 48 horas antes del inicio del estro, niveles que ejercen una acción “feed back” positiva sobre el hipotálamo e hipófisis induciendo la secreción en pico de LH típica de la etapa de estro. Posteriormente, durante los primeros días del estro la concentración de estradiol se reduce. Al comienzo del estro, ocurre el pico preovulatorio de LH, alcanzando esta hormona valores sérico de hasta 50 ng/ml y prolongándose dicho pico entre 24 y 40 horas, antes de retornar a niveles basales. La presencia de una onda de LH alargada, con una duración de 48 a 96 horas, ya en la primera mitad del estro, provoca la dehiscencia del folículo y por consiguiente la ovulación espontánea de ovocitos inmaduros, los cuales requerirán dos o tres días para madurar a ovocitos secundarios a nivel del oviducto para poder ser fertilizados. Por otra parte, la secreción de progesterona se inicia antes de las ovulaciones que ocurren luego del pico de LH estral. (Costas, 2016 pág. 15)

Este hecho se debe a la luteinización de algunas células foliculares en la parte final del crecimiento folicular, que producen progesterona antes de la ovulación. La concentración sérica de progesterona en el día del pico de LH, aproximadamente dos días antes de la ovulación es de 2 a 2.9 ng/ml. En el día de la ovulación, la concentración de progesterona alcanza valores altos de 15 a 80 ng/ml entre los días doce y treinta del estro. El descenso de la concentración sérica de estrógenos y el aumento de la concentración sérica de progesterona marcan el inicio del comportamiento del estro en las hembras. Entrada la etapa de anestro, la secreción pulsátil de LH ocurre esporádicamente, la FSH tiende a aumentar, mientras que la progesterona disminuye hasta niveles basales. Existen estudios que avalan la idea de que la FSH sería la hormona crítica para el inicio de la foliculogénesis ovárica y la terminación del anestro. (Costas, 2016 pág. 15)

### **1.6.2                    *Desarrollo de los folículos ováricos***

El desarrollo inicial del gameto se produce sin ayuda de gonadotropinas y, más adelante, mediante secreciones pulsátiles de las mismas. En la mayoría de las especies de mamíferos, la proliferación de los ovocitos, que se produce por división mitótica durante el desarrollo fetal, termina alrededor del nacimiento. Poco después, en estas células comienza el proceso de reducción del número de cromosomas hasta el estado haploide mediante meiosis bajo la influencia del factor iniciador de la meiosis, que se piensa se produce en la red ovárica. (Austín, 2017 pág. 2)

El proceso meiótico se interrumpe en las fases de Diploteno, o dictióptero, de la meiosis I, debido a un factor inhibidor de la meiosis, que probablemente se produce en las células foliculares en desarrollo. Los ovocitos permanecen en este estado hasta que el folículo comienza su desarrollo final, un intervalo que puede ser tan largo como cincuenta años o más en el ser humano. En este momento, el folículo está rodeado por una membrana basal externa (membrana propia), secretada por las células foliculares. (Austín, 2017 pág. 2)

El desarrollo inicial del folículo implica el crecimiento del ovocito, que se acompaña de una intensa actividad de síntesis, se sintetiza una gran cantidad de ácido ribonucleico (ARN). Al mismo tiempo, las células foliculares comienzan a dividirse y forman una granulosa compuesta por varias capas celulares que secretan otra sustancia de delimitación, la zona pelúcida, que se encuentra dentro de la granulosa y de inmediato rodea el ovocito.

Las células de la granulosa mantienen contacto con éste a través de la zona pelúcida mediante el desarrollo de prolongaciones citoplasmáticas. La interacción entre las células de la granulosa se facilita por la creación de uniones tipo en hendidura o GAP. Esta forma de comunicación es importante porque esta capa carece de aporte de sangre, ya que los vasos sanguíneos solo llegan hasta la lámina propia. La capa Teca del folículo se forma alrededor de la membrana propia hasta completar las capas celulares foliculares. En este estadio, los folículos se denominan folículos primarios o preantrales. (Cain, 2016 pág. 143)

Los factores que controlan el crecimiento folicular inicial no se conocen. Algunos factores externos, como las gonadotropinas, no son necesarios ya que los folículos preantrales se pueden desarrollar en animales hipofisectomizados. En especies como los bovinos, equinos, ovinos y caprinos, en las cuales maduran varios folículos dominantes durante cada ciclo estral, es probable que comiencen a desarrollarse nuevos folículos cada día. En animales en los que una cohorte de folículos madura de forma sincronizada (cerdos, perros y gatos), existe una menor tendencia a la aparición de olas de crecimiento de folículos competentes durante la fase luteínica (cerdo) y una tendencia a tener una única cohorte de folículos durante todo el periodo preovulatorio (perros y gatos). Por tanto, el desarrollo de una cohorte de folículos puede limitar el crecimiento folicular desde el estado primordial, al menos durante el período activo que conduce a la ovulación. Es obvio que el crecimiento inicial está bajo control genético y que su patrón refleja las necesidades de cada especie en particular. (Cain, 2016 pág. 143)

El folículo preantral, los receptores gonadotrópicos de la hormona luteinizante se desarrollan en la teca, y como resultado se produce la síntesis de andrógenos; la acción de la hormona folículo estimulante sobre la granulosa induce la transformación de los andrógenos en estrógenos. Para que los folículos puedan progresar desde el estado preantral, la granulosa y la teca deben desarrollar receptores para las gonadotropinas; los de FSH y LH se producen en la granulosa y en la teca, respectivamente. (Cain, 2016 pág. 143)

El establecimiento del folículo antral viene marcado por la aparición de líquido que comienza a dividir la granulosa. Este líquido folicular es un producto de secreción de la capa de células de la granulosa y se va fundiendo hasta formar una cavidad cada vez mayor llena de líquido (antro). En una fase posterior del desarrollo del folículo antral, el ovocito permanece rodeado por una capa de células de la granulosa denominada *cumulus oophorus*, que se mantiene unida a la pared folicular mediante un tallo de células de la granulosa. (Cuppus, 2017 pág. 112)

La proximidad entre las células de esta capa y la de la teca permiten una síntesis conjunta de estrógenos. La teca produce andrógenos (testosterona y androstenediona), bajo la influencia de LH, que difunde a través de la membrana propia hasta la granulosa, donde los andrógenos se transforman en estrógenos. En esta fase del desarrollo, la granulosa no puede producir andrógenos, que son los precursores de la biosíntesis de estrógenos. Este concepto de cooperación conjunta, denominado mecanismo de dos células para la secreción de estrógenos se suele aceptar como la vía de producción de la mayor parte del estrógeno folicular. Estos estrógenos ejercen un efecto de autorregulación positiva sobre la granulosa, ya que estimulan la división mitótica de las células; por tanto, el folículo aumentará de tamaño al tiempo que la granulosa prolifera en respuesta a su propio producto de secreción (estrógenos). (Cuppus, 2017 pág. 112)

Uno de los efectos de los estrógenos es la formación de receptores adicionales para la FSH a medida que prosigue el desarrollo folicular. En esta situación, el folículo antral se hace progresivamente más sensible a la FSH según se va desarrollando y puede crecer bajo un nivel relativamente estable de secreción de FSH. En un estadio tardío de la fase folicular ovárica, los receptores de la hormona luteinizante se desarrollan en la granulosa, lo que permite el pico preovulatorio que provoca la ovulación. En los momentos finales del desarrollo del folículo antral, la FSH y los estrógenos inician la formación de receptores de LH en la granulosa, mientras que los de la FSH comienzan a disminuir. (Cuppus, 2017 pág. 112)

La secreción creciente de estrógenos por parte del folículo antral lleva finalmente al inicio del llamado pico preovulatorio de gonadotropinas. Por tanto, en las últimas fases del desarrollo, el folículo pasa a estar bajo el control de la hormona luteinizante de manera progresiva a medida que atraviesa su última fase de crecimiento hasta alcanzar el punto de la ovulación (Cuppus, 2017 pág. 34).

### **1.6.3**                    *Fases del ciclo estral*

Los ciclos estrogénicos proveen a las hembras repetidoras, oportunidades de preñarse. Cada ciclo estrogénico consiste en una fase folicular relativamente corta y una fase luteínica larga. Por lo que, en investigaciones realizadas por diversos autores, nos pueden decir que la fase folicular y la fase luteal se caracterizan por:

*La fase folicular está dominada por la hormona estradiol procedente de los folículos en el ovario, la cual causa marcados cambios en el tracto femenino e inicia la receptividad sexual. La fase luteínica es dominada por la hormona progesterona procedente del cuerpo lúteo, la cual prepara al tracto reproductivo para la preñez e inhibe la receptividad sexual.* (Hernandez, 2016 pág. 4)

Después de la pubertad las hembras entran en un periodo cíclicamente reproductivo, los cuales continúan a través de toda la vida reproductiva. Los ciclos estrogénicos consisten en una serie de eventos reproductivos predecibles, comenzando con el estro (calor), y terminando con el subsecuente estro. Estos continúan a través de la vida adulta de la hembra y son interrumpidos por la preñez, la lactancia y por las estaciones del año en algunas especies. Los ciclos estrogénicos pueden también cesar si la nutrición es inadecuada o las condiciones ambientales son usualmente estresantes. (Hernandez, 2016 pág. 4)

El ciclo estrogénico provee a las hembras repetidoras oportunidades de copular y preñarse. La receptividad sexual y la copulación son los principales eventos que ocurren en el funcionamiento, durante el estro. La copulación generalmente ocurre durante la primera mitad del ciclo estrogénico y toma lugar antes de la ovulación, proveyendo la oportunidad de la concepción (Hernandez, 2016 pág. 4).

Si la concepción no ocurre, otro ciclo estrogénico, comienza proveyendo a la hembra de otra oportunidad de cruzarse y concebir. Cuando la concepción ocurre, la hembra entra en un periodo de anestro, durante la preñez, el cual termina después del parto (dar a luz) e involuciona al útero, separándose y retornando al estado normal. Los cuatro pasos del ciclo estral son proestro, estro, metaestro y diestro. Cada uno de estos es una subdivisión de las fases folicular y luteal del ciclo. Por ejemplo, la fase folicular incluye el proestro y estro, en cambio la fase luteínica incluye el metaestro y el diestro. (Hernandez, 2016 pág. 4)

### 1.6.3.1 *Proestro*

El proestro se caracteriza por ser aquella etapa del ciclo estral en el cual se produce la maduración de los folículos primarios en el ovario, síntesis de los estrógenos y una alta concentración de FSH al inicio y LH al final. El proestro comienza cuando declina la progesterona como resultado de la luteólisis (destrucción del cuerpo lúteo) y termina cuando se presenta el estro. El proestro tiene una duración de treinta a sesenta horas y se caracteriza porque se produce el crecimiento folicular con altos niveles de la hormona FSH y disminución de estrógenos. En esta etapa empieza la secreción de moco vaginal. (Hernandez, 2016 pág. 4)

El proestro se caracteriza por ser aquella etapa del ciclo estral en donde se produce el crecimiento de los folículos y el reclutamiento de estos, la importancia de esta etapa en el ciclo estral de la cabra es la siguiente:

*Las gonadotropinas FSH y LH son las hormonas principales responsables de esta transición. Es durante el proestro que el folículo es reclutado para la ovulación y el sistema reproductivo de la hembra se prepara para entrar en estro y aparearse. El proestro está caracterizado por una significativa subida de estradiol. Cuando el estradiol alcanza cierto nivel, la hembra entra en estro. El proestro se produce un día previo al celo. Este corto periodo de tiempo se caracteriza por una actitud de inquietud de la cabra, que, frente a intentos continuos de montas por el macho, se presenta huidiza a la copula. Entre los signos externos más importantes que podemos observar en el estro es que se produce la presencia de una vulva inflamada y rojiza con descargas de mucus, siendo estos signos manifiestos en mayor proporción en las hembras adultas. (Hernandez, 2016 pág. 4)*

La actividad ovárica durante el proestro es iniciada por la lisis del cuerpo lúteo del ciclo estral anterior. Los niveles de progesterona son bajos y simultáneamente se lleva a cabo el crecimiento de un folículo preovulatorio. Pese a que muchos folículos antrales se pueden desarrollar durante este periodo, solo uno será seleccionado como folículo dominante y llegará a la ovulación. Este folículo dominante se diferencia de los demás folículos (atrésicos) en que es influenciado por las hormonas folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH), incrementando así la síntesis y producción de estrógenos, los cuales a su vez van llenando la cavidad antral y haciendo que aumente el diámetro folicular. (Hernandez, 2016 pág. 4)

Los estrógenos son producidos por las células que forman la pared del folículo en desarrollo, una capa externa que son las células de la teca y otra capa interna que son las células de la granulosa. Estos dos tipos celulares trabajan en forma simultánea y coordinada para producir estrógenos: las células de la teca ligan la LH y producen andrógenos, los cuales luego son convertidos a estrógenos por las células de la granulosa, que han sido estimuladas por la FSH. (Hernandez, 2016 pág. 4)

#### 1.6.3.2 *Estro*

El estro es aquella etapa del ciclo estral en la cual se produce la aceptación del macho, por parte de la hembra, y tiene una duración de dos días en las cabras. Las características más importantes de esta etapa del ciclo estral son las siguientes:

*El estro o celo en las hembras caprinas tiene una duración de 24 a 36 horas, y se caracteriza por ser el periodo de receptividad sexual y copula (principio del estro y antes de la ovulación). Si no se produce la concepción, comienza un nuevo ciclo; si hay concepción, se inicia un periodo de anestro que acaba después del parto, involución uterina y lactación. El estro entonces es la etapa en que ocurre la maduración y ruptura de los folículos, es el calor del animal y el momento en que la hembra acepta al macho y el útero de la hembra es preparada para recibir al óvulo y al espermatozoide, es conveniente hacer la monta 30 horas después de ser detectado el calor. En las hembras caprinas la ovulación es espontánea y ocurre hacia el final del estro de 30 a 36 horas después y es el proceso de ruptura folicular y salida del ovulo del folículo. (Guáqueta, 2019 pág. 164)*

El estro es la etapa más reconocible del ciclo estrogénico debido a que este se caracteriza por visibles síntomas funcionales como son la receptibilidad sexual y el apareamiento. En esta etapa del celo de las cabras se caracteriza por presentarse la ovulación, al igual que las manifestaciones externas de apareamiento en las hembras caprinas. Entre las que podemos citar:

*Se produce una elevada excitabilidad de la hembra en la cual camina alrededor de sí misma, tiene balidos constantes, disminuye la producción de leche, se produce la aceptación para la fecundación por parte de la hembra al macho, se produce el comportamiento homosexual de dichas hembras, es decir se produce la monta entre ellas. (Guáqueta, 2019 pág. 164)*

El estradiol es la hormona dominante durante esta etapa del ciclo estrogénico. Esta no solamente induce profundas alteraciones funcionales, también causa los principales cambios fisiológicos en el tracto reproductivo. Cuando la hembra entra en estro, lo hace gradualmente y no es sexualmente receptiva al principio. Ella puede exhibir características funcionales, las cuales son indicativas de su acercamiento a la receptividad sexual. Eso incluye incremento de la locomoción, fonación (expresión sexual vocal), nerviosismo y tentativa contra la monta de otros animales. (Hernandez, 2016 pág. 4)

Sin embargo, durante este periodo temprano ella no acepta al macho para la copulación. Cuando el periodo de estro progresa entonces existe la buena voluntad de la hembra para aceptar al macho para la copulación. Esta buena voluntad es reflejada como un descanso del estro. Esto es durante el tiempo de estro que la hembra exhibe una característica postura para la copula conocida como lordosis, llamada así debido al arqueamiento característico de la espalda en preparación para la copula. El alza durante de comportamiento (arqueamiento) puede ser observada por los humanos, y usada como instrumento de diagnóstico para identificar el tiempo apropiado para inseminar artificialmente a la hembra o para exponerla al macho reproductor. En las cabras el muñón de la cola se agita y el macho se siente atraído ante este movimiento y copula (Hernandez, 2016 pág. 4).

La continua producción de estrógenos por el folículo en desarrollo genera un pico en la liberación de LH y FSH por la glándula hipófisis, lo cual estimula la máxima producción de estrógenos por el folículo. Estos elevados niveles de estrógenos son los responsables del comportamiento y signos propios del celo, aumentando las concentraciones del tracto reproductor femenino para facilitar el encuentro entre el óvulo y el espermatozoide. Asimismo, estimulan la cantidad y tipo de fluidos (moco) que se producen en los oviductos, útero, cérvix y vagina.

Durante el estro las células de la granulosa también producen y liberan inhibina, una hormona que se encarga de bloquear la liberación de FSH desde la hipófisis. De esta manera, durante el proestro y el estro la sincronía de los eventos endocrinos permite que el crecimiento folicular llegue a su punto más alto, para luego producir la ovulación, liberar el oocito y permitir que la cabra entre en celo y pueda ser montada o inseminada generando una fertilización exitosa. (Guáqueta, 2019 pág. 164)



### 1.6.3.3 *Metaestro*

El periodo de tres o cuatro días siguientes al celo se conoce como metaestro, y está condicionado por una serie de eventos endocrinos que controlan la dinámica del ovario durante este tiempo, los cuales son:

*En esta fase es donde el animal cesa su calor y se produce el crecimiento del cuerpo lúteo en el lugar que antes ocupó el folículo, produciendo la hormona LH y progesterona en niveles altos, evitando la formación de otros folículos, este periodo es ideal para la implantación del óvulo fecundado y para su nutrición durante la primera mitad de la preñez. Entonces, el cuerpo lúteo permanece y el animal no entra en calor durante cinco meses que dura la gestación, efectuándose el desarrollo de la glándula mamaria.*  
(Guáqueta, 2019 pág. 164)

El metaestro es el periodo entre la ovulación y la formación funcional del cuerpo lúteo, cuya duración es de dos días. Durante el inicio del metaestro, ambos, los estrógenos y la progesterona son relativamente bajos. El nuevo folículo ovulatorio sufre una remodelación celular y estructural resultando en la formación de una glándula endócrina Inter ovárica denominada cuerpo lúteo. Esta transformación celular es llamada luteinización. Durante el metaestro, la secreción de la progesterona es detectable pronto después de la ovulación. (Hernandez, 2016 pág. 4)

El pico de LH y FSH que se presenta durante el estro, genera la ruptura del folículo alrededor de unas 30 horas después de haber comenzado la “monta estática”, o aproximadamente durante entre 10 a 14 horas de haber finalizado el estro, con la liberación del óvulo dentro del proceso conocido como “ovulación”. Las células de la granulosa sensibilizan el folículo colapsado a la acción de la LH que comience la formación del cuerpo amarillo o cuerpo lúteo, que va a producir progesterona. Esta hormona es la responsable de la preparación del útero para la preñez y de la inhibición de la presentación de un nuevo ciclo. (Guáqueta, 2019 pág. 164)

Entre uno y tres días después de la presentación del estro, una descarga vaginal mucosa sanguinolenta puede aparecer en algunas hembras y en la mayoría de primerizas, indicando que el celo ha ocurrido y que un nuevo estro se va a presentar dentro de 18 a 21 días. La sincronía entre el estro, el apareamiento y la ovulación es un factor crítico para la fertilización exitosa. La vida media del óvulo, una vez que se ha liberado, es de aproximadamente 10 a 12 horas, y el espermatozoide sobrevive por unas 24 a 48 horas una vez que ha sido depositado dentro del aparato reproductor femenino, y aunque no pareciera ser un factor muy crítico para la fertilización, se debe tener en cuenta que el semen debe llegar por lo menos seis horas antes al tracto reproductor para cumplir con el proceso de “capacitación” y ser apto para fecundar el óvulo. Esto hace que las hembras incrementen su probabilidad de quedar preñadas cuando son inseminadas en la mitad final del celo con respecto a las que son inseminadas después de haber finalizado el calor. (Guáqueta, 2019 pág. 164)

Después de la ovulación, el óvulo es recogido y transportado por el oviducto gracias a una gran cantidad de cilias ubicadas dentro de su mucosa, para ser dirigido al encuentro con el espermatozoide en la parte media del oviducto, donde finalmente la fertilización se lleva a cabo. También el metaestro se caracteriza por la formación del cuerpo lúteo en el sitio de la ovulación y una alta concentración de LH y progesterona. (Guáqueta, 2019 pág. 164)

#### 1.6.3.4 *Diestro*

El diestro es la etapa del ciclo estral que se caracteriza por la involución funcional del cuerpo lúteo, con una alta concentración de progesterona al inicio y baja concentración de progesterona al final; además de un incremento de prostaglandinas. Es la fase más prolongada del ciclo estral y esta comandada por la acción de la progesterona y la presencia del cuerpo lúteo. Entre las características más importantes del diestro tenemos:

*El diestro es la etapa más larga del ciclo estrogénico y abarca el periodo de tiempo cuando el cuerpo lúteo está completamente funcional y la producción de progesterona es alta. Esta termina cuando el cuerpo lúteo es destruido (luteólisis). El alto nivel de progesterona incita al útero a preparar un ambiente agradable para el inicio del desarrollo embrionario y un eventual enlace de la concepción con el endometrio. El diestro usualmente dura alrededor de 10 a 14 días. (Hernandez, 2016 pág. 4).*

La LH que indujo la ovulación es también responsable de una serie de cambios en las células de la granulosa para dar lugar a la formación del cuerpo lúteo, que alcanza el diámetro máximo alrededor de los ocho a diez días después de la ovulación. La progesterona en sangre se incrementa de forma paralela al crecimiento del cuerpo lúteo, hasta alcanzar los máximos niveles alrededor del día 10 y mantenerse elevada hasta el día 16 a 18 del ciclo estral. Algunos días después empezará una nueva onda de crecimiento folicular, estimulada por la acción de la FSH, que dará lugar a un nuevo folículo dominante no ovulatorio que finalmente sufrirá atresia y permitirá el desarrollo de una nueva onda folicular. (Guáqueta, 2019 pág. 164)

Los días 16 y 18 del ciclo estral son críticos para el mantenimiento de la función del cuerpo lúteo y los niveles de progesterona elevados. Si la hembra no está gestante, el cuerpo lúteo será destruido por la liberación de prostaglandina F2 alfa producida en el útero. Esta hormona es transportada directamente al cuerpo lúteo donde interfiere con la síntesis de progesterona, disminuyendo los niveles sanguíneos de esta última, lo cual permite que la FSH estimule el crecimiento de un nuevo folículo tres o cuatro días después. Simultáneamente con el rápido crecimiento del folículo dominante de esa onda se da un incremento sustancial de los niveles de estrógenos, lo que hace que el ciclo se repita y la hembra empiece a presentar un nuevo ciclo estral. (Guáqueta, 2019 pág. 164)

#### 1.6.3.5 *Anestro*

El anestro es una condición cuando la hembra no exhibe ciclos estrogénicos regulares. Durante el anestro, los ovarios están íntimamente inactivos y tampoco los folículos ovulatorios o el cuerpo lúteo funcional están presentes. El anestro es el resultado de la insuficiente liberación de GnRH del hipotálamo para estimular y mantener la secreción de gonadotropinas. Este anestro puede ser causado por la preñez, presencia de la descendencia, estación ambiental, estrés y algún tipo de patologías. (Hernandez, 2016 pág. 4)

## 1.7

### Endocrinología de la reproducción caprina

En los mamíferos hay dos sistemas que regulan el proceso reproductivo; el endocrino y el nervioso, cada uno desempeña un papel específico. Es necesario que haya una interacción entre ambos para que el proceso reproductivo llegue a buen término. Esta regulación se lleva a cabo mediante una compleja cascada de actividades combinadas del sistema nervioso central, los tejidos secretores, las hormonas y los órganos blancos. El sistema nervioso central recibe la información del medio ambiente en forma de señales externas visuales auditivas y táctiles, traduce la información y reacciona enviando impulsos a través de fibras nerviosas a las gónadas, a través del eje hipotálamo hipófisis gonadal. (Hernandez, 2016 pág. 10)

El hipotálamo y la hipófisis son estructuras que no solo se comportan como productoras de hormonas, estando estrechamente unidas a la parte ventral del cerebro y ambas se comportan sino como órganos blancos, creando un sistema de rebote homeostático. Las hormonas son sustancias químicas catalizadoras, producidas en una glándula de secreción interna, con actividad en receptores específicos especializados, que son sintetizadas por glándulas endocrinas y vertidas directamente a la sangre para ejercer su actividad en órganos donde regula o coordina funciones corporales denominado órgano efector u órgano blanco. La mayoría de las hormonas regulan su propia tasa de secreción mediante un sistema de retroalimentación. (Hernandez, 2016 pág. 10)

La actividad hormonal se ejerce mediante una acción directa de la hormona en un aspecto específico de la reproducción o mediante una acción indirecta en la que la presencia de la hormona es necesaria para el mantenimiento apropiado del ambiente interno que asegure la reproducción exitosa. La acción del sistema hormonal se puede subdividir de acuerdo con la forma en que las hormonas alcanzan el órgano blanco. Cuando actúan de forma autocrina, la célula productora es a su vez el órgano blanco. Cuando las hormonas actúan en forma paracrina, el órgano blanco se encuentra en células u órganos próximos. (Hernandez, 2016 pág. 10)

Las hormonas son secretadas por glándulas endocrinas que vierten su contenido directamente a la sangre, mientras que las glándulas exocrinas lo hacen al interior de un órgano como el tracto digestivo, urinario, etc. Un receptor hormonal es una estructura molecular única en el interior o exterior de la célula con una afinidad alta y específica por una hormona en particular, cuyas funciones son el reconocimiento de la hormona en particular y traducción de la señal hormonal en una respuesta celular específica. (Hernandez, 2016 pág. 10)

La función de una hormona en una célula puede consistir tanto en la inducción como en la degradación de receptores para otro mensajero. La mayoría de los receptores necesitan de un segundo mensajero para transmitir el mensaje. Uno de los segundos mensajeros que mejor se conoce es la adenosina monofosfato cíclico o AMP. Los receptores se pueden bloquear por un exceso de hormona. Una estimulación suplementaria, por una dosis de hormona que normalmente es muy efectiva, no provocará efecto adicional. Es bastante conocido el caso de los receptores miométriales a la oxitocina que no son receptivos si no han sido condicionados por los estrógenos. (Hernandez, 2016 pág. 10)

Algunos órganos blancos complementarios coadyuvan a la plena respuesta de una determinada hormona. La progesterona condiciona receptores a los estrógenos en regiones críticas del cerebro necesarias a las manifestaciones y comportamiento durante el celo. La identificación del órgano blanco o efector, así como la localización de los receptores de una hormona, se determina mediante la introducción de un isótopo radiactivo. A esta hormona radiactiva se denomina hormona marcada o caliente (Hernandez, 2016 pág. 10).

Otro sistema endocrino más complejo y común es que la respuesta a una hormona por el órgano efector sea sintetizar o secretar otra hormona que a su vez inhibe la síntesis o la secreción de la primera en un mecanismo conocido como retroalimentación. La retroalimentación puede ser positiva o negativa. Como retroalimentación positiva puede mencionarse el efecto del estradiol que produce incremento de gonadotropinas hipofisarias induciendo una onda preovulatoria de las mismas. (Hernandez, 2016 pág. 10)

En este caso las gonadotropinas no inhiben las células secretoras de estradiol, sino que las transforman en secretoras de progesterona que es la hormona que inhibe las gonadotropinas. Ejemplo clásico de retroalimentación negativa existe en la relación de la LH y la progesterona. La LH estimula la síntesis de progesterona, y a su vez, ésta inhibe la síntesis de la LH. La permanencia de una hormona en el tejido, después de su aplicación depende de ciertos factores como la vía de administración, tasa metabólica de eliminación, así como la variabilidad biológica individual. Por lo tanto, la cantidad contenida es generalmente más alta en el hígado y riñón, ya que estos órganos están involucrados en su eliminación. (Hernandez, 2016 pág. 10)

Algunas hormonas tienen actividad general adicional a su actividad hormonal específica. Por ejemplo, las hormonas sexuales incrementan el anabolismo y con ello el peso corporal. Es por ello por lo que la hembra gestante es más eficiente para aprovechar el alimento que la no gestante. Debe tenerse en cuenta la diferencia entre niveles basales y niveles pico de las hormonas. Los primeros se refieren a las cantidades mínimas de producción y los segundos a los niveles al momento de mayor actividad hormonal (Hernandez, 2016 pág. 10).

### **1.7.1**                    *Hormonas esteroides*

Las hormonas esteroides tienen la misma estructura por lo que no hay que tomar precauciones especiales en cuanto a la fuente del material o la especie tratada. La tasa de eliminación metabólica depende de la capacidad del esteroide para unirse a las proteínas sanguíneas. Son hormonas de naturaleza lipídica derivadas del colesterol con moléculas relativamente pequeñas, que se abren paso hacia la membrana de las células blanco. Poseen receptores a nivel del cortisol y de la cromatina del núcleo, siendo este proceso termo dependiente y requisito previo a la unión del cortisol para que la hormona sea retenida por el núcleo. Las hormonas esteroides son producidas por las gónadas, la placenta y las glándulas adrenales. (Hernandez, 2016 pág. 11)

No se almacenan, sino que son excretadas al mismo tiempo que se sintetizan. Estas hormonas se determinan mediante isotopo reactivo denominado Tritio H3. Las hormonas esteroides pasan a través de la membrana celular del órgano blanco y se unen a los receptores localizados en el cortisol, antes de unirse a los receptores del núcleo. Este paso se hace por difusión simple. Una vez unida a los receptores del núcleo comienza la síntesis de ARN mensajero específico que se transporta al citoplasma en donde produce la síntesis de proteínas específicas y el efecto biológico. (Hernandez, 2016 pág. 11)

#### **1.7.1.1**                    *Progestágenos*

La progesterona es aquella hormona que es secretada por el cuerpo lúteo, y en menor cantidad por las células de la granulosa, en el folículo, poco antes de producirse la ovulación. También por la corteza suprarrenal y por la placenta durante la preñez. Esta hormona es considerada como la hormona de mantenimiento de la preñez y tiene diferentes funciones importantes como:

*Prepara al útero para la implantación y mantenimiento de la preñez “quietud uterina (inhibición de la motilidad uterina)” y aumento de las glándulas secretoras del endometrio. Regula el ciclo estral es decir tiene una sinergia con los estrógenos induciendo el estro y el comportamiento o receptividad sexual y elevadas concentraciones de esta hormona inhiben el estro o ciclo, y el pico ovulatorio de LH. También la progesterona produce la atresia de folículos dominantes y no inhibe el desarrollo de ondas de crecimiento folicular, estimula el desarrollo del tejido lóbulo alveolar o secretor de la glándula mamaria durante la gestación, cierra el canal cervical y se utiliza para la sincronización de celos. (Fuenmayor, 2017 pág. 13)*

La función principal de la progesterona es mantener la gestación, actúa preparando el endometrio para la implantación aumentando la actividad secretoria de las glándulas endometriales e inhibiendo la movilidad del miometrio para el mantenimiento de la preñez. En sinergia con los estrógenos induce el comportamiento sexual. Después de la ovulación, el aumento de la concentración de progesterona ejerce una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo que inhibe la secreción de GnRH y LH, bloqueando de esta forma una nueva ovulación (Hernandez, 2016 pág. 11)

La progesterona es secretada en el ovario principalmente por el cuerpo amarillo durante la segunda mitad del ciclo estral. La secreción comienza en realidad justo antes de la ovulación, desde el folículo destinado a liberar el óvulo. La formación de progesterona a partir de precursores esteroides, se produce en el ovario, los testículos, la corteza suprarrenal y la placenta. El efecto estimulador de la LH sobre la síntesis de progesterona y la secreción del cuerpo lúteo está mediado por una mayor síntesis de AMP cíclico. Si el óvulo es fertilizado, la implantación se produce unos siete días después y casi al mismo tiempo el trofoblasto en desarrollo secreta su hormona luteotrópica (gonadotropina coriónica) en la circulación materna, prolongando así la vida funcional del cuerpo lúteo. (Hernandez, 2016 pág. 11)

La gonadotropina coriónica que se detecta en la orina varios días antes de la fecha en que se espera el siguiente periodo estral es excretada en forma creciente durante las cinco semanas siguientes y luego en cantidades reducidas durante la gestación. Durante la segunda o tercera semana de la gestación, la placenta en desarrollo comienza a secretar estrógeno y progesterona en colaboración con las glándulas suprarrenales fetales y entonces ya no es necesario el cuerpo lúteo para que prosiga la gestación. La placenta continúa secretando estrógenos y progestágenos en gran cantidad hasta el momento del parto. (Hernandez, 2016 pág. 11)

La medición de la progesterona sugiere que, desde unos pocos miligramos secretados por día durante la fase folicular del ciclo, se llega a 10 a 20 miligramos durante la fase luteínica y a varios cientos de miligramos durante la última etapa de la gestación. Se ha encontrado una secreción de entre uno a cinco miligramos diarios en machos, valores comparables a los observados en hembras durante la fase folicular del ciclo. (Hernandez, 2016 pág. 11)

La progesterona se considera como aquella hormona que interviene en el mantenimiento de la gestación en las hembras caprinas, debido a esto la medición hormonal de esta hormona en las hembras caprinas es:

*Los niveles sanguíneos de progesterona son bajos, menos de un miligramo por mililitro, durante el anestro y el principio del estro, pero se incrementa rápidamente después de la ovulación alcanzando valores pico de 6 a 10 miligramos por mililitro hacia la mitad del ciclo y declinan abruptamente hacia el final del diestro. Los niveles sanguíneos de progesterona permanecen elevados si la cabra es preñada y puede alcanzar valores de 10 a 12 miligramos por mililitro hacia el día 21 de la gestación. Los niveles de progesterona en la leche de cabras son paralelos a los de la sangre, pero en concentraciones más altas. Niveles de 2 a 4 miligramos por mililitro en leche son comunes durante el anestro o el estro, cuando en la sangre están por debajo de un miligramo por mililitro. Los progestágenos disminuyen la actividad del útero y estimulan el desarrollo del endometrio durante la gestación. Los productos comerciales son de liberación lenta en forma de implantes y dispositivos o suspensores oleosos de liberación más corta. (Hernandez, 2016 pág. 11)*

#### 1.7.1.2 Estrógenos

Los estrógenos son producidos por los ovarios y, en menor cantidad por las glándulas adrenales, tienden a inducir fenómenos de proliferación celular sobre los órganos, principalmente el endometrio, mama y el mismo ovario. Los estrógenos se presentan en mayor cantidad en los primeros días del ciclo estral. La producción controlada y cíclica de estrógenos y progesterona es exclusiva del ovario. Estas hormonas desempeñan una función vital en la preparación del tracto reproductor femenino para la recepción del esperma y la implantación del óvulo fertilizado. Además, muchas características de los hábitos femeninos están bajo la influencia de estos agentes. El conocimiento actual acerca de la síntesis y la acción de las hormonas ováricas ha permitido la intervención terapéutica racional en ciertas enfermedades. (Hernandez, 2016 pág. 13)



Los estrógenos son conocidos como aquellos agentes hormonales que son capaces de incentivar el comportamiento reproductivo de las hembras mamíferas y preparar el tracto reproductivo femenino para el recibimiento del espermatozoides que se usará en la fertilización. Los estrógenos tienen diversas funciones, entre estas tenemos:

*Los estrógenos actúan estimulando el útero, aumentando el tono del miometrio, desarrollando el tejido uterino y resistencia a agentes infecciosos, causan la relajación del cérvix, estimulan el desarrollo de la glándula mamaria, pueden producir regresión del cuerpo lúteo, por lo que son antagónicos con la progesterona. Cuando se administran en dosis repetidas pueden inducir quistes ováricos. Son producidos en las células de la granulosa y de la teca interna del folículo, la placenta y las glándulas adrenales. Ejerce retroalimentación negativa sobre la liberación tónica de GnRH y positiva sobre la liberación preovulatoria de GnRH por el hipotálamo. Los estrógenos también estimulan la producción de LH, proliferación del endometrio, crecimiento del útero y la contracción del miometrio y el oviducto para el transporte de gametos.*

Los estrógenos también son responsables de que la hembra frene la producción láctea, debido a la intervención hormonal de dicha hormona en el cerebro de la hembra. Esta hormona posee características a destacar entre las cuales son:

*Produce la relajación del cuello uterino y secreción de moco por las células caliciformes. Esta hormona es la responsable de la manifestación de los síntomas de celo. En la hembra tiene efecto luteotrófico al aplicarse en dosis superiores a 40 mg. La administración de dos miligramos de estrógenos en el día cero, en protocolos de inseminación artificial a tiempo fijo induce la sincronización del desarrollo folicular. Además, la administración de 0.75 a un miligramo de estrógenos en el día nueve, en protocolos de inseminación artificial a tiempo fijo, 30 días después de retirar el DIB y administrar prostaglandina F2 alfa, induce la sincronización de las ovulaciones. También los estrógenos ayudan a la expulsión del contenido uterino, actúa en la luteólisis, en el parto y en abortos, en etapas tempranas de la gestación. En el útero actúan potencializando los efectos de la oxitocina y prostaglandinas para aumentar la amplitud y frecuencia de las contracciones uterinas. (Hernandez, 2016 pág. 13).*

Los estrógenos usados en terapéutica son en general fácilmente absorbidos a través de la piel, mucosas y tracto gastrointestinal. Cuando se aplica para una acción local, la absorción a menudo es suficiente para causar efectos sintéticos. La absorción de la mayoría de los estrógenos naturales y sus derivados en el tracto gastrointestinal es rápida y completa. Así, la limitada efectividad oral de los estrógenos naturales ésteres no se debe a una mala absorción sino a su metabolismo hepático. Los estrógenos son prácticamente insolubles en agua. Cuando se inyectan disueltos en aceite son absorbidos y metabolizados con rapidez. Los ésteres arílicos y alquílicos del estradiol son menos polares a medida que el tamaño de los sustituyentes aumenta; en consecuencia, la velocidad de absorción de los preparados oleosos es reducida progresivamente y la duración de su acción se prolonga. Las dosis terapéuticas de compuestos como el valerato o el cipionato de estradiol son absorbidas a lo largo de varias semanas luego de una sola inyección intramuscular. (Hernandez, 2016 pág. 13).

