

107  
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

CUAUTITLAN

PERFIL DE LAS HORMONAS TIROIDEAS  
Y EL CORTISOL DE OVEJAS EN  
RESPUESTA A LA ESQUILA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**

P R E S E N T A :

**LUZ DEL CARMEN SOTO DIAZ**

Asesores: Carlos M. Romero Ramírez  
Depto. de Biología de la Reproducción, U AM-Iztapalapa  
Carlos M. Valverde Rodríguez Depto. de Fisiología, IIB UNAM  
Arcelia R. del Castillo R.  
Depto. de Ciencias Biológicas, FES-Cuautitlán UNAM



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
ANTECEDENTES	
El Medio Interno y la Homeostasis	4
El Estrés y el Síndrome General de Adaptación	5
Termorregulación	
a) Aspectos generales	7
b) Intercambio calórico en los animales	8
c) Regulación fisiológica de la temperatura	11
Papel de las Hormonas Tiroideas en la Termorregulación	13
a) Biosíntesis y secreción	13
b) Regulación de función tiroidea	16
c) Metabolismo y Biotransformación Periférica	17
d) Mecanismos de Acción	21
Papel del cortisol en la termorregulación	23
a) Biosíntesis y Secreción	23
b) Regulación de la secreción de cortisol	24
c) Metabolismo	27
d) Mecanismo de acción a nivel celular del cortisol	28
e) Acciones metabólicas del cortisol	28
La Esquila y sus Repercusiones Endócrinas	32
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS	36
MATERIAL Y METODOS	
ANIMALES	37
OBTENCION DE MUESTRAS	38
REGISTROS	38

<b>DETERMINACIONES HORMONALES</b>	<b>39</b>
Determinación de cortisol	39
Determinación de hormonas tiroideas	39
Análisis de resultados	40
<b>RESULTADOS</b>	<b>42</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>48</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>53</b>

## RESUMEN.

La lana es una cubierta termoaislante que disminuye entre un 83 a 87% la pérdida de calor de la piel de la oveja. La esquila al eliminar en forma aguda esta capa, obliga a desarrollo de mecanismos termogénicos en el animal para compensar la pérdida de calor, que será proporcional a la diferencia con el ambiente. Aunque en nuestro país estas demandas no son grandes, es necesario analizar la respuesta termogénica asociada con la esquila aún en climas templados. En este trabajo se analizó el comportamiento del cortisol (Ct) y las hormonas tiroideas (HT), como componentes de la respuesta termoregulatoria frente a la esquila.

Se usaron 11 ovejas de 2 a 9 años de edad, con 2 a 3 meses de lactación con una cría y con un peso semejante. Se formaron tres grupos: Grupo I (GI) o grupo control (n=3); Grupo II (GII), con manejo aparente de esquila sin corte de vellón (n=3); y Grupo III (GIII), animales esquilados (n=5). Se obtuvo sangre por venopunción yugular, siempre entre 9 y 10 am. El primer muestreo fue antes de la esquila (valores basales), y en los días 1, 2, 3, 5, 8, 10, 15, 20, 24, 30 y 35 postesquila. Se registró la temperatura rectal (TR), cada tercer día y la temperatura ambiental mínima y máxima diariamente. La tiroxina ( $T_4$ ), la triyodotironina ( $T_3$ ) y la  $T_3$  reversa ( $rT_3$ ) fueron determinadas por radioinmunoanálisis y el Ct por un ensayo de competencia por unión a proteínas.

Los resultados mostraron que existen diferentes etapas en dicha respuesta, de tal manera que su análisis se hizo por fases: Fase Aguda (FAG) que abarcó las primeras 48 horas, Fase Subaguda (FSub) del día 3 al 10; y Fase Adaptativa (FAdap) del día 11 al 35. Los valores basales de todas las variables analizadas fueron semejantes entre los tres grupos. En el GII el manejo implícito de la esquila modificó los niveles hormonales, en la Fsub, sin embargo estos cambios no fueron significativos con respecto al GI. En el GIII durante la FAG, la TR se mantuvo constante y las tres HT se incrementaron. El incremento de las tiroxinas bioactivas:  $T_4$  y  $T_3$ , coincide con el esquema de termoregulación conocido en otras especies. Sin embargo el incremento de la  $rT_3$  en situaciones semejantes, no ha sido comunicado anteriormente; y pudiera estar relacionado con el aislamiento funcional de la piel en estos casos. Los valores de Ct no fueron significativamente diferentes entre los grupos en ninguna etapa, lo que constituye otra diferencia de esta especie con el patrón convencional de termoregulación y coincide con lo reportado en trabajos semejantes en esta especie. En la FSub la TR del GIII presentó un descenso significativo, que pudo ser debido al término de la termogénesis por tiriteo; la  $rT_3$  en esta fase, descendió hasta valores similares a los basales. En la FAdap solo la  $T_3$  en el GIII, se mantuvo significativamente elevada, lo que puede deberse a un mecanismo homeorrético para compensar la pérdida de calor que persiste ante la escasa capa termoaislante.

Los resultados muestran que la esquila aún en clima templado disminuye la TR y desencadena una respuesta termogénica asociada con cambios endocrinos. El gasto energético implícito en esta respuesta debe ser analizado en estudios posteriores y contemplado en el manejo de los animales.

## INTRODUCCION.

El presente trabajo es parte de un estudio prospectivo encaminado a analizar y comparar las respuestas endócrino metabólicas de ovinos y caprinos ante diferentes demandas energéticas. Específicamente, en este trabajo se analizan los niveles circulantes de hormonas tiroideas y de cortisol en respuesta a la esquila y a la demanda de termorregulación implícita.

La oveja al igual que el resto de los mamíferos, mantiene una temperatura corporal estable, generalmente dentro de un margen de  $\pm 2$  C con respecto a su temperatura promedio de 39.5 C. La lana es una cubierta termoaislante que disminuye entre un 83 y un 87% la pérdida de calor de la piel desnuda según este seca o húmeda (Holmes, 1981). Como es lógico suponer la esquila representa una demanda brusca de termorregulación para la oveja y provoca en el organismo una serie de respuestas fisiológicas coordinadas que le permiten mantener estable su temperatura corporal. La intensidad y magnitud de estas respuestas varían de acuerdo a la intensidad del frío a que son expuestas las ovejas.

Las respuestas se inician cuando la temperatura ambiental es inferior a la "temperatura crítica" que se define como, la temperatura ambiental por debajo de la cual el animal se ve obligado a aumentar su tasa metabólica para mantener su temperatura corporal profunda. Fisiológicamente, se produce una secuencia graduada de eventos incluyendo respuestas conductuales, nerviosas y neuroendocrinas.

Para una oveja intensamente esquilada, en condiciones corporales medias, la temperatura crítica es de hasta 28 C; ésto indica una sensibilidad al frío similar a la de un hombre desnu-

do. No obstante, la temperatura crítica depende considerablemente del estado nutricional, la longitud del vellón y de factores ambientales, particularmente viento y lluvia (Slee, 1982).

Cuando la temperatura ambiente es inferior a la crítica (y dependiendo de la magnitud de la diferencia entre ellas) se produce un estrés por frío, en el que la tasa metabólica aumenta al igual que los requerimientos de energía para el mantenimiento. Existe también un incremento en la velocidad de paso de la ingesta a través del tracto digestivo, que ocasiona una baja digestibilidad de los alimentos; por otro lado, con el frío, se produce una estimulación del apetito, que podría satisfacer la demanda de energía; sin embargo, todo esto se traduce en una baja de la producción por exposición al frío (Young, 1981).

Desde el punto de vista zootécnico, el costo energético de las respuestas fisiológicas de termorregulación al frío tienen una repercusión importante en el binomio adaptación - producción. Así la energía de la dieta utilizable para la producción, es la diferencia entre la entrada de energía metabolizable y la producción de calor. Consecuentemente, los factores climáticos que influyan en la obtención de energía metabolizable o en la producción de calor, influirán en la producción y en la utilización de la energía de la dieta.

Generalmente existe una continua pérdida de calor a partir de la superficie corporal por conducción, convección y radiación. La tasa de pérdida de calor dependerá de la demanda térmica del medio ambiente y de la cobertura del cuerpo por la capa aislante de pelo, vellón o plumas (Young, 1981).

## **ANTECEDENTES**

### **El Medio Interno y la Homeostasis.**

Cuando tratamos de cultivar células o de llevar a cabo una reacción bioquímica, nos percatamos de la enorme dependencia que estos sistemas tienen con respecto a las condiciones del medio (temperatura, pH, osmolaridad, nutrientes, etcétera). Esta dependencia resulta de la labilidad y el estrecho margen de variación en el cual los sistemas enzimáticos involucrados tienen un funcionamiento óptimo.

Claude Bernard (1942), señaló que los fenómenos de los seres vivos son la resultante de una multitud de propiedades íntimas de los elementos orgánicos que los constituyen y cuyas manifestaciones están ligadas a las condiciones fisicoquímicas de los medios internos en que se hallan sumergidos. Ese medio interno, que corresponde al plasma y al líquido intersticial, requiere mantener una composición química y propiedades físicas muy constantes, que brindan las condiciones óptimas para el funcionamiento de las células. Para Claude Bernard esta constancia o fijeza del medio interno es la condición esencial para la vida libre e independiente. A pesar de los cambios continuos de sustancias y energía, cada organismo tiende a mantener niveles constantes en su composición, transformaciones energéticas y funciones, así como la capacidad de recuperarlas cuando éstas se alteran (Houssay, 1969).

Para explicar este equilibrio fisiológico, se usan en general dos conceptos básicos:

a) Homeostasis.- corresponde a todos los mecanismos fisiológicos involucrados para mantener la constancia de las condiciones del



medio interno, el cual específicamente se refiere al líquido intersticial (Bauman y Currie, 1980).

b) Homeorresis.- se define como el control coordinado del metabolismo de los tejidos corporales necesario para sostener un cierto estado fisiológico (Bauman y Currie, 1980).

Cuando decimos que el organismo es capaz de mantener la constancia del medio interno independientemente del externo, no significa de ninguna manera que éste último no actúe sobre el organismo; todo lo contrario, lo que ocurre es que las tendencias al desequilibrio son detectadas y contrarrestadas por mecanismos fisiológicos. De tal forma que el mantenimiento de la homeostasis obliga a percibir los cambios externos e internos, integrar esa información y ordenar a órganos efectores la ejecución de respuestas compensatorias (Bauman y Currie, 1980).

#### **El Estrés y el Síndrome General de Adaptación.**

La estabilidad relativa del medio interno puede ser alterada por diferentes factores ambientales y en contraposición a ellos, se encuentran actuando constantemente los mecanismos homeostáticos, pero cuando éstos resultan insuficientes, extensas regiones del organismo se desvían de su estado normal de reposo y se presenta una condición que Hans Selye (1950) denominó "estrés".

