

01674



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA PRODUCCIÓN Y DE LA SALUD ANIMAL

**ACETATO DE MELENGESTROL (MGA): UNA ALTERNATIVA  
PARA LA SINCRONIZACIÓN DE ESTROS EN YEGUAS INCLUIDAS  
EN PROGRAMAS DE INSEMINACIÓN ARTIFICIAL EN CRIADEROS**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
**MAESTRA EN CIENCIAS**  
P R E S E N T A :  
**MARÍA DEL CONSUELO LÓPEZ BAYGHEN Y PATIÑO**

TUTOR:  
**DR. HÉCTOR SUMANO LÓPEZ**

COMITÉ TUTORIAL  
**DR. LUIS OCAMPO CAMBEROS**  
**DR. HÉCTOR R. VERA ÁVILA**

MÉXICO, D.F.

2005

m345667



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a depositar en el fondo documental e imprimir el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: María del Consuelo López

Bauquhen y Patiño

FECHA: Jun 9, 09

FIRMA: 

Todos conocerán su nombre  
y se dirá en todas partes.

Lo aclamarán los hombres, y los niños,  
de hoy en adelante, para nacer perfectos,  
tendrán desde antes de nacer, memoria de su  
nombre...

se llamará **Caballo.**

Anónimo

## DEDICATORIAS

A mi MAMÁ con toda mi adoración, por haberme dado todo su amor y dedicación, su ejemplo de lucha, la vida y por hacer de mí la persona que ahora soy. Gracias por haberle dado vida a tus sueños....te extraño tanto.

A mi adorado MANUEL por tanto amor, paciencia, comprensión, por estar siempre a mi lado y por dejarme volar....

A mi hijo PEDRO mi motor, la mayor de mis ilusiones y mi gran amor.

A mi hermana ESTHER, mi gran ejemplo, te adoro.

A ESTHER, MÓNICA, CYNTHIA y ANITA por ser mis hermanas y estar siempre a mi lado, por tantas aventuras juntas.....y por las que nos faltan.....las adoro.

A mis queridos sobrinos CIELO, CHRISTIANNE, RODRIGO, BRUNO y DIEQUITO..... siempre están en mi corazón.

A mi abuelo el DR. PEDRO PATIÑO con todo mi amor.....recuerda que vives en mi corazón.

A mis queridos MANUEL Y GÜERIS, por su cariño y gran apoyo siempre, los quiero mucho.

AL DR. RAÚL ARMENDÁRIZ FÉLIX por todo su apoyo,  
enseñanza, amistad y ayuda incondicional siempre.

A mí amiga la DRA. AITZEE PIÑÓN por su gran apoyo, cariño y  
valiosa amistad.

A GIN, MATÍAS, TAVIS, FIDJI, CHIQUI, JODE y PILÓN por  
darme todo lo que saben dar.....su amor siempre.

A mis queridas YEGUAS que participaron en este proyecto y a  
todas las que han participado en mi vida.....gracias.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Héctor Sumano por todo el apoyo en la realización de este proyecto y por su amistad.

Al Dr. Luis Ocampo Camberos por todo su valioso apoyo.

A mi Comité Tutorial, muchas gracias por sus enseñanzas.

Al CONACYT porque durante la realización del presente trabajo la alumna contó con el apoyo de una beca.

Al Dr. Manuel Villanueva Salcedo por todo su apoyo en la elaboración de este trabajo.

A la D. en C. Esther López Bayghen Patiño por toda su valiosa colaboración en la realización de este trabajo.

Al Dr. Raúl Armendáriz Félix por todo su apoyo y valiosa ayuda.

Al Dr. Gabriel Ricardo campos Montes por su ayuda incondicional.

Al Dr. José Luis Velásquez Ramírez por su valiosa ayuda.

Al Dr. Alejandro Rodríguez Monterde por su valiosa ayuda.

Al Dr. Alejandro Villa Godoy por su valiosa ayuda.

## **INDICE**

	<b>Página</b>
<b>I. RESUMEN</b>	8
<b>II. ABSTRACT</b>	10
<b>III. INTRODUCCION</b>	12
<b>IV. REVISION DE LA LITERATURA</b>	19
4.1 CICLO ESTRAL	19
4.2 DESARROLLO FOLICULAR	20
4.3 ESTRO	23
4.4 DIESTRO	24
4.5 ANESTRO	25
4.6 EPOCA DE TRANSICION	27
4.7 EPOCA OVULATORIA	28
4.8 MANIPULACION DEL RETORNO AL ESTRO POSTERIOR AL PERIODO ANOVULATORIO	28
4.8.1 TERAPIA DE LUZ	28
4.8.2 PROGESTAGENOS	30
4.8.3 PROSTAGLANDINAS F2 $\alpha$	32
4.8.4 GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA (hCG), HORMONA LUTEINIZANTE (LH) Y HORMONA FOLICULOESTIMULANTE (FSH)	34
4.9 MELATONINA	35
4.10 ULTRASONOGRAFIA	37
<b>V. JUSTIFICACION</b>	38
<b>VI. HIPOTESIS</b>	39
<b>VII. OBJETIVOS</b>	39

<b>VIII. MATERIAL Y METODOS</b>	40
8.1 PARAMETROS DE INCLUSION EN EL ESTUDIO	40
8.2 DETERMINACION DE NIVELES DE PROGESTERONA SANGUINEA	40
8.3 PALPACION RECTAL Y EVALUACIONES ULTRASONOGRAFICAS	41
8.4 TRATAMIENTO CON PROGESTAGENOS	42
8.5 TRATAMIENTO CON PROSTAGLANDINAS	43
8.6 ANALISIS ESTADISTICO DE DATOS	43
<b>IX. RESULTADOS</b>	44
<b>X. DISCUSION</b>	50
<b>XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	58
<b>XII. APENDICE</b>	72
ESQUEMA EXPERIMENTAL	72



## RESUMEN

Los médicos veterinarios especializados en medicina equina así como los propietarios de yeguas han buscado durante un largo tiempo la forma en la cual el ciclo estral pueda ser inducido en las yeguas al final de la etapa de transición. De los muchos procedimientos para lograr este objetivo, el incremento de horas luz por día con lámparas de 200 watts sobresale, así también el uso de progesterona con o sin la aplicación de HCG y el acetato de deslorelin como inductores de ovulación. De aquí que, el uso del incremento en horas luz y la administración de progesterona son la clave de los procedimientos. El altrenogest es tal vez el progestágeno más usado en todo el mundo, aunque no siempre está disponible en México o en América Latina. Otro progestágeno, es el acetato de melengestrol (MGA) y puede ser una alternativa para administrarse con el alimento. Sin embargo, no hay referencias formales en cuanto a su uso en yeguas. Datos preliminares no publicados obtenidos en yeguas, indican que el MGA puede ser potencialmente útil para acelerar el estro en yeguas cuando todavía están en fase del anestro. Para confirmar esto, se llevó a cabo un experimento que se inició en noviembre del 2003. Se utilizaron 21 yeguas sanas, libres de historia patológica reproductiva, divididas en tres grupos y fueron incluidas de la siguiente manera: Grupo A (8 yeguas) que recibían con el alimento 150 mg de MGA/yegua/al día durante 10 días; Grupo B (8 yeguas) que recibían con el alimento 100 mg de MGA/yegua/día durante 10 días y el grupo C (5 yeguas) que sirvieron para el control sin un tratamiento de progestágenos. Todas las yeguas de los tres grupos recibieron una sola inyección de  $PF_{2\alpha}$  en una dosis de 5 mg/yegua en el día 11. Se implementó un seguimiento diario con palpación rectal y ultrasonografía para asentar las siguientes variables: tono del cervix, tono del útero, edema uterino, tamaños foliculares, mediciones de las ovulaciones, duración del estro y tiempo para llegar a éste. El rango o variables numéricas fueron usados de acuerdo a lo anterior. Los resultados indican que el Grupo A tuvo un porcentaje de ovulación de 87.5% (7/8); el Grupo B tuvo un porcentaje de ovulación de 62.5% (5/7) y el Grupo C mostró una respuesta baja de 20% (1/5) y esta ovulación se presentó hasta el día 44, existe diferencia ( $p > 0.04$ ) entre los porcentajes de ovulación del Grupo A y con los tratamientos B y C, pero no hay diferencia entre estos últimos. El periodo para la presentación del estro para el grupo A fue de  $11.7 \pm 2.36$ , para el grupo B de  $16.12 \pm 15.69$  y la única ovulación en el grupo C fue al día 44. Todas estas medidas no mostraron diferencias

estadísticamente significativas. El rango de ovulación obtenido con MGA en una dosis de 150 mg/yegua/día durante 10 días seguido por una sola inyección de  $PF_2\alpha$  (Grupo A) es comparable con otros experimentos reportados en yeguas que usaron altrenogest. También, la palpación rectal y la ultrasonografía revelaron que ninguna reacción aparente adversa al uso de este progestágeno podía ser detectada como sucede con el altrenogest, empero se requiere una evaluación posterior para asegurar que el procedimiento es inofensivo para el sistema reproductor de la yegua. Por lo tanto, y dados los resultados positivos de este trabajo para inducir estros en yeguas en anestro tardío, aunado a una aparente ausencia de reacciones adversas al progestágeno, se contempla como de valor valioso continuar con estos estudios y evaluar la fertilidad bajo el efecto del MGA para la sincronización de estros con o sin el uso de fármacos para inducir la ovulación.

## ABSTRACT

Veterinary surgeons specialized in equine medicine and owners of mares have pursued for a long time the manner in which estrous cycle can be both induced in mares at the end of the anestrus phase. From the many procedures to achieve this goal, the increment of hours-light per day with 200 watts lamps stands out, as well as the use of progesterone-like drugs with or without the injection of hCG, deslorelin acetate as drugs to enhance ovulation. Hence, together with the use of increment in hours-light, progesterone administration are the key procedures. Altrenogest is perhaps the most used progestogen drug world wide, yet, it is not available in Mexico or Latin-America. Another progestogen drug, melengestrol acetate (MGA) may be an alternative to administer with feed. Nevertheless there are no formal references to its use in mares. Based on preliminary unpublished data obtained in mares, indicating that MGA may be potentially useful to speed up estrous in mares when still in the later phase of the anestrus. To assess this, a trial was carried out starting in November 2003. Twenty one healthy mares, free of reproductive pathological history, divided in three groups were included in this trial as follows: Group A (8 mares) receiving with feed 150 mg of MGA/mare/day for 10 days; Group B (8 mares) receiving with feed 100 mg of MGA/mare/day for 10 days and Group C (5 mares) who served as the progestogen-untreated control. All mares from the three groups received a single injection of  $PF_2\alpha$  at a dose of 5 mg/mare on day 11. A daily follow up with rectal palpation and ultrasonography was implemented to assess the following variables: cervix changes, uterus changes (echo texture, the degree of development of endometrial folds, tone) follicular sizes, ovulation sizes, estrus time in days & days to get the estrus. Rank or numeric variables were used accordingly. Results indicate that group A had an ovulatory rate of 87.5% (7/8) in a mean number of days of  $11.7 \pm 2.36$ ; group B had an ovulatory rate of 62.5% (5/7) and needed a mean of  $16.12 \pm 15.69$  days for these estruses to occur; and group C exhibited a low ovulatory response of 20% (1/5) and this ovulation occurred until day 44. All other measurements showed no statistically significant difference. The ovulatory rate obtained with MGA at a dose of 150 mg/mare/day for 10 days followed by a single injection of  $PF_2\alpha$  (group A) is comparable to other reported trials in mares using altrenogest. Also, rectal palpation and ultrasonography revealed that no apparent adverse drug reactions could be detected as it happens with altrenogest. Yet further assessment is warranted to ensure that the procedure is harmless to the reproductive system of the mare. Thus, in the light of the positive outcome of this trial to

synchronize and induce estrous in mares, plus the apparent lack of adverse drug reactions, it will be of value to pursue these studies and assess fertility under MGA estrous-synchronization with or without the use of drugs to enhance ovulation.

## **ACETATO DE MELENGESTROL (MGA): UNA ALTERNATIVA PARA LA SINCRONIZACION DE ESTROS EN YEGUAS INCLUIDAS EN PROGRAMAS DE INSEMINACION ARTIFICIAL EN CRIADEROS**

### **INTRODUCCIÓN**

La industria de la reproducción equina se ha vuelto cada vez más exigente con relación a la necesidad de producir potros de alto valor genético. Esto ha incrementado notablemente el uso de la inseminación artificial en algunas razas y en general ha motivado que se investigue más sobre la eficiencia reproductiva. En este sentido se han buscado fórmulas para optimizar el manejo reproductivo en las yeguas mediante el uso de productos hormonales que permitan manipular el ciclo estral; por ejemplo sincronizándolo e induciendo su presentación más temprana en el año.

La yegua es considerada como poliestrica estacional cuya actividad reproductiva se concentra en los meses de primavera y verano. Se ha postulado que la estacionalidad reproductiva esta regulada principalmente por el fotoperiodo. Esto permite que el parto ocurra en una época favorable del año. Los cambios en la duración del día aparentemente son el indicador de la época del año para los equinos. En el hemisferio norte la longitud del día comienza a aumentar a partir del 22 de diciembre, llegando a su máxima duración el día 21 de junio, para comenzar a reducirse a partir de esta fecha. En el hemisferio sur los cambios en la duración de las horas luz ocurren en las mismas fechas pero en dirección inversa (el día se alarga a partir de diciembre y se acorta a partir de junio). La duración máxima y la duración mínima de horas luz varía de acuerdo con la latitud. De esta manera, muy cerca de la línea ecuatorial la diferencia entre la duración del día más largo y el día más corto del año es mínima. En cambio, en latitudes alejadas del ecuador puede haber muchas horas de diferencia entre la longitud del día más corto y la del día más largo del año. Sin

embargo, independientemente de la duración máxima o mínima del día, las fechas en las que ocurre un cambio en la dirección del fotoperiodo son las mismas a cualquier latitud. Las yeguas parecen detectar estos cambios de manera muy precisa. No ocurre lo mismo con factores tales como la temperatura, la humedad o la precipitación pluvial, ya que existe una gran variabilidad entre un año y otro (McKinnon 1993).

Para los criadores la yegua presenta dos problemas básicos en su fisiología reproductiva, uno es que su reproducción es estacional y el otro que su ciclo estral es relativamente largo en comparación con el de otras especies. Se han buscado fórmulas de manipulación clínica y farmacológica para adecuar estas variables.

Es importante señalar que la fase folicular del ciclo estral y el momento de la ovulación en la yegua ocurren durante tiempos relativamente largos y variables, lo que resulta en una intensa labor de manejo reproductivo para mejorar la tasa de concepción. Las yeguas que muestran signos de estro son a menudo examinadas repetidamente para tratar de predecir el momento de la ovulación (Hennington y col. 1982).

Un procedimiento básico para sincronizar estros al terminar el anestro se basa en el incremento de las horas luz (Burns y col. 2000; Blanchard y col. 1995; Carnevale 1997; Ginther y col 1990; McKinnon y col. 1993). Es importante recalcar que este método no anula el período de transición, sino que mueve el proceso fisiológico entero a un punto más temprano de lo que sucedería en la yegua en condiciones naturales. Este tratamiento tampoco impide la ocurrencia de períodos de estro prolongados y fallas de la ovulación durante el periodo transicional. Esta maniobra no es suficiente para obtener un periodo transicional temprano, y requiere la administración de hormonas para adelantar el tiempo promedio de la primera ovulación de la temporada aproximadamente 10 a 12 semanas. De esta manera, se inicia la temporada reproductiva los primeros meses del año. A la fecha se coincide que 16 horas de luz al día es la dosis luz más eficiente (Ginther 1979).

Para que una yegua que se encuentra en anestro profundo generalmente pueda estar ciclando en febrero, se necesitan de 2 a 5.5 meses de estímulo fótico, es por ello que el programa o tratamiento de luz artificial comienza por lo general el 1º o 15 de diciembre, para que la

temporada reproductiva pueda iniciarse en febrero y los partos tengan lugar en enero del siguiente año. Es conveniente mencionar que los potros que participan en competencias de hipódromo y de otra índole, cumplen años el 1º de enero, por esta razón, los potros nacidos en junio o julio tienen 6 meses de “*desventaja*” con respecto a los nacidos en enero.

La eficiencia reproductiva durante el periodo transicional (vease revisión de la literatura) es muy baja debido a lo errático de los ciclos estrales que manifiesta la yegua. Se han llevado a cabo numerosos estudios para evaluar el uso de progesterona y/o progestágenos sintéticos para controlar ese comportamiento errático regulando la presentación de estros y la ovulación (Zemjanis 1970). El éxito de un tratamiento con progesterona es dependiente de la etapa del periodo de transición y del estado folicular en los ovarios al instituir el tratamiento. Al comienzo del periodo de anestro, cuando los ovarios son pequeños e inactivos, la administración prolongada de progesterona o progestágenos sintéticos (altrenogest), simulan la presencia de un cuerpo lúteo. El progestágeno inhibe la secreción hipotalámica de GnRH y por ende la respuesta de la hipófisis a esta hormona, por lo que se reduce la secreción de gonadotropinas. Se detiene el desarrollo folicular, y éste sólo se reanuda al suspender la administración del progestágeno. Es por ello que hay que esperar hasta la mitad o el final del periodo de transición, cuando los ovarios tienen ya cierta actividad y ambas hormonas, progesterona y/o progestágenos sintéticos pueden ser eficaces para acelerar o adelantar la presentación de la ciclicidad (Allen 1988).

Poder sincronizar a las yeguas es útil para la detección del estro, reducir el número de servicios, montas o inseminaciones por “*calor*” de la yegua, para planear las inseminaciones y transferencias de embriones, para programar las colecciones de semen o al semental, etc. Un régimen de tratamiento para la sincronización de la ovulación debe ser efectivo independientemente del momento del ciclo estral en que se encuentre la yegua. El control preciso de la ovulación puede ser utilizado para:

- Reducir el tiempo empleado en la detección de estro.
- Organizar el calendario de servicios de un semental para cuando éste tenga destinado un gran número de yeguas o para cuando el semental esté disponible si es que es de competencia y está en actividad o fuera del país.

- Sincronizar a las yeguas para inseminación artificial (IA), con semen frío transportado.
- Sincronizar yeguas donadoras y receptoras en un programa de transferencia de embriones.
- Inseminar grupos de yeguas sin la detección del estro con un recelador para minimizar trabajo y costos por manejo.