Los estrógenos y sus ésteres son tratados en el organismo en forma muy similar a las hormonas endógenas. La inactivación del estrógeno se realiza principalmente en el hígado. Una cierta proporción del estrógeno se excreta en la bilis y luego es reabsorbida en el intestino. Durante esta circulación enterohepática, el estrógeno se degrada por conversión a productos menos activos como estriol y otros numerosos estrógenos por oxidación a sustancias no estrógenos y por conjugación con los ácidos sulfúrico y glucurónico.

El etinilestradiol es activo por vía oral ya que su inactivación en el hígado y otros tejidos es muy lenta. Esto explica la gran potencia intrínseca del análogo. En forma similar, los estrógenos no esteroideos son degradados lentamente. Los estrógenos naturales circulan en la sangre en asociación con albumina y globulinas fijadoras de hormonas sexuales. Una proporción importante de estrógeno se encuentra en forma de conjugados, en particular sulfato, que son excretados por el riñón. Los productos comerciales que contienen estrógenos son el valerato de estradiol, benzoato de estradiol, averogen, esto zoo, estilvec, tradiovet, grafoleon y sincrodiol. (Hernandez, 2016 pág. 14)

### 1.7.1.3 *Andrógenos*

Los andrógenos son hormonas sexuales masculinas que corresponden a la androsterona y la androsteroidona. Su función principal es la estimulación del desarrollo del carácter sexual de los machos. Son segregados por los testículos, en las células de Leydig, cuando son estimulados por la LH. También por los ovarios en las células de la teca del folículo, y por la corteza suprarrenal de las glándulas suprarrenales. Por su actividad supresora de la secreción de gonadotropinas tiene efectos desfavorables cuando se emplean para estimular la gametogénesis. Su principal aplicación es la androgenización de hembras como marcadoras en programas de inseminación. (Hernandez, 2016 pág. 14)

Los andrógenos, son aquellos agentes hormonales que producen la estimulación del comportamiento sexual masculino en los machos, y en las hembras se usan en programas de androgenización, con el objetivo de incentivar a la hembra que opte un comportamiento masculino y se utilice para la detección de celos. Entre las funciones más importantes de esta hormona tenemos:

*Los andrógenos conducen el comportamiento sexual masculino de los machos, y la libido de estos. Produce el crecimiento, desarrollo y actividad secretora de los órganos sexuales masculinos, intervienen en la funcionalidad de la túnica Dartos. Intervienen en la estimulación de la última etapa de la espermatogénesis y se utiliza en hembras como marcadores para la detección de celos.* (Hernandez, 2016 pág. 14)

### 1.7.2 *Hormonas protéicas*

Las hormonas proteicas son productos polipéptidos con un peso molecular alto de 300 a 70.000 Dalton. Regulan su función celular mediante su unión con la membrana celular en receptores específicos. Pueden variar en su composición o estructura entre las especies. Si esta variación es muy grande la proteína puede ser incapaz de unirse al receptor y por lo tanto no ser activa. Mientras este problema no es muy notorio en las hormonas gonadotropinas, es de gran significado en otras hormonas como es el caso de la hormona de crecimiento. Las hormonas protéicas que intervienen en la reproducción actúan sobre las gónadas por lo que reciben el nombre de gonadotropinas. (Hernandez, 2016 pág. 15)

### 1.7.3 *Hormonas gonadotropinas*

Las gonadotropinas son un grupo de hormonas reproductivas que son secretadas por la hipófisis o glándula pituitaria. Desde la glándula pituitaria estas hormonas se desarrollan en diferentes hormonas que necesitan las diferentes glándulas endocrinas del cuerpo, entre las cuales se encuentran las hormonas sexuales. Las gonadotropinas juegan un papel fundamental en la reproducción animal. Estas hormonas influyen en la ovulación, estimulando el ciclo ovárico y generando un óvulo que puede ser fecundado, por el cual posteriormente se desarrollará la gestación. (Hernandez, 2016 pág. 15)

Debido a la importancia que tienen estas hormonas en las hembras mamíferas se puede decir que estas intervienen en la ovulación. Al inicio del ciclo estral se encuentra en niveles basales y cuando se produce la ovulación se induce un crecimiento de la hormona LH. Estas hormonas están constituidas por dos subunidades las cuales son:

*Las hormonas gonadotropinas tienen dos subunidades. La subunidad alfa es igual para FSH, LH, HCG, TSH. Es la encargada de la respuesta biológica y la subunidad beta que es diferente para cada hormona y es responsable de la especificidad de la hormona por el órgano blanco. La secreción de las hormonas gonadotropinas se inicia en la vida fetal poco después de la diferenciación sexual, disminuyendo dos meses antes del nacimiento y se reinicia en la pubertad. El aumento en la secreción de gonadotropinas causa la eliminación del control inhibitorio del sistema nervioso central, al tiempo que el desarrollo corporal alcanza un tamaño compatible con la reproducción. Se emiten en forma pulsátil. La frecuencia y amplitud del pulso son críticas a la actividad de la hormona.* (Hernandez, 2016 pág. 15)

Las gonadotropinas FSH, LH y CG son necesarias para la ovulación, la espermatogénesis y la biosíntesis de los esteroides sexuales. Durante más de 30 años se han empleado preparados de gonadotropinas de composición y pureza variable para estimular la fertilidad. La primera aplicación de las gonadotropinas para inducir la ovulación en mujeres hipogonatróficas fue realizada por Genzell en el año de 1958 con extractos de hipófisis humana. La dificultad y el costo de la obtención de hipófisis humanas, junto con el desarrollo de preparados de gonadotropinas urinarias, hizo que esa forma de terapia tuviera una duración breve. (Hernandez, 2016 pág. 15)

### 1.7.3.1 *Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)*

La hormona liberadora de Gonadotropinas o GnRH es una hormona liberada por el hipotálamo cuyo centro de acción es la hipófisis. Es un decapeptido que estimula la liberación de gonadotropinas (hormona luteinizante y la hormona Folículo estimulante), por parte de la adenohipófisis. Por otro lado, la gonadotropina posee su centro de acción en las gónadas masculinas y femeninas. Induce la síntesis y liberación de FSH y LH por la adenohipófisis. La secreción está regulada por un oscilador neural, liberándose episódicamente a las venas portales hipofisarias imponiéndose un patrón de liberación pulsátil a la secreción hipofisaria de gonadotropinas que está más marcado en LH que en FSH. Esta hormona se utiliza para inducir y sincronizar ovulaciones, y para el tratamiento de quistes ováricos. (Hernandez, 2016 pág. 15)

La GnRH o conocida como hormona liberadora de gonadotropinas es una hormona que produce la liberación de FSH y LH por parte de la hipófisis. Podemos decir que esta hormona en los machos actúa en la producción de testosterona y en las hembras hace que los ovarios produzcan progesterona y estrógenos. Debido a la importancia de la GnRH dentro de la reproducción en las hembras mamíferas ejerce cierto tipo de funciones, las cuales son:

*Se utiliza como inductor de ovulaciones en hembras repetidoras de alta producción de leche. Para ello es indispensable la presencia de folículos terciarios. Esto se administra en el día del servicio. La inyección de GnRH produce una liberación de LH en un pico “tipo preovulatorio” aproximadamente a las dos horas de su administración. Luego de la administración de GnRH se presenta un folículo dominante a los siete días. La ventaja de utilizar GnRH como tratamiento inicial en protocolos Ovsynch es la inducción de la ovulación del folículo dominante o la luteinización de un folículo en hembras anovuladas. Los rumiantes responden de manera más consistente a los protocolos con GnRH si se inician entre los días 5 y 12 del ciclo. También se utiliza para el tratamiento de quistes ováricos y en machos para el mejoramiento del eyaculado. Cabe recalcar que esta hormona no se recomienda aplicar en forma repetida y no se debe administrar en hembras con menos de treinta días post parto en estado de anestro post parto funcional, como inductora del celo. (Costas, 2016 pág. 17)*

La hormona liberadora de gonadotropina es responsable de la regulación de la secreción de FSH y LH en los mamíferos. La GnRH endógena humana es activada a partir de una de una proteína de 92 aminoácidos que también actúa como precursor de un péptido inhibidor de la secreción de prolactina. La GnRH madura es un decapeptido con extremos amino y carboxilo terminales bloqueados, es idéntico en todas las especies de mamíferos estudiadas hasta el momento. Se han sintetizado miles de análogos de la GnRH en busca de agonistas y antagonistas con propiedades farmacológicas útiles. La GnRH se transporta a través del sistema porta hipotálamo hipófisis al lóbulo anterior de la pituitaria. Para su actividad liberadora y de síntesis es indispensable su liberación pulsátil. La respuesta hormonal a la GnRH varía de acuerdo con la frecuencia de la secreción, solo con ritmo circoral se consigue la respuesta fisiológica. (Hernandez, 2016 pág. 16)

La vida media de la hormona y su rápida degradación mantiene la sensibilidad normal de la hipófisis a la GnRH. La aplicación de GnRH no es efectiva para superovular, ya que los niveles inducidos de hormonas son similares a los naturales. La aplicación de GnRH en el día cero en protocolos de Ovsynch sincroniza el desarrollo folicular y 36 a 48 horas después de la administración de prostaglandina F2 alfa sincroniza la ovulación. Puesto que las ovulaciones inducidas por la GnRH no se producen antes del décimo día post parto, su aplicación no está indicada antes de este día. La aplicación de GnRH en el puerperio temprano y clínico produce una ovulación y no luteinización de folículos preexistentes. (Hernandez, 2016 pág. 16)

En los tratamientos de reproducción asistida es esencial controlar los tiempos de ovulación para poder realizar el tratamiento en el momento oportuno. Para comenzar a tomar el control del ciclo ovulatorio en las hembras antes de someterlas al tratamiento, se deberá controlar la hormona encargada de liberar las gonadotropinas, y así evitar una ovulación espontánea. Esta hormona, conocida como GnRH, se genera en el hipotálamo. Para ejercer el control de la GnRH se podrán realizar dos tipos de procedimientos diferentes: emplear un análogo de esta hormona que evite la liberación de las hormonas encargadas de la ovulación o emplear un antagonista que suprima los picos de la hormona luteinizante para evitar la ovulación. En el primer caso, el análogo se administraría previo al tratamiento de estimulación ovárica, y en el caso antagónico se administraría cuando el paciente haga comenzado la estimulación. (Hernandez, 2016 pág. 16)

### 1.7.3.2 *Hormona folículo estimulante (FSH)*

La hormona folículo estimulante es una hormona gonadotropina que se presenta de forma natural durante la primera mitad del ciclo estral. Como su nombre lo indica, esta hormona es la encargada de estimular el crecimiento de los folículos en el ovario. En su interior, se desarrollaron los óvulos que posteriormente saldrán del folículo para deslizarse a través de los cuernos uterinos. En tratamientos de reproducción asistida, esta hormona juega un papel vital. Al suministrarse a hembras en dosis controladas de la FSH, se estimula la producción de folículos y, por ende, un mayor número de óvulos los cuales podrán ser posteriormente fecundados. Al disponer de un mayor número de ovocitos maduros, las posibilidades de gestación aumentan espontáneamente. (Hernandez, 2016 pág. 17)

La hormona folículo estimulante es una hormona gonadotropina producida por la excreción de GnRH por la adenohipófisis, encargada de producir la maduración y crecimiento de los folículos. Esta hormona tiene importantes funciones:

*La hormona folículo estimulante se sintetiza en las células Basófilas de la adenohipófisis, estimula el crecimiento y maduración del folículo durante el estro o procesos de superovulación, estimula la mitosis de la granulosa y transformación de células estromales en tecales. También evita la atresia del folículo sin antro, siendo la hormona anti atrésica por excelencia. Esta hormona también es indispensable para la formación del antro folicular, sinérgicamente con los estrógenos origina la formación de receptores FSH-LH en las células de la granulosa y regula la actividad endocrina del folículo. La hormona folículo estimulante también se puede utilizar en superovulación en procesos de transferencia de embriones, inducción del celo en anestro verdadero, la respuesta al tratamiento produce un cuerpo lúteo defectuoso, de vida corta. Los productos comerciales que pueden utilizarse son el FSHp y el fluset. La FSH induce en el folículo la aparición de receptores de LH y mantiene la secreción de estrógenos del ovario.* (Hernandez, 2016 pág. 17)

Al inicio del ciclo estral, la hormona folículo estimulante empieza a secretarse desde el cerebro y actúa sobre los ovarios. En respuesta a este aumento de FSH, los folículos primordiales que contienen folículos inmaduros empiezan a crecer y a migrar hacia la superficie del ovario. Esta cohorte folicular en desarrollo inicia la síntesis de otra hormona, el estradiol, la cual tiene la función e la regulación inversa, esta hormona actúa sobre la hipófisis y bloquea la producción de FSH. (Hernandez, 2016 pág. 17)

### 1.7.3.3 *Hormona luteinizante (LH)*

La hormona luteinizante es la hormona gonadotropina encargada de producir la ovulación, haciendo que el ovocito ya maduro salga del folículo y se libere a los cuernos uterinos. Cuando la hembra se somete a un tratamiento de reproducción asistida, esta hormona se utilizará para poder predecir el momento de la ovulación y así poder proceder a la inseminación o a la extracción del óvulo, dependiendo de si es una inseminación artificial o una transferencia de embriones. El aumento de la LH también propulsa la secreción de otras hormonas como la progesterona, con la que el endometrio se prepara para una futura implantación del embrión. Por otro lado, si no se produce la fecundación, el descenso de la hormona luteinizante provoca la desaparición del cuerpo lúteo.

La hormona luteinizante es considerada como la hormona de la ovulación, ya que interviene sinérgicamente en los folículos ya reclutados y seleccionados. Esta hormona tiene diversas funciones importantes, entre estas son:

*La hormona luteinizante es la principal sustancia luteotrópica en animales domésticos, estimula la producción de progesterona por parte de las células de la granulosa del cuerpo lúteo. Los niveles tónicos o basales de LH actúan con la FSH para inducir la secreción de estrógenos por el folículo preovulatorio. Induce la ovulación y estimula la producción de andrógenos por parte de las células intersticiales o de Leydig del testículo. Los productos comerciales que podremos utilizar son el lutropin y biotay. La LH al igual que la FSH es producida por los gonadotropos de la adenohipófisis, es una glucoproteína compuesta de una subunidad alfa y una beta con un peso molecular de 30.000 Dalton y una actividad biológica media de 30 minutos. (Hernandez, 2016 pág. 18)*

La LH no es secretada de forma continua sino periódica, su concentración plasmática se eleva durante un corto periodo (pulso) para después descender progresivamente hasta el nivel basal donde permanece hasta el pico siguiente. La frecuencia de los pulsos varía según la estimulación de las células hipofisarias por la GnRH, cada pulso de LH corresponde a un pulso de GnRH. Durante la fase preovulatoria, el aumento de la concentración de estrógenos secretados por los folículos ejerce un control positivo sobre el eje hipotálamo-hipofisario. Esta estimulación aumenta la frecuencia de los pulsos de LH provocando de esta manera un incremento importante de su concentración plasmática llamado pico preovulatorio. (Hernandez, 2016 pág. 18)



Los niveles tónicos o basales de LH actúan juntamente con FSH y participan en la maduración final del folículo dominante para inducir la secreción de estrógenos. La oleada preovulatoria de LH causa la ruptura de la pared folicular y la ovulación. Después de la ovulación la LH estimula el desarrollo del cuerpo lúteo y la síntesis de progesterona. (Hernandez, 2016 pág. 18)

#### 1.7.3.4 *Prolactina*

La prolactina es una hormona producida en la adenohipófisis, la cual no tiene un papel común en los animales. El endometrio y la placenta secretan prolactina con estructuras similares. Es una proteína que no posee carbohidratos y es de cadena simple. No tiene subunidades. Interviene en el crecimiento de la glándula mamaria, síntesis de leche y mantenimiento de la secreción de leche o galactopoyesis. Tiene similitud estructural con la hormona de crecimiento y estimula la formación de receptores de membrana para la FSH-LH, para el crecimiento del folículo y la síntesis del estradiol. La prolactina regula estrechamente la producción de factores de crecimiento en la glándula mamaria como EGF, IGF, IGF-1, BPs. (Hernandez, 2016 pág. 18)

La hormona prolactina es conocida como la hormona de la producción láctea, la cual se relaciona con el crecimiento y mantenimiento de la glándula mamaria de las hembras mamíferas, esta hormona tiene diversas funciones dentro de la reproducción, las cuales son:

*Tiene funciones importantes relacionadas con el metabolismo, promueve el crecimiento fetal y la maduración del pulmón facilitando la supervivencia de este en un medio electrolito. Posee actividad luteotrópica por lo que en casos de hembras de alta producción puede ser predisponente a la presentación de quistes ováricos. Mantiene la estructura funcional del cuerpo lúteo e inicio de la secreción de progesterona. Los antiproactínicos como la bromocriptina bajan los niveles y reinician los ciclos.*  
(Hernandez, 2016 pág. 18)

La prolactina es un polipéptido secretado por las células acidofílicas de la adenohipófisis, estimula la producción de leche en las glándulas mamarias y la síntesis de progesterona en el cuerpo lúteo. Además, forma parte del complejo lactogénico hipofisario junto a la ACTH y STH, induce el desarrollo del sistema de conductos y el crecimiento del lóbulo alveolar, favorece el pasaje de inmunoglobulinas hacia el calostro e inicia y mantiene la secreción de leche. (Hernandez, 2016 pág. 19)

#### 1.7.3.5 *Trofoblastina*

La Trofoblastina es secretada por el trofoblasto embrionario entre los 12 y 22 días post concepción. En este periodo se induce la secreción del interferón tau, por parte de las células mononucleares del trofotodermo al interior del útero entre los días 10 a 12, con una producción máxima entre los días 14 y 16. En los días de mayor producción de interferón tau el embrión se encuentra en la fase de pre contacto, caracterizada por la diferenciación de las células del trofotodermo en columnares y sincitiales, en esta etapa no hay contacto entre el embrión y la madre en espera de que el interferón tau realice su función anti luteolítica. (Hernandez, 2016 pág. 18)

Este interferón tau se denomina igualmente como proteína trofoblástica tipo 1. La producción de interferón tau por parte del trofoblasto sería el factor inhibidor local de la secreción de prostaglandina F2 alfa asegurando por lo tanto el mantenimiento del cuerpo lúteo y la producción de progesterona estimulada por la LH e indispensable para el mantenimiento de la gestación. Es el factor embrionario primario que comunica a la madre de la presencia del concepto. Su efecto puede prolongarse por un periodo mayor al de su secreción, por lo que puede hacerse refractario el cuerpo lúteo, para la aplicación de prostaglandina F2 alfa. La trofoblastina se difunde en el torrente sanguíneo como la prostaglandina F2 alfa. (Hernandez, 2016 pág. 18)

#### 1.7.3.6 *Oxitocina*

La oxitocina, es una hormona que se sintetiza en el hipotálamo y estimula el músculo liso del miometrio uterino donde aumenta la intensidad, duración y frecuencias de las contracciones uterinas al momento de un parto eutócico espontáneo. Debido a esto, la oxitocina dentro de la reproducción animal tiene diversas funciones:

*La oxitocina es aquella hormona reproductiva que interviene en determinados procesos fisiológicos, activando comportamientos a nivel mecánico en órganos específicos como el útero y las glándulas mamarias, pero también influye en el comportamiento por su acción en determinadas áreas del cerebro. Esta hormona se libera por el torrente sanguíneo desde la hipófisis posterior, la oxitocina recorre grandes distancias hasta encontrarse con su receptor específico en la membrana de las células mamarias o del útero. Al final de la gestación aumentan los receptores de oxitocina en estos órganos. Esta hormona también activa estos órganos provocando en ellos una reacción, una actividad física o fisiológica determinada.* (López, 2017 pág. 2)

*En el caso del útero la oxitocina estimula y mantiene la contracción del músculo liso del útero durante el parto y el alumbramiento, es decir, es la responsable de la existencia de las contracciones. El alumbramiento de la placenta exige unos niveles altos de esta hormona que la expulsión del feto, por eso el pico máximo de oxitocina en la vida de una hembra mamífera es justo luego del nacimiento del concepto. En el caso de la glándula mamaria provoca el reflejo de eyección de la leche favoreciendo la lactancia. (López, 2017 pág. 2)*

La oxitocina es un nona péptida con una masa molecular de 1007 Dalton. Una UI de oxitocina equivale a dos miligramos de péptido puro. La estructura de la oxitocina es muy similar a la de la vasopresina, habiendo sido aislada por Vincent du Vigneaud en 1953, trabajo por el cual recibieron el premio nobel de química en 1955. La oxitocina y la vasopresina son las únicas hormonas conocidas liberadas por la glándula pituitaria posterior que actúan a distancia. Sin embargo, las neuronas oxitócicas fabrican otros péptidos, incluyendo a la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y dinorfina, que actúan localmente. (Hernandez, 2016 pág. 19)

La oxitocina, además de intervenir en la labor del parto a través de las contracciones uterinas mediante reflejo hormonal y secreción controlada, tiene otras funciones de importancia:

*La oxitocina se sintetiza en el núcleo supra óptico y paraventricular del hipotálamo y se almacena en el lóbulo posterior de la hipófisis. También se produce oxitocina en el cuerpo lúteo de la vaca, oveja, cabra y humano. Estimula también las contracciones del miometrio durante el parto, estimula la contracción del oviducto facilitando el transporte gamético dentro del mismo. La oxitocina también estimula las células mioepiteliales del alveolo mamario facilitando la eyección de la leche, los estrógenos sinergiza la acción de la oxitocina. (Hernandez, 2016 pág. 19)*

La oxitocina exógena ejerce una acción luteolítica en la vaca y la cabra. La oxitocina es indispensable en la síntesis de la prostaglandina F2 alfa al actuar sobre los receptores oxitócicos del miometrio que producen enzimas que transforman el ácido araquidónico en prostaglandina F2 alfa la cual inicia la luteólisis. Las características más importantes de la oxitocina es que estimula la eyección de la leche administrada antes del ordeño, induce el parto, estimula la expulsión de la placenta y estimula la expulsión del contenido uterino. Si se utiliza mal la oxitocina puede provocar tetanización uterina. (Hernandez, 2016 pág. 19)

#### 1.7.3.7 *Relaxina*

La relaxina es una hormona producida por el cuerpo lúteo del ovario durante la gestación. En algunas especies también por la placenta y el útero. Esta hormona actúa en la dilatación del cérvix y la vagina antes del parto, la inhibición de las contracciones miométriales y mejora de la motilidad espermática. Es producida en humanos, yeguas, gatas, perras, cerdas, conejas y primates. Es secretada por el cuerpo lúteo durante la preñez, la glándula mamaria, la placenta, corion y decidua. En el macho en la próstata y el semen. La relaxina está formada por cadenas polipéptidicas de 24 y 29 aminoácidos enlazadas por puentes de disulfuro relacionada con la insulina.

La relaxina, es conocida antiguamente como la hormona del parto, por ser secretada por la placenta a finales de la gestación y preparar al cuello uterino para la labor del parto. Sin embargo, en investigaciones realizadas se puede determinar que la relaxina actúa de la siguiente manera:

*Su acción principal es la dilatación del cérvix y la vagina antes del parto, ensanchando el hueso púbico y facilitando el parto, suaviza el cérvix (maduración cervical) y relaja la musculatura uterina. Durante largo tiempo la relaxina fue considerada como hormona del embarazo. La relaxina afecta el metabolismo del colágeno, inhibiendo su síntesis y aumentando su degradación mediante el incremento de las metaloproteínas matrices. Mejora la angiogénesis y es un potente vasodilatador renal. Inhibe las contracciones uterinas y provoca un incremento en el crecimiento de la glándula mamaria si se la aplica con estradiol. (Hernandez, 2016 pág. 20)*

#### 1.7.3.8 *Inhibina*

La inhibina es una hormona responsable de la inhibición hipofisaria de la hormona folículo estimulante. En las hembras, las células de la granulosa del ovario son la mayor fuente de esta hormona. Tejidos extra gonadales como las glándulas hipofisarias y adrenal tienen la capacidad de producir inhibina; luego que se produce la ovulación, esta hormona es liberada por las células luteales. (Hernandez, 2016 pág. 20)

La inhibina es una hormona que se encarga de la respuesta de la hormona folículo estimulante, su secreción y metabolismo. Dicho esto, esta hormona tiene diversas funciones importantes:

*Las inhibinas es una proteína aislada de extractos testiculares y del líquido folicular. Es producida por las células de Sertoli en el macho y las células de la granulosa en la hembra. Inhibe la liberación de FSH por la hipófisis sin alterar la liberación de LH. En parte se le atribuye la liberación diferencial de LH y FSH por la hipófisis. Frena el desarrollo de los folículos secundarios que crecen con los folículos dominantes.*  
(Hernandez, 2016 pág. 20)

Las inhibinas, junto con las activinas, son glucoproteínas pertenecientes al grupo de los factores de crecimiento transformadores tipo beta. Las inhibinas están compuestas por dos subunidades alfa y beta unidas por disulfuros. Existe un solo tipo de subunidad alfa y dos subunidades beta. Según el tipo de subunidades que se unen entre sí, se distinguen dos tipos de inhibina:

*La inhibina A se forma por la unión de la subunidad alfa con la subunidad beta A y la inhibina beta por la unión de la subunidad alfa con la subunidad beta B. la inhibina A es producida durante la gestación por el cuerpo lúteo y a partir de la octava semana por el trofoblasto y en menor cantidad por las membranas fetales. La inhibina beta es producida en el segundo semestre en escasas cantidades en las membranas y tejidos fetales, pero actúa localmente, sin pasar a la circulación materna, por lo que no es útil en el diagnóstico prenatal.* (Hernandez, 2016 pág. 20)

Desempeñan un papel importante en la regulación hormonal de la foliculogénesis durante el ciclo estral. Las inhibinas actúan como señales químicas a la hipófisis respecto al número de folículos que crecen en el ovario. Reducen la secreción de FSH sin alterar la liberación de LH, pueden ser responsables de la liberación diferencial de LH y FSH hipofisario. (Hernandez, 2016 pág. 20)

#### 1.7.3.9 *Activinas*

Las activinas son hormonas producidas por las gónadas, glándula pituitaria, placenta y otros órganos. En el folículo ovárico, la activina incrementa la unión de FSH y la aromatización inducida por la FSH. Participa en la síntesis de andrógenos activando la acción de la LH en el ovario y testículos. En los machos, la activina realiza la espermatogénesis. Son proteínas encontradas en el líquido folicular que estimula la liberación de FSH, son hormonas heterodiméricas compuestas de una subunidad alfa y una o dos subunidades beta. Son potentes dímeros liberadores de FSH. (Hernandez, 2016 pág. 20)

#### 1.7.3.10 *Lactógeno placentario*

El lactógeno placentario es una hormona proteica similar a la prolactina, producida en el sincitiotrofoblasto, la primera semana de la gestación, alcanzando su concentración máxima en el último tercio de la gestación. Mantiene el suministro constante de glucosa estimulando la lipólisis materna por manipulación de las concentraciones y la sensibilidad materna a la insulina. También aumenta el flujo de aminoácidos hacia el feto. (Hernandez, 2016 pág. 20)

Como su nombre lo indica el lactógeno placentario es un factor hormonal producido en la placenta de la hembra, en el cual afecta su metabolismo para provocar la manutención del feto. Este lactógeno placentario tiene diversas funciones:

*Es una hormona placentaria que interviene con la placenta durante el desarrollo de la gestación, lo cual ayuda a la nutrición y crecimiento del feto. Esta hormona descompone las grasas de la madre para brindarle energía al feto en crecimiento, y puede llevar a que se presente resistencia a la insulina e intolerancia a los carbohidratos en las madres. Esta hormona induce la lipólisis con la liberación de ácidos grasos. Mediante este mecanismo se sustituyen los ácidos grasos en lugar de la glucosa, como combustible para la madre, mientras el feto puede captar con libertad la glucosa. Las cetonas producto del metabolismo de los ácidos grasos pueden pasar la barrera placentaria y pueden ser usados por el feto. Estos ajustes periten garantizar la nutrición fetal, incluso en presencia de una mala nutrición materna. (Hernandez, 2016 pág. 20)*

El Lactógeno placentario es secretado a nivel de los cotiledones por las células gigantes situadas en el límite entre el cotiledón fetal y el materno, cuya característica es la de ser binucleadas y en algunos casos trinucleadas. Se produce en la vaca, oveja, cabra y mujer, posee actividad lactógena-mamógena. Puesto que la prolactinemia de los animales tratados es casi nula y la concentración sérica no se modifica con la bromocriptina, ésta aparece como la hormona esencial de la mamogénesis. La lactancia inducida en primíparas, donde hay ausencia de Lactógeno placentario, la producción es menor en un 40% a la lactancia natural siguiente a la inducida. (Hernandez, 2016 pág. 20)

El desarrollo de la glándula mamaria en primíparas aumenta esencialmente en los últimos tercios de la gestación y continúa hasta la tercera o quinta gestación. Es indispensable un tratamiento a base de estrógenos y progesterona para producir el desarrollo canalicular del tejido mamario. El desarrollo de los alveolos y lóbulos mamarios exigen la presencia de Lactógeno placentario. El Lactógeno placentario juega un papel importante en el desarrollo potencial de la producción de leche en rumiantes. Produce crecimiento de los cartílagos en el feto y favorece la secreción de insulina y juega un papel indirecto en el crecimiento fetal (Hernandez, 2016 pág. 20)

#### **1.7.4**                    *Ácidos grasos*

los ácidos grasos son sustancias lipídicas derivadas del ácido araquidónico, con actividad similar a las hormonas. Están representadas por las prostaglandinas, de uno u otro tipo, producidas en casi todos los tejidos del cuerpo y no se localizan en un tejido en particular. La mayoría actúan en el sitio de producción, por medio de una interacción célula a célula, por lo que no satisfacen con exactitud la definición clásica de la hormona. Las prostaglandinas de interés en reproducción son la prostaglandina F2alfa y la prostaglandina E2 alfa. Pueden producir la regresión del cuerpo lúteo, y la contracción del miometrio, por lo que se emplea en la sincronización del celo e inducción del parto. (Hernandez, 2016 pág. 21)

#### 1.7.4.1 *Prostaglandina*

La prostaglandina F2 alfa es una hormona de naturaleza lipídica la cual se le atribuye una gran participación en la fisiología de la reproducción debido a su alta concentración en el semen y absorción por la vagina, se sugiere que estas sustancias se depositen en el coito y esto, quizás facilite la concepción por su acción en el cuello uterino, cuerpo del útero, cuernos uterinos y el transporte de semen. (Hernandez, 2016 pág. 21)

Esta hormona en la reproducción animal interviene en la luteólisis de los folículos actuando luego de la etapa del estro. Esta hormona tiene diversas acciones dentro de las cuales tenemos:

*La prostaglandina F2alfa se utiliza para la sincronización de celos, es importante comprobar la presencia de un cuerpo lúteo o niveles de progesterona en sangre o leche. Independientemente de la dosis, el pico preovulatorio de LH se produce entre las 60 y 120 horas después de su administración. De lo anterior se deduce que una inseminación a tiempo fija no puede lograr resultados óptimos de fecundación. También se utiliza para la evacuación del contenido uterino, lo cual se puede lograr sin comprobar la presencia de un cuerpo lúteo. A la vez también se puede utilizar en momificación fetal con una expulsión entre el segundo y octavo día después del tratamiento, se utiliza para piometras, maceración fetal, endometritis de segundo y tercer grado, puede esto asociarse o no con la aplicación de antibióticos. Se puede utilizar también para la inducción del parto al realizar esta a los tres días antes de la fecha esperada, esto se presenta a las 36 a 50 horas. La alta presentación de retención de placenta y la variación en la iniciación del parto no justifica una aplicación rutinaria sistemática de este procedimiento. También se utiliza para la inducción del aborto. La interrupción de la preñez constituye un método bastante seguro si bien solamente antes de los 90 días de gestación.* (Hernandez, 2016 pág. 21)

La prostaglandina F2alfa es producida por las glándulas uterinas y llega al ovario por acción de contracorriente, a través de la arteria ovárica, evitándose su degradación a nivel pulmonar. La comprobación de la eficiencia luteolítica de la prostaglandina F2alfa se logra determinado el descenso de la progesterona plasmática o láctea, al administrar la sustancia activa durante la fase lútea y la liberación de LH como respuesta fisiológica. Esta hormona también interviene en la ovulación. Posee un efecto luteolítico sobre el ovario, la regresión del cuerpo lúteo se presenta doce a veinte y cuatro horas post aplicación. (Hernandez, 2016 pág. 21)



El celo se presenta el día dos o tres dependiendo del desarrollo folicular. La introducción de sustancias irritantes en el útero estimula la producción de prostaglandina F2alfa y la luteólisis posterior. La integridad del miometrio es indispensable para lograr una luteólisis normal, por lo que los procesos infecciosos dentro del útero inhiben la producción de prostaglandina F2alfa. El 10% de las hembras son refractarias a la aplicación de prostaglandina F2alfa. La prostaglandina es el agente luteotrófico natural que finaliza la fase lútea del ciclo estral y permite el inicio de un nuevo ciclo estral. Se puede considerar como hormona que regula varios fenómenos fisiológicos y farmacológicos, como la contracción del músculo liso en los aparatos gastrointestinal y reproductivo, la erección, la eyaculación, transporte de espermatozoides, la ovulación, formación del cuerpo lúteo, el parto y la eyección de la leche. (Hernandez, 2016 pág. 21)

### **1.7.5 Factores de crecimiento**

Los factores de crecimiento son polipéptidos producidos por diversos tipos de células, no se almacenan intracelularmente y su liberación depende de la “síntesis de Novo”. Por mucho tiempo se desconoció el papel desempeñado por los factores de crecimiento en los procesos reproductivos e inicialmente todas sus acciones fueron atribuidas a las gonadotropinas. Las técnicas de biología reproductiva, técnicas de separación y cultivo celular, cuantificación hormonal, microscopía electrónica y biología molecular, entre otras, han permitido conocer las complicadas relaciones autocrinas, paracrinas y endocrinas a nivel del ovario, oviductos y endometrio. (Hernandez, 2016 pág. 23)

A medida que se avanzó en su identificación, estructura química, actividad biológica y mecanismo de acción, se estableció que cumplen una función tan importante como las hormonas reproductivas:

*Su efecto biológico es ejercido por la interacción de los receptores de membrana, generalmente glicoproteínas, las cuales se comunican por cambios conformacionales con el sistema de segundo mensajero. El desarrollo folicular, el desarrollo embrionario temprano y la implantación del embrión son procesos complejos regulados por múltiples mecanismos celulares, hormonales y moleculares, que permiten que después de la fecundación, el concepto pueda continuar su desarrollo, superar la gestación y aumentar las posibilidades de supervivencia, una vez se forma la placenta definitiva. (Hernandez, 2016 pág. 23)*

La respuesta a los factores de crecimiento es la estimulación rápida al transporte de aminoácidos, utilización y consumo de glucosa, ácido ribonucleico (ARN) y síntesis de proteínas. Algunos inducen síntesis de ADN y replicación celular. Existen evidencias de que los factores de crecimiento se expresan antes de la implantación. El efecto estimulante de los factores de crecimiento sobre el desarrollo embrionario fue reconocido cuando fueron adicionados in vitro, lo que sugiere la existencia de un mecanismo autocrino para estas moléculas. (Hernandez, 2016 pág. 23)

Los factores de crecimiento se originan intrafolicularmente o provienen de la circulación. Su expresión en las células foliculares varía entre cada especie y son específicas para cada una. Cada receptor media la acción de más de un factor de crecimiento. Por ejemplo, el factor de crecimiento insulínico activa la acción de dos ligamentos. El factor de crecimiento epidérmico activa cuatro ligamentos y el receptor de crecimiento fibroblástico a nueve ligamentos. Es de interés considerar que la comunicación intercelular es mediada por las uniones GAP que permiten el paso de iones y pequeñas moléculas de célula a célula, además, facilitan el transporte de señales de transducción y nutrientes a tejidos pobremente vascularizados como la zona cortical de células germinales. (Hernandez, 2016 pág. 23)

Los estados tempranos de pre-implantación embrionaria in vivo pueden ser regulados por los factores de crecimiento, tanto de origen materno como embrionario. Estudios in vitro demuestran que los factores de crecimiento modulan la supervivencia, proliferación y diferenciación, por lo que tienen gran importancia en los procesos de fertilización in vitro. En el bovino el producto del genoma materno solo fue detectado a partir del estado de ocho células y los transcriptores de EGF y NGF no fueron detectados en ningún estado de desarrollo.