La reacción inespecífica de defensa del organismo involucrada en ese esfuerzo funcional o estrés, cuando su acción se prolonga el tiempo suficiente, constituye el Síndrome General de Adaptación (SGA), que comprende tres partes que se muestran en la Figura 1 y se describen a continuación:

a) Reacción de Alarma (RA). Es la suma de los fenómenos no específicos provocados por la exposición brusca a estímulos a los

cuales el organismo no está adaptado cualitativa o cuantitativa-mente. Es la primer respuesta al factor estresante o alarmógeno. Durante la RA se presentan a su vez dos fases:

1. Fase de Shock. Es una condición aguda de lesión generalizada en donde los efectos del alarmógeno predominan sobre los mecanismos de defensa del organismo. La duración de esta fase puede ser desde pocos minutos hasta alrededor de 24 horas; si el individuo no muere, entonces pasa a la fase de contrashock.

2. Fase de contrashock. Se caracteriza por la instalación y operación de cambios defensivos más patentes que se sobreponen a las acciones nocivas del alarmógeno. Si el curso es favorable, llevan a la curación, si el estrés continúa largo tiempo se pasa al estadio de resistencia.

b) Estadio de Resistencia. Se refiere a las reacciones generales provocadas por la exposición prolongada a estímulos a los cuales el organismo ha adquirido adaptación.

Aquí es importante definir la adaptabilidad como la capacidad del organismo para adquirir resistencia frente a cambios en su medio interno o externo. Corresponde en un sentido general a la capacidad de reserva del organismo o resistencia general.

c) Estadio de Agotamiento. Representa la suma de las reacciones que se desarrollan como resultado de la sobre-exposición a estímulos frente a los cuales se desarrolló una adaptación que ulteriormente no pudo ser sostenida.

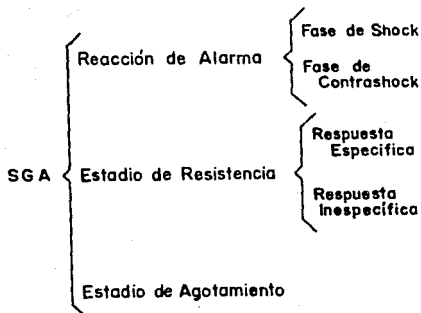


Figura 1. Partes del Síndrome General de Adaptación propuestas por Selye.

#### TERMORREGULACION.

##### Aspectos generales.

La importancia de la termorregulación en todos los organismos radica en la extremada termodependencia que caracteriza a las reacciones bioquímicas. Así, todos los animales tienen que encontrar un medio externo o mantener el interno dentro del estrecho marco de temperaturas en el cual sus sistemas químicos pueden mantener su integridad y su capacidad de respuesta. Dependiendo de sus características termorregulatorias los organismos se clasifican en: poiquiloterms, cuando su temperatura corporal oscila en un intervalo relativamente amplio ( $\pm 10$  C) y en homeotermos, cuando dicho intervalo de oscilación es más estrecho ( $\pm 2$  C) (Gordon, 1984).

Por otra parte y en relación a los mecanismos involucrados en dicha termorregulación, los organismos se han clasificado en ectotermos y endotermos. Los primeros, son aquellos cuya tempera-

tura corporal es independiente del calor producido por su metabolismo oxidante y está determinada exclusivamente por el calor adquirido del medio. Los endotermos son aquellos que producen suficiente calor mediante su metabolismo oxidante y tienen una conductibilidad térmica lo suficientemente baja como para que el calor que contribuye a su temperatura corporal se derive en gran medida de su propia actividad oxidante (Gordon, 1984).

#### **Intercambio Calórico en los Animales.**

El intercambio de energía entre el organismo y el medio, no depende tan solo de las actividades metabólicas y de la nutrición, sino también de un conjunto muy complejo y variable de transacciones relacionadas con la transmisión del calor, así como de la evaporación del agua (Gordon, 1972; Guyton, 1977).

El calor se transmite de tres maneras que son:

**Radiación.** Significa transmisión de calor en forma de rayos infrarrojos.

**Conducción.** Significa flujo de calor por contacto, hasta el punto en que ambos tienen la misma temperatura.

**Convección.** El movimiento del aire se denomina convección, y la renovación de calor del cuerpo por corrientes de convección de aire suele denominarse "pérdida de calor por convección".

La evaporación, no es estrictamente una forma más de transmisión del calor, sin embargo, es una forma eficiente de pérdida de calor. El agua tiene varias miles de veces el calor específico del aire, de manera que cada unidad de volumen de agua vecina de la piel puede absorber cantidades de calor mucho mayores que el aire. Normalmente se evapora agua y se pierde calor insensible-

mente de la piel y los pulmones (Guyton, 1977).

La dinámica del calor podría escribirse en una ecuación:

$$\begin{array}{rcccl} (1) & E. & \text{entrante} & & (3) & E. & \text{saliente} \\ & & & + & & & \\ & & & & & & \\ & & & = & & & \\ & & & & & & \\ (2) & E. & \text{generada} & & (4) & E. & \text{almacenada} \end{array}$$

Con todo esto podemos darnos cuenta que los sistemas respiratorio y tegumentario de los animales terrestres son siempre regiones en las cuales se pierde calor y en circunstancias apropiadas pueden convertirse en las zonas de mayor significación termorreguladora. Así, en el caso particular de la oveja, la lana constituye una capa aislante que disminuye la intensidad de la pérdida calorífica por el cuerpo, pues mantiene entre sus fibras una misma capa de aire, es decir evita el efecto de la convección y el recambio continuo de calor con el aire por parte de la piel. En otras palabras, la presencia de la lana disminuye el paso de calor del medio hacia la piel y mantiene una tasa baja de evaporación. Por el contrario el corte del vellón o esquila, reduce significativamente esa capa aislante, aumentando el intercambio calórico entre el medio ambiente y la piel (el organismo). Es entonces obvio que la esquila implica una demanda termorregulatoria.

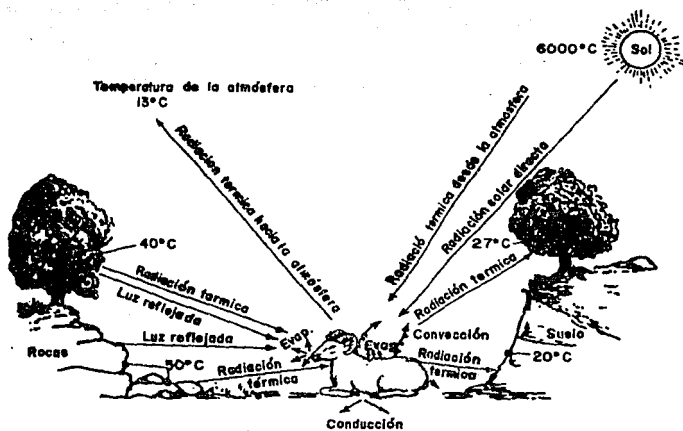


Figura 2. Representa los intercambios de energía entre un animal y su ambiente, bajo condiciones moderadamente cálidas. (Gordon, 1984)

### **Regulación Fisiológica de la Temperatura.**

Es evidente que a cualquier temperatura ambiental por debajo de la corporal, un animal pierde calor hacia el medio; sin embargo, en las aves y en los mamíferos se ha desarrollado un sistema termorregulador en el que el principal elemento lo constituye una elevada tasa de producción de calor y en el que las tasas de producción e intercambio de calor, se encuentran en gran medida bajo control fisiológico. Así, la conductividad térmica puede ser variada introduciendo cambios en el suministro de sangre a las áreas superficiales, comprimiendo las plumas y el pelo, o mediante simples reajustes de postura. Estos cambios aunque son despreciables desde el punto de vista del metabolismo energético, contribuyen en gran medida a la regulación de la temperatura corporal del animal (Gordon, 1984).

La función sensorial e integradora esta a cargo del sistema nervioso, que cuenta con receptores a varias señales físicas y químicas externas e internas; la información de estos receptores es integrada en el sistema nervioso central y las órdenes a los órganos efectores pueden darse por vía nerviosa o endócrina. Las primeras ocurren de manera rápida o inmediata, pero los mecanismos de respuesta involucrados son energéticamente más caros para el organismo, las segundas ocurren a mediano plazo pero las respuestas a ellas requieren de menor gasto de energía por parte del organismo (Aceves, 1985).

La temperatura de los organismos homeotermos es regulada casi enteramente por mecanismos de retroalimentación neuroendocrinos, en los cuales intervienen las áreas laterales del hipotálamo, o termostato hipotalámico. Existe además un sistema de

identificación de la temperatura, que incluye a los siguientes receptores:

- Neuronas sensibles al calor.- situadas en la región preóptica del hipotálamo anterior.

- Neuronas sensibles al frío.- localizadas en distintas partes del hipotálamo, septum y substancia reticular del mesencéfalo.

- Receptores cutáneos de temperatura.- existen los receptores al frío y los receptores al calor. Envían impulsos nerviosos a través de la médula espinal hacia la región hipotalámica del cerebro.

- Receptores de temperatura en médula espinal, abdomen y posiblemente en otros órganos que envían señales al sistema nervioso central.

(Guyton, 1977).

Cuando la zona preóptica del hipotálamo recibe el estímulo, entran en juego mecanismos especiales para conservar el calor existente en la economía y otros para aumentar la producción del mismo. Entre estos mecanismos se encuentran la vasoconstricción del circuito cutáneo, la piloerección y la supresión del sudor (excepto evaporación insensible por respiración). Además se inician mecanismos neuroendócrinos para aumentar la producción de calor. Entre éstos destacan la estimulación hipotalámica del escalofrío, originada por estímulos de piel y médula al centro motor primario para escalofríos; además intervienen las hormonas tiroideas, el sistema simpático adrenal, y los glucocorticoides, todos estos responsables de mantener la temperatura corporal (Gale, 1973; Hefco et al, 1975; Young & Lendsberg, 1979; Deavers



and Musacchia, 1979).

En general, todos estos factores influirán sobre el metabolismo y la producción de calor corporal, que consta de múltiples reacciones (Ver Figura 3). Existen además otros factores que modifican la intensidad del metabolismo como son: ejercicio, estímulos simpáticos, hormonas tiroideas, temperatura corporal, y acción dinámica específica de los alimentos (Guyton, 1977).

#### **PAPEL DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN LA TERMORREGULACION.**

Como ya se mencionó anteriormente las hormonas tiroideas influyen en la producción de calor. En términos generales, su principal papel fisiológico es la regulación del metabolismo energético del organismo. Actualmente se reconoce que éstas regulan la oxidación de carbohidratos y grasas, la formación de componentes enzimáticos esenciales y la síntesis de proteínas estructurales y de exportación en prácticamente todas las células del individuo (Valverde y col., en prensa).

A continuación se resumen las principales características de la glándula y de las hormonas tiroideas como biosíntesis, secreción, transporte, regulación, metabolismo, y mecanismos de acción; que son aspectos necesarios para comprender el fenómeno de termorregulación donde las hormonas tiroideas tienen un papel esencial.