En yeguas ciclando normalmente, el estro puede ser sincronizado acortando o alargando la fase de diestro del ciclo, o con una combinación de ambas. Aunque se pueden usar diferentes técnicas para controlar la aparición de la fase folicular, existe una considerable variación de tiempo entre la ovulación y la presentación del siguiente estro inducido y por lo tanto para llegar a la ovulación; esto, es de 9 a 13 días previa postovulación para que se presente el siguiente calor. Esto varía de acuerdo al grado de desarrollo que tenga el folículo ovárico dominante al momento de iniciarse la regresión del cuerpo lúteo. Sin embargo, con el uso adecuado de las hormonas que tenemos a la mano (hCG y acetato de deslorelin) y que podemos utilizar, se puede reducir la variabilidad que pudiera existir entre las yeguas y obtener ovulaciones con bastante cercanía, si no es que al mismo tiempo o el mismo día.

Los productos utilizados para la sincronización del estro en las yeguas son los progestágenos como el altrenogest (Regumate®), la progesterona oleosa (Fort Dodge), las prostaglandinas  $PF_2\alpha$  como el dinoprost (Lutalyse®) o cloprostenol (Celosil®, Preloban®) para lizar el cuerpo lúteo y la gonadotropina coriónica humana (hCG) y acetato de deslorelin como inductores de la ovulación (Asbury 1991; Meyers 1997; Barrier-Battut 2001; McKinnon y col. 1997).

Las prostaglandinas  $F2\alpha$  son las sustancias encargadas de la luteólisis y se producen naturalmente en el endometrio de la yegua ocasionando la lisis o regresión del cuerpo lúteo alrededor del día 15 del ciclo estral con lo que se permite el inicio de un nuevo ciclo. Estas prostaglandinas y sus análogos sintéticos son los productos más utilizados en el manejo reproductivo de la yegua (Rodríguez y col. 1985). La utilidad de las prostaglandinas es variada, se pueden usar para acortar el siguiente ciclo posterior al “calor del potro” si fuera necesario o para la sincronización del estro sola o en combinación con otras hormonas y para



el tratamiento de la retención del cuerpo lúteo o pseudo gestación, término usado para describir el síndrome en el cual las yeguas no gestantes que han sido servidas no regresan al estro, esto ocurre si se presenta una muerte embrionaria temprana después del día 15 de gestación con una persistencia del cuerpo lúteo, resultando en una prolongada fase luteal. El cervix permanece cerrado y el útero con tono y tubular. Se diferencia de una gestación por la ausencia de la vesícula embrionaria mediante la evaluación ultrasonográfica o cuando la pérdida de la gestación es después del desarrollo de las copas endometriales (día 36) y la muerte del feto no resulta en una destrucción de las copas endometriales, por esta razón continuará secretando gonadotropina coriónica equina (eCG) por un periodo de 120 a 150 días debido a la persistencia del tejido lúteo (Ginther 1993; Lofstedt 1969; McKinnon 1993; Samper 2000).

Fundamentalmente el tratamiento con progesterona y/o progestágenos para apresurar la primera ovulación del año en yeguas en etapa de transición es porque las yeguas tienen un insuficiente acumulo y/o liberación de LH de la pituitaria para promover la maduración y ovulación de un folículo dominante. Este tratamiento generalmente suprime la liberación de LH durante el tratamiento, provoca un acumulo y liberación suficiente de LH para la maduración folicular y la posterior ovulación cuando la suplementación de progestágenos cesa (Blanchard y col. 1998). También son útiles para la sincronización de estro en programas de inseminación artificial y transferencia de embriones, y también para evitar la presencia de signos de estro en yeguas deportivas, especialmente durante las competencias, existiendo además otras indicaciones terapéuticas con yeguas gestantes, cuando presentan baja producción de progesterona por fallas en el reconocimiento materno de la gestación o luteólisis causada por una irritación endometrial (Blanchard y col. 1998).

Los compuestos de este tipo más utilizados, disponibles en el mercado son: altrenogest (Regu-Mate®) a una dosis de 0.044 mg/Kg. por vía oral una vez al día, progesterona oleosa (Progesterona® de Fort Dodge) a una dosis de 50-200 mg por vía intramuscular ambas por 10 a 15 días (Allen, 1980; Blanchard y col. 1998).

Como siempre, es importante hacer énfasis en que cualquier tratamiento hormonal administrado en yeguas para la reproducción debe ser realizado después de un examen

clínico reproductivo con ayuda del ultrasonido y la palpación así, como si se necesitara, los valores hormonales, mediante el uso del Laboratorio, ya que conocer la etapa reproductiva de la yegua (anestro, estro o diestro) es importante para poder determinar el tratamiento adecuado (McKinnon 1993).

El problema con el uso del altrenogest es que ha quedado suspendido del mercado nacional por ahora. Con el uso de la progesterona® en aceite (Fort Dodge) algunas veces se tienen problemas de manejo con las yeguas ya que hay que aplicar una inyección diaria y los animales se vuelven hostiles al tratamiento. Además, cabe mencionar que ambos son muy costosos, especialmente si se considera el uso a largo plazo o cuando la cantidad de animales es importante.

Existen varios progestágenos en el mercado que han sido utilizados en ganado bovino: el MGA (acetato de melengestrol) y el CIDR (dispositivo de progesterona intravaginal) (Newcombe y col. 1997), acetato de fluorogestona (FGA), Norgestomet (Crestar®, Sincromate-B®), monolaurato de sorbitan (Progesuit A-E®). El manejar el acetato de melengestrol mediante la alimentación puede ser benéfico ya que nos evitamos el tener que aplicar inyecciones diarias a las yeguas con otros productos para obtener una sincronización, así como la utilización de más personal o personal especializado para su aplicación. En el caso del CIDR, suena más atractivo ya que solo un día habrá que tener el manejo adecuado para la implantación del dispositivo intrauterino con la hormona y otro para retirarlo; por lo cual el acetato de melengestrol y el CIDR podrían resultar muy buenos para el manejo de la sincronización de yeguas destinadas a la inseminación artificial o transferencia de embriones. La mayor desventaja del CIDR es que causa vaginitis aguda en las yeguas (Lofstedt 1988; Meyers 1997).

Los progestágenos sintéticos como el acetato de melengestrol (MGA) se han usado con éxito en la sincronización de estros y como promotores de crecimiento en ganado bovino, caprino y otras especies pecuarias. Se especula que el MGA actúa inhibiendo la presentación del estro, pero no hay información científica que mencione o valide estudios en yeguas (Pfaffl y col. 2002).

La expansión del uso de la inseminación artificial en el ganado bovino depende del éxito de la aplicación de tratamientos diseñados para la sincronización del estro. La regulación de los ciclos estrales esta asociada con el manejo o control del cuerpo lúteo en los bovinos y en las yeguas. Las ventajas del uso del MGA en la sincronización de estros son la fácil administración, el bajo costo del producto comparado con otros productos del mercado y su potencial para inducir estros en los animales jóvenes. Los tratamientos principalmente asignados para suprimir celos, sincronizar ciclos estrales con ciclicidad normal con MGA son a dosis de 0.5 mg/día/cabeza durante 7 días. En un estudio se demuestra que la tasa de sincronización, concepción y gestación con esta dosis es más alta. Utilizando periodos más largos con la misma dosis la tasa de sincronización, concepción y gestación bajaron, pero se menciona el éxito de usar MGA para las sincronizaciones (Funston 2002).

Stevenson (1988) menciona las ventajas del uso de MGA para sincronizar estros en el ganado bovino, aunque en su estudio utiliza una dosis de 0.5 mg de MGA por 14 días, comenta que la tasa de fertilidad es baja con esta dosis, ya que el uso prolongado del MGA afecta la fertilidad.

## REVISION DE LA LITERATURA

### 4.1 CICLO ESTRAL EN LAS YEGUAS

El ciclo estral se define como el periodo entre dos ovulaciones acompañadas por signos de estro o entre dos ovulaciones que ocurran cuando las concentraciones de progesterona sean basales (menores a 1 ng/ml) (Guinther y col. 1993). El ciclo estral puede considerarse también como la fase folicular. Por *estro* se entiende la fase en la cual la yegua es sexualmente receptiva al semental y el aparato genital es preparado para aceptar y transportar a los espermatozoides al oviducto para la fertilización. Este proceso incluye al proceso de la ovulación y la iniciación de la fase lútea o diestro en el cual la yegua no es receptiva al semental y el aparato genital es preparado para aceptar la gestación. El *diestro* termina con la regresión del cuerpo lúteo y la iniciación de la siguiente fase folicular. Es necesario mencionar que algunas yeguas tienen la tendencia a presentar estros anovulatorios durante las épocas de transición y otras ovulan durante la fase lútea del ciclo o durante la gestación, cuando las concentraciones de progesterona están elevadas. Con cada ciclo estral ocurren una secuencia de eventos que se repiten en cada estro y cada ciclo prepara a la yegua para la concepción. La duración promedio del ciclo estral de la yegua es de 21 días, aunque se consideran normales ciclos de 19 a 23 días. El ciclo se puede dividir en dos etapas, una de receptividad sexual denominada *estro* y que dura entre 4 y 7 días (Blanchard y col. 1998); aunque Driancourt y col. (1993) mencionan de 2 a 14 días. Y la segunda etapa denominada *diestro* es la que tiene una duración promedio de 14 ó 15 días durante la cual la yegua no acepta al semental debido a que tiene un cuerpo lúteo productor de progesterona (Blanchard y col. 1998).

La fase folicular se le llama al intervalo entre la regresión del cuerpo lúteo y la siguiente ovulación. La duración de la fase folicular depende del grado de desarrollo que tenía el folículo ovárico dominante al momento de iniciarse la regresión del cuerpo lúteo, de la velocidad de crecimiento folicular a partir de ese momento y del tamaño requerido por el folículo para poder ovular. Dichos eventos se ven afectados principalmente por la época del año, por lo que la duración de la fase folicular tiende a ser más larga al inicio de la época reproductiva que a la mitad de la misma. La duración de la fase folicular también se ve

afectada por variaciones individuales y de raza. La fase folicular se caracteriza por el crecimiento folicular y producción de estrógenos. Aunque el desarrollo folicular ocurre principalmente durante el ciclo estral, la completa maduración del folículo usualmente ocurre en presencia de bajas concentraciones de progesterona en plasma. Normalmente, el crecimiento folicular ocurre en oleadas de uno o dos por ciclo pero usualmente sólo uno será el dominante y ovulará (Blanchard y col. 1998; Guinther y col. 1993).

Los Ponies tienen un ciclo estral más largo a diferencia de otras razas, durando en promedio 25 días, de los cuales 8 ó 9 días corresponden a estro y 16 a la etapa de diestro. La duración del ciclo estral en el burro es de 25 a 26 días, con un estro de 6 a 8 días y un diestro de 18 a 19 días (Peltier y col. 1997). De tal suerte que en la mayoría de los casos no es aconsejable extrapolar datos de otras razas a pesar de ser equinos.

#### **4.2 DESARROLLO FOLICULAR**

La yegua es la única especie doméstica que puede tener un considerable crecimiento folicular en la fase lútea dado la apariencia de un desarrollo folicular continuo independientemente del ciclo estral. Así existen los denominados folículos antrales grandes (>30 mm de diámetro) que se observan en cualquier momento durante la fase lútea del ciclo. La mayoría de los folículos que se desarrollan durante la fase lútea sufrirán una regresión durante o al término de ella. Ocasionalmente, un folículo antral puede alcanzar la talla de un folículo preovulatorio y ovular durante la etapa de diestro sin ningún signo de estro. Estas ovulaciones de diestro se piensa que son fértiles. La ultrasonografía ha sido muy útil en estudios para caracterizar los cambios dinámicos de los folículos ováricos durante el ciclo estral. Con esta técnica se puso de manifiesto que los folículos tienden a crecer en oleadas, presentándose una o dos oleadas por ciclo. Alrededor de la ovulación, se pueden identificar en los ovarios un grupo de folículos pequeños (2 a 5 mm). Muchos folículos pequeños continúan el crecimiento con una tasa de 2.5 a 3.0 mm/día durante la fase luteal y alcanzan un diámetro de 25 a 30 mm cerca del tiempo de la luteólisis. En este momento, uno o dos folículos pasarán a ser los dominantes y continuarán el crecimiento mientras que el resto de los folículos sufrirán atresia. En contraste, Guinther y col. (1992) fueron capaces de identificar los folículos individualmente y seguir su desarrollo. En su estudio, el patrón más

común de crecimiento folicular consistió en una oleada folicular por ciclo estral. El folículo ovulatorio fue identificado como un folículo antral aún 10 días después de la ovulación y fue el más grande por aproximadamente 10 días antes de la ovulación. Estos autores encontraron un segundo patrón de crecimiento folicular en el cual se detectaron dos oleadas foliculares. La segunda oleada folicular apareció a la mitad de la fase lútea seguida de una regresión folicular o de una ovulación en diestro y por un folículo que se había desarrollado durante la primera oleada folicular.

Al inicio de la luteólisis, el folículo grande usualmente continúa creciendo y eventualmente se convierte en el folículo ovulatorio primario ó folículo dominante. En un estudio, se observó que de 241 ciclos ovulatorios, 226 ovulaciones fueron del folículo primario y sólo 15 ovulaciones fueron debidas al segundo folículo (más pequeño) que se presentó al inicio del ciclo (Hughes y col. 1980; McKinnon y col. 1987).

El crecimiento folicular es atribuido a un aumento de las concentraciones circulantes de FSH y el consecuente aumento de la estimulación de los receptores de FSH de células de la granulosa. La selección del folículo dominante está asociada con la oleada que ha sido definida como la desviación en tasas de crecimiento entre el folículo futuro dominante y el folículo subordinado o secundario y ocurre aproximadamente 7 días antes de la primera oleada de la ovulación. La selección del folículo está temporalmente relacionada con el decremento sistémico de las concentraciones de FSH y el incremento de las concentraciones de LH. La reducción en la concentración de FSH se atribuye al incremento sistémico de estrógenos e inhibina circulantes de la oleada folicular, especialmente por el folículo dominante después de la selección. Los efectos de estas dos hormonas de los folículos ováricos son de retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-pituitaria, reduciendo la síntesis de FSH y su secreción. Después de la selección folicular, el folículo dominante pasa de ser sensible a FSH a ser sensible a la LH. A pesar del decremento en los niveles de FSH, el crecimiento final del folículo dominante y su maduración dependen de la presencia de receptores para LH en las células de la granulosa. Los folículos subordinados aparentemente carecen de receptores para LH en las células de la granulosa, por lo tanto, la regresión se relaciona con el decremento en las concentraciones de FSH. Se ha propuesto que la selección folicular o la regresión de los folículos subordinados se debe a la acción de las

gonadotropinas, por ello su administración resulta en múltiples folículos dominantes y ovulaciones (Samper 2000). El aumento de las concentraciones sanguíneas de LH cerca del inicio de la fase folicular se atribuye a la retroalimentación positiva en el eje hipotálamo-pituitaria generada por el aumento de las concentraciones de estrógenos a su vez dado por el crecimiento folicular y por una retroalimentación negativa de la disminución de progesterona causada por la regresión luteal. La ovulación espontánea ocurre como resultado de la exposición del folículo preovulatorio (aproximadamente 40 mm de diámetro) a las concentraciones elevadas de LH. Un poco después de la ovulación empieza a crecer un grupo de folículos pequeños (2 a 5 mm) los cuales aumentan su diámetro hasta 2.5 a 3 mm por día durante la fase lútea. En algunos casos estos folículos sufren atresia sin que ninguno llegue a ovular. A la mitad del diestro se inicia una segunda oleada de crecimiento folicular en la que se desarrolla el folículo que llegará a ovular. En otros casos, la primera oleada folicular continúa creciendo hasta el momento en que se inicia la luteólisis, uno de los folículos es entonces seleccionado para continuar creciendo hasta llegar a la ovulación (Guinther y col. 1993).

En cualquiera de los dos casos, al comenzar la luteólisis comienza a hacerse dominante un folículo, el cual produce cantidades elevadas de estrógenos e inhibina. Estas dos hormonas provocan retroalimentación negativa sobre la secreción de FSH, por lo que al reducirse las concentraciones de ésta hormona los demás folículos dejan de crecer y sufren atresia. En cambio, el folículo dominante ya ha adquirido receptores para LH, por lo que puede culminar su desarrollo bajo el estímulo de ésta hormona, aún en ausencia de concentraciones elevadas de FSH. En varios estudios se ha demostrado que en la mayoría de los casos el folículo que ovula se origina en la primera oleada folicular, y solamente en algunos casos se origina a partir de la segunda. El folículo preovulatorio incrementa su tamaño desde un diámetro aproximado de 30 mm 6 días antes de la ovulación hasta 40 o 45 mm (en algunos casos alcanza hasta 55 mm o más, sobre todo en razas grandes como Warmblood, Percheron, Shire, etc) 24 horas antes de la ovulación. El tamaño del folículo preovulatorio esta influenciado por la época del año, siendo de mayor diámetro en los meses de abril, mayo y junio (Guinther y col. 1993).

### 4.3 ESTRO

El *estro* o fase folicular es el periodo durante el cual la yegua es sexualmente receptiva al macho y el aparato genital esta preparado para la recepción y transporte de los espermatozoides. En esta fase ocurre la ovulación. Durante cualquier fase del ciclo estral se pueden presentar folículos grandes, por lo tanto la determinación del tamaño folicular no es el mejor indicador para saber si la yegua esta en estro o diestro. Cuando una yegua demuestra signos de estro, cuando esta siendo recelada<sup>1</sup>, uno o más folículos grandes están presentes en uno o ambos ovarios y el útero y el cervix están suaves y relajados de hecho se pueden observar mediante el ultrasonido los pliegues endometriales edematosos, con esto se puede determinar el estro. La receptividad sexual se inicia gradualmente y se hace más intensa conforme avanza el estro. En cambio, la ovulación es un evento muy específico que ocurre en cuestión de minutos, por lo que puede tomarse como el punto de partida para el inicio del siguiente ciclo estral. El momento en que ocurre la ovulación puede tratar de determinarse, en ocasiones, por medio de palpación rectal o preferentemente con ultrasonografía (Alexander y col. 1996).

