



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Escuela Nacional de Estudios Profesionales
"IZTACALA"

**ASOCIACION ENTRE NIVELES PLASMATICOS
MATERNOS DE CORTISOL Y PROGESTERONA,
ABORTO EN CABRAS Y CAMBIOS EN LA
TEMPERATURA AMBIENTAL**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIATURA EN BIOLOGIA

P R E S E N T A :

GABRIELA LOPEZ

Directores de Tesis:

Carlos M Romero Ramírez (UAM - Iztapalapa)

Maricela Luna Muñoz (IIBM UNAM)

Tlanepantla, México

Junio de 1991



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.

DEDICO ESTE TRABAJO CON MUCHO CARIÑO A:

Amalia, mi madre, por todo su amor, apoyo y confianza.

Francisco por todo el apoyo que nos ha brindado y el cariño hacia mi madre.

Mis hermanos: Jose Luis, Miguel Angel, Xochitl y Panchito por su cariño y comprensión.

A mis tios y primos, especialmente a mis tios Carlos y Tomás y a mi prima Rosita.

De manera muy especial a Arturo y nuestro hijo
por nuestro amor, por todo lo que hemos vivido
juntos y por el apoyo y estímulo que son para mi.

AGRADECIMIENTOS

Al M. V. Z. Carlos M. Romero Ramírez y la M. en C. Maricela Luna Muñóz por su valiosa asesoría, ayuda y amistad durante la realización de este trabajo.

Al M. V. Z. Carlos Peraza por su incondicional ayuda, al proporcionar los animales de su rancho para los muestreos.

A la M. V. Z. A. Rita Del Castillo por su colaboración y amistad durante este trabajo.

A los Doctores Carlos Valverde, Carmen Acéves y Carlos Aramburo por su asesoría y amistad.

A las Q. Luz Navarro y Adela por su amistad.

De manera especial a mis amigas y compañeras: Cuca, Brenda, Elizabeth, Angeles, Mariluz y Paz, por su apoyo y amistad.

Este trabajo fue realizado en el departamento de fisiología, del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM y el departamento de Biología de la Reproducción de la UAM-Iztapalapa, con la asesoría del M.V.Z. Carlos M. Romero R. y la M. en C. Maricela Luna M.; y apoyado parcialmente por el donativo de CoNaCyT P219 CCOL 880224.

INDICE

	Página
I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCION	2
ANTECEDENTES	4
A. Control Endócrino del Parto en la Cabra	4
B. El Cortisol, Síntesis y Acciones Generales	13
1. Estructura, Síntesis y Control de la Secreción	13
2. Efectos Metabólicos del Cortisol	20
3. El Cortisol en el Síndrome General de Adaptación ...	24
C. La Termorregulación y su Control Neuroendócrino	26
1. Mecanismos de Lucha Contra el Frío	26
2. Acción Calorigénica de las hormonas que participan en el SGA al frío	27
PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS Y OBJETIVOS	30
III. MATERIAL Y METODOS	32
a). Animales	32
b). Obtención de Muestras	32
c). Variables ambientales	33
d). Determinaciones Hormonales	33
e). Analisis Estadístico de los Resultados	35
IV. RESULTADOS	37
A. Perfiles de los niveles plasmáticos de cortisol y progesterona en el último tercio de la gestación.....	37
B. Relación entre la elevación del cortisol materno, variaciones en la temperatura ambiental y la presencia de abortos	40
V. DISCUSION	45
VI. CONCLUSIONES	51
VII. BIBLIOGRAFIA	52

I. RESUMEN

El aborto en las cabras es muy frecuente, y aunque generalmente se le ha atribuido una etiología infecciosa, no siempre se ha demostrado. Por otra parte, se conoce que los eventos endócrinos que conducen al parto en esta especie, son iniciados por el feto, y que el cortisol (Ct) fetal es el principal responsable de modificar la esteroidosíntesis placentaria invirtiendo la relación estrógenos/progesterona (P_4) que lo anteceden. Así mismo el Ct ejerce acciones lipolíticas y gluconeogénicas en el metabolismo intermediario; y la secreción de esta hormona es estimulada en condiciones de demanda energética, vgr. frío y ayuno. En este trabajo se propone una relación entre un tipo de aborto en cabra y el incremento de Ct materno inducido por la exposición a factores estresantes. Se estudiaron tres lotes ($n = 9, 8, \text{ y } 4$) de cabras mestizas de primera gestación y seronegatividad a Brucella abortus, Brucella mellitensis y Leptospira pomona. Las muestras sanguíneas se colectaron semanalmente, por venopunción yugular durante el último tercio de la gestación (90 - 150 días) y se registró diariamente la temperatura mínima y máxima. Con base en el registro de partos y abortos se formaron 2 grupos: los que parieron (GP) $n = 14$, y los que abortaron (GA) $n = 7$. El Ct se determinó por un ensayo de unión a proteínas y la P_4 se cuantificó mediante un radioinmunoensayo. La media de los valores de Ct para GP (12.7 ± 8.14) y GA (17.3 ± 10.0) no fueron significativamente diferentes en el periodo de 90 a 143 días de gestación y 90 hasta 7 días antes del aborto, respectivamente. Sin embargo en el GA se observó un incremento de Ct (46.1 ng/ml) en el intervalo que comprende los siete días antes del aborto (-7 a 0), en contraste con el valor para GP en el mismo intervalo que fue de 11.4 ng/ml. Este incremento preaborto del Ct fue asociado con cambios bruscos de temperatura (diferencias entre la temperatura máxima y mínima diaria de hasta 24 C). Por otra parte los niveles de P_4 mostraron una correlación negativa (GP = -0.98 y GA = -0.99) con los de Ct a partir del intervalo 21 a 0 días antes del parto o el aborto. Es probable que el mecanismo de disparo de este efecto tenga un umbral alto para Ct, alcanzable solo con las altas concentraciones de la arteria umbilical; y por lo tanto inafectable con las concentraciones fisiológicas del lado materno. Sin embargo, en condiciones que eleven el Ct tales como el frío, las concentraciones maternas pueden alcanzar el umbral y estimular la modificación de los sistemas enzimáticos placentarios induciendo el aborto.

II. INTRODUCCION

La producción caprina en México, es en la actualidad, una actividad rural de gran importancia económica; ya que de ella se obtiene leche, carne, pelo y piel además de la industrialización de estos productos. Por tal motivo la cabra es una especie que contribuye a resolver los problemas de alimentación así como a mejorar la vida de los campesinos; siendo que en nuestro país la caprinocultura es una actividad de tipo familiar en donde las explotaciones caprinas son en general pequeñas granjas familiares, la mayoría de estas granjas se encuentran en sistemas extensivos de explotación, en donde la relación animal medio ambiente es muy estrecha. Bajo estas condiciones de crianza las cabras se enfrentan a una serie de adversidades tanto climáticas como sanitarias, las cuales les ocasionan enfermedades que repercuten en la reproducción y explotación eficaz de esta especie.

En nuestro país, uno de los principales problemas que afectan la reproducción y explotación óptima de las cabras es la presencia e incidencia de abortos (Peraza, 1986). Y aunque se han identificado algunas de las diversas etiologías del aborto, aún no ha sido posible establecer y caracterizar, con base en una información sistematizada las principales causas de aborto. Esta situación impide que se desarrollen programas preventivos apropiados, que permitan inclusive erradicar algunas de esas causas.

Por su etiología las principales causas de aborto pueden dividirse en infecciosas, genéticas y endócrinas. Tradicionalmente se acepta que en las cabras las infecciosas son la causa más frecuente e importante y dentro de este grupo se encuentran la brucelosis, la clamidiasis, la toxoplasmosis, la leptospirosis

y la salmonelosis (Dubey y col. 1980; Fredriksson y col. 1985). Sin embargo, desde hace tiempo se ha sospechado que otras causas pueden contribuir en un porcentaje mayor. Así, algunos autores han observado que el peso y la edad de los animales son los factores que más influencia tienen sobre la presencia de abortos en las cabras, de estos la edad de los animales es el factor que más influye sobre su presentación. El peso corporal esta en relación estrecha con la edad e igualmente influye sobre la presencia de abortos (se encontró una diferencia significativa de 6.0 kg entre el peso corporal de las cabras que abortaron y las que tuvieron un parto normal). La raza y el nivel de mestizaje no tuvieron influencia sobre la presencia de abortos (Castro, 1988).

En la fisiopatología del aborto de tipo endócrino e independientemente de su etiología, ocurre una deficiencia en la producción de progesterona (P_4), o bien la destrucción o lesión de su fuente. En ambos casos, la P_4 , que es la principal hormona que mantiene la gestación en los mamíferos, será insuficiente para que la preñez se mantenga y llegue a término (Irving y col. 1972).

Por todo lo anterior y como parte de un proyecto prospectivo e interdisciplinario enfocado a conocer algunas de las principales causas de aborto en cabras, se diseñó el presente trabajo. Se trata de un estudio observacional de campo cuyo diseño longitudinal pretende conocer la posible correlación e influencia que pudiera existir entre los cambios en la temperatura ambiente, el metabolismo endócrino y la frecuencia de abortos en un grupo de cabras gestantes bajo condiciones naturales.

ANTECEDENTES

A. Control Endócrino del Parto en la Cabra

El parto en la cabra es precedido por la regresión del cuerpo lúteo, principal fuente de P_4 durante la preñez en ésta especie; la luteólisis disminuye bruscamente los niveles plasmáticos de P_4 a la vez que se incrementan las concentraciones sanguíneas de estrógenos (E_2). Esto se ha confirmado con base en estudios que muestran que la ovariectomía en la cabra induce el aborto y que este puede ser retardado por la administración de dosis elevadas de P_4 (Meites, 1951; Linzel and Heap, 1968).

Entre los factores endócrinos involucrados en la iniciación del parto en esta especie, el cortisol (Ct) juega un papel fundamental (Currie and Thorburn, 1977). Es importante aclarar que tanto para la cabra como para la oveja, estos mecanismos de parto son semejantes, independientemente de que en la primera la progesterona durante la gestación es de origen lúteo, mientras en la oveja es de origen placentario. Además la información sobre el mecanismo del control endócrino del parto es abundante en la oveja y es escaso en la cabra. Sin embargo, en ambas especies el Ct fetal dispara los mecanismos endócrinos que llevan a la inversión final de las concentraciones de estrógenos y progesterona responsable del parto. Por esta razón a continuación se presenta una sinopsis del desarrollo del conocimiento sobre este fenómeno, que tiene su origen en una serie de observaciones clínicas y una gran cantidad de experimentos en la oveja, algunos de ellos corroborados en la cabra.

Observaciones Clínicas y Primeros Estudios.

En la década de los 50 el grupo encabezado por Kennedy (1957), describió un síndrome de gestación prolongada, en una línea consanguínea de vacas Guernsey, asociada con malformaciones craneales y específicamente con aplasia hipofisiaria fetal. Los fetos con dicha malformación son incapaces de iniciar el parto, presentando un período de gestación de 292 a 526 días, con una media de 401 días, a diferencia de los 282 días del período normal de gestación en esta especie. Las malformaciones fueron atribuidas a homocigosis de un gen autosómico recesivo. Las vacas no mostraban todos los signos de parto y requerían de ayuda. A pesar de que el cervix estaba completamente dilatado, nunca exhibieron signos externos de trabajo de parto; no hubo relajación de la vulva ni de los ligamentos pélvicos. Los fetos eran ayudados a salir con forceps y la glándula mamaria no mostraba ninguna actividad antes del parto. Los fetos presentaban además tiroides inactivas y poco desarrolladas y una persistencia de la morfología fetal de adrenales sin diferenciación zonal.

Aunque los autores encontraron una estrecha relación entre las aplasias hipofisiarias y sus manifestaciones en el feto; consideraron difícil determinar el papel que la deficiencia de cada hormona pudiera jugar en la gestación anormal y en los otros cambios hallados en los fetos.

Posteriormente Binns y colaboradores (1960), observaron la misma asociación en corderos con una malformación tipo cíclope, caracterizada por distorsión o ausencia de algunos huesos de la cara, deformidad tipo cíclope de los ojos, fusión de los hemisfe-

rios cerebrales y principalmente ausencia de hipófisis.

Con base en estas observaciones Liggins y su grupo, iniciaron una serie de experimentos en la oveja, encaminados a definir la participación del feto en la iniciación del parto y posteriormente otros investigadores los ampliaron también en la cabra; los hallazgos más relevantes de estos estudios se resumen a continuación:

En fetos de ovejas de 134 días de gestación, la lesión del 70% o más de la hipófisis por electrocoagulación prolonga indefinidamente la preñez (Liggins y col., 1967). En otros experimentos, la hipofisectomía fué seguida de una marcada hipoplasia de la corteza adrenal del feto (Liggins and Kennedy, 1968).