Los factores de crecimiento tienen una gran importancia dentro de la reproducción animal, uno de ellos es actuar en el desarrollo embrionario. Estas hormonas cumplen diversas funciones a nivel celular, entre estas tenemos:

*Los factores de crecimiento son un conjunto de sustancias, la mayoría de naturaleza proteica que junto con las hormonas y los neurotransmisores desempeñan una importante función en la comunicación intercelular. La función principal de los factores de crecimiento es la del control externo del ciclo celular, mediante el abandono de la quiescencia celular (G0) y la entrada de la célula en la fase G1. El aumento del tamaño celular es estimulado al incrementarse la síntesis proteica. (Hernandez, 2016 pág. 23)*

*La función de los factores de crecimiento no sólo es la de estimular la proliferación celular mediante la regulación del ciclo celular iniciando la mitosis, sino también el mantener la supervivencia celular, estimular la migración celular, la ionización celular e incluso la apoptosis. Los factores de crecimiento desempeñan su función a muy baja concentración en los líquidos corporales, del orden de los picogramos (Hernandez, 2016 pág. 23).*

Actúan uniéndose a receptores celulares situados en la membrana celular que transmiten la señal del exterior al interior de la célula, mediante el acoplamiento de diferentes proteínquinasas que se fosforilan y que activan una cascada de señales que acaba con la activación de uno o varios genes (transducción de señales). La función de los factores de crecimiento está regulada por diferentes mecanismos que controlan la activación genética como la transcripción y translación del gen del factor de crecimiento, la modulación de emisión de señal por el receptor, el control de la respuesta celular por moléculas con acción opuesta a la respuesta inicial y el control extracelular por disponibilidad del factor de crecimiento que es atrapado en la matriz extracelular.

Mediante estudios con cultivos celulares se descubrió que los factores de crecimiento son transportados por el suero. Son producidos por gran número de células y los requerimientos son muy variables entre diferentes células. Para que las células proliferen en un cultivo es la existencia de suero que aporte los factores de crecimiento y las moléculas adhesivas como la fibronectina, citronectina y nutritivas como lipoproteínas, transferrina, así como nutrientes como aminoácidos, iones y moléculas energéticas.

Todo lo anterior demuestra la influencia de los factores de crecimiento en la reproducción y su importancia en los procesos de desarrollo folicular, tasagos de clivaje y desarrollo embrionario, así como la importancia de su aplicación en la fertilización in vitro, dado los resultados positivos en los procesos de reproducción logrados hasta ahora, sin embargo, se necesita investigar más en estos aspectos. (Hernandez, 2016 pág. 23)

#### 1.7.5.1 *Factores de crecimiento epidérmico (EGF)*

Estimulan la proliferación de células germinales, pero inhibe la esteroideogénesis y produce inhibina, lo que sugiere que in vivo aumentan el crecimiento, pero retarda la maduración terminal de los folículos. Otros estudios indican que los factores de crecimiento epidérmico influyen en la atresia folicular. La suplementación de medios de cultivo in vitro con factores de crecimiento epidérmico solo o en combinación con el factor de crecimiento insulínico mejoraron la expansión de las células del cúmulo, la maduración nuclear y la tasa de fecundación de oocitos bovinos. La adición de factores de crecimiento epidérmico en medios químicamente definidos induce una tasa de división y desarrollo hasta blastocito, similar a la obtenida con suero fetal bovino al 10% (PBS), siendo una alternativa en la maduración de embriones bovinos in vitro. (Hernandez, 2016 pág. 25)

#### 1.7.5.2 *Factores de crecimiento insulínico (IGF 1-2)*

Es un polipéptido sintetizado en órganos reproductivos como el hipotálamo, hipófisis, ovario, oviducto, útero, placenta, corazón, pulmón, riñón, hígado, páncreas, bazo, intestinos, médula ósea. Sus órganos blancos son junto con la hormona del crecimiento los músculos, cartílagos, huesos, hígado, riñones, nervios, pulmones, piel y ovarios. Los factores de crecimiento insulínico intervienen en diferentes procesos reproductivos:

*Estos factores de crecimiento insulínico son producidos en las células de la teca, intervienen en las funciones de crecimiento, desarrollo y maduración folicular, así como en la esteroideogénesis ovárica e inducción del cuerpo lúteo, participando además en la modulación de la función de la pituitaria y el hipotálamo. A la vez estimulan la proliferación y diferenciación de las células germinales dependiendo del grado de desarrollo folicular.* (Hernandez, 2016 pág. 25)

La selección del folículo dominante depende de la FSH-LH, actuando sinérgicamente incrementando la producción de AMPc y la actividad enzimática para esteroides, inhibiendo a su vez el proceso de apoptosis. Hay evidencias de que los niveles tanto de insulina como del IGF en el ovario son diferentes entre el Bos Indicus y el Bos Taurus. En vacas Brahman se encontraron mayores concentraciones de factor de crecimiento insulínico y menores de FSH que las Angus. Estas diferencias explicarían la mayor sensibilidad del Bos Indicus a la dosis de FSH utilizadas en la actividad de programas de superovulación. (Hernandez, 2016 pág. 25)

### 1.7.5.3 *Factor de crecimiento fibroblástico (FGF)*

Los miembros de esta familia de FGF intervienen en la implantación y el desarrollo embrionario temprano. El FGFR-2 es necesario para que se produzca la fusión entre el corion y la alantoides, proceso indispensable para la nutrición embrionaria. Tanto FGF-2, FGF-4 Y FGF-8, son necesarios para la formación de los miembros en el embrión. El FGF-7 producido en las células estromales, actúa por vía paracrina sobre epitelios tales como la epidermis, alvéolos mamarios y recubrimiento del tracto gastrointestinal. (Hernandez, 2016 pág. 26)

### 1.7.5.4 *Factor de crecimiento transformante beta*

Dentro de esta familia se incluye la inhibina, la activina y la sustancia inhibidora de Müller u hormona antimulleriana (HAM). Durante la implantación y la gestación induce la síntesis de inhibidores de la metaloproteasa, cuyo papel principal es la de impedir la invasión excesiva por parte del trofoblasto. Las inhibinas aisladas del líquido folicular poseen capacidad reguladora en la producción de esteroides gonadales y de hormonas placentarias. Las activinas de composición similar a las inhibinas, estimulan la síntesis de FSH, actúan como mediadores simpáticos, modulan las funciones gonadales, intervienen en el metabolismo de la glucosa, regulan la proliferación de diversas poblaciones celulares induciendo la formación del mesodermo. El MIS o HAM induce la regresión de los conductos de Müller en el embrión masculino. (Hernandez, 2016 pág. 25)

La secreción de MIS o HAM se restringe a las células de Sertoli fetales y adultas y a la granulosa del ovario post natal. La síntesis de MIS comienza en el momento en que se inicia la formación de los túbulos seminíferos, siendo máxima su secreción durante el periodo de regresión de los conductos y descienden abruptamente en la pubertad. En la hembra el MIS o HAM se detecta en los folículos pre antrales, especialmente en las células cercanas al ovocito e inhiben el crecimiento inicial de los folículos primordiales. (Hernandez, 2016 pág. 25)

#### 1.7.5.5 *Factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF)*

Es una proteína señalizadora implicada en la vasculogénesis del sistema circulatorio del embrión y del crecimiento de los vasos sanguíneos provenientes de vasos preexistentes. Estudios recientes han demostrado el papel del factor de crecimiento endotelio vascular en el complejo cúmulo-oocito lo que indica su participación en el proceso de angiogénesis. Se ha reconocido que las membranas embrionarias de los ovinos y bovinos en las fases iniciales de implantación poseen grandes zonas avasculares, las cuales podrían estar relacionadas con un ambiente hipóxico, lo que estimularía a su vez la angiogénesis, mediante el aumento de la producción de ARN mensajero para el factor de crecimiento endotelio vascular, traducida en la proliferación e invasión de vasos en el trofoblasto. (Hernandez, 2016 pág. 26)

#### 1.7.6 *Hormonas placentarias*

La placenta es considerada una glándula endocrina incompleta al colaborar la madre con el feto para su funcionalidad, y adquiere el principal papel de control hormonal. De ahí la denominación de unidad Feto placentaria. La placenta, considerada como la unidad funcional de comunicación entre el feto y la madre cumple una función vital:

*Tras la ovulación se forma el cuerpo lúteo, que se encarga de la secreción de estrógenos y progesterona. Una vez implantado el trofoblasto se segrega una luteotrópica, la gonadotropina coriónica, que es la encargada de mantener el cuerpo lúteo hasta que su función la pueda llevar a cabo la placenta. Sin su presencia tendría lugar la regresión uterina por acción de las prostaglandinas. El cuerpo lúteo mantiene los niveles de estrógenos y progesterona elevados que suprimen la producción de la FSH (hormona folículo estimulante), por la hipófisis. La supresión de dicha hormona impide una nueva ovulación. (Yepez, 2018 pág. 18)*

La placenta secreta hormonas con actividad similar a la de las hormonas de la reproducción en los mamíferos: gonadotropina coriónica equina, gonadotropina coriónica humana, Lactógeno placentario, progesterona y estrógenos.

#### 1.7.6.1 *Hormona gonadotropina coriónica humana (HCG)*

La gonadotropina coriónica humana es una hormona de la gestación humana; es secretada por los sinciotrofoblastos de la placenta fetal ya a los siete días después de la ovulación y pasa a la sangre en cantidad suficiente para mantener la función lútea e impedir el siguiente periodo menstrual; la secreción de LH continúa suprimida a causa de las crecientes concentraciones de estrógenos y progesterona. (Velásquez, 2018 pág. 1)

La gonadotropina coriónica humana, es considerada como la hormona de la gestación, y se detecta a edades tempranas del periodo de embarazo. Esta gonadotropina consta de dos subunidades:

*Por un lado, tenemos la subunidad alfa, que se parece en su estructura a la TSH, LH y FSH y es inespecífica, y por otro lado tenemos la Beta, que es base para el diagnóstico del embarazo y es específica. Se produce en el sinciotrofoblastos. Podemos encontrarla en la sangre materna a los nueve días post concepción, aumenta rápidamente alcanzando su nivel máximo en las semanas 8 a 10, para disminuir lentamente a partir de la semana 10 a 12.* (Velásquez, 2018 pág. 1)

La gonadotropina es detectada en la orina por inmune análisis varios días antes de la primera falta del periodo menstrual, lo cual constituye la base de la prueba de embarazo más usada. Luego, la cantidad excretada aumenta rápidamente hasta un máximo de seis semanas después de la ovulación, declina a lo largo del mes siguiente y se estabiliza en un nivel inferior durante el resto del embarazo. (Hernandez, 2016 pág. 26)

Las alteraciones del cuerpo lúteo que se producen al comienzo de la gestación reflejan el intenso estímulo proporcionado por la acción de la gonadotropina coriónica similar a la LH. Durante el embarazo, las concentraciones del Lactógeno placentario aumentan progresivamente; éste también es luteotrófico y puede desempeñar alguna función junto con la gonadotropina coriónica para estimular la producción de esteroides por el cuerpo lúteo. (Hernandez, 2016 pág. 26)

Con la creciente secreción de estrógeno y progesterona por la placenta durante el tercer mes, los ovarios y el cuerpo lúteo ya no son esenciales para mantener la gestación, pero éste último no sufre una modificación pronunciada en este momento. En cambio, se observa una lenta regresión que, histológicamente, no se llega a completar ni aún en el momento del parto. Ante la gran cantidad de gonadotropina coriónica presente durante el embarazo, el resto del ovario permanece inactivo. (Hernandez, 2016 pág. 26)

Las gonadotropinas originales en la hipófisis o la placenta son efectivas sólo si se administran por inyección, usualmente intramuscular. Es difícil medir con exactitud la velocidad de depuración de las gonadotropinas del plasma a causa de su heterogeneidad estructural y de la secreción pulsátil de fondo de las hormonas endógenas. No obstante, los estudios indican que la LH, la FSH y la gonadotropina coriónica desaparecen del plasma con una vida media de 2.2, 2.9 y 5.6 horas, respectivamente. (Velásquez, 2018 pág. 1)

La vida circulatoria prolongada de estas hormonas glucoprotéicas con relación a muchas otras hormonas peptídicas se debe a su resistencia a la degradación metabólica en la mayoría de los lechos tisulares. La depuración de las hormonas glucoprotéicas inyectadas se realiza por filtración glomerular y posterior degradación en los túbulos renales proximales o excreción por la orina (sin modificar). La remoción de los residuos de ácido siálico da como resultado su rápida depuración total por el sistema retículo endotelial hepático. Así, si bien los residuos de ácido siálico no son necesarios para la actividad agonista en los receptores correspondientes, son críticos para la actividad *in vivo* (Velásquez, 2018 pág. 1)

La gonadotropina coriónica humana es una hormona proteica que se excreta por los sinciotrofoblastos de la placenta fetal ya a los siete días después de la ovulación y pasa a la sangre en cantidad suficiente para mantener la función lútea e impedir el siguiente periodo menstrual, esta hormona tiene distintas funciones como:

*Se sintetiza en las células sinciotrofoblásticas de la placenta de los primates se encuentra en la sangre y la orina, extrayéndose de la orina de la mujer gestante, se detecta ocho días después de la concepción, un día después de la implantación, por lo que se emplea en el diagnóstico precoz de la gestación, tiene acción predominantemente en la LH, se la emplea en el tratamiento de quistes ováricos e inducción de la ovulación, la subunidad alfa es idéntica a la FSH, LH, TSH y la subunidad beta es única para la gonadotropina coriónica humana, la gonadotropina coriónica humana desempeña un papel importante en la diferenciación y proliferación celular pudiendo activar la apoptosis y al igual que otras gonadotropinas, se puede obtener por modificaciones genéticas.* (Velásquez, 2018 pág. 1)

Los niveles de gonadotropina coriónica humana se pueden medir en la sangre u orina. Regularmente se emplea en pruebas de preñez, lo que indica la presencia o ausencia de un embrión implantado. La prueba de gonadotropina coriónica humana se utiliza también en el diagnóstico y seguimiento de tumores de las células germinales y enfermedades trofoblásticas gestacionales:



*Los niveles de HCG en el embarazo aumentan considerablemente hasta cerca de la semana 10 a 12, luego tienen a estabilizarse, o incluso a disminuir. Ésta es la razón por la cual los síntomas del embarazo en el primer trimestre son más fuertes e intensos. Usualmente, los niveles de gonadotropinas en el embarazo temprano se duplican cada dos a tres días con un incremento de por lo menos 60% cada dos días. De nuevo, esto depende de cada mujer y si ella tiene uno o más embriones. (Velásquez, 2018 pág. 1)*

La gonadotropina coriónica humana es producida por las células que eventualmente se convierten en placenta. Mucho antes de que se forme por completo, el tejido placentario envía un mensaje al lugar de los folículos ováricos, donde los óvulos fueron liberados. Ésta área es conocida como cuerpo lúteo y juega un rol muy importante en la producción de estrógenos y progesterona, hormonas responsables de construir el revestimiento vascular en las paredes del útero que alimentará y nutrirá el embrión en desarrollo antes de que la placenta se haya formado. Sin esta realimentación las posibilidades de supervivencia del embrión serían mínimas. Se considera que las limitaciones relacionadas con la función del cuerpo lúteo pueden resultar en problemas de fertilidad para algunas mujeres. (Velásquez, 2018 pág. 1)

#### 1.7.6.2 *Gonadotropina sérica de yegua preñada (ECG)*

La gonadotropina sérica de yegua preñada es una hormona proteica producida por células trofoblásticas especializadas, los cálices endometriales de la placenta de origen fetal. En la yegua los cálices endometriales se forman a partir de los 40 días de gestación y se mantienen hasta el día 150, con pico de producción a los 80 días. Se aísla del suero de la yegua gestante y no se encuentra en la orina. Posee gran acción FSH cuando se administra en otras especies. (Hernandez, 2016 pág. 27)

Al igual que la gonadotropina coriónica humana. Esta gonadotropina equina es vital en el desarrollo del feto durante la gestación. Esta hormona se caracteriza por:

*Se emplea en bovinos, caprinos y ovinos como súper ovulatoria dando lugar a ovulaciones múltiples y cuerpos lúteos accesorios que no interfieren con el celo. En la yegua su principal actividad es luteotrópica sobre el cuerpo lúteo del folículo ovulatorio y adicionalmente es responsable de la formación de los cuerpos lúteos desarrollados durante la gestación. Esta hormona estimula los folículos, estos se luteiniza debido al efecto de LH de la ECG, estos cuerpos lúteos accesorios producen progestágenos que mantienen la preñez de la yegua. (Hernandez, 2016 pág. 27)*

## 1.8

### Citología animal

Las células son consideradas como la unidad básica de todo ser vivo, caracterizada por la ejecución de funciones como la nutrición, respiración, reproducción y síntesis de ciertas sustancias para el mantenimiento homeostático del organismo. Dichas células tienen diversas funciones como:

*Por ejemplo, las células epiteliales protegen la superficie externa del cuerpo al formar parte de la piel y también recubren las cavidades y órganos dentro del cuerpo. Las células óseas forman los huesos que dan soporte al cuerpo. Las células del sistema inmune combaten a las bacterias invasoras. Las células sanguíneas y la sangre transportan nutrientes y oxígeno a todo el cuerpo y eliminan el dióxido de carbono en el proceso. Cada uno de estos tipos de células tiene una función vital en el crecimiento, desarrollo y mantenimiento cotidiano del cuerpo.* (Kham Academy, 2017 pág. 1 a 3)

Las células al ser microscópicas tienen mayor relación superficie-volumen, por lo que son más eficientes en la incorporación de alimentos y en la eliminación de desechos y, la célula al ser microscópica no sólo tiene mayor proporción de membrana, sino también menor cantidad de materia viva que mantener menores distancias internas a recorrer por las moléculas (Kham Academy, 2017 pág. 1 a 3).

Las células en los seres vivos poseen características comunes. Por otro lado, todos los aspectos relacionados con el funcionamiento de los seres vivos, por ejemplo, las enfermedades, tienen una base celular. Por eso el estudio de la estructura y funcionamiento de las células es la base para la comprensión de fenómenos biológicos comunes y no comunes en los seres vivos. Un ejemplo interesante es el mecanismo de acción de los antibióticos. Para el tratamiento de enfermedades causadas por microorganismos (por ejemplo, neumonía), se utilizan medicamentos denominados antibióticos, que destruyen a los microorganismos de diversas maneras, por ejemplo, degradando su membrana celular. Pero los antibióticos son muy específicos, o sea que reconocen la membrana del microorganismo y luego la degradan. De otra manera destruirán también nuestras células. (Kham Academy, 2017 pág. 1 a 3)

### 1.8.1 *Partes de una célula eucariota*

Las partes principales de todas las células eucariotas son la membrana celular o plasmática y el compartimiento que ésta encierra, denominado citoplasma, el cual contiene el material hereditario o ADN, las mitocondrias, lisosomas, retículo endoplasmático, aparato de Golgi y vacuolas. Las cuáles serán detalladas a continuación:

#### 1.8.1.1 *Membrana plasmática*

La membrana plasmática es una estructura delicada, formada por dos capas de lípidos y proteínas que controla lo que entra y lo que sale de la célula. De manera similar, el citoplasma de una célula eucariota no solo consiste en citosol (una sustancia gelatinosa compuesta de agua, iones y macromoléculas), sino también de organelos y las proteínas estructurales que conforman el citoesqueleto o “esqueleto de la célula”. (Kham Academy, 2017 pág. 1 a 3)

La membrana celular constituye la parte exterior que rodea el citosol o el citoplasma, se caracteriza por dar protección a las células y entre sus funciones más importantes tenemos:

*Recibir señales provenientes del ambiente o de otras células vecinas. Las células interpretan estas señales de diversas maneras, por ejemplo, como un aviso de que debe cambiar su funcionamiento y ser barrera selectiva de sustancias, permitiendo concentrar aquellas que necesita la célula para su metabolismo y eliminar los desechos de este.*  
(Kham Academy, 2017 pág. 1 a 3)

La membrana plasmática, no solo define los límites de la célula, sino que también le permite interactuar con su ambiente de forma controlada. Las células deben excluir, absorber y excretar varias sustancias, todas en cantidades específicas. También deben ser capaces de comunicarse con otras células, identificándose y compartiendo información entre ellas. Para realizar estas funciones, la membrana plasmática necesita lípidos, los cuales crean una barrera semipermeable entre la célula y su entorno. También necesita proteínas, que participan en el transporte a través de la membrana y en la comunicación celular, y carbohidratos (azúcares y cadenas de azúcar), que se unen a lípidos y proteínas y ayudan a que las células se reconozcan entre ellas. (Kham Academy, 2017 pág. 3)

Las células procariontes y eucariontes tienen una membrana plasmática, una capa doble de lípidos que separa el interior de la célula del ambiente externo. Esta doble capa consta en gran parte de lípidos especializados llamados fosfolípidos.

*Un fosfolípido está compuesto de una cabeza de fosfato hidrofílica, que ama el agua, y dos colas de ácidos grasos hidrofóbicas, que le temen al agua. Los fosfolípidos forman, por sí mismos y de manera espontánea, una estructura de doble capa en la que las colas hidrofóbicas se dirigen hacia el centro y las cabezas hidrofílicas quedan hacia afuera. Esta estructura de doble capa, conocida como bicapa de fosfolípidos, es energéticamente favorable y se encuentra en muchas membranas biológicas. (Kham Academy, 2017 pág. 1 a 3)*

En la membrana celular también pueden encontrarse diferentes tipos de lípidos que afectan su fluidez, como el colesterol. Todos los lípidos que forman parte de la membrana tienen una propiedad importante:

*Son moléculas anfipáticas, esto quiere decir que una parte es hidrofóbica y otra hidrofílica. Cuando estas moléculas se colocan en agua se agregan espontáneamente en una bicapa molecular ordenando sus partes hidrofílicas de manera que estén expuestas al agua, mientras que las partes hidrofóbicas se mantienen en contacto entre ellas y alejadas de aquella (Kham Academy, 2017 pág. 1).*

La bicapa lipídica, debido a su interior hidrofóbico, es altamente impermeable a moléculas polares grandes. (Hidrosolubles). Aclaremos que son moléculas polares grandes ya que las de agua son moléculas polares pequeñas que se difunden sin problemas a través de la membrana.

Las proteínas también son un componente importante en la membrana plasmática. Algunas de ellas la atraviesan completamente y funcionan como canales o receptores de señales, mientras que otras solo están sujetas al borde:

*Los iones y otras moléculas hidrosolubles de mayor tamaño se mueven a través de la membrana gracias a proteínas de transporte. Las proteínas de la membrana plasmática representan, en promedio el 50% de su masa. Por lo que actúan como receptores de señales, enzimas y proteínas de transporte. Éstas últimas son las más diversas y las encargadas de transportar en forma específica moléculas a través de la membrana. Cada una de ellas se especializan en una molécula o un ion específico, o un grupo de moléculas o iones, de ahí su diversidad. (Kham Academy, 2017 pág. 1)*

La membrana plasmática es la frontera entre el interior y el exterior de la célula. Como tal, controla el paso de varias moléculas hacia adentro y hacia afuera, como azúcares, aminoácidos, iones y agua. Qué tan fácilmente puedan atravesar la membrana depende de su tamaño y su polaridad. Algunas moléculas pequeñas, no polares, como el oxígeno, pueden pasar de manera directa a través de la región de fosfolípidos. Las moléculas más grandes y polares (hidrofílicas), como los aminoácidos, deben cruzar la membrana por medio de canales de proteínas, un proceso regulado por la célula. (Kham Academy, 2017 pág. 1)

El área superficial de la membrana plasmática limita el intercambio de materiales entre la célula y su medio ambiente. Algunas células se especializan en el intercambio de nutrientes o desechos y tienen modificaciones para aumentar el área de la membrana plasmática. Por ejemplo, las membranas de algunas células que absorben nutrientes forman pliegues parecidos a dedos llamadas microvellosidades (microvellosidad en singular). Las células con microvellosidades recubren el interior del intestino delgado, el órgano que absorbe los nutrientes de la comida digerida. Las microvellosidades ayudan a las células del intestino a maximizar la absorción de nutrientes de los alimentos al aumentar el área superficial de la membrana plasmática. (Kham Academy, 2017 pág. 3)

La materia viva se encuentra rodeada de materia no viva con la que constantemente intercambia materiales. Ambas se diferencian por los tipos de compuestos químicos que contienen y por sus concentraciones. En todos los sistemas vivos, desde los procariontes a los eucariontes celulares más complejos, la regulación del intercambio de sustancias con el mundo inanimado ocurre a nivel de la célula individual y es realizado por la membrana celular. La membrana celular regula el paso de materiales hacia adentro y hacia afuera, una función que hace posible que la célula mantenga su integridad estructural y funcional. Esta regulación depende de interacciones entre la membrana y los materiales que pasan a través de ella.

El agua y los solutos se encuentran entre las principales sustancias que entran y salen de las células. La dirección en la cual se mueve el agua está determinada por el potencial hídrico; el agua se mueve desde donde el potencial es mayor hacia donde es menor. El movimiento de agua ocurre por flujo global y por difusión. La ósmosis es la difusión del agua a través de una membrana semipermeable. Las moléculas cruzan la membrana celular por difusión simple o son acarreadas por proteínas de transporte embutidas en la membrana. Las proteínas de transporte permiten el pasaje de sustancias a través de la membrana mediante distintos mecanismos. Se pueden distinguir dos tipos principales de proteínas de transporte: las llamadas proteínas transportadoras o “Carrier” y las proteínas formadoras de canales iónicos (Kham Academy, 2017 pág. 3).

Las sustancias también pueden moverse hacia dentro y hacia afuera de una célula por procesos de transporte que involucran vacuolas o vesículas formadas por porciones de la membrana celular. Estos procesos son la endocitosis, la exocitosis y la transcitosis. Existen tres formas de endocitosis: la fagocitosis, en el cual las partículas sólidas son incorporadas a la célula; la pinocitosis, en la cual son incorporados líquidos; y la endocitosis mediada por receptores, en el cual las moléculas o iones que serán transportados al interior de las células están acoplados a receptores específicos de la membrana celular.

En los organismos multicelulares, la comunicación entre las células es esencial para la coordinación de sus diferentes actividades en los distintos tejidos y órganos. Gran parte de esta comunicación es llevada a cabo por agentes químicos o bien pasan a través de la membrana celular o bien interactúan como receptores situados en su superficie. La comunicación puede también ocurrir directamente, a través de los canales de plasmodesmos (en tejidos vegetales) o de uniones Nexus (en tejidos animales).

#### 1.8.1.2 *Citoplasma*

La parte de la célula conocida como citoplasma es ligeramente diferente en eucariontes y procariontes. Las células eucariontes, que poseen núcleo, el citoplasma es todo aquello que se encuentra entre la membrana plasmática y la envoltura nuclear. En los procariontes, que carecen de núcleo, el citoplasma es todo aquello que se encuentra dentro de la membrana plasmática. (Kham Academy, 2017 pág. 3)

Un componente fundamental del citoplasma de eucariontes y procariontes es el viscoso citosol, el cual se encuentra suspendido en el citoplasma. El citosol se caracteriza por:

*Ser una solución a base de agua que contiene iones, moléculas pequeñas y macromoléculas. En los eucariontes, el citoplasma también incluye a los organelos rodeados de membrana que se encuentran suspendidos en el citosol. Aunque el citosol está compuesto en su mayor parte de agua, tiene una consistencia semi sólida y gelatinosa, debido a la cantidad de proteínas suspendidas en él. El citosol contiene un rico caldo de macromoléculas y otras moléculas orgánicas más pequeñas como glucosa y otros azúcares simples, polisacáridos, aminoácidos, ácidos nucleicos y ácidos grasos.* (Kham Academy, 2017 pág. 3)

### 1.8.1.3 Núcleo

El núcleo es una estructura generalmente redondeada, rodeada por una membrana doble y con poros. Se ubica en el interior de la célula eucariota y se encarga de las siguientes funciones:

*Tiene la función de almacenar el material genético (ADN). El ADN eucariota nunca deja el núcleo, sino que se transcribe (copia) en moléculas de ARN que pueden salir de él. En el citosol, algunos ARN se asocian con estructuras llamadas ribosomas y dirigen la síntesis de proteínas. (Otros ARN tienen otras funciones en la célula, ya sea como componentes estructurales del ribosoma o en el control de la actividad génica). La mayoría de las células tienen un solo núcleo, pero algunos tipos celulares son la excepción. El núcleo alberga el material genético de la célula, el ADN, y es también el lugar donde se producen los ribosomas, las máquinas celulares que sintetizan proteínas. Dentro del núcleo, la cromatina (el ADN envuelto en proteínas), es almacenada en una sustancia gelatinosa llamada nucleoplasma. La envoltura nuclear rodea al nucleoplasma y está compuesta de dos capas de membrana; una externa y otra interna. (Kham Academy, 2017 pág. 3)*

Por ejemplo, las células del músculo esquelético que conforman el músculo bíceps o de los cuádriceps, son multinucleadas (tienen varios núcleos). Durante el desarrollo, varias células precursoras se fusionaron entre ellas para formar una sola célula muscular. Cada una contribuyó con un núcleo, por lo que la célula final tiene varios de ellos (Tortora, 2016 pág. 63).

Existe un pequeño espacio entre las dos capas de la envoltura nuclear, el cual está conectado de manera directa con otro orgánulo membranoso, el retículo endoplásmico. Los poros nucleares son pequeños canales que atraviesan la envoltura nuclear y permiten la entrada y salida de sustancias. Cada poro está recubierto por un conjunto de proteínas, llamado complejo de poro nuclear, que controla qué moléculas puede entrar o salir. Si se mira una microscopia del núcleo, se notará qué, según el tipo de tinción que se haya utilizado para visualizar la célula, que hay una mancha oscura dentro de él. Esta región oscura es el nucléolo y es el sitio donde se ensamblan los ribosomas nuevos. (Tortora, 2016 pág. 63)

Algunos cromosomas tienen secciones de ADN que codifican para ARN ribosomal, un tipo estructural de ARN que se combina con proteínas para crear un ribosoma. En el nucléolo, el ARN ribosomal nuevo se une con proteínas para formar las subunidades del ribosoma. Las unidades recién hechas son transportadas a través de los poros nucleares hacia el citoplasma, donde pueden hacer su trabajo. Algunos tipos de células tienen más de un nucléolo dentro del núcleo. Por ejemplo, algunas células de ratón tienen hasta seis nucléolos. Los procariontes, que carecen de núcleo, tampoco tienen nucléolos y sus ribosomas se ensamblan en el citosol. (Tortora, 2016 pág. 63)

El nucleolo es aquella parte del núcleo celular que se caracteriza por realizar el ensamblaje de los ribosomas para la síntesis de proteínas. Este organelo tiene una importancia dentro del diagnóstico de las neoplasias, como son:

*En el cáncer, las células se dividen de manera excesiva y descontrolada, produciendo un tumor. Se ha observado un aumento en el tamaño y la actividad del nucléolo en muchos tumores cancerosos, y los nucléolos grandes en células tumorales se correlacionan con un peor pronóstico (un cáncer más agresivo y difícil de erradicar). El mayor tamaño de los nucléolos de las células cancerosas podría ayudar a mantener su rápida tasa de división. (Tortora, 2016 pág. 63)*

#### 1.8.1.4 *Ribosomas*

Un complejo de macromoléculas que todas las células poseen son los ribosomas, estructuras formadas por ácido ribonucleico y proteínas. El ARN que forma parte de los ribosomas se denomina ribosómico. Los ribosomas son las máquinas moleculares responsables de la síntesis de proteínas. Un ribosoma está conformado por ARN y proteínas; cada ribosoma consiste en dos complejos separados, conocidos como subunidades grandes y pequeñas. La subunidad grande se encuentra encima de la pequeña, con una cadena de ARN mensajero comprimido entre ambas. (Tortora, 2016 pág. 63)



Los ribosomas son estructuras no membranosas que se encuentran libres del citoplasma o unidos al retículo endoplasmático rugoso. También se encuentran en las mitocondrias y en cloroplastos de células vegetales. En estos se ensamblan aminoácidos para formar proteínas. En los eucariontes, los ribosomas obtienen sus órdenes para sintetizar proteínas del núcleo, donde se transcriben segmentos del ARN (genes) para producir ARN mensajero (ARNm). Un ARN mensajero viaja hacia el ribosoma y esta usa la información del tránsito para sintetizar una proteína con una secuencia de aminoácidos específica. A este proceso se le conoce como traducción. Los procariontes carecen de núcleo, por lo que sus ARN mensajeros se transcriben en el citoplasma y pueden ser traducidos de manera inmediata por los ribosomas. (Tortora, 2016 pág. 63)

Los ribosomas eucariontes pueden estar libres, es decir, que flotan en el citoplasma, o adheridos al retículo endoplasmático o a la parte exterior de la envoltura nuclear. El retículo endoplásmico con ribosomas adheridos se conoce como retículo endoplásmico rugoso. Debido a que la síntesis de proteínas es una función esencial de todas las células, los ribosomas se encuentran en prácticamente cualquier tipo de célula de los organismos multicelulares, así como en los procariontes como las bacterias. (Tortora, 2016 pág. 63)

Sin embargo, las células eucariontes que se especializan en la producción de proteínas tienen números particularmente grandes de ribosomas. Por ejemplo, el páncreas es responsable de producir y secretar grandes cantidades de enzimas digestivas, por lo que las células pancreáticas que hacen estas enzimas tienen un número inusualmente elevado de ribosomas. (Kham Academy, 2017 pág. 3)

#### 1.8.1.5 *Retículo endoplasmático*

El retículo endoplásmico, es un organelo citoplasmático que desempeña un papel clave en la modificación de proteínas y la síntesis de lípidos. Consta de una red de túbulos membranosos y sacos aplanados. Los discos y los túbulos del retículo endoplásmico son huecos y el espacio en su interior se llama lumen. Es un sistema extenso de membranas internas que divide el citoplasma en compartimentos y canales. Una parte de este está asociado a ribosomas y se lo denomina retículo endoplasmático rugoso. A la otra parte se lo denomina retículo endoplasmático liso, éste tiene como función la síntesis de lípidos cuando se trata del retículo endoplasmático liso, en cambio, el retículo endoplasmático rugoso se encarga de sintetizar proteínas. Ambos transportan moléculas dentro de la célula. (Tortora, 2016 pág. 63)

El retículo endoplasmático consta de dos subdivisiones importantes que son el retículo endoplasmático liso y el retículo endoplasmático rugoso, los cuales se encargan de sintetizar lípidos y proteínas, respectivamente. Las características de cada uno son:

*El retículo endoplasmático rugoso obtiene su nombre de los ribosomas adheridos a su superficie citoplasmática. A medida que los ribosomas sintetizan proteínas, las cadenas protéicas recién formadas entran al lumen. Algunas de ellas ingresan completamente al retículo endoplasmático y flotan en el interior, mientras que otras se anclan a la membrana. El retículo endoplasmático rugoso también fabrica fosfolípidos para otras membranas celulares, que se transportan cuando se forma la vesícula. Dado que el retículo endoplasmático rugoso ayuda a modificar las proteínas que secretará una célula, las células que secretan grandes cantidades de enzimas u otras proteínas, como las células hepáticas, tienen mucho retículo endoplasmático rugoso. (Tortora, 2016 pág. 63)*

Dentro del retículo endoplasmático, las proteínas se pliegan y sufren modificaciones, tales como la adición de cadenas laterales de carbohidratos. Estas proteínas modificadas se incorporan a las membranas de la célula, ya sea el retículo endoplasmático o de otros organelos, o serán secretadas por la célula. Si las proteínas modificadas no están destinadas a permanecer en el retículo endoplasmático serán empaquetadas en vesículas, o pequeñas esferas membranosas que se usan para transporte, y luego enviadas al aparato de Golgi. (Tortora, 2016 pág. 63).