Durante el estro el folículo dominante secreta grandes cantidades de estrógenos, los cuales inducen la receptividad sexual y provocan cambios en las características del útero, el cual a la palpación se encuentra flácido y edematoso. Los pliegues uterinos se hacen más prominentes durante el estro. Esto aunado a la acumulación de edema provoca que la imagen ultrasonográfica en el cuerno uterino parezca una rebanada de naranja, con áreas ecogénicas que rodean a zonas oscuras, adoptando la apariencia de gajos. Conforme avanza el estro la mucosa vaginal se vuelve más hiperémica, se le observa de color rosa con el vaginoscopio. Aumenta el edema del cervix y las secreciones también aumentan en cantidad y consistencia. La ovulación ocurre aproximadamente 18 a 24 horas antes que finalice el estro. Como resultado de la elevación preovulatoria de LH se producen en el folículo una serie de eventos que resultan en la ruptura del folículo preovulatorio y la expulsión del ovocito junto con el líquido folicular. El proceso completo de ovulación requiere de 24 a 48 horas a partir del estímulo con LH, sin embargo, la evacuación o liberación del folículo no requiere más de 2 minutos (Guinther y col. 1993).

---

<sup>1</sup> **Recelar** es la detección rutinaria de estros mediante el uso de un garañón.



En la yegua, el estímulo que provoca la ovulación no es una elevación repentina en las concentraciones de LH (pico de LH) como la que ocurre en otras especies, sino que las concentraciones de LH se incrementan gradualmente desde 6 a 7 días antes de la ovulación, y la máxima elevación en las concentraciones de LH ocurra hasta 1 a 3 días después de la ruptura del folículo. El incremento en las concentraciones sanguíneas de LH cerca del inicio de la fase folicular se atribuye a un efecto de retroalimentación positiva en el eje hipotálamo-pituitaria por el incremento de niveles de estrógenos resultantes del crecimiento folicular y del efecto de retroalimentación negativa del decremento de la progesterona causada por la regresión luteal (Guinther y col. 1993; Samper 2000).

La ovulación esta más estrechamente asociada con el final del comportamiento estral que con el comienzo del mismo. Esto se debe a que el tiempo requerido por los folículos para crecer y madurar hasta el estado preovulatorio es variable. En cambio, al ocurrir la ovulación ocurren cambios hormonales que provocan directamente la finalización del estro. Por esta razón casi nunca transcurren más de 48 horas entre la ovulación y la finalización del comportamiento estral. Aparentemente la ovulación ocurre con frecuencia durante la noche y madrugada, aunque en un porcentaje significativo de las yeguas ocurre durante el día (Guinther y col. 1993).

Aunque raramente, algunas yeguas presentan estros anovulatorios, Dowsett y col. (1993) encontraron una mayor incidencia de estros anovulatorios durante el otoño e invierno y un menor número de ellos en la época reproductiva. Asimismo, Ginther (1990) estableció que las yeguas presentan más comúnmente estros anovulatorios durante las etapas de transición de la época ovulatoria a la anovulatoria, debido a una deficiente secreción de LH (Dowsett y col. 1993).

#### **4.4 DIESTRO**

El *diestro* o fase lútea es el periodo durante el cual la hembra no es receptiva al semental y el aparato genital se prepara para aceptar y mantener una gestación. Después de la ovulación la cavidad del folículo empieza a llenarse con sangre, formando un cuerpo hemorrágico, el cual

es fácilmente palpable 12 horas después de la ovulación. Se siente como una estructura suave, esponjosa y pulposa. El coágulo es progresivamente invadido por células de la pared folicular, las cuales se luteinizan y proliferan para formar el cuerpo lúteo, el cual cambia progresivamente hasta tener una consistencia parecida a la del hígado. El cuerpo lúteo es una “*glándula temporal*” productora de progesterona que se mantendrá funcionando durante 14 a 15 días hasta sufrir luteólisis. Después de la ovulación el tono uterino aumenta y la tubularidad y el edema desaparecen. Algunas yeguas desarrollan un alto grado de turgidez uterina durante el diestro, aunque esto ocurre más frecuentemente en yeguas gestantes. Durante el diestro el cervix está duro, cerrado, sin edema y pálido (Guinther y col. 1993).

Como en otras especies la  $PgF2\alpha$  es la responsable de la regresión del cuerpo lúteo al final del ciclo estral de la yegua. En las yeguas no existe el mecanismo de transferencia local de  $PgF2\alpha$  entre los vasos sanguíneos que drenan al útero y los que llevan sangre al ovario. Por esta razón en la yegua la hormona solo llega al cuerpo lúteo por vía sistémica (Guinther y col. 1993).

#### **4.5 ANESTRO**

La época anovulatoria se divide en tres fases con respecto al grado de actividad del aparato reproductivo, especialmente en los ovarios. La primera fase es definida como una progresión gradual hacia una condición inactiva de los ovarios. La fase de resurgimiento es lo contrario, con una progresión gradual hacia una condición ovárica activa. Sin embargo, ambas fases están caracterizadas por fallas en la ovulación de los folículos. Estas fases son llamadas *transición de invierno* y *transición de primavera*. La fase inactiva es definida como el periodo de mínima actividad ovárica y uterina y se denomina *anestro* (Samper, 2000). Es decir, la mayoría de las yeguas dejan de tener ovulaciones cíclicas durante el otoño e invierno independientemente de la latitud en la que se encuentren y a pesar de que la duración del día puede ser muy distinta entre una latitud y otra. Lo mismo ocurre con el final de la época anovulatoria (Guinther y col. 1993). Lo anterior sugiere que una raza determinada puede estar genéticamente programada para comenzar a ciclar en una fecha específica, contada a partir del solsticio de primavera, independientemente de la longitud que tenga el día en esta fecha. Esto tiene una lógica natural, ya que si el animal estuviera

programado para responder a una determinada cantidad de horas luz, al cambiar la latitud comenzaría a ovular en una época diferente, que podría no ser la más adecuada. De esta manera es posible que los animales no utilicen la duración absoluta del día (luz) sino la dirección del cambio en el fotoperiodo para saber en que época se encuentran. Así, si esto es cierto, es posible que la respuesta a los cambios en la dirección del fotoperiodo esté genéticamente programada, y esto explicaría porque existen diferencias entre razas en la fecha de inicio y final de la época anovulatoria. Adicionalmente, la variabilidad genética natural en cualquier población provoca que existan diferencias individuales, por lo que siempre habrá yeguas que ovulan durante la época en que sus compañeras de raza se encuentren en plena época anovulatoria (Dowsett y col. 1993).

Durante la época anovulatoria el hipotálamo se vuelve muy sensible a la retroalimentación negativa ejercida por los pocos estrógenos que llegan a producirse, los cuales inhiben la secreción de gonadotropinas. De esta forma, en cuanto un folículo comienza a desarrollarse y a producir estrógenos, la presencia de los mismos en la circulación provoca que disminuyan la síntesis y secreción de LH y FSH, por lo que el folículo deja de tener un soporte gonadotrópico y sufre una atresia. Durante esta época los folículos llegan a tener un diámetro máximo de 20 ó 30 mm (en la mayoría de los casos el diámetro es menor a 5 - 11 mm), después sufren regresión. En la palpación rectal o al realizar ultrasonografía durante la época anovulatoria se encuentran solamente folículos medianos o pequeños y ausencia de cuerpo lúteo, en ocasiones los ovarios parecen francamente atróficos. El útero se siente delgado y sin tono y la mucosa vaginal está seca y pálida (Dowsett y col. 1993).

A pesar de la escasa actividad ovárica, una proporción relativamente elevada de las yeguas presenta cierta conducta estral durante la época de transición, mostrándose pasivas a la presencia del semental y algunas incluso permiten la monta. Hasta ahora no es claro si este comportamiento sexual en las yeguas es debido a las hormonas esteroides circulantes y puede ser razonable especular que el comportamiento relativamente pasivo que muestran las yeguas en anestro es a causa de la pérdida de los patrones hormonales que se tenían cuando las yeguas estaban en estro, incluyendo la ausencia de progesterona provocada por la continua ausencia de cuerpos lúteos. Al parecer la ausencia de progesterona puede provocar la aparición de signos de estro sin necesidad de que existan concentraciones elevadas de

estrógenos. Más aún, las yeguas ovariectomizadas presentan estros a intervalos irregulares (McKinnon 1993; Samper 2000).

#### **4.6 EPOCA DE TRANSICION**

Los estros sin ovulación se pueden presentar aún durante la época de mayor inactividad ovárica. Sin embargo, tanto su frecuencia como su duración aumentan durante la época de transición previa a la época anovulatoria y posterior a ella, lo que corresponde a finales del invierno e inicio de la primavera. No es raro durante dicha época de transición encontrar yeguas que se mantienen en estro durante periodos largos de 15 ó 20 días y aún más, o que presentan estros frecuentemente y a intervalos irregulares. La presencia de estos estros falsos puede provocar errores en el manejo reproductivo, ya que en ocasiones una yegua puede llegar a ser servida hasta 10 veces durante un estro anovulatorio que lógicamente es infértil.

La presencia de estros largos y frecuentes durante la época de transición se debe a que durante dicho periodo la retroalimentación negativa de los estrógenos sobre el hipotálamo comienza a disminuir, por lo que los folículos ováricos pueden llegar a estados más avanzados de desarrollo, pero sin alcanzar el estadio preovulatorio y eventualmente la ovulación. Así, se desarrollan folículos persistentes, los cuales pueden permanecer en el ovario durante 15 o más días sin llegar a ovular. Los folículos persistentes generalmente son de tamaño mediano y rara vez llegan a tener un tamaño preovulatorio. Estos folículos no llegan a ovular, posiblemente debido a defectos en su desarrollo o a una inadecuada capacidad endócrina. Esto es, que durante la etapa de anestro el eje hipotálamo-pituitaria-ovario está relativamente inactivo, con baja secreción del factor liberador de gonadotropinas (GnRH) a partir del hipotálamo y consecuentemente baja secreción de LH y FSH hipofisarios. Evidentemente los esteroides ováricos (progesterona y estrógenos) comienzan a manifestar un decremento. En respuesta a la entrada del incremento de horas luz el eje hipotálamo-hipófisis-gónada se vuelve progresivamente más activo, se incrementa progresivamente el almacenamiento de LH en la pituitaria y se libera GnRH más frecuentemente del hipotálamo. Evidentemente se da un incremento en los pulsos de LH. Para mediados o finales de la etapa de transición, las concentraciones de FSH se han elevado y las de LH permanecen bajas, resultando en el crecimiento de varios folículos en diámetros

de 20 a 35 mm que no ovulan. Finalmente, se dará la ovulación cuando las concentraciones de LH se incrementen mientras que coordinadamente disminuyen las concentraciones de FSH. Aparentemente, uno de los folículos dominantes ( $\geq 35$  mm de diámetro) se hace capaz de producir cantidades significativas de estrógenos y de esta manera, con el incremento del almacenaje de LH pituitario, se aumenta la liberación de LH, y se provoca la ovulación (Planchar y col. 1998; Guinther y col. 1993; McKinnon 1993).

#### **4.7 EPOCA OVULATORIA**

Finalmente al reducirse aún más la sensibilidad del hipotálamo a la retroalimentación negativa de los estrógenos, el eje hipotálamo-hipófisis-ovario permite que un folículo se desarrolle lo suficiente para producir una cantidad de estrógenos lo suficientemente alta para provocar la elevación preovulatoria de LH, la cual a su vez provoca la ovulación. Una vez que el animal ha ovulado y formado un cuerpo lúteo se establece un patrón de ciclicidad ovárica rítmica (ciclo estral) que se mantendrá durante toda la época ovulatoria, a menos que sea alterado por alguna patología o por la presencia de gestación (Bergfelt y col. 1993).

Al final de la época ovulatoria, generalmente se produce una transición abrupta hacia la época anovulatoria, al destruirse el cuerpo lúteo formado a partir de la última ovulación no se produce el desarrollo de nuevos folículos preovulatorios y el animal pasa a un estado relativamente profundo de inactividad en los ovarios (Guinther y col. 1993).

#### **4.8 MANIPULACION DEL RETORNO AL ESTRO POSTERIOR AL PERIODO ANOVULATORIO**

##### **4.8.1 TERAPIA DE LUZ**

Debido a que la yegua es una especie con una actividad reproductiva estacional, es necesario realizar estimulación artificial de la actividad ovárica cuando se requiere lograr su reproducción durante la época de anestro. La utilización de técnicas de control de la reproducción permite planear los nacimientos, logrando con esto tener potrillos en las fechas

establecidas por ciertas asociaciones ecuestres, también permite tener camadas de potrillos homogéneas, facilitar el mejoramiento de la calidad genética y realizar también programas montas, inseminación artificial y transferencia de embriones.

Es posible adelantar el inicio de la estación reproductiva de la yegua utilizando iluminación artificial para modificar la duración del periodo de exposición a la luz. La terapia de luz por sí sola ha demostrado ser una herramienta de gran valor para adelantar el periodo de transición en las yeguas en anestro profundo. Se le utiliza frecuentemente aunada a tratamientos con progesterona o progestágenos (descritos más adelante). Se ha visto, en numerosos estudios realizados en yeguas que se logran mejores resultados con la terapia mixta de luz y hormonas que solo o únicamente la terapia hormonal. La terapia de luz más utilizada en los protocolos de muchos autores consiste en suministrar 16 horas totales de luz por día (Samper 2000), aunque periodos más cortos de luz (14.5 hr.) pueden ser también efectivas (Lofstedt 1988; Guinther 1992; McKinnon 1993). Para lograr una estimulación adecuada del sistema endocrino de la yegua se requiere una intensidad de luz de 500 a 1000 lúmenes, lo cual para una caballeriza de 4x4 metros equivale aproximadamente a la luz que proporciona un foco de 200 watts de luz incandescente. Puede usarse también un foco de 40 watts de luz fluorescente (Samper 2000). De manera práctica, esta iluminación debe permitir leer con claridad en cualquier rincón de las instalaciones (Carnevale y col. 1988).

El fotoperiodo alargado artificialmente se inicia comúnmente en los meses de noviembre o diciembre (Samper 2000), en el caso de las yeguas de hipódromo suele iniciarse desde octubre ya que lo "*ideal*" para los criadores de caballos de razas PSI y Cuartos de milla es que los potros nazcan lo más cercano al primero de enero, ya que el efecto del fotoperiodo es lento y gradual. Se ha detectado que la aplicación de luz tarda aproximadamente de 60 a 90 días en dar resultados y de acuerdo con esto se establece la fecha de la fototerapia para comenzar con la aplicación de la terapia de luz (Guinther y col. 1993).

#### 4.8.2 PROGESTAGENOS

El uso de tratamientos hormonales a base de progestágenos/progesterona para poder llegar a un estro ovulatorio está basado en el hecho de que las yeguas en etapa de transición presentan una insuficiencia en el almacenaje y liberación de LH de la pituitaria, gonadotropina necesaria para promover la maduración y ovulación del folículo dominante. Los tratamientos con progestágenos suprimen la liberación de LH durante el tiempo que se administran, promueven el almacenamiento durante la terapia y al retirarse, la subsecuente liberación de LH para inducir la maduración folicular y la ovulación una vez que el progestágeno deja de ser aplicado. Tanto la progesterona® en aceite (Fort Dodge) a dosis de 150 mg/día/yegua intramuscular como el altrenogest (Regu-Mate®), a dosis de 0.044 mg/Kg./día/yegua vía oral por 10 a 15 días según el protocolo que haya elegido pueden iniciar más temprano la presentación del estro y la ovulación en yeguas en la etapa de transición. Las yeguas presentan estro en promedio 4 días después de suspenderse el tratamiento y ovulan 11 días después de suspender el tratamiento. Wiepzy y col. (1988) demostraron que este tratamiento es altamente efectivo para suprimir el estro en yeguas que están ciclando y para sincronizar la primera ovulación del año en yeguas en anestro estacional, por lo cual resulta un tratamiento adecuado en el periodo transicional. Otros esquemas de tratamientos se describen a continuación:

1. Administrar oralmente altrenogest a dosis de 0.044 mg/Kg./día durante 10 días, inyectar intramuscularmente 5 mg de PgF<sub>2</sub>α (1 ml de Lutalyse®) el día 11 de tratamiento.
2. Administrar oralmente altrenogest a dosis de 0.044 mg/Kg./día durante 15 días.
3. Administrar intramuscularmente 150 mg/día de Progesterona® oleosa durante 10 días, y el día 11 inyectar intramuscularmente 5 mg de PgF<sub>2</sub>α (1 ml de Lutalyse).
4. Administrar intramuscularmente 150 mg/día de Progesterona® oleosa durante 15 días.

Existe un conjugado hormonal que no se encuentra comercialmente disponible, pero que se puede hacer en cualquier laboratorio se prepara a base de 17β-estradiol, progesterona, aceite de algodón o cacahuete y alcohol benzílico, las cantidades que se usan son: 150 mg de

progesterona y 10 mg de 17 $\beta$ -estradiol por día de tratamiento durante 10 a 15 días, si se elige el tratamiento de 10 días será necesario administrar intramuscularmente 5 mg de PgF2 $\alpha$  (1 ml de Lutalyse®) el día 11 de tratamiento (Guinther y col. 1993). Se puede usar el estradiol en combinación con la progesterona para acelerar la fase final de la etapa de transición (Guinther y col. 1993). Al agregar estradiol a la progesterona se logra una mejor supresión del desarrollo folicular por comparación de uso de progesterona sola. El intervalo entre la llegada del estro y la subsecuente ovulación es típicamente más largo que con los tratamientos a base de progesterona/progestágenos solos. Teóricamente, la inhibición del desarrollo folicular es más uniforme si el tratamiento está asociado a estrógenos, lo cual resulta en una menor diversidad y menor variación en la dinámica de la maduración folicular y una ovulación posterior al término del tratamiento. Obviamente se ha utilizado el tratamiento de progesterona/progestágenos con o sin estradiol, en programas de fototerapia de 60 días y parece que tiene un efecto aditivo para inducir los ciclos estrales. Si es posible obtener la combinación de progesterona y estrógeno puede promover el comienzo de la ciclicidad estacional más eficientemente que la terapia a base de progesterona/progestágeno por sí sola. No hay una preparación comercial para yeguas que contenga ambos productos en el mercado. Es posible que esto se deba a que tanto este conjugado hormonal, como la progesterona sola inyectable, son vistos como métodos imprácticos debido a la duración del tratamiento, la vía de administración (intramuscular profunda) y las reacciones inflamatorias que se provocan en el sitio de aplicación, reacción esta que puede fomentar las clostridiasis tan temidas en esta especie. Por ello, se recomienda el uso de altrenogest (Regumate®), que ha mostrado tener excelentes resultados y cuyo uso es muy práctico. Empero, este tratamiento tiene dos inconvenientes, el costo alto y la nula disponibilidad del producto en el país y en la mayoría de los países latinoamericanos.