Por otra parte, la infusión continua (intravascular o intraperitoneal) de 0.1 mg / día de corticotropina (ACTH), a fetos mayores de 88 días de gestación, adelantó el nacimiento entre los 4 a 7 días posteriores a la infusión. Las adrenales fetales pesaban cuando menos lo mismo que las de los corderos normales nacidos a término. También se encontró que la administración de Ct a fetos, en dosis de 50 mg diarios durante 30 y 36 horas fue seguida de parto prematuro a los 5 días de la administración. Así mismo, la administración de un análogo sintético del Ct (dexametasona 1.0 mg/24 horas) al feto adrenalectomizado produjo cambios cualitativos semejantes a los que produce el parto espontáneo; observandose tanto una disminución de los niveles maternos de P_4 como un aumento de los niveles de E_2 (Liggins, 1968).

La adrenalectomía en fetos ovinos entre los 110 y 120 días

prolongó la gestación, la cual fue interrumpida por cesárea a los 160 y 180 días (Drost and Holm, 1968).

Los experimentos anteriores pusieron de manifiesto la importancia funcional del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal del feto en los mecanismos endócrinos que participan en la iniciación del trabajo de parto. Sobre esta base se propuso el esquema de control endócrino del parto que se esquematiza en la Figura 1 (Liggins y col., 1973).

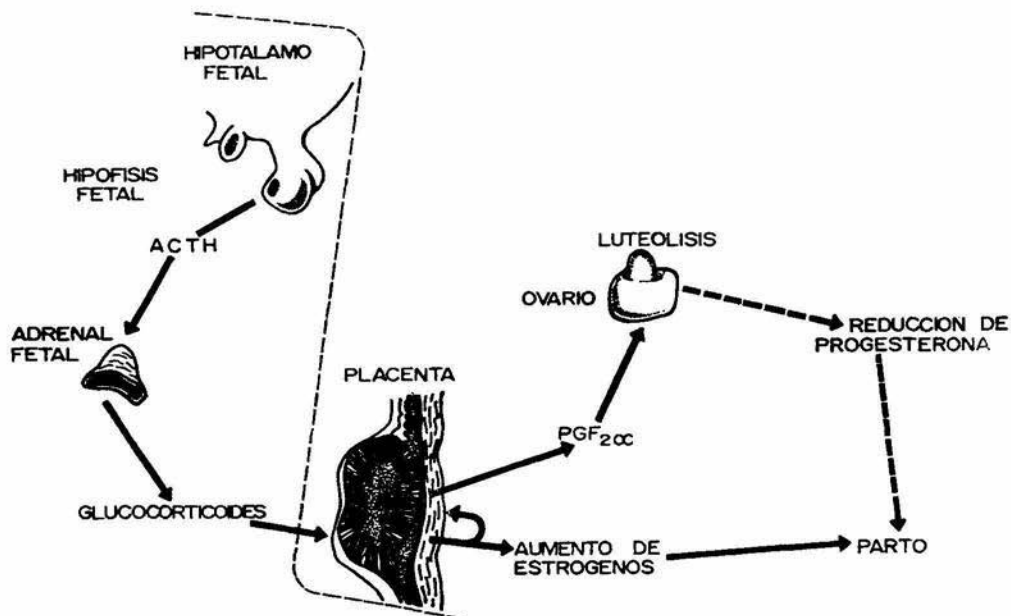


Figura 1. Diagrama propuesto por Liggins para representar el control endócrino del parto en la oveja. El incremento de Ct fetal actúa modificando la síntesis de esteroides en la placenta; desvía la síntesis de P_4 hacia E_2 por consiguiente se incrementa la concentración de 17- β estradiol en la circulación materna, induciendo la producción uterina de $PGF_{2\alpha}$ que causa luteólisis y la disminución de los niveles periféricos de P_4 , ocasionando el parto.

En la cabra, al igual que en la oveja, se han determinado las concentraciones de glucocorticoides fetales, y los niveles maternos de $\text{PGF}_{2\alpha}$ en la circulación útero-ovárica, así como los niveles periféricos de P_4 y 17β -estradiol (Currie, 1975). Estos estudios han mostrado que los glucocorticoides fetales se incrementan en los últimos 11 a 13 días de gestación y particularmente en los últimos 3 días. Los mayores niveles ocurren durante la etapa del trabajo de parto (160 a 300 ng/ml) (Currie and Thorburn, 1977). En el compartimento materno, aproximadamente 24 horas antes del parto, la liberación de $\text{PGF}_{2\alpha}$ se incrementa en la vena uterina asociándose esta elevación con la regresión lútea y la concomitante disminución de la P_4 a valores menores de 1.0 ng/ml. Simultáneamente el 17β -estradiol alcanza concentraciones promedio de 58.7 ± 4.3 ng/ml durante las 12 horas próximas al parto (Currie y col., 1976 y Currie and Thorburn, 1977).

Análisis de los Mecanismos Involucrados.

Los cambios biosintéticos que determinan la inversión de los niveles de P_4 y E_2 han sido dilucidados en gran medida en la oveja (Figura 2), y en algunos casos también en la cabra (Thorburn y col., 1972 y Flint, 1978). La elevación del Ct materno proveniente de la circulación fetal, induce la síntesis y el incremento de la actividad de la 17α -hidroxilasa (17α -OHasa) del citocromo P450 en la placenta. La activación de esta enzima placentaria da como resultado un aumento en la conversión de la P_4 a 17α -hidroxiprogesterona que es un metabolito más polar y prácticamente sin actividad progestacional. Además, este metabo-

lito puede ser transformado a andrógenos por acción de la 17-20 liasa presente en la placenta y posteriormente aromatizado a E₂ (Flint, 1979 y France, 1988).

En los intentos por describir una secuencia más precisa sobre el metabolismo de los esteroides en la placenta de la cabra, se han realizado una serie de experimentos, cuyos resultados se presentan a continuación:

En la etapa final de la gestación la placenta de la cabra difiere de la de oveja, en que ésta metaboliza rápidamente la P₄ a 5 β-pregnandirol in vitro. Sin embargo, como en la oveja, cuando la placenta es expuesta a Ct endógeno o exógeno, el metabolismo de P₄ se dirige hacia 17 α-hidroxiprogesterona (Flint y col., 1978).

En la cabra no existen evidencias in vivo de que la elevación de E₂ al término de la gestación se deba a la diferencia de concentración arterio-venosa en el útero para estrona o 17 β-estradiol (Thorburn y col., 1972), y no hay evidencias de un incremento en la tasa de producción de estrona (Chalis and Linzel, 1971).

La magnitud de la elevación en las concentraciones circulantes de androstendiona y E₂ al término de la gestación es mucho menor en la cabra comparada con la oveja. Sin embargo, la placenta de la cabra convierte androstendiona en epitestosterona, in vitro, y una explicación para el pequeño incremento en androstendiona también puede ser que ésta sea reducida a epitestosterona antes de la secreción. Se ha demostrado la presencia de aromatasa

activa en la placenta de cabra, y el progresivo incremento en la concentración de estrógenos maternos posiblemente resulta de la aromatización de precursores C_{19} tal vez derivados de la glándula adrenal fetal (Flint y col., 1979).

En cabras preñadas la administración intravenosa (yugular) de 17 β -estradiol (4.65 - 8.4 mg) induce, un incremento de $PGF_{2\alpha}$ en la arteria útero-ovárica (posiblemente debido a la acción estrogénica sobre la síntesis y activación de la prostaglandin-sintetasa a nivel endometrial). Se ha propuesto que las prostaglandinas sintetizadas sean las responsables de la regresión lútea y de la concomitante caída de P_4 y el parto prematuro (Currie and Thorburn, 1977 y Bretzlaff y col., 1983).

A pesar de la aparente discrepancia en algunos resultados sobre el metabolismo de los esteroides en la placenta de la cabra, si se consideran únicamente los pasos más relevantes, se puede proponer, como lo han hecho Flint y colaboradores (1978), que la secuencia de eventos involucrados en el parto en las cabras se inicia con una elevación del Ct en la circulación fetal. Este incremento del Ct fetal activa en la placenta los mecanismos que inducen un incremento en la concentración de 17 β -estradiol en la circulación materna, activando la producción uterina de $PGF_{2\alpha}$, que causa luteólisis; y consecuentemente disminuye la concentración periférica de P_4 . (Figura 2).

MODIFICACIONES PREPARTO DE LA ESTEROIDOSINTESIS EN LA PLACENTA OVINA

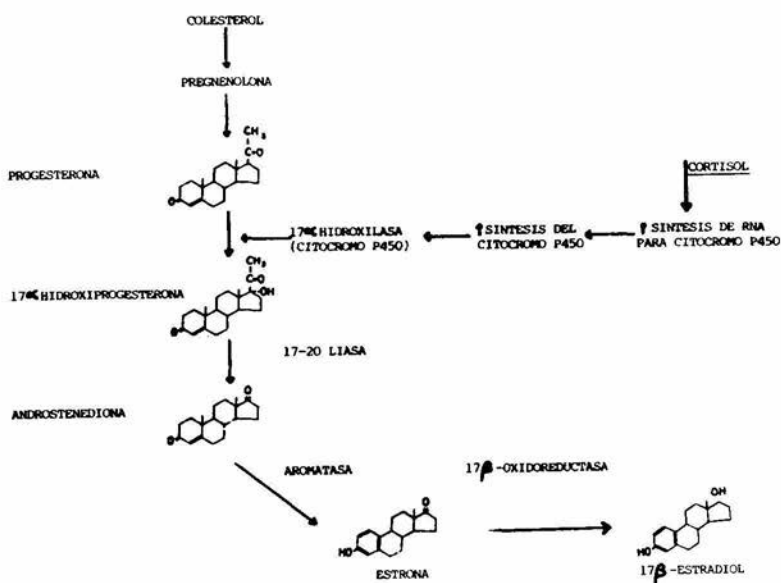


Figura 2. Modificaciones preparato de la esteroidosíntesis en la placenta ovina inducidas por el cortisol fetal. El Ct fetal estimula la síntesis de la enzima 17- α -hidroxilasa la cual desvía la síntesis de P_4 hacia 17- α -hidroxiprogesterona, que en presencia de las enzimas 17,20 liasa y aromatasa es convertida a androstenediona, después a estrona y finalmente a 17- β -estradiol.

Desde los años 70, se ha propuesto que los mecanismos que llevan a la inversión de las concentraciones de E_2 y P_4 pueden ser activados por el Ct aunque no provengan de la circulación fetal, los trabajos que apoyan este hecho se resumen a continuación:

-Fylling (1971) demostró que la administración de dexametasona en dosis de 6.0 a 10.0 mg diarios durante 4 días, provoca disminución en las concentraciones periféricas de P_4 y parto prematuro en la oveja.

- En el mismo año Van Rensburg (1971), sugirió que la causa de aborto en la cabra de Angora aparentaba estar intimamente relacionada con un elevado metabolismo prioritario para el crecimiento del pelo, artificialmente inducido por una intensiva selección consanguínea; que indirectamente inducía a seleccionar animales con hipofunción adrenal. Un bajo nivel de la función adrenal, unido con algunos cambios cualitativos en la biosíntesis de esteroides adrenales parecía ser el mecanismo responsable del aborto. La adaptación fisiológica incluye hiperplasia adrenal con el fin de apoyar la transferencia de nutrientes maternos al feto. El aborto entonces es una consecuencia de la falla de estos mecanismos.

Algunos autores propusieron dos tipos de abortos en las cabras, los primeros de fetos "frescos" con aspecto normal y los segundos de fetos edematosos que eran expulsados después de un tiempo variable de haber muerto.

- Aborto inducido. Wentzel y colaboradores (1975b) demostraron que el primer tipo de aborto producido después de condiciones estresantes, tales como las determinadas por dietas con un

contenido energético inferior al del mantenimiento, estaba asociado con un notable aumento en el nivel de estrógenos en el plasma materno poco después de reducir el plano energético de nutrición.

Posteriormente mostraron que la causa desencadenante primaria era un descenso de la concentración de glucosa en la sangre materna (Wentzel y col. 1976). Esta observación puso de manifiesto que una nutrición pobre en energía y probablemente otros factores de estrés influyen en la esteroidogénesis placentaria y que los elevados niveles de esteroides maternos están íntimamente relacionados con el fenómeno del aborto.

En el segundo tipo de aborto, en el que el feto había muerto y la madre presentaba edemas en el útero, Wentzel y colaboradores (1975a) encontraron al igual que Van Rensburg, valores de Ct anormalmente altos en las cabras abortadoras. La administración de cantidades excesivas de cortisona a cabras gestantes provocó aborto en el 78 % de las cabras tratadas (Wentzel and Roelofse, 1975); los fetos abortados mostraban sin excepción distintos grados de edema similares a los descubiertos en condiciones prácticas.