#### **Biosíntesis y Secreción.**

La biosíntesis de las hormonas tiroideas depende primordialmente del aporte dietético de yodo. La captación o transporte de yodo al interior de la célula folicular se denomina bomba de yodo. Esta a su vez, está regulada por un mecanismo intraglandu-

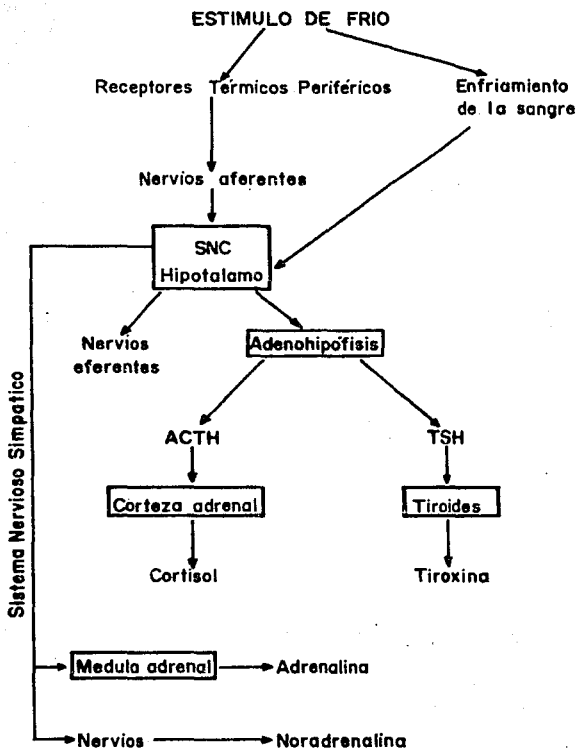


Figura 3. Control neuroendocrino de la respuesta termorregulatoria al frío (Modificado de Slee, 1982).

lar de naturaleza metabólica, mediado por el mismo yodo, y se denomina "Autorregulación Intrínseca"; y otro de naturaleza neurohormonal, mediado por el eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides.

En la célula tiroidea la forma iónica del yodo  $I^-$ , es convertida a  $I_2$  por acción de la enzima tiroperoxidasa (TPO). En esta forma reacciona con los residuos de tirosina contenidos en la tiroglobulina y da lugar a las yodotironinas (mono y diyodotironina), las cuales después de un acoplamiento o condensación dan lugar a la tiroxina ( $T_4$ ) y a la triyodotironina ( $T_3$ ). Estas hormonas se liberan de la tiroglobulina por proteólisis y son introducidas a la célula folicular por endocitosis donde después de formar vacuolas fagolisosomales, son secretadas a la circulación sanguínea (Valverde y col., en prensa).

La secreción de hormonas tiroideas muestra además patrones circádicos y circanuales. Ryder (1979) observó el perfil circanual de la tiroxina en ovejas y carneros y lo relacionó con la actividad del folículo de la lana. De junio a noviembre observó que las ovejas presentaban concentraciones de tiroxina 40 % más altas que los carneros, y los niveles en ambos sexos se incrementaron desde diciembre a mayo, demostrando un ciclo estacional en los niveles de tiroxina que pudiera estar asociado con el ciclo de crecimiento anual de la lana. Se ha observado que la secreción de hormonas tiroideas está influenciada por el efecto de la luz y la temperatura; Lincoln y colaboradores (1980), al someter a un grupo de carneros a un régimen de días largos y otro de días cortos; observaron que ocurría un incremento en el crecimiento de la lana y de los cuernos durante el período de días con mayor cantidad de horas luz, al mismo tiempo que los niveles de  $T_4$  y  $T_3$

eran altos, y los niveles de testosterona eran bajos. Durante el período de días cortos, o con menor horas luz, la tasa de crecimiento de cuernos y de lana declinó así como la concentración de  $T_4$  y  $T_3$ , mientras que los carneros se tornaron sexualmente más activos mostrando niveles altos de testosterona. Estos cambios ocurrieron prescindiendo de modificaciones significativas de la temperatura ambiental, mostrando la importancia del fotoperiodo en la regulación del ciclo.

#### **Regulación de la Función Tiroidea.**

En razón directa a su importante función homeostática, la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas es regulada además de los mecanismos intrínsecos asociados principalmente con la disponibilidad de yodo, por mecanismos extrínsecos de naturaleza neurohormonal, que tienen por objeto mantener constante la concentración sanguínea y tisular de las hormonas tiroideas.

Desde el punto de vista anatómico, estos mecanismos incluyen el denominado eje Hipotálamo - Hipófisis - Tiroides. Desde el punto de vista operacional, ellos establecen y dependen de numerosas interrelaciones recíprocas en las que intervienen principalmente procesos de retroalimentación.

La adenohipófisis se considera un "tirostato", es decir, una estructura capaz de percibir, comparar y responder a modificaciones en la concentración de hormonas tiroideas. Por otra parte, el hipotálamo, a través de su hormona liberadora de tirotropina (TRH), constituye la otra influencia crucial sobre el tirostato hipofisiario. Entonces la concentración sanguínea de TSH depende de la señal de retroalimentación negativa dada por los niveles

circulantes de tiroxina y triyodotironina, y de la "señal de mando" o TRH (Malacara, Viveros, Valverde, 1982). Ver Figura 4.

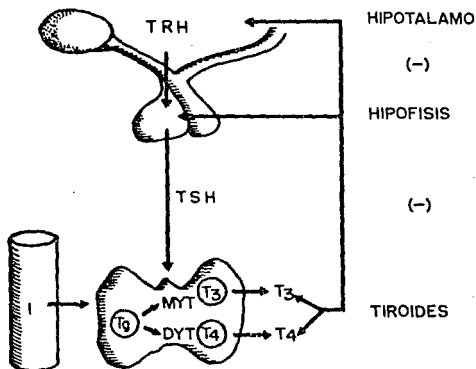


Figura 4. Sistema de retroalimentación negativa en el eje hipotálamo - hipófisis - tiroides (Malacara y col., 1982).

#### Metabolismo y Biotransformación Periférica.

Las hormonas tiroideas circulan en el torrente sanguíneo unidas a proteínas transportadoras.

En el suero de la mayoría de los mamíferos se ha encontrado una variedad de productos yodados que provienen de la transformación extraglandular de las hormonas secretadas por la glándula. La formación de estos compuestos comprende principalmente tres acciones enzimáticas específicas:

### Monodesyodación y Biotransformación Periférica.

Como su nombre lo indica, la desyodación extratiroidea de las tirononas consiste en la remoción progresiva de los yodos presentes tanto en el anillo externo como en el interno de la molécula (anillos fenilo o tirosilo respectivamente). Ver Figura 5.

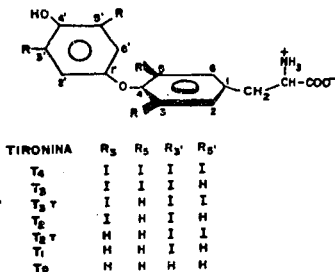


Figura 5. Configuración de la molécula de tironina (Flores y Cabeza de Flores, 1984).

Por este mecanismo se forman toda la gama de tironinas. Aunque tradicionalmente este mecanismo se consideró una vía catabólica, ahora se conoce que la monodesyodación de la T<sub>4</sub> puede dar lugar a una molécula de T<sub>3</sub> biológicamente más activa; o bien, a una molécula de T<sub>3</sub> inerte desde el punto de vista metabólico llamada triyodotironina reversa (rT<sub>3</sub>). Se reconoce también que independientemente de la regulación neuroendócrina que gobierna la síntesis y secreción de las tironinas por la glándula tiroidea, su efecto biológico es regulado a nivel local de manera órgano-específica (Aceves, 1988). Esta regulación parece depender

primordialmente del balance energético y del estado funcional de los diferentes órganos (Wartfosky y Burman, 1982).

Este mecanismo peculiar de activación / desactivación consistente en la biotransformación periférica de las yodotironinas, opera mediante la monodesyodación, que puede seguir dos vías: La primera involucra la monodesyodación del anillo fenilo o externo de la molécula de tironina y se le conoce genericamente como desyodación 5' ó "vía de activación tiroidea"; ya que por esta vía, la  $T_4$  es convertida a  $T_3$  (hormona metabólicamente más activa) y la  $rT_3$  a  $3,3'$ - $T_2$ ; la segunda vía denominada desyodación 5' ó "vía de desactivación metabólica", involucra la monodesyodación del anillo tirosilo o interno de la tironina. En esta vía la  $T_4$  es transformada a  $rT_3$  (triyodotironina inactiva) y la  $T_3$  a  $3,3'$ - $T_2$  (Valverde y col., en prensa).

La activación de estas vías es mediada por cuando menos tres enzimas específicas denominadas Tipo I, II y III, las cuales se diferencian por la selectividad del anillo que desyodan, la afinidad por el sustrato, y la susceptibilidad a la inhibición con agentes bloqueadores de grupos tioles. En resumen, la desyodasa tipo I presenta una mayor afinidad por la  $rT_3$  (30 veces más que por la  $T_4$ ), y la mayor concentración de esta enzima se encuentra en hígado y riñón. La desyodasa tipo II se considera una desyodasa D-5', ya que desyoda exclusivamente el anillo externo, su sustrato preferente es la  $T_4$  (500 veces mayor afinidad que a la  $rT_3$ ). Se ha encontrado prácticamente en todos los tejidos, y significativamente elevada en sistema nervioso de mamíferos. Y por último la desyodasa tipo III es una desyodasa D-5 específica ya que actúa exclusivamente en el anillo interno de la molécula.

Su sustrato preferencial es la  $T_3$  (10 veces mayor que la  $T_4$ ). Se encuentra principalmente en piel y placenta, aunque se ha detectado también en algunas zonas del cerebelo y de la vía visual (Valverde y col., en prensa).

Al mismo tiempo esta vía monodesyodativa es fuente de hormonas tiroideas, pues se conoce que la glándula tiroides secreta al torrente sanguíneo la totalidad de la  $T_4$  circulante, y solamente una pequeña proporción de las otras tironinas presentes en la sangre: 20% de la  $T_3$ , y menos del 1% de la  $rT_3$  y de la diiodotironina o  $T_2$ . Se sabe que la formación del 80% de la  $T_3$  circulante y casi la totalidad de la  $rT_3$ , ocurre a nivel extratiroideo por monodesyodación periférica (Valverde y col., en prensa).

#### Conjugación.

Esta vía metabólica ocurre principalmente en el hígado y el riñón. La glucoronido - conjugación tiene como sustrato preferencial a la  $T_4$ , mientras que la sulfo - conjugación ocurre preferentemente con la  $T_3$ . Las moléculas conjugadas a nivel hepático son excretadas en la bilis y su hidrólisis por la flora intestinal con la consecuente desconjugación y reabsorción, constituye el llamado circuito entero - hepático. La mayor parte de la hidrólisis intestinal se realiza en las moléculas glucoronadas. Por esta razón el circuito entero - hepático representa uno de los principales mecanismos de la llamada economía tiroidea, ya que solamente se excretan por las heces el 20% de las hormonas conjugadas (Valverde y col., en prensa).

