

EDITORIAL
InvestiGO

FARMACOLOGÍA APLICADA A LA REPRODUCCIÓN ANIMAL

Autores:

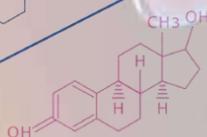
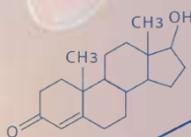
Luis Agustín Condolo Ortiz

Carlos Andrés Mancheno Herrera

Henry José Velepucha Caiminagua

Cristian David Guilcapi Carrillo

Testosterone ♂



♀ Estrogen

El conocimiento de la farmacología en la reproducción animal es fundamental para optimizar la eficiencia reproductiva y mejorar la producción animal.

ISBN: 978-9942-48-129-0

FARMACOLOGÍA APLICADA A LA REPRODUCCIÓN ANIMAL

Autores:

Luis Agustín Condolo Ortiz

Carlos Andrés Mancheno Herrera

Henry José Velepucha Caiminagua

Cristian David Guilcapi Carrillo

ISBN: 978-9942-48-129-0

EDITORIAL

InvestiGO
→

Este libro ha sido debidamente examinado y valorado en la modalidad doble par ciego con fin de garantizar la calidad científica del mismo.

©Publicaciones Editorial InvestiGo
Riobamba – Ecuador
investigoeditorial@gmail.com
<https://editorialinvestigo.renderforestsites.com>
REPOSITORIO



Condolo, L., Mancheno, C., Velepucha, H., Guilcapi, D.
(2024) Farmacología aplicada a la reproducción animal.
Editorial InvestiGo.

©Luis Agustín Condolo Ortiz
Carlos Andrés Mancheno Herrera
Henry José Velepucha Caiminagua
Cristian David Guilcapi Carrillo

ISBN: 978-9942-48-129-0

El copyright promueve la libertad de expresión, protege la diversidad de ideas y conocimiento, además apoya la libre expresión. Se prohíbe de manera rigurosa la producción o el almacenamiento de esta publicación, ya sea en su totalidad o en parte, está estrictamente prohibido por ley, incluyendo el diseño de la portada, así como su difusión a través de cualquiera de sus medios, ya sean electrónicos, mecánicos, ópticos, de grabación o incluso de fotocopia, sin permiso de los propietarios de los derechos de autor.

FILIACIÓN DEL AUTOR

Luis Agustín Condolo Ortiz

Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

Correo Electrónico: luis.condolo@esPOCH.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4811-116X>

Carlos Andrés Mancheno Herrera

Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

Correo Electrónico: andres.mancheno@esPOCH.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-0336>

Henry José Velepucha Caiminagua

Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

Correo Electrónico: henry.velepucha@esPOCH.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7713-3561>

Cristian David Guilcapi Carrillo

Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

Correo Electrónico: cristian.guilcapi@esPOCH.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4320-9340>

EDITORIAL

InvestiGO

PRÓLOGO

Dominando el arte de la reproducción animal: Una guía farmacológica.

En el mundo de la reproducción animal, la farmacología emerge como una herramienta indispensable para optimizar la eficiencia y la salud reproductiva. El libro, "Farmacología aplicada a la reproducción animal", se presenta como un faro y guía para profesionales, estudiantes y personas vinculadas en el área, que de manera entusiasta investigan a través del complejo y apasionante tema de los fármacos y su aplicación en las diferentes etapas del proceso reproductivo.

Descubriendo un mundo de posibilidades.

Las páginas que componen esta obra develan la importancia de la farmacología hormonal como aliada fundamental en la producción animal. Explorarás sobre los beneficios que su uso responsable aporta en el cuidado animal, desde el aumento de la fertilidad y la prolificidad, hasta la sincronización de celos y el control de la natalidad.

Conociendo las complejidades del aparato reproductor.

Atravesando la sección de los sistemas reproductores masculino y femenino, se abordan los mecanismos de acción de las hormonas y cómo los fármacos pueden modularlas para alcanzar los objetivos deseados. Conocerás en detalle los agonistas y antagonistas de la GnRH, inhibidores de la aromatasas, progestágenos sintéticos y mucho más.

Desvelando los secretos de la gestación y el parto.

El manuscrito profundiza en los aspectos farmacológicos de la gestación y el parto, comprendiendo el papel crucial de la progesterona, la oxitocina y otros fármacos en el desarrollo normal de estos procesos. Aprenderás sobre la inducción del parto, el control de la gestación y las estrategias para abordar las complicaciones.

Dominando el arsenal farmacológico.

Es importante adquirir un conocimiento profundo de los principales fármacos hormonales utilizados en reproducción animal, incluyendo análogos de GnRH, progesteronas, estradiol, gonadotropinas y prostaglandinas. Familiarízate con sus mecanismos de acción, aplicaciones, dosis y potenciales efectos secundarios.

Explorando los peligros ocultos: Toxicología y teratogénesis.

Es prioritario reconocer los riesgos asociados al uso inadecuado de fármacos en la reproducción animal, profundizando en los conceptos de toxicología y teratogénesis. El manuscrito aborda este tema crucial para identificar y prevenir los efectos nocivos que algunos medicamentos pueden tener sobre la salud reproductiva y el desarrollo embrionario.

Un libro para todos.

Este libro está cuidadosamente diseñado para ser accesible a una amplia audiencia, desde profesionales experimentados en reproducción animal hasta estudiantes que recién se inician en este campo. El lenguaje es claro y conciso, cuenta con un glosario de términos para identificar conceptos especializados, además muestra ilustraciones y tablas explicativas, que facilitan la comprensión de la información más compleja.

El manuscrito, una fuente de información.

"Farmacología aplicada a la reproducción animal" no es solo un libro, es una fuente de conocimiento y una herramienta necesaria para quienes buscan optimizar la eficiencia reproductiva en sus animales. Revisando la obra, estarás preparado para navegar con éxito en los desafíos y oportunidades que presenta el mundo de la reproducción animal.

ÍNDICE GENERAL

PRÓLOGO.....	V
ÍNDICE GENERAL.....	IX
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I.....	4
1 La farmacología hormonal en la reproducción animal.	4
1.1 Importancia de la farmacología hormonal en la reproducción animal.....	4
1.1.1 La farmacología hormonal en la reproducción animal. ..	4
1.2 Eje hipotálamo – hipófisis ovario.	14
1.3 Hormonas reproductivas.....	16
1.3.1 Hormonas peptídicas hipotalámicas.	17
1.3.2 Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).	17
1.4 Hormonas glicoproteínas hipofisarias y placentarias. ..	20
1.4.1 Hormona luteinizante (LH).	20
1.4.2 La hormona foliculoestimulante (FSH).	21
1.5 Esteroides sexuales.....	22
1.5.1 Los estrógenos.	23
1.6 Esteroides adrenales: Glucocorticoides.....	26
1.6.1 Impacto en la función reproductiva masculina.	28
1.6.2 Efectos sobre la función reproductiva femenina.	29

1.6.3	Aplicaciones farmacológicas en reproducción animal.	29
1.7	Prostaglandinas.....	29
1.8	Beneficios del uso de fármacos hormonales.	32
1.8.1	Posibilita el uso de la inseminación artificial (IA) sin perder la eficiencia reproductiva.....	33
1.8.2	Practicidad en programas de IA de largas escalas.....	33
1.8.3	Mayor producción de terneras (1 ternero / vaca / año).	34
1.8.4	Elimina la necesidad de observación de celo.....	35
1.8.5	Posibilita utilizar el cruzamiento industrial en larga escala sin problemas con toros.	35
1.8.6	Concentra nacimientos, destete y producción de lotes para venta.	36
1.8.7	Impacto económico y seguridad alimentaria.....	36
1.8.8	Tratamiento de trastornos hormonales e infertilidad....	37
1.9	Implicaciones éticas y legales.	37
1.9.1	Principios éticos.....	37
1.9.2	Respeto por la etología y comportamiento natural.	40
1.9.3	Ambientes adecuados y satisfacción de necesidades.	40
1.9.4	Minimización del estrés y el sufrimiento.	40
1.9.5	Principios éticos fundamentales:	41
1.9.6	La responsabilidad del médico veterinario:.....	44
1.9.7	El vínculo entre clínica, investigación y docencia:	45

1.9.8 El farmacólogo veterinario: Un profesional integral. 46

CAPÍTULO II..... 48

2 Farmacología hormonal en el aparato reproductor. 48

..... 48

2.1 Sistema reproductor masculino. 48

2.2 Hormonas testiculares. 48

2.2.1 Efectos de la testosterona el organismo. 50

2.3 Fármacos que afectan y modulan la función testicular.
..... 52

2.3.1 Andrógenos sintéticos. 53

2.3.2 Antiandrógenos 55

2.4 Agonistas de la GnRH. 58

2.4.1 Gonadotropina coriónica humana (HCG). 58

2.4.2 Gonadotropina coriónica equina (ECG). 61

2.4.3 Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). 63

2.4.4 Antagonistas de la GnRH 65

2.5 Inhibidores de la aromatasa. 69

2.5.1 Aminoglutetimida. 71

2.5.2 Formestano. 72

2.5.3 Fadrozol. 73

2.5.4 Anastrozol, Letrozol y Exemestano: 74

2.6 Tratamiento de la infertilidad. 75

2.6.1	Terapias hormonales para mejorar la fertilidad.	76
2.7	Sistema reproductor femenino.....	79
2.7.1	Fármacos que modulan el ciclo estral.	80
2.7.2	Métodos de sincronización estral.	80
2.7.3	Inducción del estro.....	81
2.8	Sincronización e inducción de la ovulación.	82
2.8.1	La prostaglandina F2a (PGF).	83
2.8.2	Combinación de progesterona o progestágenos, estradiol y prostaglandinas.....	84
2.8.3	Combinación de análogos de la GnRH y prostaglandinas.	87
2.9	Superovulación.....	89
2.10	Control de la natalidad.....	91
2.10.1	Interrupción de la gestación.....	92
2.10.2	Tratamiento de la infertilidad femenina.....	93
CAPÍTULO III.....		97
3	Farmacología de la gestación y el parto.....	97
3.1	Progesterona y placenta.....	97
3.1.1	Progesterona	98
3.2	Oxitocina y parto.....	101
3.2.1	Estructura bioquímica de la oxitocina y su receptor...	102
3.2.2	Producción y liberación de la oxitocina.....	103

3.2.3	Receptores centrales y periféricos de la oxitocina.....	105
3.2.4	Influencia de la oxitocina en el parto.....	106
3.3	Inducción de partos	109
3.4	Fármacos que afectan la gestación.....	113
3.4.1	Progestágenos sintéticos.....	114
3.4.2	Inhibidores de la prostaglandina sintetasa.....	125
3.4.3	Antagonistas de la oxitocina.	130
CAPÍTULO IV.....		136
4	Principales fármacos hormonales utilizados en reproducción animal..	136
4.1	Análogos de GnrH.	136
4.1.1	Farmacocinética.	139
4.1.2	Tipos de análogos.	141
4.1.3	Análogos sintéticos.....	145
4.2	Progesteronas.	155
4.2.1	Funciones de la progesterona en la reproducción animal.	155
4.2.2	Producción de progesterona.....	157
4.2.3	Aumento de la fertilidad con la progesterona.	158
4.2.4	Administración de progesterona a vacas.....	159
4.2.5	Análogos sintéticos de la progesterona.....	160
4.3	Estradiol.....	166