*El retículo endoplasmático liso es una continuación del retículo endoplasmático rugoso, pero tiene pocos o ningún ribosoma sobre su superficie citoplasmática. Las funciones del retículo endoplasmático liso incluyen la síntesis de carbohidratos, lípidos y hormonas esteroideas, la desintoxicación de medicamentos y venenos y el almacenamiento de iones calcio. (Kham Academy, 2017 pág. 1)*

En las células musculares, un tipo especial de retículo endoplasmático liso llamado retículo sarcoplásmico se encarga de almacenar los iones calcio que se requieren para desechar la contracción coordinada de las fibras musculares. También hay pequeñas secciones de retículo endoplasmático liso dentro del retículo endoplasmático rugoso. Estas zonas sirven como sitios de salida para las vesículas que se desprenden del retículo endoplasmático rugoso, y se llama retículo endoplasmático de transición.

#### 1.8.1.6 Aparato de Golgi

Cuando las vesículas se desprenden del retículo endoplasmático. Antes de llegar a su destino final, es necesario clasificar, empaquetar y etiquetar los lípidos y proteínas en las vesículas de transporte para que lleguen al lugar correcto. Estas actividades suceden en el aparato de Golgi:

*El aparato de Golgi es un organelo formado por discos membranosos aplanados. El lado receptor del aparato de Golgi se llama la cara CIS, y el lado opuesto la cara TRANS. Las vesículas de transporte que provienen del retículo endoplásmico viajan a la cara cis, se fusionan con ella y vacían su contenido en el lumen del aparato de Golgi. El aparato de Golgi corresponde a una serie de sacos aplanados rodeados de una membrana simple, que se dispone como pilas de platos y que están relacionados entre sí a través de vesículas. Este tiene como función la modificación, clasificación y empaquetamiento de las proteínas destinadas a diferentes lugares, al exterior de la célula o a diferentes compartimentos de esta. A medida que las proteínas y lípidos viajan a través del Golgi, pueden sufrir modificaciones adicionales. Se pueden agregar o eliminar cadenas cortas de azúcares o agregar grupos fosfato a manera de etiqueta. (Tortora, 2016 pág. 63)*

Finalmente, las proteínas modificadas se clasifican (de acuerdo con marcadores como secuencias de aminoácidos y etiquetas químicas), y se empaquetan en vesículas que brotan del lado trans del aparato de Golgi. Algunas de estas vesículas entregan su contenido a otras partes de la célula donde este será utilizado, como sería un lisosoma o una vacuola. Otras se fusionan con la membrana plasmática y entregan las proteínas unidas a la membrana que ahí realizan su función o liberan las proteínas de secreción fuera de la célula.

*Las células que secretan proteínas, como las células de las glándulas salivales que secretan enzimas digestivas, o las células del sistema inmunológico que secretan anticuerpos, tienen muchos aparatos de Golgi. En las plantas, el aparato de Golgi además fabrica polisacáridos (carbohidratos de cadena larga), algunos de los cuales se incorporan a la pared celular. (Kham Academy, 2017 pág. 1)*

#### 1.8.1.7 *Lisosomas*

El lisosoma es un organelo que contiene enzimas digestivas y funciona como la instalación de reciclaje de los organelos de una célula animal. Rompe las estructuras viejas e innecesarias para que sus moléculas se puedan reutilizar. Los lisosomas son parte del sistema endomembranoso, y algunas vesículas que abandonan el Golgi están destinadas al lisosoma.

*Los lisosomas tienen la función de degradar orgánulos muertos o macromoléculas y partículas del exterior por endocitosis. Los lisosomas también pueden digerir partículas extrañas que ingresan a la célula desde el exterior. Como ejemplo, consideremos un tipo de glóbulo blanco llamado macrófago, que es parte del sistema inmunológico. (Kham Academy, 2017 pág. 1)*

#### 1.8.1.8 *Mitocondrias*

Las mitocondrias son organelos citoplasmáticos conocidas como centrales energéticas de la célula, ya que rompen las moléculas de combustible y capturan la energía en la respiración celular:

*Las mitocondrias a menudo se les llama centrales energéticas o fábricas de energía de la célula. Su función es producir un suministro constante de trifosfato de adenosina (ATP), la molécula energética principal de la célula. Al proceso de producir ATP a partir de moléculas de combustible como los azúcares se les llama respiración celular y muchos de sus pasos suceden dentro de las mitocondrias. Las mitocondrias están suspendidas en el citosol gelatinoso de la célula. Actúa en la respiración celular que es aquel proceso por el cual se produce la energía para el funcionamiento de la célula a través de la oxidación de alimentos (Kham Academy, 2017 pág. 1)*

Tienen forma ovalada y dos membranas: una externa que rodea todo el organelo y una interna, con muchos pliegues hacia el interior llamados crestas que aumentan la superficie. Las mitocondrias son organelos con doble membrana, la interna muy plegada. Ocupan gran parte del volumen celular interno (aproximadamente el 20%). Contienen ADN y ribosomas. La membrana externa posee proteínas de transporte y en la interna se encuentran proteínas y todas las enzimas involucradas en la respiración celular. (Kham Academy, 2017 pág. 1)

El espacio entre las membranas se conoce como espacio intermembranoso, y el comportamiento encerrado por la membrana interna se llama matriz mitocondrial. La matriz contiene ADN mitocondrial y ribosomas. La estructura de varios compartimentos de la mitocondria podría parecerse muy complicada. Es cierto, pero resulta ser muy útil para la respiración celular, ya que permite separar las reacciones y mantener las concentraciones distintas de las moléculas en diferentes “habitaciones”. (Kham Academy, 2017 pág. 1)

#### 1.8.1.9 *Citoesqueleto*

El citoesqueleto también conocido como esqueleto de la célula, da soporte a la membrana plasmática y forma a la célula, también ayuda a posicionar correctamente los orgánulos, proporciona rieles para el transporte de vesículas y permite que la célula se desplace. En eucariontes hay tres tipos de fibras de proteína en el citoesqueleto: microfilamentos, filamentos intermedios y microtúbulos:

*Los microfilamentos son los más delgados. Tienen un diámetro de alrededor de siete nanómetros y están compuestos de muchos monómeros unidos de una proteína llamada actina, combinados en una estructura que se asemeja a una doble hélice. Debido a que están hechos de monómeros de actina, a los microfilamentos se les conoce también como filamentos de actina.* (Kham Academy, 2017 pág. 2)

Los filamentos de actina tienen direccionalidad, lo que significa que sus extremos tienen diferente estructura. Los filamentos de actina tienen varias funciones importantes en la célula:

*Sirven como rieles para el movimiento de una proteína motora llamada miosina, la cual también forma filamentos. Debido a su relación con la miosina, la actina está implicada en muchas funciones celulares que requieren movimiento. Por ejemplo, en la división celular animal, un anillo de actina y miosina pellizca la célula hasta separarla en dos células hijas. También son muy abundantes en las células musculares, donde forman estructuras de filamentos superpuestos llamados sarcómeros. Cuando los filamentos de actina y miosina de un sarcómero se deslizan coordinadamente entre ellos, los músculos se contraen.* (Kham Academy, 2017 pág. 2)

*Los filamentos de actina también sirven como pistas dentro de la célula para el transporte de cargas, como vesículas llenas de proteínas o incluso orgánulos. Estos cargamentos son transportados por motores individuales de miosina que caminan a lo largo de los haces de filamentos de actina. Los filamentos de actina pueden ensamblarse y desmontarse con rapidez, lo que les permite jugar un papel importante en la motilidad celular, como el desplazamiento de los glóbulos blancos del sistema inmunitario. (Kham Academy, 2017 pág. 2)*

Por último, los filamentos de actina tienen funciones estructurales esenciales en la célula. En la mayoría de las células animales podemos encontrar una red de filamentos de actina en la región más distal del citoplasma celular. Esta red, que está unida a la membrana plasmática mediante proteínas conectoras especiales, le proporciona forma y estructura a la célula. (Kham Academy, 2017 pág. 2)

*Los filamentos intermedios son unos elementos del citoesqueleto hecho de muchas cadenas de proteínas fibrosas entretejidas. Como su nombre sugiere, los filamentos intermedios tienen un diámetro promedio de entre ocho y diez nanómetros, un tamaño intermedio entre el de los microfilamentos y el de los microtúbulos. Los filamentos intermedios son de diferentes variedades, cada una hecha de un tipo distinto de proteína. (Kham Academy, 2017 pág. 2)*

Una proteína que forma filamentos intermedios es la queratina, una proteína fibrosa que se encuentra en el cabello, las uñas y la piel. A diferencia de los filamentos de actina, que pueden crecer y desmontarse con rapidez, los filamentos son más permanentes y juegan un papel estructural esencial en la célula. Están especializados para soportar la tensión y entre sus funciones se encuentran mantener la forma de la célula y anclar el núcleo y otros organelos en su lugar. (Kham Academy, 2017 pág. 2)

*Los microtúbulos son los más grandes de los tres tipos de fibras citoesqueléticas, con un diámetro aproximado de veinte y cinco nanómetros. Un microtúbulo está hecho de proteínas tubulinas organizadas para formar un tubo hueco, similar a un popote. Cada tubulina está compuesta de dos subunidades alfa tubulina y beta tubulina. Los microtúbulos, como los filamentos de actina, son estructuras dinámicas: pueden crecer y desmontarse rápidamente mediante la adición o remoción de las proteínas tubulinas. (Kham Academy, 2017 pág. 2)*

## 1.8.2 *División del ciclo celular*

El ciclo de división celular es el mecanismo a través del cual todos los seres vivos se propagan. Este proceso se caracteriza porque una célula inicial se divide para formar células hijas, una de las características importantes de la división celular es:

*En los organismos unicelulares la división celular implica una verdadera reproducción, ya que por este proceso se producen dos células hijas que maduran y se convierten en dos individuos distintos. En los organismos multicelulares se requieren muchas más secuencias de divisiones celulares para crear un nuevo individuo; la división celular también es necesaria en el cuerpo para reemplazar las células perdidas por desgaste, mal funcionamiento o por muerte celular programada. (Tortora, 2016 pág. 63)*

Es importante señalar que, en las células somáticas, las células producidas son genética, estructural y funcionalmente idénticas tanto a la célula materna como entre sí, a menos que hayan sufrido mutaciones. Las células nuevas heredan un duplicado exacto de la información “hereditaria” (genética) de la célula “materna” (madre). Para que esto se lleve a cabo es necesario que la célula coordine un conjunto complejo de procesos citoplasmáticos y nucleares.

En las células eucariotas, el problema de dividir exactamente el material genético es muy complejo por la serie de procesos que deben ocurrir para lograr este objetivo. La solución a este problema está dada por un conjunto de pasos llamado ciclo celular, el cual a su vez se divide en dos estados: mitosis e interfase. Antes de que una célula pueda comenzar la mitosis y dividirse efectivamente debe duplicar su ADN cromosómico, sintetizar mayor cantidad de histonas y otras proteínas asociadas al ADN de los cromosomas, producir una reserva adecuada de organelos para las dos células hijas y ensamblar las estructuras necesarias para que se lleven a cabo la mitosis y la citocinesis. Estos procesos preparatorios ocurren durante la interfase, que a su vez se divide en tres etapas: G1, S y G2. (Kham Academy, 2017 pág. 1)

### 1.8.2.1 *Etapas de la interfase*

La interfase es una etapa del ciclo celular en la cual una célula típica pasa la mayor parte de su vida. En esta fase, la célula copia su ADN en preparación para la mitosis. La interfase se considera como la vida diaria de la célula o la fase metabólica de ésta, en la cual la célula obtiene nutrientes y los metaboliza, crece, lee su ADN, y realiza otras funciones celulares:

*La fase G1 (inicio de un nuevo ciclo celular), que sigue a la citocinesis y precede a la fase S es un periodo de actividad bioquímica intensa. La célula incrementa el material enzimático, sus organelos se replican, así como otras moléculas y estructuras citoplasmáticas también aumentan en número, en consecuencia, la célula aumenta en tamaño. Algunas estructuras son sintetizadas por la célula; entre estas se encuentran microtúbulos, microfilamentos de actina y los ribosomas, los cuales están compuestos por subunidades protéicas. Durante esta fase, también llamada fase del primer intervalo, la célula crece físicamente, copia los organelos y hace componentes moleculares que necesitará en etapas posteriores. (Kham Academy, 2017 pág. 1)*

En la gran mayoría de los casos, es un hecho que las células crecen antes de la división. Sin embargo, en ciertas situaciones durante el desarrollo, las células pueden partirse intencionalmente en pedazos más y más pequeños durante rondas sucesivas de división celular. Por ejemplo, esto sucede en el desarrollo muy temprano de un embrión de rana africana de uñas. Las estructuras membranosas como el aparato de Golgi, los lisosomas, las vacuolas y las vesículas se derivan del retículo endoplasmático, el cual se renueva y aumenta en tamaño por la síntesis de proteínas y lípidos. También hay replicación de mitocondrias y cloroplastos previamente existentes. (Kham Academy, 2017 pág. 1)

Las células en G1 pueden detener su progresión en el ciclo y entrar en un estado de reposo especial, llamado G0, donde pueden permanecer durante días, semanas o años antes de volver a proliferar y en ocasiones nunca más dividirse, como por ejemplo las fibras musculares esqueléticas que no se dividen, pero si renuevan sus organelos citoplasmáticos.

La fase G0 o de reposo celular se caracteriza por la ausencia de crecimiento celular y difiere de todos los estados que experimenta el ciclo celular. Se caracteriza por lo siguiente:

*La ausencia de factores de crecimiento apropiados lleva a las células a una especie de latencia en el ciclo celular, en el cual el sistema de control no avanza a través de G1, ya sea porque es incapaz o porque no lo necesita; además, si se suprimen los nutrientes de la célula, ésta no podría proseguir con el ciclo. Por ejemplo, en la ausencia de aminoácidos la síntesis de proteínas no se llevaría a cabo óptimamente y por tanto la célula no continuaría con su división. (Kham Academy, 2017 pág. 1)*



El estado de G0 depende de la historia de la célula a largo plazo de una manera compleja: en cada tipo celular, cada estado del desarrollo del animal obedece a unas leyes ligeramente distintas, lo cual refleja las diferencias en su maquinaria de control interna; por ejemplo, en el cuerpo humano algunas células como las neuronas que no continúan replicándose sino manteniendo y creando comunicaciones intercelulares. (Kham Academy, 2017 pág. 1)

El estado de G0 no está relacionado con el comportamiento de los telómeros (secuencias de ADN representativo-especiales por ser los sellantes en los extremos de los cromosomas). Cuando una célula se divide los telómeros no se replican de la misma forma que el resto del genoma, sino que son sintetizados por una enzima llamada telomerasa, la cual actúa con menos precisión, creando una variación aleatoria en el número de repeticiones de la secuencia telomérica del ADN. El estado G0 está muy relacionado con la reducción progresiva del número de estas repeticiones, lo cual sugiere que G0 puede estar provocada por la incapacidad de mantener la longitud de los telómeros, quizá porque estas células son deficientes en telomerasas. (Tortora, 2016 pág. 63)

La fase S, o fase de síntesis celular está caracterizada por la replicación del ADN dentro de la célula, el cual se caracteriza por lo siguiente:

*La replicación del ADN comienza cuando la célula adquiere el tamaño suficiente, las proteínas necesarias se han sintetizado y se tiene el ATP necesario. Dado que el ADN lleva la información genética de la célula, antes de la mitosis debe generarse dos juegos complementarios de ADN idénticas para ser repetidas entre las dos células hijas. Durante la interfase el ADN asociado a las histonas constituye la cromatina, que se encuentra desarrollada en largas y delicadas hebras. El ADN es una doble hélice que durante la replicación se abre y cada cadena es utilizada como molde para la producción de una nueva doble cadena, que queda unida a la original y que sirve como guía. Por esta razón, la replicación del ADN se denomina semiconservativa. (Kham Academy, 2017 pág. 1)*

Estas dos dobles cadenas de ADN quedan unidas por el centrómero hasta la mitosis, recibiendo el nombre de cromátidas hermanas. El proceso clave de la replicación del ADN ocurre durante la fase S (síntesis) del ciclo celular, momento en el cual las histonas y otras proteínas asociadas al ADN son sintetizadas (ADN polimerasas, Ligasas, topoisomerasa, entre otras). En esta fase, la célula sintetiza una copia completa de ADN en su núcleo. También duplica una estructura de organización de microtúbulos llamada centrosoma. Los centrosomas ayudan a separar el ADN durante la fase M. (Kham Academy, 2017 pág. 1)

La fase G2 o GAP 2, es aquella etapa de la interfase que se caracteriza porque la célula reanuda su crecimiento y se prepara para la división. Se caracteriza de igual manera porque la mitocondria se divide y la célula continua creciente hasta que comienza la mitosis, esta etapa G2 se caracteriza por:

*Durante la fase G2, ocurre la preparación para la mitosis, en el cual se producirá la repartición equitativa del material genético; todos los organelos y la maquinaria necesaria esencial para la división de la célula progenitora en dos células hijas idénticas en contenido, aunque de menor tamaño, se adquieren en esta fase. La cromatina recién duplicada, que está dispersa en el núcleo en forma de cordones filamentosos, comienza a enroscarse lentamente y a condensarse en una forma compacta llamada cromosoma; además, la célula realiza una confirmación completa del ADN duplicado anteriormente.*  
(Kham Academy, 2017 pág. 1)

Durante este periodo la célula empieza a ensamblar las estructuras especiales requeridas para asignar un conjunto completo y equitativo de cromosomas a cada célula hija lo cual se desarrollará durante la mitosis. Durante la fase de segundo intervalo o fase G2, la célula crece más, hace proteínas y organelos, y comienza a reorganizar su contenido en preparación de la mitosis. La fase G2 termina cuando la mitosis comienza. (Kham Academy, 2017 pág. 1)

#### 1.8.2.2 *Duración del ciclo celular*

La duración del ciclo celular presenta variaciones de un tipo de célula a otra y entre las especies. Existen tres tipos o clases de células básicamente en el organismo:

*La primera clase con alta especialización estructural como las células nerviosas, las células musculares y los eritrocitos que maduran y pierden su capacidad de división. La segunda clase, que normalmente no se divide, pero que puede iniciar un ciclo de división celular como respuesta a un estímulo apropiado, ejemplo de ellas, los hepatocitos y linfocitos. La tercera clase de células, con un alto nivel de división celular, tales como las células epiteliales.* (Tortora, 2016 pág. 63)

En un organismo multicelular es de importancia crítica que los diferentes tipos celulares se dividan a velocidad suficiente como para producir todas las células que sean necesarias para el crecimiento y reemplazo únicamente de la cantidad de células que son eliminadas por el organismo, ya sea por muerte celular programada o por deterioro. Si en este proceso se crea un desbalance, por ejemplo, un aumento exagerado en la división de una célula en particular cuando no es necesario, se ocasiona una interrupción en el funcionamiento normal del órgano y finalmente del organismo. (Tortora, 2016 pág. 63)

La duración del ciclo celular varía entre las diferentes células. Una célula humana típica puede tardar unas 24 horas en dividirse, pero las células mamíferas de ciclo rápido, como las que recubren el intestino, pueden terminar un ciclo cada 9 a 10 horas cuando crecen en medios de cultivo. Los distintos tipos de células dividen su tiempo entre las varias fases del ciclo celular de diferentes maneras. Por ejemplo, en embriones tempranos de rana, las células casi no pasan tiempo en G1 y G2, sino que circulan rápidamente entre las fases S y M, lo que resulta en la división de una célula grande, el cigoto, en muchas células pequeñas. (Kham Academy, 2017 pág. 1)

Interfase			Mitosis
G1	S	G2	M
5 horas	7 horas	3 horas	1 hora
Mitosis			
Profase	Metafase	Anafase	Telofase
36 minutos	3 minutos	3 minutos	18 minutos

**Figura 6-1.** Duración del ciclo celular

**Fuente:** (Kham Academy, 2017)

### 1.8.3 *Uniones celulares*

La mayoría de las células epiteliales y algunas células musculares y nerviosas se adhieren en forma estrecha para formar unidades funcionales. Las uniones celulares son puntos de contacto entre las membranas plasmáticas de las células, las cuales provocan su interacción y comunicación entre ellas. Los tipos de uniones celulares que se pueden encontrar a nivel morfológico son las siguientes:

### 1.8.3.1 *Uniones herméticas (zonas de oclusión)*

Las uniones herméticas son haces de proteínas de transmembrana que constituyen una red y fusionan las superficies externas de las membranas plasmáticas adyacentes para sellar los intercambios entre estas células. Las células de los tejidos epiteliales que tapizan el estómago, intestino y la vejiga tienen numerosas uniones herméticas que inhiben el pasaje de sustancias entre las células y la pérdida del contenido de estos órganos hacia la sangre o los tejidos circundantes. (Tortora, 2016 pág. 34)

### 1.8.3.2 *Uniones adherentes*

Las uniones adherentes contienen una placa, que es una capa densa de proteínas en el interior de la membrana plasmática unida a proteínas de membrana y microfilamentos del citoesqueleto. Las glucoproteínas de transmembrana denominadas cadherinas unen las células. Cada cadherina se inserta en la placa desde el lado opuesto de la membrana plasmática, atraviesa parte del espacio intercelular (espacio entre las células) y se conecta con las cadherinas de una célula adyacente. En las células epiteliales, las uniones adherentes forman zonas extensas denominadas cinturones de adhesión, porque rodean a la célula del mismo modo que el cinturón se coloca alrededor de la cintura. Las uniones adherentes ayudan a las superficies epiteliales a resistir la separación durante diversas actividades contráctiles, como cuando los alimentos avanzan a lo largo del intestino. (Tortora, 2016 pág. 34)

### 1.8.3.3 *Desmosomas*

Al igual que las uniones adherentes, los desmosomas contienen una placa y glucoproteínas de transmembrana (cadherinas), que se extienden en el espacio intercelular entre las membranas de dos células adyacentes y las unen. Sin embargo, a diferencia de las uniones adherentes, la placa de los desmosomas no se une a los microfilamentos, sino que se unen a otros elementos del citoesqueleto llamados filamentos intermedios, constituidos por la proteína queratina. (Tortora, 2016 pág. 34)

Los filamentos intermedios se extienden desde los desmosomas a un lado de la célula a través del citosol, hasta los desmosomas en el lado opuesto de la célula. Esta disposición estructural contribuye a la estabilidad de las células y los tejidos. Estas uniones focales (como puntos de soldadura) son comunes en las células de la epidermis (la capa más externa de la piel) y en las células del músculo cardíaco. Los desmosomas evitan que las células epiteliales se separen cuando están bajo tensión y que las células cardíacas se separen durante la contracción. (Tortora, 2016 pág. 34)

#### 1.8.3.4 *Hemidesmosomas*

Las hemidesmosomas se asemejan a los desmosomas, pero no conectan células adyacentes. El nombre se debe a que se parecen a la mitad de un desmosoma. No obstante, las glucoproteínas de transmembrana en las hemidesmosomas son integrinas en lugar de cadherinas. En el interior de la membrana plasmática las integrinas se unen con filamentos intermedios compuestos por la proteína queratina. En la parte externa de la membrana plasmática, las integrinas se unen a la proteína laminina, presente en la membrana basal. Debido a esta razón, las hemidesmosomas anclan las células a la membrana basal en lugar de hacerlo entre sí. (Tortora, 2016 pág. 34)

#### 1.8.3.5 *Uniones comunicantes*

En las uniones comunicantes, las proteínas de membrana llamadas conexinas forman túneles diminutos llenos de líquido denominados conexones que comunican las células vecinas. Las membranas plasmáticas de las uniones comunicantes no están fusionadas como la de las uniones herméticas, sino que están separadas por hendiduras intercelulares estrechas (espacios). A través de los conexones, los iones y las moléculas pequeñas pueden difundir desde el citosol de una célula a otra, pero no permite el pasaje de moléculas grandes como proteínas intracelulares vitales. (Tortora, 2016 pág. 34)

Las uniones comunicantes permiten que las células de un tejido se comuniquen entre sí. Durante el desarrollo embrionario, algunas de las señales químicas y eléctricas que regulan el crecimiento y la diferenciación celular viajan por uniones comunicantes. Éstas también permiten la difusión de los impulsos nerviosos o musculares en forma rápida entre las células y este proceso es crucial para el funcionamiento normal de ciertas partes del sistema nervioso y para la contracción del músculo cardíaco y del útero. (Tortora, 2016 pág. 34)

## 1.9

### Anomalías celulares

Las células tienen un cierto periodo de vida durante la vida del animal, luego de este periodo vital las células sufren un proceso de apoptosis o muerte celular programada, la cual consta de un proceso de destrucción celular, el cual va a provocar el surgimiento de otras, una alteración en el crecimiento y división celular provoca un tumor, el cual se caracteriza por el acumulo exagerado de células que no han logrado entrar en un proceso apoptótico y luego tienden a acumularse y formar un tumor. La gravedad de dicho tumor va a depender del margen de multiplicación descontrolada de las células y de la intervención de dichas células en la membrana basal del epitelio vaginal. (Camacho, 2017 pág. 32)

### 1.9.1

#### *Lesiones y daños en las células*

Las células, dentro de su periodo vital sufren cambios en su morfología, desde su surgimiento hasta su muerte. Cualquier daño o alteración en la morfología celular causa diversas alteraciones como la presentación de neoplasias:

*La lesión o daño celular se refiere a cualquier alteración bioquímica o morfológica que impida que la célula funcione normalmente. Una lesión puede ser leve, transitoria y entonces reversible, o puede ser severa, prolongada e irreversible. Cuando el daño se vuelve irreversible y pasa el punto de “no retorno”, la célula muere. La muerte celular, análogamente a como sucede con los humanos, puede darse por diversas situaciones: por accidentes (interrupción del aporte sanguíneo) o por células asesinas especializadas.*  
(Camacho, 2017 pág. 32)

Las células pueden sufrir daño o alguna alteración tanto física como morfológica debido a los siguientes agentes:

*Los agentes físicos como daño mecánico, térmico y radiaciones, agentes químicos exógenos (toxinas, fármacos y venenos) y endógenos (peróxidos, radicales libres y metabolitos tóxicos). Los agentes biológicos (virus, bacterias, protozoos), que son los principales mecanismos que provocan daño a las células. Un mecanismo importante en el daño celular es la falta de nutrientes esenciales (oxígeno, agua, glucosa, vitaminas, etc.), que alteran la estabilidad de la célula. Otros mecanismos que provocan daño en la célula son las reacciones inmunológicas y alteraciones genéticas.* (Camacho, 2017 pág. 32)

### 1.9.1.1

#### *Daño celular por hipoxia*

La hipoxia es la disminución del aporte de oxígeno a las células y tejidos, el cual puede estar originado por:

*La isquemia que es la disminución del aporte sanguíneo a un órgano o tejido. Las causas de la isquemia pueden ser los trombos, los émbolos y cualquier obstáculo en la circulación. La disminución de la capacidad de transportar oxígeno, como en las anemias, metahemoglobinemia e intoxicaciones por monóxido de carbono y la inactivación de enzimas oxidativas, como en el envenenamiento por cianuro, que inactiva la citocromo-oxidasa, bloqueando la cadena respiratoria. (Camacho, 2017 pág. 32)*

En condiciones normales, dentro de la célula existe una menor concentración de sodio que en el medio externo, y con el potasio sucede a la inversa; su concentración intracelular es mayor que la extracelular. El sodio entra a la célula por difusión o transporte pasivo, ya que viaja a favor del gradiente de concentración y trae consigo el agua; mientras que el potasio difunde al exterior, donde está en menor concentración; sin embargo, por cada tres moléculas de sodio que entran, sólo salen dos de potasio. (Camacho, 2017 pág. 32)

Con el fin de equilibrar las cargas electrostáticas dentro y fuera de la célula, existe una bomba de sodio que tiene la función de sacar el sodio intracelular excedente al espacio intersticial. Dado que esta bomba trabaja en contra de la gradiente de concentración requiere de gasto de energía (transporte activo), lo cual obtiene del adenosín trifosfato, por lo que también se le conoce como ATP-asa del sodio. Para que la célula produzca ATP, es necesario que la glucosa intracelular sufra un proceso de fosforilación oxidativa en las crestas de las mitocondrias, evento que sucede durante la respiración celular. (Camacho, 2017 pág. 32)

En estados de hipoxia no se puede oxidar la glucosa en las mitocondrias y, por lo tanto, no hay producción de ATP, sin él, la bomba de sodio deja de funcionar, el sodio continúa entrando en la célula, pero no puede salir, como ya se explicó, junto con el sodio penetra el agua (también por difusión, para tratar de igualar la concentración de sodio intra y extracelular), por lo que la célula se hincha al llenarse de agua, sufriendo un cambio hidrópico que, cuando es muy severo, puede ocasionar la ruptura o estallamiento de la célula. Los cuatro sistemas básicos para la vida de la célula que resultan más vulnerables al daño por hipoxia son la respiración aeróbica, la membrana celular, la síntesis proteica y el material genético.

Dependiendo del tipo de célula, ésta podrá resistir más o menos un tiempo bajo una situación de hipoxia:

*Por ejemplo, las neuronas que son las más sensibles a la falta de oxígeno, mueren entre tres y cinco minutos de isquemia; las células del miocardio pueden sobrevivir entre treinta minutos y dos horas con un mínimo aporte de oxígeno; en el hígado son necesarias entre una y dos horas de isquemia, para que ocurra lesión irreversible de los hepatocitos; en cambio los fibroblastos y células de la epidermis pueden soportar la hipoxia por varias horas, ya que sus requerimientos de oxígeno son muy bajos. (Camacho, 2017 pág. 32)*

#### 1.9.1.2 *Daño celular por radicales libres*

Se conocen como radicales libres a los elementos o sustancias químicas que poseen un electrón no pareado en su orbital más externo, por lo que son muy inestables y extremadamente reactivos, ya que tienden a ceder ese electrón o bien, a aceptar electrones cuando reaccionan con otros compuestos, oxidándolos. Estas reacciones de oxidación se llevan a cabo particularmente con los lípidos de las membranas, las proteínas y los nucleótidos del ADN. (Camacho, 2017 pág. 32)

Los radicales libres pueden formarse dentro del organismo, por efecto de radicales ionizantes, por intoxicación con oxígeno puro, por inhalación de ozono, por lesiones químicas, así como por oxidaciones que se producen como parte del metabolismo normal de la célula. Los radicales libres, a ser agentes inestables tienden a afectar el metabolismo de la célula. Estos radicales libres tienen un papel vital dentro de la célula, la cual es:

*Los radicales libres juegan un papel importante en el inicio de reacciones auto catalítica, actuando en primera instancia, en el sitio en donde se originan, pero una vez que llevan a cabo la peroxidación de lípidos, los productos de esta reacción también pueden causar daño celular a distancia, propagando el daño celular. Estos agentes químicos altamente reactivos intervienen en el proceso de envejecimiento celular, en la muerte microbiana por células fagocíticas, en la destrucción de células neoplásicas por parte de los macrófagos, etc. (Camacho, 2017 pág. 32)*



La mayoría de los radicales libres que inducen daño celular biológico son formas derivadas de oxígeno, siendo los más importantes:

*El anión superóxido que se genera en las mitocondrias y citoplasma a partir de reacciones de oxidación; es decir cuando el oxígeno acepta un electrón. Es neutralizado por la enzima superóxido dismutasa. El agua oxigenada o peróxido de hidrógeno se produce en los peroxisomas cuando el oxígeno acepta dos electrones; en este proceso intervienen el superóxido dismutasa y la catalasa. El ion hidroxilo es el oxidante biológico más potente que se conoce y puede reaccionar prácticamente con cualquier molécula orgánica; resulta de la hidrólisis del agua por radicales ionizantes y por interacción del agua oxigenada con metales como el hierro divalente. El óxido nítrico es un radical soluble, secretado por las células endoteliales, macrófagos y neuronas cerebrales. Es citotóxico para ciertos microorganismos y células tumorales, es capaz de oxidar grupos sulfhídrico de las proteínas, puede ser convertido en el anión peroxinitrito; también puede reaccionar con el anión superóxido para formar dióxido de nitrógeno y un radical hidroxilo. (Camacho, 2017 pág. 32)*

#### 1.9.1.3 Daño celular por agente químicos

Los agentes químicos que inducen una lesión o daño en la célula lo hacen por dos mecanismos:

*Uniéndose o combinándose con moléculas que forman parte de los organelos o las membranas, con lo que bloquean o disminuyen la capacidad para producir ATP, y en consecuencia se altera el transporte activo dependiendo del TPasa y la permeabilidad de la membrana celular, y convirtiéndose en metabolitos tóxicos que pueden reaccionar formando enlaces covalentes con las proteínas y lípidos de las membranas, dañándolas en forma directa, o bien indirectamente, generando radicales libres con la consiguiente peroxidación de los lípidos de las membranas, como lo hacen el tetracloruro de carbono y el paracetamol. (Trigo, 2017 pág. 125)*

#### 1.9.1.4 *Daño celular por virus*

Las lesiones causadas por virus se deben a dos tipos, los virus citolíticos y los virus no citolíticos, los cuales cada uno afectan de manera en particular a la célula de la siguiente manera:

*Los virus citolíticos inducen lesión y muerte celular en forma directa e interfieren con la síntesis de proteínas y otras macromoléculas que la célula requiere para mantenerse viva, inducen la síntesis de ácidos nucleicos virales y proteínas que el virus requiere para su replicación, provocan daño mecánico a los organelos y desorganización del citoesqueleto por acumulación de proteínas virales (cuerpos de inclusión), algunos de las cuales son citotóxicas, e insertan proteínas virales en las membranas y el núcleo, alterando su funcionamiento. Los virus no citolíticos pueden causar muerte de la célula de forma indirecta, es decir, inducen anticuerpos dirigidos contra los antígenos virales en la superficie de las células infectadas, por citotoxicidad dependiente de complemento que produce complejos de ataque a la membrana (CAM), por citotoxicidad mediada por células (linfocitos T sensibilizados, células NATURAL KILLER, linfocinas, etc.), y por activación de genes que activan los mecanismos de apoptosis. (Trigo, 2017 pág. 125)*

#### 1.9.2 *Muerte celular*

La muerte celular puede ser accidental o estar programada, iniciada y ejecutada a través de vías bioquímicas diferentes. La muerte celular programada está regulada genéticamente y su cometido es eliminar células superfluas, dañadas o mutadas. Durante muchos años, la apoptosis ha sido sinónimo de muerte celular programada; sin embargo, este concepto ha cambiado gracias a hallazgos recientes en los que se ha identificado diferentes modos de muerte celular controlada. (Connct, 2019 pág. 1)

### 1.9.2.1 Apoptosis

La apoptosis es una forma de muerte celular programada o suicidio celular. Es diferente a la necrosis, en el cual las células mueren debido a lesiones. La apoptosis es un proceso ordenado donde el contenido celular se empaqueta en pequeños paquetes membranosos para que las células inmunitarias recojan los desperdicios. La apoptosis retira las células durante el desarrollo, elimina las células infectadas del virus y las potencialmente cancerosas y mantiene el equilibrio en el organismo.