#### Desaminación Oxidativa.

Esta vía involucra la remoción secuencial del grupo amino y



la descarboxilación de la cadena lateral del anillo fenilo. Los productos se asemejan a los compuestos de la familia del ácido acético y se les conoce genéricamente como ácidos yodoacéticos. De la misma manera que las yodotironinas, el nombre de estos compuestos los determina el número de yodos que posean, los más importantes son: el ácido tetrayodoacético o Tetrac y el ácido triyodoacético o Triac según provenga de la  $T_4$  o de la  $T_3$  respectivamente. De igual forma que las tironinas conjugadas, a los ácidos yodoacéticos no se les conoce actividad metabólica y se les considera como productos de catabolismo. Su vida media circulante es menor que la de las yodotironinas, y ambos son susceptibles de ser desyodados o bien conjugados (Valverde y col., en prensa).

#### **Mecanismos de Acción.**

Actualmente se reconoce que los numerosos y variados efectos biológicos de las hormonas tiroideas, son secundarios a la estimulación de la síntesis proteica "de novo". Se sabe que en el núcleo de prácticamente todas las células del organismo, existen proteínas específicas no histonas capaces de enlazar selectivamente a las hormonas tiroideas. Estas proteínas o "receptores" están íntimamente asociadas con el DNA nuclear, y la unión de las hormonas tiroideas es una señal para activar la DNA-polimerasa e iniciar la transcripción de segmentos específicos del "templado" del DNA, a través de la síntesis de moléculas de RNA-mensajero específico. La traducción de éste en los ribosomas, aumenta la síntesis de diversas proteínas estructurales y funcionales que son responsables de los efectos finales observados (Valverde y

col., en prensa).

En los organismos adultos, la principal acción de las hormonas tiroideas resulta de su efecto calorígeno el cual se debe a un aumento en la tasa basal del metabolismo. Existen varias teorías sobre este efecto y su mecanismo de acción: una de ellas postula que, las hormonas tiroideas aceleran la fosforilación oxidativa mitocondrial, generando así niveles elevados de ATP; otra sugiere que las hormonas tiroideas estimulan a la ATPasa de la membrana celular, produciendo liberación de calor y disipando los enlaces de fosfato de alta energía; también se ha propuesto que el efecto calorígeno sea otra expresión final de la mencionada estimulación de la síntesis proteínica (Valverde y col., en prensa).

Existe también evidencia de que la aclimatación al frío involucra una acción sinérgica entre hormonas tiroideas y catecolaminas de la médula adrenal. Este sinergismo ocurre de manera importante en el tejido graso café (Gale, 1973). Este tejido tiene una gran importancia en la termogénesis sin tiriteo, debido a su característica termogénica a través de cambios que se suceden en la mitocondria, que conducen a un aumento de la capacidad para la respiración celular y por lo tanto de la termogénesis. En la rata, por ejemplo, hasta el 60 % del calor producido por termogénesis sin tiriteo, puede ser producido por el tejido graso café (Ulf Sundin, 1980).

#### **PAPEL DEL CORTISOL EN LA TERMORREGULACION.**

El cortisol, al igual que las hormonas tiroideas es secretado en respuesta al frío, y participa en la termogénesis contribuyendo en la provisión de glucosa al torrente sanguíneo. A

continuación se describen características del cortisol como su biosíntesis, secreción, regulación, transporte, catabolismo, mecanismos de acción y funciones, todos estos son aspectos importantes para comprender el papel del cortisol en la termorregulación.

#### **Biosíntesis y Secreción.**

La corteza adrenal produce mineralocorticoides; hormonas sexuales suprarrenales (de importancia limitada) y glucocorticoides. Estos últimos son el cortisol y la corticosterona los cuales en los ovinos se encuentran en una proporción de 15 - 20 : 1 respectivamente (Mc Donald, 1978). La tasa de secreción de cortisol en ovejas se ha calculado como 12  $\mu\text{g}/\text{min}$  y la concentración de cortisol en plasma como de 18  $\mu\text{g}/\text{l}$  (Paterson and Harrison, 1967).

El principal precursor en la síntesis de hormonas suprarrenales es el colesterol proveniente de lipoproteínas de baja densidad. La síntesis a partir de acetato-mevalonato-escualeno sólo adquiere mayor importancia en condiciones de estrés o estimulación aguda (Flores y Cabeza de Flores, 1984).

En la Figura 6 se resume la síntesis de cortisol.

El cortisol se secreta en forma intermitente por periodos cortos de tiempo que duran sólo unos minutos, con intervalos de minutos a horas; a esta secreción se le ha llamado episódica; la mayoría de los episodios ocurren en la noche durante el sueño.

Además de lo anterior, se secreta en forma cíclica; sus oscilaciones dependen en este caso de las de ACTH. Este ritmo

circadiano en el hombre y otros animales de actividad diurna, consiste en una elevación en las primeras horas de la mañana que alcanza su máximo entre las 6:00, y 8:00 horas y declina paulatinamente durante el día hasta alcanzar su nivel más bajo a media noche. La vida media del cortisol es de 90 minutos aproximadamente (Mc Donald, 1978).

#### **Regulación de la Secreción de Cortisol**

La producción de glucocorticoides por la corteza suprarrenal se halla en un nivel mínimo en ausencia de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), procedente de la hipófisis anterior. Casi todas las situaciones de alarma que actúan sobre el animal aumentan la producción de ACTH, la cual a su vez estimula la génesis de esteroides (Brobeck, 1983).

En la regulación de la secreción de ACTH hay tres factores de importancia primordial. Primero, se produce la inhibición por retroalimentación negativa homeostática de la secreción de ACTH por el cortisol circulante (ver Figura 7). Las menores concentraciones plasmáticas de cortisol llevan a un aumento de la liberación de ACTH hipofisiaria; el aumento de los niveles plasmáticos de cortisol inhiben la nueva secreción de ACTH. Esta acción podría efectuarse a nivel hipotalámico inhibiendo la liberación del factor liberador de corticotrofina (CRF) a los vasos sanguíneos portales hipotálamo - hipofisarios; pero parece actuar a nivel de la hipófisis, bloqueando la acción de los factores de liberación. Segundo, las concentraciones plasmáticas de cortisol muestran un comportamiento circadiano, con niveles altos (de 15 a



25  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) en las primeras horas de la mañana y niveles bajos (menos de 7  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) por la noche. Este ritmo circadiano en la secreción de ACTH parece estar sincronizado con las variaciones diarias de la oscuridad y la luz. Existe un "punto de fijación" constantemente cambiante para la concentración de cortisol en plasma para inhibir la secreción de ACTH durante el curso del día y se necesitan niveles altos en las primeras horas de la mañana y niveles bajos al caer la tarde y por la noche. No sabemos si en ésto interviene o no la secreción de CRF. El tercer factor importante que gobierna la secreción de ACTH es el estrés. Así los niveles plasmáticos de ACTH aumentan ante cualquier agente agresor productor de estrés, parte de la influencia de este estrés podría deberse a la liberación de CRF hipotalámico. Es interesante observar que la sección del tallo hipofisario no siempre, y rara vez permanentemente, suprime la liberación de ACTH inducida por estrés (Brobeck, 1983).

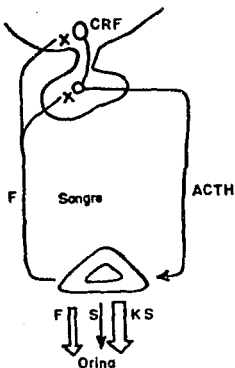


Figura 7. Esquema del eje hipotálamo - hipófisis - adrenal normal. El factor liberador de corticotrofina (CRF) es liberado por el hipotálamo a la circulación portal y ocasiona la secreción hipofisiaria de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH). La ACTH estimula la síntesis suprarrenal de cortisol (F). Los metabolitos del cortisol, del desoxicortisol (S) y de los 17-cetosteroides (KS) aparecen en la orina. El cortisol ejerce una inhibición por retroalimentación negativa sobre la secreción de ACTH y quizá también sobre la secreción de CRF. De tal modo, disminuyendo el cortisol plasmático se llega al aumento de la ACTH plasmática. El aumento de ACTH en el plasma estimula una mayor producción de cortisol suprarrenal, y el aumento del cortisol plasmático inhibe la nueva secreción de ACTH (Brobeck, 1983).

#### Metabolismo

El cortisol circula en el plasma, unido a una alfaglobulina de alta afinidad y baja capacidad de unión, conocida como transcortina o CBG. La hormona también se une a la albúmina pero de manera laxa. Una pequeña fracción de cortisol se encuentra libre (7-10%) y representa la forma activa. (Flores y Cabeza de Flores, 1984).

El destino final de los corticosteroides es inactivarse a través de varios sistemas enzimáticos, los cuales catalizan reacciones

en las que se introducen átomos de oxígeno y/o hidrógeno en varias posiciones de la molécula del esteroide. Uno de los principales sistemas enzimáticos son las reductasas del hígado.

Finalmente se conjugan y de esa manera se transforman en hidrosolubles, principalmente glucosiduronatos, y así son excretados en la orina. Sólo alrededor del 1% o menos del cortisol se excreta como tal en la orina, y se conoce como cortisol urinario (Flores y Cabeza de Flores, 1984; Brobeck, 1983).

#### **Mecanismo de Acción del Cortisol a nivel Celular.**

Es similar al de otras hormonas esteroideas; penetra en la célula y una vez en el interior se une a un receptor citoplasmático, al que activa dándole la capacidad de transporte; el complejo hormona - receptor formado se une a "sitios aceptores" en el núcleo; el resultado parece depender de cambios en el RNA polimerasa y en el procesamiento de RNA dependiente de DNA; los RNA mensajeros procesados son entonces transportados al citoplasma, en donde son empleados como templates por los ribosomas, durante la traducción para codificar proteínas específicas. Estas proteínas llevan a cabo los diversos procesos biológicos del cortisol. (Flores y Cabeza de Flores, 1984; y Tepperman, 1981).

#### **Acciones Metabólicas del Cortisol.**

Las principales acciones metabólicas del cortisol se manifiestan sobre el metabolismo de carbohidratos de ahí que se le denomine hormona glucocorticoide; sin embargo al estar íntimamente relacionados los metabolismos de carbohidratos, proteínas y grasas, sus acciones se manifiestan finalmente en las tres vías



metabólicas. Los glucocorticoides disminuyen también algunos elementos formes de la sangre como linfocitos y eosinófilos, afectan el crecimiento del individuo, inhiben la cicatrización de las heridas y tienen efectos antiinflamatorios. Se ha registrado también algún efecto sobre el metabolismo del agua y los electrolitos (Mc Donald, 1978).