Como se mencionó la administración prolongada de progestágenos (9 a 15 días) simula la presencia de un cuerpo lúteo. El progestágeno inhibe la secreción hipotalámica de GnRH y la respuesta de la hipófisis a ésta hormona, por lo que se reduce la secreción de gonadotropinas y se detiene el desarrollo folicular, el cual solo se reanudará al suspender la administración del progestágeno.



El acetato de melengestrol MGA (17-acetoxi-6-metil-16-metilenepregna-4,6-diene-3,20-diona) es una progestina sintética formulada como un premezcla y para alimentar ganado joven para mejorar una eficiencia alimenticia, incrementar la ganancia de peso y promover la supresión del estro. La fórmula estructural del MGA es relativamente similar a la progesterona. La dosis aprobada MGA se acumula en la grasa corporal y varios órganos, se deposita y dura dos días. De esta manera un depósito de dos días se ha establecido. Aproximadamente 86 % de la dosis es eliminada en las heces y las concentraciones de residuos son más altas en el hígado seguido por la grasa, riñón y músculo. El tiempo de depósito es menor a 12 hr, 83 % del ganado examinado ha reducido las concentraciones de MGA en grasa, lo cual fue menos de 10 ng/g. Adicionalmente pueden notarse diferencias biológicas cuando los progestágenos son administrados oralmente a los rumiantes. Estas diferencias serán que: la progesterona es considerada esencialmente inactiva y el acetato de melengestrol, además de ser muy activo, es sumamente eficaz en la supresión de estro en vacas y vaquillas.

#### 4.8.3 PROSTAGLANDINAS F2 $\alpha$

La prostaglandina F2 $\alpha$  natural y sus análogos sintéticos provocan la luteólisis o regresión del cuerpo lúteo, con lo que se permite el inicio de un nuevo ciclo estral. Las prostaglandinas se utilizan únicamente en yeguas que están ciclando debido a que solo son eficaces después del quinto día post-ovulación, cuando ya se formó un cuerpo lúteo funcional y hasta el día 17 del ciclo, porque después de ese día el cuerpo lúteo sufre lisis natural y deja de ser funcional. Aunque no está bien documentado, la mayoría de los clínicos<sup>2</sup> coinciden que en algunos casos, cuando se dan terapias largas de progesterona/progestágenos pudiera presentarse una ovulación durante el tratamiento con esta hormona, esta es la razón principal por la cual se recomiendan, si no se va a dar un seguimiento diario de palpación rectal y evaluaciones ultrasonográficas, aplicar la PF2 $\alpha$  como método preventivo a la presentación de una posible ovulación. McKinnon y col. (1992) hace referencia de trabajos de otros autores mencionando que han hecho estudios con el uso de progesterona inyectable usada para el control de estros en yeguas que estaban en etapa de transición. Estos autores administraron 150 mg de

<sup>2</sup> MVZ Juan José Vázquez, Hospital La Silla, Monterrey, N.L.; MVZ Alberto Gutiérrez Rosas, Hipódromo de las Américas; MVZ José Antonio Esquivel, Hipódromo de las Américas, Granja San Isidro; MVZ Gabriela Quijano, Centro de Reproducción Villaraña.

progesterona combinada con 10 mg de estradiol diariamente. A las yeguas tratadas también se les administró 10 mg de prostaglandinas F2 $\alpha$  en el último día del tratamiento con la progesterona-estradiol. Los autores concluyen que la combinación de progesterona-prostaglandinas provee un control satisfactorio de la ovulación en las yeguas<sup>3</sup>. La mejor respuesta que se ha obtenido es cuando las prostaglandinas se administran entre el día 6 y 9 del ciclo estral. El mecanismo de acción de las prostaglandinas no se conoce con certeza, pero se han encontrado evidencias de que producen isquemia en el ovario, además de interferir con la acción de la LH en la síntesis de AMP cíclico y el subsecuente estímulo a la síntesis y producción de progesterona (Romagnoli 2000).

A continuación se muestran las dosis efectivas y vías de administración de PGF2 $\alpha$  natural y diversos análogos sintéticos. (Wiepzyk y col. 1988):

1. PGF2 $\alpha$  natural a una dosis de 5 mg vía intramuscular.
2. Dinoprost (Lutalyse®) a una dosis de 5-10 mg vía intramuscular.
3. Fluprostenol (Equimate®), prostaglandina sintética a una dosis de 250  $\mu$ g vía intramuscular.
4. Alfaprosteno (Alfavet®) a una dosis de 3 mg vía intramuscular.
5. Prostalene (Synchrocept®) a una dosis de 2 mg vía subcutánea.
6. Cloprostenol (Estrumate®) a una dosis de 250  $\mu$ g vía intramuscular.

Estas dosis son totales para yeguas con promedio de peso de 400 a 500 Kg y son utilizados básicamente como inductores de la regresión luteal.

Una de las principales razones para utilizar análogos sintéticos de la PGF2 $\alpha$  es que en la yegua la hormona natural provoca reacciones secundarias indeseables, como sudoración copiosa, motilidad gastrointestinal aumentada, bronco constricción y ataxia caudal. Probablemente la mayoría de los efectos indeseables se deben a su habilidad para inducir contracción de varios tipos de músculo liso. Sin embargo las reacciones son limitadas y desaparecen en 30 a 45 minutos sin dejar secuelas.

---

<sup>3</sup> McKinnon y col (1992) pag. 313

#### **4.8.4 GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA (hCG)<sup>4</sup>, HORMONA LUTEINIZANTE (LH) Y HORMONA FOLICULOESTIMULANTE (FSH)**

La hCG es una hormona glicoproteica que es extraída de la orina de mujeres gestantes. La hormona tiene una actividad primaria parecida a LH y en las yeguas se usa para acortar el intervalo de estro a ovulación. Una sola dosis de hCG es suficiente para inducir la ovulación. De las gonadotropinas la LH, parece ser más limitante que FSH con respecto a la inicialización de la época ovulatoria. Las concentraciones sistémicas de FSH están elevadas antes que las concentraciones de LH antes de la primera ovulación de la temporada. Se han desarrollado algunos estudios con el uso de la gonadotropina coriónica humana (hCG) para tratar de obtener la primera ovulación. Inicialmente se aplicaron inyecciones intramusculares diarias a una dosis de 200 UI durante 21 días en las yeguas en febrero y marzo, hasta que se tenían folículos mayores a 30 mm. En este momento se aplicaba una dosis alta de 2,000 UI vía endovenosa. Los resultados indicaron que no hubo efecto alguno en las yeguas tratadas en febrero, a pesar de que el diámetro del folículo era más grande en comparación con los folículos al inicio del tratamiento que medían 15 mm. Por otro lado, el intervalo de tiempo a la primera ovulación redujo significativamente en comparación con las del grupo control que recibieron progestágenos pero no hCG. En estas yeguas el diámetro promedio de los folículos más grandes fue superior al anterior con 20 mm. En otro estudio, Bour y col. (1985) utilizaron una inyección intravenosa de hCG (3,300 UI), aplicada cuando el diámetro del folículo más grande alcanzaba más de 40 mm y el comportamiento estral se había dado durante por lo menos 3 días en el periodo de transición. Los resultados indican que el 89% de las yeguas ovularon de 1 a 6 días después del tratamiento con hCG; con ovulaciones en promedio de 7.2 días comparado con el grupo testigo. Los resultados de ambos estudios mencionados muestran que las tasas de gestación y la función luteal después de la inducción de la ovulación con hCG fueron similares a esas ovulaciones espontáneas. De esta manera, se postula que hCG puede usarse sola (sin terapias adicionales) para obtener la ovulación en las yeguas que están en periodo transicional tardío cuando el diámetro del folículo más grande sea mayor a 30 mm y los signos de calor sean mostrados por las yeguas por varios días (Samper 2000). Otros estudios muestran que múltiples inyecciones de hCG (200 UI) aplicadas en la etapa tardía de la fase de transición resultan en ovulaciones fértiles

---

<sup>4</sup> hCG por sus siglas en inglés

acompañadas de elevaciones de LH, pero con el inconveniente de que las yeguas tienden a recaer en etapa de anestro una vez que se indujo la ovulación. En las yeguas ciclando, que presentan estros prolongados en la etapa temprana de la temporada reproductiva, hCG (1,500 a 3,300 UI, IV o IM) se puede aplicar de manera rutinaria cuando el tamaño del folículo preovulatorio es grande y tiene probabilidades de ovular. Esto se hace con la finalidad de poder predecir la ovulación (aproximadamente 48 hr después de la aplicación). La inyección de hCG, se aplica una vez que el folículo sea  $\geq 35$  mm de diámetro y obviamente después del término de la administración de progesterona, y en teoría lo que se obtiene es adelantar la ovulación y/o hacer más predecible la llegada de la ovulación. La inyección de hCG en yeguas en la etapa tardía de la época de transición puede incluso hacer más grande el folículo preovulatorio si es que se presenta; pero administrado de esta manera no es de ayuda para predecir el momento de la ovulación como en los casos mencionados anteriormente (Blanchard, 1998).

#### **4.9 MELATONINA**

En los principales textos sobre reproducción (Blanchard 1998; Guinther y col. 1993; McKinnon 1993; Samper 2000) o en diversas revisiones de la literatura (Arendt 1998; Clarke 1992; Hazlerigg 2001; Malpaux 1999) se coincide que no se han elaborado muchos estudios sobre la melatonina en equinos. Se ha propuesto que la melatonina tiene varias funciones inherentes al control endocrino, en especial funciona como señal que dicta los cambios de las épocas reproductivas. El principal transductor del fotoperiodo en el organismo es la glándula pineal, la cual produce melatonina como respuesta a la oscuridad. Las estructuras del sistema nervioso central que participan en captar y transmitir el efecto de la luz son: la retina, el núcleo supraquiasmático, el ganglio cervical superior y la glándula pineal. Inicialmente se definía a la melatonina como una hormona antigonadal, empero ahora se acepta que las fases cortas y largas de oscuridad que dan lugar a duraciones cortas y largas en la secreción de melatonina pueden ejercer un efecto positivo sobre los ciclos reproductores. La luz de día es percibida por la glándula pineal en el cerebro el que, mediante la melatonina y la prolactina subsecuente, controla la actividad del eje hipotálamo-pituitaria-ovario. La melatonina es producida en la noche bajo la influencia de poca luz se postula que influye de alguna manera en el sistema reproductivo de la yegua, inhibiendo la

actividad del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. Conforme aumenta la luz esta influencia se pierde permitiendo la producción de LH y FSH por la pituitaria. La disminución de la secreción de melatonina coincide con la liberación pulsátil de LH y la frecuencia de estos pulsos se ha visto que aumenta de 0.38 a 4.74 pulsos/día y la yegua sale del anestro. La manera en que la melatonina controla el hipotálamo no es clara pero parece que involucra opioides endógenos incluyendo endorfinas B y prolactina (Guinther 1992). Se ha planteado que la melatonina juega un papel muy importante en la reproducción, una buena pregunta sería porque no se busca un camino para manipularla para propósitos reproductivos que no han sido desarrollados en la industria ecuestre. Hay muchas respuestas a esta pregunta, pero dos de los grandes obstáculos para el uso de la melatonina administrada en el manejo de la reproducción equina son: 1) a pesar de que se sabe de la síntesis y secreción de la melatonina, el órgano blanco es aún desconocido y se necesitan experimentos para determinar las vías alternas que influyen al sistema reproductivo. La melatonina es la única entre las hormonas endocrinas de la que sabemos de donde viene y porque, pero no sabemos donde actúa; 2) el problema con el uso de la melatonina en trabajos de reproducción es que a pesar de hipótesis aparentemente bien planteadas, su acción es contraria a los resultados deseados. Se ha planteado que el papel potencial de la melatonina en la regulación de eventos centrales neuroendocrinos asociados con la reproducción y puede ser interferido bajo condiciones conocidas. La administración de melatonina, inhibe la función gonadal y bajo ciertas condiciones puede ser positiva. En un estudio se reportó la administración de melatonina vía subcutánea por medio de implantes producidos con cera de abeja en yeguas ponies ovariectomizadas y resulto en una significativa reducción de GnRH hipotalámico sugiriendo una acción central de la melatonina, del mismo modo McKinnon y col. (1992)<sup>5</sup> menciona que Cleaver y col. detectaron que una exposición de yeguas a una luz constante resulto en un decremento marcado de la concentración de la melatonina circulante y un incremento del GnRH hipotalámico. Estos datos parecen sugerir que las concentraciones de melatonina circulante y el contenido de GnRH hipotalámico son inversamente relacionadas y enfatizan la práctica necesaria de la secreción de melatonina y la relación con un receptor antagonista. Los implantes de melatonina son usados en la reproducción de las borregas, pero esta lejos el que esto sea una promesa para la aplicación practica en caballos. A primera vista parece ser la diferencia de reflejar los días cortos contra

---

<sup>5</sup> McKinnon y col. (1992) pag. 104

los días largos (ovejas versus caballos), pero es interesante que ambas especies usen a la melatonina para informarse de cambios en el fotoperiodo. Ya que los días largos resultan en una reducción en la secreción de melatonina. Es más recomendable el uso del manejo del fotoperiodo que usar la melatonina, ya que no se sabe mucho al respecto (McKinnon 1993).

#### **4.10 ULTRASONOGRAFIA**

La técnica de ultrasonografía es de gran valor diagnóstico. Desde 1980 la ultrasonografía se ha utilizado ampliamente en la clínica reproductiva, los aparatos con transductores lineales de 5 MHz resuelven la mayoría de los problemas diagnósticos comunes en reproducción. La ultrasonografía transrectal es una técnica que permite la observación del útero y de las siguientes características (Fraser y col. 1973; Asbury 1991; Guinther y col. 1983; McKinnon y col. 1987):

- Integridad Cervical.
- Estado general del útero.
- Procesos patológicos como: fluido intrauterino, quistes endometriales, presencia de aire (pneumo-vagina), detritus celulares y más raramente neoplasias o abscesos.
- Diagnóstico de gestación.
- Manejo y reducción de gestaciones gemelares.
- Sexado (del día 52 al 65 de gestación).
- Diagnóstico de reabsorción embrionaria.
- Determinación de la fase del ciclo estral por observaciones de estructuras ováricas (folículos, cuerpo lúteo), presencia de edema uterino.
- Ovarios en anestro, tono uterino, etc.
- Evaluación del número y tamaño de los folículos.
- Examen de la formación, desarrollo y mantenimiento de los cuerpos lúteos.

## JUSTIFICACION

De la revisión presentada, resulta evidente que para poder obtener la primera ovulación del año lo más temprano posible en la yegua, se requiere necesariamente una terapia hormonal básicamente con el uso de progestágenos, y la manipulación del fotoperiodo, aumentando las horas de luz a 16 por día, durante un periodo de 60 a 90 días.

Los productos que se tienen disponibles en México, exclusivos para el manejo reproductivo de las yeguas, son por un lado la progesterona® oleosa (Fort Dodge) que se consigue fácilmente y por otro el altrenogest (Regu-Mate®), preparado que es necesario importar. En el primer caso se requiere la inyección diaria con las molestias y efectos colaterales ya comentados y en el segundo caso el costo y disponibilidad limitan su uso. Esto motivó la búsqueda de alternativas menos traumáticas y de tal disponibilidad para lograr el manejo reproductivo comentado.

El acetato de melengestrol (MGA) puede ser una alternativa viable para adelantar y sincronizar la primera ovulación del año. Existen en la bibliografía informes que mencionan el éxito de este producto utilizado en otras especies para la sincronización de estros (ganado bovino y caprino) pero a la fecha de este reporte no se le ha usado en yeguas. Este progestágeno se ha dado vía oral y se cree que su biodisponibilidad es aceptable vía gastrointestinal, adicionalmente tiene un costo accesible y se le puede administrar en el alimento.

Existe información empírica de su uso para los fines ya descritos, pero no hay ensayos controlados con seguimiento ultrasonográfico que permitan estimar las respuestas y cambios morfológicos del cervix, útero y ovarios antes, durante y posterior a la administración del progestágeno. Por lo que se estimó procedente realizar un ensayo de sincronización de la ovulación en yeguas al final del anestro con MGA.

## **HIPÓTESIS**

El acetato de melengestrol (MGA) suministrado a yeguas en anestro tardío por vía oral con el alimento acorta la fase final de la etapa de transición induciendo el celo y la primera ovulación más temprano en el año.

## **OBJETIVOS**

Determinar la eficacia del acetato de melengestrol (MGA) como un sustituto de la progesterona oleosa ó del altrenogest en el manejo de las yeguas al final del anestro (etapa de transición) para determinar si adelanta la primera ovulación del año y reduce la etapa de transición por medio de imágenes ultrasonográficas.



## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **8.1 PARÁMETROS DE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO**

En la figura 1 se presenta de manera esquemática el flujograma de este ensayo. Se utilizaron tres lotes de 5 a 8 yeguas cada uno. La edad de las yeguas fluctuó entre 4 y 10 años de edad, clínicamente sanas, con un programa de medicina preventiva, las cuales se encontraban en las mismas instalaciones, teniendo la misma alimentación en comederos fijos y el mismo nivel de actividad. Las yeguas con las que se trabajó fueron de tres razas: Percherón (n= 8), Pura Sangre Inglés (n=11) y Warmblood (n=2). Las yeguas que fueron utilizadas no tenían antecedentes de problemas reproductivos y en su mayoría tampoco tratamientos médicos importantes que pudieran afectar su desempeño reproductivo. Todas fueron revisadas en el mes de noviembre para determinar su actividad ovárica y poder en su momento incluirlas en los grupos experimentales. La distribución de la población fue como se menciona a continuación:

Grupo A (150mg/yegua/día MGA)	4 yeguas Percherón, 3 yeguas PSI y 1 WB
Grupo B (100mg/yegua/día MGA)	2 yeguas Percherón, 5 yeguas PSI y 1 WB
Grupo C (testigo)	2 yeguas Percherón y 3 PSI

Una vez que se aseguró que las yeguas se encontraban en anestro se separaron de acuerdo a como estaban organizadas en las caballerizas ya que no podían ser movidas o intercambiadas de su caballeriza, y de manera aleatoria se separaron en tres grupos y se les aplicó terapia de luz incandescente durante 60 días, incrementando el fotoperiodo a 16 hrs. luz por día, mediante un foco de 200 watts por caballeriza. Esto se inició en todos los animales a partir del 15 de diciembre del 2003.