La apoptosis o muerte celular programada, es un tipo de muerte celular, en donde la célula se degrada de manera sincronizada, este mecanismo fisiológico que acarrea en las células se caracteriza por:

*La apoptosis es la muerte celular que se acompaña de un balanceo de la célula, con retracción de los pseudópodos, reducción del volumen celular (picnosis), condensación de la cromatina, fragmentación del núcleo (cariorexis), con escasa o nula modificación ultraestructural de los organelos citoplasmáticos, burbujas de membrana plasmática y mantención de la membrana plasmática hasta que el proceso haya finalizado. (Kham Academy, 2017 pág. 1)*

Frecuentemente la fragmentación del ADN es utilizada como sello para definir la apoptosis, pero la apoptosis puede ocurrir sin la fragmentación oligonucleosomal e incluso sin activación de caspasas, aunque esta última activación es necesaria para obtener la morfología. El uso de inhibidores de caspasas de amplio espectro, como por ejemplo Z-VAD-FMK, nos permite apreciar la dependencia de caspasas en ciertas vías moleculares, pero esto debe ser utilizado con cautela, ya que también producen inhibición de otras moléculas como calpaínas y catepsinas. . (Kham Academy, 2017 pág. 1)

Por esto el término, independiente de caspasas, debe evitarse, siendo más preciso el término descriptivo. Durante la apoptosis las células siguen una secuencia controlada, con elementos codificados genéticamente, hacia su muerte. En adultos, la apoptosis se usa para deshacerse de las células que han sido dañadas irreversiblemente, en cambio en las primeras etapas de desarrollo la apoptosis tiene la función de eliminar las células innecesarias. (Kham Academy, 2017 pág. 1)

Las células que experimentan apoptosis pasan por un proceso diferente y mucho más ordenado. Se encojen y desarrollan protuberancias parecidas a burbujas (ampollas) en su superficie. El ADN en el núcleo se corta en pedazos pequeños y algunos organelos de la célula, tales como el retículo endoplasmático, se descompone en fragmentos. Al final, la célula entera se divide en pedazos pequeños, cada uno envuelto cuidadosamente en un paquete de membrana. Además, los fragmentos de la célula moribunda exhiben una molécula de lípido llamada fosfatidilserina en su superficie. La fosfatidilserina generalmente se oculta en el interior de la membrana y cuando está en el exterior, deja que los fragmentos se unan y coman los fragmentos de la célula. (Trigo, 2017 pág. 125)

#### 1.9.2.2 *Necrosis*

La necrosis son los cambios morfológicos que ocurren en una célula o tejido, cuando el daño ha ido más allá del punto de no retorno, provocando la muerte dentro de un organismo vivo. Algunos de los cambios morfológicos que experimenta el núcleo de una célula durante la necrosis, y que pueden observarse con el microscopio de luz, son los siguientes:

*La picnosis consiste en la condensación de la cromatina, por lo que el núcleo disminuye su tamaño y se observa redondo y homogéneo, de color azul oscuro o negro (hipercromático), el nucléolo se vuelve inaparente. No siempre se observa en todas las células muertas, pero suele ser muy evidente cuando mueren las células epiteliales, mononucleares y de tejido nervioso. La cariorexis es la fragmentación de la cromatina en finos gránulos basofílicos, como consecuencia de la ruptura de la membrana nuclear, observándose como si fuera “polvo nuclear”. Esta fragmentación puede ser percibida o no de la picnosis. Es común observarla en los neutrófilos muertos en procesos abscedativos y purulentos. La cariólisis es la disolución de la cromatina nuclear por acción de nucleasas, que escapan de los lisosomas al morir las células. En su fase inicial, el núcleo tiene un aspecto de “fantasma”, es decir, está poco definido y la membrana nuclear apenas se insinúa, pero cuando la Cariólisis ha concluido, el núcleo desaparece por completo. (Trigo, 2017 pág. 125)*

### 1.9.2.3 *Autofagia*

La autofagia deriva del griego comer (*fagia*), uno mismo (*auto*), o sea digestión. Este es un proceso altamente conservado en la evolución, que ocurre en virtualmente todas las células eucariotas, desde las levaduras a los mamíferos, como parte de su normal desarrollo. La característica más importante de la autofagia es:

*Es un proceso en el cual el citoplasma y organelos son secuestrados en vesículas con membrana celular duplicada, liberando su contenido dentro de los lisosomas, para su degradación y reciclaje de macromoléculas. Así como el recambio proteico esta mediada por ubiquitinación y degradación por la proteasoma, el recambio de grandes proteínas y organelos es atribuido parcialmente a la autofagia.* (Kham Academy, 2017 pág. 1)

La autofagia sirve como respuesta al estrés producido por la falta de alimentos y es uno de sus principales roles en los organismos unicelulares. A nivel de membrana, existen moléculas que actúan como sensores del medio extracelular, activando vías regulatorias intracelulares. Uno de estos sensores es la proteína TOR, el cual inhibe la autofagia en el medio rico en nutrientes. La autofagia también tiene funciones homeostáticas y de biosíntesis. Por ejemplo, en condiciones en las cuales los peroxisomas no son necesarios, son degradados a través de un tipo específico de autofagia denominado pexofagia. (Kham Academy, 2017 pág. 1)

### 1.9.2.4 *Piropotosis*

Para algunos investigadores la Piropotosis no es más que una muerte de tipo necrótica dependiente de la caspasa 1. En este tipo de muerte celular especializada se involucra la dependencia de la caspasa 1 y se encuentra principalmente en las células neuronales. Y se caracteriza por lo siguiente:

*Esta vía de muerte celular es dependiente únicamente de la caspasa 1. Esta caspasa no está involucrada en la muerte celular apoptótica y su función es procesar los precursores de las citoquinas inflamatorias IL-1 $\beta$  e IL-18, activándolos. Esta forma de muerte se ve por ejemplo en células infectadas con Salmonella, donde se produce la activación de la caspasa 1, por sustancias efectoras, liberadas a través del sistema SPI TTSSs (Salmonella pathogenicity island 1) y sistema de secreción tipo III.* (Trigo, 2017 pág. 125)

#### 1.9.2.5 *Parapoptosis*

la Parapoptosis ha sido recientemente caracterizada como la vacuolización citoplasmática asociada con el aumento del volumen mitocondrial y del retículo endoplasmático, el cual no responde a la inhibición de las caspasas y no existe formación de cuerpos apoptóticos u otras características morfológicas de esta. Hasta el momento existen pocos reportes en comparación con los otros tipos de muerte celular programada, por lo que su bioquímica y regulación es aún desconocida. (Trigo, 2017 pág. 125)

### 1.9.3 *Trastornos del crecimiento celular*

Los trastornos en el crecimiento celular son una serie de patologías que abarcan cierto tipo de defectos congénitos hasta las neoplasias caracterizadas por anomalías del desarrollo tisular, las cuales pueden presentarse durante la vida embrionaria, como en el individuo adulto. Los diferentes tipos de trastornos del crecimiento celular son:

#### 1.9.3.1 *Aplasia*

La aplasia es la incapacidad o falla de un órgano en desarrollarse. El órgano puede estar totalmente ausente y correspondería a lo conocido como agenesia, o presenta vestigios de su estructura, compuesta por tejido conectivo. La aplasia de un solo órgano es compatible con la vida, como ocurre en el subsistema urinario (Camacho, 2017 pág. 32).

#### 1.9.3.2 *Hipoplasia*

La hipoplasia es la falla de un órgano, tejido o célula en adquirir su completo desarrollo. El órgano hipoplásico es menor que el normal, simétrico, y su presencia es fácil de identificar, especialmente en órganos pares como riñones o testículos. Las causas de este problema son muchas y variadas; pueden ser congénitas, nutricionales, por irrigación defectuosa o inervación inadecuada. En medicina veterinaria los procesos virales generalmente se asocian con hipoplasia del cerebelo, como en la diarrea viral bovina y en la panleucopenia felina, donde el virus al atravesar la placenta se localiza en el cerebro y destruye las células primordiales del cerebelo. (Villafañe, 2010 pág. 49)

### 1.9.3.3 *Atrofia*

Se presenta cuando órganos o tejidos, que adquirieron su pleno desarrollo, disminuyen su tamaño por causas múltiples, como es el caso en procesos fisiológicos normales como los del útero y la glándula mamaria después de la preñez. En procesos anormales se presenta atrofia en casos de hipoxia, reacciones inflamatorias crónicas, enfermedades crónicas debilitantes en edad avanzada y otras. En la atrofia el órgano afectado es pálido y de aspecto blanquecino, más pequeño de lo normal, asimétrico y rugoso y en muchos casos parte del tejido afectado es reemplazado por tejido conectivo y/o adiposo. (Camacho, 2017 pág. 32)

### 1.9.3.4 *Hipertrofia*

Es el aumento de tamaño de células u órganos. Este cambio se considera una respuesta a una mayor demanda de trabajo, como sería el caso de las células del miometrio en la gestación. Un problema frecuente con la hipertrofia es que el soporte vascular o irrigación no siempre está acorde con el aumento del tamaño de las células. En caso de aplasia unilateral del riñón, el riñón normal puede entrar en hipertrofia compensatoria. (Camacho, 2017 pág. 32)

### 1.9.3.5 *Hiperplasia*

Se considera como el aumento de células en un tejido, reflejando una mayor demanda fisiológica como ocurre en el ciclo menstrual. Patológicamente se observa en la próstata del perro y del hombre, en niveles altos de estrógenos y en el proceso de epitelización en neumonías proliferativas. Es necesario resaltar que los procesos de hipertrofia e hiperplasia responden a mecanismos reguladores del metabolismo celular. (Camacho, 2017 pág. 32)

#### 1.9.3.6 *Metaplasia*

Es el cambio de un tejido adulto por otro tejido adulto. Puede ser de tipo epitelial, como se observa en las vías respiratorias cuando, ante procesos irritativos, cambia el epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado propio de estas vías por un epitelio estratificado plano, con la consecuente pérdida de la función original del epitelio en la zona afectada. En la Metaplasia mesenquimal se presenta la transformación de la mesénquima en el tejido óseo o cartilaginoso, como sucede en el tumor mixto mamario, frecuentemente en algunas razas caninas o en hembras sin esterilizar. (Camacho, 2017 pág. 32)

#### 1.9.3.7 *Displasia*

Se considera como una anomalía del desarrollo que altera el tamaño, la forma y la organización de las células adultas. Este proceso se asocia con irritación e inflamaciones crónicas. La variación en la disposición y el tamaño de las células se advierte en la epidermis, y se conoce también como disqueratosis (Camacho, 2017 pág. 32).

### **1.10 Moco cervical y fluido vaginal**

El moco cervical, es una sustancia secretada en el cuello del útero que a lo largo del ciclo estral cambia su densidad, color y textura en función de las variaciones de la concentración hormonal que caracterizan a cada fase del ciclo. Es por ello por lo que, junto al control de la temperatura basal, su observación permite conocer cuáles son los días fértiles, es decir, aquellos en los que existen más posibilidades de que el óvulo pueda ser fecundado. Basta tomar una muestra del moco cervical con un dedo introduciéndole en la vagina, observar el color y pegar el pulgar a ese dedo y luego separarlo para comprobar su elasticidad. (Bertin, 2016 pág. 26)

Las células calciformes presentes en el cuello uterino secretan una sustancia consistente en un moco cuya cantidad, viscosidad y composición siempre son variables y dependen del equilibrio de las hormonas gonadales. En cuanto a la composición del mucus cervical, este está conformado por:



*El moco cervical es un hidrogel compuesto de una fracción de alta viscosidad y otra de baja viscosidad. El componente de alta viscosidad está formado por una malla macromolecular de mucina (glicoproteína). Los componentes de baja viscosidad son electrolitos, compuestos orgánicos de bajo peso molecular (glucosa y aminoácidos) y proteínas solubles. (Bertin, 2016 pág. 26)*

El moco cervical es el indicador vital de las alteraciones de la fertilidad y constituye la clave para su regulación. Este es el resultado de la estimulación estrogénica de las criptas endocervicales, el cual en el periodo preovulatorio rebasa el canal cervical, incurriéndose a través de la vagina hacia la vulva, en donde puede ser detectado, confiriendo a la región del introito vaginal ciertas características descritas como humedad y lubricación, fácilmente perceptible. El bajo nivel estrogénico determina ausencia de moco. La progesterona determina un moco opaco y pegajoso con escasa tendencia a desprenderse del canal cervical. (Bertin, 2016 pág. 26)

El moco cervical tiene, entre otras, las siguientes propiedades fisiológicas y fisicoquímicas:

*Favorece el coito por su cualidad de lubricante. El moco E favorece la migración de espermatozoides al útero y cuernos uterinos, protege el esperma de la fagocitosis, suplementa los requerimientos energéticos, neutraliza el ambiente ácido de la vagina y por donde favorece la concepción. El moco E funciona como filtro que previene que espermatozoides muertos, anormales o inservibles lleguen a la cavidad uterina y el moco G forma una barrera de penetración proveyendo una válvula biológica. (Bertin, 2016 pág. 26)*

### **1.10.1                    Características y composición del moco vaginal**

El moco vaginal es un líquido transparente y de viscosidad variable, lo cual se atribuye al ácido siálico. Es inodoro como el agua. La composición y pH del moco vaginal varían en función de los estímulos (como el olor o la visión de la comida). El pH normal oscila entre 6.5 a 7. El fenómeno conocido como arborización del moco cervical de la mujer fue descubierto por Papanicolaou en 1946 sirviendo como base importante para el estudio de este evento en otras especies como los bovinos y cerdos. (Narváez, 2016 pág. 25)

Esta cristalización se presenta después de que una muestra de moco cervical sin teñir, se deja secar en un portaobjetos presentándose un patrón microscópico en forma de helecho. Muchos investigadores han relacionado estos hallazgos con los diversos estudios del ciclo estral encontrando que existe mayor arborización durante la fase folicular del ciclo en comparación con la fase lútea del mismo alcanzando la máxima cristalización en el principio de la etapa de estro. (Narváez, 2016 pág. 25)

En la reproducción canina, uno de los problemas más comunes con el que se encuentra el médico veterinario, así como el propietario es el poder determinar el momento preciso para realizar la monta o bien para llevar a cabo la inseminación artificial debido a la gran variación que se presenta en la duración de las etapas del ciclo estral, lográndose la elaboración de técnicas como la de citología vaginal exfoliativa para detectar la etapa de estro en el cual ocurre la ovulación. (Narváez, 2016 pág. 25)

El moco cervical cerca de la ovulación se caracteriza por una gran transparencia y baja viscosidad, por ser filamentosos o con marcada tendencia a formar hebras y por tener un bajo porcentaje de material sólido. Se han identificado dos tipos de moco (llamado así por su influencia con el estradiol):

*El moco G (gestágeno), llamado así por la influencia de la progesterona, es aquel fluido mucoso que ocurre después de la ovulación, en el cual han aumentado las células y la viscosidad, las que forman una red que impide la migración de los espermatozoides. La primera parte del ciclo estral predomina el moco de tipo G. Al aumentar la cantidad de estradiol circulante tenemos primero el moco E y luego el moco G. Cerca de la ovulación la relación se interviene para que después de ésta quede casi sólo moco tipo G. El moco E constituye el 95% del moco cervical en el periodo ovulatorio, mientras que, en el post ovulatorio, el moco G presenta el 90%. (Narváez, 2016 pág. 25)*

## **1.10.2**                    *Tipos de moco cervical*

El moco cervical, es un tipo de fluido viscoso producido por las criptas vaginales a la entrada del cuello uterino. Este tipo de moco determina la etapa de ciclo estral en que se encuentra la hembra, por lo que existen diversos tipos:

### **1.10.2.1**                    *Moco tipo L*

El moco tipo L es secretado a través de las criptas que hay a lo largo del canal cervical. Cuando se seca forma cristales en ángulo recto al canal principal, es el típico patrón de helecho. Sostiene al moco P y la formación de un conglomerado de moco S. El moco L atraparía espermatozoides de baja calidad, los cuales son eliminados, dejando sólo los de alta calidad para alcanzar y llenar las criptas S. (Bertin, 2016 pág. 26)

### **1.10.2.2**                    *Moco Pt*

El moco Pt es producido por las criptas recientemente identificadas a lo largo del canal cervical, probablemente bajo influencia neural, ellas producen moco de tipo lubricativo y tienen un rol en el transporte espermático (Bertin, 2016 pág. 26).

### **1.10.2.3**                    *Moco P*

El moco P se produce en las criptas más altas del cérvix. Estas se cristalizan con características de estructuras hexagonales, en cristales en ángulo de sesenta grados, en relación con el canal principal. Se distribuyen en forma de láminas como tela de cebolla, justo abajo del istmo. Poco tiempo antes de la ovulación, el moco P alcanza el 4 al 8% del volumen total de moco. Tiene un efecto liquidificador, especialmente en el moco L. Los espermatozoides que han sido almacenados en las criptas son liberados y pueden ahora continuar su viaje hacia el óvulo, transportados por las unidades del moco P. El efecto liquidificador del moco P disuelve las hebras del moco L y S, es así como el síntoma del peak se traduce en una sensación de mucha lubricación vulvar, a menudo sin moco visible. (Bertin, 2016 pág. 26)

#### 1.10.2.4 *Moco S*

El moco S es secretado por las criptas que ocupan la parte superior media del cérvix y el patrón de cristalización muestra agujas paralelas. El moco S se presenta en formaciones de conglomerado en el canal cervical. Se manifiesta durante un número variable de días antes de la ovulación y tres o más días después de ella. El moco S provee alimentación para los espermatozoides de alta calidad y canales para su transporte a las criptas S. (Bertin, 2016 pág. 26)

#### 1.10.2.5 *Moco G o gestágeno*

Se ha descrito un solo tipo de moco progestativo, el moco G. Forma parte de un sistema inmune que protege al sistema reproductivo femenino de las infecciones. Este cierra el cérvix durante la mayor parte del ciclo previniendo la entrada de espermatozoides en él, así asegura infertilidad en este periodo. El moco G es muy celular, no cristaliza y está presente antes de la fase fértil y en forma abundante después de la ovulación. (Bertin, 2016 pág. 26)

### 1.10.3 *Tipos de cristalización del moco cervical*

La arborización está íntimamente ligada con el nivel estrogénico que en el caso de la hembra alcanza su pico aproximadamente dos días antes de la ovulación, lo que hace suponer que el máximo de cristalización estará presente en el periodo ovulatorio. La arborización del moco cervical esta caracterizado por tres tipos, los cuales son:

*El tipo A, caracterizados por helechos abundantes anchos y grandes, se presenta en el máximo nivel estrogénico o principio del estro. El tipo B se caracteriza por poseer helechos más delgados que el tipo A, que se acomodan de manera longitudinal, se presentan cuando hay descenso de estrógenos (mitad del estro). El moco cervical tipo C se caracteriza por poseer unos helechos muy pequeños casi fragmentados y se presentan cuando hay dominancia de progesterona (final del estro). (Narváez, 2016 pág. 25)*

Estudios realizados para la detección de hormonas esteroideas han postulado que más del 95% de los estrógenos circulantes se encuentran unidos a proteínas y que estas moléculas son eficientemente secuestradas para su destrucción en el hígado. Sin embargo los estrógenos fisiológicamente libres difunden con facilidad a todos los líquidos secretados intercelularmente como es el caso de la saliva (lo cual es aplicable a la mayoría de las hormonas esteroides) donde se han encontrado niveles de 2 a 11 pg./ml durante la fase folicular del ciclo estral y niveles de 0.8 a 8 pg./ml durante la fase lútea, recordando que una de las funciones de los estrógenos es regular la retención del fósforo y sodio, además de provocar la acumulación de líquido en los tejidos y la excreción de potasio, lo que resulta en la hipótesis de que la arborización de la saliva y del moco cervical son cristales de sodio, cloro o potasio (Narváez, 2016 pág. 25)

### **1.11 Detección de celos**

La detección de celos forma parte de las actividades habituales en la rutina de los chatos lecheros, siendo la observación visual de los animales el método tradicionalmente ocupado para esta labor. Programas como la inseminación artificial y transferencia de embriones, requieren de eficiencia y exactitud en la detección del estro, definiéndose eficiencia en detección como el porcentaje de animales en estro que son verdaderamente detectados. Sin embargo, en numerosas oportunidades esta elemental actividad es la con menor disponibilidad de tiempo para realizar, por el personal del predio, llevándose muchas veces hembras a una temprana eliminación del chato, producto de una ineficiencia reproductiva. (Bertin, 2016 pág. 26)

La ineficiencia reproductiva, es una de las tres principales causas para el desecho de las hembras en un chato caprino. Lo cual se afecta el esfuerzo por lograr un intervalo ideal de nacimientos de cinco meses. Los chatos tienden a crecer en número de animales, incrementando el problema de una pobre detección de celos, ya que la disponibilidad de mano de obra por cabra disminuye.

Los estros no detectados y los estros falsos en el ganado caprino resultan en grandes pérdidas e inseminaciones inoportunas, como la consecuente pérdida de rentabilidad debido a:

El potencial no explotado de leche y producción de cabritos causados por prolongado intervalo entre partos, gastos excesivos en reemplazo de cabras e inseminaciones infértiles, y la reducción en el grado de avance de progreso genético (Bertin, 2016 pág. 26).

Entre los diversos factores que pueden afectar el éxito de la detección de estro, pueden ser el momento del día de la detección, duración y frecuencia en la duración, el tipo de suelo, temperatura ambiental y el número de cabras en estro simultáneamente. Entre los métodos y recursos que se manejan para la detección de celo, además de la observación visual, se pueden mencionar, el seguimiento con cámaras de video, kits de progesterona en leche, cabras androgenizadas, machos cabríos celadores y perros entrenados. Además, existe otra serie de recursos o dispositivos adicionales que permiten su detección como son los podómetros, teñido de la piel del sacro y primeras vértebras coccígeas, dispositivos Karma y Mate Máster, sondas para medir resistencia eléctrica en mucus vaginal. (Bertin, 2016 pág. 26)

Algunos recursos manejados en la detección de estro requieren ser ubicados en el animal detector de celo, como es el caso del chaleco detector marcador y dispositivo Chinball. Cada uno de los diferentes métodos, recursos y dispositivos, poseen diferentes grados de eficiencia y exactitud, llegándose muchas veces a utilizar una combinación de dos o más de estos (Bertin, 2016 pág. 26).

#### **1.11.1 *Cambios en la impedancia vestibular y vaginal durante el ciclo estral***

Al igual que la mucosa vaginal cambia estructural y funcionalmente durante el ciclo estral, también habrá cambios en el vestíbulo vaginal y la vulva. Estos cambios también se acompañan de alteraciones en las propiedades eléctricas pasivas de los órganos reproductivos. Es así como la impedancia vaginal es más baja durante la fase folicular y más alta durante la fase lútea del ciclo estral. Es difícil determinar qué causa exactamente que la impedancia en la fase folicular del ciclo estral disminuya menos en el vestíbulo vaginal, más que en la vagina. Un gran número de estructuras y cambios funcionales de estos órganos reproductores, de los cambios de la forma de la célula a fluidez de la membrana, puede influir en las propiedades de la impedancia. (Bertin, 2016 pág. 26)

#### **1.11.2 *Progesterona en leche***

La medición de la progesterona ya sea en el suero sanguíneo, o la leche de los animales, es una técnica de valor en la investigación científica y, en la práctica, se utiliza con el propósito de evaluar la fertilidad, manejo reproductivo o respuesta a determinados tratamientos, entre otros propósitos. La posibilidad de determinar niveles de progesterona en leche; ha facilitado la obtención de muestras para la detección de progesterona. (Bertin, 2016 pág. 26)

Los cambios cíclicos en progesterona y resistencia eléctrica del mucus son similares, pero en muchas hembras, la medición del mucus es errática. Las variaciones en los niveles de progesterona en leche coinciden con los cambios de resistencia eléctrica en el mucus vaginal de las hembras con celo silencioso. Las mediciones de progesterona en leche generalmente son más consistentes que la medición de la resistencia eléctrica del mucus vaginal.

*Los bajos valores de progesterona en leche y de resistencia eléctrica en el mucus vaginal 21 a 23 días después de la inseminación, están frecuentemente asociados con el diagnóstico de no preñez seis a ocho semanas después de realizada la inseminación, arrojando valores de 94 a 100% de exactitud.* (Bertin, 2016 pág. 26)

La resistencia eléctrica del mucus vaginal está determinada por la cantidad de secreción cervical y la fluctuación de la concentración de cloro del mucus. La hidratación de los tejidos está inversamente relacionada con la resistencia eléctrica de los tejidos. Esta es la base biológica de detección del tiempo de inseminación por monitoreo de cambios en la resistencia eléctrica de los genitales. Así la resistencia del mucus será diferente según la etapa del ciclo en que la hembra se encuentre. Los fluidos dentro de la vagina tienen una alta resistencia eléctrica en la fase luteal, y esta resistencia eléctrica disminuirá durante la fase folicular. (Bertin, 2016 pág. 26)

De esta forma, cuando las hembras muestran intensas manifestaciones de celo, la resistencia eléctrica es mínima y a medida que los signos son más atenuados ésta es mayor. Este cambio en la resistencia eléctrica del mucus vaginal es en efecto más exacto en determinar el tiempo correcto de inseminación, que la observación visual del comportamiento estral. Hembras inseminadas con baja resistencia eléctrica tienen un alto grado de preñez que las inseminadas cuando la resistencia eléctrica es alta. (Bertin, 2016 pág. 26)

el reconocimiento de los cambios que ocurren en los tejidos, así como en las secreciones producidas en el tracto reproductivo, llevaron a crear instrumentos que permitan medir estos cambios y asociarlos a la detección de celo. Alteraciones en viscosidad, arborización y resistencia eléctrica son la base de algunos métodos para detectar celo en las hembras. La medición de la resistencia eléctrica del mucus vaginal cervical es una forma objetiva para determinar los cambios fisiológicos del mucus y por ende caracterizar el ciclo estral y determinar el momento óptimo de inseminación. (Bertin, 2016 pág. 26)

## 1.12

### Semiología del aparato reproductor femenino

Con la disminución de las horas luz, las especies se transforman en monoestricas estacionales y con el aumento se vuelven poliéstricas anuales. Los caprinos modifican su ciclo según las horas de luz, ya que llevándola al centro de la tierra se transforma en poliéstrica estacional. Este tipo de manifestaciones reproductivas se deben a las feromonas:

*Las feromonas son aquellas sustancias que generan olor, es decir son glándulas modificadas. Los andrógenos secretados por el lóbulo anterior de la hipófisis generan un reflejo de monta en la hembra, en la etapa previa a la ovulación, estimulando la corteza adrenal. Los estrógenos producen un edema generalizado en todo el aparato genital, notándose bien a nivel vulvar. (Brejov, 2016 pág. 128)*

Durante el celo éstos sensibilizan el miometrio para que actúe la oxitocina, por eso en el estro hay contracciones uterinas que cumplen la función de aspirar a los espermatozoides para que suban al oviducto y se produzca la fecundación. Cuando no la hay, el útero sintetiza y libera sustancias luteinizantes como la prostaglandina, las cuales van a barrer el cuerpo lúteo existente. (Brejov, 2016 pág. 128)

La reproducción es una actividad de altos requerimientos energéticos, por lo que un animal desnutrido o con falta de alimentación, tendrá menor o ineficiente actividad reproductiva y se verá acompañado de conformación pobre, pelo hirsuto, etc. Si hay problemas alimenticios presentan anestro nutricional donde toman protagonismo la tiroides y las adrenales. A nivel reproductivo existen cuatro fases del ciclo estral:

*El proestro, que se caracteriza por ser un periodo de crecimiento folicular que se inicia con la regresión del cuerpo lúteo y culmina con la aparición del estro, la hormona que domina aquí es la FSH, en el estro, que es la segunda fase, se produce la receptividad sexual, al final del cual se produce la ovulación, la hormona dominante en este periodo es la LH, en el metaestro, es el periodo de desarrollo inicial del cuerpo lúteo que comienza al final del estro, cuya hormona dominante es la progesterona y el diestro que es el periodo de actividad del cuerpo lúteo maduro que comienza cuatro días después (dependiendo de la especie) de la ovulación, y finaliza con la luteólisis, las hormonas que intervienen en esta fase son la progesterona y los estrógenos. El anestro es considerado como la falta de actividad genital, que se prolonga hasta que aparezca el proestro. (Brejov, 2016 pág. 128)*



En el metaestro, en todas las especies, se produce la formación del cuerpo hemorrágico en dos o tres días. La excepción es la perra, ya que forma en dos o tres días el cuerpo lúteo y la misma dura nada más que treinta a cuarenta y cinco días, por eso en estas especies se prefiere no hablar de diestro, en ellas el cuerpo lúteo no gravídico tiene una duración igual que el gravídico. En una pseudopreñez, se produce un edema en las ubres, una hipertrofia del vientre, secreción de leche, comportamiento psicológico de gestación, todo es fisiológico, se ve en hembras que responden más a la progesterona. (Brejov, 2016 pág. 128)

El ciclo estral de las hembras caprinas esta desglosado en cuatro etapas, ya anteriormente detallas. Cada una de estas presentan características definidas en la presentación del celo. Debido a esto, para que se produzca la presentación del ciclo estral deben intervenir diversos factores:

*El fotoperiodo varía en las especies poliéstricas estacionales, de forma que se responde positivamente o bien al aumento de horas luz o la disminución de esta. El efecto se debe a la inducción de un estímulo nervioso originado al aumentar o disminuir las horas luz generado en la retina, es transmitido por el sistema nervioso central a la glándula pineal; ésta lo transforma el estímulo neural en respuesta endócrina, secretando melatonina, por la oscuridad. La lactación inhibe en muchas especies la actividad funcional del ovario, debido a que la succión estimula la síntesis de prolactina (inhibición de secreción de gonadotropinas por inhibir acción hipotalámica de GnRH). Este fenómeno recibe el nombre de anestro lactacional, ya que permanece la actividad del cuerpo lúteo. La presencia del macho estimula la aparición de los ciclos reproductores como consecuencia de las feromonas sexuales producidas por las glándulas sebáceas, tracto reproductor y tracto urinario de los machos. (Brejov, 2016 pág. 128)*

### **1.12.1 Examen semiológico**

Sabemos que la semiología es aquella ciencia que se encarga del estudio y diagnóstico de síndromes y síntomas de una enfermedad de cierto animal, con el objetivo determinado de efectuar un tratamiento eficaz y resguardar el bienestar animal. Entre los pasos que se tienen que tomar en cuenta para realizar un examen semiológico exitoso tenemos la aplicación de una reseña, una anamnesis valorativa, y un examen clínico tanto general como particular. (Brejov, 2016 pág. 128)

#### 1.12.1.1 *Anamnesis*

La anamnesis se refiere a una serie de cuestionarios que se efectúan al propietario del animal o dueño de la hacienda, con el objetivo de tener una información detallada de o los animales a ser evaluados mediante una historia clínica. Esta anamnesis puede ser:

*Una anamnesis colectiva que se basa en tomar en cuenta las enfermedades venéreas y las infecciosas, las cuales son frecuentes y peligrosas por comprometer gravemente la fertilidad del rebaño y algunas de ellas son zoonóticas. También se debe tener en cuenta las enfermedades heredo-congénitas, las cuales traen alteraciones que comprometen la fertilidad. La anamnesis ambiental se basa en la evaluación de todos los parámetros tanto internos como externos donde se encuentre el semoviente, como clima, alimentación, precipitaciones, velocidad de viento. Etc. Y la anamnesis pretérta toma en cuenta todos aquellos parámetros reproductivos e individuales a considerarse dentro del chato, valoraremos problema en el parto, días abiertos, reabsorción embrionaria, etc. (Brejov, 2016 pág. 128)*

#### 1.12.1.2 *Examen objetivo*

El examen objetivo es un instrumento de evaluación que se presenta en forma escrita y esta integrado por una variedad de reactivos; se le denomina así, porque solamente hay una sola respuesta correcta para cada uno de los reactivos a evaluarse, lo cual hace elegir entre múltiples opciones. El examen objetivo dentro de la semiología de los animales puede ser general o particular:

*En el examen objetivo general se debe tomar en consideración, la constitución y conformación, estado sensorio, movimientos involuntarios, grado de hidratación y la frecuencia del pulso arterial y el llenado capilar, en cambio en el examen objetivo particular se toma en cuenta la observación y evaluación más detallada del animal, el cual se analiza a través de manipulaciones en el animal cierto tipo de patologías, por ejemplo a través de la percusión podemos darnos cuenta de si existe líquido en los pulmones, y a través de ello corregir cualquier tipo de infección respiratoria. (Brejov, 2016 pág. 128)*

## CAPÍTULO II.

### 2. MARCO METODOLÓGICO

#### 2.1 Localización y duración del experimento

El presente trabajo de investigación se realizó en la Unidad Académica y de Investigación en Ovinos, Caprinos y Camélidos Sudamericanos (U.A.I.O.C.C), ubicada en la Estación Experimental "Tunshi", la cual se ubica en la parroquia Licto del cantón Riobamba. Dicha estación experimental pertenece a la Facultad de Ciencias Pecuarias, cuyas instalaciones pertenecen a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Las condiciones meteorológicas climáticas de la zona se detallan en la siguiente tabla:

**Tabla 2-1-2-2:** Condiciones meteorológicas en la Estación Experimental "Tunshi"

Características	Promedio
TEMPERATURA °C	16 a 20
PRECIPITACIÓN, MM	558.60
HUMEDAD MÁXIMA %	52 a 66,25
ALTITUD (M. S. N. M)	2710
VIENTO KM/H	16

**Fuente:** Estación Meteorológica, Facultad de Recursos Naturales. ESPOCH, 2020.

**Realizado por:** Córdova, Arévalo Lenin. 2021.

La duración de la investigación fue en un periodo de diez semanas, incluido la valoración semiológica de los semovientes y el protocolo de sincronización de celos Ovsynch, efectuada en las hembras caprinas mestizas.

## **2.2                            Unidades experimentales**

Para el desarrollo del trabajo investigativo se utilizaron doce hembras caprinas mestizas adultas en edades de uno a cinco años respectivamente, con un peso promedio de cuarenta kilogramos, tomados mediante dos formas experimentales, el primero referente a la medición por medio de la balanza, y la otra por medio de la zoometría caprina.

## **2.3                            Materiales, equipos, reactivos e instalaciones**

Los materiales, equipos, reactivos e instalaciones que se utilizaron durante el desarrollo de la investigación, es la siguiente:

### **2.3.1                        Material de campo**

Los materiales de campo que se utilizaron en el presente trabajo investigativo son los siguientes:

- Cepillo citobrush para toma de muestras
- Fundas para pistola de inseminación
- Termómetro para medición de la temperatura corporal
- Fonendoscopio para evaluación de constantes fisiológicas
- Martillo percutor para revisión de reflejos y percusión
- Guantes quirúrgicos
- Suero fisiológico
- Tijeras podadoras

- Equipo para limpieza corporal
- Toallas húmedas para limpieza corporal
- Libreta de apuntes

### **2.3.2** *Materiales y equipos de laboratorio*

La valoración de la citología del epitelio vaginal se efectuó en el laboratorio de **BIOTECNOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN ANIMAL**, perteneciente a la facultad de **CIENCIAS PECUARIAS**, ubicado en la **ESPOCH**. Los materiales que se usaron para el análisis de laboratorio fueron los siguientes:

- Placas portaobjetos
- Reactivo Diff Quick
- Sellante
- Libreta de apuntes
- Microscopio
- Cámara de fotos

### **2.3.3** *Instalaciones*

El trabajo investigativo se ejecutó en la Estación Experimental Tunshi, la cual se ubica en el kilómetro doce, de la ciudad de Riobamba, vía al cantón Licto de la provincia de Chimborazo. La unidad en el cual se efectuó la investigación corresponde a la Unidad Académica y de Investigación en Ovinos, Caprinos y Camélidos Sudamericanos.