#### Efecto del Cortisol sobre el Metabolismo de Carbohidratos.

El efecto neto de la acción glucocorticoide sobre el metabolismo de los carbohidratos es un aumento en su síntesis y almacenamiento y reducción de su utilización, con la consiguiente tendencia a la hiperglucemia (Brobeck, 1983). Las vías principales son:

1) Incremento en la gluconeogénesis. Se lleva a cabo en el hígado cuando la glucosa obtenida a partir de la absorción del tubo digestivo (1ª opción) y de la glucogenolisis (2ª opción) no es suficiente para cubrir las demandas energéticas de los tejidos en diferentes situaciones. Las fuentes de ácidos aminados que permiten el mantenimiento a largo plazo de la glucemia durante el ayuno y en otras condiciones, son los tejidos proteínicos del organismo, principalmente la masa muscular, que representa cerca del 50% del peso de todo el cuerpo. Los glucocorticoides desempeñan un papel importante en la movilización de las proteínas y grasas de los tejidos periféricos (Tepperman, 1975).

2) Inhibición de la utilización periférica de la glucosa. Los glucocorticoides al igual que la hormona de crecimiento, parecen actuar como antagonistas fisiológicos de la insulina.

3) Aumenta los depósitos tisulares de glucógeno, especial-

mente en el hígado. Esto probablemente por que los niveles altos de glucocorticoides causan una producción de glucosa nueva superior a la capacidad de la 6 fosfatasa de glucosa para expulsar el azúcar (Tepperman, 1975).

#### Metabolismo de Proteínas.

Los glucocorticoides movilizan a las proteínas del músculo esquelético y ejercen profunda influencia sobre el metabolismo hepático. El estímulo de la captación de aminoácidos del plasma por el hígado y la inducción de varias enzimas hepáticas (entre ellas las transaminasas), aumentan la conversión de aminoácidos en carbohidratos. Dado que también aumentan las actividades de las enzimas en el ciclo de la urea, se facilita la conversión del nitrógeno amínico a urea. Por lo tanto, los glucocorticoides producen lo que se ha denominado "translocación" de proteínas: con la administración del esteroide se produce la depleción de la proteína del músculo esquelético, pero aumenta la síntesis de proteínas por el hígado y otras vísceras. Pero en general, se produce un equilibrio de nitrógeno negativo en el animal (Brobeck, 1983).

Debido a la catabolia de proteínas se puede manifestar disminución en el crecimiento en los animales jóvenes, la cicatrización de las heridas es muy lenta y como consecuencia de este efecto antianabólico puede observarse inhibición en la producción de anticuerpos (Mc Donald, 1978).

#### Metabolismo de las grasas.

Como ya se mencionó, en el ayuno prolongado, cuando existe una demanda energética que no es satisfecha por las vías conven-

cionales primarias, existe un bloqueo demostrable de la oxidación periférica de los carbohidratos, entonces los tejidos tienden a desviar sus "preferencias" hacia los ácidos grasos. Naturalmente, esto facilita mucho la tarea del hígado de mantener la glucemia por vía de la gluconeogénesis, pues desde el punto de vista de la economía del animal, los importantísimos tejidos del Sistema Nervioso Central disponen así de una mayor porción de la glucosa neoformada sin la cual no sobrevivirían (Mac Donald, 1978).

Otras Acciones del Cortisol.

#### Función de los Glucocorticoides en la Termogénesis.

Existe una gran evidencia de trabajos *in vivo* e *in vitro*, que implican a los glucocorticoides en la termogénesis, en la prevención de pérdida de calor y en la regulación del metabolismo de carbohidratos y lípidos. Muchos de estos efectos son probablemente de naturaleza permisiva. En ratas adrenalectomizadas expuestas al frío, los glucocorticoides parecen ser necesarios para: la movilización de ácidos grasos mediada por catecolaminas; la respuesta del escalofrío (la cual depende de una gran existencia de ácidos grasos libres y glucosa como substratos energéticos); la vasoconstricción y piloerección que evite la pérdida de calor por parte del cuerpo y por último, para restablecer la temperatura corporal en normotermia.

En la termogénesis, las acciones de lipólisis, gluconeogénesis y glicogenólisis resultan de varias interacciones hormonales que requieren de los glucocorticoides para una respuesta óptima (Deavers and Musacchia, 1979).

## LA ESQUILA Y SUS REPERCUSIONES ENDOCRINAS.

Aunque el hombre ha esquilado a las ovejas y utilizado su lana desde tiempos remotos; el conocimiento acerca del control neuroendócrino del crecimiento de la lana es mucho más reciente y la repercusión que sobre éste tiene la esquila apenas empieza a explorarse. Después de una amplia revisión bibliográfica nos damos cuenta que el fenómeno de la esquila ha sido materia de estudio de varios grupos de investigadores, sobre todo en aquellos países donde ésta representa un problema grave por la elevada mortalidad que causa cuando coincide con temperaturas bajas extremas y en otros trabajos se ha estudiado para usarse como herramienta para aumentar la producción ya sea reproductiva o lanar. Sin embargo son pocos los trabajos que han estudiado el aspecto neuroendócrino de la termorregulación que se desencadena por efecto de la esquila.

Así pues, actualmente se conoce que existe un ritmo estacional en el crecimiento de la lana, y que éste sigue un patrón acorde con el fotoperiodo, con mayor crecimiento en días largos y menor en días cortos, independiente de los cambios en la temperatura ambiental (Morris, 1961). Ryder (1979) buscando una relación entre el crecimiento de la lana y los niveles de tiroxina, observó el perfil circanual de esta hormona y encontró que de junio a noviembre las ovejas presentaban concentraciones de tiroxina 40 % más altas que los carneros, y que los niveles en ambos sexos se incrementaban de diciembre a mayo; sin embargo, no encontró una relación directa entre los niveles de tiroxina y el crecimiento de la lana.

Posterior a la trasquila se han observado diferentes

respuestas por parte del animal, de las cuales algunas corresponden a cambios en el comportamiento (que podrían reflejar cambios neuroendócrinos y metabólicos) y otras se refieren a cambios hormonales. El primer cambio en el comportamiento que se ha observado como efecto de la esquila, es el incremento en el consumo de alimento, esto fue descrito desde 1949 por Ferguson et al (citado por Wheeler et al, 1963), y ha sido observado por otros autores como Wheeler et al, 1962; Slee, 1982; y Restaino et al, 1983.

Panaretto y su grupo de colaboradores han trabajado desde 1969 con ovejas esquiladas expuestas a fríos extremos (-5 C a 8 C) en cámaras climáticas, para observar principalmente la respuesta de la corteza adrenal y la cinética del cortisol. En un primer trabajo propusieron que la muerte de las ovejas que se sucedía en las primeras 96 horas de la exposición al frío, era debida a una insuficiencia adrenocortical propia de la especie, y que ésta se debía a la excesiva secreción de ACTH durante el estrés que provocaba daños irreversibles en la adrenal lo cual agravaba el cuadro. Este autor proponía, que la cortisona exógena podía prevenir una respuesta excesiva de la hipófisis durante el estrés, provocando algo parecido a una depresión por retroalimentación de la hipófisis por la cortisona exógena, con lo que se evitaba el daño que se sucedía en la adrenal así como la muerte del animal (Panaretto y Ferguson, 1969). En un trabajo posterior rectificaron su propuesta anterior y mostraron que las ovejas tenían una respuesta adrenocortical similar a la observada en otras especies cuando eran expuestas a temperaturas bajas, pero que se producía simultáneamente un incremento en la tasa de depu-

ración del cortisol, lo que había provocado la confusión del trabajo anterior (Panaretto y Vickery, 1972).

Por otro lado, se ha observado que entre las ovejas esquiladas y expuestas al frío, existe una diferencia en su resistencia, la cual puede ser influenciada por factores como el plano de nutrición, la consanguinidad, la raza y una previa aclimatación al frío. Al respecto, Slee (1982) refirió que las respuestas eran diferentes, entre lo que denominó dos tipos de ovejas, las "habituadas" y las "aclimatadas". Las primeras son los animales que al descender la temperatura ambiental, permiten temperaturas rectales más bajas (hasta 6 grados menos que la temperatura basal). Y las "aclimatadas" son aquellas que conservan su temperatura rectal ante un medio ambiente frío.

Existen trabajos en los que se ha tratado de hacer una selección genética de la capacidad de resistencia al frío; sin embargo, los resultados alentadores de pruebas controladas en laboratorios no han podido reproducirse a nivel de campo (Slee, 1982), posiblemente por la influencia multifactorial del fenómeno.

La esquila también se ha relacionado con la actividad reproductiva de los ovinos. Así, observaciones primarias mostraron que la esquila producía un adelanto en el retorno de la actividad reproductiva de la oveja en el anestro estacional (Lees, 1966; McGuirk *et al*, 1966, citados por Pijoan y Williams, 1983a). Posteriormente, Lees (1967) consideró que la renovación de la actividad cíclica en la oveja se debía a un efecto simple y natural de la temperatura y no a un efecto directo de la esquila.

La inactividad ovárica observada en las ovejas durante el

anestro estacional, ha sido asociada con un incremento en los niveles de prolactina circulante, debido a que la hiperprolactinemia parece bloquear la liberación de LH inducida por estradiol. Existen trabajos en los que se ha observado que los niveles de prolactina tienen un descenso abrupto después de la esquila (Revault, 1976; Pijoan y Williams, 1983b). Con base en lo anterior, en un segundo trabajo, se pretendió adelantar la estación de cría disminuyendo los niveles de prolactina plasmática; con la esquila, que induce una hipoprolactinemia natural; sin embargo este procedimiento aun cuando produjo hipoprolactinemia, fue incapaz de inducir un incremento en el número de ovejas que ovularon o que mostraron estro durante el anestro estacional (Pijoan y Williams, 1983a).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, Y OBJETIVOS

Se sabe que la esquila desencadena mecanismos termorregulatorios cuando los animales son sometidos en cámaras climáticas, a temperaturas extremadamente bajas (-5 C° a 8 C). Sin embargo, el aspecto neuroendócrino de esta respuesta al frío, ha sido poco analizado.

Por otra parte, la esquila aún en condiciones menos extremas, de cualquier modo elimina la capa termoaislante del animal y obliga a un rearrreglo metabólico para la termogénesis. El presente trabajo se diseñó para analizar bajo condiciones de campo, la respuesta endocrina asociada con la termorregulación frente a la esquila, y por otra parte la adaptación a este fenómeno, por lo que el muestreo se prolongó 35 días después de la esquila.

La evaluación de dicha respuesta se hizo a través del registro de temperatura rectal y la determinación de los niveles plasmáticos de cortisol y hormonas tiroideas, las cuales son hormonas que tienen un papel primordial en la termorregulación en animales homeotermos como la oveja.



## MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó del 14 de julio al 17 de agosto de 1989, en el Módulo de Ovinos del Centro de Producción Agropecuaria de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, de la UNAM. La instalaciones se localizan en el Km 2.2 de la carretera Cuautitlán - Teoloyucan, en el municipio de Cuautitlán Izcalli, a una altitud de 2252 m.s.n.m., y 19° 41' latitud norte y 99° 11' longitud oeste. El clima según la clasificación de Koopen modificada por García corresponde a templado subhúmedo con lluvia en verano [C (Wo) (W) b(1')g] (García, 1986).