### **8.2 DETERMINACIÓN DE NIVELES DE PROGESTERONA SANGUÍNEA**

Se tomaron muestras de sangre venosa en tubos vacutainer sin anticoagulante para la determinación de los niveles de progesterona por el método de radioinmunoensayo. Las tomas de muestras se hicieron como se indica a continuación:

- El día previo a la implementación de MGA.
- El último día de tratamiento con MGA previo a la aplicación de PgF2 $\alpha$ .
- El día 5 postovulación (si se presenta la ovulación).

### 8.3 PALPACIÓN RECTAL Y EVALUACION ULTRASONOGRAFICA

Durante el periodo de aplicación de la terapia de luz (60 días) se hicieron evaluaciones ultrasonográficas dos días por semana a cada yegua para determinar el tono y presencia de edema en útero, así como las características de las poblaciones foliculares en los ovarios. Se tomaron impresiones de los exámenes con ultrasonido (Fraser y col. 1973). Con esta información se determinó si hubo crecimiento folicular, en algún momento, que indicara el término de la etapa de anestro.

El examen se realizó de modo transrectal utilizando guantes de palpación y gel lubricante. Para la evaluación se utilizó un aparato de ultrasonido Aloka 500 SD con un transductor de 5 MHz, el cual se compone de una computadora con una pequeña pantalla y un módulo con un cable en cuyo extremo hay un transductor que se introduce con la mano en el recto de la yegua y que es el que envía y recibe ondas de ultrasonido, transmitiéndolas a la computadora para producir la imagen. Esta imagen forma una serie de figuras, una detrás de otra, a un ritmo de 30 por segundo, este proceso se conoce como "Ultrasonografía de tiempo real" (Guinther 1993; McKinnon 1987). El transductor del equipo trabaja de manera lineal, de esta manera determinó el patrón lineal de la propagación de las ondas sonoras a la pantalla.

El procedimiento y las precauciones que deben tomarse para el estudio por ultrasonido vía rectal, son similares a los observados en la palpación rectal. El recto de la yegua debe ser evacuado en su totalidad de materia fecal, para no tener interferencias. El transductor se lubrica y se protege con la mano del médico que realice la evaluación para prevenir un trauma en la pared del recto, después de la introducción el transductor se desliza gentilmente a lo largo del tracto reproductivo, tratando de seguir siempre un mismo patrón de exploración: cuerpo uterino, cuerno uterino izquierdo, ovario izquierdo, cuerno uterino derecho, ovario derecho, cuerpo uterino y cervix.

Antes de usar el aparato de ultrasonido, se palpó el aparato genital, para evaluar el tono y la tubularidad del útero, así como la condición del cervix y la actividad ovárica. Este examen es necesario para interpretar la imagen en la pantalla cuando se utiliza el ultrasonido, y para dirigir las ondas hacia áreas específicas en las que la palpación sugiere la posibilidad de una gestación temprana o algún cambio patológico (Ginther y col. 1983). Inicialmente el transductor fué orientado en dirección caudo-craneal ya que en orden de aparición se verá el cervix, el cuerpo del útero, la bifurcación, los cuernos uterinos y por último los ovarios; los dos últimos se evaluaron de manera transversal. El cervix y el cuerpo del útero se revisaron longitudinalmente así es como se apreció el edema uterino. Los ovarios en particular, se examinaron desde todos los ángulos que se pudieron tomar transrectalmente. En ellos se evaluó la presencia y tamaño de los folículos, cuerpos lúteos, cuerpos hemorrágicos, quistes y tumores así como la ocurrencia de ovulaciones tempranas. Este procedimiento ha sido validado en otras ocasiones (McKinnon y col. 1987). El edema uterino se clasificó de uno a tres según criterios establecidos (Ginther y col. 1983; McKinnon y col. 1987).

Las evaluaciones ultrasonográficas se hicieron de la siguiente manera:

- Del día 1 al 60 se hicieron dos por semana, 18 exámenes total/yegua.
- El día 61 previo al inicio de MGA.

A partir del día 72 (una vez aplicadas las prostaglandinas) las evaluaciones se hicieron diariamente hasta que se presentó la ovulación (en las yeguas que ovularon), las yeguas que no presentaron ovulación se les hizo seguimiento hasta de 48 días.

## **8.4 TRATAMIENTO CON PROGESTAGENOS**

### **8.4.1 ACETATO DE MELENGESTROL\***

DOSIS 150 y 100 mg por animal diariamente durante 10 días consecutivos (grupo A y grupo B).

MODO DE APLICACION oral, mezclado con agua y el alimento 60 días después de que se inició el tratamiento de luz.

\*donado por el laboratorio Pfizer

## **8.5 TRATAMIENTO CON PROSTAGLANDINAS PgF<sub>2</sub> $\alpha$**

DOSIS 5 mg de dinoprost-trometamina (Lutalyse®, Upjhon) intramuscular profundo. Se aplicó el día posterior al término del tratamiento con MGA (día 71).

## **8.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DE DATOS**

De los resultados obtenidos se hicieron pruebas estadísticas y promedios para identificar posibles diferencias entre grupos experimentales de yeguas y con relación al grupo testigo en los siguientes aspectos:

- Aparición del estro.
- Duración del estro.
- Crecimiento folicular.
- Presencia de tono/relajación cervical.
- Presencia de edema uterino.
- Presentación de las ovulaciones.
- Duración y comportamiento del cuerpo lúteo.

Algunas de las pruebas estadísticas usadas fueron:

1. Análisis de Varianza para probar la existencia de diferencia en el tamaño promedio de los folículos.
2. Pruebas estadísticas de rutina para medir media y desviación estándar de los tamaños foliculares de las yeguas día a día.
3. Prueba exacta de Fisher para determinar diferencias en el porcentaje de yeguas que ovularon.

## RESULTADOS

Se realizaron en total 1,109 seguimientos con ultrasonido en un total de 21 yeguas en un período de 5 meses, del 12 de noviembre al 31 de marzo. Los datos individuales del tamaño folicular se presentan en el cuadro 2 y los valores promedio con su desviación estándar de cada grupo se presentan en el cuadro 1. En este mismo cuadro se detallan las diferencias estadísticamente significativas encontradas para los tres grupos.

Las figuras 6, 7, 8 y 9 presentan la imagen típica de ovarios en anestro, ovarios con folículos, presencia de folículos preovulatorios y ovarios con presencia de ovulaciones.

La eficacia de los tratamientos con MGA (acetato de melengestrol) para inducción temprana de la ovulación para las yeguas de este estudio se detalla en el cuadro 1, en este mismo se presentan los datos referentes al edema uterino y tono cervical.

La presencia de relajación cervical, tono y edema uterino fue evaluada y anotada por yegua por día, mostrándose en todas las yeguas en promedio 5 días previos a la ovulación. Lo cual es indicativo de la presencia del estro en las yeguas ovuladas.

Los niveles de progesterona se midieron y los resultados son los siguientes\*:

Niveles de progesterona en sangre al día 60: < 1 ng/ml en todas las yeguas.

Niveles de progesterona en sangre al día 72: > 1 ng/ml en todas las yeguas grupos A y B.

Las del grupo C fue de  $0.8 \pm 1.7$ .

Niveles de progesterona en sangre en las yeguas ovuladas: > 6 ng/ml

Posterior al término del tratamiento con MGA empezó a presentarse actividad folicular y aumento en el número de folículos por ovario, principalmente en las yeguas que ovularon. Al comenzar a destacar el folículo dominante el resto de los folículos se mantuvieron prácticamente del mismo tamaño en el común de las yeguas. En la mayoría de las yeguas el folículo que se presentó como dominante alcanzó en diferentes días la ovulación.

\* ver cuadro 3

En algunas yeguas se presentó atresia folicular en presencia de algunos folículos de más de 40 mm que no llegaron a ovular como se detalla a continuación:

1. **Grupo A:** yegua 2<sup>a</sup>, 30 días después de terminar el tratamiento alcanzó el mayor tamaño folicular 40 mm el cual tuvo un decremento hasta que llegó a medir 28 mm 17 días después.
2. **Grupo B:** yegua 1<sup>b</sup>, 26 días después de terminar el tratamiento alcanzo el mayor tamaño folicular 43 mm el cual tuvo un decremento hasta que llegó a medir 30 mm 18 días después. La yegua 4<sup>b</sup>, 28 días después de terminar el tratamiento alcanzó el mayor tamaño folicular 55 mm el cual tuvo un decremento hasta que llegó a medir 40 mm 19 días después. La yegua 8<sup>b</sup>, 27 días después de terminar el tratamiento alcanzó el mayor tamaño folicular 50 mm el cual tuvo un decremento hasta que llegó a medir 30 mm 20 días después.
3. **Grupo C:** yegua 1<sup>c</sup>, 36 días después de terminar el tratamiento de los otros dos grupos alcanzó el mayor tamaño folicular 40 mm el cual tuvo un decremento hasta que llegó a medir 22 mm 11 días después. La yegua 3<sup>c</sup>, 12 días después de terminar el tratamiento de los otros dos grupos alcanzó el mayor tamaño folicular 52 mm el cual tuvo un decremento hasta que llegó a medir 18 mm 21 días después

Se realizó un estudio estadístico exploratorio para descartar diferencias previas a la aplicación del tratamiento donde se incluyo raza y grupo como efectos y no se encontró diferencia significativa ( $p=0.86$ ).

Un análisis exploratorio se descartaron diferencias en algunas de las variables explicadas por raza y asignación de lote, sin que se encontraran diferencias significativas en ninguna de las dos ( $p>0.05$ ).

El análisis de los datos mediante el programa SAS revela que considerando las medidas de los folículos que se presentaban en las yeguas antes de iniciar los tratamientos había una homogeneidad en ellos, es decir, todos los folículos presentaban medidas similares antes de iniciar los tratamientos con MGA ( $p=0.92$ ).

En la siguiente prueba se consideraron los tamaños foliculares al día 72, es decir un día después de haber terminado con los tratamientos con acetato de melengestrol y se observó un mayor tamaño folicular del grupo A (150 mg/yegua/día de MGA) con respecto a los otros dos grupos ( $p=0.04$ ), pero no se detectó diferencia entre el grupo B y el grupo C ( $p=0.96$ ).

Con respecto al crecimiento folicular entre los tres grupos, diariamente para observar alguna diferencia en los grupos A, B y C, no se observó diferencia significativa entre los tres grupos.

De acuerdo con los resultados de la siguiente prueba, las ovulaciones en el grupo A (150 mg/yegua/día) se presentaron en menos días que las del grupo B (100 mg/yegua/día) ( $p=0.01$ ).

En la siguiente prueba se observó que existió un mayor porcentaje de ovulación en los grupos tratados A y B (150 y 100 mg/yegua/día respectivamente) con respecto al grupo C testigo ( $p=0.03$ ). Sin embargo, al comparar entre los grupos A y B no existió diferencia significativa ( $p=0.36$ ).

Los detalles de estas pruebas estadísticas se resumen a continuación:

#### **DIA PREVIO A LA ADMINISTRACION DE MGA**

Se aplicó un análisis de varianza para datos desbalanceados usando el programa estadístico SAS para probar la existencia de diferencia en el tamaño de los folículos dominantes de cada ovario, donde el folículo de mayor tamaño era de 18 mm y el de menor era de 8 mm.

$$y_{ijk} = \mu + r_i + t_j + e_{ijk}$$

Donde:

$Y_{ijk}$  = El promedio de tamaño de los folículos existentes al día previo al inicio del tratamiento de la k-ésima yegua de la j-ésima raza del i-ésimo tratamiento.

$\mu$  = A la media poblacional.

$r_i$  = Al efecto de la i-ésima raza  $i = \text{WB, PER, PSI}$ .

$t_j$  = Es el efecto del j-ésimo tratamiento  $j = \text{C, B (100 mg), A (150mg)}$ .

$e_{ijk}$  = Error aleatorio  $\sim N(0, \sigma^2)$

No se encontró diferencia significativa en el tamaño folicular ( $p = 0.92$ ) ni diferencias entre las razas ( $p = 0.56$ ).

## **DIA POSTERIOR AL TÉRMINO DEL TRATAMIENTO**

Se realizó un análisis de varianza para datos desbalanceados usando el programa estadístico SAS para probar la existencia de diferencia en el tamaño promedio del folículo dominante de cada ovario existente en las yeguas, en el primer día de medición folicular después de la aplicación del tratamiento.

$$y_{ij} = \mu + t_i + e_{ij}$$

Donde:

$Y_{ij}$  = Al promedio del folículo dominante existente en la primera medición post-tratamiento de la j-ésima yegua del i-ésimo tratamiento.

$t_i$  = Es igual al efecto del i-ésimo tratamiento  $i = \text{C, B, A}$ .

$e_{ij}$  = Error aleatorio  $\sim N(0, \sigma^2)$ .

## **CRECIMIENTO FOLICULAR POSTRATAMIENTO**

El crecimiento folicular se determinó por la diferencia de los diámetros foliculares de los días 1 y 8 postratamiento dividido entre los días transcurridos considerándose solo aquellos folículos que eventualmente ovularon. Se consideró el día 8 postratamiento dado que la



primera yegua ovuló a los 9 días postratamiento. Se aplicó un análisis de varianza para datos desbalanceados usando el programa estadístico SAS para probar la existencia de diferencia en el crecimiento folicular diario en las yeguas, al día 80 de medición posterior al tratamiento con MGA.

$$y_{ij} = \mu + t_i + e_{ij}$$

Donde:

$Y_{ij}$  = El crecimiento promedio diario hasta el día 9 postratamiento de la  $i$ -ésima yegua del  $j$ -ésimo tratamiento.

$t_i$  = Es igual al efecto del  $i$ -ésimo tratamiento  $i = C, B, A$ .

$e_{ij}$  = Error aleatorio  $\sim N(0, \sigma^2)$ .

No existe diferencia significativa entre las yeguas sometidas a los tratamientos y el grupo control ( $p = 0.27$ ).

## **PORCENTAJE DE OVULACION**

Se corrió la prueba exacta de Fisher, pensando en que pudiese ser una muestra reducida y los resultados fueron que si existe diferencia entre los grupos A y B con respecto al grupo C ( $p=0.03$ ), pero no hay diferencia significativa del porcentaje de ovulación entre los grupos A y B ( $p=0.36$ ).

## **DIAS A LA OVULACION POSTERIORES AL TÉRMINO DEL TRATAMIENTO CON MGA**

Se utilizó una prueba de *t de Student*, para comparar el tiempo promedio para la ovulación, usando el programa SAS. Se encontró diferencia significativa ( $p = 0.010$ ) donde las yeguas del tratamiento A tuvieron un promedio de tiempo de ovulación de  $13.1 \pm 5.97$  mientras que las hembras del tratamiento B presentaron una media de  $25.6 \pm 10.50$ . En el caso de la yegua 4ª, se presentó una ovulación doble, ella ovuló el folículo dominante que presentó en cada

ovario, ambas ovulaciones se dieron el mismo día. La yegua 7<sup>a</sup> también tuvo dos ovulaciones, pero a diferencia de la anterior, la primera ovulación fue al día 13 y la siguiente al día 29 curiosamente en el mismo ovario, por lo que tomamos en cuenta la presentación de la primera ovulación. La yegua 8<sup>a</sup> también presentó una doble ovulación con diferencia de un día y el criterio fue el mismo, se contabilizó la primera.

## DISCUSIÓN

Los criterios de inclusión para este ensayo requerían que las yeguas estuvieran sanas en anestro y por la época del año, en la parte final de éste, además de compartir en un mismo sitio el manejo, la alimentación y el programa de vacunación igual. Solo 21 yeguas del lote disponible de 33 yeguas ubicadas en el Distrito Federal, cumplieron con los requisitos señalados. Las razas utilizadas en este lote fueron Percherón, Pura Sangre Inglés y Warmblood, lo cual por un lado es muy significativo ya que la mayoría de los estudios reproductivos utilizando tratamientos de luz o de progestágenos o la mezcla de ambos están basados en yeguas Pura Sangre Inglesa (PSI) y Cuarto de Milla y por otro, hay muy pocos estudios realizados con yeguas de raza pesada como las percheronas. Una revisión de la literatura a través de una búsqueda en las principales bases de datos no arrojó datos que permitan resaltar las diferencias entre PSI, Warmblood y Percherón en lo que respecta a las características dentro de la etapa de transición.

Un criterio de inclusión necesario y que limitó el tamaño de los grupos fue que las yeguas tenían que estar entre los 4 y 10 años de edad. Yeguas más jóvenes o más viejas tienden a tener ciclos más irregulares, las jóvenes debido a que pasan por la pubertad y las viejas empiezan a tener ciclos irregulares con la edad. El manejo de la medicina preventiva consistió en vacunas y desparasitaciones de acuerdo al calendario del lugar. Aunque de apariencia trivial, se buscó que el lugar donde se ubicaran las yeguas fuera del mismo tamaño, con agua disponible todo el tiempo, comederos fijos y los 4 horarios de alimentación se manejaron igual en los 3 grupos. Sobretudo, se verificó que la cantidad de luz artificial aplicada fuera igual en todas las caballerizas, así como las horas luz, siguiendo lo sugerido por Guinther y col. (1993) quienes postulan el uso de luz artificial durante 16 horas al día, asegurándose que se puede leer en todos los rincones de la caballeriza un texto de tamaño normal. Por lo tanto, es factible postular que, aunque la luz es muy importante para activar el inicio de la etapa reproductiva, esta variable fue controlada y homogénea en este ensayo. (Guinther y col. 1993; Nagy y col. 2000; McKinnon y col. 1993; Klug 2001).