B. El Cortisol, Síntesis y Acciones Generales

1. Estructura, Síntesis y Control de la Secreción

El Ct es el principal glucocorticoide secretado por la zona fascicular de la corteza adrenal en la mayoría de los mamíferos. Esta molécula es una hormona del grupo de los esteroides e interviene en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, así como en la reacción inflamatoria y la respuesta inmune.

a) Estructura y Síntesis. Los esteroides son sintetizados a partir de la acetil coenzima-A y tienen como intermediario común el colesterol. Como se muestra en la Figura 3, la biosíntesis de los esteroides es un proceso compartimentalizado que implica una serie de modificaciones de la molécula de colesterol, estas modificaciones se inician con el rompimiento de la cadena lateral del colesterol para formar pregnenolona. Esta reacción es el paso limitante para la síntesis de Ct, tiene lugar en la mitocondria, y está catalizada por la 20 α -hidroxilasa, enzima cuya síntesis y activación son inducidos por la adrenocorticotropina hipofisiaria (ACTH). La conversión a pregnenolona se completa en la mitocondria, el grupo 3 β -hidroxilo de la pregnenolona es oxidado a una cetona por la 3 β -ol-deshidrogenasa, localizada en el retículo endoplásmico liso (Figura 3). Esta última reacción requiere como aceptor de hidrógeno al nicotinamida adenindinucleótido (NAD). El desplazamiento del doble enlace es catalizado por la δ -5-3-cetosteroide, isomerasa, formando P₄. Las restantes reacciones en la síntesis del Ct son todas hidroxilaciones y requieren como cofactores oxígeno molecular, NAD-fosfato reducido (NADPH), flavoproteínas, una hemoferroproteína y el sistema del citocromo P450 (Este último se ha denominado así por que tiene un pico agudo de absorción a 450 nm luego de la exposición al cobalto). Dado que la zona glomerular de la corteza adrenal carece de 17 α -OHasa, la P₄ es convertida a 17 α -hidroxiprogesterona solamente en la zona fascicular y reticular, donde posteriormente es convertida a 11-desoxicortisol, el precursor final del Ct, relativamente inactivo. El desoxicortisol vuelve entonces desde el

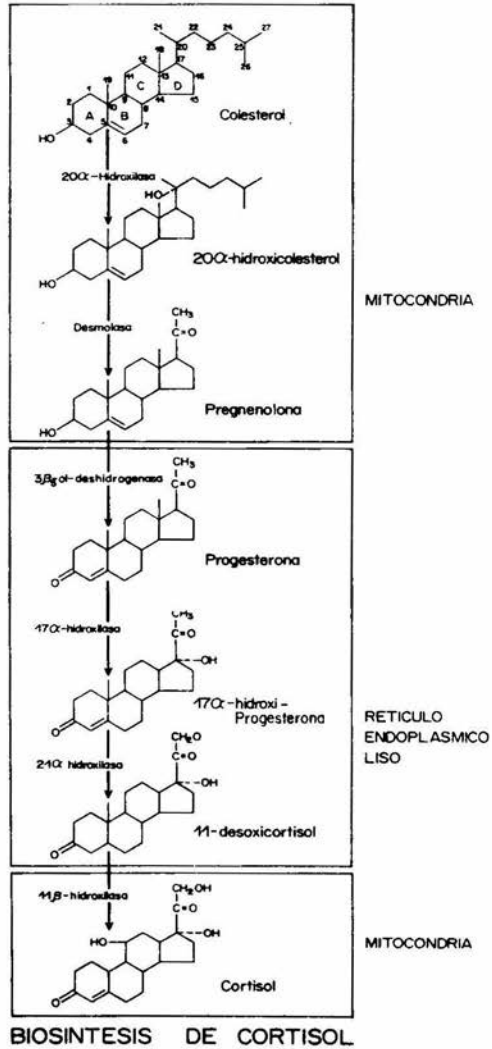


Figura 3.

retículo endoplásmico liso a la mitocondria para la síntesis de Ct a través de la 11 β -hidroxilación (Brobeck, 1983).

b) Control de la Secreción y transporte. La síntesis y secreción de glucocorticoides es controlada por el eje hipotálamo hipófisis adrenal (HHA). El hipotálamo secreta un factor liberador de la hormona adrenocorticotrópica (CRF) que regula la liberación de ésta hormona hipofisiaria. La ACTH estimula la zona fascicular de la corteza adrenal aumentando la liberación de glucocorticoides. Esta hormona ejerce su acción a través de receptores específicos en la membrana acoplados al sistema enzimático adenilil ciclasa que cataliza la conversión de adenosín trifosfato (ATP) a adenosín monofosfato cíclico (AMPC). La formación de éste nucleótido cíclico es proporcional a la cantidad de ACTH unida a la membrana. El AMPC incrementa la actividad de algunas enzimas, entre las cuales se encuentra la 20 α -hidroxilasa responsable de la conversión de colesterol a 20 α -hidroxicolesterol en la mitocondria, ya sea aumentando el transporte de colesterol desde los liposomas de las mitocondrias, o por estímulo directo de la reacción de hidroxilación (Figura 4).

La regulación funcional del eje HHA es un proceso particularmente complejo y multifactorial en el cual participan los siguientes mecanismos o variables fundamentales:

- 1) El aumento en los niveles de Ct circulante inhibe por retroalimentación negativa la secreción de ACTH. De igual forma, concentraciones bajas de Ct llevan a un aumento en la liberación de ACTH hipofisiaria. El aumento prolongado de los niveles plasmáticos de Ct inhiben tanto la secreción como la síntesis de

ACTH. Esta última inhibición se ejerce principalmente a nivel hipotalámico bloqueando la liberación del CRF al sistema porta hipofisiario (Figura 4).

2) Las concentraciones plasmáticas de Ct muestran un ciclo circadiano, con valores elevados en las primeras horas de la mañana y niveles bajos por la noche en animales de hábitos diurnos. Existe un "punto de ajuste" que determina la concentración de Ct en plasma "suficiente", desde el punto de vista fisiológico para satisfacer las necesidades del organismo, e inhibir la secreción de ACTH; el umbral de este punto de ajuste es constantemente cambiante durante el curso del día, y se requieren niveles altos de Ct en las primeras horas de la mañana y niveles bajos por la tarde o al llegar la noche.

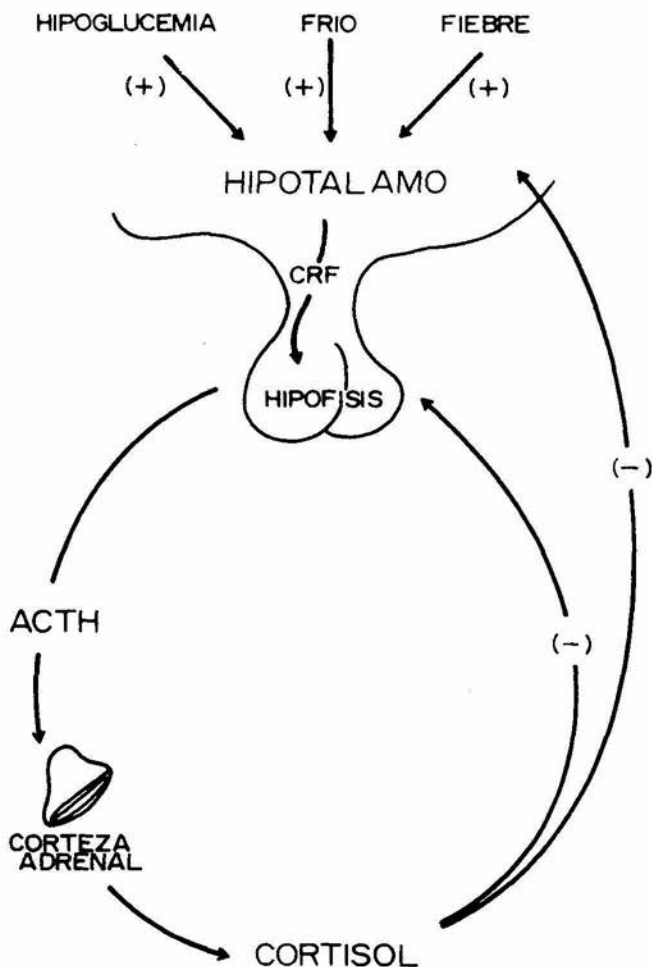


Figura 4. Control de la secreción y síntesis de glucocorticoides. La síntesis y secreción de los glucocorticoides es controlada por el eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal. El factor hipotalámico liberador de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), (CRF) regula la liberación de ésta hormona hipofisiaria. La ACTH estimula la corteza adrenal aumentando la liberación de glucocorticoides. El aumento de cortisol (Ct) (principal glucocorticoide) inhibe por retroalimentación negativa la secreción de ACTH y concentraciones bajas de Ct llevan a un aumento en la liberación de ACTH hipofisiaria.

3) Los niveles plasmáticos de ACTH aumentan durante la fiebre, la intervención quirúrgica, el frío, la hipoglucemia u otros factores estresantes provocando un aumento en la secreción de Ct. Parte de la influencia de los agentes estresantes podría ser mediada por la liberación de CRF hipotalámico, aunque es interesante observar que la ausencia de secreciones del tallo hipofisiario rara vez suprimen permanentemente la liberación de ACTH inducida durante el estrés (Brobeck, 1983).

Una vez secretados, los glucocorticoides pasan al torrente sanguíneo en donde se encuentran en su forma libre o bien unidos a proteínas transportadoras con diferente grado de afinidad. En el caso del Ct, la mayor fracción (70%) se encuentra unida a transcortina (CBG), que es una globulina con gran afinidad al esteroide pero baja capacidad de unión, y solo el 20% se une a albúmina, con menor afinidad pero con una mayor capacidad de unión que la CBG (Coolens, 1987). La producción diaria de Ct en humanos es de 20.0 a 30.0 mg y tiene un tiempo medio circulante de 60 a 90 minutos (Brobeck, 1983).

C) Mecanismo de Acción Celular. El modelo de acción propuesto para los glucocorticoides, como para otras hormonas esteroides se esquematiza en la Figura 5. Se propone que: 1) la hormona entra hasta el núcleo de la célula y se acopla con una proteína receptora; 2) el complejo hormona-receptor interacciona con regiones selectivas de la cromatina para inducir un incremento en la transcripción del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) a través de un incremento de la ARN polimerasa II. La síntesis de proteínas se incrementa 30 minutos después de la estimulación del

esteroide y hay evidencias que sugieren que la síntesis de proteínas específicas puede activarse selectivamente (Brobeck, 1983; Fawell, S. E. 1990). Esta hipótesis del modelo del receptor citoplasmático y su translocación al núcleo ha sido cuestionada por varios autores, los cuales han propuesto que los receptores a esteroides residen principalmente en el núcleo (Clark y Markaverich, 1988).

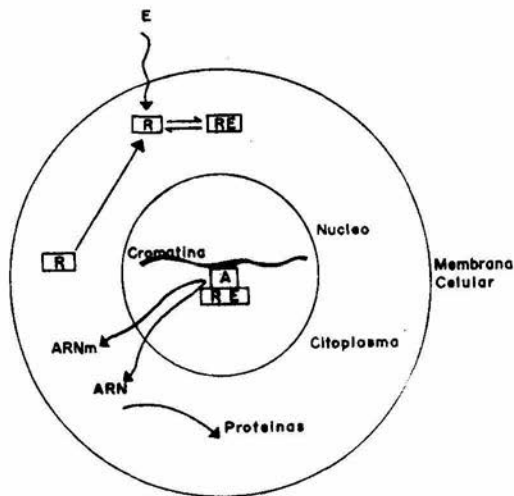


Figura 5. Mecanismo de acción de los esteroides. La hormona (E) entra al núcleo de la célula y se acopla con una proteína específica (R); el complejo esteroide-receptor (E-R) interacciona con regiones específicas de la cromatina (A) para inducir un incremento en la transcripción de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) a través de un incremento en la ARN polimerasa, incrementándose la síntesis de proteínas.

2. Efectos Metabólicos del Cortisol.

Los efectos de los glucocorticoides sobre el metabolismo hepático, pueden clasificarse en efectos directos y efectos permisivos. Los efectos directos fueron estudiados principalmente con respecto a la inducción de las enzimas transaminasas (Rosen, 1959), y posteriormente sobre la lipólisis hepática (Divakaran and Friedman, 1976); mientras que los efectos permisivos se relacionaron principalmente con la gluconeogénesis (Exton, 1970).