Además, la valoración microscópica de las células se efectuó en el laboratorio de Biotecnología de la Reproducción animal, ubicado en la facultad de Ciencias Pecuarias, perteneciente a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, en la ciudad de Riobamba.

## **2.4 Tratamiento y diseño experimental**

En el trabajo investigativo se efectuó un proyecto de investigación basado en una estadística descriptiva, y los datos obtenidos fueron tratados y analizados estadísticamente a través de un test de distribución normal mediante las siguientes técnicas estadísticas:

- Varianza y desviación típica (error típico)
- Análisis de frecuencia
- Coeficiente de variación
- Indicadores de tendencia central (media, mediana)
- Análisis de regresión y correlación
- $X^2$  cuadrado

## **2.5 Mediciones experimentales**

Las mediciones experimentales que se efectuaron en el trabajo de investigación, respecto al tema estadístico corresponden a las siguientes:

- Número de células parabasales
- Número de células intermedias
- Número de células superficiales

- Número de células anucleares
- Patrones del ciclo estral (Proestro, estro, metaestro y diestro)
- Porcentaje de fecundación
- Coloración de la mucosa vaginal de acuerdo con la etapa del ciclo estral

## **2.6 Procedimiento experimental**

En la investigación se efectuó la valoración microscópica de la citología del epitelio no queratinizado estratificado vaginal de las hembras caprinas mestizas adultas mediante la toma de muestras de la mucosa vaginal, producidas por las criptas vaginales, ésta toma de muestras se realizó mediante un frotis del canal vaginal, con la ayuda de un cepillo citobrush, para luego colocar el mucus vaginal en el portaobjetos. Luego se procedió a efectuar la tinción de las muestras con el reactivo Diff Quick, se optó por este método de tinción, debido a que dicha tinción, permite una mejor visualización de las células epiteliales.

Durante la valoración microscópica se efectuó el conteo riguroso del número de células epiteliales vaginales presentes en 10 campos de visualización, para luego efectuarse un conteo total del número de células, y llegar a concluir la etapa de ciclo estral que la hembra caprina se encuentra. Los animales fueron sometidos permanentemente a un chequeo semiológico periódico, con el objetivo de analizar sus condiciones anatómicas y analizar de una mejor manera el estado sanitario y nutricional del animal, ya que como bien se sabe, el animal debe estar en excelentes condiciones sanitarias y nutricionales para que se permita entrar en la etapa reproductiva, la aceptación del macho y la posterior concepción de la hembra.

## 2.7

### Metodología de la evaluación

#### 2.7.1

#### *Valoración de las células epiteliales vaginales en el laboratorio de Biotecnología de la reproducción animal*

En la Unidad Académica y de investigación en Ovinos, Caprinos y Camélidos Sudamericanos se tomaron en consideración 12 hembras caprinas mestizas adultas, en edades desde uno a cinco años. Para luego encerrar en un corral a las doce hembras caprinas, para posteriormente hacer la toma de muestras. Dicha toma de muestras se realizó de la siguiente forma:

- Primero se procedió a la sujeción en estación de los semovientes caprinos, esto se lo realizó con la ayuda de un asistente que inmovilizó el animal por los cuernos.
- Posteriormente se procedió a realizar la recolección de las muestras de la siguiente forma. El técnico pecuario se colocó en la parte caudal del miembro pelviano del semoviente, posteriormente se colocó el cepillo citobrush en el canal vaginal, previamente forrado con un material aislante como puede ser las fundas para pistolas de inseminación artificial.
- Una vez el técnico pecuario colocado caudalmente al animal, procede a ingresar el cepillo citobrush craneo dorsalmente hacia el canal vaginal, una vez dentro de dicho canal, se procedió a realizar el desprendimiento de la funda de inseminación para dejar al descubierto el cepillo citobrush.
- Una vez ingresado el cepillo citobrush dentro del canal vaginal, se procedió a realizar tres tipos de frotis, uno a nivel craneal del canal vaginal, otro a nivel medial y otro a nivel caudal del canal vaginal, con el objetivo de recolectar la mayor cantidad de muestras de mucus vaginal.
- Una vez obtenida la muestra en el citobrush se procede a colocar dicho fluido en el portaobjetos. La forma de colocar es mediante raspados desde la región anterior, hasta la posterior del portaobjetos, siempre cuidando no realizar dos veces el raspado en el mismo sitio, ya que se complica la visualización de la muestra en el microscopio.



En el laboratorio de biotecnología de la reproducción animal, ubicado en la facultad de ciencias pecuarias, perteneciente a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, se realizó la valoración microscópica de las células epiteliales vaginales de las hembras caprinas, en la cual se realizó el conteo del número de células parabasales, intermedias, superficiales y anucleares, presentes en 10 campos de visualización dentro de una misma muestra. La preparación de las muestras se realizó de la siguiente forma:

- Una vez obtenidas las muestras, se procede a colocar el reactivo Diff Quick, el cual nos ayudará a visualizar las células.
- El reactivo Diff Quick posee tres tipos de tintura, el primero que es utilizado como sellante de células, el segundo que es de coloración roja y el tercero que es de coloración azul.
- El reactivo colorante de color rojo nos ayuda a poder visualizar el núcleo de la célula, en cambio el reactivo colorante de color azul nos ayuda a visualizar el citoplasma y la vacuolización de las células. Además, estos colorantes nos permiten visualizar de una mejor manera un proceso de picnosis celular o algún proceso de multiplicación exagerada de células.
- La forma de colocar los colorantes es la siguiente. Colocamos las placas en un sitio que nos permita una pendiente, con el objetivo que el reactivo recorra toda la placa y se tinte toda la muestra.
- El primer reactivo a colocarse es el sellante, el cual nos permite fijar las células al portaobjetos. Con la ayuda de una pipeta Pasteur tomamos una pequeña cantidad de líquido sellante, para luego colocar en la muestra, la cual, a través de la pendiente, anteriormente detallada, recorrerá toda la muestra, se procede a dejar la muestra secar por un periodo de tres minutos. Tiempo necesario, para que las células se fijen a la placa.
- El segundo colorante a colocarse es el de color rojo. Una vez fijadas las células, con la ayuda de una pipeta Pasteur se procede a colocar el tinturado rojo, con el objetivo de tinturar el núcleo de la célula y poder visualizar en el microscopio. Posteriormente se procede a dejar secar por un tiempo variable.

- El tercer colorante a colocarse es el de color azul. Una vez secas las placas, se sumergen en el colorante azul, con inmersiones de diez segundos y una exposición de tres segundos. Este procedimiento se realiza por un periodo de tres tiempos, para luego proceder a realizar el secado de la muestra.
- Una vez seca la muestra, se procede a visualizar dicha muestra en el microscopio, y valorar las células epiteliales vaginales en diez campos de visualización.

### **2.7.2                      *Semiología caprina, como método de análisis clínico***

La semiología es aquella ciencia que se encarga del estudio pormenorizado de los signos y síntomas de un animal, con el objetivo de dar un diagnóstico definitivo de algún tipo de enfermedad o patología que los semovientes pueden tener. A diferencia de la historia clínica, la semiología es la ciencia que engloba todos los parámetros de la historia clínica veterinaria, evalúa tanto macro como microscópicamente, a través de análisis de laboratorio, el estado de salud del animal.

En la Unidad Académica y de Investigación en Ovinos, Caprinos y Camélidos Sudamericanos se realizó, desde el primer día del trabajo de campo, un análisis semiológico de todos los semovientes, enfocándonos principalmente a valoraciones de las constantes fisiológicas, la termometría caprina, como objetivo de valorar las fluctuaciones de temperatura en los animales, de acuerdo a las edades de los mismos, así como el control exhaustivo de los parámetros reproductivos como valoración de las mucosas vaginales, método de Billings, como análisis de las mucosas vaginales y vaginoscopia, como labores complementarias a evaluarse. También se valoró la condición corporal, condición del sistema nervioso central y autónomo, valoración clínica podológica y locomoción. Siendo estos parámetros vitales en la semiología caprina, la razón se debe a que el semoviente debe estar en las mejores condiciones, tanto sanitarias, como alimenticias, para poder entrar a la labor reproductiva.

### **2.7.3**

#### ***Sincronización de celos***

En la Unidad Académica y de Investigación en Ovinos, Caprinos y Camélidos Sudamericanos, se efectuó un protocolo de sincronización de celos en las doce hembras caprinas mestizas puestas en estudio. El protocolo utilizado en la sincronización de celos es el protocolo Ovsynch en cabras, que consta con la administración exógena de gonadotropinas en los días cero y siete, para el día nueve realizar la aplicación de una prostaglandina exógena. El objetivo de la protocolización fue conocer la diferencia que existe entre el número de células epiteliales vaginales tanto en la presentación de celos naturalmente, como en la protocolización de celos, y a través de esto realizar una inseminación artificial exitosa.

## **CAPÍTULO III.**

### **3. MARCO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS**

#### **3.1 Conteo de las células epiteliales vaginales**

En el laboratorio de Biotecnología de la Reproducción Animal, ubicado en la Facultad de Ciencias Pecuarias, concerniente a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, se realizó la valoración microscópica de las células epiteliales vaginales de las hembras caprinas mestizas, el cual, este análisis de laboratorio demostró los siguientes resultados:

##### **3.1.1 *Total de células epiteliales vaginales de acuerdo al número de repeticiones***

En la tabla 1-3, podremos observar la totalidad del número de células epiteliales vaginales encontradas durante el estudio citológico, teniendo un resultado de 27.072 células parabasales, las cuales dan origen a los demás tipos celulares, 1.420 células intermedias, que son aquellas células que intervienen en una mayor cantidad en la etapa del cambio de proestro a estro, un total de 570 células superficiales, las cuales conjuntamente con las anucleares conforman la etapa del celo, y un total de 432 células anucleares, que son aquellas que intervienen en la etapa de celo, en la hembra caprina.

**Tabla 1-3:** Número de células epiteliales vaginales encontradas

<b>Tratamientos</b>	<b>Repeticiones</b>	<b>Nº Células Parabasales</b>	<b>Nº Células intermedias</b>	<b>Nº Células superficiales</b>	<b>Nº Células anucleares</b>
SIN HOMONAS	1	1978	235	41	48
SIN HOMONAS	2	2299	60	43	48
SIN HOMONAS	3	1906	0	6	46
SIN HOMONAS	4	2120	106	22	44
SIN HOMONAS	5	1749	2	17	42
SIN HOMONAS	6	2721	240	8	40
SIN HOMONAS	7	2532	97	42	40
SIN HOMONAS	8	1777	76	22	33
SIN HOMONAS	9	2298	131	1	24
SIN HOMONAS	10	2526	147	83	19
SIN HOMONAS	11	2897	194	152	22
SIN HOMONAS	12	2270	132	133	26
<b>TOTAL</b>		27.072	1.420	570	432
<b>PROMEDIO</b>		4512	237	95	36
<b>MEDIANA</b>		438	0	0	40

Realizado por: Córdova Arévalo, Lenin. 2021.

### 3.1.2 *Número de células epiteliales vaginales en relación con la edad*

Las células epiteliales vaginales se caracterizan por ser aquellas células constituidas por un núcleo variable, es decir, que su tamaño varía de acuerdo con la etapa del ciclo estral en que se encuentra la hembra caprina. Estos cambios se deben a la presencia hormonal dentro de la célula, es decir, a medida que se llega a la etapa de celo de las hembras, el núcleo se vuelve picnótico, es decir, tiende a desaparecer. En una investigación efectuada por, Pacheco (2017, pág. 1), los tipos de células epiteliales vaginales en Alpacas (*Vicugna pacos*), las células parabasales eran de forma redondeada con un núcleo de gran tamaño y escaso citoplasma, formando generalmente columnas celulares agrupadas.

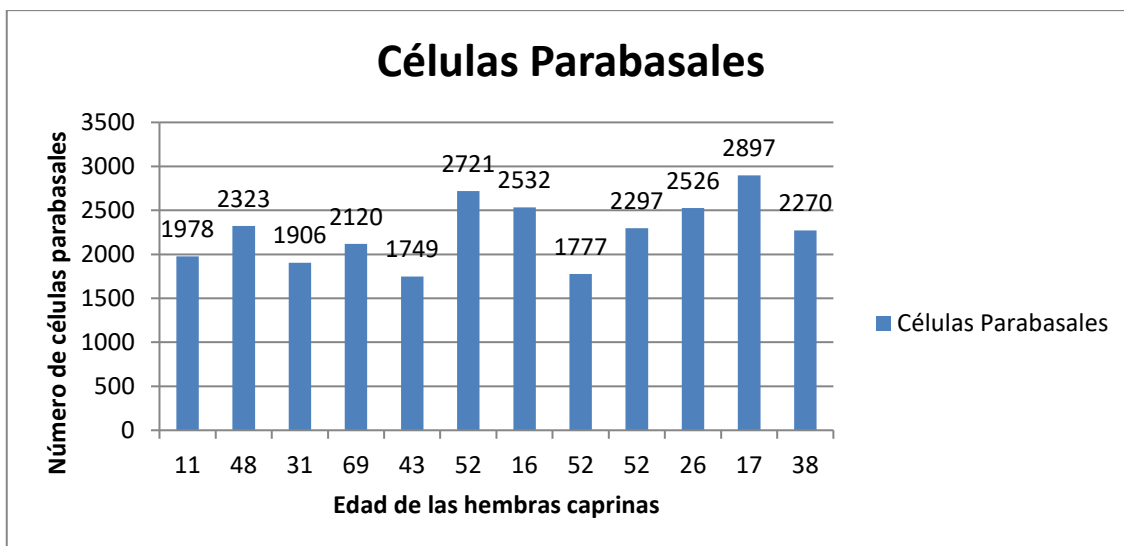
Las células intermedias pequeñas se observaron como células redondeadas, de mayor tamaño que las células parabasales y con mayor cantidad de citoplasma, pero con el núcleo de similar tamaño a las parabasales. Las células intermedias grandes presentaban forma ovalada y la presencia de mayor cantidad de citoplasma era notorio al poseer un núcleo pequeño. En algunas células se observaba un inicio de picnosis, pudiéndose confundirse con células superficiales de núcleo picnótico.

### 3.1.2.1 *Células Parabasales*

En cuanto al número de células epiteliales vaginales encontradas durante el estudio citológico vaginal, hacemos referencia en este análisis estadístico al número de células parabasales. En el gráfico 3-1, encontramos el detalle del número de células parabasales encontradas durante el estudio, podemos notar que el número de células parabasales en la hembra caprina de menor edad, se ubica en un total de 1.978 células, a diferencia de la hembra con mayor edad, que posee un total de 2.120 células parabasales.

Podemos percibir también que el número de células parabasales, no tiene influencia en cuanto a la edad de la hembra caprina, esta variación se debe a que, durante el frotis vaginal citológico, la toma de muestras se efectuó en tres sitios diferentes, los cuales no se pueden visualizar, debido a la estructura anatómica del aparato reproductor femenino. Por lo tanto, el conteo celular, es indirectamente proporcional a la edad de la hembra caprina, y no tiene influencia en la misma.

En cuanto a la media que se logró obtener durante este estudio citológico, fue de un total de 4.512 células parabasales, con una mediana de 438 células parabasales y una moda de 835. En cuanto a la desviación estándar o desviación típica, que es una medida de dispersión de datos estadísticos, podemos decir que, durante el estudio citológico, en cuanto al número de células parabasales, se obtuvo una desviación estándar de 1987.34, con un coeficiente de variación del 44%.



**Gráfico 1-3.** Cuento definitivo del número de células parabasales

Realizado por: Córdova, L. 2021

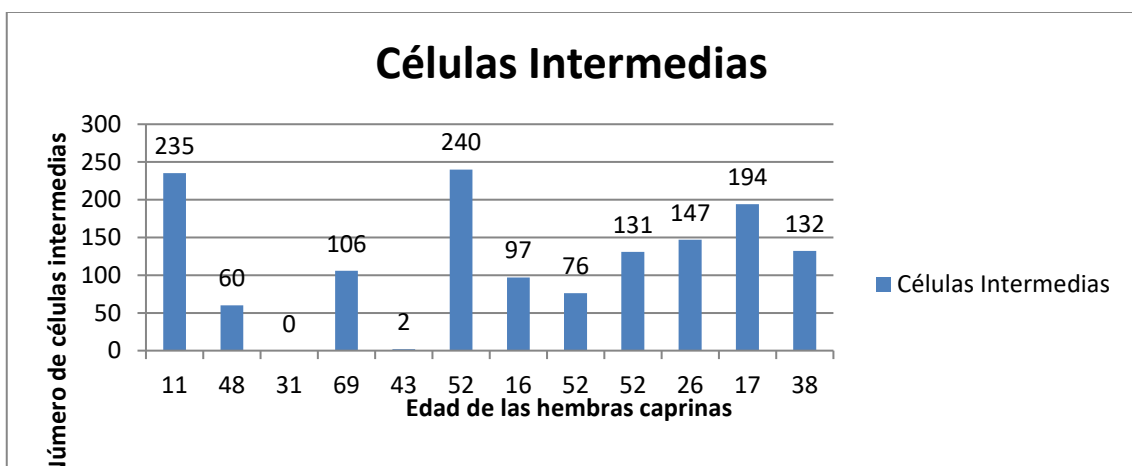
En una investigación efectuada en bovinos, realizada por, Calderón (2016, pág. 23), se determinó que el comportamiento de las células epiteliales vaginales parabasales son dominantes en el metaestro en un 7,17%, comparado con los otros tipos de células y su porcentaje, va en descenso en las siguientes fases del ciclo estral a punto de estar ausentes en el estro en un 4,13%, en cambio en nuestra investigación ejecutada en cabras podemos apreciar que existió un mayor número de células epiteliales vaginales parabasales en el proestro y en el anestro estacional.

### 3.1.2.2 *Células intermedias*

En cuanto al número de células intermedias que fueron encontradas durante el estudio citológico vaginal, en el gráfico 2-3, podemos analizar el total de células encontradas en dicho estudio. Podemos notar que existe diferencias en el número de células intermedias en cuanto a la edad de la cabra, siendo la de menor edad, que es la de once meses, con un total de 235 células y la de mayor edad que es la de 69 meses con un total de 106 células intermedias.

En cuanto al análisis estadístico de las medidas de tendencia central, tenemos una media de 237 células intermedias, con una mediana de cero y una moda de cero. Estos valores se deben a que durante el estudio citológico, el número de mayor repetición en los conteos celulares fue de cero, es decir, en cada observación realizada se encontraron cierto tipo de células durante el estudio, siendo en las primeras una cantidad destacable de células y durante las observaciones posteriores se produjo un conteo nulo de dichas células intermedias, esto se debe al paso celular durante el ciclo estral, es decir, a medida que la hembra caprina se acerca a la etapa de estro, tanto células parabasales como células intermedias empiezan a disminuir, debido al incremento en la cantidad de citoplasma y una picnosis nuclear dentro de la célula.

También tenemos una dispersión de datos de 14.941,91 células intermedias, simultáneamente tenemos una desviación estándar de 122,23, y un 52% de coeficiente de variación en cuanto al número de células intermedias encontradas durante el estudio citológico en todas las hembras caprinas mestizas adultas.



**Gráfico 2-3.** Conteo definitivo del número de células intermedias

Realizado por: Córdova, L. 2021

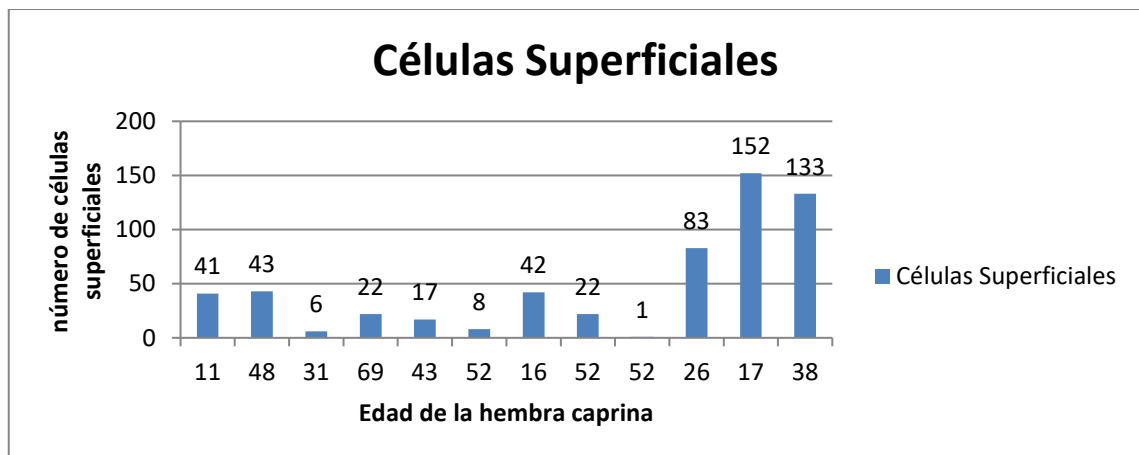
En cuanto a la investigación efectuada por, Calderón (2016, pág. 23), que se realizó en hembras bovinas se encontró el mismo patrón de tendencia en las células epiteliales vaginales tempranas intermedias con las células epiteliales vaginales parabasales, es decir, que este tipo de células por su tamaño, forma y núcleo representan morfológicamente el primer paso en la muerte celular.



### 3.1.2.3 Células superficiales

En el gráfico 3-3, podemos analizar el resultado del número de células superficiales obtenidas durante el estudio citológico del epitelio vaginal de la hembra caprina. En este estudio se pudo observar que existen diferencias en cuanto al número de células superficiales, en relación con la edad. Siendo la hembra caprina de edad de once meses, la que obtuvo un total de 41 células superficiales, en cambio la hembra de mayor edad, siendo de 69 meses, obtuvo un total de 22 células superficiales durante el estudio. Esta variación se puede deber a las condiciones medio ambientales y el factor alimenticio donde está intervenida la hembra caprina. El número de células superficiales depende exclusivamente de la cantidad de citoplasma y el tamaño del núcleo de su célula.

Como bien se sabe, y fue detallado con anterioridad a medida que se produce el cambio celular, se produce un mayor incremento de glucógeno, cantidad de estrógenos y la queratinización celular. Sabiendo que las células no queratinizadas pertenecen a las células basales y parabasales, en cambio las queratinizadas constan desde las intermedias a las anucleares, produciéndose un cambio celular y al paso del ciclo estral desde las no queratinizadas hasta las queratinizadas. En cuanto a las medidas de dispersión, durante el estudio citológico se pudo obtener una varianza en el número de células superficiales de 3.430,17, una desviación estándar de 58,56 y un coeficiente de variación de 62%.



**Gráfico 3-1.** Conteo definitivo del número de células superficiales

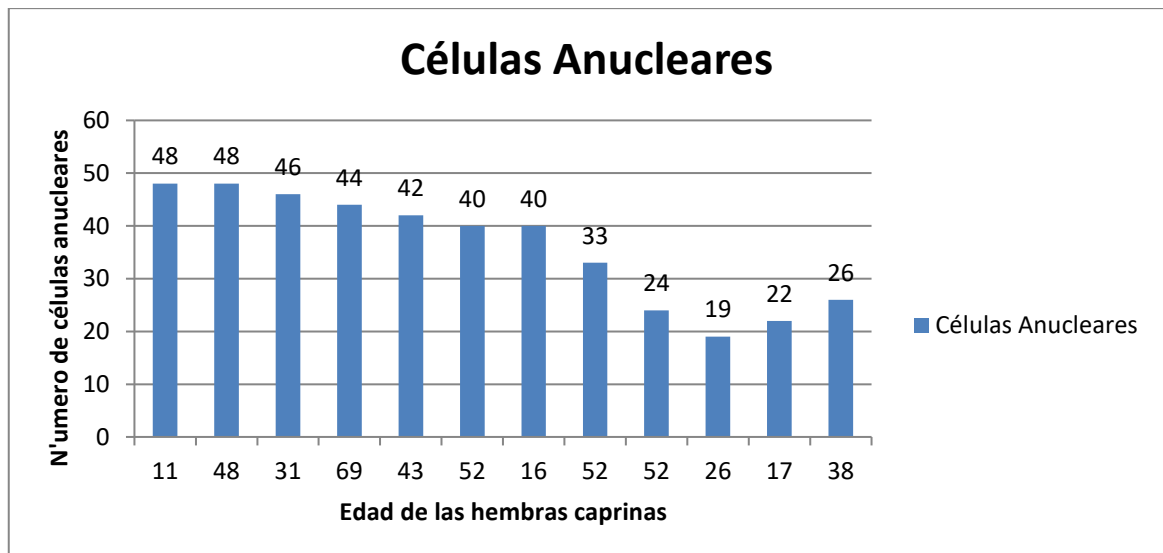
Realizado por: Córdova, L. 2021

En cuanto a la investigación realizada por Calderón (2016, pág. 23), la presencia elevada de células epiteliales tardías en el proestro y estro se justifica por la acción primaria producida por los estrógenos secretado por el folículo dominante en estas fases, así como también un elevado promedio en el metaestro, indicadores del inicio y culminación de un ciclo estral normal en hembras bovinas.

#### 3.1.2.4 *Células anucleares*

Durante el análisis del estudio citológico vaginal, las células anucleares se caracterizan por la ausencia de núcleo celular, la queratinización y el aumento de glucógeno dentro de su estructura. En el gráfico 4-3, durante el estudio se encontraron diferencias entre el número de células anucleares, en relación con la edad de la cabra. En este estudio se obtuvo un total de 48 células anucleares en la hembra caprina de once meses de edad, y un total de 44 células anucleares en la hembra de 69 meses de edad. Esta variación se debe al cambio celular definitivo provocado por un aumento en la queratinización celular y un aumento en la cantidad de estrógenos y por lo tanto de glucógeno, el cual nos da cabida a la llegada de la fase de estro del ciclo estral. Durante esta fase el número de células superficiales y anucleares son destacables y en una cantidad superior, en relación con las otras fases del ciclo estral.

En cuanto a la dispersión estadística se pudo obtener una varianza de 1207,93 células anucleares durante el estudio citológico, una desviación estándar de 34,755 y un coeficiente de variación del 54%, durante la evaluación citológica de las células anucleares en cada una de las hembras caprinas mestizas en estudio.



**Gráfico 4-3.** Conteo definitivo del número de células epiteliales anucleares

Realizado por: Córdova, L. 2021

En cuanto a la investigación efectuada por, Calderón (2016, pág. 23), el elevado promedio de células epiteliales cornificadas o anucleares 62,61% en el estro de las hembras bovinas, examina el normal funcionamiento de las células epiteliales vaginales, además es un indicador positivo de la ovulación. Las células anucleares se caracterizan por poseer un núcleo picnótico casi inexistente, en dependencia del momento exacto del estro, cabe recalcar que la etapa de estro se determina por la presencia de estrógenos en la célula, lo que le caracteriza a la célula anuclear. La presencia de estrógeno incrementa el contenido de citoplasma en el núcleo, y por ende la picnosis del núcleo celular, dándonos un indicativo de la presencia del celo. Durante la investigación se pudo apreciar que existe mayor presencia de células escamosas en el estro, pero en hembras caprinas se pudo apreciar que existe de igual manera la presencia de células superficiales e intermedias.

Como se puede apreciar en la tabla 2-3, se efectuó un análisis estadístico del número de células epiteliales vaginales encontradas durante el estudio citológico vaginal, en los cuales tenemos una desviación estandar de 1.987,34 en el número de células parabasales, 122,23 en el número de células intermedias, 58,56 en el número de células superficiales y 34,75 en el número de células anucleares, esto nos quiere decir que los datos estadísticos tomados en la investigación tienen una dispersión significativa respecto a su media.

De la misma manera se obtuvo un coeficiente de variación en el número de células parabasales del 44%, en el número de células intermedias tenemos una dispersión del 52%, en las células superficiales tenemos una dispersión del 62% y en el número de células anucleares o escamosas tenemos una dispersión del 54%, por lo tanto, estos datos nos quieren decir que existe una variación absoluta mayor en el número de células superficiales, respecto a los demás tipos de células, pero una variación relativa menor que el coeficiente de variación de las células superficiales e intermedias, debido a que la media aritmética en el número de células superficiales es menor, respecto a las medias aritmeticas encontradas en las células parabasales e intermedias, en cambio, en la variación absoluta del número de células anucleares tenemos una variación del 54%, respecto a su media de 65 células anucleares encontradas en el estudio citológico vaginal.

**Tabla 2-3:** Análisis estadístico del número de células epiteliales

<b>Estadísticas</b>	<b>Nº células parabasales</b>	<b>Nº células intermedias</b>	<b>Nº células superficiales</b>	<b>Nº células anucleares</b>
<b>TOTAL</b>	27.072	1.420	570	432
<b>PROMEDIO</b>	4.512	237	95	65
<b>MEDIANA</b>	438	0	0	40
<b>MODA</b>	835	0	3	0
<b>DESVIACIÓN ESTANDAR</b>	1.987,34	122,23	58,56	34,75
<b>MÁXIMO</b>	2.897	240	152	48
<b>MÍMINO</b>	1.749	0	1	19
<b>RANGO</b>	1.148	240	151	29
<b>COEFICIENTE DE VARIACIÓN</b>	44	52	62	54

**Realizado por:** Córdova Arévalo, Lenin. 2021.

En la Unidad Académica y de Investigación en Ovinos, Caprinos y Camélidos Sudamericanos, ubicada en la Estación Experimental “Tunshi”, se realizó una evaluación de la citología exfoliativa vaginal en las hembras caprinas mestizas, que pertenecen a la Unidad de investigación. En dicha unidad se realizó el frotis correspondiente, con el objetivo de sacar una muestra destacable y poder ser analizadas en el laboratorio de Biotecnología de la Reproducción Animal, que pertenece a la Facultad de Ciencias Pecuarias, ubicada en la Escuela Superior Politecnica de Chimborazo, en la ciudad de Riobamba.

En Dicho estudio se pudo analizar a través de un periodo de 45 días, la evolución de las células epiteliales vaginales presentes en las muestras. Las cuales fueron un total de 12 muestras en un periodo de seis observaciones, dandonos como resultado un total de 72 muestras analizadas.

En dichas muestras se pudo apreciar, tanto células parabasales, células intermedias, células superficiales y células anucleares o escamosas. Durante el estudio citológico se llegó a un total de 29.494 células obtenidas. Las cuales el 92% pertenecen a las células parabasales, dando un total de 27.072 células, el 5% resultaron ser células intermedias, con un total de 1.420 células, el 2% resultaron ser células superficiales, con un total de 570 células, y un 1% que corresponde a las células anucleares o escamosas, con un total de 432 células obtenidas durante el estudio citológico.

Una de las razones por las que la cantidad de células superficiales resultaron ser superiores a las demás células en estudio, se debe a la fisiología del epitelio vaginal de la hembra caprina. Recordemos que el estrato estratificado no queratinizado del músculo liso del tracto reproductivo femenino se conforman de cinco tipos de células dentro de su estructura, ubicadas en la membrana basal del epitelio vaginal. Estas células son las células basales, células parabasales, células intermedias, células superficiales y células anucleares.

Las dos primeras células son aquellas que dan origen a otro tipo de células ubicadas en el epitelio vaginal, es decir, las células basales, siendo células pequeñas con gran cantidad de núcleo y una menor cantidad de citoplasma, dan origen a las células parabasales, a través de un incremento hormonal dentro del tracto reproductivo, es decir, a medida que se aumenta la cantidad de estrógenos dentro del epitelio vaginal, se produce un aumento en cantidades superiores del glucógeno, produciendo una mayor cantidad de citoplasma dentro de la célula, y por lo tanto el aumento en su morfología, cambiando así su estructura y forma, para luego pasar a otro tipo celular. Cabe mencionar que a medida que se aumenta la cantidad de citoplasma, el núcleo se ve comprometido, produciendose una picnosis celular y una degradación del mismo.

**Tabla 3-2.** Análisis de Frecuencia del número de células epiteliales vaginales

<b>Tipo de células</b>	<b>Frecuencia Absoluta</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Frecuencia acumulada</b>	<b>Frecuencia relativa</b>	<b>Frecuencia relativa acumulada</b>
<b>PARABASALES</b>	27072	92	27072	0,918	0,92
<b>INTERMEDIAS</b>	1420	5	28492	0,048	0,97
<b>SUPERFICIALES</b>	570	2	29062	0,019	0,99
<b>ANUCLEARES</b>	432	1	29494	0,015	1,00
<b>TOTAL</b>	29.494	100		1	

**Realizado por:** Córdova Arévalo, Lenin. 2021.

### **3.2 Patrones del ciclo estral en las hembras caprinas**

En la Unidad Académica y de Investigación en Ovinos, Caprinos y Camélidos Sudamericanos se evaluó cuatro métodos de detección de celos, cada uno con sus características diferenciadas. Entre estos métodos que se evaluaron dentro de la investigación son:

#### **3.2.1 Observación de la etología reproductiva de la hembra**

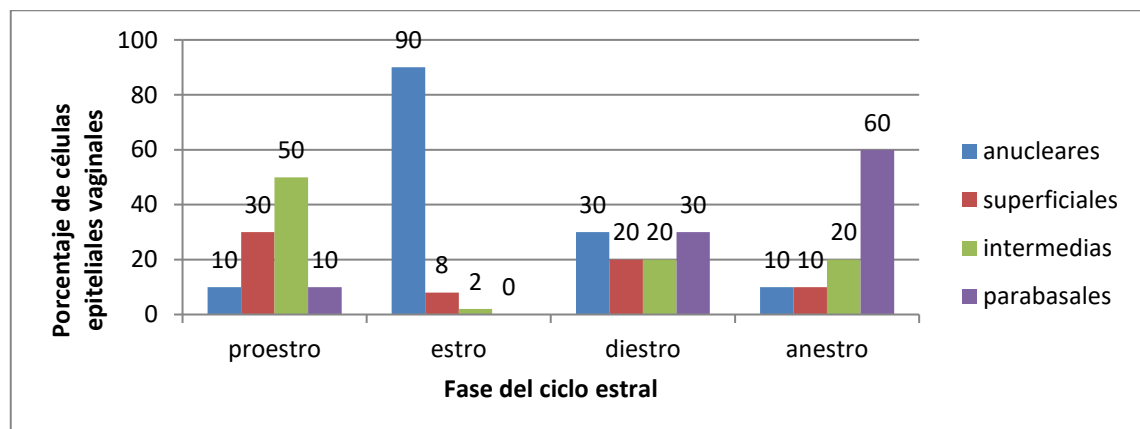
Al observar la etología (comportamiento animal) reproductiva de las hembras caprinas, se pudo observar que las hembras en estado de celo intentaban montar a otras hembras, además el bien llamado efecto de bandereo de la cola, resultó un indicativo de que la cabra se encuentra apta para ser copulada por el macho cabrío.

Este efecto también pudo observarse entre hembras dentro del mismo chato, es decir, cuando una hembra se acerca a otra, la hembra en sí realiza este efecto de bandereo al percibir que otra hembra se está acercando, otro comportamiento distintivo de celo entre las hembras caprinas es el golpe cabeza, cuerpo. Este efecto se basa en que la hembra en celo golpea suavemente a otra hembra con su región craneal frontal al cuerpo de otro animal, este efecto se incluye a la vez el efecto del bandereo anteriormente detallado.

Uno de los signos característicos de una hembra en celo es su temperamento al acercarse el macho cabrío. Según, Peña (2018, pág. 65), menciona que la presencia del macho incentiva el celo en las hembras, debido al efecto hormonal que provoca su presencia. El olor almizclero del semental provoca excitación en las hembras caprinas, a medida que el macho pasa por el corral, las hembras que se encuentran en estado de celo se acercarán al macho y efectuarán el efecto de bandereo de su cola, a la vez se mostrarán receptivas y sumisas frente al semental. El semental por su parte realizará el efecto de Flemen, que se basa en la apertura de los labios superiores e inferiores por parte del macho, con el objetivo de detectar feromonas producidas por las hembras.