4.3.1	Farmacocinética	169
4.4	Gonadotropinas	174
CAPÍTULO V.....		181
5	Aspectos toxicológicos en reproducción animal.	181
5.1	Conceptos.	182
5.2	Principales agentes que generan toxicidad.	185
5.2.1	Intoxicaciones vegetales.....	186
5.2.2	Intoxicación por lantana spp.	188
5.2.3	Intoxicación por ensilaje o henilaje contaminado.....	189
5.2.4	Intoxicación por cobre.....	191
5.2.5	Intoxicación por urea.	193
5.2.6	Intoxicación por micotoxinas.....	195
5.2.7	Intoxicación por aflatoxinas.	196
5.2.8	Intoxicación por fumonisinas..	198
5.3	Metabolismo de los tóxicos.....	199
5.3.1	Absorción.....	200
5.3.2	Distribución y acumulación.	202
5.3.3	Destoxicación.	202
5.4	Tratamientos de la toxicosis.	205
5.4.1	Control y tratamiento de las toxicosis	207
5.4.2	Factores que afectan la toxicidad	208

5.4.3	Tratamiento de urgencia y de apoyo en intoxicaciones.	209
5.4.4	Medios para el tratamiento de toxicosis.....	211
5.5	Principales compuestos toxicológicos de impacto en la reproducción animal... ..	222
5.6	Plan de tratamiento para compuestos toxicológicos en la reproducción animal... ..	224
CAPÍTULO VI.....		228
6	Teratogénesis.	228
6.1	Apuntes históricos de la teratogénesis.	229
6.2	Agentes teratógenos y malformaciones congénitas. .	233
6.2.1	Expresividad de las malformaciones congénitas.	234
6.2.2	Asociaciones teratológicas.	236
6.3	Desafíos y avances en teratología veterinaria.	237
6.4	Diagnóstico.....	238
6.5	Incidencia.	240
6.6	Mecanismo de acción de los teratógenos.....	243
6.7	Clasificación de los teratógenos y su relación con las malformaciones congénitas.....	244
6.7.1	Teratógenos químicos.	246
6.7.2	Químicos ambientales.	251
6.7.3	Teratógenos físicos.	252

6.7.4	Teratógenos biológicos.....	254
6.8	Rarezas Teratológicas en animales: exposición de casos.	273
CONCLUSIONES		278
GLOSARIO		280
ANEXOS		285
BIBLIOGRAFÍA		288

INTRODUCCIÓN

La farmacología juega un papel fundamental en la reproducción animal, proporcionando herramientas esenciales para la regulación y optimización de los procesos reproductivos en animales de granja. Este campo interdisciplinario integra conocimientos de biología, medicina veterinaria y farmacología, y se enfoca en la manipulación hormonal para mejorar la eficiencia reproductiva, garantizar la seguridad alimentaria y abordar problemas de infertilidad.

La comprensión del eje hipotálamo-hipófisis-ovario es crucial, ya que este sistema regula la producción y liberación de hormonas esenciales para la reproducción. Las hormonas peptídicas hipotalámicas, como la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), y las glicoproteínas hipofisarias y placentarias, como la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH), desempeñan roles vitales en la regulación del ciclo reproductivo y la ovulación. Además, los esteroides sexuales como los estrógenos y la progesterona, junto con los esteroides adrenales como los glucocorticoides, tienen efectos significativos sobre la función reproductiva en ambos sexos.

El uso de fármacos hormonales ofrece numerosos beneficios en la reproducción animal. Permite la implementación de técnicas avanzadas como la inseminación artificial (IA), la sincronización del estro y la superovulación, mejorando la eficiencia reproductiva y facilitando la gestión de programas reproductivos a gran escala. Estas prácticas no solo aumentan la producción de terneros, sino que también optimizan la planificación de nacimientos y destetes, y mejoran la comercialización de lotes para venta. Además, los fármacos hormonales son cruciales para tratar trastornos hormonales e infertilidad en animales, contribuyendo a una mayor productividad y bienestar animal.

Sin embargo, el uso de fármacos hormonales también plantea desafíos éticos y legales. Los principios éticos en la manipulación hormonal deben ser rigurosamente observados para garantizar el bienestar animal. Los veterinarios tienen la responsabilidad de utilizar estos fármacos de manera segura y efectiva, equilibrando la investigación, la práctica clínica y la docencia. La figura del farmacólogo veterinario se destaca como un profesional integral que debe abordar estos desafíos con conocimiento y ética.

Además, es esencial considerar los aspectos toxicológicos y la teratogénesis relacionados con el uso de hormonas en la reproducción animal. La seguridad de los fármacos debe ser evaluada rigurosamente para evitar efectos adversos en la

progenie y asegurar la salud a largo plazo de los animales tratados.

La farmacología hormonal en la reproducción animal es una disciplina compleja y multifacética que ofrece soluciones innovadoras para mejorar la eficiencia reproductiva y la salud animal. A través de la manipulación cuidadosa de hormonas, los profesionales veterinarios pueden optimizar los programas reproductivos, tratar problemas de infertilidad y asegurar prácticas éticas y seguras en la producción animal.

CAPÍTULO I

1 La farmacología hormonal en la reproducción animal.

La farmacología hormonal en la reproducción animal se centra en el estudio de las hormonas y su influencia en los procesos reproductivos. Las hormonas regulan la secreción y el funcionamiento de los sistemas reproductivos de los animales.

1.1 Importancia de la farmacología hormonal en la reproducción animal.

La farmacología hormonal desempeña un papel fundamental al abordar una amplia gama de problemas relacionados con los ciclos reproductivos de los animales. Por lo que la aplicación de medicamentos corrige los desequilibrios hormonales subyacentes o estimula procesos reproductivos, el tratamiento farmacológico suple la deficiencia de una hormona específica en el animal afectado. Mejorando la eficiencia reproductiva, emulando de cerca los procesos endocrinos naturales, como el ciclo estral.

1.1.1 La farmacología hormonal en la reproducción animal.

Se enfoca en una amplia gama de especies, incluyendo:

Animales de producción.

Bovinos: El uso más frecuente de esta técnica se centra en el ganado vacuno. Se emplea para diversas finalidades, entre las que destacan la sincronización del celo, la inducción de la superovulación, el incremento de la fertilidad, así como el tratamiento de trastornos reproductivos como los quistes ováricos y la endometritis. Estos usos se evidencian en la Figura 1 de manera muy clara (1).



Figura 1. Aplicación de dispositivos intravaginales de progesterona.

Fuente: (1).

Porcinos: La farmacología hormonal se emplea en porcinos para regular el ciclo estral, inducir la ovulación, mejorar la eficiencia reproductiva y tratar problemas como la infertilidad y el aborto. Según un estudio realizado, la utilización de hormonas como la gonadotropina coriónica equina (eCG) y la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) ha demostrado ser efectiva en la inducción de la ovulación y la mejora de la tasa de gestación en cerdas, en la Figura 2 se puede observar reproducción en cerdos (2).



Figura 2. Reproducción en cerdos.

Fuente: (2).

Ovinos: Se emplea para sincronizar el celo, aumentar la prolificidad, mejorar la calidad del semen y tratar problemas como la infertilidad y la gestación prolongada. Investigaciones realizadas han demostrado que el uso de progestágenos puede ser efectivo en la sincronización del celo y la mejora de la tasa de fertilidad en ovejas. En la Figura 3 se muestra la inseminación en ovejas (3).



Figura 3. Inseminación en ovejas.

Fuente: (3).

Equinos: Se utiliza para controlar el ciclo estral, inducir la ovulación, mejorar la fertilidad y tratar problemas como la infertilidad y el aborto. El uso de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) ha demostrado ser efectivo en la inducción de la ovulación en yeguas. Además, la utilización de prostaglandinas puede ser eficaz en la sincronización del ciclo estral en equinos, en la Figura 4 se muestra la inseminación (4).



Figura 4. Inseminación en yeguas con semen fresco.

Fuente: (4).

Aves: Se aplica para controlar la puesta de huevos, sincronizar la muda y mejorar la calidad del semen en gallos reproductores. El uso de hormonas tiroideas puede influir en la producción y calidad de los huevos en aves de corral. Además, la aplicación de hormonas sexuales puede mejorar la calidad del semen en gallos reproductores, en la Figura 5 se evidencia la reproducción en aves (5).



Figura 5. Producción comercial de pollos.

Fuente: (5).

Animales de compañía: Se refiere a aquellos animales que son mantenidos por las personas principalmente por la compañía, el afecto y el entretenimiento que brindan. Estos animales suelen ser domesticados y pueden formar vínculos estrechos con los humanos.

Los perros en la farmacología hormonal se utilizan para regular el ciclo estral, controlar la natalidad, tratar problemas como la pseudopreñez y el piometra. Por lo que, el uso de hormonas como la progesterona puede ser efectivo en la regulación del ciclo estral en perras. También, la utilización de prostaglandinas puede ser eficaz en el tratamiento del piometra en perras, en la Figura 6 se visualiza una pseudopreñez (6).



Figura 6. Pseudopreñez.

Fuente: (6).

Gatos: Se aplica para regular el ciclo estral, controlar la natalidad, y el quiste ovárico. El uso de hormonas como la progesterona puede ser útil en la regulación del ciclo estral en gatas. Además, puede ser eficaz en el tratamiento del quiste ovárico en gatas, como se puede observar en la Figura 7, a continuación (7).



Figura 7. Imagen ecográfica de un quiste ovárico en gata.

Fuente: (7).

Animales silvestres: Se utiliza para la gestión de poblaciones de los animales silvestres, por ejemplo, para controlar la natalidad o

para sincronizar el celo con fines de reintroducción o investigación. Según un estudio, el uso de hormonas como la gonadotropina coriónica equina (eCG) ha sido eficaz en la inducción de la ovulación en ciervos de cola blanca, como se visualiza en la Figura 8, mostrada a continuación (8).



Figura 8. Ciervo de cola blanca.

Fuente: (8).

Animales de laboratorio: Se utiliza en estudios de investigación para comprender la fisiología de la reproducción y desarrollar nuevos medicamentos y técnicas de reproducción asistida. El uso de hormonas como la hormona folículo-estimulante (FSH) puede ser útil en la superovulación de ratones de laboratorio.

Es importante destacar que la aplicación específica de la farmacología hormonal en la reproducción animal varía según la especie, la edad, el sexo, el estado fisiológico y el objetivo deseado. La selección del fármaco adecuado y su dosis deben

ser realizadas por un veterinario con experiencia en reproducción animal (9).

Además de los animales mencionados anteriormente, la farmacología hormonal en la reproducción animal también se puede utilizar en otras especies, como peces, reptiles y anfibios. Por ejemplo, el uso de hormonas gonadotrópicas puede ser efectivo en la inducción de la ovulación en anfibios (9).

Algunos elementos del entorno, como factores ambientales, la alimentación y la condición física, también tienen un impacto significativo en la actividad reproductiva de los animales. Por lo tanto, es crucial destacar que la administración de tratamiento hormonal debe basarse en un diagnóstico preciso y en un profundo entendimiento del estado endocrino del individuo.