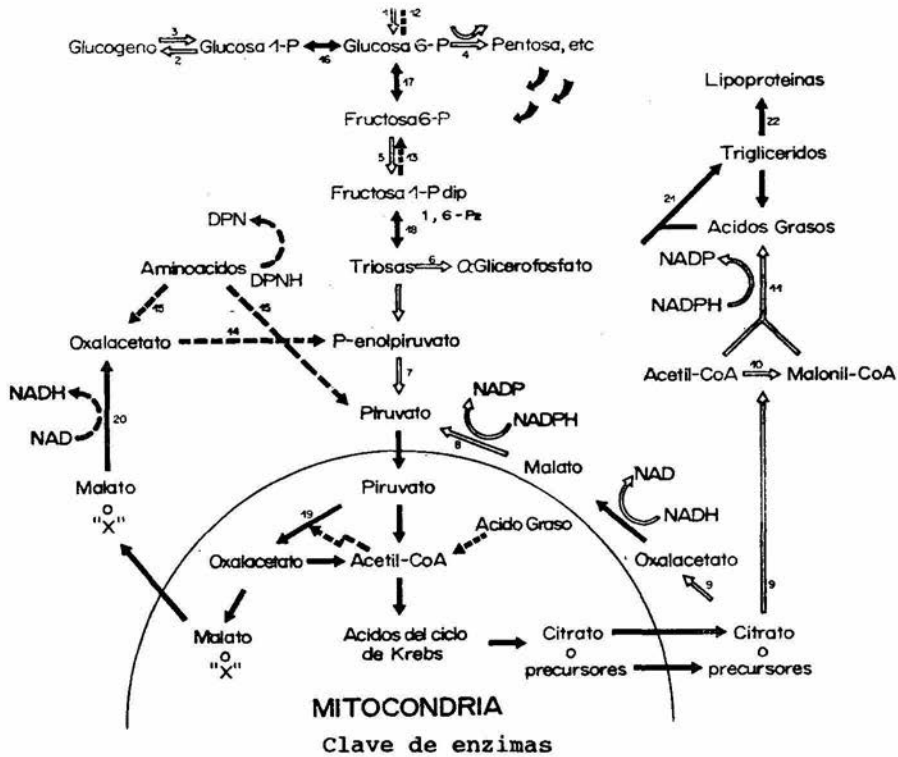
a) Metabolismo de los carbohidratos. La acción del Ct es necesaria para mantener la producción hepática normal de glucosa a través de la vía gluconeogénica. El Ct estimula la síntesis de glucógeno aumentando la conversión de piruvato a glucógeno e inhibe la liberación de glucosa del hepatocito. Además el Ct antagoniza la acción de la insulina en el músculo esquelético favoreciendo la utilización de fuentes de energía diferentes a los carbohidratos. La diferente disponibilidad de sustratos, induce una variación en las concentraciones de enzimas, y con ello la tendencia a fijar ciertas vías metabólicas en respuesta a las demandas existentes. En la Figura 6, se resumen los efectos gluconeogénicos de los glucocorticoides y los cambios adaptativos en situaciones de privación o exceso de glucosa.

El efecto neto de la acción glucocorticoide sobre el metabolismo de los carbohidratos es aumento de su síntesis y almacenamiento, y reducción de su utilización, con la consiguiente tendencia a la hiperglucemia (Ashmore, 1961; Weber y col., 1963 y 1965; Haynes, 1962; Exton, 1976).

b) Metabolismo de Lípidos. En el tejido adiposo, la síntesis de los ácidos grasos parece estar regulada fundamentalmente por

el índice de utilización de la glucosa. Los glucocorticoides inhiben el transporte de glucosa en las células adiposas y reducen la disponibilidad de α -glicerol fosfato para la esterificación de los ácidos grasos. Se ha observado también que la dexametasona potencia los efectos lipolíticos de la adrenalina y que éstos pueden ser mediados por la síntesis de nuevas especies de ARN y de proteínas, además en presencia de glucocorticoides, la hormona de crecimiento incrementa la producción de glicerol en respuesta a epinefrina (Goodman, 1970). Los esteroides aumentan también la liberación de ácidos grasos incrementando la sensibilidad a los agentes de la vía lipolítica. Se ha reportado que la dexametasona ejerce un efecto directo provocando un incremento en el nivel de ácidos grasos libres y glicerol en hígados perfundidos de rata (Divakaran, 1976).

c) Metabolismo proteico. Los glucocorticoides movilizan aminoácidos de las proteínas del músculo esquelético y ejercen profunda influencia sobre el metabolismo hepático. Estimulan la captación hepática de aminoácidos plasmáticos e inducen la síntesis de varias enzimas hepáticas, entre ellas las gluconeogénicas como las transaminasas que aumentan la conversión de aminoácidos en carbohidratos (Rosen, 1959; Weber, 1965). En ratas adrenalectomizadas disminuye la excreción de nitrógeno no proteico, la concentración de glucosa en sangre y la reserva de glucógeno en el hígado. Estas alteraciones metabólicas indican que ha disminuido el catabolismo proteico y la gluconeogénesis, y se corrigen con la administración de glucocorticoides.



1. Glucocinasa
2. Sintetasa de glucógeno de UDPG
3. Fosforilasa
4. Deshidrogenasa de glucosa 6-P
5. Fosfofructocinasa
6. Deshidrogenasa de α -glicerolfosfato
7. Cinasa de piruvato
8. Enzima málica de TPN
9. Enzima de desdoblamiento de citrato
10. Carboxilasa de acetil- Co A
11. Sintetasa de palmitato
12. Deshidrogenasa de α -glicerolfosfato
13. 1,6- difosfatasa de fructuosa
14. Carboxinasa de fosfoenol piruvato
15. Transaminasa
16. Fosfoglucomutasa
17. Fosfoglucoisomerasa
18. Aldolasa
19. Carboxilasa de piruvato
20. Deshidrogenasa málica
21. Enzimas de síntesis de triglicéridos
22. Enzimas de síntesis de lipoproteínas

Figura 6. Acción de los Glucocorticoides en el Metabolismo de Carbohidratos. Las flechas negras representan enzimas que no son limitantes de velocidad, y por lo tanto no muestran cambios

adaptativos en las situaciones energéticas antes mencionadas, o todavía no han sido estudiadas adecuadamente desde ese punto de vista (21, 22). Las flechas blancas representan enzimas cuya actividad aumenta cuando los tejidos disponen de mucha glucosa, entre ellos se encuentra la glucocinasa (1) que es la principal enzima de entrada de glucosa; las enzimas que intervienen en el metabolismo de glucógeno (2, 3), la fosfofructocinasa (5, 6, 7); las enzimas de la lipogénesis (10, 11) y la que actúa como un sistema de inyección de combustible, que manda continuamente acetil coenzima-A al complejo lipogénico (9); los sistemas que generan NADH para la síntesis de grasa (4, 8). La enzima del ácido málico (8) junto con la deshidrogenasa soluble de ácido málico (20), además de producir NADH, forma parte de un equipo de transhidrogenación que suministra NADH que se utiliza en la reducción del NADP.

Durante el ayuno, la falta de insulina o el tratamiento con cortisona; las enzimas representadas por las flechas blancas disminuyen y las de las flechas discontinuas aumentan. La carboxinasa del fosfoenol piruvato (PEPCK) (14) es un paso importante de limitación de velocidad en la gluconeogénesis y aumenta considerablemente siempre que este fenómeno predomina sobre la lipogénesis; el efecto del aumento de la PEPCK es suministrar sustratos a la vía de la gluconeogénesis por encima de la vía unidireccional cinasa de piruvato (7). Cuando predomina la gluconeogénesis, la 1,6-fosfatasa de fructuosa (13) se vuelve más importante que la fosfofructocinasa (5), en tanto que la 6-fosfatasa de glucosa (12) predomina sobre la glucocinasa (1). Este "estado" del complejo enzimático garantiza que la glucosa producida a partir de precursores que no son azúcares salga del hígado y sea utilizada en otra parte del organismo. El tratamiento con cortisona durante el ayuno puede significar un gran aumento del glucógeno hepático, probablemente porque las grandes dosis de esta hormona causan una producción de glucosa nueva superior a la capacidad de la 6-fosfatasa de glucosa para expulsar el azúcar (Modificado de Tepperman, 1975).

3. El Cortisol en el Síndrome General de Adaptación.

Los organismos vivos se caracterizan por mantener una constancia en la composición de su "medio interno" (Bernard, 1942). Esta capacidad funcional denominada "Homeostasis", requiere un gasto constante de energía y es definida como "... el conjunto de mecanismos fisiológicos con los cuales el animal mantiene un equilibrio dinámico de su medio interno a pesar de las constantes fluctuaciones del medio que lo rodea" (Cannon, 1929). Este investigador postuló que cuando los organismos identifican o enfrentan condiciones de peligro, o bien cuando son expuestos a un ambiente extremo evocan una respuesta generalizada e inespecífica denominada "reacción de alarma o de emergencia" que involucra la activación del sistema simpático-adrenal. Más tarde en 1951 Selye propuso que los mecanismos homeostáticos durante la reacción de alarma son parte del síndrome general de adaptación (SGA). El cual se define como la suma de todas las reacciones generales e inespecíficas del organismo que acompañan a la exposición prolongada del animal a un estímulo agresor (vgr; frío, ayuno, infecciones, intoxicaciones, etc.) que demanda un gasto de energía y se caracteriza por la activación del sistema hipófisis-adrenal. El SGA comprende tres fases: a) la reacción de alarma, b) el estadio de resistencia y c) el estadio de agotamiento.

a) La Reacción de Alarma. Es la suma de todos los fenómenos no específicos provocados por la exposición brusca a estímulos que afecta grandes extensiones del organismo y a los cuales éste no está adaptado cualitativa o cuantitativamente.

b) El Estadio de Resistencia. Representa la suma de todas las reacciones generales no específicas, provocadas por la exposición prolongada a estímulos a los cuales el organismo ha adquirido adaptación. Esta adaptación solo se logra si la acción del estímulo ha sido prolongada, y ella es específica, es decir solo se desarrolla frente al estímulo que está actuando y disminuye frente a otros estímulos.

c) El Estadio de Agotamiento. Representa la suma de todas las reacciones generales no específicas que se desarrollan finalmente como resultado de la sobreexposición a estímulos frente a los cuales se desarrolló adaptación que ulteriormente no pudo ser sostenida. Esta situación se presenta cuando el estrés se prolonga excesivamente y agota la capacidad de adaptación del organismo llevándolo en ocasiones a la muerte.

El eje hipófisis-adrenal es activado por una gran variedad de estímulos, los cuales pueden ser lesivos y es posible que la mayor cantidad de Ct que se secreta inmediatamente después o aún antes de una posible lesión, pueda ayudar a la redistribución vital de aminoácidos que resultan indispensables para que tengan lugar los fenómenos de reparación (Tepperman, 1975).

Con respecto a la acción del Ct en la respuesta específica, Cutherson (citado por Tepperman 1975) a partir de consideraciones teleológicas, sugirió que la reacción general por la cual las proteínas lábiles son catalizadas a consecuencia de una lesión puede servir para suministrar energía, aminoácidos o ambos al fenómeno de curación, tratándose de una respuesta primitiva independiente del alimento, pues al animal herido le resulta

obligadamente difícil alimentarse.

C. La Termorregulación y su Control Neuroendócrino.

Los mamíferos son homeotermos endotérmicos, es decir son los animales que conservan una temperatura corporal relativamente alta y dentro de márgenes estrechos. Además, el mantenimiento de esa temperatura depende en gran parte de la producción de calor (termogénesis) por el organismo. A la vez, estos animales han desarrollado mecanismos que ayudan a regular la pérdida de calor endógeno.

Tanto la termogénesis, como la regulación de la pérdida de calor, están controladas por los sistemas nervioso y neuroendócrino. Por lo que se refiere a la termogénesis, las respuestas del primero son inmediatas y efectivas pero energéticamente caras para el organismo, tales como el titiriteo en el que la enorme masa del músculo esquelético produce calor utilizando la glucosa únicamente en la vía glicolítica; en tanto que las del sistema neuroendócrino aunque se dan a corto o mediano plazo, son igualmente efectivas y requieren de menor gasto energético para el organismo, ya que aumentan el metabolismo general por la vía de la fosforilación oxidativa (Faramarz and Edelman, 1971 ; Landsberg y col. 1984).

1. Mecanismos de Lucha Contra el Frío.

La exposición al frío representa para los homeotermos un agente estresante que tiende a desviar de su estado de equilibrio térmico al organismo y provoca una serie de respuestas que pueden ser enmarcadas dentro del SGA.

a) La reacción de alarma en este caso, esta mediada por el sistema nervioso simpático y el eje HHA. Las respuestas nerviosas abarcan por una parte, mecanismos encaminados a disminuir la pérdida de calor corporal, como la piloerección, la vasoconstricción periférica y los cambios conductuales, que incluyen modificaciones en la postura, búsqueda de refugios, y conducta gregaria. Y por otro lado, mecanismos termogénicos como el titiriteo, esta forma de contracción muscular es mecánicamente ineficiente pero produce grandes cantidades de calor. Además el titiriteo utiliza solo la vía glucolítica como fuente de energía, lo que lleva a una marcada hipoglucemia. El componente neuroendócrino de la reacción de alarma al frío, incluye la secreción de hormonas que aseguren el soporte energético para la termogénesis; entre estas hormonas destacan la adrenalina y el Ct (Tegowska and Norebski, 1980; Deavers, 1979).

b) En el estadio de resistencia, las hormonas que participan principalmente en esta respuesta son las hormonas tiroideas y los glucocorticoides y se manifiestan varias horas después del estímulo (frío) y consiste fundamentalmente en mantener la producción endógena de calor mediante el incremento en el metabolismo general (Gale, 1973).

2. Acciones Calorigénicas de las Hormonas que participan en el SGA al frío.

a) Catecolaminas. El efecto metabólico de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) en animales intactos radica, principalmente en la movilización de reservas energéticas, efectos calorigénicos y transporte de iones a través de la membrana

celular (Tegowska and Norebski, 1980).