### 3.2.2 *Análisis de laboratorio a través de la citología exfoliativa vaginal*

Según Fuentes (2017, pág. 26), después de hacer una investigación rigurosa de la citología exfoliativa vaginal en hembras mamíferas, obtuvo un porcentaje de células epiteliales vaginales, de acuerdo con la etapa del ciclo estral conforme al siguiente detalle que se pormenoriza en el gráfico 5-3:



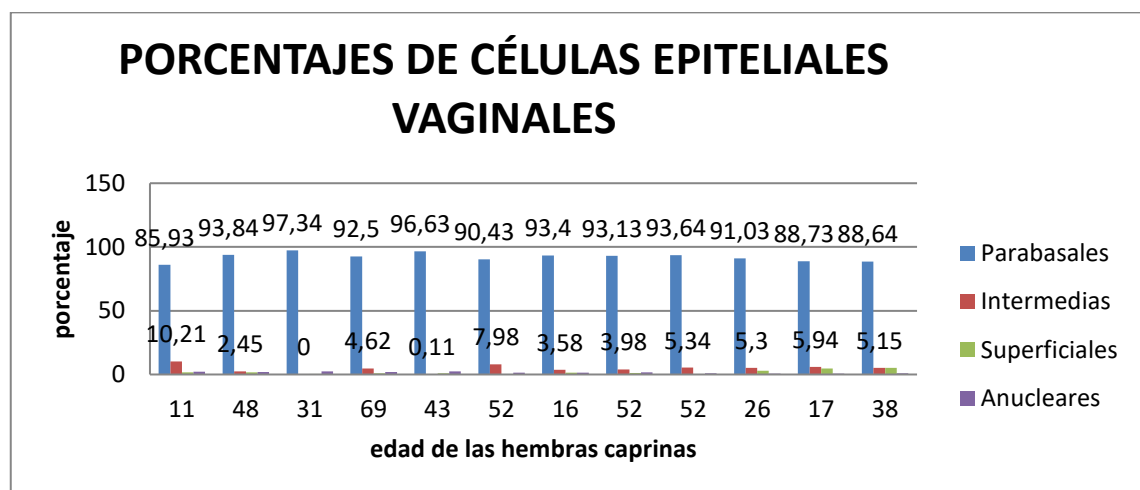
**Gráfico 5-3.** Porcentaje del número de células epiteliales vaginales durante diferentes etapas del ciclo estral

Realizado por: Córdova, L. 2021

Como podemos apreciar en la gráfica 6-3, existe un mayor porcentaje de células epiteliales superficiales, respecto a las demás células epiteliales del epitelio vaginal de la hembra caprina, esto se debe a que durante la investigación las hembras caprinas se encontraban en una etapa de anestro, es decir, en una etapa de no celo. Durante la investigación, el factor climático y nutricional tuvo una intervención significativa en la presentación o no de las etapas del ciclo estral.

Durante la investigación las hembras estuvieron sometidas a temperaturas bajas ambientales, por lo tanto, las hembras en lugar de iniciar su etapa reproductiva, entraron en una etapa de regulación homeostática fisiológica, debido a las bajas temperaturas ambientales. A la vez el factor nutricional tuvo una intervención significativa, ya que durante la investigación, las hembras se encontraban consumiendo diferentes tipos de pasturas de buena a mediana calidad, por lo tanto su condición corporal no se encontraba en las condiciones necesarias para que las hembras entren en un estado reproductivo.

Como bien sabemos, la condición corporal de las hembras caprinas tiene una influencia significativa en la presentación del celo, por lo que, una calificación de 3.5 puntos en la condición corporal de dichas hembras es apto para la época reproductiva, lo que durante la investigación, las hembras caprinas se encontraban en una condición corporal de 2 a 2.5 puntos, debido a esto, se efectuó a posterior, un acondicionamiento, con el fin de verificar la variabilidad en el número de células epiteliales vaginales cuando el animal ha recuperado su condición corporal.



**Gráfico 6-3.** Porcentaje de células epiteliales vaginales en las hembras caprinas

Realizado por: Córdova, L. 2021

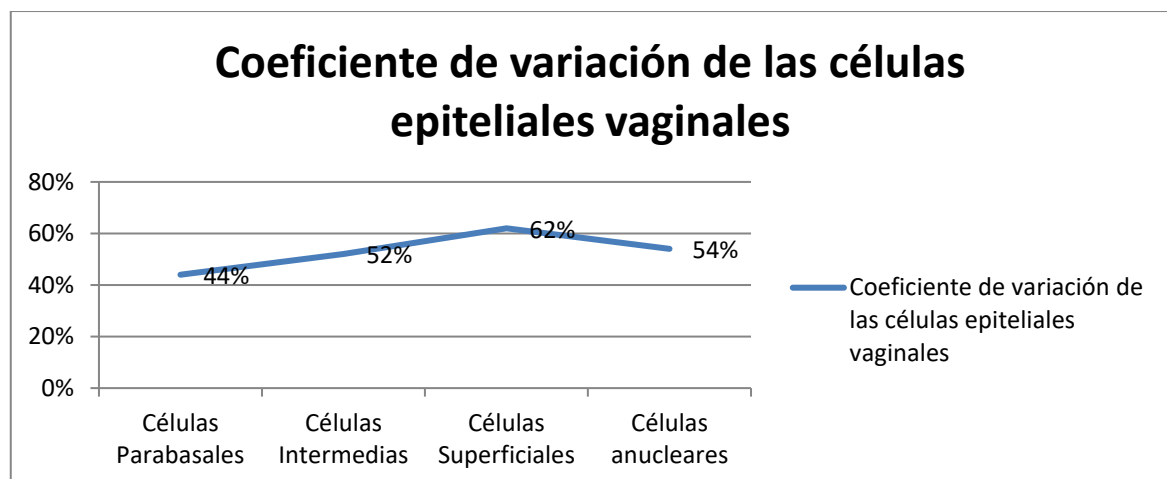
Durante una investigación realizada por Morales (2017, pág. 52), se analizaron cuarenta hembras caprinas con signos externos de celo, los resultados obtenidos fueron que durante la fase del estro el mayor porcentaje de células intermedias es un 38%, seguido por las células superficiales nucleadas en un 35%, en cambio en nuestra investigación se llegó a la conclusión que existe un mayor porcentaje de células parabasales, esto se debe a que las hembras se encontraban en un anestro estacional, afirmando así que el factor climático y nutricional tiene gran importancia en la presentación del celo en las hembras caprinas.



Al analizar el porcentaje de células anucleares que se obtuvo en la investigación efectuada por Morales (2017, pág. 52), se obtuvo un 13%, en cambio en nuestra investigación se obtuvo un 2% de células epiteliales vaginales anucleares. Esto se puede deber a que el factor nutricional y climático tiene una gran influencia en la presentación del celo y por obvias razones en la presentación de las células epiteliales vaginales anucleares.

Cuando las hembras caprinas se encuentran en condiciones agrestes o en condiciones no óptimas para la presentación del celo, estas intervienen en una etapa de regulación térmica, y mantenimiento nutricional, debido a que la presentación del celo se ve suspendido. Cabe aclarar que el celo se presenta única y exclusivamente en hembras con una condición corporal optima de 2,5 puntos y un factor ambiental favorable.

Al analizar la dispersión de los datos estadísticos podremos notar que existe una mayor dispersión en el número de células superficiales, dandonos un coeficiente de variación del 62%, y la menor dispersión la podemos encontrar en las células parabasales, dandonos un coeficiente de variación del 44%. Por lo tanto podemos concluir que existe un mayor grado de distanciamiento o disociación entre los datos obtenidos, consecuentemente tenemos una menor uniformidad en los datos, es decir, obtenemos una mayor heterogeneidad de los mismos, produciendose una menor representatividad y una menor confiabilidad al promedio de la tendencia central, debido a que se obtuvieron un mayor distanciamiento entre los datos.



**Gráfico 7-3. Coeficiente de variación del número de células epiteliales vaginales**

Realizado por: Córdova, L. 2021

### 3.2.2.1 *Relación entre el peso de las hembras caprinas y el número de células epiteliales vaginales*

Como podemos apreciar en la tabla 4-3, se muestra la correlación existente entre el peso de las hembras con el número de células epiteliales vaginales, lo cual nos quiere decir que existe una correlación intrínseca, es decir, que el peso de las hembras caprinas no tiene influencia en la presentación de las células epiteliales vaginales. Analizando estadísticamente la correlación que existe en el número de células parabasales, podemos decir que a medida que se incrementa el número de células parabasales, también se produce un incremento en el número de células intermedias, y por lo tanto un aumento significativo del número de células totales.

Esto quiere decir que, a medida que el nivel hormonal de la hembra caprina tiene un aumento y nos acercamos a la presentación del celo, el número de células intermedias tiene un crecimiento significativo (a un nivel de significancia del 0.05), por lo tanto las células parabasales van teniendo un cambio en su morfología, llegando como punto final a las células intermedias a anucleares, que son células exclusivas de la fase de estro en el ciclo estral.

En cuanto al número de células totales, podremos decir que el incremento de dichas células totales se debe al aumento significativo del número de células parabasales, intermedias (a una significancia del 0.01) y superficiales (a una significancia del 0.05), más no de las células anucleares, esto nos indica que a medida que las células parabasales, intermedias y superficiales aumentan, existe el cambio de fase en el ciclo estral de las hembras caprinas, pero no se produce un incremento en el número de células anucleares, esto se debe a que en este tipo celular, el núcleo ha sufrido un proceso de picnosis o degeneración celular de su núcleo, esto debe a la presencia de estrógenos que son producidos por la presencia significativa de glucógeno dentro de la célula, a la vez produciéndose un efecto fisiológico en la presentación del celo.

Una vez que la etapa de celo ha tenido su finalización, estas células mueren en un proceso de apoptosis celular, siendo reemplazadas por otro tipo de células epiteliales vaginales que son las células parabasales, repitiéndose el proceso de cambio celular, a medida que la hembra caprina entra en un estado reproductivo.

**Tabla 4-3:** Correlación entre el número de células epiteliales vaginales y el peso

		Peso	Edad	Células epiteliales vaginales				
				Parabasaes	Intermedias	Superficiales	anucleares	totales
<b>PESO</b>	CORRELACIÓN	1	0.248	-0.022	-0.036	0.115	0.470	-0.015
	SIGNIFICANCIA		0.437	0.946	0.912	0.728	0.123	0.963
	N	12	12	12	12	12	12	12
<b>EDAD</b>	CORRELACIÓN	0.248	1	-0.259	-0.260	-0.468	0.075	-0.311
	SIGNIFICANCIA	0.437		0.416	0.414	0.125	0.816	0.324
	N	12	12	12	12	12	12	12
<b>PARABASALES</b>	CORRELACIÓN	-0.022	-0.259	1	0.611´	0.513	-0.492	0.986´´
	SIGNIFICANCIA	0.946	0.416		0.035	0.088	0.104	0.000
	N	12	12	12	12	12	12	12
<b>INTERMEDIAS</b>	CORRELACIÓN	-0.036	-0.260	0.611´	1	0.328	-0.364	0.716´´
	SIGNIFICANCIA	0.912	0.414	0.035		0.299	0.245	0.009
	N	12	12	12	12	12	12	12
<b>SUPERFICIALES</b>	CORRELACIÓN	0.122	-0.468	0.513	0.328	1	-0.287	0.583´
	SIGNIFICANCIA	0.728	0.125	0.088	0.299		0.366	0.047
	N	12	12	12	12	12	12	12
<b>ANUCLEARES</b>	CORRELACIÓN	0.470	0.075	-0.492	-0.364	-0.287	1	-0.500
	SIGNIFICANCIA	0.123	0.816	0.104	0.245	0.366		0.098
	N	12	12	12	12	12	12	12
<b>TOTALES</b>	CORRELACIÓN	-0.015	-0.311	0.986´´	0.716´´	0.583´	0.500	1
	SIGNIFICANCIA	0.963	0.324	0.000	0.009	0.047	0.098	
	N	12	12	12	12	12	12	12

\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral)

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral)

**Realizado por:** Córdova Arévalo, Lenin. 2021.

### 3.2.3 *Observación a través de la valoración de las mucosas aparentes*

En la Unidad Académica y de Investigación en Ovinos, Caprinos y Camélidos Sudamericanos, se efectuó un registro de la valoración de las mucosas aparentes, el cual corresponde a la valoración física de las cavidades mucosas presentes en el animal, siendo la valoración conjuntival, mediante el método *FAMACHA*, este se efectuó con el propósito de conocer la coloración de las mucosas oculares del animal, con el fin de contrarrestar y diagnosticar un tipo de anemia que podría presentarse durante la investigación.

También se analizó la mucosa labio gingival del animal, con el objetivo de analizar cierto tipo de cianosis o ictericia presentes en las hembras caprinas, por lo que durante la investigación, ningún semoviente resultó con este tipo de sintomatología. En cuanto a la valoración vestíbulo vaginal en las hembras caprinas, se efectuó la semiología, con el propósito de:

- Verificar cierto tipo de anemia que podría producirse en la hembra caprina.
- Verificar el estado anatómico del tracto reproductivo femenino, específicamente, del tracto vaginal, mediante un espéculo vaginoscopio.
- Analizar el estado del ciclo estral de la cabra de acuerdo con la coloración de la mucosa vaginal.
- Observar la presencia de moco vaginal, producido por las criptas vaginales presentes en el tracto reproductivo de la hembra caprina.
- Evidenciar cualquier tipo de neoplasias presentes durante el muestreo.
- Valorar el estado de la mucosa vaginal del aparato reproductor, con el objetivo de realizar un muestreo exitoso.

Dicho esto, en la valoración vestíbulo vaginal se efectuó el análisis de la mucosa y coloración de la vagina de la hembra, la cual ya fue detallada anteriormente. Por lo tanto se llegó a la conclusión de que la valoración de las mucosas aparentes es un método eficaz en el diagnóstico del ciclo estral, ya que analizamos tanta coloración, como mucosidad del tracto reproductivo femenino, y a través de ello, podemos pronosticarnos a la valorización de las fases del ciclo estral de las hembras caprinas mestizas.

### 3.2.4 *Protocolo de sincronización de celos Ovsynch caprino*

En la Unidad Académica y de Investigación en Ovinos, Caprinos y Camélidos Sudamericanos, se efectuó el protocolo de sincronización de celos a las doce hembras caprinas adultas mestizas puestas en investigación. En este protocolo, también denominado Ovsynch, se basa en la administración intramuscular de hormonas exógenas, las cuales constan de GnRH, Gonadotropina Coriónica Equina y una prostaglandina, utilizadas para dicho protocolo, estas hormonas se administraron intramuscular a los semovientes durante un tiempo fijo. El protocolo que se realizó en las hembras caprinas puestas en investigación es el siguiente:

#### 3.2.4.1 *Día cero*

En el día cero se empezó a efectuar el protocolo de sincronización de celos con la administración de la Hormona liberadora de Gonadotropinas (GnRH). La cual, según, Hernandez (2016, pág. 15), es una hormona responsable de la regulación de la hormona luteinizante y la hormona folículo estimulante. La GnRH, dentro de la fisiología de la hembra tiene como función provocar el desarrollo folicular. La GnRH es una hormona que se transporta a través del sistema porta hipotalámico del lóbulo anterior de la pituitaria en el cerebelo de la hembra, una vez liberado, esta misma libera dos hormonas esenciales que son la hormona luteinizante y la hormona folículo estimulante.

Hernandez (2016, pág. 15), alude también que la Hormona liberadora de Gonadotropinas (GnRH), es utilizada como inductora de la ovulación en hembras repetidoras de alta producción láctea, pero, para que esto se lleve a cabo es necesaria la presencia de folículos terciarios. La administración de GnRH exógeno produce la liberación de la hormona luteinizante en un pico pre-ovulatorio, aproximadamente doce horas tras la administración. Luego que se administra esta hormona, se produce la presencia de un folículo dominante a los siete días posteriores a su administración.

En la Unidad Académica y de investigación en Ovinos, Caprinos y Camélidos Sudamericanos, se administró 0.5 mililitros de GnRH exógeno (acetato de Gonadorelina), cuya posología dicta que es un inductor y sincronizador del estro y ovulación y que en combinación con prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , con o sin progesterona como parte de los protocolos de inseminación artificial a tiempo fijo se usa en hembras cíclicas, en hembras jóvenes y adultas no cíclicas para provocar el desarrollo de los folículos terciarios o la luteinización de folículos en hembras anovuladas.

#### 3.2.4.2 *Día siete*

Una vez administrada la Hormona liberadora de Gonadotropinas en el día cero, el cual provocó el desarrollo de los folículos terciarios y estimuló la liberación de la hormona luteinizante, en el día siete se administra una gonadotropina exógena, denominada Gonadotropina sérica de yegua preñada o (eCG), esta hormona según, Hernandez (2016, pág. 25), es una hormona proteica producida por las células trofoblásticas de origen placentario equino. La función que tiene en los rumiantes menores es la súper ovulación, dando lugar a ovulaciones múltiples y cuerpos lúteos accesorios que no interfieren en el celo.

También esta hormona tiene un efecto formador de los cuerpos lúteos durante la gestación y la estimulación de los folículos, el cual provoca su luteinización debido al efecto que tiene la hormona luteinizante sobre esta hormona. Estos cuerpos lúteos accesorios formados producen progéstágenos, los cuales ayudan al mantenimiento de la gestación.

En la Unidad Académica y de Investigación en Ovinos, Caprinos y Camélidos Sudamericanos, se realizó la administración intramuscular de 0.5 a 1 miligramos de Gonadotropina sérica de yegua preñada, en el día siete del protocolo del ciclo estral, con el objetivo de estimular los folículos terciarios ya formados y provocar la luteinización debido al efecto que tiene la hormona luteinizante en esta hormona.

#### 3.2.4.3 *Día nueve*

En el día nueve del protocolo *OVSYNCH*, utilizado para la sincronización a tiempo fijo del celo, en las hembras caprinas, se inició la administración de prostaglandinas. Estas prostaglandinas según, Hernandez (2016, pág. 15), son sustancias protéicas producidas por las glándulas uterinas que llegan al ovario por acción contracorriente, a través de la arteria ovárica.

Para nosotros poder verificar la eficiencia de la prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , se efectúa mediante un descenso plasmático de progesterona, al administrar la sustancia activa durante la fase lútea, dando como resultado una respuesta fisiológica liberadora de la hormona luteinizante (LH). El efecto que tiene en el animal esta hormona es provocar la ovulación, en la etapa ovulatoria, producir un efecto luteolítico sobre el ovario y producir la regresión del cuerpo lúteo de doce a veinte y cuatro horas posteriores a su aplicación.

En la Unidad Académica y de investigación en Ovinos, Caprinos y Camélidos Sudamericanos se realizó la administración de 0.5 a 1 miligramos de prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , esta administración favorece la luteinización y la posterior llegada del periodo fértil de la cabra a los dos a tres días de su aplicación. Al igual que es importante saber que, una vez comprobado la presencia de un cuerpo lúteo funcional, el pico preovulatorio de la hormona luteinizante (LH), se produce a las sesenta a ciento veinte horas después de su administración.

El producto comercial que se administró en el protocolo fue uno a base de Cloprostenol, el cual es un inductor del celo e inductor al parto, el cual también es indicado para el tratamiento de alteraciones ginecológicas como los quistes ováricos, piometras, metritis, expulsión de fetos momificados e interrupción de la preñez a los 90 días de la gestación.

#### 3.2.4.4 *Día once*

Una vez administrada la prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , que provoca la luteinización del cuerpo lúteo, se produce la llegada del periodo fértil a las veinte y cuatro horas posteriores a su administración. En el día once del protocolo de sincronización de celos en las hembras caprinas se procedió a efectuar la inseminación artificial a tiempo fijo a todas las hembras caprinas, previa extracción y tratamiento del semen fresco, extraído de un macho cabrío Saanen joven de veinte y cuatro meses. Una vez realizada la inseminación artificial de las hembras caprinas, se procedió a los treinta días posteriores a efectuar el chequeo ginecológico a través de la ecografía, con el objetivo de verificar el estado de gravidez de las hembras caprinas.

Como podemos apreciar en la tabla 5-3 la cantidad de las células epiteliales vaginales que se encontraron durante el protocolo de sincronización de celos, en comparación con el raspado vaginal, resultó ser menor en cuanto al número de células totales. Es decir, en el hisopado vaginal durante el celo natural se obtuvo un total 27,072 células parabasales, 1.420 células intermedias, 570 células superficiales y 432 células anucleares, dándonos un total de 29.494 células totales. En cambio, durante el protocolo de sincronización de celos se obtuvo un total de 16.175 células parabasales, 3.349 células intermedias, 1.446 células superficiales y 632 células anucleares, dándonos un total de 21.602 células totales.

Se concluye que la cantidad de células epiteliales vaginales en la hembra caprina está determinada por el nivel hormonal producido durante el protocolo de sincronización de celos, ya que administrando hormonas exógenamente, estamos incentivando la presentación del celo en las hembras caprinas, y a la vez provocamos un cambio significativo en el número de células epiteliales, debido a la presencia de hormonas reproductivas.

**Tabla 5-3:** Número de células epiteliales vaginales encontradas durante el protocolo Ovsynch caprino

<b>Tratamientos</b>	<b>Repeticiones</b>	<b>N° Células Parabasales</b>	<b>N° Células intermedias</b>	<b>N° Células superficiales</b>	<b>N° Células anucleares</b>
CON HORMONAS	1	998	269	147	30
CON HORMONAS	2	1043	308	110	34
CON HORMONAS	3	1188	290	119	40
CON HORMONAS	4	1161	265	138	46
CON HORMONAS	5	1206	278	114	50
CON HORMONAS	6	1424	266	12	52
CON HORMONAS	7	1546	278	139	55
CON HORMONAS	8	1399	301	144	57
CON HORMONAS	9	1618	282	94	61
CON HORMONAS	10	1404	249	143	64
CON HORMONAS	11	1490	286	130	67
CON HORMONAS	12	1698	277	156	71
<b>TOTAL</b>		16.175	3.349	1.446	632
<b>PROMEDIO</b>		135	24	13	67
<b>MEDIANA</b>		137	24	13	65

**Realizado por:** Córdova Arévalo, Lenin. 2021.



Como podemos apreciar en la tabla 6-3, durante el protocolo Ovsynch caprino se obtuvo un 75% de células parabasales, las cuales dan origen a los demás tipos de células epiteliales vaginales, en cuanto al número de células intermedias, se obtuvo un total de 15% durante el protocolo. En cuanto al número de células superficiales, durante el protocolo se obtuvo un 7%, y las células anucleares tomaron un porcentaje del 3% durante el protocolo Ovsynch caprino. Esta variabilidad se debe a la intervención de hormonas reproductivas exógenas durante dicho protocolo reproductivo, con el fin de incentivar la llegada del celo en las hembras caprinas de una manera controlada.

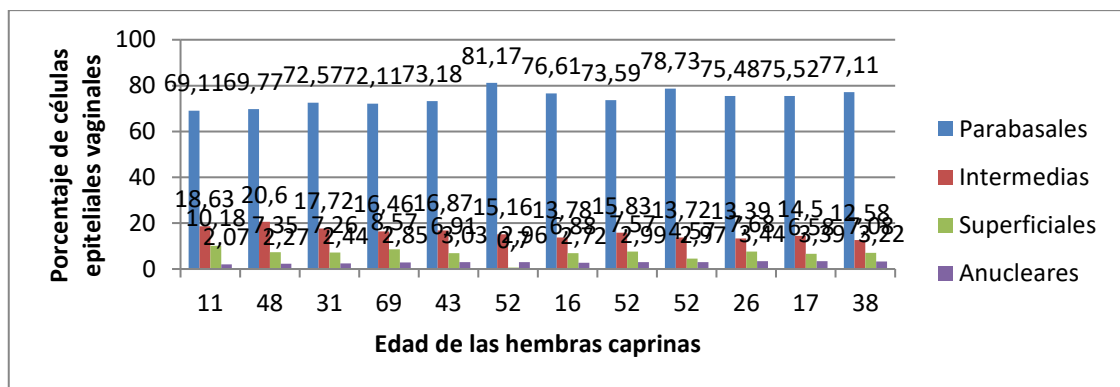
**Tabla 6-3:** Análisis de Frecuencias del número de células epiteliales durante el protocolo

<b>Tipos de células</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Frecuencia acumulada</b>	<b>Frecuencia relativa en porcentaje (%)</b>	<b>Frecuencia relativa acumulada</b>
<b>PARABASALES</b>	16.175	16.175	75	0.74
<b>INTERMEDIAS</b>	3.349	19.524	15	0.90
<b>SUPERFICIALES</b>	1.446	20.970	7	0.97
<b>ANUCLEARES</b>	632	21.602	3	1
<b>TOTAL</b>	21.602		100	

**Realizado por:** Córdova Arévalo, Lenin. 2021.

En la gráfica 8-3, se observa que existe un mayor porcentaje de células parabasales durante el protocolo de sincronización de celos, esto se debe a que a medida que las células van cambiando a nivel hormonal, su estructura y morfología cambian, es decir, desde células parabasales con núcleo pronunciado, hasta células anucleares, sin núcleo o con núcleo que ha recibido un proceso de picnosis, este proceso de picnosis se debe a la síntesis de la cromatina del núcleo, y por lo tanto tiende a desaparecer.

Cuando nos acercamos a la etapa de celo, el núcleo va volviéndose más y más pequeño, hasta llegar un punto de desaparecer por completo, en este momento, donde tenemos una célula sin núcleo, podremos decir que nos encontramos en la fase de celo, esto se debe a que durante la protocolización, se alteró la morfología natural del aparato reproductivo femenino, a través de la administración de hormonas exógenas reproductivas, provocando el cambio significativo de células, desde las células parabasales, hasta las células escamosas o anucleares.



**Gráfico 8-3.** Porcentaje del número de células epiteliales vaginales encontradas durante el protocolo

Realizado por: Córdova, L. 2021

Como se aprecia en la tabla 7-3, tenemos una desviación estándar de 1.192,49 en el número de células parabasaes, 255,87 en el número de células intermedias, 11,06 en el número de células superficiales y un total de 46,25 en el número de células epiteliales anucleares. Estos datos nos reportan que existe una variabilidad en el número de células epiteliales parabasaes, respecto al número de células superficiales, intermedias y anucleares. Esta variación se debe a que durante el conteo del número de las células epiteliales vaginales en los frotis vaginales, analizados en el microscopio, se pudo observar una mayor población de células epiteliales parabasaes, esto se debe a que estas células dan origen a las otras células epiteliales vaginales de la hembra caprina.

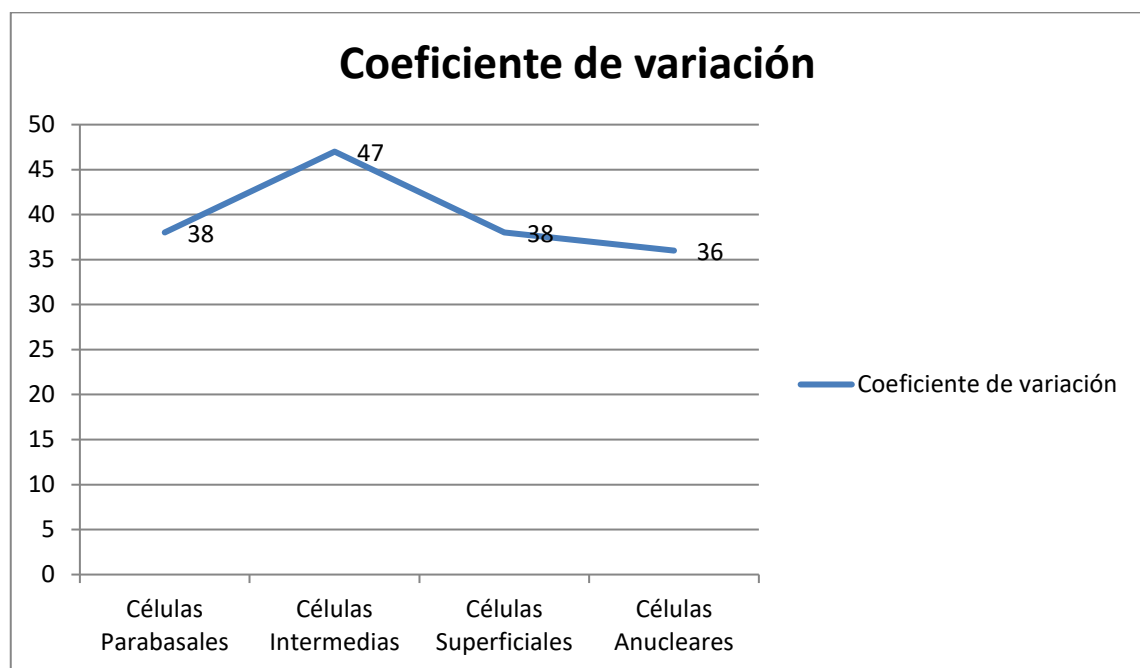
**Tabla 7-3:** Análisis estadístico del número de células epiteliales vaginales durante el protocolo

Estadísticas	Nº células parabasaes	Nº células intermedias	Nº células superficiales	Nº células anucleares
TOTAL	16.175	3.349	1.446	631
PROMEDIO	1.618	287	155	67
MEDIANA	1.631	281	145	65
MODA	1.203	365	140	6
DESVIACIÓN ESTANDAR	1.192,49	255,87	11,06	46,25
MÁXIMO	1.698	308	156	71
MÍMINO	998	249	12	30
RANGO	700	59	144	41
COEFICIENTE DE VARIACIÓN	38	47	38	36

Realizado por: Córdova Arévalo, Lenin. 2021.

Al analizar estadísticamente el coeficiente de variación o la dispersión estadística de los datos obtenidos durante la investigación, en el protocolo de sincronización de celos Ovsynch ejecutado, se obtuvo un 38% de variabilidad en el número de células parabasales, un 47% en el número de células intermedias, un 38% de células superficiales y un 36% de células anucleares. Esto nos quiere decir que existe una gran variabilidad en cuanto a los datos estadísticos tomados durante el protocolo Ovsynch caprino.

Esto nos quiere decir que existe una variabilidad en los datos, siendo en el número de células intermedias, la mayor variabilidad absoluta en relación con los demás tipos de células siendo del 47%, pero resulta tener una menor variabilidad relativa, debido a que su media, es menor respecto al coeficiente de variación encontrado en el número de células parabasales. En cambio, en el número de células superficiales y anucleares, tenemos una mayor variabilidad absoluta y relativa en el coeficiente de variación del número de células superficiales, respecto al número de células anucleares.



**Gráfico 9-3.** Coeficiente de variación durante el protocolo Ovsynch caprino

Realizado por: Córdova, L. 2021

### 3.2.5

#### *Células en el protocolo Ovsynch caprino versus células en el celo natural*

Una prueba de chi cuadrada se basa en realizar una prueba de hipótesis la cual realiza una comparación de la distribución de los datos con una distribución esperada de los mismos. En la Unidad Académica y de Investigación en Ovinos, Caprinos y Camélidos Sudamericanos se efectuó una comparación estadística entre el número de células epiteliales vaginales encontradas en el protocolo, con la presentación de celo natural.

En el análisis estadístico de chi cuadrado utilizado en esta investigación nos da a conocer la influencia de las hormonas reproductivas en la presentación de las células epiteliales vaginales, tanto si realizamos un protocolo de sincronización de celos, como la citología exfoliativa vaginal analizando las células que se presentan en cada fase del ciclo estral naturalmente. Por lo tanto, analizando los datos observados tenemos que existe una probabilidad del 85%, que se presenten células parabasales tanto en la citología exfoliativa vaginal, como en el protocolo de sincronización de celos. También tenemos una probabilidad del 9% de que se presenten células intermedias, 4% de que se presenten células superficiales y un 2% de que se presenten células anucleares durante el estudio citológico, tanto en la citología exfoliativa vaginal, como en la protocolización de celos.

En cuanto a los datos esperados podremos decir que la cantidad de células epiteliales parabasales que se espera tener de acuerdo con la probabilidad y al total de células encontradas en estudio es de 2.4963,83 células parabasales sin aplicar hormonas y 18.283,16 células parabasales al aplicar hormonas exógenas, también podremos decir que se espera una cantidad de 2.752,85 células intermedias al no aplicar hormonas y 2.016,14 células al aplicar hormonas. Se espera tener una cantidad de 1.163,71 células superficiales al no aplicar hormonas y 852,28 células superficiales al aplicar hormonas, para finalmente tener una probabilidad de 613,60 células anucleares al no aplicar hormonas y 449,39 células anucleares al aplicar hormonas exógenamente.

La distancia del chi cuadrado que se obtuvo durante la investigación fue de 2.370, y analizando estadísticamente se concluye que el Chi cuadrado de la tabla nos dio un valor de 9,49, por lo tanto, se afirma que, si el chi calculado es mayor que el chi de la tabla existe un efecto o relación entre las variables. Por lo tanto, en nuestra investigación estadística conseguiremos indicar que si existe influencia significativa de las hormonas reproductivas en la presentación del celo en las hembras caprinas mestizas.

Por lo tanto rechazo la hipótesis nula y acepto la hipótesis alternativa, dándonos como resultado que la sincronización de celos si tiene influencia en la presentación de las células epiteliales vaginales, y a través de ellos concluiremos que tenemos una reducción de días abiertos al conocer el número de células epiteliales vaginales durante el estudio citológico, bien sea mediante la citología exfoliativa o mediante la sincronización de celos propiamente dicha.

**Tabla 8-3:** Influencia de las hormonas en la presentación de las células epiteliales vaginales

<b>Datos observados</b>					
	<b>Parabasales</b>	<b>Intermedias</b>	<b>Superficiales</b>	<b>Anucleares</b>	<b>Total</b>
<b>SIN HORMONAS</b>	2.072	1.420	570	432	29.494
<b>CON HORMONAS</b>	16.175	3.349	1.446	631	21.601
<b>TOTAL</b>	43.247	4.769	2.016	1.055	51.095
<b>PROBABILIDAD</b>	85%	9%	4%	2%	
<b>Datos esperados</b>					
<b>SIN HORMONAS</b>	24.930,83	2.752,85	1.163,71	613,60	
<b>CON HORMONAS</b>	18.283,16	2.016,14	852,28	449,39	
<b>CHI CALCULADO</b>				2.370	
<b>CHI TABLA</b>				9	S

Realizado por: Córdova Arévalo, Lenin. 2021.

### 3.2.6 *Correlación entre el peso de las hembras caprinas y el número de células epiteliales vaginales encontradas durante el protocolo*

A medida que se produce un acrecentamiento en el número de células parabasales, existe un aumento en el número de células anucleares, y a la vez una ampliación en el número de células totales. Durante el protocolo de sincronización de celos, logramos observar también que a medida que aumentan el número de células anucleares, existe un aumento en el número de células totales, esto se debe a que, debido al nivel hormonal, las células epiteliales vaginales anucleares tienen una mayor cantidad de estrógenos y por lo tanto el cambio celular de intermedias a superficiales ha sido notorio. También se puede observar en la tabla 9-3, que el número de células totales incrementan si existe una elevación en la cantidad de células anucleares, esto se debe a que en este caso las hembras se encuentran en la fase de celo, posterior a una administración exógena de hormonas reproductivas.