Solo de esta manera se pueden obtener beneficios evidentes. También es importante considerar los efectos secundarios que pueden surgir, los cuales a menudo son resultado de la comprensión aún limitada de las interacciones entre el sistema endocrino y otros componentes del equilibrio homeostático, incluyendo el denominado sistema endocrino difuso (10).

Es esencial comprender en detalle la endocrinología reproductiva para llevar a cabo una terapia eficaz. Esto implica conocer a fondo los fundamentos de la terapia hormonal y cómo afecta a los procesos reproductivos de los animales tanto en el inicio de la pubertad como en el ciclo estral, la gestación y el parto. Resulta crucial estudiar la farmacología relacionada con los cuatro grupos hormonales principales, comprendiendo tanto su origen como su naturaleza química, así como la secuencia de acciones que desencadenan en el ciclo reproductivo de los animales (11).

La aplicación estratégica de medicamentos hormonales permite corregir desequilibrios hormonales subyacentes que obstaculizan la reproducción normal. Por ejemplo, en hembras con anestro persistente, la administración de estrógenos y progesterona puede desencadenar el ciclo estral, permitiendo la ovulación y la concepción (12). Estos medicamentos hormonales se administran en momentos específicos del ciclo reproductivo para imitar el proceso natural y garantizar una respuesta reproductiva adecuada.

Además de los estrógenos y la progesterona, otros agentes hormonales como la gonadotropina coriónica equina (eCG) y la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) también se utilizan para estimular la ovulación y mejorar la calidad del folículo en

animales con problemas de reproducción (13). La combinación de estos medicamentos hormonales en protocolos de tratamiento específicos ha demostrado ser altamente efectiva en la restauración de la fertilidad en animales con trastornos hormonales y reproductivos.

Además, la aplicación de medicamentos hormonales no solo facilita la ovulación y la concepción, sino que también puede mejorar la salud uterina y la viabilidad del embrión al promover un ambiente uterino óptimo para la implantación y el desarrollo temprano del embrión (14).

La investigación en farmacología hormonal continúa avanzando, con el desarrollo de nuevas terapias y protocolos de tratamiento para mejorar aún más la eficiencia reproductiva en animales. Se están investigando nuevas formas de administración de hormonas, como los implantes hormonales de liberación controlada, que pueden proporcionar una liberación sostenida de hormonas reproductivas durante períodos prolongados, reduciendo así la necesidad de intervenciones frecuentes y mejorando la comodidad y el bienestar de los animales (15).

Estos avances son fundamentales para abordar los desafíos actuales en la reproducción animal y garantizar la viabilidad a largo plazo de las poblaciones ganaderas y de especies en peligro de extinción. En última instancia, la farmacología hormonal sigue siendo una herramienta invaluable para los veterinarios y los investigadores en la optimización de la reproducción animal y la preservación de la diversidad genética.

1.2 Eje hipotálamo – hipófisis ovario.

El eje hipotálamo-hipófisis-ovario constituye un sistema hormonal crucial en el cuerpo humano, desempeñando un papel fundamental en la regulación de numerosos procesos fisiológicos, especialmente en el contexto de la reproducción y la salud reproductiva.

Este eje está compuesto por tres estructuras principales: el hipotálamo, la glándula pituitaria (hipófisis) y los ovarios. El hipotálamo, situado en el cerebro, actúa como el centro de control, detectando las señales del entorno y del cuerpo, y generando respuestas hormonales apropiadas.

La hipófisis, ubicada justo debajo del hipotálamo, se encarga de secretar diversas hormonas, incluyendo la hormona

foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), que son cruciales para el desarrollo y la liberación de óvulos en los ovarios (16).

Por último, los ovarios son responsables de la producción de hormonas sexuales femeninas, como el estrógeno y la progesterona, que regulan el ciclo estral, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la preparación del útero para la gestación. La interacción entre estas tres estructuras forma un complejo sistema de retroalimentación hormonal, donde cada componente influye en la secreción y la acción de las hormonas producidas por los otros.

Garantizando un equilibrio hormonal adecuado para el funcionamiento óptimo del sistema reproductivo femenino. Este eje también puede ser influenciado por factores externos, como el estrés, la nutrición y el ejercicio, lo que subraya su importancia en la adaptación y la supervivencia del organismo ante diversos desafíos ambientales.

En resumen, el eje hipotálamo-hipófisis-ovario ejerce un control preciso y coordinado sobre la función reproductiva femenina, demostrando la complejidad y la interconexión de los sistemas

hormonales en el cuerpo humano, en la Figura 9 se muestra a detalle cómo se encuentra constituido (16).

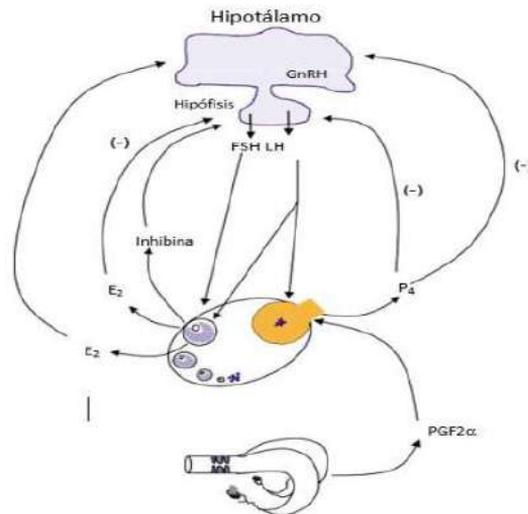


Figura 9. Retroalimentación entre el hipotálamo, hipófisis y el ovario.

Fuente: (16).

1.3 Hormonas reproductivas.

Las hormonas reproductivas son sustancias químicas producidas por las glándulas endocrinas que regulan el desarrollo, la función y el comportamiento reproductivo de los animales. Estas hormonas juegan un papel crucial en la maduración sexual, la producción de gametos, la conducta de apareamiento, la gestación y el parto. A continuación, se describen las principales hormonas reproductivas en animales.

1.3.1 Hormonas peptídicas hipotalámicas.

Conectan el sistema nervioso central con la reproducción, como es el caso de GnRH que se caracteriza por ser pulsátil, siendo estos pulsos regulados por señales externas al hipotálamo, como las hormonas esteroideas. Además, Esta secreción pulsátil de GnRH resulta en la liberación intermitente de LH y FSH. Los receptores de la GnRH se localizan principalmente en las membranas citoplasmáticas, siendo el gonadotropo de la adenohipófisis su sitio blanco principal.

Debido a las bajas concentraciones plasmáticas y a la corta vida media de la GnRH, se sugiere que los receptores periféricos pueden ser activados por una síntesis local de la hormona, en lugar de depender exclusivamente de la liberación hipotalámica, lo que se conoce como regulación "autocrina" (17).

1.3.2 Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

La hormona GnRH tiene su origen en cuerpos neuronales específicos conocidos como Neuronas GnRH-I y Neuronas GnRH-II. Estas neuronas se distribuyen bilateralmente desde el bulbo olfatorio hasta la región caudal del hipotálamo, abarcando áreas como el septo medial, la banda diagonal de Broca, el área pre-óptica media y el hipotálamo basal medial.

Principalmente, las Neuronas GnRH-I, presentes en estas áreas, reciben una variedad de estímulos tanto del interior del organismo, como señales metabólicas, como del entorno externo del animal. Estos estímulos hormonales regulan la producción y liberación de GnRH, permitiendo una respuesta adaptativa del sistema reproductivo.

Además de la producción neuronal, se han identificado sitios extraneuronales de síntesis de GnRH. Estos incluyen el útero, los ovarios, la placenta, los testículos y la glándula mamaria, aunque en concentraciones menores comparadas con la GnRH producida en el hipotálamo. Estas fuentes periféricas de GnRH actúan de manera paracrina en los tejidos circundantes, posiblemente desempeñando un papel en la regulación local de la función reproductiva y en respuestas específicas a estímulos locales (11).

Farmacodinamia:

Esta hormona regula la liberación de FSH y, especialmente, de LH en la glándula pituitaria anterior. Estas hormonas son liberadas de manera pulsátil tónica tanto en machos como hembras, siendo cíclica en las hembras durante el ciclo estral. El control tónico de la GnRH y las gonadotropinas FSH y LH está

regulado por un sistema de retroalimentación negativa ejercido por estas últimas sobre el hipotálamo y la hipófisis.

No obstante, en la mayoría de las especies, hay un pico preovulatorio de LH y FSH que facilita el desarrollo y la liberación de uno o más folículos. Al comienzo del ciclo estral, los niveles bajos de estrógeno inducen una retroalimentación positiva a nivel hipotalámico e hipofisario.

Se ha observado que la estimulación directa con estrógenos en áreas específicas del hipotálamo incrementa la liberación de GnRH. Además, se sugiere que los estrógenos aumentan la sensibilidad de las células gonadotrópicas en la hipófisis a la GnRH. Por lo tanto, se plantea que los estrógenos ejercen un efecto de retroalimentación positiva en los niveles de GnRH, FSH y LH a nivel hipofisario (18).

Farmacocinética:

Los análogos sintéticos de la GnRH, una vez administrados por vía endovenosa, se unen a proteínas transportadoras que los llevan a la circulación sistémica y, posteriormente, a la circulación portal hipotálamo-pituitaria, donde se unen a sus receptores presentes en los gonadotropos. Cuando se administran por vía

intramuscular, la GnRH tiene una vida media de 4 minutos si se administra por vía endovenosa y de 20 minutos si se administra de forma intramuscular. Las concentraciones sanguíneas de GnRH disminuyen aproximadamente a las 6 horas después de su administración.

En el caso de las vacas, su efecto farmacológico puede observarse entre 8 y 36 horas después de la administración, dependiendo de si se administra de forma intramuscular o endovenosa. Una vez que la GnRH se une a sus receptores e inicia la señalización intracelular, el complejo formado por el ligando y el receptor se internaliza a través de endosomas tempranos y tardíos, llegando finalmente al aparato de Golgi donde se descompone en sus péptidos constituyentes, perdiendo su efecto biológico (11).

1.4 Hormonas glicoproteínas hipofisarias y placentarias.

Son aquellas secretadas por el hipotálamo que conectan la hipófisis con las gónadas, como la FSH y la LH.

1.4.1 Hormona luteinizante (LH).

Es una glucoproteína que consta de una subunidad alfa y una subunidad beta, con un peso molecular de aproximadamente 30.000 daltons y una actividad biológica de aproximadamente 30 minutos. Los niveles basales o tónicos de LH colaboran junto con la hormona folículo-estimulante (FSH) para estimular la producción de estrógeno por parte del folículo ovárico maduro. La LH desempeña un papel crucial en la ovulación y en el mantenimiento del cuerpo lúteo.

Además, estimula, junto con la FSH, la producción de hormonas esteroideas tanto en el ovario, donde promueve la síntesis de estrógenos en el folículo y progesterona en el cuerpo lúteo, como en el testículo, donde favorece la producción de testosterona en las células de Leydig (19).