La movilización de reservas energéticas no solo incluye acciones sobre el hígado y el tejido adiposo, dando como resultado la transformación de aminoácidos y glucógeno hepático a glucosa, y de triglicéridos a ácidos grasos libres en el tejido graso blanco. Sino también se han señalado acciones sobre el músculo esquelético, el cardíaco y el tejido adiposo café, dando como resultado la movilización de reservas endógenas de glucógeno y triglicéridos para uso interno.

b) Hormonas Tiroideas. La acción de las hormonas tiroideas (HT) (tiroxina y triiodotironina) es principalmente incrementando la tasa metabólica basal o termogénesis obligatoria, ésta acción es ejercida sobre varios tejidos como músculo esquelético y cardíaco, hígado y riñón; la ausencia de su acción calorigénica en el cerebro es una excepción. Las HT tienen un efecto permisivo sobre la acción calorigénica de las catecolaminas. Esto se muestra cuando animales hipotiroideos son expuestos al frío, no obstante que se observa un incremento en la producción de nora-drenalina, los animales mueren a consecuencia de hipotermia (Faramarz and Edelman, 1971).

c) Glucocorticoides. Estudios in vivo e in vitro han demostrado la participación de los glucocorticoides en varios aspectos de la termogénesis, la disminución de calor y la regulación del metabolismo de carbohidratos y lípidos.

Las acciones lipolíticas, gluconeogénicas y glucogenolíticas resultan de varias interacciones hormonales que requieren de glucocorticoides para optimizar las respuestas. Puede conside-

rarse que acrecentan la capacidad termogénica; cuando ratas hipofisectomizadas fueron expuestas a una temperatura ambiente de 4 C durante 3 horas, éstas mostraron una marcada disminución de la temperatura corporal la cual no fué mejorada al aplicar una terapia con adrenalina; aún cuando, la glucosa del plasma se incrementó despues del tratamiento con adrenalina. Sin embargo, un grupo de animales tratados con cortisona 4 horas antes de la exposición al frio fueron capaces de alcanzar la temperatura normal y mostraron una pronunciada vasoconstricción periférica, piloerección y temblor , a diferencia de las ratas adrenalectomizadas y las adrenalectomizadas tratadas unicamente con adrenalina (Deavers, 1979).

PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS Y OBJETIVOS

A. Planteamiento de la Hipótesis.

El Aborto, un Camino Confluyente del Estrés y la Gestación en la Cabra.

En condiciones de demanda energética, tales como la gestación y la exposición al frío, el gasto de glucosa por el organismo estimula la liberación de las hormonas hiperglucemiantes como la adrenalina, el glucagón y el Ct en grandes cantidades. Por otra parte y como se señaló anteriormente, los glucocorticoides fetales son los responsables de la activación de los procesos enzimáticos placentarios que conducen a las modificaciones endócrinas ocasionantes del parto en la cabra.

Con base en los antecedentes ya expuestos, la hipótesis aquí expuesta, propone que las grandes elevaciones de Ct materno como resultado de los arreglos metabólicos inducidos por cambios bruscos de la temperatura ambiental, podrían alcanzar el umbral en placenta que induce la síntesis, de las enzimas responsables de las modificaciones hormonales, que a su vez disparan el trabajo de parto; y que si estas modificaciones ocurren antes de la madurez fetal (100-130 días de gestación) producirán un aborto (Figura 7).

B. Objetivos.

Con el fin de corroborar dicha hipótesis se plantearon los siguientes objetivos :

1) Describir los perfiles de los niveles plasmáticos de progesterona y Ct durante el último tercio de la gestación, alrededor del parto y el aborto en cabras.

2) Determinar si existe una relación entre la elevación del Ct materno, debido a variaciones en la temperatura ambiental y la presencia de abortos en las cabras.

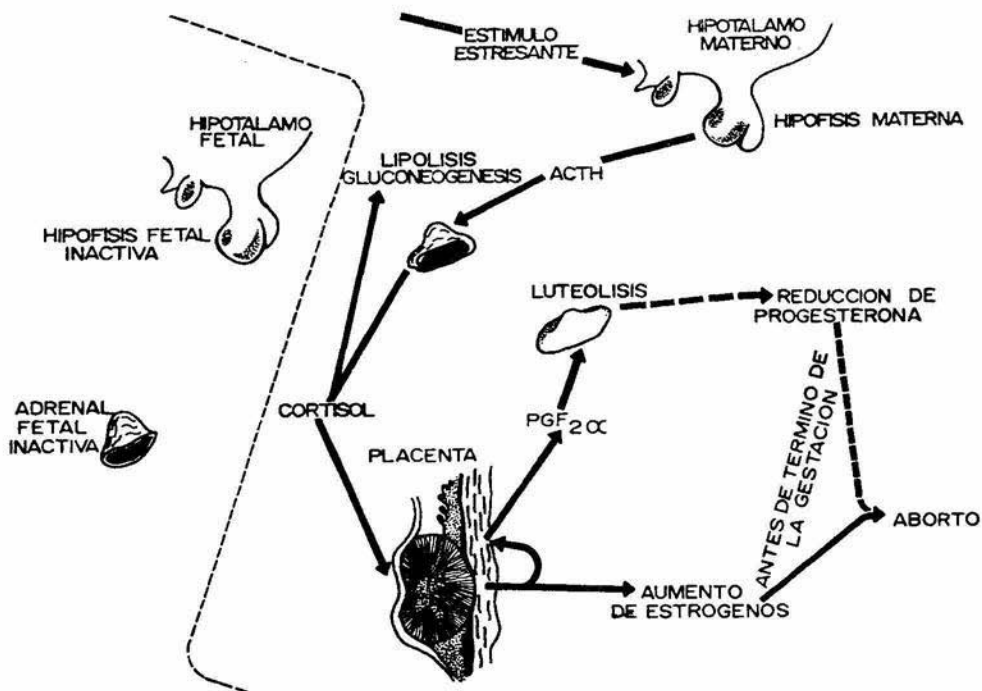


Figura 7. Efecto del cortisol de origen materno en la esteroidosíntesis de la placenta caprina. Grandes elevaciones de cortisol materno como resultado de arreglos metabólicos inducidos por estrés frente al frío, pueden alcanzar el umbral en placenta, e inducir la síntesis de las enzimas responsables de las modificaciones que disparan el trabajo de parto. Si estas modificaciones ocurren antes de la madurez fetal (100-130 días de gestación) producirán un aborto.

III. MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó en una explotación del estado de Querétaro, Qro., una de las zonas de producción caprina más importantes del país. La granja está ubicada en el municipio Villa del Marqués, Qro. a 22° 30' latitud norte, 96° longitud oeste, y 1890 m sobre el nivel medio del mar; el clima es semi-árido templado con lluvias en verano (BSW (kw)) y 18.5 C de temperatura media anual.

El periodo de estudio abarcó dos años y tres empadres, en la misma época (17 al 22 de agosto de 1986, 5 al 30 de septiembre de 1987 y 4 al 8 de 8 de octubre de 1988, respectivamente).

a) Animales. Se utilizaron tres grupos de cabras mestizas, en el último tercio de su primera gestación (n=9, n=8 y n=4, durante el primero, segundo y tercer empadre respectivamente). Los animales en esta explotación se encuentran en un sistema semiestabulado con pastoreo en agostadero natural por la mañana y suplemento con esquilmos por la tarde, en un corral amplio. En todos los animales se demostró seronegatividad a Brucella abortus, Brucella mellitensis y Leptospira pomona.

b) Obtención de Muestras. Las fechas de muestreo para cada lote fueron las siguientes: lote 1 (20-nov-86 al 4-feb-87), lote 2 (1-dic-87 al 16-feb-88), lote 3 (6-ene-89 al 12-mar-89); durante esos períodos se obtuvieron muestras sanguíneas semanalmente, todas siempre entre las 8:00 y 9:00 horas por venopunción yugular; utilizando tubos al vacío. Las muestras de sangre después de formar el coágulo fueron centrifugadas a 2000 rpm durante

15 min para separar el suero y éste fue almacenado a -20 C hasta el momento en que se evaluaron las hormonas. Además, se registraron las fechas de parto o aborto en todos los animales.

El tiempo de gestación en los animales que parieron a término, se calculó con base en la fecha de parto, la cual corresponde a los 150 días de gestación normal; a partir de esta fecha se realizó una cuenta regresiva hasta la fecha de la obtención de la muestra, de tal forma se conoce el número de días de gestación en que se colectó la muestra.

En el caso de los animales que abortaron, los días de gestación se determinaron a partir de la fecha del último día del empadre, el cual tiene una duración de tres a cinco días, con ese margen de error se calcula el tiempo de gestación tomando en cuenta la fecha del aborto.

c) Variables Ambientales. Durante el período de obtención de muestras se registraron la temperatura mínima y máxima diariamente, así como la presentación de heladas.

d) Determinaciones Hormonales

1. Determinación de progesterona. La cuantificación de P_4 se realizó mediante un radioinmunoensayo (RIA) que utiliza un anticuerpo (Ac) específico contra progesterona (QKP5) cosechado en nuestro laboratorio (Herrera, 1990). Los esteroides fueron extraídos de 100 μ l del suero problema con eter dietílico en una proporción 1:25 v/v; posteriormente se separó la fase orgánica en donde se encuentra la hormona, se evaporó el eter y se resuspendió el residuo en 2.0 ml de una solución amortiguadora de fosfa-

tos 0.1 M, (adicionado con 8.8 g de NaCl y 1.0 g de gelatina por litro pH 7.0 (GPBS)); de esta suspensión se tomaron 500 μ l por duplicado para el ensayo. El porcentaje de recuperación de la hormona durante este procedimiento se determinó mediante sueros agregados de $^3\text{H-P}_4$ y se calculó un porcentaje de recuperación de $75.6 \pm 15.0 \%$ de la hormona.

Las condiciones del ensayo fueron las siguientes: 500 μ l del estandar (P_4 , de 25 a 800 pg) o problema, 100 μ l de la dilución (1:250) del Ac QKP5, 100 μ l del trazador $^3\text{H-P}_4$ (conteniendo ≈ 16 pg, 10,000 cpm); todas las soluciones se prepararon en el GPBS. La sensibilidad del ensayo fue de 0.5 a 32.0 ng/ml y presentó una variación intra e inter ensayo de 8.2% y 16.2 % respectivamente.

2. Determinación de cortisol. El Ct se determinó por un ensayo de unión por competencia a proteínas (CPBA), desarrollado en nuestro laboratorio y que no requiere de purificación previa (Luna y Col., 1990). En la técnica utilizada, se extrajeron las hormonas esteroides de 500 μ l de suero, con diclorometano en una relación 1:10 v/v; una vez separada y evaporada la fase orgánica, el residuo se resuspendió en 2.0 ml de la solución amortiguadora de fosfatos (0.01 M) a pH 8.0; y se obtuvieron 500 μ l por duplicado para el ensayo. Las pérdidas durante este procedimiento se calcularon con sueros agregados de Ct marcado, obteniéndose recuperaciones del $78.4 \pm 9.2 \%$.

Las condiciones del CPBA, para Ct fueron: 500 μ l de estandar (Ct de 0.5 a 80.0 ng/ml) o problema, 100 μ l de la dilución 1:3 de un suero rico en transcortina ovina (CBGo), 100 μ l de la solución

de $^3\text{H-Ct}$ (10,000 cpm, en 120 pg de Ct); se adicionaron desde el inicio 200 μl de una solución de DEAE-celulosa (20 mg/ml) en amortiguador de fosfatos (0.01 M) pH 7.6; y se incubaron de 18 a 24 horas a 4 C. El ensayo tiene una sensibilidad de 2.5 a 80.0 ng/ml y presentó una variabilidad intraensayo de 2.9 % e interensayo de 14.5 %.

e) Análisis estadístico de los resultados.

La población estudiada (21 cabras), se dividió con base en su comportamiento reproductivo, en dos grupos: uno constituido por los animales que parieron (GP: n = 14) y el otro por los animales que abortaron (GA: n = 7). Cada grupo se analizó por separado y después se realizó una comparación entre ambos grupos.

Las concentraciones de Ct y P_4 se agruparon en función de los días previos al parto o al aborto. Para el GP en intervalos de siete a partir de 49 días antes de la fecha estimada de parto, hasta el día del parto (día cero).

Para el GA, se consideró como día cero el del aborto, y los valores de las concentraciones plasmáticas de las hormonas determinadas se agruparon en intervalos de siete días, previos al día cero.

Con los valores promedio \pm el error estandar de cada intervalo se construyeron los perfiles de las concentraciones de Ct y P_4 para cada grupo.

La media general y la desviación estandar de los niveles tanto de Ct como de P_4 por grupo durante el último período de la gestación, se obtuvieron usando los valores arriba indicados pero eliminando los del muestreo anterior al parto o aborto respecti-

vamente.

Tanto la medias generales para cada grupo de las concentraciones de las hormonas analizadas durante el período de gestación estudiado, como las medias de los valores previos al parto o aborto fueron comparadas entre grupos por una prueba de t de student (Snedecor y Cochran, 1981).

También se realizó en cada grupo, un análisis de correlación simple entre los niveles de Ct y P₄ dentro de los intervalos perinatal y periaborto (días -21 a 0).

IV. RESULTADOS

La temperatura promedio durante el tiempo que comprendió el estudio fue de 14.4, 16.9 y 14.5 C en el primero, segundo y tercer períodos de muestreo, respectivamente (calculadas del Cuadro 1).