Ya que no se tenían antecedentes en yeguas de estudios realizados con MGA, se decidió utilizar un esquema de dosificación sugerido por el servicio de apoyo técnico del fabricante<sup>6</sup>, considerando que la biodisponibilidad de MGA por vía oral se estima que fluctúa entre 10 y 20 %<sup>7</sup> (Zimbelman y col. 1970). Asumiendo entonces una biodisponibilidad del 20%, se generaría una dosis de MGA de 100 a 150 mg/yegua/día por 10 días, en comparación a los 22 mg/yegua/día que se utilizan de altrenogest o 150 mg/yegua/día de progesterona oleosa, también por 10 días. Esta dosis seguramente no podrá causar un efecto tóxico ya que se tiene una única referencia de que la dosis señalada de 125 mg/caballo/día IV de MGA no es tóxica para caballos. Cabe señalar que en ese estudio no se detallan ni la forma de evaluación toxicológica ni el efecto de esta hormona en procesos reproductivos en yeguas (Zimbelman y col. 1970).

Es importante destacar que no se utilizó recelador (“*TEASER*”) para evitar la influencia que pudiera tener el efecto “garañón”, que entre otras cosas incluye acción de feromonas. (McKinnon y col. 1993, Nagy y col. 2000, Ofender y col. 1978, Romagnoli y col. 2000 y Zarco y col. 2000). Esto a su vez incapacitó al estudio para tener certeza de la presentación del celo a la vista, limitando este criterio a lo observado a través de los cambios morfológicos detectados durante la evaluación con el ultrasonido, esto incluye relajación del cervix, presencia de edema uterino, cambio de tono uterino y crecimiento folicular.

Las yeguas incluidas en el estudio no tenían ningún registro reproductivo anterior, ya que no son yeguas utilizadas como reproductoras o para crianza, pero se hicieron evaluaciones con ultrasonido meses antes (noviembre y diciembre) para verificar que estuvieran en anestro y posteriormente (a partir de enero) para determinar su etapa del ciclo estral, el estado del útero, cuernos uterinos, cervix y los ovarios. Los procedimientos de evaluación rectal del aparato reproductivo se hicieron como marca el protocolo y de acuerdo con la técnica de Guinther y col. (1983), utilizando el equipo de ultrasonido y transductor indicados para hacer este tipo de evaluaciones. Como se dijo, estas evaluaciones fueron hechas aproximadamente 90 días antes de iniciar los tratamientos para poder observar el

---

<sup>6</sup> MVZ Jorge Parada; Gerente General de Pfizer de México S.A. de C.V.

<sup>7</sup> Biodisponibilidad se refiere a la fracción que llega al plasma con respecto a la concentración del mismo principio activo aplicado por vía IV. Se calcula así:  $AUC_{oral}/AUC_{iv} \times 100$ . AUC = área bajo la curva de concentración vs. tiempo)

comportamiento reproductivo de las yeguas y elegir a los animales conforme a lo dicho. El MGA se obtuvo de los Laboratorios Pfizer de México S.A. con un certificado de análisis de pureza del 98% que es lo que habitualmente se utiliza en otras terapias hormonales en estudios realizados en bovinos.

El tratamiento con prostaglandinas implementado en este ensayo fue utilizado como en cualquier protocolo en el que se utilice progesterona o progestágenos para la inducción del estro en yeguas y pretende eliminar todo vestigio de actividad progestágena ovárica (Asbury 1991; Barrier-Battut 2001; McKinnon y col. 1997; Meyers 1997; Zemjanis 1970).

Para estimar la originalidad de este estudio se hizo una búsqueda exhaustiva en bases de datos de la Universidad Nacional Autónoma de México<sup>8</sup>, como Med Line, Cababstracts, IVIS, Elsevier Science Inc. Agris, Vet. Cd., Chemweb, Infarma, International Farmaceutical Abstracts, Farmaceutical Abstracts, Infofarma, Biochemical abstracts, y la búsqueda con las palabras clave evidentes no arrojó ningún dato en el que se hubiera utilizado MGA para inducción de ovulaciones tempranas en yeguas. En este sentido, se pueden considerar los datos presentados como pioneros y en función de lo logrado, como exitosos, dado que el porcentaje de ovulación fue de 87.5 % y 62.5 % en los grupos A y B respectivamente y tan solo de 20 % en el grupo testigo (véanse figuras 2, 3, 4 y 5).

En algunos trabajos realizados utilizando sólo la aplicación de terapia de luz mediante el uso de luz artificial por 16 horas al día a partir del 1º de Diciembre. Oxender y col. (1978) organizaron 3 grupos de 5 yeguas cada uno en donde utilizaron solo en un grupo luz artificial, los otros dos se encontraban uno afuera y uno adentro en caballerizas (pero sin luz artificial), ellos encontraron que las 5 yeguas con luz ovularon  $59 \pm 9$  días después de terminar la terapia de luz, el cual fue 74 días mas temprano que 2 de 5 yeguas que el grupo control de afuera y 50 días mas temprano que el grupo control de adentro, la duración del estro, para los 3 grupos fue de  $13.3 \pm 3.6$ ,  $8.4 \pm 2$  y  $6.0 \pm 1$  para yeguas tratadas con luz, control adentro de caballerizas y control afuera. Donde los estros en promedio fueron de 13 días, pero las ovulaciones aparecieron muy cercanas al mes de abril por lo que se consideró

---

<sup>8</sup> <http://www.dgbiblio.unam.mx/>

que este solo procedimiento no brinda los resultados esperados ya que la idea era obtener ovulaciones más temprano en el año (enero o febrero). Es factible que el efecto de la luz esté, al menos en parte, mediado por el aumento o disminución en las concentraciones de varios neurotransmisores, entre los que destaca la dopamina.

Besognet y col. (1977) trabajaron con antagonistas de la dopamina para inducir ovulaciones en 9 yeguas manteniéndolas en un fotoperiodo natural. Usaron para este caso dosis diarias de sulfpirida (200 mg/yegua IM), iniciando tratamientos a partir del 5 de febrero y la primera yegua ovuló al día  $77.3 \pm 7.9$  comparadas con las del grupo testigo que ovuló la primera al día  $110.0 \pm 6.8$ . Nuevamente los autores concluyen que se requiere la aplicación de hormonas (progesterona o progestágenos) para mejorar estos resultados obtenidos con el antagonista de dopamina.

Las concentraciones de progesterona que se obtuvieron en el suero de las yeguas de los 3 grupos refleja un patrón predecible típico del anestro en las primeras muestras, característico en la etapa de transición. Después de la ovulación las concentraciones observadas reflejan una elevación característica de la formación de un cuerpo lúteo a los 5 días (McKinnon 1992; Samper 2000).

En cuanto al uso de hormonales se puede destacar el trabajo de Klug y col. (2001), quienes trabajaron con CIDR-B (dispositivo intravaginal impregnado con progesterona y estradiol insertado en la vagina como un DIU durante 10 días), aplicado a yeguas en anestro y tuvieron resultados más exitosos que los logrados con fotoperiodo únicamente. Se informa de ovulaciones muy tempranas en las yeguas (78 %), con un protocolo sin la aplicación de fotoperiodo artificial y utilizando PGF $2\alpha$  al día 11. El inconveniente más grande de este método es la vaginitis causada a muchas de las yeguas. Para mejorar lo obtenido Ataman y col. (2000) hicieron estudios con un dispositivo intravaginal impregnado con progesterona durante 14 días, pero realizaron dos aplicaciones de PGF $2\alpha$  al día 14. Adicionalmente aplicaron gonadotropina coriónica humana (hCG) a razón de 300 UI a la detección del estro para inducir ovulación. Concluyeron que las tasas de ovulación y preñez al terminar el trabajo se incrementaron con estos tratamientos. Newcombe y col. (2000) trabajaron también con dispositivos intravaginales CIDR-B® durante 12 días iniciando el tratamiento durante la

época de transición en las yeguas en 4 grupos con diferentes tamaños foliculares: 10 mm o menos, de 11 a 20, de 21 a 30 y con folículos mayores a 30 mm. Posteriormente administraron un análogo del GnRH llamado acetato de deslorelin (Ovuplant®) solo en animales que tenían folículos de más de 30 mm. En este estudio se incluyeron yeguas Warmblood y Clydesdale. A la fecha se puede considerar que es uno de los esquemas de más éxito ya que obtuvieron presencia de calor y ovulaciones en más del 80 % de las yeguas pero no fueron utilizadas para obtener gestaciones posteriores a este estudio. Cabe recalcar que en este estudio se utilizó un análogo de HcG para inducir la ovulación. Esto aumenta los costos de tratamiento en por lo menos un 1,000%.

Los resultados anteriores revelan que el esquema propuesto en este ensayo es más eficaz que el uso exclusivo de fotoperiodo y comparable al logrado con CIDR más PGF2 $\alpha$  y lo obtenido con la adición de hCG. Más aún, lo logrado con MGA oral en yeguas puede equipararse a lo obtenido por Newcombe y col. (2000) a pesar del uso del análogo de hCG (acetato de deslorelin), pero con las ventajas de casi cero manejos y a un costo en extremo ventajoso. Empero, no se pudo evaluar si los calores obtenidos en las yeguas incluidas en el estudio fueron fértiles. Las yeguas incluidas en este estudio no son utilizadas para la crianza. De manera anecdótica se menciona aquí que una de ellas era de un particular y fue inseminada posteriormente con buenos resultados. Esta yegua fue la que presentó un anestro con cero actividades foliculares. Habitualmente las yeguas presentan uno o más folículos de tamaños muy pequeños pero aparentes, y no siempre es muy común ver ovarios donde no se aprecie ningún folículo (Ginther 1990). De las demás yeguas, solo se siguió el comportamiento estral hasta el siguiente calor, es decir se les detectó la presencia o ausencia del siguiente calor las yeguas que habían presentado calor, lo repitieron y conforme a lo que señala (Ginther 1990; Daels 1993; Blanchard 1995; McKinnon 1993) esto puede tomarse como un indicio claro de que se ha iniciado la época de estros o calores. Fitzgerald y col. (1993) trabajaron durante dos años con una hormona agonista de GnRH llamada Acetato de Goserelin, aplicada diariamente a las yeguas por 28 días y sus resultados fueron exitosos ya que obtuvieron folículos de 36 mm post tratamiento, un porcentaje alto de ovulaciones y lo mas interesante es el número de gestaciones que obtuvieron postratamiento 60%.

Morehead y col. (2001) hicieron un estudio retrospectivo en yeguas de hipódromo (PSI, Cuarto de Milla y Standardbred) en anestro o etapa de transición en Kentucky tratadas con GnRH (500 µg), con terapia de luz, en 7 criaderos, en donde encontraron que la mayoría de estos estudios que iniciaron de febrero a abril de 1999 al 2000 y vieron que no había una buena respuesta si solo se aplicaban tratamiento de luz; sin embargo, aplicando tratamientos hormonales, las respuestas aunque fueron variables, fueron de algún modo exitosas ya que obtuvieron el 79% de ovulaciones y su tasa de gestación fue del 53%. Lo que fortalece lo dicho anteriormente, las terapias de luz funcionan mejor si se adiciona la terapia hormonal (el término terapias hormonales incluye: progestágenos, gonadotropinas, GnRH, etc.). King y col. (1993) hicieron estudios donde revisaron lotes de yeguas antes de iniciar la etapa de anestro y durante ella donde compararon los tamaños foliculares en cada etapa hasta el final de éste, en los cuales observaron los diferentes tamaños que se pueden presentar los folículos durante la época de anestro.

Cabe mencionar que la mayoría de las yeguas de este estudio que tenían folículos de menos de 11 mm eran Clydesdale y Warmblood, lo que se considera como signo de que estaban ya en época de transición (Ginther 1990; Daels 1993; Blanchard 1995; McKinnon 1993); es decir, entre la etapa anovulatoria y la etapa ovulatoria, lo que corresponde a finales de invierno e inicio de la primavera, época esta en la que se reduce el impacto de la retroalimentación negativa de los estrógenos sobre el hipotálamo, por lo que los folículos ováricos pueden llegar a estados más avanzados de desarrollo, pero sin llegar a ovular (Ginther 1990; Daels 1993; McKinnon 1993). Esto es que, podemos observar actividad y crecimiento folicular en rangos de 8 a 60 mm pero sin obtener una ovulación, a diferencia de la época anovulatoria en la que la actividad ovárica y folicular es casi nula. Finalmente, al reducirse aún más la sensibilidad del hipotálamo a la retroalimentación negativa de los estrógenos, el eje hipotálamo-hipófisis-ovario permite que un folículo se desarrolle lo suficiente para producir una cantidad de estrógenos lo suficientemente elevada para provocar la elevación preovulatoria de LH, la cual a su vez induce la ovulación (Ginther 1990; McKinnon 1993).

En este estudio, los tamaños foliculares observados fueron relativamente homogéneos; es decir las ovulaciones registradas se presentaron con folículos en rangos de 40 a 51 mm.



Estos datos coinciden con los tamaños foliculares comunes de otras razas (King y col. 1993). Un factor al que los investigadores dan mucho peso es la duración del estro previo a la aparición de la ovulación porque de ello depende una programación acertada del momento de la inseminación (Klug 2001; Ginther 1990; McKinnon 1993). En el Grupo A los rangos de duración del estro fueron los que habitualmente se registran (3 a 9 días), esto se estimó contabilizando y promediando los días en los que las yeguas presentaron relajación uterina, relajación cervical y edema uterino, obteniendo un promedio de 8.6 días. En el Grupo B (dosis baja de MGA) el promedio fue de 19.5 días y en el Grupo C fue de 15 días y cabe mencionar que solo una yegua presentó ovulación. Estos promedios, sumados a la tasa de ovulación hacen un clara ultrasonográficamente hablando, diferencia a favor del grupo tratado con dosis de 150 mg/yegua/día/10 días.

Es seguro que no sea recomendable usar la dosis baja de MGA (100 mg/yegua/día/10 días). En varios casos se apreció atresia folicular o no hubo ovulación. Incluso, en una de las yeguas se presentó una ovulación con un folículo de 32 mm, pero este folículo había alcanzado previamente un tamaño de 39 mm unos días antes a la ovulación. Esto deberá debatirse con más detalle en estudios con una muestra poblacional mayor dado que algunos autores mencionan folículos preovulatorios de alrededor de 30 mm (Ginther 1990; McKinnon 1993) (véanse Figuras 4 y 5).

Aunque estos estudios no hacen particular énfasis en la toxicidad, Zimbelman y col. (1970) mencionan haber hecho un estudio de MGA en yeguas utilizando 125 mg/yegua/IV diarios durante 18 días, utilizando yeguas ciclando y mencionan que continuaron presentando su ciclo estral y no tuvieron efectos farmacológicos ni toxicológicos visibles debido a las inyecciones. Esta falta de efecto farmacológico fue obtenida en animales ciclando pero contrasta de cualquier manera, con lo obtenido aquí para MGA oral a dosis de 150 mg/yegua/día/10 días, mismas que son equivalentes al uso de progesterona (100 mg/yegua/día, vía IM/10 días). Esta diferencia entre la aplicación parenteral y oral se ha detectado previamente en bovinos, en los que el MGA provoca efectos farmacológicos más evidentes por vía oral que parenteral (Patterson y col. 1989; Fike 1997). Ningún autor de la revisión bibliográfica especula las razones para esta diferencia debida a la vía de

administración ni existen estudios farmacocinéticos que permitan mayor consideración al respecto.

Considerando lo anterior, no resulta exagerado postular que nuestros resultados fueron exitosos para inducir la primera ovulación del año de manera más temprana y en un porcentaje comparable con otros estudios, pero además pueden considerarse como pioneros en la implementación del uso de MGA en yeguas de raza Warmblood y Percherón, ya que la mayoría de los estudios realizados con otros tratamientos hormonales se hicieron en yeguas PSI, Cuarto de Milla y Standardbred. Sería recomendable repetir estos estudios en estas últimas razas para enriquecer la información hasta ahora positiva con el uso de MGA. De cualquier manera y a partir de este estudio, el clínico cuenta ya con una forma de controlar hasta en un 87.5 % el anestro en las yeguas cuando requiere acortar la etapa de transición para empezar a ciclar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alexander LS and Irvine CHG: *GnRH secretion in the mare*. Anim. Reprod. Sci 42: 173-180, (1996).
2. Allen WR, Urwin V, Simpson DJ, Greenwood RES, Crowhurst RC, Ellis Dr, Ricketts SW, Hunt MDN & Digby NJW: Inst Anim Physiol 307 Huntingdon Rd Cambridge CB3 0JQ UK: *Preliminary studies on the use of an oral progestogen to induce oestrus and ovulation in seasonally anoestrous Thoroughbred mares*. Equi Vet Jrl 1980; 12 (3): 141-145.
3. Allen EW: *Fertility and Obstetrics in the Horse*. Blackwell Scientific Publications Library of Veterinary Practice Oxford 1988; p63-87.
4. Asbury AC: *The use of prostaglandins in broodmare practice*. AAEP Proceedings 2000; 34:191-196
5. Asbury AC: *Examination of the Mare in Equine*. Medicine and Surgery American Veterinary Publishers 1991; p954-955
6. Anderson LH: *Development of a progestin-based estrus synchronization program: I. Reproductive response of cows fed melengestrol acetate for 20 days withan injection of progesterone*. J Anim Sci, 1998 May; Vol. 76
7. Arendt J: *Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology*. Reviews of Reproduction, 1998 3 p 13-22
8. Ataman MB, Günay A, Günay U, Baran A & Suman M: *Oestrus sinchronization with progesterone impregnated device and prostaglandin F2 both combined with human chorionic gonadotropin in transitional mares*. Revue Méd. Vét 2000; 151:1031-1034.