### Animales.

Se usaron 11 ovejas encastadas con raza Rambouillet, que se encontraban en el 2º mes de lactación, con una sola cría. La edad fue variable y osciló entre los 2 y los 9 años. El peso promedio de los animales fue de  $44.0 \pm 3.5$  kg. Se formaron tres grupos al azar que se denominaron:

Grupo I ó Control. Sin manejo, sin esquila (n=3)

Grupo II, con esquila aparente (n=3). A este grupo de animales se les manejó como si fueran a ser esquilados, es decir, se les amarró y se les derribo por un tiempo determinado; pero no se les cortó la lana.

Grupo III, con esquila real (n=5).

Todos los animales permanecieron en sus corrales originales pero con una marca correspondiente al grupo al que pertenecieron.

La explotación es de tipo estabulado, en corrales con piso de cemento, con una zona de asoleadero y otra parte techada con láminas galvanizadas. La alimentación consistió en alfalfa verde y paja de avena ad libitum y un suplemento comercial para ovinos.

El agua igualmente fue proporcionada ad libitum

#### **Obtención de Muestras.**

Se tomó una muestra sanguínea (6 ml) de cada animal por venopunción yugular, con tubos al vacío, para la obtención posterior de suero. El muestreo se realizó siempre a la misma hora del día, entre 8:00 y 9:00 horas, de acuerdo al siguiente calendario: día cero el día de la esquila y los días 1, 2, 3, 5, 8, 10, 15, 20, 24, 30 y 35 postesquila.

Este calendario permitió observar con detalle los efectos en los días inmediatos a la esquila, posteriormente se amplió el intervalo entre muestreos, para prolongar la observación hasta el día 35 y obtener puntos representativos del perfil que seguían las variables endócrinas estudiadas.

Las muestras de sangre se centrifugaron a 2,000 rpm X 10 min. para separar el suero. A las muestras de suero se les añadió azida de sodio a una concentración final de 0.02% para evitar la contaminación con microorganismos, y se conservaron en congelación hasta la determinación de las hormonas.

#### **Registros.**

Se registró la temperatura rectal de cada animal, cada tercer día. Esta medición se hizo utilizando un termómetro clínico y siempre se hizo a la misma hora que el muestreo sanguíneo.

Durante el período de obtención de muestras, se registraron diariamente las temperaturas ambientales mínima y máxima, así como de la temperatura ambiental en el momento del muestreo sanguíneo. Dichos registros fueron proporcionados por la Estación Meteorológica de la FES-Cuautitlán.

La temperatura promedio durante el experimento fue de  $16.6 \pm$

6 C. La temperatura minima promedio fue de  $10.9 \pm 1.4$  C, y la maxima promedio fue de  $22.3 \pm 1.7$  C.

#### **Determinaciones Hormonales.**

**Determinación de Cortisol.** Se realizó mediante un ensayo de competencia por unión a proteínas (CPBA). Este tipo de ensayo, utiliza como ligando a una proteína transportadora (transcortina o CBG-ovina), que une específicamente al cortisol. La técnica utilizada (Luna y col. 1990), no requiere de purificación previa y solo se realiza la extracción de hormonas esteroides a partir de 0.5 ml de suero con diclorometano en una relación de 1:10 v/v, obteniéndose en este caso, recuperaciones del 78.5 % del esteroide.

#### **Desarrollo del CPBA.**

Las condiciones del CPBA para cortisol son: 500  $\mu$ l de estándar (CT de 2.5 a 80.0 ng/ml) o suero problema; 100  $\mu$ l de la dilución de la CBG-ovina; 100  $\mu$ l de la sol. de  $^3$ H-Cortisol (10,000 cpm); y 200  $\mu$ l de una suspensión de DEAE-celulosa activada como sistema de separación. La sensibilidad del ensayo es de 3 a 40 ng/ml, la variación interensayo fue de 15.2 % y la intraensayo de 2.1 %.

**Determinación de Hormonas Tiroideas.** Se realizó por radioinmunoanálisis homólogo (Aceves y col., 1982 y Ruiz-J. y col. 1984), las técnicas utilizadas tienen una sensibilidad de 1 a 16  $\mu$ g/dl para la tiroxina ( $T_4$ ) y de 12.5 a 400 ng/dl para la triyodotironina ( $T_3$ ) y triyodotironina reversa ( $rT_3$ ).

La variación inter e intraensayo para tiroxina fue de 12.3% y 3.5% respectivamente; y de 18.9% y 6% para triyodotironina; y

en el caso de triyodotironina reversa fue de 13.3% y 5.7% respectivamente.

Las condiciones para el radioinmunoanálisis (RIA) de la tiroxina son: 10  $\mu$ l de suero problema; en el caso de la curva estandar, 10  $\mu$ l de suero hipotiroideo y 100  $\mu$ l de solución estandar (0.25 a 4.4  $\mu$ g/dl); 100  $\mu$ l de anticuerpo a una dilución de 1:300; 10 pg/100  $\mu$ l de marca radiactiva ( $\approx$  10,000 cpm); y el volumen final de 400  $\mu$ l se iguala con una solución amortiguadora 0.1 N de TRIS-HCL con un pH de 8.6.

Las condiciones del RIA para la triyodotironina y triyodotironina reversa son basicamente las mismas: 50  $\mu$ l de suero problema; 50  $\mu$ l de suero hipotiroideo y 100  $\mu$ l de solución estandar (6.25 a 200 pg/100  $\mu$ l) en la curva estandar; 100  $\mu$ l de anticuerpo a una dilución de 1:3000; 10 pg/100  $\mu$ l ( $\approx$  10,000 cpm) de marca radiactiva; y el volumen final de 500  $\mu$ l se iguala con TRIS-HCL 0.1 N con pH 8.6.

#### Análisis de Resultados.

Los resultados de cada hormona y registros de temperatura rectal se reportan como la media  $\pm$  error estandar, y se expresan en ng/dl para  $T_3$  y  $rT_3$ ; en  $\mu$ g/dl para  $T_4$ ; en ng/ml para cortisol; y en C para temperatura rectal.

Los perfiles endocrinos y de temperatura rectal del grupo esquilado, presentaron un comportamiento que puede explicarse con base en lo que se conoce del Síndrome General de Adaptación, es por esto que los resultados de este trabajo se dividieron en Valores Basales y tres fases o periodos consecutivos:

Valores Basales, consistieron en un solo muestreo que se realizó el mismo día de la esquila, previo al corte del

vellón. Por error no se registró la temperatura rectal de los animales en este día.

**Fase Aguda**, incluyó dos muestreos durante las primeras 48 horas posteriores a la esquila.

**Fase Subaguda**, que comprendió cuatro muestreos, entre los días 3 y 10 postesquila.

**Fase adaptativa**, que incluyó cinco muestreos, entre los días 11 y 35 postesquila.

El análisis de resultados se hizo comparando en cada fase el comportamiento de los tres grupos, y se realizó por medio de un Análisis de Varianza (ANOVA). El grupo significativamente diferente ( $p < 0.05$ ) se determinó por un prueba de Duncan, el cual se señala con un (\*) en la línea que corresponde a cada fase en el cuadro 1 (Ver cuadro 1).

## RESULTADOS

Como se muestra en el Cuadro 1, los valores basales de todas las hormonas analizadas fueron semejantes entre los tres grupos. Además, el grupo control conservó valores semejantes a los basales en todas las variables a lo largo del experimento.

Los niveles circulantes del cortisol no fueron significativamente diferentes entre los grupos en ninguna de las tres etapas (Ver Cuadro 1 y Figura 11).

En la Fase Aguda, el manejo implícito de la esquila en el grupo con esquila aparente (GII), modificó los niveles hormonales, sin embargo estos cambios no fueron significativos con respecto al grupo control (GI); por otra parte la temperatura rectal tampoco se modificó en estos grupos.

En contraste, la esquila en el GIII provocó un descenso de la temperatura rectal que alcanzó a ser significativo hasta la siguiente fase. Concomitantemente se observó en esta fase, un incremento rápido y sostenido de las tres hormonas tiroideas. Estos valores fueron significativamente diferentes al grupo control (GI) y al grupo con esquila aparente (GII). (Vease el Cuadro 1 y Figuras 8, 9 y 10).

Durante la Fase Subaguda en el grupo esquilado (GIII), los niveles de  $T_4$  y  $T_3$  de este grupo se mantuvieron significativamente elevadas. La  $rT_3$ , descendió hasta retomar valores comparables a los de los grupos control y falso esquilado. Simultáneamente la temperatura rectal disminuida, que se observó en el grupo esquilado en la fase anterior, se mantuvo baja y en esta

fase si alcanzó a ser significativamente diferente al grupo control (GI) y al grupo con esquila aparente (GII). (Cuadro 1 y Figuras 10 y 12).

En esta fase, el grupo con esquila aparente (GII) aunque mostró tendencias a disminuir la temperatura rectal y al incremento de las hormonas tiroideas, estos valores no fueron significativamente diferentes a los del grupo control (GI).

Durante la Fase Adaptativa los niveles circulantes de las tironinas bioactivas ( $T_4$  y  $T_3$ ) del grupo esquilado (GIII) tendieron a disminuir, pero sólo la tiroxina alcanzó cifras semejantes a las del grupo control; quedando significativamente elevados hasta el día 35 los niveles de  $T_3$ . En tanto que la temperatura rectal siguió mostrando una diferencia pequeña pero consistentemente menor en el grupo esquilado.

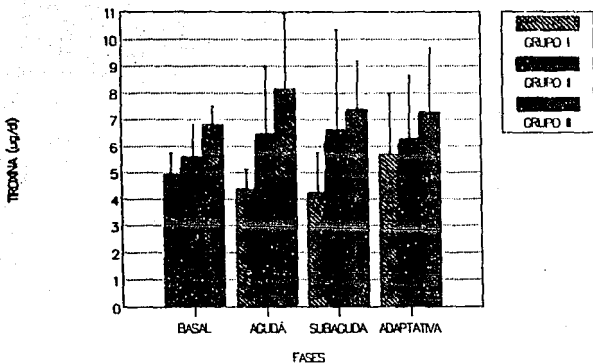
Cuadro 1.