Siete de las 21 cabras estudiadas presentaron aborto, y la distribución de éstos ocurrió de la siguiente manera: 5 abortos de 9 cabras gestantes en el primer período, 1 de 8 en el segundo y 1 de 4 en el tercero. Los partos en los animales del GP (n=14) ocurrieron entre los 145 y 150 días de gestación. En el GA (n=7) los abortos ocurrieron entre los días 102 a 134 de la gestación.

A. Perfiles de los Niveles Plasmáticos de Cortisol y Progesterona en el Ultimo Tercio de la Gestación.

En el GP la media general de Ct entre los 90 y 150 días de gestación fue de 12.70 ± 8.14 ng/ml, y los niveles a lo largo del muestreo oscilaron entre estos valores, y no se detectaron incrementos, aún en los muestreos de la última semana de gestación (-7 a -2); solo en dos animales en que se determino el Ct un día antes del parto, la concentración en el plasma materno ascendió a 30.0 ng/ml. La media general de Ct en el GA fue de 17.30 ± 10.09 ng/ml, que no difiere estadísticamente de la media del GP (Figura 8). Sin embargo, en el GA la concentración de Ct en el intervalo de -7 a 0 días antes del aborto (46.1 ± 28.0 ng/ml) fue mayor ($p < 0.05$) a la concentración observada en el intervalo correspondiente de GP (11.4 ± 3.7 ng/ml).

**CUADRO 1.
TEMPERATURAS MAXIMA Y MINIMA Y PRESENTACION DE HELADAS**

DIA	Nov86	Dic86	Ene87	Dic87	Ene88	Feb88	Ene89	Feb89
1	25/7	24/3	21/-2 H	25/9	27/5 H	28/0	25/2 H	26/5
2	25/8	25/8	23/0 H	24/5	23/8 H	28/2	27/4	25/4
3	25/11	24/8	20/0 H	25/0 H	25/1	30/3	27/2 H	26/3
4	26/10	24/4	23/-2 H	27/0 H	25/2	30/2	23/5	27/6
5	27/11	25/6	23/-3 H	27/1 H	25/4	30/3	25/1 H	26/5
6	25/11	25/4	26/-2 H	27/1 H	25/3	29/5	26/2 H	26/6
7	25/10	25/3	27/4	26/-1 H	25/8	15/1 H	27/1 H	25/6
8	24/9	25/5	27/4	27/0 H	27/2	23/2 H	27/2 H	24/6
9	28/7	26/2	26/4 H	27/0 H	26/5	25/8 H	28/4	20/7
10	24/8	26/2	27/5	25/4 H	25/3	25/6	26/6	20/4
11	26/9	27/2	26/5	26/2 H	25/4 H	25/3	26/5	21/4
12	25/11	28/4	26/2 H	27/3 H	25/2	24/4 H	27/3	22/4
13	24/12	24/5	23/4	22/5	25/3	26/6	27/5	27/5
14	23/18	22/5	25/2 H	22/6	22/2	25/6	27/5	26/4
15	22/7	26/5	25/5	24/3	25/3 H	25/2	26/5	27/3
16	26/10	27/4	25/8	28/3	25/4 H	28/5 H	26/4	28/5
17	29/4	27/4	25/5	29/2	23/3	28/5	25/5	25/8
18	30/5	26/1 H	26/2 H	26/4 H	25/2	29/3	26/3	25/6
19	30/2 H	27/2 H	28/4 H	22/4 H	25/2	30/5 H	27/4	25/2
20	30/2 H	25/0 H	27/4 H	24/6 H	24/-2	29/2	27/4	26/4
21	30/7	25/1 H	25/5	24/8 H	25/3	20/2 H	27/4	25/6
22	28/7	26/2 H	24/-1 H	27/6 H	24/-5	25/0 H	28/4	27/4
23	27/5	25/0 H	20/-4 H	27/5 H	25/1	27/5 H	24/4	26/3
24	27/9	25/-2 H	23/-3 H	26/5 H	23/1 H	27/5	24/2	20/-4
25	25/7	25/0 H	23/-1 H	27/5 H	20/2 H	27/5	25/3	24/-2
26	24/8	23/-2 H	25/-3 H	26/6 H	13/5-	27/9	26/3	24/-4
27	24/10	22/0 H	23/-1 H	25/4 H	12/-4	25/4	26/4	27/-2
28	25/7	25/1 H	23/-5 H	25/3 H	15/-2	29/5	25/5	29/4
29	22/9	25/1 H	26/-3 H	25/4 H	19/1	30/6	26/6	-
30	23/0	25/4 H	27/-3 H	17/0 H	23/-2	-	29/7	-
31	-	25/0 H	26/-1 H	25/3 H	25/-1	-	25/6	-

Máxima/Mínima (C), H = heladas

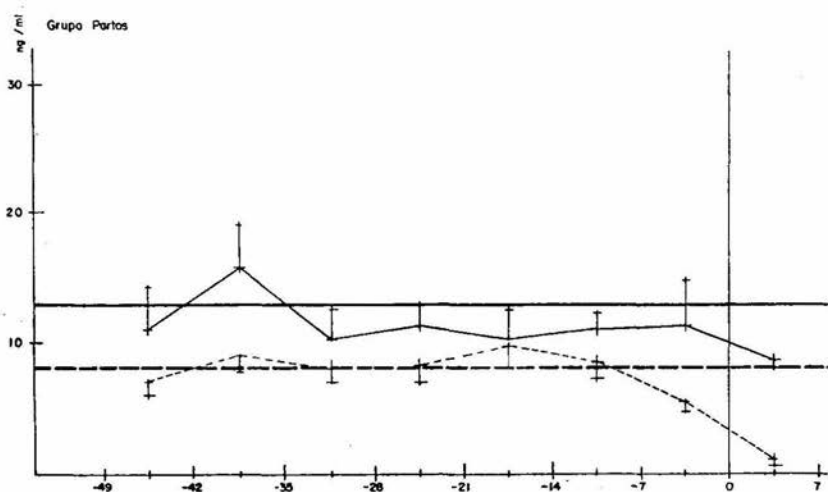


Fig. 8B

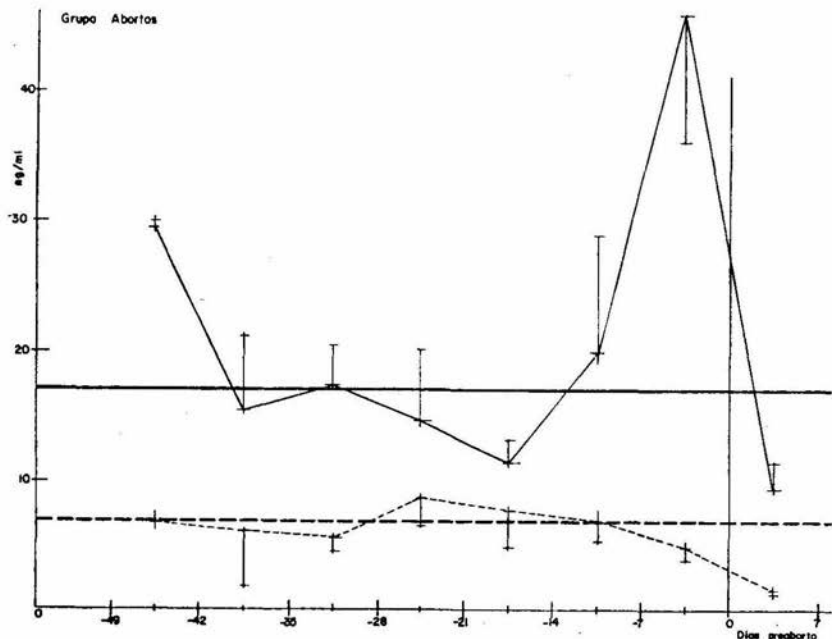


Figura 8. Concentraciones periféricas maternas de cortisol y progesterona en cabras durante el último tercio de gestación. En las gráficas están representados los niveles de Ct (o o o) y P₄ (o---o---o) en ng/ml ± el error estandar, con respecto a los días de gestación tanto en el grupo GP (panel A) como el GA (panel B). En ambas gráficas la media de Ct está representada por la línea horizontal continua y la P₄ por la línea horizontal discontinua; el día 0 corresponde al día del parto o aborto, respectivamente.

Por otra parte, la concentración promedio de P_4 no se modifica durante el período de gestación analizado, y no se presentaron diferencias significativas entre ambos grupos; la concentración de esta hormona osciló entre 8.25 ± 3.95 ng/ml para GP y 7.00 ± 4.20 ng/ml para GA. En ambos grupos la correlación entre los niveles de Ct y P_4 en el intervalo parto o preaborto (-21 a 0 días) fué negativa (GP = -0.986 y GA = -0.998), (Figura 8).

B. Relación entre la Elevación del Cortisol Materno, Variaciones en la Temperatura Ambiental y la Presencia de Abortos.

Las figuras 9, 10 y 11, muestran los perfiles individuales de las concentraciones de Ct de algunos animales típicos del GA, comparados con algunos del GP. El animal 806 del primer período de muestreo (Figura 9), abortó después de presentar un pico de Ct de 70.3 ng / ml. Esta concentración de Ct se encontró tres días después de haberse presentado las primeras heladas del año y diferencias entre la temperatura mínima y máxima de esos días de 25, 25 y 24 C (ver cuadro 1, del 19 al 21 de diciembre de 1986). La cabra 804 no abortó, sin embargo, también experimentó un pequeño aumento en los niveles de Ct (22.0 ng/ml), en la misma fecha y condiciones ambientales en que la cabra 806 incrementó su concentración sanguínea de Ct y abortó. Durante el segundo período de muestreo (Figura 10), la cabra 921 presentó un incremento de Ct de 77.7 ng/ml a los 114 días de gestación abortando al día siguiente. La cabra 913 parió normalmente y presentó dos incrementos de Ct, que sin embargo no rebasaron los 40.0 ng/ml. Los incrementos de Ct en estos dos animales están asociados con la

presentación de heladas y cambios bruscos de temperatura registrados tres días antes de las fechas de muestreo correspondientes a los incrementos de Ct (ver cuadro 1, 5 y 19 de enero de 1988). En la figura 11 se muestra el perfil hormonal de dos animales del tercer período de muestreo; la cabra 03 abortó alcanzando una concentración de Ct de 50.8 ng/ml; a diferencia de la cabra 09 que llagó al término de la gestación presentando un nivel máximo de 14.2 ng/ml de Ct; este pico de Ct en el animal 09 coincide con la fecha en que abortó el animal 03 (4 de febrero de 1989), en ambos casos el incremento de Ct puede deberse a un cambio brusco de temperatura ya que la diferencia de temperatura entre la mínima y la máxima registrada en esa fecha fué de 21 C.

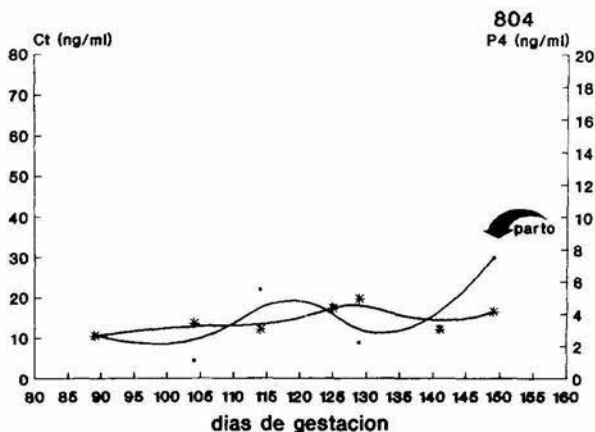
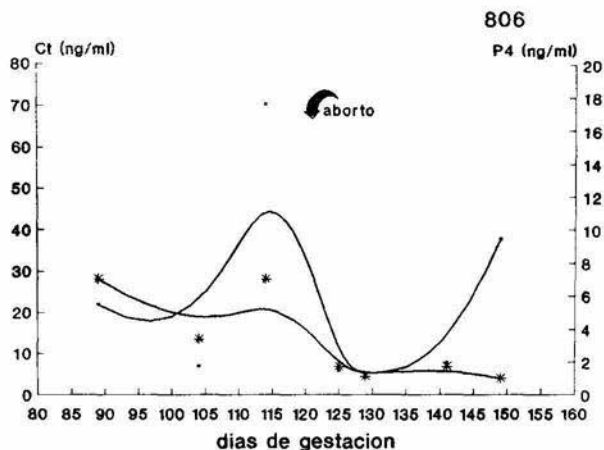


Figura 9. Perfil hormonal de cortisol y progesterona en dos cabras típicas del primer muestreo (1986-1987). Las gráficas representan niveles (ng/ml) de Ct (- - -) y P₄ (* * * *) en función de los días de gestación . El día del aborto (cabra 806) y de parto (cabra 804) están indicados con la flecha.