1.4.2 La hormona foliculoestimulante (FSH).

Favorece el desarrollo y la maduración del folículo ovárico, también conocido como folículo de Graaf, en las hembras. Sin embargo, no induce la secreción de estrógeno por parte del ovario de manera independiente, sino que requiere la presencia de la hormona luteinizante (LH) para estimular la producción de estrógeno. En los machos, colabora con la testosterona en el proceso de espermatogénesis.

Para que las hormonas gonadotrópicas, como la hormona foliculoestimulante (FSH), puedan trabajar de manera coordinada y eficaz, es fundamental contar con la contribución de las hormonas ováricas, como el estrógeno y la progesterona. Estas hormonas, una vez que alcanzan ciertos niveles en la circulación sanguínea, ejercen influencia sobre los centros superiores del sistema endocrino mediante mecanismos de retroalimentación positiva y negativa.

Estos mecanismos reguladores son vitales para mantener un equilibrio adecuado en la función reproductiva, ayudando así a coordinar la liberación y la actividad de las hormonas gonadotrópicas en el organismo. Además, las hormonas ováricas no solo influyen en la actividad de la FSH y la LH, sino que también desempeñan un papel crucial en la regulación de otros procesos relacionados con la reproducción, como la ovulación, la maduración folicular y la formación del cuerpo lúteo (20).

1.5 Esteroides sexuales.

Los esteroides sexuales se clasifican en dos categorías principales.

Femeninos: Son estrógenos y progestágenos, los principales estrógenos incluyen el 17β -estradiol, estrona y estriol. Entre los progestágenos se encuentran compuestos como la acetoxiprogesterona y el pregnanediol.

Masculinos: Se les conoce como andrógenos. El andrógeno más significativo es la testosterona, mientras que otros de menor importancia incluyen la androstenediona, propionato de testosterona y etiltestosterona.

1.5.1 Los estrógenos.

Son hormonas que facilitan el desarrollo y la diferenciación de los órganos sexuales tanto primarios como secundarios, como los oviductos, la vagina y las glándulas accesorias. Además, contribuyen a la manifestación de los rasgos sexuales secundarios, incluyendo aspectos del comportamiento sexual. También incrementan la irrigación sanguínea de los órganos sexuales primarios y accesorios, estimulan el crecimiento del endometrio y del epitelio en general, y promueven el desarrollo tubular en la glándula mamaria.

Además de estas funciones, tienen un efecto anabólico y contribuyen al proceso de osificación de las epífisis de los huesos largos. Suelen tener afinidad por los tejidos epiteliales,

especialmente a nivel genital, ya que fomentan la mitosis y la formación de células cornificadas (18).

La estrona (E1) se produce mayormente en los tejidos adiposos, aunque también se sintetiza en los ovarios y la placenta. Se clasifica como un estrógeno de actividad moderada. El estradiol (E2), por otro lado, es el estrógeno más activo y ejerce una influencia significativa en el ciclo estral. Este tipo de estrógeno establece una unión sólida con los receptores de estrógeno, siendo considerado el principal estrógeno en muchos contextos.

El estriol (E3), predominante durante la gestación, se produce principalmente en la placenta, con la colaboración del feto, alrededor de la quinta semana después de la implantación, en la Tabla 1, se mencionan los medicamentos que se encuentran en el mercado (21).

Tabla 1. Estrógenos que se encuentran en el comercio.

Compuesto	Vaca y yegua	Oveja	Cerda	Perra
Dietilestibestrol (solución oleosa)	10-25 mg/día vía IM O SC	1-3 mg/día vía IM o SC	3-10 mg/día vía IM o SC	0.2-5 mg/día
Dietilestibestrol cristales	en 50-100 mg/ cd 2 semanas	5-10 mg/cd 2 semanas	5-10 mg/cd 2 semanas	0.5-1 mg/cd 2 semanas

		vía IM O SC	vía IM O SC	vía IM O SC	vía IM O SC
Dietilestibestrol implante	en	1 cd 3 meses	-	-	-
		50			
Citrato de clomifeno		mg/día/5 días	-	-	-
Estrógenos conjugados (estróna y aquilina)		-	-	-	20-50 mg/día
Estradiol, benzoato		15-20 mg vía IM	-	-	-
Estradiol, cipionato		3-10 mg vía IM	-	-	0.1-0.5 vía IM
Estradiol, fenilpropionato		5-15 mg vía IM		7.5 mg vía IM	

Fuente: (18).

Tanto los andrógenos como los progestágenos se sintetizan tanto en las glándulas suprarrenales (a través de la esteroidogénesis adrenal) como en las gónadas (mediante la esteroidogénesis gonadal). Por otro lado, los estrógenos se producen exclusivamente por esteroidogénesis gonadal en los ovarios o los testículos, o pueden generarse por aromatización de precursores androgénicos.

En ambos casos, los andrógenos se utilizan como precursores de los estrógenos. La ruta de producción sigue la secuencia

típica de los esteroides C21, que se convierten en esteroides C19 o andrógenos, y estos a su vez se transforman en esteroides C18 o estrógenos.

Es importante destacar que los andrógenos no se utilizan farmacológicamente en la reproducción de hembras, excepto en situaciones específicas, como la androgenización en vacas para programas de inseminación. En estos casos, se emplean andrógenos para inducir la manifestación de características sexuales secundarias masculinas, como parte de un protocolo reproductivo específico (18).

1.6 Esteroides adrenales: Glucocorticoides.

Los glucocorticoides, esteroides producidos principalmente en la corteza adrenal, son reconocidos por su amplia gama de efectos fisiológicos, incluyendo acciones antiinflamatorias, inmunosupresoras y metabólicas. En el ámbito de la reproducción animal, estos compuestos han cobrado relevancia como herramientas para modular diversos procesos reproductivos, tanto en machos como en hembras.

La naturaleza química de los glucocorticoides es fundamental para comprender su función y aplicación en la medicina

veterinaria. Estos compuestos son esteroides derivados del colesterol y pertenecen a la clase de esteroides adrenales, específicamente a los C23 esteroides. Su estructura esteroide les confiere propiedades bioquímicas únicas que les permiten interactuar con receptores específicos en células diana y modular una variedad de respuestas fisiológicas y metabólicas en el organismo (22).

Los glucocorticoides naturales, producidos por las glándulas suprarrenales, desempeñan un papel crucial en la regulación del metabolismo, el estrés y la respuesta inmunitaria. Sin embargo, la capacidad de sintetizar derivados sintéticos de los glucocorticoides ha revolucionado el tratamiento de diversas condiciones médicas en medicina veterinaria. Estos preparados sintéticos ofrecen ventajas como una mayor potencia, duración de acción y capacidad para seleccionar selectivamente los efectos deseados, minimizando los efectos secundarios no deseados (23).

La utilización de glucocorticoides sintéticos en veterinaria abarca una amplia gama de condiciones, incluyendo enfermedades inflamatorias, alérgicas, autoinmunes y neoplásicas. Por ejemplo, la prednisolona y la dexametasona son glucocorticoides sintéticos comúnmente utilizados en el tratamiento de la

inflamación y la supresión de la respuesta inmunitaria en perros y gatos (24). Estos fármacos han demostrado ser eficaces en el control de enfermedades como la dermatitis alérgica, la artritis y las enfermedades autoinmunes.

Sin embargo, es importante destacar que el uso de glucocorticoides sintéticos en veterinaria debe ser cuidadosamente controlado debido a su potencial para causar efectos secundarios adversos, como supresión adrenal, osteoporosis, trastornos gastrointestinales y trastornos metabólicos. Por lo tanto, se recomienda una administración prudente y dosificación adecuada, así como una monitorización regular de los pacientes para minimizar el riesgo de efectos adversos y garantizar un tratamiento seguro y efectivo (25).

1.6.1 Impacto en la función reproductiva masculina.

Los glucocorticoides ejercen un papel crucial en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas (H-H-G) en machos. Su acción antagonista sobre la GnRH, la hormona liberadora de gonadotropina conduce a una disminución en la secreción de LH y FSH, las gonadotropinas responsables de la estimulación testicular. Esta supresión hormonal se traduce en una reducción en la producción de espermatozoides y testosterona, afectando negativamente la fertilidad masculina (26).

1.6.2 Efectos sobre la función reproductiva femenina.

En hembras, los glucocorticoides también presentan efectos significativos sobre la función reproductiva. En especies como bovinos, equinos, pequeños rumiantes y porcinos, donde el mantenimiento de la gestación depende del cuerpo lúteo, los glucocorticoides ejercen un efecto luteolítico, provocando la regresión prematura del cuerpo lúteo y la interrupción de la gestación (27).

1.6.3 Aplicaciones farmacológicas en reproducción animal.

La comprensión de los mecanismos de acción de los glucocorticoides en la reproducción animal ha abierto la puerta a su aplicación en diversos contextos. En machos, se utilizan para controlar la libido y la producción de espermatozoides en situaciones específicas, como en la preparación de animales en el manejo de machos agresivos. En hembras, la administración estratégica de glucocorticoides puede ser útil para la sincronización de celos, la inducción del parto y el tratamiento de quistes ováricos (28).

1.7 Prostaglandinas

Las prostaglandinas (PGs) son un grupo de compuestos lipídicos de cadena corta que actúan como mensajeros intracelulares y

extracelulares en una amplia gama de procesos fisiológicos, incluyendo la reproducción animal. Entre las PGs más relevantes en este ámbito se encuentran la prostaglandina F₂α (PGF₂α) y la prostaglandina E₂ (PGE₂), las cuales desempeñan papeles cruciales en la regulación del ciclo estral, la luteólisis y el parto (11).

a) PGF₂α: La señal luteolítica

La PGF₂α se produce principalmente en las células endometriales durante la fase lútea del ciclo estral, bajo la influencia de la oxitocina y la progesterona. Su producción aumenta progresivamente a medida que avanza la fase lútea, alcanzando un pico justo antes del inicio de la fase folicular siguiente (29).

Funciones de la PGF₂α:

- **Luteolisis:** La PGF₂α es el principal agente luteolítico en la mayoría de las especies de mamíferos, incluyendo bovinos, equinos, ovinos y porcinos. Su acción consiste en provocar la regresión del cuerpo lúteo, lo que conduce a una disminución en la producción de progesterona y la preparación del útero para un nuevo ciclo estral.

- **Contracción uterina:** La $\text{PGF2}\alpha$ también induce contracciones uterinas, lo que facilita el transporte de espermatozoides y la implantación del embrión en el útero.
- **Maduración folicular:** En algunas especies, la $\text{PGF2}\alpha$ puede contribuir a la maduración folicular, estimulando la producción de estrógenos por parte de las células granulosas (29).

b) PGE2: Moduladora de la luteolisis

La PGE2 se produce en el endometrio y en otras estructuras del sistema reproductor femenino. A diferencia de la $\text{PGF2}\alpha$, la PGE2 tiene un efecto inhibitor sobre la luteolisis, contrarrestando la acción de la $\text{PGF2}\alpha$ y prolongando la vida útil del cuerpo lúteo (30).

Funciones de la PGE2:

- **Mantenimiento del cuerpo lúteo:** La PGE2 inhibe la liberación de $\text{PGF2}\alpha$ del endometrio, lo que ayuda a mantener la función del cuerpo lúteo y la producción de progesterona durante la gestación temprana.