VALORES PROMEDIO  $\pm$  E.E. DE TEMPERATURA RECTAL (C),  
 TIROXINA ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ), TRIYODOTIRONINA ( $\text{ng}/\text{dl}$ ),  
 TRIYODOTIRONINA REVERSA ( $\text{ng}/\text{dl}$ ) Y CORTISOL ( $\text{ng}/\text{ml}$ )

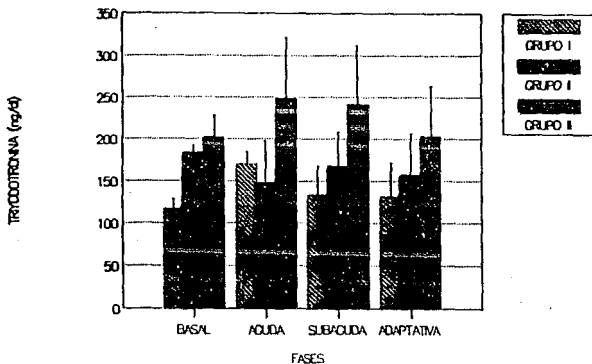
PARAMETRO	GRUPO I		GRUPO II		GRUPO III	
VALORES BASALES						
T <sub>4</sub>	4.9	0.9	5.6	1.3	6.8	0.7
T <sub>3</sub>	116.0	10.0	184.0	9.2	202.4	24.6
rT <sub>3</sub>	56.0	4.2	56.0	9.2	64.4	3.0
CT	17.5	1.3	16.6	2.4	15.4	4.4
FASE AGUDA (48 horas)						
TR	39.4	0.2	39.3	0.1	38.7	0.2
T <sub>4</sub>	4.4	0.7	6.5	2.5	8.2*	2.9
T <sub>3</sub>	170.5	12.4	191.0	7.7	249.2*	74.1
rT <sub>3</sub>	59.0	10.0	53.7	10.1	87.1*	15.2
CT	14.8	4.5	12.4	5.5	15.2	9.2
FASE SUBAGUDA (3 a 10 días)						
TR	39.1	0.2	38.8	0.2	38.5*	0.1
T <sub>4</sub>	4.3	1.5	6.6	3.8	7.4*	1.7
T <sub>3</sub>	133.0	33.7	168.3	41.6	242.4*	72.1
rT <sub>3</sub>	52.0	14.3	42.7	10.4	61.6	16.3
CT	13.4	9.0	18.3	10.4	13.8	4.1
FASE ADAPTATIVA (11 a 35 días)						
TR	39.0	0.2	38.9	0.2	38.6	0.1
T <sub>4</sub>	5.7	2.3	6.3	2.5	7.3	2.4
T <sub>3</sub>	131.2	42.0	157.3	50.2	204.0*	60.3
rT <sub>3</sub>	59.9	25.0	52.6	10.2	66.0	21.7
CT	19.3	11.0	21.4	15.2	19.7	9.0

\* =  $p < 0.05$

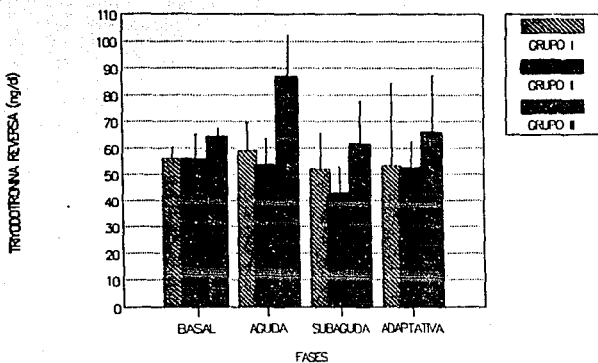




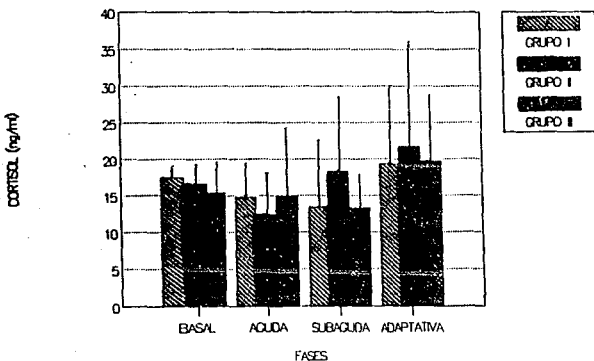
**Figura 8. Valores de Tiroxina durante el experimento. La hormona se elevó significativamente en el grupo III durante las fases aguda y subaguda del estudio.**



**Figura 9. Valores de Triiodotironina durante el experimento. El grupo III elevó sus niveles de esta tironina inmediatamente después de la esquila y los mantuvo así durante el resto del estudio.**



**Figura 10. Valores de triyodotironina reversa durante el experimento. La concentración sanguínea de esta tironina en el grupo III sufrió una elevación aguda que volvió en la siguiente fase a los valores basales.**



**Figura 11. Valores de Cortisol durante el experimento. Aunque los valores de esta hormona variaron a lo largo del estudio, nunca mostraron diferencias significativas entre los grupos.**

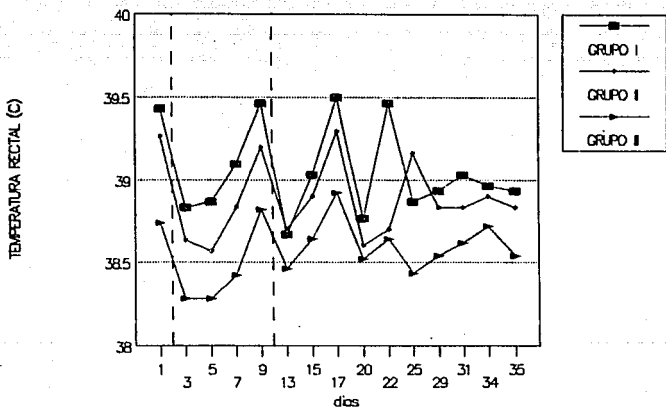


Figura 12. Perfil de la temperatura rectal durante el experimento. Desde la fase aguda, esta variable en el grupo III sufrió un descenso que se hizo significativo en la fase subaguda y aún durante la fase de adaptación fue consistentemente menor. Las variaciones temporales de la temperatura rectal, estuvieron asociadas con la temperatura ambiental.

## DISCUSION

Este trabajo muestra que aún en condiciones climáticas templadas, la esquila produce en las ovejas una pérdida de calor, y que la respuesta termorregulatoria resultante esta asociada con incrementos en las hormonas tiroideas.

El grupo con esquila aparente (GII), presentó durante las fases aguda y subaguda, una tendencia al incremento en la concentración de  $T_4$  y de  $T_3$ ; y al descenso en la temperatura rectal. Sin embargo, esos cambios no alcanzaron diferencias significativas con los valores del grupo control.

El comportamiento de las concentraciones de las hormonas tiroideas distinguió tres fases o etapas diferenciables:

**Fase Aguda.** Durante esta fase, el grupo de ovejas esquiladas (GIII), tendió a disminuir su temperatura rectal aunque no se alcanzó una diferencia significativa, posiblemente por el pequeño número de observaciones en esta etapa. Todas las hormonas tiroideas a su vez, mostraron un rápido incremento, que en el caso de la tiroxina y la triyodotironina (hormonas metabólicamente activas) coincide con el esquema de termorregulación propuesto para otras especies en respuesta a un estímulo de frío (Deavers y Musacchia, 1967; Gale, 1973; Hefco *et al.*, 1975; Young y Ledsberg, 1979). Sin embargo, el incremento de la triyodotironina reversa es un hallazgo de este trabajo. La elevación de esta hormona generalmente se ha descrito en estados terminales de enfermedades catabólicas o durante la privación aguda de ingesta calorigénica; además, se ha propuesto que el incremento de esta hormona en esos estados puede ser interpretado como un mecanismo protector para disminuir el catabolismo energético en el organismo (Chopra *et*

## ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

al, 1978; Wartofsky y Burman, 1982). Por otra parte, Aceves y colaboradores (1985), mostraron un incremento de  $rT_3$  durante la primera etapa de la lactación en vacas y propusieron que este era resultado de un proceso fisiológico asociado con un metabolismo organo específico de las hormonas tiroideas. Esto se refiere a un mecanismo meramente homeorrético; es decir, que para mantener un cierto estado fisiológico como fue en ese caso la lactación, se realiza un control coordinado del metabolismo de los tejidos, en donde a algunos les corresponde estar metabólicamente más activos y a otros disminuir su metabolismo, y ello podría explicarse con el metabolismo organo específico de las hormonas tiroideas que proponen estos autores. Con base en lo anterior y considerando que la piel es el principal órgano productor de  $rT_3$  al monodesyodar la tiroxina; y que esta fase aguda de la termorregulación se caracteriza por una vasoconstricción periférica debida a la noradrenalina secretada por nervios simpáticos; proponemos que este incremento agudo de la triyodotironina reversa puede ser resultado del aislamiento fisiológico de la piel provocado por la disminución del riego sanguíneo, que producirá una necesaria baja del metabolismo por lo que la hormona bioactiva sea monodesyodada en mayor proporción a la triyodotironina reversa, metabólicamente inactiva.

El cortisol no sufrió cambios significativos en ésta, ni en las otras etapas del experimento, y mantuvo a lo largo del estudio y entre grupos, un comportamiento homogéneo; con valores que fueron desde 12.4 hasta 21.4 ng/ml. Este es otro resultado que difiere del patrón de termorregulación conocido, en el cual se reconoce el papel termogénico del cortisol y su incremento en

respuesta al estímulo de frío (Gale, 1973; Deavers y Musacchia, 1979; Gordon, 1984). Sin embargo, estos resultados coinciden con otros autores que han estudiado a esta especie (Panaretto and Ferguson, 1969; Panaretto and Vickery, 1972). Estos autores propusieron primeramente que existía una deficiencia adrenocortical específica de especie, por lo cual el animal podía fallecer ante estímulos de frío intenso y sostenido (Panaretto and Ferguson, 1969). Posteriormente propusieron que la falta de incremento en los niveles de cortisol no se debía a una deficiencia en su secreción, sino a un aumento en la tasa de depuración (Panaretto and Vickery, 1972). Por otro lado en el humano, existen evidencias de una asociación entre hipertiroidismo y una disminución de las reservas hormonales de la corteza adrenal (Pelayo y col., 1975; Robbins *et al*, 1984). Recordemos que en este experimento se presenta un incremento de hormonas tiroideas desde la fase aguda hasta la fase adaptativa (como es el caso de la  $T_3$ ), lo cual efectivamente pudiera tener un efecto sobre la tasa de depuración del cortisol y aparecer en el "pool" central sin cambios significativos.

**Fase Subaguda.** En esta fase el grupo experimental (GIII), presentó un pequeño pero significativo descenso de la temperatura rectal. Otros autores han encontrado también una disminución de la temperatura rectal en corderos esquilados (Marai *et al*, 1989). Como se menciono anteriormente, al llegar el estímulo de frío al hipotálamo se activan mecanismos para evitar por una parte la pérdida de calor y otros para aumentar la producción del mismo. Estos mecanismos se activan de manera simultánea y utilizan dos vías eferentes la nerviosa, y la neuroendocrina. La primera, de

respuestas rápidas como por ejemplo la piloerección, la vasoconstricción periférica o los cambios de conducta y postura encaminados a evitar la pérdida de calor o la inducción de titiriteo como mecanismo termogénico eficiente pero que representa un gran gasto de energía. La neuroendocrina con la consecuente secreción de cortisol y hormonas tiroideas es también un mecanismo calorigénico y aunque su respuesta es a mediano plazo se mantiene por periodos más largos y además no representa un gasto energético excesivo para el animal como es el caso del titiriteo. El hallazgo de hipotermia en la fase subaguda podría deberse a que para esta etapa han cedido algunos mecanismos termogénicos agudos como es la termogénesis por titiriteo, y se mantienen únicamente mecanismos de mediano y largo plazo, que en un momento dado fueron insuficientes para mantener la temperatura corporal del animal.