9. Aurich C, Burgmann F & Hoppe H: *Opioid regulation of luteinising hormone and prolactin release in the horse. Identical or independent endocrine pathways?* Anim. Reprod. Sci 44: 127-134, (1996).
10. Aurich JE, Hoppen H & Aurich C: *Endogenous opioid and reproductive functions in the horse.* Anim. Reprod. Sci 42: 119-129, (1996).
11. Bader JF, Kojima FN, Schafer DJ, Stegner JE, Ellersieck MR, Smith MF & Patterson, DJ: *A comparison of progestin-based protocols to synchronize ovulation & facilitate fixed-time artificial insemination in postpartum beef cows.* Journal of Animal Science, 2005, Vol. 83
12. Bader JF, Kojima FN, Schafer DJ, Stegner JE, Ellersieck MR, Smith MF & Patterson, DJ: *A comparison of progestin-based protocols to synchronize ovulation and facilitate fixed-time artificial insemination in postpartum beef cows.* Journal of Animal Science, Jan2005, Vol. 83
13. Barrier-Battut I, Poutre NTE, Hecht S, Raux AG N, Verin JLX, Bertrand J, Fieni F, Hoier R, Renault A, Egron L, Tainturier D & Bruyas JF: *Use of busarelin to induce ovulation in the cyclic mare.* Theriogenology. Dep Reprod Vet Sch, BP 40 706, 44 307 Nantes, France: 2001; 55(8): 1679-1695.
14. Behrens S, Tierarztl P: *Endogenous opioids and their effects on reproduction effect.* 1988; Vol. 16
15. Bergfelt RD & Ginther JO: *Relationships between FSH surges and follicular waves during the estrous cycle in mares.* Theriogenology 39: 781-796, (1993)
16. Besonet B, Hansen BS & Daels PF: *Induction of Reproductive function in Anestrous Mares using a Dopamine Antagonist.* Elsevier Science Inc Terinatology 1977; 47: 467-480

17. Blanchard TL & Varner DD: *Manipulating estrus in the mare: part I*. Tx Vet Med Center Coll Vet Med Tx A&M Univ Coll Station, TX 77843-4475 USA Vet Med 1995; 90(2): 180-184
18. Blanchard TL, Varner DD & Schumacher J: *Manual of Equine Reproduction*. Mosby 1998.
19. Bour B, Palmer E & Driancourt MA: *Simulation of ovarian activity in the pony mare during winter anestrus*. Martinus Nijhoff Publishers, 1985. pp 85-97
20. Bressler R, Kayan S & Worrall P. *Suppression of cortisol by a progestational steroid, melengestrol*. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 18(3):338-44, 1975.
21. Burns J, Simon WP, Guilley B, Richard M, Vanderwall KD, Gordon W & Squires LE: *Development of new Hormonal Therapies for Mares*. Proceedings of the 2000 Annual Conference of the Society of Theriogenology p197-205
22. Carnevale, EM, Hermetet MJ & Guinther OJ: *Age and pasture effects on vernal transition in mares*. Theriogenology 47: 1009-1018, (1997)
23. Carta P: *Neuroendocrine and neurobehavioral effects associated with exposure to low doses of mercury from habitual consumption of marine fish*. Med Lav, 2002 May-Jun; Vol. 93
24. Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, Harmam CR & Lange IR: *Ultrasound Evaluation of Amniotic Fluid*. Am J Obstet Gynecol 1984; 150(1): 245-249
25. Clarke IJ: *Studies on the neuronal systems involved in the oestrogen-negative feedback effect on gonadotrophin releasing hormone neurons in the ewe*. Hum Reprod, 1993 Nov; Vol. 8

26. Clarke IJ, Tilbrook AJ: ***Influence of non-photoperiodic environmental factors on reproduction in domestic animals.*** Anim Rep Sci, 1998 28 p 219-228
27. Cruz ME: ***A comparative analysis of the neuroendocrine mechanisms regulating ovulation, affected by a unilateral implant of atropine in the preoptic-anterior hypothalamic area, in intact and hemiovariectomized adult rats.*** J Endocrinol, 1992 May; Vol. 133
28. Daels PF & Hughes JP: ***The normal estrous cycle.*** In: McKinnon AO, Voss JL: ***Equine Reproduction.*** Lea & Febiger 1993 pp 121-126.
29. Daxenberger A, Petri T, Sauerwein H & Meyer HHD: ***Characterisation of the affinity of different anabolics and synthetic hormones to the human androgen receptor, human sex hormone binding globulin and to the bovine progesterin receptor.*** APMIS (Acta Pathologica Microbiológica et Immunologica Scandinavica). 2000. 108: 12, 838-846.
30. Daxenberger A, Hageleit M & Meyer HH: ***Effects of synthetic progestagens on the mRNA expression of androgen receptor, progesterone receptor, oestrogen receptor alpha and beta, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-1 receptor in heifer tissues.*** Journal of Veterinary Medicine - Series A. 49(2):57-64, 2002 Marzo
31. Daxenberger A, Petri T, Sauerwein H & Meyer HH: ***Characterisation of the affinity of different anabolics and synthetic hormones to the human androgen receptor, human sex hormone binding globulin and to the bovine progesterin receptor.*** APMIS. 108(12):838-46, 2000 Diciembre.
32. Diekman MA: ***Seasonal serum concentrations of melatonin in cycling and noncycling mares.*** J Anim Sci, 2002 Nov; Vol. 80

33. Dowsett FK, Knott ML, Woodward AR & Bodero VAD: *Seasonal variation in the estrous cycle of mares in the subtropics*. Theriogenology 39: 631-653, (1993)
34. Eagle RC: *Characterization and distribution of gonadotrophs in the pars distalis and pars tuberalis of the equine pituitary gland during the estrous cycle and seasonal anestrus*. Biol Reprod, 2000 Sep; Vol. 63
35. Ellendorff F: *Characteristics of milk ejection associated intramammary pressure changes and oxytocin release in the mare*. J Endocrinol, 1988 Nov; Vol. 119
36. Fitzgerald BP, Meyer SL, Affleck KJ & Silvia PJ: *Effect of constant administration of gonadotropin-releasing hormone agonist on reproductive activity in mares: Induction of ovulation during seasonal anestrus*. Am Jour Vet. Res 1993; 54: 1735-1745.
37. Fraser AF, Keith NW & Hastie H: *Summarized observations on the Ultrasonic: Detection of Pregnancy and Foetal Life in the Mare*. Vet Rec 1973; 92 : 20-21
38. Farquhar JV, Patrick MM, Vanderwall KD & Squires LE: *Efficacy of GNRH agonist Deslorelin Acetate por inducing ovulation in mares relative to age of mare and Season*. Journal of Equine Veterinary Science 2000; 20(11):722-725
39. Fike KE & Wehman ME: *Estrous Synchronization in Beef Cattle with Melengestrol Acetate (MGA) and an Injection of Progesterone (P4) Improvement in estrous synchronization and pregnancy rates among anestrus and estrual beef cattle*. Physiology and endocrinology. Journal of Animal Science, 1997 89<sup>th</sup> Annual Meeting Abstracts, Vol. 75

40. Funston RN: *Synchronization of estrus in beef heifers using either melengestrol acetate (MGA)/prostaglandin or MGA/Select Synch*. Theriogenology, 2002 Mar 15; Vol. 57
41. Gabriel SM: *Estrogen stimulation of galanin gene expression and galanin-like immunoreactivity in the rat and its blockade by the estrogen antagonist keoxifene*. Regul Pept, 1993 Jun 11; Vol. 45
42. Ginther, OJ: *Reproductive Biology of the Mare. Basic and Applied Aspects*. Equiservices 4343 Garfoot road, Cross Plains, Wisconsin 53538 1979: p 83-108, 233-290.
43. Ginther, OJ: *Reproductive Biology of the Mare. Basic and Applied Aspects*. 2<sup>nd</sup> ed. Cross Plains, Equiservices Publishing 1992: p 642.
44. Ginther, OJ & Pierson RA: *Ultrasonic Evaluation of the Reproductive Tract of the Mare; Principles, Equipment and Techniques*. Jour Equine Vet Sci 1983; 3: 195-201.
45. Ginther, OJ: *Folliculogenesis during the transitional period and early ovulatory season in mares*. J. Reprod. Fertil. Suppl., 90: 311-320, (1990)
46. Gunthle ML, McCue MP, Farquhar JV & Foglia AR: *Effect of Prostaglandin Administration Postovulation on Corpus Luteum Formation in the Mare*. Proceedings of the 2000 Annual Conference of the Society of Theriogenology; p139
47. Hageleit M: *Dose-dependent effects of melengestrol acetate (MGA) on plasma levels of estradiol, progesterone and luteinizing hormone in cycling heifers and influences on oestrogen residues in edible tissues*. APMIS, 2000 Dec; Vol. 108
48. Hare, JW: *Endocrinología Clínica*. Ed. Interamericana McGraw. Hill. Primera edición. 1987.



49. Haynes NB: *Endogenous opioid peptides and farm animal reproduction*. Oxf Rev Reprod Biol, 1989; Vol. 11
50. Hazlerigg DG: *What is the role of melatonin within the anterior pituitary?*. Jour of Endocrinology 2001; 170, 493-501
51. Hennington DL, Kreider JL, Potter GD, Harms PG & Fleeger JL: *The effect of GnRH on induction of follicular development and ovulation in anovulatory and ovulatory mares*. Theriogenology 1982; 17(6): 635-643
52. Hiers EA, Barthle CR, Dahms MKV, Portillo GE, Bridges GA, Rae DO, Thatcher WW & Yelich JV: *Synchronization of Bos indicus x Bos taurus cows for timed artificial insemination using gonadotropin-releasing hormone plus prostaglandin F<sub>2</sub> in combination with melengestrol acetate*. Journal of Animal Science, Apr2003, Vol.81
53. Hinojosa L: *Effects of thymulin on spontaneous puberty and gonadotrophin-induced ovulation in prepubertal normal and hypothyroid mice*. J Endocrinol, 1999 Nov; Vol. 163
54. Hughes JP, Stabenfeldt GH & Kennedy PC: *The oestrus cycle & selected functional & pathological ovarian abnormalities in the mare*. Vet Clin North Am. Pp: 225-239, 1980.
55. Hyland JH, Ainsworth V & Landsfork DA: *Gonadotrophin releasing hormone (GnRH) delivered by continuous infusion induces fertile estrus in mares during seasonal acyclicity*. AAEP Proceedings 1988; 34:181-190
56. Hyland JH, Wright PJ, Clarke IJ, Carson RS, Langsford DA & Jeffcott LB: *Infusion of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) induces ovulation and*

*fertile oestrus in mares during seasonal anoestrus. Jr Repr & Fertility.* Instit Dep Vet Clinical Sciences Univ Melbourne Werribee Vic 3030, Australia 1987; 35:211-220

57. Irvine HG, Clifford: *The nonpregnant Mare: a Review of some Current Research and of the last 25 years of Endocrinology.* Biology of Reproduction Monograph I 1995; p343-360

58. Johnson SK & Day ML: *Methods to reduce or eliminate detection of estrus in a melengestrol acetate-PGF<sub>2</sub> protocol for synchronization of estrus in beef heifers.* Journal of Animal Science, 2004, Vol. 82

59. Jorgensen SJ, Vivrette S, Correa M & Mansmann R: *Significance of the estrous cycle on athletic performance in mares.* AAEP Proceedings 1996; 42:98-100

60. King SS, Neumann KR, Nequin LG & Weedman BJ: *Time of Onset and Ovarian state prior to entry into winter anestrus.* Equine Nutrition and Physiology Society 1993; 13(9):512-516

61. Klug EJ: *Advances in Synchronizing Estrus and Ovulations in the Mare: a mini review.* Journal of Equine Veterinary Science 2001; 21(10):474

62. Klug EJ: *Study to Synchronize Estrus and Ovulations with Progesterone delivered intravaginally and controlling ovulations with a GNRH analog.* Journal of Equine Veterinary Science 2001; 21(10):474-475.

63. Klug E: *Study to Synchronize Estrus and Ovulations with Progesterone and Estradiol delivered intravaginally and controlling ovulation with a GNRH analog.* Journal of Equine Veterinary Science 2001; 21(10):475-479

64. Kojima FN: *Synchronization of First Wave Follicles and Timing of Ovulation in Beef Cattle Following Melengestrol Acetate (MGA) and Two Injections of Prostaglandin F<sub>2</sub>alpha (PGF).* Evaluation of the synchronization of estrus and

- timing of ovulation.* Journal of Animal Science, 1997 89<sup>th</sup> Annual Meeting Abstracts, Vol. 75
65. Kuchl RO: *Statistical Principles of Research Design and Analysis.* Duxbury Press Belmont California 1994
66. Lincoln GA: *Endogenous opioids and the control of LH secretion during the reproductive cycle in the ram induced by treatment with melatonin.* Reprod Nutr Dev, 1988; Vol. 28
67. Little TV: *Reproductive anatomy and physiology of the stallion.* Vet Clin North Am Equine Pract, 1992 Apr; Vol. 8
68. Lofstedt RM: *Control of the Estrous Cycle in the Mare.* Reproduction Veterinary Clinics of North America. Equine Practice 1988; 4(2):177-1969
69. Malpaux B, Thiéry JC, Chemineau P: *Melatonin and the seasonal control of reproduction.* Reprod Nutr Dev 1999, 39 p 355-366
70. Martinez MF, Kastelic JP, Adams GP & Mapletoft RJ: *The use of a progesterone-releasing device (CIDR-B) or Melengestrol acetate with GnRH, LH, or estradiol benzoate for fixed-time AI in beef heifers.* Journal of Animal Science, 2002, Vol. 80
71. McCracken JA: *Luteolysis: a neuroendocrine-mediated event.* Physiol Rev, 1999 Apr; Vol. 79
72. McDowell CM: *Development of a progestin-based estrus synchronization program: II. Reproductive response of cows fed melengestrol acetate for 14 days with injections of progesterone and prostaglandin F2alpha.* J Anim Sci, 1998 May; Vol. 76

73. McKinnon AO, Voss JL: *Equine Reproduction*. Lea & Febiger 1993
74. McKinnon AO: *Diagnostic Ultrasonography of Uterine Pathology in the Mare*. *Prac Am Assoc Equine Pract* 1987; p605-622
75. McKinnon AO, Vasey JR, Lescun TB & Trigg TE: *Repeated use of a GnRH analogue deslorelin (Ovuplant) for hastening ovulation in the transitional mare*. Goulburn Valley Equine Hosp. PO Box 2020, Shepparton, Victoria 3630, Australia *EquiVet Jr* 1997; 29(2):153-155
76. Meyer DC: *Serotonin and norepinephrine uptake in discrete brain regions during the pregnant mare serum (PMS) induced estrous cycle in the rat*. *Chronobiologia*, 1983 Jul-Sep; Vol. 10
77. Meyers JP: *Control and Synchronization of the Estrous Cycle and Ovulation*. *Current Therapy in Large Animal Teriogenology* Youngquist. Saunders Company 1997; p166-171
78. Misztal T, Romanowicz K & Barcikowski B: *Effects of melatonin on luteinizing hormone secretion in anestrous ewes following dopamine and opiate receptor blockade*. *Animal Reproduction Science*, Apr2004, Vol. 81
79. Morohead JP, Colon LJ & Blanchard TL: *Clinical experience with native GNRH therapy to hasten follicular development and first ovulation of the breeding season*. *Journal of Equine Veterinary Science* 2001; 21(2):54-84.
80. Nagy P, Guillaume D & Dales P: *Seasonality in Mares*. *Animal Reproduction Science*. 2000; p60-61, p245-262
81. Nagy P, Solti L, Kulcsar M, Reiczigel J, Huszenicza G & Abavary K: *Progesterone determination in equine plasma using different immunoassays*.

Wolfling A Dep Obstetrics Repr Univ Vet Sci H-1078 Budapest, Istvan u 2 Hungary  
Acta Vet Hung 1998; 46(4): 501-513

82. Newcombe JR: *The Transition from Ciclicity to Anestrus in Mares*. Journal of Equine Veterinary Science 2000; 20(5):307-310.

83. Newcombe JR & Wilson MC: *The use of progesterone releasing intravaginal devices to induce estrus and ovulation in anestrus Standardbred mares in Australia*. Warren House Farm Brownhills, West Midlands, UK. Eq Pract 1997; 19(6): 13-21

84. Newcombe JR. Handler J, Klug E, Meyers PJ & Jöchle W: *Treatment of Transition Phase Mares with Progesterone Intravaginally and with Deslorelin or HCG to assist Ovulations*. Veterinary Review 2002; 22(2): 57-62

85. Oxender WD, Noden PA & Hafs HD: *Estrus, Ovulation, and Serum Progesterone, Estradiol, and LH Concentrations in Mares after an Increased Photoperiod during winter*. Am Jour Vet Res 1978; 38: 203-207

86. Patterson DJ. Kiracofe GH. Stevenson JS & Corah LR: *Control of the bovine estrous cycle with melengestrol acetate (MGA): a review*. Jr. Animal Sci. 67(8):1895-906, 1989

87. Peltier MM, Peltier MR, Sharp DC & Ott EA: *Effect of beta-carotene administration on reproductive function of horse and pony mares*. Theriogenology 48: 893-906, (1997)

88. Peltier MM Peltier MR, Sharp DC & Ott EA: *Effects of melatonin implants in pony mares, 1. acute effects*. Theriogenology 49: 1113-1123, (1998)

89. Peltier MM, Peltier MR, Sharp DC & Ott EA: *Effects of melatonin implants in pony mares, 1. Long term effects*. Theriogenology 49: 1125-1142, (1998)

90. Perry GA, Smith MF & Geary TW: *Ability of Intravaginal progesterone inserts and melengestrol acetate to induce estrous cycles in postpartum beef cows*. Journal of Animal Science, Mar2004, Vol. 82
91. Perry GA: *Basis of melengestrol acetate action as a progestin*. Domest Anim Endocrinol, 2005 Feb; Vol. 28
92. Perry GA, Smith, MF & Geary TW: *Ability of Intravaginal progesterone inserts and melengestrol acetate to induce estrous cycles in postpartum beef cows*. Journal of Animal Science, Mar2004, Vol. 82
93. Pévet P: *Enviromental Control of the Annual Reproductive Cycle in Mammals*. Comparative Phisiology of Enviromental Adaptations, 1986 vol 3 p 82-100.
94. Pfaffl MW, Daxenberger A, Hageleit M & Meyer HH: *Effects of synthetic progestagens on the mRNA expression of androgen receptor, progesterone receptor, oestrogen receptor alpha and beta, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-1 receptor in heifer tissues*. Institute of Physiology, Centre of Life and Food Sciences Technical University of Munich, Germany Journal of Veterinary Medicine 2002; 49(2):57-64
95. Portillo GE, Bridges GA, Shaw MK, de Araujo JW, Thatcher WW & Yelich JV: *Single versus split dose of PGF2 in a GnRH + PGF2 protocol combined with melengestrol acatate (MGA) in lactating Bos taurus × Bos indicus cows*. Journal of Animal Science, Oct 2003 Supplement 2, Vol. 81
96. Powell MR & Kaps M: *Use of melengestrol acetate-based treatments to induce and synchronize estrus in seasonally*. Journal of Animal Science, Oct96, Vol. 74
97. Rantanen NW & McKinnon AO: *Equine Diagnostic Ultrasonograh*y. Williams & Wilkins First Edition.