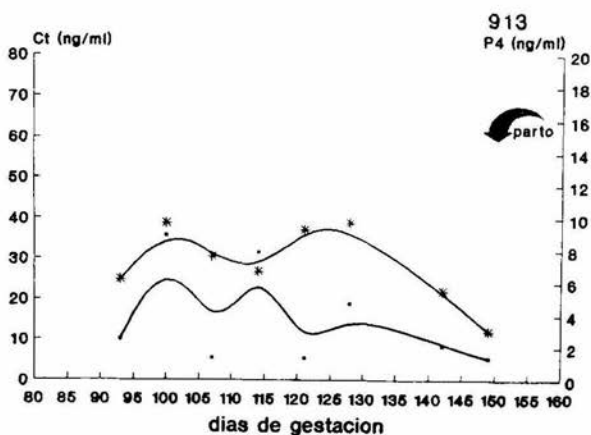
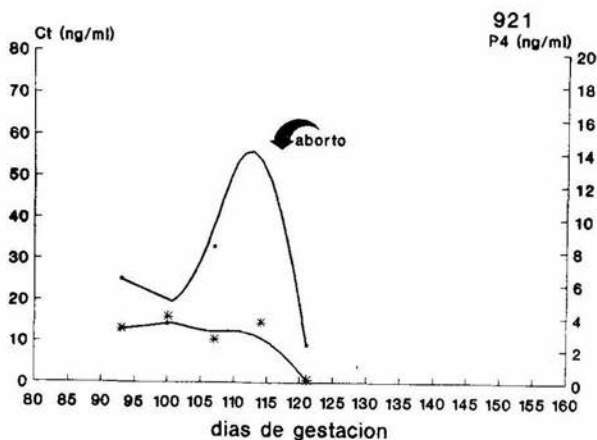


Figura 10. Perfil hormonal de cortisol y progesterona en dos cabras típicas del segundo muestreo (1987-1988). Se muestran los niveles (ng/ml) de Ct (- - - -) y P₄ (* * * *) en función de los días de gestación. El día del aborto (cabra 921) y del parto (cabra 913) están indicados con la flecha. Nótese que los incrementos de Ct en ambos animales coinciden con la fecha de muestreo.

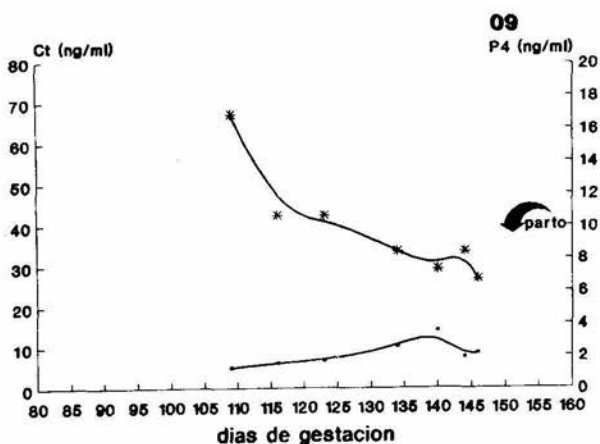
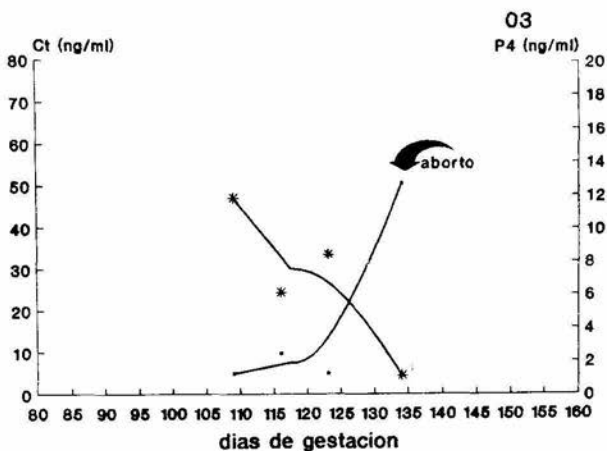


Figura 11. Perfil hormonal de cortisol y progesterona en dos cabras típicas del tercer muestreo (1989). La grafica representa los niveles (ng/ml) de Ct (- - - -) y P₄ (* * * *) en función de los dias de gestación. La cabra 03 abortó cuando se presentó un incremento de Ct de 50.8 ng/ml y la cabra 09 parió a termino de la gestación presentando valores de Ct menores a los 20.0 ng/ml. Los dias de parto y aborto se indican respectivamente con las flechas.

V. DISCUSION

El presente trabajo muestra una asociación entre cambios bruscos de temperatura, concentraciones elevadas de Ct materno y aborto en cabras. Estos resultados apoyan las observaciones aisladas de los productores, que asocian los abortos en las cabras con disminuciones bruscas de la temperatura acompañadas por lluvias y/o heladas a las que llaman "vientos chiveros".

Los animales de este estudio, presentaron seronegatividad a los antígenos de Brucella abortus, Brucella melitensis y a 7 serotipos de Leptospira pomona. Aunque estos resultados no descartan totalmente la participación de otros agentes infecciosos, que se conoce pueden provocar el aborto, sí eliminan al principal agente etiológico al que se le atribuye.

El porcentaje de abortos aquí observado (33%), es semejante al comunicado por Van Rensburg en 1971 (29%) para lo que calificó como aborto habitual de la cabra de Angora. En el medio pecuario de nuestro país se reconoce que los abortos en las cabras representan un elevado porcentaje, pero aún no contamos con estudios epidemiológicos que lo cuantifiquen; los pocos trabajos que lo han determinado se realizaron en animales de razas puras o sus cruza, en estabulación, con alimentación buena y constante durante todo el año, e instalaciones que los protegen de situaciones climáticas extremas; y todo ello repercute en un bajo porcentaje de abortos. Hasta donde sabemos, no existen estudios en explotaciones extensivas en las cuales las condiciones antes señaladas no son controladas como es el caso de este estudio. Aún así, Castro en 1978 comunicó de un 6.9% de abortos durante un

año, en 2494 cabras adultas; y cuando se analizó la presentación de abortos en relación a la edad se encontró un 27.3% en el grupo de animales de 12 a 23 meses (n = 260), este último porcentaje es comparable al obtenido en el presente trabajo también con cabras primiparas.

Ibarra y Andrade (1988), observaron 41 abortos en 498 hembras apareadas (8.2%), de un rebaño de cabras Saanen mantenidas en estabulación y en donde la alimentación consistía de alfalfa, ensilaje de maíz y un concentrado que se proporcionaba en base a peso. Sin embargo cuando el porcentaje se calcula sobre hembras gestantes (n = 436), se eleva a 9.4%, en este caso no se hizo distinción entre edades para analizar el porcentaje de abortos.

En otro trabajo Salazar y Fierro (1989), informaron de porcentajes de aborto de 2.95% (n= 2302), 3.02% (n=1389) y 4.51% (n=1132) para las razas Alpina, Saanen y Toggenburg respectivamente, el porcentaje de abortos fue significativamente mayor para la última raza. Sin embargo esos autores no analizaron el porcentaje de abortos en relación a la edad.

Las observaciones de los productores y los pocos datos documentados que existen, indican que el mayor problema de los abortos se da en animales primíparas y que el porcentaje oscila alrededor del 30%. Lo anterior denota que el problema del aborto de las cabras primíparas en nuestro país es comparable al del aborto habitual de la cabra de Angora, situación que justifica su estudio sistemático.

La asociación entre el incremento de cortisol y los abortos en las cabras ya había sido señalada por Van Rensburg (1971); sin

embargo, éste y otros autores (Wentzel), han asociado el incremento de Ct con una hiperplasia adrenal consecuente a un desarreglo de las glándulas adrenales por sobreesfuerzo durante la gestación, que por otra parte, consideró normalmente hipoplásicas en la cabra de Angora, como resultado de la selección hacia un pelo más largo y fino. La fisiología particular de esta raza productora de pelo no atañe a este trabajo.

Actualmente contamos con un vasto conocimiento acerca del control endocrino del parto en la oveja a diferencia de los pocos que existen en la cabra, pero que confirman que el mecanismo general es comparable. Así, ahora es claro que el Ct es la señal endócrina utilizada por el feto para desencadenar el trabajo de parto (Drost and Holm, 1968; Liggins, 1968; Bassett and Thorburn, 1969; Drost y col., 1973; Currie and Thorburn, 1977; Jones y col., 1977; Kendall y col., 1977; Robinson y col., 1977; Flint y col., 1978). También se conoce que el Ct es el responsable de la inversión de los niveles de E_2 y P_4 que anteceden el parto (Umo y col., 1976; Kendall y col., 1977; Flint y col., 1978; Flint y col., 1979), el mecanismo bioquímico ha sido bien dilucidado en la oveja (France y col., 1988). El aborto o el parto prematuro se ha inducido en varias especies con la aplicación de glucocorticoides al torrente sanguíneo del feto o de la madre (Liggins, 1968; Fylling, 1971; Nathanielsz and Abel, 1972; Kendall y col., 1977; Flint y col., 1978).

En la cabra, al término de la gestación, las concentraciones de Ct fetal en la arteria umbilical se incrementan desde 10 días antes con valores de aproximadamente 20 ng/ml hasta 300 ng/ml en el día del parto (Currie and Thorburn, 1977). Hasta donde sabe-

mos, las concentraciones de Ct en el compartimiento materno de la cabra durante el parto no han sido determinadas; en este estudio no se encontró incremento de esos valores aun hasta tres días antes del parto (12.7 ± 3.7), y sólo en dos animales en los que la muestra sanguínea se obtuvo un día antes del parto los valores se incrementaron a 30.0 ng/ml. De lo anterior podemos deducir que el Ct fetal al pasar al compartimiento materno se diluye enormemente y es catabolizado con rapidez, por lo que en el parto normal es difícil detectar el incremento en la circulación materna desde días antes, y solo es posible cuando las observaciones se realizan horas antes o durante el trabajo de parto. Aunque el reflejo del incremento del Ct fetal sobre las concentraciones en la sangre periférica materna no es significativo, es claro suponer que a su paso por la placenta, el Ct alcance concentraciones muy superiores a las que ésta recibe normalmente del compartimiento materno y que sólo éstas concentraciones alcancen un umbral en la placenta el cual induzca los cambios en la esteroidosíntesis que llevan a la inversión en las concentraciones de progesterona y estrógenos.

Ahora bien, como se menciona arriba, cuando el Ct o sus análogos se aplican en concentraciones farmacológicas, como la administración de dexametasona en dosis de 6-10 mg diarios a cada oveja (Fylling, 1971) desde el compartimiento materno, también son capaces de inducir en placenta, los cambios esteroidogénicos que conllevan al parto y éste puede ser adelantado.

Nosotros proponemos que la elevación del Ct en el compartimiento materno, como resultado de la respuesta termorregulatoria

de la cabra gestante frente al frío, puede alcanzar concentraciones que rebasen el umbral placentario para la inducción de la síntesis de las enzimas responsables de la inversión en las concentraciones de E_2 y P_4 . Produciéndose de esta manera un trabajo de parto adelantado que resulta en un aborto.

Es probable que el incremento de cortisol asociado a la termogénesis, se dé en todos los animales y que la diferencia entre los que abortan y los que paren normalmente sea la concentración plasmática de Ct alcanzada. Así podemos observar que, aún en los animales que parieron normalmente, se aprecian incrementos de Ct asociados con cambios bruscos de temperatura y heladas, como se observa en el perfil hormonal de la cabra 913, en donde se relacionan los dos picos de Ct con las bajas temperaturas (4 y 2 C, respectivamente); sin embargo los incrementos de Ct en estos animales nunca fueron mayores de 40.0 ng/ml. En tanto que los animales que abortaron alcanzan niveles de hasta 70.7 ng/ml.

Por otra parte es importante observar que el incremento de Ct no se debe a un solo factor, como lo es el cambio de temperatura ambiental y el consiguiente mecanismo fisiológico que desarrolla el animal durante la termogénesis. Consideramos que también influye el estado fisiológico de cada uno de los animales, ya que desde el punto de vista nutricional no todos tienen la misma capacidad energética para responder a un estrés por frío o ayuno, lo cual también los llevaría a un incremento en los niveles plasmáticos de Ct que si rebasan en placenta el umbral que se plantea, resultará también en un aborto.

Finalmente, aunque éstos resultados apoyan en parte la hipótesis sugerida, es necesario complementar este estudio de campo con otros protocolos experimentales que determinen que efectivamente el incremento de Ct encontrado en estas observaciones es resultado de la respuesta termorregulatoria frente al frío; y por otra parte probar que concentraciones altas pero fisiológicas de Ct en el compartimiento materno, como las aquí halladas, son capaces de inducir los cambios endócrinos que conllevan al trabajo de parto. Lo anteriormente planteado se está realizando actualmente por el grupo de trabajo y los resultados completarán la corroboración de esta hipótesis; la cual contribuirá en el futuro a plantear estrategias que de alguna manera disminuyan la alta incidencia de abortos en cabras primíparas.

VI. CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos en este trabajo, es posible concluir lo siguiente:

1) La concentración de plasmática de cortisol en el compartimento materno de cabras durante el último tercio de la gestación oscila alrededor de 12.7 ± 8.14 ng/ml.

2) No se observaron modificaciones en la concentración de Ct en el compartimento materno hasta los 3 días antes del parto. Solo en dos animales en los que el Ct se determinó un día antes del parto la concentración se incremento a 30.0 ng/ml.