- **Vasodilatación:** La PGE2 induce vasodilatación en el útero, lo que aumenta el flujo sanguíneo y favorece la implantación del embrión.

- **Inmunomodulación:** La PGE2 modula la respuesta inmune materna, creando un ambiente favorable para el desarrollo del embrión (30).

1.8 Beneficios del uso de fármacos hormonales.

El uso de fármacos hormonales ha revolucionado tanto la medicina humana como veterinaria, ofreciendo una amplia gama de beneficios en la gestión de diversas condiciones de salud. Estos fármacos, que incluyen análogos sintéticos de hormonas naturales, actúan regulando o mimetizando las funciones de las hormonas endógenas, permitiendo intervenciones terapéuticas precisas y efectivas.

Estos medicamentos son utilizados para controlar el ciclo reproductivo, mejorar la eficiencia reproductiva y tratar diversas disfunciones hormonales en animales domésticos y de producción. La inducción del celo, la sincronización del estro y la mejora de la tasa de concepción son algunos de los beneficios directos que los fármacos hormonales aportan en la gestión

ganadera, lo cual es fundamental para la optimización de la producción animal (31).

1.8.1 Posibilita el uso de la inseminación artificial (IA) sin perder la eficiencia reproductiva.

Los fármacos hormonales permiten sincronizar el ciclo estral de las hembras, asegurando que un alto porcentaje de ellas se encuentren en el momento óptimo para la fecundación durante la inseminación artificial. Esto se traduce en mayores tasas de concepción y nacimientos por hembra inseminada, equiparando la eficiencia reproductiva a la monta natural.

En el caso de las vacas, la sincronización del celo permite programar la inseminación artificial durante la ovulación, lo que aumenta las probabilidades de éxito y reduce el número de toros necesarios para la reproducción. Esto se traduce en una mayor eficiencia en el manejo de los rebaños y en una reducción de costos (31).

1.8.2 Practicidad en programas de IA de largas escalas.

La sincronización del celo facilita la organización y ejecución de programas de IA a gran escala, ya que permite programar los

momentos de inseminación y reducir la necesidad de personal para la detección de celos. Esto se traduce en una mayor eficiencia operativa y menores costos de producción.

En el caso de las granjas porcinas, la sincronización del celo permite inseminar a grandes grupos de cerdas de manera simultánea, lo que reduce el tiempo y el esfuerzo necesarios para la reproducción. Esto se traduce en una mayor eficiencia en el manejo de las cerdas y en una reducción de costos (31).

1.8.3 Mayor producción de terneras (1 ternero / vaca / año).

Si, al acortar el intervalo entre partos y aumentar las tasas de concepción por inseminación artificial, los fármacos hormonales permiten obtener un mayor número de terneras por vaca por año. Esto se traduce en un aumento significativo de la producción de carne y leche, mejorando la rentabilidad de las explotaciones ganaderas.

En el caso de las vacas lecheras, la sincronización del celo permite acortar el intervalo entre partos a 365 días, lo que aumenta la producción de leche por vaca y por año. Esto se traduce en un aumento significativo de la rentabilidad de las lecherías (32).

1.8.4 Elimina la necesidad de observación de celo.

La sincronización del celo elimina la necesidad de una observación constante de las hembras para detectar los signos de celo, lo que libera tiempo y recursos para otras tareas dentro de la explotación ganadera. Esto se traduce en una mayor eficiencia operativa y menores costos de producción.

En el caso de las vacas lecheras, la sincronización del celo permite eliminar la necesidad de personal dedicado a la detección de celos, liberando tiempo para otras tareas más importantes. Esto se traduce en una reducción de costos y en una mayor eficiencia en el manejo de las vacas (33).

1.8.5 Posibilita utilizar el cruzamiento industrial en larga escala sin problemas con toros.

La sincronización del celo permite programar la inseminación artificial con semen de toros de alto valor genético, lo que facilita la implementación de planes de cruzamiento industrial a gran escala. Esto se traduce en una mejora significativa de la calidad genética de las crías y en un aumento de la rentabilidad de la explotación.

En el caso de las explotaciones porcinas, la sincronización del celo permite inseminar a grandes grupos de cerdas con semen de verracos de alta calidad genética, lo que aumenta la eficiencia de la producción y la calidad de la carne porcina (32).

1.8.6 Concentra nacimientos, destete y producción de lotes para venta.

La sincronización del celo permite programar los nacimientos, lo que facilita la organización del destete y la producción de lotes para la venta. Esto se traduce en una mayor eficiencia operativa y en una reducción de costos. En el caso de las explotaciones porcinas, la sincronización del celo permite concentrar los nacimientos en un período de tiempo específico, lo que facilita el manejo de los lechones y la venta de lotes homogéneos (32).

1.8.7 Impacto económico y seguridad alimentaria.

El uso racional de fármacos hormonales en la reproducción animal ha demostrado un impacto económico significativo, aumentando la producción de carne, leche y otros productos de origen animal. Esto contribuye a la seguridad alimentaria a nivel global, satisfaciendo la creciente demanda de alimentos de una población en constante crecimiento (34).

1.8.8 Tratamiento de trastornos hormonales e infertilidad.

En animales que presentan trastornos hormonales o infertilidad, los fármacos hormonales actúan como una terapia de reemplazo, corrigiendo desequilibrios hormonales subyacentes y restaurando la función reproductiva normal. Esto es particularmente importante en hembras con anestro persistente, machos con espermatogénesis deficiente o animales con quistes ováricos (35).

1.9 Implicaciones éticas y legales.

La reproducción animal está sujeta a una compleja red de consideraciones éticas y legales que buscan equilibrar los beneficios para los humanos con el respeto y bienestar de los animales. La continua evolución en la biotecnología y los cambios en la percepción social de los derechos de los animales seguirán influenciando estos debates, llevando posiblemente a nuevas regulaciones y enfoques éticos en el futuro.

1.9.1 Principios éticos.

El principio de bienestar animal exige que los animales utilizados en investigación sean tratados con respeto y dignidad, considerando sus necesidades y comportamientos naturales.



Figura 10. Manejo y bienestar animal.

Fuente: (36).

Esto implica proporcionarles un ambiente adecuado que satisfaga sus necesidades fisiológicas, sociales y psicológicas, minimizando el estrés y el sufrimiento.

El bienestar animal y su importancia en investigación.

El bienestar animal y su trascendencia en la investigación científica emergen como pilares fundamentales en el panorama contemporáneo. Es un elemento intrínseco que no solo agrega un valor ético esencial, sino que también influye de manera significativa en la credibilidad y la robustez de los resultados obtenidos en los estudios experimentales.

Como señala Morton (2019), el bienestar animal abarca tanto el estado físico como el mental de los individuos, contextualizados dentro de las condiciones de vida y tratamiento que reciben. Este concepto va más allá de simples consideraciones superficiales; implica una comprensión profunda de las necesidades biológicas, sociales y psicológicas de los animales involucrados (37).

En el complejo entramado de la investigación científica, el bienestar animal adquiere una relevancia insoslayable. No se trata únicamente de garantizar el cumplimiento de estándares éticos mínimos, sino de cultivar una cultura investigativa empática y responsable. En este sentido, cada aspecto del diseño experimental debe ser meticulosamente concebido para salvaguardar el bienestar de los sujetos de estudio.

Desde la selección de métodos y procedimientos hasta las condiciones de alojamiento y cuidado diario, cada decisión debe ser reflexionada y fundamentada en el respeto y la consideración hacia los individuos no humanos. En un contexto más amplio, la consideración del bienestar animal en la investigación científica también puede contribuir a la construcción de puentes entre la comunidad científica y la sociedad en general. (37).

1.9.2 Respeto por la etología y comportamiento natural.

Una comprensión profunda de la etología y el comportamiento natural de las especies utilizadas en investigación es esencial para proporcionar cuidados adecuados. La etología es la ciencia que estudia el comportamiento animal en su ambiente natural, incluyendo patrones de actividad, preferencias alimenticias e interacciones sociales. Al considerar estos aspectos, los investigadores pueden diseñar entornos que promuevan el bienestar de los animales y minimicen el estrés asociado con la cautividad y el manejo humano (38).

1.9.3 Ambientes adecuados y satisfacción de necesidades.

Proporcionar un ambiente enriquecido que satisfaga las necesidades fisiológicas y comportamentales de los animales es crucial para promover su bienestar. Incluye elementos como refugios, objetos para explorar, y oportunidades para socializar y expresar comportamientos naturales. Por ejemplo, para roedores de laboratorio, se ha demostrado que la presencia de escondites y materiales reduce el estrés y mejora su bienestar (38).

1.9.4 Minimización del estrés y el sufrimiento.

Reducir el estrés y el sufrimiento de los animales utilizados en investigación es un objetivo clave para mejorar su bienestar. El

estrés crónico puede tener efectos negativos en la salud física y mental de los animales, así como en la confiabilidad de los datos experimentales (39).

Evitar el dolor innecesario, sufrimiento, estrés o lesiones prolongadas. La reproducción animal es una práctica esencial para la producción de alimentos, la conservación de especies y la investigación científica. Sin embargo, es crucial que se realice de manera ética, considerando el bienestar animal y minimizando el dolor, el sufrimiento, el estrés y las lesiones en los animales.

1.9.5 Principios éticos fundamentales:

Selección de métodos reproductivos adecuados: Los métodos de inseminación artificial, transferencia de embriones y otros procedimientos reproductivos deben ser realizados por personal capacitado y experimentado, utilizando técnicas que minimicen el dolor y el estrés en los animales. Se deben priorizar métodos no invasivos o mínimamente invasivos siempre que sea posible.

Manejo adecuado de los animales: Los animales utilizados en la reproducción deben ser manejados con respeto y cuidado, proporcionándoles un ambiente adecuado que satisfaga sus

necesidades fisiológicas, sociales y psicológicas. Se debe evitar el manejo brusco, el hacinamiento y las condiciones ambientales adversas.

Prevención y control del dolor: Se deben utilizar técnicas de analgesia y anestesia adecuadas para prevenir o aliviar el dolor durante los procedimientos reproductivos. La selección de analgésicos y anestésicos debe basarse en las características del animal, el procedimiento a realizar y los posibles efectos secundarios.

Monitoreo del bienestar animal: Se debe realizar un monitoreo constante del estado de salud y bienestar de los animales utilizados en la reproducción, para detectar y abordar cualquier problema de manera oportuna. Esto incluye la observación de signos clínicos de dolor, estrés o malestar, así como la evaluación de parámetros fisiológicos como la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal (40).

Evitar la duplicación o repetición innecesaria de experimentos.

Dentro de los principios éticos fundamentales se detallan las tres erres, que mencionan (reemplazo, reducción y refinamiento)

exige que se tomen medidas para minimizar el uso de animales en la investigación científica. En el contexto de la reproducción animal, esto implica.

Reemplazo: Se deben considerar y utilizar métodos alternativos a la experimentación animal siempre que sea posible. Esto puede incluir modelos in vitro, in sílico, computacionales y epidemiológicos.

Reducción: Se debe utilizar el menor número posible de animales para lograr los objetivos científicos del estudio. El diseño experimental debe ser riguroso y justificar el número de animales utilizados.