Durante esta etapa se mantuvieron elevadas las hormonas tiroideas bioactivas ( $T_4$  y  $T_3$ ) del grupo experimental (GIII), probablemente ante la demanda de producción de calor. En esta fase, los niveles de triyodotironina reversa del grupo esquilado, que se habían incrementado, descendieron y alcanzaron valores semejantes a los basales. Estos cambios son coincidentes con la desaparición de la vasoconstricción periférica y el mantenimiento de la termogénesis sin titiriteo principalmente a través del tejido graso café, en el que la participación de las hormonas tiroideas es condicionante para su activación.

**Fase Adaptativa.** En esta etapa la temperatura rectal del grupo esquilado (GIII) se normalizó, la tiroxina alcanzó valores semejantes a los basales al igual que la triyodotironina reversa. Solo la triyodotironina de este grupo se conservó significativa-

mente elevada. Esto puede deberse a una respuesta homeorrética por parte del animal, es decir que se mantiene la monodesyodación de  $T_4$  para producir niveles altos de  $T_3$ , que se demandan para sostener un cierto estado fisiológico como es la colorigénesis para mantener la temperatura corporal.

En un trabajo semejante a este, realizado con borregas lactantes esquiladas, a las cuales se les tomó muestra sanguínea los días 68 y 83 postesquila (lo que sobrepasa el rango de la fase adaptativa de este trabajo) no se encontraron cambios significativos en los niveles de glucosa, ácidos grasos, cortisol ni en tiroxina. Esto podría ser debido a que el periodo entre fecha de esquila y día de muestreo es muy largo y el animal se ha adaptado completamente y superado la pérdida de calor con el crecimiento de la lana (Symonds, Bryant and Lomax, 1990).

Finalmente los resultados del presente trabajo, sugieren que aún bajo condiciones de clima templado la esquila representa un gasto energético adicional para el animal que condicina un incremento de las tironinas metabólicamente activas. Consideramos que este fenómeno debe ser estudiado con mayor profundidad para posteriormente hacer uso de la esquila, con mayor conocimiento de sus ventajas y desventajas.



## BIBLIOGRAFIA.

- Aceves V. C., Legarreta F. G. y Valverde R. C. (1982); Importancia del radioinmunoanálisis homólogo de tiroxina en el suero de bovinos y caprinos; Veterinaria México; 13: 207-212.
- Aceves V. C. (1985); Hormonas tiroideas en bovinos. Relaciones entre condiciones ambientales y niveles de producción lactea; Tesis Maestría en Ciencias Fisiológicas; Inst. de Inv. Biomédicas, UNAM.
- Aceves V. C., Ruiz J.A., Romero R.C. y Valverde R. C. (1985); Homeorhesis during early lactating. Euthyroid sick-like syndrome in lactating cows. Acta Endocrinológica 110: 505 - 509
- Bauman D.E. and Currie W.B. (1980); Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: A review of mechanisms involving Homeostasis and Homeorhesis. J. Dairy Science 63: 1514 - 1529.
- Bernard C. (1942); Introducción al Estudio de la Medicina Experimental; Universidad Autónoma de Puebla; México.
- Brobeck R.J. (1983); Bases fisiológicas de la práctica médica de Best y Taylor. Ed. Médica Panamericana; 10a. ed.; México.
- Chopra I.J., Solomon D.H., Yung W.S., Fisher D.A. y Nakamura Y. (1978); Pathways of metabolism of thyroid hormones. Recent Progr. Horm. Res. 31: 521 - 532
- Deavers D.R. and Musacchia X.J. (1979); The function of glucocorticoids in thermogenesis; Fed. Proc. 38: 2177 - 2181.
- Flores L. F. y Cabeza de Flores A. (1984); Endocrinología; Ed. Fco. Méndez Cervantes; México; Cap. 13 Gómez Pérez Fco.
- Gale C. C. (1973); Neuroendocrine aspects of the thermoregulation; Ann. Rev. Physiol. 25 : 391-430.
- García M.M. (1986); Nuevo Atlas Porrúa de la Rep. Mex.; Porrúa; 7a. ed, Mexico
- Gordon S. M. (1984); Fisiología Animal; Principios y Adaptaciones al Medio Ambiente; CECSA; 3er. impresión; México.
- Guyton C. A. (1977); Tratado de Fisiología Médica; Ed. Intera-  
mericana; 5a edición; México.
- Hefco E. Krulich, Ilner P. and Larsen P. (1975); Effect of acute exposure cold on the activity of the hypothalamic pituitary.-Thyroid system; Endocrinology 97 : 1185-1195.
- Holmes C.W. (1981); A note on the protection provided by the hair coat or fleece of the animal against the thermal effects of simulated rain; Anim. Production 22: 225-226.

Houssay A. B. (1969); *Fisiología Humana*; Ed. El Ateneo; Argentina.

Lees J.L. (1967); Effect of time of shearing on the onset of breeding activity in the ewe; Nature 214 : 743-744.

Lincoln G.A., Klandorf H. and Anderson N. (1980); Photoperiodic control of thyroid function and wool and horn growth in rams and the effect of cranial sympathectomy; Endocrinology 107: 1543 - 1547.

Luna M., Romero R. C., Valverde R.C. (1991); Ensayo por competencia de unión a proteínas para cuantificar sin purificación previa, cortisol o corticosterona en el suero de algunas especies domésticas; Veterinaria México 21: 122- 127.

Marai I.M.; Nowar M.S.; El Shokbokshy A.S.; Bahgat L.B. (1989); Effect on docking on blood constituents, and docking and shearing on heat tolerance of fat-tailed sheep, under a sub-tropical environment; Research and Development in Agriculture 6: 83-86.

Malacara, García V. y Valverde R. (1982); *Fundamentos de Endocrinología Clínica*; Ediciones Científicas, La Prensa Médica Mexicana; Reimpresión.

Mc Donald L. E. (1978); *Reproducción y Endocrinología Veterinarias*; Ed. Interamericana; 2da. edición; México; Cap. Corteza Suprarrenal; p. 138-169.

Morris L.R. (1961); Photoperiodicity of seasonal rhythm of wool growth in sheep; Nature 190: 102-103.

Panaretto B.A. ( 1974); Relationship of visceral blood flow to cortisol metabolism in cold-stressed sheep; J. Endocrinology 60: 235-245.

Panaretto B.A. and Ferguson A. (1969); Pituitary adrenal interactions in shorn sheep exposed to cold, wet conditions; Aust. J. Agric. Res. 20: 99-113.

Panaretto B.A. and Vickery M.R. (1972); The distribution of cortisol and its rate of turnover in normal and cold-stressed shorn sheep; J. Endocrinology 55: 519-531.

Pasqualini Q. R. (1952); *Stress Enfermedad de Adaptación ACTH y Cortisona*; Ed. El Ateneo; Buenos Aires, Argentina.

Pelayo C., Arias S., Pérez T. y Carbonell L. (1975); *Texto de Patología*; La Prensa Médica Mexicana; México, 2da. ed.; p. 727

Pijoan P.J. y Williams H. (1983a); Efecto de la fecha de trasquila en los niveles de prolactina circulantes y en la estacionalidad reproductiva en ovejas Dorset Horn; Mem. Reunión de Inv. Pec. en México 1983; México; p.p. 114-118.

Pijoan P.J. y Williams H. (1983b); Variaciones en los niveles de prolactina plasmática durante el año, en ovejas bajo dos regímenes de fotoperíodo; Mem. Reunión de Inv. Pec. en México 1983; México; p.p. 124-129.

Restaino R.M., Riquelme V.E. y González M.S. (1983); Efectos del humedecimiento del vellón sobre la fisiología nutricional en corderos Corriedale en época invernal; Mem. Reunión de Inv. Pec. en México 1983; México; p.p. 806-808.

Revault J.P. (1976); Prolactin in the ram, seasonal variations in the concentration of blood plasma from birth until three years old; Acta Endocr. (Copenhagen) 83: 720-725.

Robbins S., Cotran R. y Kumar U. (1984); Basis of Disease; W.B. Saunders Co.; 3er. ed.

Ruiz A., Tovalín A.A., Mora B. R. y Valverde R.C. (1984); Desarrollo y estandarización de un radioinmunoanálisis para cuantificar T3 reversa en suero humano y de bóvidos; Rev. Invest. Clin. 36: 213-218.

Ryder M.L. (1979); Thyroxine and wool follicle activity; Anim. Prod. 28: 109 - 114.

Selye H. (1950); The physiology and pathology of exposure to stress; Acta Inc. Montreal; Canada.

Selye H. (1951); Annual report on stress; Acta Inc. Montreal; Canada.

Slee J. (1982); Manejo y Enfermedades de las Ovejas ; Cap. Respuesta de las ovejas al frío en relación con la selección para capacidad de supervivencia; Ed. Acribia; España; p.p. 105 - 118.

Symonds M.E.; Bryant M.J.; Lomax M.A. (1990); Metabolic adaptation during lactation in winter-shorn sheep; Journal of Agriculture Science 114: 201- 206.

Tepperman J. (1975); Fisiología Médica y endócrina; Secreciones internas del páncreas; Ed. Interamericana; p.p. 178-199.

Tepperman J. (1981); Metabolic and Endocrine Physiology; ACTH and Adrenal Glucocorticoids; Yearbook Medical Publishers; 4a. ed.; USA; p.p. 169-195.

Ulf S. (1980); The influence of thyroxine on brown fat thermogenesis. En Contributions to thermal physiology; Ed. Z. Szelenyn & M. Székely; Advances in Physiological Sciences 22: 499-501 .

Valverde R.C., Orozco R.A., Aceves V.C. y Romero R.C. (En prensa); Control y Regulación de la Función Tiroidea; Dpto. de Fisiología. Inst. de Invest. Biomédicas, UNAM; México.

Vander A.J., Sherman J.H. y Luciano D.S. (1977); Fisiología Humana; Ed. Mc Graw - Hill; 2da. ed.; México; p.p. 389 - 391.

Wastofsky L. and Burman K. (1982); Alterations in thyroid function in patients with systemic illness. The "euthyroid sick syndrome"; Endocr. Rev 3 : 164-217.

Wheeler J.L., Reardon T.F. and Lambournet L.J. (1963); The effect of pasture availability and shearing stress on herbage intake of grazing sheep; Aust. J. Agric. Res. 14: 364 - 372.

Yates F.E., Brennan D. and Urquhart J. (1969); Adrenal Glucocorticoid control system; Fed. Proc. 28: 71 - 83.

Young B.A. (1981); Cold stress as it affects animal production; J. Anim. Sci. 52: 154-163.

Young B.J. and Landsberg L. (1979); Catecholamines and the sympathoadrenal system. The regulation of metabolism; Contemporary Endocrinology 1: 245-289.