3) La concentración media de cortisol plasmático en cabras abortadoras, en el último tercio de la gestación fue de 17.30 ± 10.09 ng/ml, incrementandose hasta 46.1 ± 28.0 ng/ml en el intervalo de -7 a 0 días preaborto.

4) El perfil de los niveles plasmáticos de progesterona (en cabras que parieron normalmente y en cabras que abortaron), en el último tercio de la gestación tiene un comportamiento muy similar, presentando un valor promedio de 8.25 ± 3.95 ng/nl y 7.00 ± 4.20 ng/ml, respectivamente.

5) Los perfiles hormonales individuales sugieren una relación entre la elevación del Ct materno, los cambios de temperatura ambiental y la presencia de abortos en cabras.

VII. BIBLIOGRAFIA

- Ashmore, J., Stricker, F., Love, W. C. and Kilsheimer, G. (1961) Cortisol stimulation of glycogen synthesis in fasted rats. Endocrinology 68: 599-606.
- Bassett, J. M. and Thorburn G. D. (1969) Foetal plasma corticosteroids and the initiation of parturition in sheep. J. Endocr. 44: 285-286.
- Bernard, C. Introducción al estudio de la medicina experimental. 3a. reedición. Universidad Autónoma de Puebla. Pue. Mèx. 1942.
- Binns, W., Anderson, A. W. and Sullivan, J. D. (1960) Cyclopien-type malformation. J. A. V. M. A. 137: 515-521.
- Bretzlaff, K. N., Hill, A., Ott, R. S. (1983) Induction of luteolysis in goat with prostaglandin F₂. Am. J. Vet. Res. 44: 1162-1164.
- Brobeck, R. J. (1983) Bases fisiológicas de la practica medica de Best y Taylor. Ed. 10., Editorial Médica Panamericana y Williams & Wilkins. Mexico. p.p. 1107-1164.
- Cannon W. B. (1929) Organization of physiological homeostasis. Physiol. Rev. 9: 399-431.
- Castro, C. H. L. (1978) Analisis de la influencia de la raza, nivel de meztizaje, edad y peso corporal sobre la presentacion de abortos en cabras lecheras estabuladas. Tesis de Licenciatura, Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Juarez del Estado de Durango. Durango, Mexico.
- Challis, J. R. G. and Linzell, J. L. (1971) The concentration of total unconjugated oestrogens in the plasma of pregnant goats. J. Reprod. Fert. 26: 401-404.
- Coolens J. L., Van Baelen H. and Heyns W. (1987) Clinical use of unbound plasma cortisol as calculated from total cortisol and corticosteroid-binding globulin. J. Steroid Biochem. 26: 196-202.
- Currie, W. B. (1975) Secretion rate of prostaglandin F during induced labor in goats. Prostaglandins 9: 867-879.
- Currie, W. B., Cox, R. I. and Thorburn, G. D. (1976) Release of prostaglandin F, regression of corporea lutea and induction of premature parturition in goats treated with estradiol-17 beta. Prostaglandin 12: 1093-1103.
- Currie, W. B., Gorewit, R. C. and Michel, F. J. (1988) Endocrine changes, with special emphasis on oestradiol-17B, prolactin and oxitocin, before and during labor and delivery in goats. J. Reprod. Fert. 82: 299-308.

- Currie, W. B. and Thorburn G. D. (1977) Parturition in goats: studies on the interactions between the foetus, placenta, prostaglandin F and progesterone before parturition, at term oral parturition induced prematurely by corticotrophin infusion of the foetus. J. Endocr. 73: 263-278.
- Deavers, D. R., and Musacchia, X. J. (1979) The function of glucocorticoids in thermogenesis. Federation Proc. 38: 2177-2181.
- Drost, M. and Holm, L.W. (1968) Prolonged gestation in ewes after foetal adrenalectomy. J. Endocr. 40: 293-296.
- Drost, M., Kumagai, L. F. and Guzman M. (1973) Sequential foetal-maternal plasma cortisol levels in sheep. J. Endocr. 56: 483-492.
- Divakaran, P. and Friedmann, N. (1976) A fast in vitro effect of glucocorticoids on hepatic lipolysis. Endocrinology 98: 1550-1553
- Dubey, J. P., Sharma, S. P., Lopes, C. W. G. (1980) Caprine toxoplasmosis: abortion, clinical signs, and distribution of toxoplasma in tissues of goats fed Toxoplasma gondii oocysts. Am. J. Vet. Res. 41: 1072-1076.
- Exton, J. H., Mallette, L. E., Jefferson, L. S., Wong, E. H. A., Friedmann, N., Miller, T. B., and Park, C. R. (1976) The hormonal control of Hepatic Gluconeogenesis. Recent. Prog. Hormone Res. 26: 411-461.
- Faramarz Ismail- Beigi and Isidore S. Edelman (1971) The mechanism of the calorogenic action of thyroid hormone. Journal of general physiology 157: 710-722.
- Fawel S. E., Lees J. A. and Parker G. M. (1990) Characterization and localization of steroid binding and dimerization activities in the mouse estrogen receptor. Cel 60: 953-962.
- Flint, A. P. F., Kingston, E. J., Robinson, J. S. and Thorburn, G. D. (1978) Initiation of parturition in the goat: evidence for control by foetal glucocorticoids through activation of placental C₂₁steroid 17 α -hydroxylase. J. Endocr. 78: 367-378.
- Flint, A. P. F., Ricketts, A. P. and Craig, V. A. (1979) The control of placental steroid synthesis at parturition in domestic animals. An. Reprod. Sci. 2: 239-251.
- France, J. T., Magness, R. R., Murry, B. A., Rosenfeld, C. R. and Mason, J. I. (1988) The regulation of ovine placenta steroid 17-hydroxylase and aromatase by glucocorticoid. Mol. Endo. 2: 193-199.
- Fredriksson, G., Kindahl, H. and Edqvist, L. E. (1985) Endotoxin-induced prostaglandin release and corpus luteum functions in goats. Anim. Reprod. Science 8: 109-121.

- Fyelling, P. (1971) Premature parturition following dexamethasone administration to pregnant ewes. Acta Endocr. 66: 289-295.
- Gale, C. C. (1973) Neuroendocrine aspects of thermoregulation. Ann. Rev. Physiol. 35: 391-430.
- Goodman, H. M., (1970) Permissive effects of hormones on lipolysis. Endocrinology 86: 1064- 1074.
- Haynes, R. C. Jr. (1962) Studies on in vitro effect of glucocorticoids on gluconeogenesis. Endocrinology 71: 399.
- Herrera, D. M. R. (1990) Obtencion y caracterizacion de anticuerpos contra progesterona y estradiol y estandarizacion del radioinmunoanálisis en suero de rumiantes. Tesis de licenciatura, Escuela Nacional de Estudios Profesionales Iztacala, UNAM. México.
- Ibarra, H. J. y Andrade H. M. (1988) Análisis económico y evaluación de una granja caprina en estabulación en el estado de Querétaro. Memorias del Congreso Interamericano de Producción Caprina, Torreón, Coah. México.
- Irving, G., Jones, D. E. and Knifton, A. (1972) Progesterona concentration in the peripheral plasma of pregnant goats. J. Endocr. 53: 447-452.
- Jones, C. T., Boddy, K. and Robinson, J. S. (1977) Changes in the concentration of adrenocorticotrophin and corticosteroid in the plasma of foetal sheep in the latter half of pregnancy and during labour. J. Endocr. 72: 293-300.
- Kendall J. Z., Challis J. R. G., Chart I. C., Mitchell M. D., Ritchie J. W. K., Robinson J. S. and Thorburn G. D. (1977) Steroid and prostaglandin concentrations in the plasma of pregnant ewes during infusion of adrenocorticotrophin or dexametasone to intact or hypophysectomized fetuses. J. Endocr. 75: 59-71.
- Kennedy, C. P., Kendrick, J. W. and Stormont, C. (1957) Adenohypophyseal aplasia, an inherited defect associated with abnormal gestation in guernsey cattle. Cornell. Vet. 47: 160.
- Landsberg, L., Saville, M. L., and Stormont, C. (1984) Sympatho adrenal system and regulation of thermogenesis. Am. J. Physiol. 1247 (Endocrinol. metab. 10): E181-E189.
- Liggins, G. C. (1968) Premature parturition after infusion of corticotrophin or cortisol into foetal lamb. J. Endocr. 42: 323-329.
- Liggins, G. C., Fairclough, R. J., Grieves, S. A., Kendall, J. Z., and Knox, B. S. (1973) The mechanism of initiation of parturition in the ewe. Recent. Prog. Horm. Res. 290: 111-159.

Liggins, G. C. and Kennedy, P. C. (1968) Effect of electrocoagulation of the foetal lamb hypophysis on growth and development. J. Endocr. 40: 333-344.

Liggins, G. C., Kennedy, P. C. and Holm, L. W. (1967) Failure of initiation of parturition after electrocoagulation of the pituitary of the fetal lamb. Am. J. Obst. Gynec. 98: 1080-1086.

Linzell, J. L. and Heap, R. B. (1968) A comparison of progesterone metabolism in the pregnant sheep and goat: sources of production and an estimation of uptake by some target organs. J. Endocr. 41: 433.

Luna-M., M. Romero-R., C. y Valverde-R C. (1990) Ensayo por competencia de unión a proteínas para cuantificar sin purificación previa cortisol o corticosterona en el suero de algunas especies animales. Veterinaria-México 21: 115-122.

Meites, J., Webster, H. D., Young, F. W., Thort, F. and Hatch, R. N. (1951) Effect of corporea lutea removal and replacement with progesterone on pregnancy in goats. J. Anim. Sci. 10: 411-416.

Nathanielsz, P. W. and Abel, M. (1972) Cortisol-induced parturition in the rabbit. J. Endocr. 54: 345-346.

Peraza, C. (1986) Síntesis lechera 1: 16-20.

Resburg Van, S. J. (1967) Gestation in sheep after foetal adrenalectomy and cortisol acetate administration. J. Endocr. 38: 83-84.

Rensburg Van, S. J. (1971) Reproductive physiology and endocrinology of normal and habitually aborting Angora goats. Onderstepoort Journal of Veterinary Research 38: 1-62.

Robinson J. S., Challis, J. R. G., Pooley, G. and Thorburn, G. D. (1977) Foetal and maternal cortisol and progesterone and maternal oestradiol in prolonged pregnancy after foetal hypophysectomy in sheep. J. Endocr. 72: 241-242.

Rosen, F., Roberts, N. R. and Nichol, C. A. (1959) Glucocorticoids and transaminase activity. J. Biol. Chem. 234:476-480.

Salazar, H. J. y Fierro, G. J. (1989) Frecuencia de abortos, prolificidad y relación entre sexos en cabras lecheras. Tesis de Licenciatura, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. México.

Selye, H. (1951) Anual report on stress. Acta International Copyright, Canada. p.p. 9.

Snedecar, G. W. y Cochran W. G. (1981) Métodos estadísticos. Ed. 8. Compañía Editorial Continental S.A. México. pp. 86-92.

Tegowska, E. and Narebski, J. The functional efficacy of bat in cold and after noradrenaline injection. Dependence on size of animal and on integumental isolation value. (Satellite of 28 Int. Congress of Physiol. Pci., Pécs.). Advances in Physiological Science, vol.33 Editors: Z. Szelényi, Mszekely. Ed. Pergamon Press, Akadémiai Kiadó (1980).

Tepperman, J. (1975) Fisiología metabólica y endócrina. Ed. 3. Interamericana, México. p.p. 255.

Thorburn, G. D. and Schneider, W. (1972) The progesterone concentration in the plasma of the goat during the oestrous cycle and pregnancy. J. Endocr. 52: 23-36.

Umo I., Fitzpatrick R. J. and Ward W. R. (1976) Parturition in the goat: plasma concentrations of prostaglandin F and steroid hormones and uterine activity during late pregnancy and parturition. Endocr. 68: 383-389.

Weber, G., Singhal, R., Staman, N. B., Fisher, E. A. and Mentendick, M. A. (1963) Regulation of enzymes involved in gluconeogenesis. Advances Enzym. Regulat. 2: 138-

Weber, G., Srivastava, S. K. and Singhel, R. (1965) Role of enzymes in homeostasis. VII: Early effect of corticosteroids hormones on gluconeogenic enzymes, ribonucleic acid metabolism and aminoacid level. J. Biol. Chem. 240: 750-756.

Wentzel, D., Le Roux, M. M., Botha, L. J. J. (1976) Effect of the level of nutrition on blood glucose concentration and reproductive performance of pregnant Angora goats. Agroanimalia 8: 59-61

Wentzel, D., Morgenthal, J. C., Van Niekerk, C. H. (1975 (a)) The habitually aborting Angora doe: III Luteal function in normal and aborter does. Agroanimalia 7: 15-22.

Wentzel, D., Morgenthal, J. C., Van Niekerk, C. H. (1975 (b)) The habitually aborting Angora doe: IV Adrenal function in normal and aborter does. Agroanimalia 7: 27-34.

Wentzel, D. and Roelofse C. S. (1975) The habitually aborting Angora doe. VII. Introduction of abortion by administration of cortisone acetate. Agroanimalia 7: 45-48.