Refinamiento: Se deben implementar técnicas y procedimientos que minimicen el dolor, el sufrimiento, el estrés y las lesiones en los animales utilizados en la investigación (41).

Recomendaciones prácticas: Para evitar la duplicación o repetición innecesaria de experimentos en la reproducción animal, se recomienda.

Realizar una revisión exhaustiva de la literatura existente: Antes de iniciar cualquier investigación con animales, se debe

realizar una revisión exhaustiva de la literatura existente para asegurarse de que no se repitan experimentos que ya se han realizado.

Utilizar bases de datos de investigación animal: Existen diversas bases de datos de investigación animal que pueden ayudar a identificar estudios previos y evitar la duplicación de esfuerzos.

Compartir datos y resultados: Los investigadores deben compartir sus datos y resultados de manera abierta y transparente, para que otros puedan utilizarlos para informar sus propios estudios y evitar la necesidad de realizar experimentos adicionales.

Colaborar con otros investigadores: La colaboración entre investigadores puede ayudar a optimizar el diseño experimental y reducir el número de animales necesarios para lograr los objetivos científicos (40).

1.9.6 La responsabilidad del médico veterinario:

En el siglo XXI, el postulado de una actitud ética del médico veterinario se basa en la posesión de un conocimiento profundo

y actualizado en el campo de la farmacología. Esto significa que el veterinario debe consultar diversas fuentes de información, incluyendo bases de datos, textos especializados, diccionarios farmacéuticos, índices terapéuticos y comunicados de los fabricantes, para garantizar una prescripción racional y acorde a las necesidades específicas de cada animal (42).

La visión romántica del veterinario omnisciente ha quedado atrás. En su lugar, se requiere una actitud humilde, caracterizada por la búsqueda constante de información, el análisis crítico de la bibliografía, el autoconocimiento de las propias limitaciones y la capacidad de reconocer y aprender de los éxitos y fracasos. Esta postura ética y profesional es fundamental para impulsar la práctica medico farmacológica hacia niveles cada vez más altos de eficacia y seguridad (42).

1.9.7 El vínculo entre clínica, investigación y docencia:

El veterinario clínico tiene la responsabilidad de crear conciencia en el dueño de los animales sobre la necesidad de asistencia técnica especializada y evitar la duplicación o copia mecánica de tratamientos. Cada caso es único y requiere una evaluación exhaustiva, considerando las características del animal, la enfermedad y las posibles interacciones medicamentosas.

El docente, por su parte, debe mantener sus cátedras actualizadas y revisar con detalle los contenidos, reconociendo sus propias limitaciones y fomentando en sus alumnos una cultura de búsqueda constante de información especializada (43).

El farmacéutico y el fabricante de productos de patente, dentro del marco de un beneficio lícito, deben ofrecer productos útiles y con combinaciones probadas, evitando confundir al médico veterinario con una amplia gama de nombres comerciales que, en última instancia, pueden tener el mismo principio activo (43).

1.9.8 El farmacólogo veterinario: Un profesional integral.

El farmacólogo veterinario desempeña un papel crucial en la ética del uso de fármacos en animales. Este profesional debe demostrar un profundo y sincero amor por los seres vivos, combinando el cariño y la devoción por ellos con la seriedad profesional y el rigor intelectual que caracterizan al científico de vocación.

El farmacólogo veterinario tiene la responsabilidad de contribuir al desarrollo de nuevos fármacos seguros y eficaces, así como a la evaluación crítica de la información disponible sobre los

medicamentos existentes. Además, debe participar activamente en la educación y capacitación de los profesionales del sector, promoviendo prácticas éticas y responsables en el uso de fármacos en animales (18).

En el ámbito de la investigación biomédica, la ética animal se rige como un pilar fundamental que guía la interacción entre humanos y animales en el progreso científico. El ejercicio permanente de revisión y análisis de los procedimientos, las condiciones de uso y cuidado de los animales, promueve una reflexión constante sobre las formas de interrelación con estos seres vivos.

Esta reflexión abarca diversos aspectos que van desde el bienestar animal, considerando su etología y necesidades, hasta la calidad de la investigación, la inversión social y económica en el campo biomédico, y la relación costo-beneficio de los estudios.

La constante capacitación de investigadores, personal auxiliar y técnico, así como la aplicación de normas y principios de calidad, son elementos esenciales para garantizar la validez de los resultados de la investigación y el respeto por los animales que participan en ella (40).

CAPÍTULO II

2 Farmacología hormonal en el aparato reproductor.

La farmacología hormonal en el aparato reproductor se refiere al estudio de las hormonas que regulan los procesos reproductivos en los animales. Son producidas por el sistema nervioso central y regulan la secreción hormonal a través de mecanismos de retroalimentación.

2.1 Sistema reproductor masculino.

Las hormonas del sistema reproductor masculino en veterinaria son fundamentales para la regulación y funcionamiento adecuado de la reproducción en los animales machos. Estas hormonas no solo influyen en la producción de espermatozoides y el libido, sino también en el desarrollo de las características sexuales secundarias y el comportamiento reproductivo. A continuación, se describen las principales hormonas del sistema reproductor masculino en animales, sus funciones y su importancia en la medicina veterinaria.

2.2 Hormonas testiculares.

A nivel de los testículos, se produce principalmente andrógenos, siendo la testosterona el compuesto principal. Además de la

testosterona, también se producen otras hormonas androgénicas como la androstenediona y la dihidrotestosterona (DHT).

La testosterona es una hormona esteroidea crucial para el desarrollo y mantenimiento de las características sexuales masculinas, así como para la regulación de funciones metabólicas y musculoesqueléticas. Los andrógenos son sintetizados por las células intersticiales o de Leydig, las cuales se encuentran en el tejido intersticial de los túbulos seminíferos en los testículos. Estas células son estimuladas por la hormona hipofisiaria estimulante de células intersticiales (ICSH), también conocida como hormona luteinizante (LH), bajo la señalización de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) producida por el hipotálamo (42).

La secreción de andrógenos en los testículos está regulada por las concentraciones en sangre de diversas hormonas, incluyendo la LH y la hormona folículo-estimulante (FSH). Además, los andrógenos ejercen un efecto de retroalimentación negativa en el hipotálamo y la hipófisis, inhibiendo la secreción de GnRH y LH, respectivamente, cuando los niveles de andrógenos en sangre son elevados. Esta retroalimentación negativa ayuda a mantener la homeostasis hormonal y la función reproductiva en el organismo masculino (42).

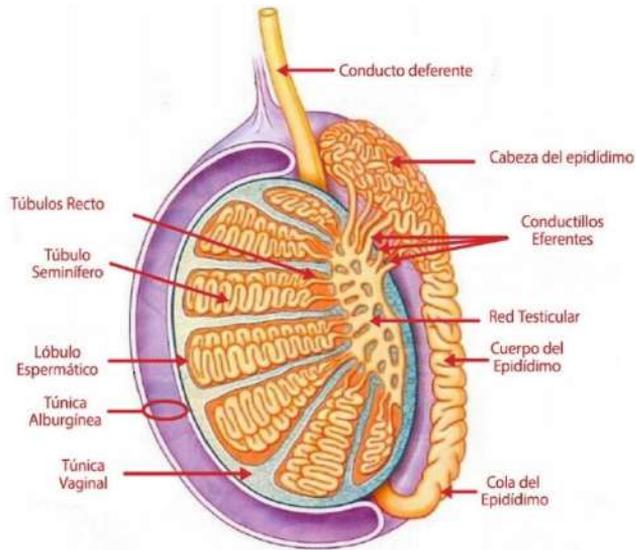


Figura 11. Anatomía testicular del cerdo.

Fuente: (42).

2.2.1 Efectos de la testosterona el organismo.

Dados los efectos anabólicos y androgénicos de la testosterona y análogos de la misma, los usos terapéuticos se clasifican en función de sus efectos fisiológicos, sin embargo, se debe tener presente que la testosterona puede causar en algunas ocasiones una degeneración testicular, daño hepático y promueve la aparición de carcinoma en perros.

Se menciona en algunos estudios que cuando un animal no produce suficientes espermatozoides la mejor opción sería

permitirle un descanso y proporcionarle una dieta adecuada. De manera general la testosterona tiene dos funciones: androgénicas y anabólicas (42).

Efectos androgénicos: Se destacan entre estos la maduración y la diferenciación de órganos sexuales accesorios y primarios, tales como el sistema de conductos, el epidídimo y la próstata. Además, la espermatogénesis es estimulada por la testosterona y origina la diferenciación de los caracteres sexuales secundarios. Los usos androgénicos que se han podido desarrollar entorno a la testosterona destacan el tratamiento a oligospermia, azoospermia, hipogonadismo y libido disminuido en sementales (42).

Efectos anabólicos: De estos se menciona un aumento en la retención de nitrógeno, y debido a ellos existe un equilibrio nitrogenado positivo. Esta funcionalidad resulta importante en animales que se encuentran en engorda o en tratamiento de la debilidad senil. Así mismo se promueve la retención de potasio y fósforo, lo que en algunas ocasiones puede llegar a producir un mínimo edema.

También se promueve la maduración y mineralización ósea y el desarrollo de cartílago epifisiario con dosis terapéuticas sin embargo tiene un efecto contrario cuando se administra dosis excesivas. En la Figura 12 se muestra la influencia hormonal en la producción de testosterona (42).

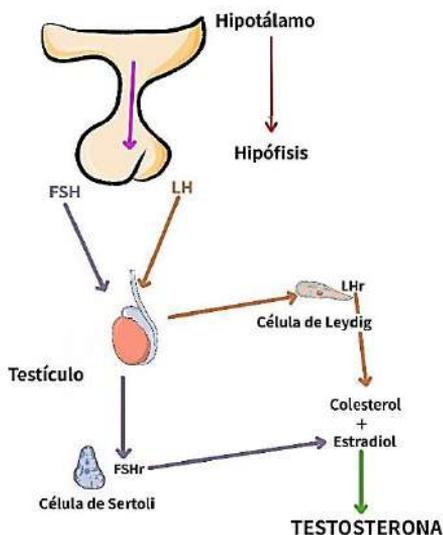


Figura 12. Influencia hormonal en la producción de testosterona.

Fuente: (43).

2.3 Fármacos que afectan y modulan la función testicular.

En la medicina veterinaria, los fármacos que afectan y modulan la función testicular son herramientas esenciales para el manejo y la optimización de la salud reproductiva de los animales. Estos fármacos se utilizan en diversas aplicaciones, desde el

tratamiento de trastornos reproductivos hasta la mejora de la eficiencia reproductiva en programas de cría.

La función testicular, que incluye la producción de esperma y la síntesis de hormonas sexuales como la testosterona, puede ser influenciada por una variedad de agentes farmacológicos que actúan a diferentes niveles del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas (31).

Los veterinarios recurren a estos fármacos no solo para tratar problemas de infertilidad y disfunción testicular, sino también para controlar el comportamiento sexual, manejar enfermedades endocrinas y facilitar las técnicas de reproducción asistida. La comprensión de los mecanismos de acción de estos medicamentos y su correcta aplicación clínica es crucial para maximizar su efectividad y minimizar posibles efectos secundarios.