98. Rodríguez RV, Carmona SA, Herrera FD & Rubio DL: *Control of oestrus by means of PGF<sub>2α</sub> in the mare*. Dep Fisiología Fac Vet Cordoba, Spain. Med Vet Spain 1985; 2(4): 203-208
99. Romangnoli ES & Daels P: *Seasonality in Mares*. Animal Reproduction Science 2000: p60-61, p245-262
100. Safranski TJ: *Use of melengestrol acetate and gonadotropins to induce fertile estrus in seasonally anestrous ewes*. J Anim Sci, 1992 Oct; Vol. 70
101. Samper J: *Equine Breeding Management & Artificial Insemination*. WB Saunders Company, 2000
102. Shelton JN: *Reproductive technology in animal production*. Rev Sci Tech, 1990 Sep; Vol. 9
103. Stegner JE, Kojima FN, Bader JF, Lucy MC, Eilersieck MR, Smith MF & Patterson DJ: *Follicular dynamics and steroid profiles in cows during and after treatment with progestin-based protocols for synchronization of estrus*. Journal of Animal Science, Apr2004, Vol. 82
104. Stevenson JS & Corah LR: *Control of the bovine estrous cycle with melengestrol acetate (MGA): a review*. Jr Animal Sci. 67(8):1895-906, 1989
105. Thapliyal JP: *Light, thyroid, gonad, and photorefractory state in the migratory redheaded bunting, Emberiza bruniceps*. Gen Comp Endocrinol, 1984 Oct; Vol. 56
106. Thompson DL Jr: *Melatonin and TRH effects on anestrous mares*. Louisiana, Agricultural Experiment Station, Animal Science Dept, 1981. v. 22

107. Turner EJ, Irvine CHG & Alexander LS: *Regulation of Seasonal Breeding by Endogenous Opioides in Mares*. Biology of Reproduction Monograph 19951; p443-448

108. Vanderwall KD, Wood LG, Freeman AD, Weber AJ, Rock WR & Tester FD: *Ovarian follicles, ovulations and progesterone concentrations in aged versus young mares*. Theriogenology 40: 21-32, (1993)

109. Waller SL: *Effect of melatonin on induction of estrous cycles in anestrous ewes*. J Anim Sci, 1988 Feb; Vol. 66

110. Yang K, J: *Ovarian steroid hormone involvement in endogenous opioid modulation of LH secretion in mature ewes during the breeding and non-breeding seasons*. Reprod Fertil, 1988 May; Vol. 83

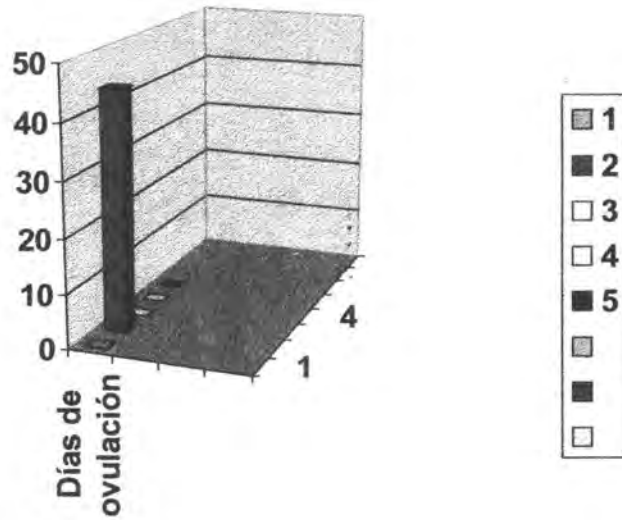
111. Zarco L & Boeta M: *Reproducción Equina*. Litográfica ASLIE, 2ª Edición., México D.F. 2000.

112. Zemjanis R: *Diagnostic and Therapeutic Techniques in Animal Reproduction*. 2<sup>nd</sup> edition The Williams and Wilkins company, Baltimore 1970

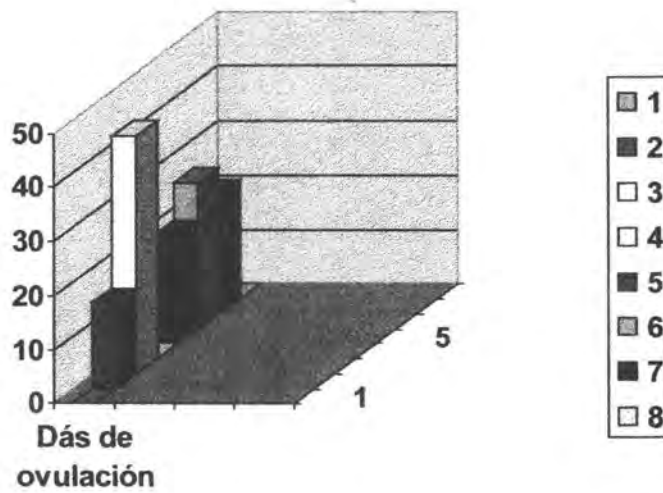
113. Zimbelman RG, Lauderdale JW, Sokolowsky JH & Schalk TG: *Safety and Pharmacologic Evaluations of Melengestrol Acetate in Cattle and others animals: a review*. Journal of American Veterinary Medical Association 1970; 157(11):1528-1536





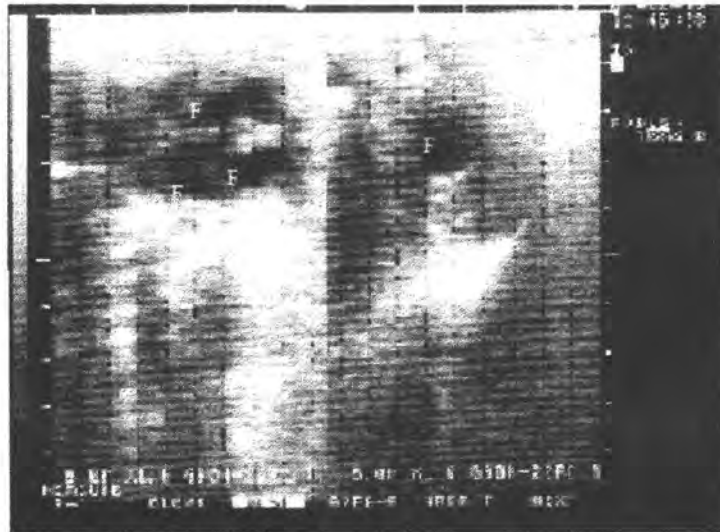


**Figura 2.** Gráfica que muestra los resultados referentes a los 44 días que se tardó la única yegua del grupo testigo en llegar a la ovulación.



**Figura 3:** Gráfica que muestra los resultados referentes a las 5 ovulaciones obtenidas así como los días que se tardaron las yeguas del grupo B en llegar a ella.





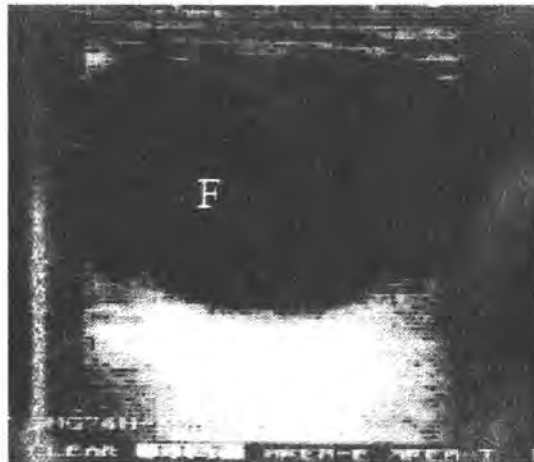
**Figura 6**

A) **Ovarios en anestro.** La figura 6.A muestra como se pueden apreciar los ovarios durante la etapa de anestro en las yeguas. El tamaño de estos es pequeño y la actividad folicular es baja. En la foto del lado izquierdo podemos apreciar más estroma ovárico que folículos.

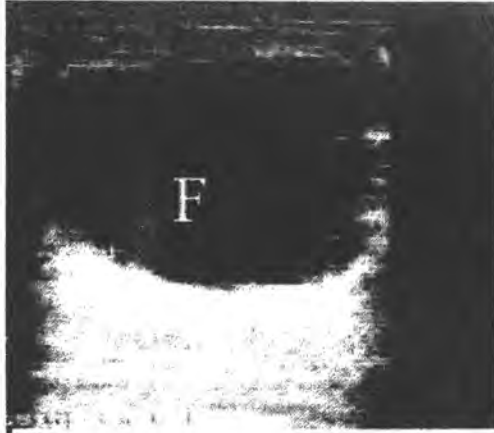


**Figura 7**

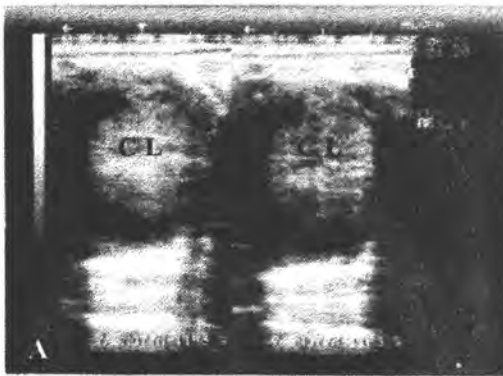
**A) Ovarios en época de transición.** La figura 7.A muestra ovarios en etapa de transición, donde podemos apreciar proliferación folicular (F) y un aumento en el tamaño de los ovarios.



**B) Ovarios en estro.** En la figura 7.B podemos apreciar un folículo de mucho mayor tamaño que en 7A), los bordes superiores se presentan ecogénicos, y por consiguiente el tamaño del ovario ha aumentado en gran medida.



**Figura 8 A) Folículo preovulatorio.** En esta figura se muestra un folículo preovulatorio, de forma oblonga, y con bordes ecogénicos. El ovario ha aumentado de tamaño y no se aprecian más folículos en esta toma, por lo cual este es el folículo dominante.



**Figura 9A) Cuerpos lúteos.** En la figura 9 podemos apreciar cuerpos lúteos en ambas fotos, en la foto inferior podemos observar parte del estroma ovárico en el lado superior izquierdo.

**Cuadro 1.** Cuadro que muestra el comportamiento de los grupos A (150 mg/yegua/día MGA), B (100 mg/yegua/día MGA) y C (Testigo) en cuanto a los días que tardaron en llegar a la ovulación, el  $\bar{X}$  de días para alcanzarla, % de yeguas ovuladas, el tipo y promedio de edema que se presentó, el tono cervical así como su porcentaje.

GRUPO	DÍA DE OVULACION POSTRA-TAMIENTO	$\bar{X}$ DE DIAS A LA OVULACION (+/-)	% DE YEGUAS OVULADAS	EDEMA A LA OVULACION	$\bar{X}$ DEL EDEMA A LA OVULACION (+/-)	TONO CERVICAL A LA OVULACION	% DEL TONO CERVICAL
<b>GRUPO A</b>							
1ª	13	11.71±2.36	87.5 %	2	1.71±1.25	C	42.85 % C 57.14 % R
2ª	NO OVULO						
3ª	13			3		R	
4ª	9			3		R	
5ª	15			0		C	
6ª	9			0		C	
7ª	13 Y 24			2		R	
8ª	10 Y 11			2		R	
<b>GRUPO B</b>							
1b	NO OVULO	16.12±15.69	62.5 %		1.2±1.09		20 % C 80% R
2b	16			0		C	
3b	44			2		R	
4b	NO OVULO						
5b	20			0		R	
6b	27			2		R	
7b	22			2		R	
8b	NO OVULO						
<b>GRUPO C</b>							
1c	NO OVULO	44	20 %		3		100 % R
2c	44			3		R	
3c	NO OVULO						
4c	NO OVULO						
5c	NO OVULO						

**Cuadro 2:** A continuación se muestran los datos por yegua por grupo donde se observan los tamaños foliculares en mm de los folículos que destacaron en tamaño (crecimiento folicular) conforme avanzan los días, y el tamaño folicular alcanzado previo a la ovulación. Obsérvese el aumento de tamaño previo al tratamiento cuando las yeguas estaban en anestro y el posterior al día 72 cuando ya habían terminado el tratamiento. Después del día 72 se puede observar el crecimiento gradual hasta que se presenta la ovulación en algunas yeguas.

		DIAS																
GRUPO		60	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87
GRUPO A																		
1ª		15.5 ±0.7	26.2 ±2.1	29 ±1.4	30	32.5 ±0.7	32.5 ±0.7	34 ±1.4	36 ±2.8	37 ±1.4	39.5 ±3.5	35.5 ±2.1	37.5 ±2.1	31.5 ±2.1	O			
2ª		10	11.3 ±2.1	11.6 ±1.5	12.6 ±1.5	13.6 ±2.3	14.3 ±1.1	14.6 ±0.6	14.6 ±0.6	15	18	15	16.5 ±3.5	16	19.5 ±2.1	19.5 ±0.7	19.5 ±2.1	NO
3ª		12.2± 1.7	24	26	28	30	34	36	40	44	46	50	49	51	O			
4ª		11.2± 1.8	31 ±5.6	33 ±4.2	34.5 ±6.3	37 ±4.2	38.5 ±4.9	41.5 ±4.9	41.5 ±4.9	43 ±4.2	O							
5ª		15 ±1.4	12.3 ±2.5	12±1	12.3 ±0.6	12.6 ±1.1	13.3 ±0.6	13.3 ±0.6	15.3 ±0.6	16 ±0.6	17.3 ±0.6	19 ±1.4	20	28	32	32	O	
6ª		12 ±1.4	37	39	40	45	48	48	48	50	O							
7ª		14.2± 1.4	30	33	33	36	38	40	46	48	50	54	53	45	O			
8ª		13.2± 2.3	35	35	35	36	40	46	48	50	50	O						



GRUPO B																	
1b	14.5± 2.1	15 ±3.3	17 ±0.8	17.2 ±0.9	15.2 ±2.3	15.5 ±2.1	15.7 ±0.9	16 ±0.8	17.2 ±0.5	19.5 ±0.5	20 ±1	21	21	24	28	31	...O
2b	14 ±1.4	21.3 ±1.1	24 ±0.5	24.3 ±0.5	25.3 ±1.5	26.3 ±1.5	30 ±1.5	32	32	33	39	40	37	45	47	50	O
3b	14.5 ±3.8	18	19 ±1.4	24 ±1.4	25 ±0.7	26.5 ±1.4	27	30	32 ±1.4	34	33	33	34	37	33	31	...O
4b	16 ±0.8	11.5 ±0.7	13.5 ±2.1	14 ±1.4	14.5 ±0.7	15.5 ±0.7	18	19	20	23.5 ±0.7	26.5 ±3.5	23	29.5 ±0.7	30 ±1.4	32	31	NO
5b	18 ±1.4	11.6 ±2.1	13.3 ±1.5	14 ±1.4	14.5 ±0.7	16	18	20	21 ±1.4	22.3 ±0.5	27.5 ±0.7	35	35	39	44	44	...O
6b	10	13.5 ±2.1	14 ±1.4	16	16	18	20	22	25	24.5 ±0.7	25.5 ±0.7	25.5 ±0.7	25	26	24	18	...O
7b	11.6± 1.5	14 ±1.4	15	16	16	15.5 ±0.7	17	18	20	21.5 ±0.7	23.5 ±0.7	29	32	40	39	37	...O
8b	13.5± 0.7	13.5 ±2.1	14 ±1.4	16	16	15	15.5 ±0.7	17 ±1.4	18	17 ±1.4	17 ±1.4	15.5 ±3.5	15	15 ±2.8	15.5 ±0.7	19 ±1.4	NO
GRUPO C																	
1c	13.5± 0.7	17.5 ±1.7	17.7 ±1.5	18 ±1.4	17.5 ±1.7	19.2 ±0.9	20.5 ±1.7	24.5 ±3.1	21.2 ±3.2	19.2 ±1.2	19.2 ±1.5	23 ±4.2	21.2 ±1.2	20.7 ±2.3	22.3 ±4	24 ±3.6	NO
2c	13	11.5 ±0.7	12.5 ±0.7	12.5 ±0.7	14.5 ±0.7	16 ±1.4	16 ±1.4	19	19.5 ±0.7	19	21	20.5 ±0.7	18.5 ±2.1	17 ±1.4	18.5 ±0.7	21.5 ±3.5	...O
3c	12.5± 0.7	31	33	35	37	39	41	43	45	47	43	50	52	48	49	51	NO
4c	16 ±1.4	14 ±2.4	16 ±1.4	13.3 ±2.8	16.6 ±1.5	17.7 ±1.7	17.7 ±2.1	24	23	27	24.5 ±2.1	25 ±1.4	24	26	25	25	NO
5c	10	11.5 ±0.5	13.7 ±1.5	13.7 ±1.5	15.2 ±1.2	15.2 ±1.2	16 ±0.8	17.5 ±1	18.2 ±0.5	20 ±0.8	20 ±4.2	19.5 ±2.1	19.5 ±0.7	20 ±2.8	20	21	±1.5

**Cuadro 3:** Concentraciones de progesterona en plasma, (ng/ml) en los tres grupos colectados antes de iniciar el tratamiento, posterior al término de éste y el resultado de la colección de las yeguas que ovularon.

<i>GRUPO</i>	<i>Progesterona ng/ml</i> <i>Día 60</i> <i>Previo al tratamiento</i> <i>con MGA</i>	<i>Progesterona ng/ml</i> <i>Día 72</i> <i>Posterior al</i> <i>tratamiento</i> <i>Con MGA</i>	<i>Progesterona ng/ml</i> <i>postovulación</i>
<b>Grupo A</b>	0.3 ± 0.5	1.6 ± 1.1	8.4 ± 8.1
<b>Grupo B</b>	0.2 ± 0.9	1.4 ± 1.4	7.6 ± 10.2
<b>Grupo C</b>	0.3 ± 0.7	0.8 ± 1.7	6