**Tabla 9-3:** Influencia entre el peso y la edad en la presentación de las células epiteliales vaginales durante el protocolo

		Peso	Edad	Células epiteliales vaginales				
				Parabasales	Intermedias	Superficiales	Anucleares	Totales
<b>PESO</b>	CORRELACIÓN	1	0,248	0,171	-0,476	0,262	-0,235	0,102
	SIGNIFICANCIA		0,437	0,594	0,117	0,411	0,462	0,753
	N	12	12	12	12	12	12	12
<b>EDAD</b>	CORRELACIÓN	0,248	1	-0,032	0,141	-0,360	-0,217	-0,077
	SIGNIFICANCIA	0,437		0,921	0,663	0,250	0,499	0,813
	N	12	12	12	12	12	12	12
<b>PARABASALES</b>	CORRELACIÓN	0,171	0,032	1	-0,124	-0,038	0,628´	0,983´´
	SIGNIFICANCIA	0,594	0,921		0,701	0,906	0,029	0,000
	N	12	12	12	12	12	12	12
<b>INTERMEDIAS</b>	CORRELACIÓN	-0,476	0,141	-0,124	1	0,047	-0,076	-0,052
	SIGNIFICANCIA	0,117	0,663	0,701		0,884	0,815	0,871
	N	12	12	12	12	12	12	12
<b>SUPERFICIALES</b>	CORRELACIÓN	-0,262	-0,360	-0,038	0,047	1	0,178	0,131
	SIGNIFICANCIA	0,411	0,250	0,906	0,844		0,579	0,685
	N	12	12	12	12	12	12	12
<b>ANUCLEARES</b>	CORRELACIÓN	-0,235	0,217	0,628´	0,076	0,178	1	0,647´
	SIGNIFICANCIA	0,462	0,499	0,029	0,815	0,579		0,0223
	N	12	12	12	12	12	12	12
<b>TOTALES</b>	CORRELACIÓN	0,102	-0,077	0,983´´	-0,052	0,131	0,647´	1
	SIGNIFICANCIA	0,753	0,813	0,000	0,871	0,685	0,023	
	N	12	12	12	12	12	12	12

\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral)

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral)

**Realizado por:** Córdova Arévalo, Lenin. 2021.

### 3.3

### Valoración de la mucosa vaginal

En la Unidad Académica y de investigación en Ovinos, Caprinos y Camélidos Sudamericanos, perteneciente a la Estación Experimental Tunshi, se realizó la valoración de la mucosa vaginal de las hembras caprinas mestizas, de forma periódica. Se realizó un registro exhaustivo de la valoración de las mucosas aparentes, tomando en consideración la mucosa labio gingival, palpebral, vestíbulo vaginal y mucosa nasal. Con el objetivo de hacer una anamnesis completa de los semovientes.

Tomando en consideración la mucosa vestíbulo vaginal, se evaluó la coloración de la mucosa, secreción de mucus y estado anatómico de la región vaginal utilizando un espejo vaginoscopio. En este parámetro se realizó también un calendario reproductivo caprino, tomando en consideración la prueba de Billings, que se basa en la valoración de la mucosa vaginal durante un periodo de 30 días, analizando toda su estructura anatómico fisiológico y a la vez analizar los diferentes tipos de patologías encontradas. En esta valoración se evaluó en gran medida la valoración de la coloración de la mucosa vaginal, lanzando los siguientes resultados dentro de la investigación.

Según Costas (2016, pág. 15), el moco vaginal se segrega constantemente por las células del epitelio prismático del cérvix, su cantidad depende del periodo del ciclo estral. En el inicio del celo la cantidad de moco estral es muy voluminoso y se acumula en la cavidad vaginal, y a medida que avanza el celo es más abundante y fijante lo que hace que la secreción salga, por lo que se observa un cordón mucoso largo; este signo es muy importante porque nos indica el periodo de celo.

En la Unidad Académica y de Investigación en Ovinos, Caprinos y Camélidos Sudamericanos, se efectuó la valoración de la mucosa cervical y el fluido vaginal, al igual que la coloración de esta, con el objetivo de conocer el estado del ciclo estral en las hembras caprinas. Durante la investigación se encontró que las hembras caprinas presentaron una coloración pálida en la mucosa vaginal, durante un periodo de 53 veces, durante el estudio, esta coloración se debe al estado de no estro, es decir al anestro. Por lo que según, Peña (2018, pág. 80), menciona que durante la etapa de anestro existe una disminución de las funciones reproductivas de la cabra, esto se puede deber al factor alimenticio, a la época de lactancia, denominado anestro lactacional, o por causas de la no fecundación.

El proestro, conocido como aquella etapa de maduración de los folículos primarios, dominada por la hormona folículo estimulante, se caracteriza por la presencia de gonadotropinas a nivel hormonal. La secreción de FSH y LH incentivan el crecimiento y maduración de los folículos que fueron reclutados durante la dinámica folicular. En esta fase se produce una edematización vulvar y la presentación de una coloración pálida a rosada de la mucosa vaginal, en el estudio efectuado podremos decir que las hembras caprinas mestizas pudieron permanecer en la etapa de proestro en 109 ocasiones.

Peña (2018, pág. 80), destaca que el estro se caracteriza por la receptividad sexual, hiperemia vulvar, secreción cervical y arborización del fluido vaginal. En esta etapa de celo se produce la aceptación de la hembra para la fertilización. Se produce la apertura del cérvix, para permitir la entrada del fluido seminal por parte del semental. En esta investigación, esta fase reproductiva se pudo apreciar en una cantidad de 59 ocasiones evaluadas en todas las hembras caprinas.

En el Diestro se produce la involución funcional del cuerpo lúteo y la preparación para la gestación, las hormona que actúa en este estado es la progesterona, o conocida como hormona progestacional, es decir, si la hembra ha sido fertilizada, se declina los niveles de estrógenos e interviene la intervención de la hormona progesterona, y a la vez se produce el incremento de la hormona prostaglandina F2 alfa, que provocada la luteólisis. El tiempo de la etapa de diestro va a depender exclusivamente del largo en el que el cuerpo lúteo permanezca funcional. En esta investigación la presencia del diestro se manifestó por la secreción rosada pálida de la vulva de la hembra y menor secreción de fluido vaginal. En esta etapa, las hembras entraron en 157 ocasiones distintas cada hembra.

**Tabla 10-3:** Tonalidad de la mucosa vaginal

Edad en meses	Coloración de la mucosa vaginal			
	Anestro	Proestro	Estro	Diestro
	Pálida	Rojo Pálido	Rojo	Rosado
<b>ONCE</b>	4	9	5	13
<b>CUARENTA Y OCHO</b>	4	9	5	13
<b>TREINTA Y UNO</b>	4	9	5	14
<b>SESENTA Y NUEVE</b>	4	9	5	13
<b>CUARENTA Y TRES</b>	5	9	5	13
<b>CINCUENTA Y DOS</b>	4	9	5	13
<b>DIECISÉIS</b>	4	10	5	13



<b>CINCUENTA Y DOS</b>	7	9	5	13
<b>CINCUENTA Y DOS</b>	5	9	5	13
<b>VEINTE Y SEIS</b>	4	9	5	13
<b>DIECISIETE</b>	4	9	4	16
<b>TREINTA Y OCHO</b>	4	9	5	13
<b>TOTAL</b>	53	109	59	157
<b>PROMEDIO</b>	4,42	9,08	4,92	13,08
<b>MEDIANA</b>	4	9	5	13
<b>MODA</b>	4	9	5	13
<b>VALOR MÁXIMO</b>	7	10	5	16
<b>VALOR MÍNIMO</b>	4	9	4	10
<b>RANGO</b>	3	1	1	6

Realizado por: Córdova Arévalo, Lenin. 2021.

### 3.4 Porcentaje de fecundación

La fecundación según, Peña (2019, pág. 80), es la capacidad que tienen las hembras para producir óvulos y que estos sean viables para ser fertilizados y produzcan crías. Por lo tanto, el porcentaje de fecundación es un índice productivo potencial que relaciona el número de hembras caprinas gestantes, con el número de hembras inseminadas o encastadas. Los animales secos y no paridos deben ser eliminados del cható. Son comunes para este índice valores del 100%, sin embargo, por efecto de situaciones anormales, se debe obtener valores sobre el 90%.

En la Unidad Académica y de Investigación en Ovinos, Caprinos y Camélidos Sudamericanos, se realizó un protocolo de sincronización de celos denominados OVSYNCH, el cual tuvo como objetivo, realizar una valoración sistemática y por tiempo fijo del periodo ovulatorio de la hembra caprina. Una vez efectuado dicho protocolo de sincronización de celos, se realizó el cálculo del porcentaje de fecundación en todas las hembras caprinas puestas en investigación. Utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Porcentaje de Fecundidad} = \frac{\text{Número de gestantes}}{\text{Número de hembras inseminadas}} * 100$$

Mediante esta formulación, se efectuó el protocolo de sincronización de celos por un periodo de once días, el cual, en el día once se procedió a realizar la inseminación artificial con semen fresco, previo entrenamiento y extracción seminal de un macho caprino Saanen joven de una edad de veinte y cuatro meses. El porcentaje de Fecundación, que se determinó durante la investigación fue del 75%. Siendo un total de nueve hembras caprinas que resultaron gestantes. Este porcentaje de fecundación fue determinado de la siguiente forma:

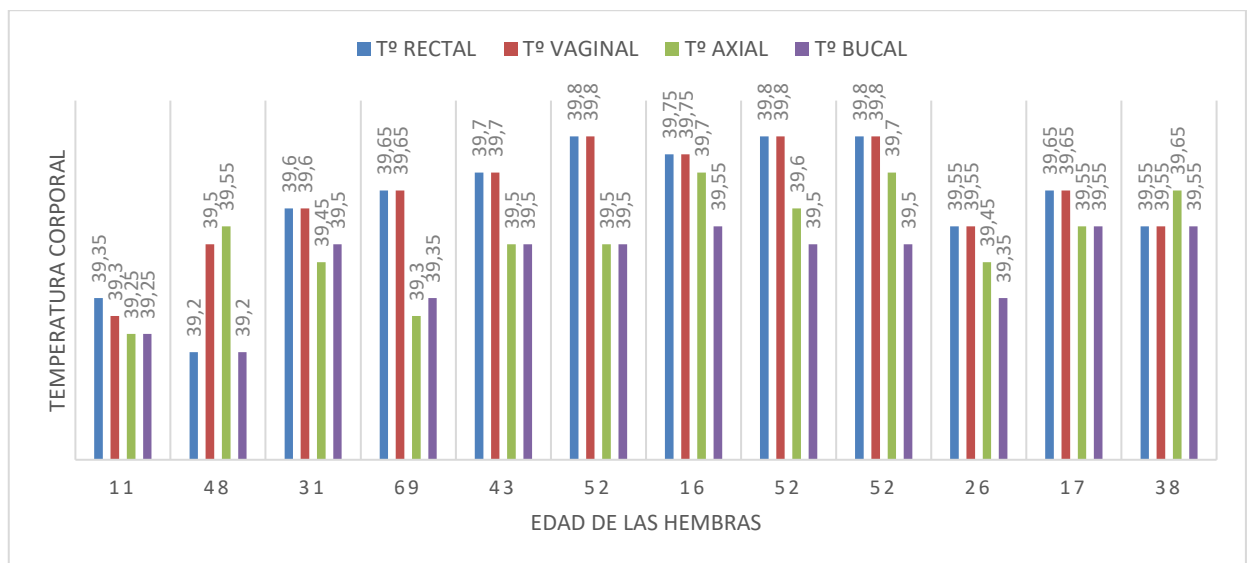
- Se realizó la inseminación artificial de las hembras caprinas con semen fresco, previo extracción seminal y entrenamiento del macho reproductor.
- El macho utilizado fue un macho joven de 24 meses, de la raza Saanen, al hacerse la calificación lineal del mismo, se concluyó que los testículos no sobrepasan la línea media que recorre la región ventral del animal, específicamente al realizar una aplomaje, tomando en consideración el garrón con los hombros del animal, ubicándose desde caudal hasta craneal.
- Una vez inseminadas las hembras caprinas, se procedió a realizar un chequeo ecográfico de las mismas para la verificación de la preñez. El tiempo que se debe esperar para verificar el estado de gestación en las hembras caprinas es de un mínimo de treinta días, posteriores a la inseminación artificial.

### **3.5 Semiología caprina**

La semiología, según detalla, Austín (2017, pág. 6), es aquella ciencia que se basa en el estudio de signos y síntomas que acarrear durante una determinada enfermedad, en los semovientes. La semiología a diferencia de la historia clínica se diferencia porque hace un análisis completo del animal, interviniendo desde una anamnesis completa y pormenorizada, hasta la valoración semiológica de cada una de las partes anatómicas del animal, estudiando desde el sistema locomotor, hasta el aparato reproductor tanto del macho como de la hembra. Durante la investigación en la Unidad Académica y de Investigación en Ovinos, Caprinos y Camélidos Sudamericanos, se realizó la semiología clínica de los semovientes, enfocándonos de mejor manera al aparato reproductor femenino de la cabra.

Al realizar la semiología caprina durante el estudio, podemos notar que existe una media en la temperatura rectal de 39.60°C, en las hembras caprinas puestas en estudio, una mediana de 39.63°C y una moda de 39.85°C. En cambio en la temperatura vaginal encontramos una media de 39.64°C, con una mediana de 39.65°C y una moda de 39.80°C. En la temperatura axial tenemos una media de 39.52°C, una mediana de 39.53°C y una moda de 39.55°C, y por último en la temperatura bucal, la cual me determina la temperatura interna del animal, se obtuvo una media de 39.45°C, una mediana de 39.50°C y una moda de 39.50°C.

Como podemos notar, el margen de influencia que tiene la temperatura, tanto interna del animal, como el medio ambiental influyen en la presentación del celo en las hembras caprinas, esto se debe a que a medida que la temperatura corporal va en descenso, el animal entra en un estado de latencia térmica, es decir, el animal entra en termogénesis, que es una condición homeostática que se caracteriza en la captación de mayor cantidad de calor, para mantener la homeostasis térmica del organismo. En cambio, cuando la temperatura ambiental es superior a lo requerido, el animal entra en un periodo de termólisis, es decir, empieza a producirse la pérdida progresiva de energía (calor) corporal del cuerpo del animal, con el objetivo de incentivar un equilibrio homeostático orgánico dentro del organismo.



**Gráfico 10-3.** Relación de la temperatura corporal durante el estudio citológico

Realizado por: Córdova, L. 2021

### **3.5.1 *Peso inicial y peso final de las hembras caprinas durante el estudio citológico***

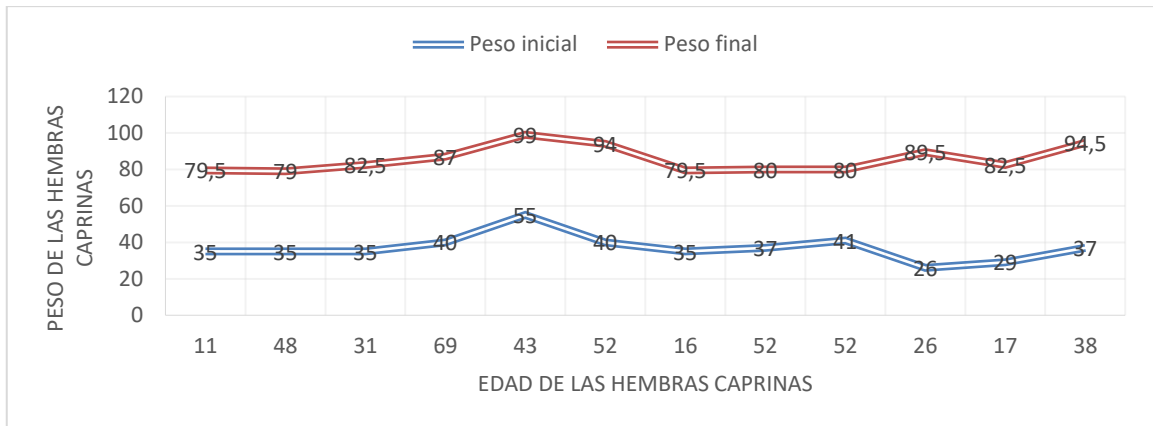
En el gráfico 11-3, podemos apreciar el peso inicial y el peso final de las hembras caprinas que fueron tomadas durante el estudio. Esta valoración fue realizada con el objetivo de conocer el estado actual del peso de las hembras que fueron puestas en investigación. Durante la investigación, el peso inicial promedio de las hembras caprinas fue de 37.08 kilogramos. Este peso inicial se tomó al inicio de la investigación, mediante una balanza analítica y a la par con una valoración zoométrica de las hembras caprinas.

Durante el estudio se realizó un análisis semiológico diario de las hembras caprinas, analizando tanto su semiología locomotora, gástrica, respiratoria, hasta su semiología reproductiva, lo cual nos llevó a la conclusión que las hembras caprinas se encontraban en un peso no ideal para ser puestas a la labor reproductiva.

Una vez puestas en un protocolo de acondicionamiento a todas las hembras caprinas en estudio, se llegó a la conclusión de que el peso final de dichas hembras rodea un promedio de 82.50 kilogramos. Este acondicionamiento se efectuó con la finalidad de mejorar la condición corporal de dichas hembras caprinas, para luego poder intervenirlas en la temporada reproductiva a través de la protocolización de celos. Por lo que es necesario que durante el protocolo, las hembras caprinas lleguen a una condición corporal de 3.5 y un peso mínimo de 45 kilogramos para poder ser puestas en la labor reproductiva, a la vez que debe estar en su mejor condición sanitaria y alimenticia.

Al analizar citológicamente, el epitelio vaginal de las hembras caprinas se pudo notar que la presencia de las células epiteliales vaginales no tiene influencia con la ganancia o pérdida de peso del semoviente. Ya que recordemos que el tracto reproductivo de las hembras está condicionado por varias fibras musculares, las cuales revisten el epitelio vaginal, y por lo tanto se ve aislado del sistema gastrointestinal de la hembra caprina, y a la vez no existe un sinergismo en cuanto a la presencia hormonal tanto reproductiva como gástrica.

En el acondicionamiento de las hembras caprinas se efectuó la aplicación de vitaminas, aminoácidos y minerales aplicados exógenamente vía intramuscular, a la par con el suministro de agua a voluntad, pastoreo desde las ocho de la mañana, hasta las 2 de la tarde, suministro de sales mineralizadas en el alimento balanceado y el suministro de bloques nutricionales de avena, que complementen su alimentación y nutrición diaria.

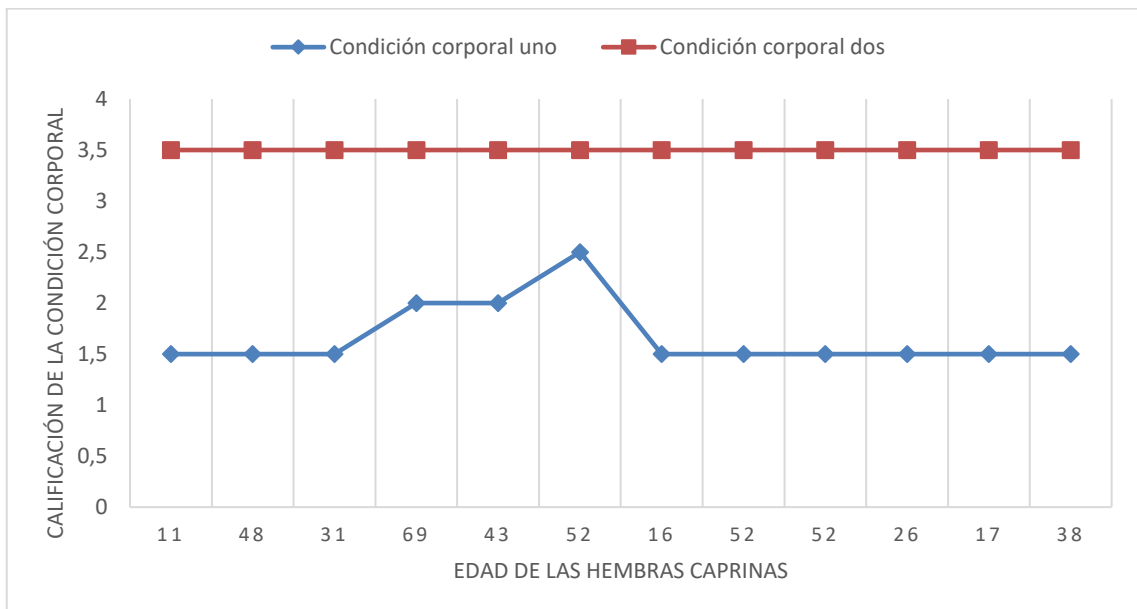


**Gráfico 11-3.** Peso final y Peso inicial de las hembras caprinas

Realizado por: Córdova, L. 2021

### 3.5.2 Calificación corporal de las hembras caprinas durante el estudio citológico

Durante el estudio semiológico, también se efectuó la valoración de la condición corporal de las hembras caprinas, en el cual, al inicio de la investigación, se pudo obtener una calificación corporal con un promedio de 1,67 puntos, de los cuales existe un rango desde 1,5 a 2,5 puntos. Una vez realizado el acondicionamiento, anteriormente detallado, se llegó a una condición corporal de 3,5 en todas las hembras caprinas adultas, puestas en estudio.



**Gráfico 12-3.** Calificación de la condición corporal en las hembras caprinas

Realizado por: Córdova, L. 2021

## CONCLUSIONES

En función de los resultados logrados en este estudio se concluye lo siguiente:

- Al realizar la evaluación de la citología exfoliativa vaginal en las hembras caprinas, se pudo lograr que un total de 29.494 células epiteliales vaginales se encontraron en la evaluación histológica del epitelio vaginal sin la aplicación de ningún tipo de hormonas, en cambio, en el protocolo de sincronización de celos Ovsynch caprino se obtuvo un total de 21.602 células epiteliales vaginales.
- Al evaluar el número de células parabasales durante la investigación, podemos decir que en el hisopado sin la aplicación de hormonas se obtuvo un total de 277.072 células parabasales, en cambio en la aplicación hormonal se obtuvo un total de 16.175 células parabasales, esta diferencia se debe al nivel hormonal que interviene durante la presentación del ciclo sexual de la hembra caprina.
- Al evaluar la cantidad de células intermedias durante la investigación, se obtuvo un total de 1.420 células, al no aplicar hormonas, en cambio, un total de 3.349 células al aplicar hormonas vía exógenamente, este cambio radical se debe a la influencia del factor hormonal en la fisiología reproductiva femenina de la cabra, incentivando una mayor proliferación de células intermedias y a la vez un intercambio fluido de células durante cada etapa reproductiva.
- Tomando en cuenta las células superficiales, tenemos un total de 570 en el hisopado vaginal sin la aplicación de hormonas, en cambio se obtuvo una cantidad de 1.446 células superficiales en la aplicación hormonal. Este cambio se debe a la intervención de las siguientes fases del ciclo estral, el aumento estrogénico y de glucógeno.
- Las células anucleares o células del celo se encontraron en una cantidad de 432 células en el hisopado sin aplicación de hormonas, en cambio en la aplicación exógena de hormonas se obtuvo una cantidad de 632 células anucleares, esto es debido a la ya intervención de la etapa reproductiva de la hembra y la receptividad sexual para la posterior fecundación.

- Durante el estudio de la citología exfoliativa vaginal se puede corregir los días abiertos en las hembras caprinas, debido a que tenemos una visualización del tipo de células epiteliales vaginales que se encuentran en dicha muestra.
- El porcentaje de células parabasales durante la investigación fue de 92% en el hisopado sin aplicación hormonal, en cambio se obtuvo un 75% de células parabasales en la aplicación hormonal. El porcentaje de células intermedias en la evaluación sin aplicación hormonal fue de 5% y en la aplicación hormonal fue de un 15%, esto se debe al cambio celular y a la intervención hormonal. Las células superficiales detallan un porcentaje del 2% sin la aplicación hormonal, en cambio, en la aplicación hormonal se obtuvo un 7% esto se debió a la intervención de las hormonas GnRH, eCG y prostaglandinas, que provocaron este cambio celular. Por último las células anucleares registraron un 1%, sin la aplicación hormonal, en cambio, se obtuvo un 3%, en la aplicación hormonal, debido a la intervención de los estrógenos y la hormona FSH, encargadas de la presencia del estro.

## RECOMENDACIONES

Luego de analizar los resultados y conclusiones se recomienda lo siguiente:

- Investigar la diferencia en la cantidad de número de células epiteliales vaginales tanto en la intervención de la etapa reproductiva fisiológica natural de la hembra, como en los diferentes protocolos de sincronización de celos, con el fin de realizar una comparación exhaustiva de las células que intervienen en estos dos parámetros reproductivos.
- Analizar microscópicamente la cantidad de células parabasales en la etapa de anestro y proestro, con el objetivo de observar tanto cambio celular que incentivara a la otra etapa reproductiva, como la prevalencia de algún tipo de patología citológica, como la intervención de una tumoración venérea.
- Observar la cantidad de células intermedias y superficiales en el laboratorio mediante el microscopio, con el objetivo de analizar la intervención hormonal en cierta etapa del ciclo estral, y a través de ello concluir la etapa del ciclo sexual en la cual nos estamos ubicando, para ejecutar cualquier programa de biotecnología reproductiva, como la inseminación artificial.
- Ejecutar labores reproductivas en las hembras caprinas cuando la cantidad de células epiteliales vaginales cae en las células anucleares, sabiendo que estas son las encargadas de la presentación del celo en las hembras caprinas, debido a la intervención de la hormona estrógeno, en el interior de la célula.
- Corregir los días abiertos en las hembras caprinas mediante la intervención de un mayor número de células anucleares, y a través de ello corregir esta alteración de los parámetros reproductivos de las hembras caprinas.
- Determinar el porcentaje de células epiteliales vaginales en las diferentes especies domésticas, con el fin de realizar una protocolización de celos y labores reproductivas exitosas, sin que el factor económico afecte al pequeño o mediano productor.



## **BIBLIOGRAFIA**

**Austín, CR.** *reproducción en animales*. s.l.: Cambridge, 2017.

**Bertin, Sergio.** *ciclo estral Resistencia eléctrica vaginal durante el ciclo estral*. Valdivia: Universidad Austral de Chile, 2016.

**Brejov, Gregorio.** *Semiología del aparato reproductor femenino semiología veterinaria*. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires, 2016.

**Cain, JL.** *Inducción de la ovulación en perras con pulsátil o infusión continua de GnRH*. s.l.: Reproducción Fertil Suppl, 2016.

**Calderón, Jhon.** *Ciclo estral Identificación de células epiteliales vaginales dominantes en ovulación para mejorar los índices reproductivos en hembras bovinas*. Universidad de Babahoyo, carrera de veterinaria. Babahoyo. 2016.

**Camacho, Cesar.** *Alteraciones del crecimiento celular. Texto de enfermedades 1*. Riobamba: ESPOCH - FCP, 2017.

**Connct, Elsevier.** *Apuntes de Bioquímica*. Madrid: Elsevier, 2019.

**Costas, Ana.** *ciclo estral Receptores de estrógenos en la vagina durante el proestro y periodo preovulatorio en hembras*. Montevideo: Universidad de la República, 2016.

**Cupps, T.** *reproducción en animales domésticos*. cuarta edición. Madrid: Press INC, 2017.

**Cuppus, PT.** *Reproducción en animales domésticos*. cuarta edición. Nueva York: Mc Graw Hill, 2017.

**Jimenez, José Antonio.** "Evaluación de dispositivos automatizados para el diagnóstico citológico en la prevención del cáncer de cervix". , Revista española de Patología, (2016), (España).

**Evans, Guiselle.** *inseminación artificial en las cabras y ovejas*. s.l. New York: Butterworth & Co, 2016.

**Everitt, B.J.** *Reproducción esencial*. quinta edición. Londres: Mc Graw Hill, 2016.

**FAO.** *Producción caprina a nivel mundial FAO*, 17 de noviembre, 2016. Disponible en: <http://faostat3.fao.org/browse/A/QA/E>.

**Fuenmayor, Carlos.** *Curso Básico de inseminación artificial en rumiantes*. Maracay: Publicaciones INIA, 2017.

**Fuentes, Pablo.** citología exfoliativa vaginal Utilización de la citología vaginal para la determinación de celo en cabras del centro de producción caprina del Altiplano. Universidad de San Carlos de Guatemala, Carrera de veterinaria. Guatemala: 2017.

**Galicia, Carla.** *Reproducción de los animales domésticos*. tercera edición. México: LIMUSA, 2018.

**Galvez, Marco.** *Histología de la vagina*. México D.F: ICEST, 2012.

**Gómez, Esperanza.** *primera línea de defensa inmunitaria*. Madrid: Gráficas Rogar. S.A., 2016.

**Guáqueta, Hector.** *Fisiología Basica y estrategias para mejorar la detección de celos*. Bogotá: Universidad nacional de Colombia, 2019.

**Hafez, Eduardo.** *Reproducción e inseminación artificial en animales*. séptima edición. México D.F: Mc Graw Hill, 2017.

**Hafez, Ernesto.** *Reproducción e inseminación artificial en animales*. septima edición. España: Mc Graw Hill, 2016.

**Hernandez, Edgar.** *Reproducción animal aplicada*. Riobamba : ESPOCH - FCP, 2016.

**Kham Academy.** *Citología animal*. 8 de Febrero, 2017.

**Knobil, Ernesto.** *Psicología de la reproducción*. s.l.: segunda edición Raven press, 2016.

**Lajera, Juan Manuel.** *citología vaginal la herramienta más poderosa.* s.l. Madrid: vetpraxis, 2016.

**López, Cinthia.** *Oxitocina, la hormona que todos utilizan y que pocos conocen.* Guadalajara: Ginecol Obstet MEX, 2017.

**Mora, Sofía de los Ángeles.** *Microbiota y disbiosis vaginal.* Costa Rica : s.n., 2019.

**Morales, P.** Citología vaginal caprina Utilización de la citología vaginal para la determinación de celo en cabras del centro de producción caprina del altiplano Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de veterinaria. Guatemala. 2017.

**Muñoz, Tovar.** *Histología y morfometría del epitelio vaginal ovino en el diagnóstico de la gestación.* 2016.

**Narváez, Francisco.** Identificación de hembras caninas domésticas en estro mediante la observación de la cristalización de la saliva como método diagnóstico complementario comparado con la citología vaginal. Universidad de Babahoyo, carrera de veterinaria. Babahoyo. 2016.

**Pacheco, Joel.** *Caracterización de la citología exfoliativa vaginal en alpacas (vicugna pacos).* 2017.

**Peña, Luis.** *Reproducción de caprinos Manual de producción caprina y camélida.* Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, 2018.

**Pineda, MH.** *Endocrinología veterinaria y reproducción.* Quinta edición. México: Ames, 2017.

**Porras, Adrén & Páramo, Roberto.** *Manual de prácticas de reproducción animal.* México D.F: Universidad Autónoma de México, 2019.

**Suárez, Juan Evaristo.** *Microbiota vaginal.* 5 : s.n., 2018.

**Tortora, Gerard.** *Nivel de organización celular Principios de anatomía y fisiología.* treceava edición, Madrid: Panamericana medica, 2016.

**Trigo, Francisco.** Daño y muerte celular Patología general veterinaria. Universidad nacional autónoma de México, veterinaria. México D.F, 2017.

**Velásquez, Nelson.** "Placentación, hormona gonadotropina coriónica y cáncer". Rev Obste Gineco, (2018), (Venezuela).

**Vera, Telésfor.** Reproducción en ganado caprino. Universidad autónoma de Nuevo León, facultad de veterinaria. Nuevo León. 2016.

**Villafañe, Fernando.** *Trastornos del crecimiento celular.* primera edición. Medellín: produmedios, 2010.

**Villavicencio, Victor.** Caracterización morfológica de la cabra criolla del Ecuador en el cantón Zapotillo, provincia de Loja. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias Pecuarias, Carrera de Zootecnia. Riobamba. 2015.

**Yopez, Rodrigo.** Hormonas placentarias. Universidad Central del Ecuador, carrera de veterinaria. Quito. 2018.

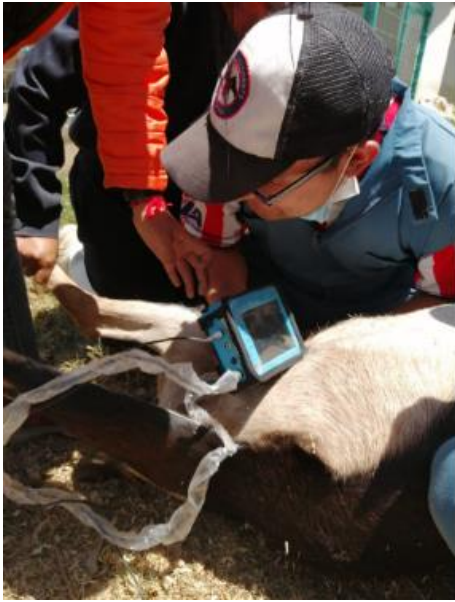
# **ANEXOS**

## Anexo 1. Matriz citología exfoliativa vaginal

Tratamientos	Repeticiones	Nº Células Parabasales	Nº Células Intermedias	Nº Células Superficiales	Nº Células Anucleares	Total Células
SIN HORMONA	1	1978	235	41	57	2302
SIN HORMONA	2	2299	60	43	14	2450
SIN HORMONA	3	1906	0	6	0	1958
SIN HORMONA	4	2120	106	22	18	2292
SIN HORMONA	5	1749	2	17	238	1810
SIN HORMONA	6	2721	240	8	2	3009
SIN HORMONA	7	2532	97	42	6	2711
SIN HORMONA	8	1777	76	22	2	1908
SIN HORMONA	9	2298	131	1	50	2453
SIN HORMONA	10	2526	147	83	0	2775
SIN HORMONA	11	2897	194	152	0	3265
SIN HORMONA	12	2270	132	133	0	2561
<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>						2080
<b>COEFICIENTE DE VARIACIÓN</b>						42
<b>VALOR MÁXIMO</b>						3265
<b>VALOR MÍNIMO</b>						1810
<b>RANGO</b>						1455
CON HORMONA	1	998	269	147	57	1444
CON HORMONA	2	1043	308	110	47	1496
CON HORMONA	3	1188	290	119	47	1637
CON HORMONA	4	1161	265	138	49	1610
CON HORMONA	5	1206	278	114	26	1648
CON HORMONA	6	1424	266	12	59	1754
CON HORMONA	7	1546	278	139	58	2018
CON HORMONA	8	1399	301	144	65	1901
CON HORMONA	9	1618	282	94	58	2065
CON HORMONA	10	1404	249	143	60	1860
CON HORMONA	11	1490	286	130	66	1973
CON HORMONA	12	1698	277	156	75	2202
<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>						1610
<b>COEFICIENTE DE VARIACIÓN</b>						67
<b>VALOR MÁXIMO</b>						2202
<b>VALOR MÍNIMO</b>						1444
<b>RANGO</b>						758

Realizado por: Córdova Arévalo, Lenin. 2021.

**Anexo 2. Ecografía caprina**



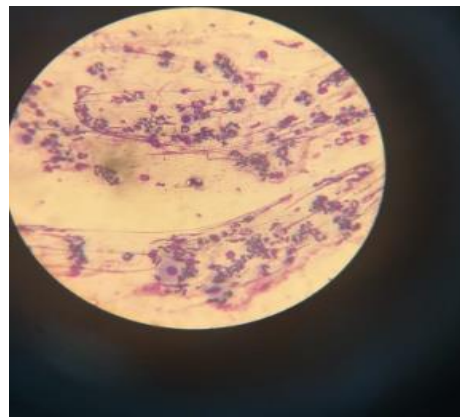
**Anexo 3. Toma de temperatura rectal**



**Anexo 4. Valoración microscópica de las células**



**Anexo 5. Muestra de citología vaginal**



**Anexo 6. Acondicionamiento nutricional**



**Anexo 7. Señalización de semovientes**



**Anexo 9. Celo de la cabra**



**Anexo 8. Hisopado vaginal**





**Anexo 11. Limpieza corporal**



**Anexo 10. Tinturación de las muestras**



**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**  
**DIRECCIÓN DE BIBLIOTECAS Y RECURSOS PARA**  
**EL APRENDIZAJE Y LA INVESTIGACIÓN**  
**UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS**  
REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

**Fecha de entrega:**

<b>INFORMACIÓN DEL AUTOR/A (S)</b>
<b>Nombres – Apellidos:</b> Córdova Arévalo Lenin Alexander
<b>INFORMACIÓN INSTITUCIONAL</b>
<b>Facultad:</b> Ciencias Pecuarias
<b>Carrera:</b> Ingeniería Zootécnica
<b>Título a optar:</b> Ingeniero Zootecnista
<b>f. Analista de bibliotecas responsable:</b>