2.3.1 Andrógenos sintéticos.

Danazol: El danazol es un compuesto sintético derivado de la etiniltestosterona. Se presenta en forma de polvo cristalino de color amarillo y es prácticamente insoluble en agua, pero soluble en alcohol (28).

Farmacodinamia:

El danazol es un andrógeno sintético que ejerce un efecto débil.

Su acción principal radica en la supresión del eje ovárico-hipofisario. Se cree que el danazol puede inhibir directamente la síntesis de esteroides sexuales y también puede unirse a los receptores tisulares de estos esteroides. En estos sitios receptores, el danazol puede manifestar su efecto anabólico, suave acción androgénica y también una acción antiestrogénica (28).

Farmacocinética:

Cuando se administra por vía oral, el danazol se absorbe en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, no se observa un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas al aumentar la dosis. El fármaco se metaboliza en el hígado y parece tener la capacidad de atravesar la barrera placentaria (28).

Efectos adversos:

El principal efecto adverso en perros es la hepatotoxicidad. Ocasionalmente, puede causar virilización en hembras. Otros efectos secundarios incluyen aumento de peso, edema, atrofia testicular, alopecia o crecimiento excesivo de pelo. Se debe tener precaución al administrarlo a animales con daño hepático, renal

o cardiaco. Además, se ha observado que tiene efectos teratógenos (28).

2.3.2 Antiandrógenos

Los antiandrógenos son un grupo de fármacos que actúan contra los andrógenos, hormonas sexuales masculinas.

Finasterida:

La finasterida, también conocida como (5 α ,17 β)-N-(1,1-dimetiletil)-3-oxo-4-azaandrost-1-en-17-carboxamida; 17 β -(N-terbutilcarbamoil)-4-aza-5 α -androst-1-en-3-ona, es un polvo blanco cristalino. Se disuelve en metanol, cloroformo, DMSO, etanol, n-propanol y tiene una solubilidad ligeramente en propilenglicol y polietilenglicol.

Farmacodinamia:

La finasterida afecta la actividad de las hormonas andrógenas y su influencia en la próstata. En perros, seres humanos y primates, donde la hipertrofia prostática es común, este fármaco reduce o detiene el crecimiento prostático. Esto alivia los problemas urinarios asociados con la hipertrofia prostática y otras formas de prostatitis, así como los síntomas de la pelvis crónica relacionados con esta condición.

Este efecto se logra mediante la inhibición de la 5 α -reductasa y la reducción de la concentración de dihidrotestosterona en la próstata, sin afectar la concentración de testosterona, a diferencia de la clormadinona. Tal como se muestra en la Figura 13 el finasteride actúa en la inhibición de la 5 α -reductasa (44).

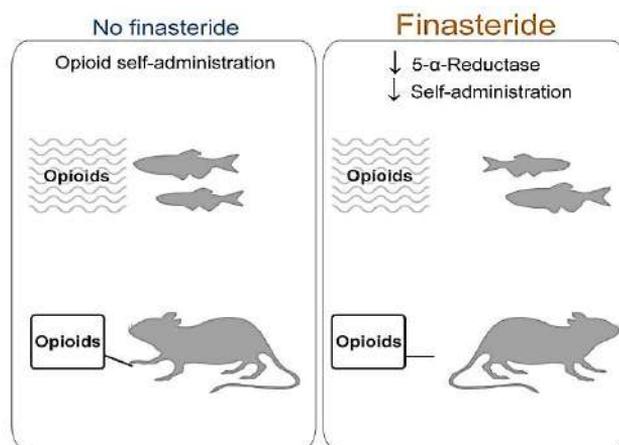


Figura 13. Inhibición de la 5 α -reductasa con finasteride.

Fuente: (45).

Farmacocinética:

La finasterida se metaboliza en su mayoría en perros mediante la hidroxilación de la cadena lateral terbutilo, seguida de la oxidación a otros metabolitos que luego son eliminados a través de la bilis y las heces. Su vida media de eliminación es de aproximadamente 3.4 horas, con una depuración de 4.8 ml/min/kg y un volumen de distribución de 1.1 L/kg. Cuando se administra por vía oral, se absorbe de manera rápida y eficiente, alcanzando concentraciones máximas en la sangre en 1-2 horas.

La biodisponibilidad de la finasterida se estima en más del 90 por ciento (44).

Efectos adversos:

En humanos, aproximadamente el 5% de los casos experimentan una disminución del apetito sexual como efecto adverso de la finasterida. En perros, aunque no hay datos específicos disponibles, se ha observado una reducción en el volumen eyaculado. Sin embargo, en comparación con los estrógenos administrados en perros, la finasterida generalmente tiene menos efectos secundarios (44).

Acetato de clormadinona:

Este fármaco es similar a la finasterida en términos de acción, pero se clasifica como un antiandrógeno selectivo. Su mecanismo de acción implica la inhibición de la concentración de testosterona y dihidrotestosterona en la próstata. Aunque aún está en fase de evaluación en perros, se han utilizado dosis de 0.3 mg/kg. Se ha observado que este fármaco induce un mayor grado de apoptosis en las células prostáticas en comparación con la finasterida (44).

2.4 Agonistas de la GnRH.

Las principales gonadotropinas extrahipofisarias son la gonadotropina coriónica humana (HCG) y la gonadotropina coriónica equina (ECG). Estas hormonas, que son polipeptídicas, tienen efectos estimulantes en los folículos y luteinizantes en las gónadas. En la Figura 14 se puede evidenciar como actúan los agonistas de la GnRH.

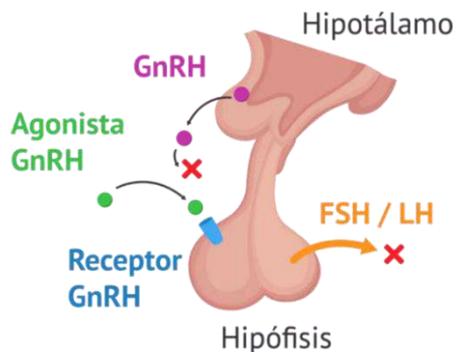


Figura 14. Mecanismo de los agonistas de la GnRH.

Fuente: (45).

2.4.1 Gonadotropina coriónica humana (HCG).

Anteriormente, la gonadotropina coriónica humana (HCG) se extraía de la orina de mujeres en estado de gestación, pero actualmente se obtiene principalmente de la orina de primates y, a veces, de mujeres menopáusicas, donde las concentraciones son mayores.

También es posible obtener la hormona luteinizante preparada (LH-P) a partir de adenohipófisis de animales sacrificados. La industria farmacéutica la comercializa en forma de polvo liofilizado de color blanco, soluble en agua, pero no en alcohol. Una unidad de HCG es equivalente a una unidad USP; cada miligramo contiene 1,500 unidades USP. Es sensible a la luz y se conoce por varios sinónimos, como HCG, CG, gonadotropina coriónica y PU (46).

Farmacodinamia:

Tiene un efecto inicial luteinizante, pero también exhibe propiedades foliculoestimulantes. Incrementa la producción de progesterona por el cuerpo lúteo y promueve la ovulación. En perras, estimula la secreción de estrógenos. En machos, estimula la diferenciación sexual y la producción de andrógenos por las células intersticiales, además de favorecer el descenso testicular en casos de anormalidades (46).

Indicaciones y dosificación:

En el tratamiento de quistes foliculares en vacas, se han utilizado dosis de 5,000 UI de HCG por vía intravenosa o 10,000 UI de HCG por vía intramuscular. La mayoría de los animales desarrollan tejido lúteo a partir de los folículos tratados. Alrededor

del 50% de los animales tratados entran en estro después de 30 días, mientras que el resto lo hacen gradualmente.

Se ha observado la aparición de quistes luteínicos después del tratamiento con HCG, lo que lleva a algunos veterinarios a preferir el uso de GnRH para tratar quistes foliculares, ya que es menos propenso a causar reacciones alérgicas que la HCG. Otra opción es utilizar HCG en combinación con progestágenos, administrando 1,500 a 3,000 UI por vía intravenosa junto con progestágenos a una dosis de 125-250 mg también por vía intravenosa (46).

En perros y gatos para tratar la criptorquidia, se administra una dosis de 500 UI dos veces por semana durante un período de cuatro a seis semanas. En el caso de luteinización de un quiste folicular persistente, la dosis recomendada es de 500 UI por vía intramuscular, con una repetición después de 48 horas.

Este enfoque se emplea en pruebas de inducción con HCG para determinar la presencia de tejido testicular u ovárico en machos castrados o hembras histerectomizadas, así como en trastornos de diferenciación. También se utiliza en perras infértiles que

tienen ciclos estrales normales, pero presentan niveles bajos de progesterona (46).

Efectos secundarios:

Es altamente probable que se presenten respuestas de hipersensibilidad como efectos adversos. En el caso de las yeguas, si se administra antes del día 35 de gestación, podría ocasionar aborto debido al aumento en los niveles de estrógeno (46).

Interacciones: No se han reportado interacciones conocidas con la HCG.

2.4.2 Gonadotropina coriónica equina (ECG).

En la actualidad, la ECG se obtiene del suero de yegua preñada durante la primera mitad de la gestación. Cuando se requiere un efecto foliculoestimulante exclusivo, se puede obtener hormona foliculoestimulante preparada (FSH-P) a partir de adenohipófisis de animales de rastro. Sin embargo, esta última forma se utiliza principalmente en investigaciones experimentales (47).

Farmacodinamia:

La ECG principalmente ejerce un efecto foliculoestimulante, con acciones luteinizantes menos pronunciadas (47).

Indicaciones y dosificación:

Dada su actividad, puede ser utilizada farmacológicamente en diversos trastornos reproductivos y en el control de la reproducción. Una aplicación común es en la superovulación de vacas donadoras para la técnica de trasplante de embriones. Normalmente, se utiliza ECG para estimular el crecimiento de múltiples folículos.

La dosis varía entre 1,500 y 2,500 UI de ECG por vía intramuscular en un volumen no superior a 5 ml. La inyección se administra entre el día 9 y el 11 después del estro (día 0). La ovulación se induce con un análogo de prostaglandina (cloprostenol). En estas condiciones, el estro puede ocurrir a las 24, 48 o 72 horas después de la inyección de cloprostenol (47).

Aunque el enfoque mencionado demuestra eficacia, es posible sincronizar la actividad reproductiva de los animales mediante la utilización de implantes intravaginales de acetato de medroxiprogesterona (con esponjas que contienen de 2 a 3

gramos del principio activo) y administrando ECG en el día 16 después de detectarse el estro.

En estas circunstancias, el período de celo se produce entre tres y ocho días después de retirar el implante de progesterona, es decir, 17 días después del inicio del estro. La cantidad de ovulaciones inducidas de esta manera puede variar significativamente, oscilando entre tres y 20. Es importante destacar que un exceso de 20 óvulos puede disminuir la tasa de fertilidad y desencadenar desequilibrios hormonales. Se ha observado que la respuesta ovulatoria puede verse afectada por diferentes presentaciones de ECG. (47).

2.4.3 Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Se trata de un decapeptido con un peso molecular de 1,183 Da. Desde el punto de vista físico, se presenta como un polvo que va desde blanco hasta amarillo pálido. Se trata de una hormona naturalmente producida por el hipotálamo, pero también puede ser completamente sintética. La equivalencia entre 50 µg de acetato de gonadorelina y 31 UI (48).

Farmacodinamia:

La GnRH regula la liberación de FSH y LH en la adenohipófisis, con una secreción pulsátil tónica tanto en machos como en hembras, aunque cíclica en estas últimas durante el ciclo estral. La retroalimentación negativa de FSH y LH sobre el hipotálamo y la hipófisis controla esta liberación tónica. Sin embargo, en la mayoría de las especies, hay un pico preovulatorio de LH y FSH que permite el desarrollo y la ovulación de uno o más folículos (47).

Al inicio del ciclo estral, los estrógenos ováricos inducen una respuesta positiva en el hipotálamo e hipófisis debido a su baja concentración sanguínea. Se ha observado que la estimulación directa con estrógenos en el hipotálamo aumenta la liberación de GnRH y también aumenta la sensibilidad de las células hipofisarias a la acción de la GnRH. Esto sugiere que los estrógenos tienen un efecto de retroalimentación positiva en los niveles de GnRH, FSH y LH (47).

El núcleo arqueado, el ventromedial y la eminencia media son los principales sitios de secreción tónica de GnRH, regulados por una retroalimentación negativa proporcionada por los estrógenos. Por tanto, los estrógenos pueden inducir tanta retroalimentación positiva como negativa en la secreción de

GnRH. Además, la progesterona inhibe la secreción de GnRH en proporción a su concentración plasmática.

La GnRH también tiene efectos en otros fenómenos biológicos, como el comportamiento sexual, donde junto con los estrógenos, la progesterona o la testosterona puede jugar un papel clave. A nivel gonadal, la GnRH tiene un efecto inhibitorio, bloqueando la esteroidogénesis en los ovarios o testículos cuando se administra directamente (47).

Farmacocinética:

Después de la administración intravenosa de GnRH en cerdos, esta hormona se distribuye rápidamente en el líquido extracelular, con una vida media de distribución de aproximadamente 2 minutos. La vida media de eliminación en la misma especie es alrededor de 13 minutos. Y además la vida media de la GnRH es de aproximadamente 7 minutos, pero si se administra mediante infusión lenta y continua, su vida media calculada desde el momento de suspender la administración es de alrededor de 3 horas. El pico máximo en las concentraciones plasmáticas de FSH y LH dura entre 6 y 28 horas (47).

2.4.4 Antagonistas de la GnRH.

Se han desarrollado diversos compuestos con capacidad antagonista de los efectos de la GnRH. Estos antagonistas pueden ser sintetizados mediante modificaciones en la estructura molecular de la GnRH nativa, específicamente en las posiciones 1, 2, 3, 8 y 10. Los primeros antagonistas eran lipófilos, lo que podía provocar reacciones anafilactoides debido a la liberación de histamina.

Sin embargo, la inclusión de nuevas sustituciones en los aminoácidos de la molécula de GnRH ha mejorado estos antagonistas, evitando la liberación de histamina. En la Figura 15 se puede evidenciar el mecanismo de acción de los antagonistas de GnRH (49).



Figura 15. Mecanismo de los antagonistas de la GnRH.

Fuente: (45).

Cetrorelix:

Es el resultado de modificar la secuencia nativa de GnRH, agregando cinco aminoácidos en las posiciones 1, 2, 3, 6 y 10, y estabilizándolo con grupos terminales amino y acetilo.

Farmacodinamia:

Actúa como antagonista de GnRH, inhibiendo rápidamente las gonadotropinas al unirse competitivamente a los receptores de GnRH y bloquear su acción estimuladora endógena en las células hipofisarias. Este bloqueo desplaza la GnRH de los receptores de alta y baja afinidad, con el cetorelix mostrando una mayor afinidad constante para el receptor de baja afinidad (49).

Farmacocinética:

El cetorelix presenta una vida media terminal de 5 a 10 horas después de una inyección subcutánea única. Dosis más altas generan concentraciones sanguíneas detectables durante períodos más prolongados, mientras que, con inyecciones múltiples, la vida media calculada se extiende entre 20 y 80 horas.

Estudios con gantarelix han demostrado una vida media de eliminación de 13.7 a 16.2 horas después de un tratamiento subcutáneo de siete días con dosis de 125 mg y 0.25 mg, respectivamente (49). Las características farmacocinéticas del

cetrorelix se han estudiado en ratas y perros tras su administración intravenosa y subcutánea, junto con la medición de las concentraciones plasmáticas de testosterona. En ratas, la biodisponibilidad fue del 100%, mientras que en perros fue del 97%.

Se observó una supresión total de la testosterona en ambas especies, siendo más prolongada con dosis altas. Después de la inyección intravenosa, la vida media fue de 3 horas en ratas y de 9.3 horas en perros, con una concentración plasmática de 1.2 ng/mililitros necesaria para inhibir la producción de testosterona (49).

Indicaciones y dosis:

Los antagonistas de GnRH están siendo investigados en animales y se consideran para futuras terapias debido a su potencial utilidad. En humanos, se les ha reconocido como posibles tratamientos para patologías dependientes de esteroides sexuales como el cáncer de próstata y la endometriosis, presentando ventajas sobre otros fármacos utilizados en estos casos.

Además, su capacidad para suprimir la LH podría interrumpir la gestación en perras, siendo útiles en técnicas de reproducción asistida y en condiciones donde se necesite suprimir la producción endógena de esteroides sexuales, como en ciertos tipos de cáncer (49).

También se ha observado que la supresión de gonadotropinas y esteroides sexuales podría tener aplicaciones prácticas como modulador de la conducta en animales agresivos o con comportamientos sexuales no deseados. Estudios realizados con antrarelix en equinos y monos Rhesus han demostrado una disminución significativa en la conducta sexual, siendo reversible en la mayoría de los casos (49).

2.5 Inhibidores de la aromatasa.

Los inhibidores de la aromatasa (IA) son compuestos que interfieren con la función de la enzima aromatasa (aromP450), lo que resulta en una disminución de la producción de estrógeno. La aromatasa, una enzima del citocromo P450 (CYP19), juega un papel crucial en el equilibrio hormonal al convertir andrógenos en estrógenos. La conversión de testosterona en 17β -estradiol mediante la acción de la enzima aromP450 se ha identificado como un proceso fundamental para el desarrollo ovárico (50).

Los inhibidores de la aromatasa se dividen en tres generaciones: primera (aminoglutetimida), segunda (formestano, fadrozol) y tercera (anastrozol, letrozol, exemestano), que a su vez se subdividen en tipo I y tipo II. Los de tipo I tienen una estructura esteroide, semejante a la de los andrógenos, y bloquean irreversiblemente el sitio de unión al sustrato de la enzima.

Por otro lado, los de tipo II son no esteroides y su acción es reversible. En la Figura 16 se observa el mecanismo de acción de los inhibidores de la aromatasa (50).

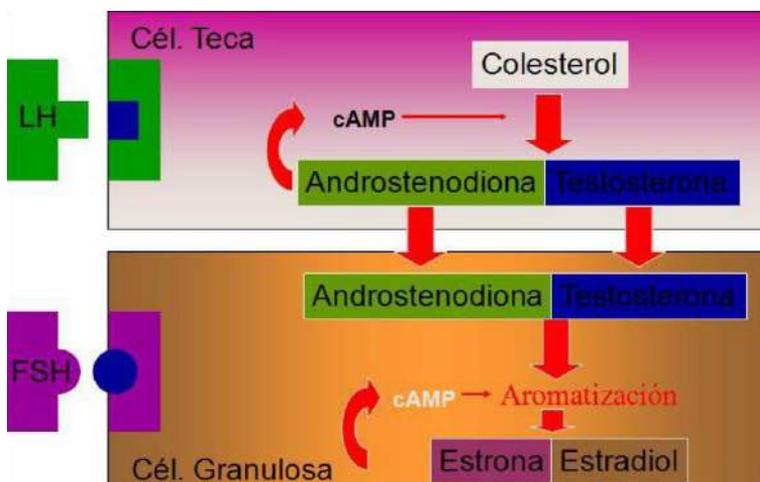


Figura 16. Mecanismo de acción de los inhibidores de la aromatasa.

Fuente: (32).

2.5.1 Aminoglutetimida.

La aminoglutetimida es un fármaco utilizado en medicina veterinaria para inhibir la enzima aromatasa, reduciendo la conversión de andrógenos a estrógenos. Se utiliza principalmente en el tratamiento de neoplasias endocrinas, como el carcinoma de células intersticiales de ovario en yeguas (50).

Farmacocinética:

La aminoglutetimida se absorbe bien por vía oral y se metaboliza principalmente en el hígado. Se excreta principalmente por la orina. Tiene una vida media de eliminación corta en animales, lo que requiere dosis frecuentes para mantener niveles terapéuticos (50).

Farmacodinamia:

Actúa inhibiendo la enzima aromatasa, lo que reduce la conversión de andrógenos a estrógenos. Esta acción ayuda a controlar la proliferación de células tumorales dependientes de estrógenos en casos de neoplasias endocrinas, como el carcinoma de células intersticiales de ovario en yeguas (50).

Indicaciones y dosis:

La dosis de aminoglutetimida varía según la condición clínica y el tamaño del animal, pero generalmente se administra a una dosis de 25-50 mg/kg cada 12 horas por vía oral.

2.5.2 Formestano.

El formestano es un inhibidor de la aromatasa que se administra típicamente por vía intramuscular en animales. Actúa bloqueando de forma irreversible la actividad de la aromatasa, lo que disminuye la producción de estrógenos y controla el crecimiento tumoral en neoplasias endocrinas dependientes de estrógenos.

Farmacocinética:

El formestano se administra típicamente por vía intramuscular y se metaboliza en el hígado. Se excreta principalmente por la orina. Tiene una vida media de eliminación corta en animales (50).

Farmacodinamia:

Actúa inhibiendo de forma irreversible la aromatasa, lo que bloquea la conversión de andrógenos en estrógenos. Esta acción ayuda a reducir la producción de estrógenos y controlar el

crecimiento tumoral en casos de carcinoma de células intersticiales de ovario en yeguas (50).

Indicaciones y dosis:

La dosis recomendada de formestano es de 4-8 mg/kg por vía intramuscular cada 48 horas.

2.5.3 Fadrozol.

El fadrozol es un fármaco oral que inhibe selectivamente la enzima aromatasa, reduciendo la síntesis de estrógenos en el organismo. Se utiliza en medicina veterinaria para el tratamiento de neoplasias dependientes de estrógenos y otras condiciones clínicas relacionadas.

Farmacocinética:

El fadrozol se administra típicamente por vía oral y se absorbe bien en el tracto gastrointestinal. Se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente por la orina (50).

Farmacodinamia:

Actúa inhibiendo selectivamente la aromatasa, lo que disminuye la producción de estrógenos. Esta acción ayuda a controlar la proliferación de células tumorales dependientes de estrógenos (50).

Indicaciones y dosis:

La dosis típica de fadrozol es de 1-3 mg/kg por vía oral una vez al día.

2.5.4 Anastrozol, Letrozol y Exemestano:

Estos fármacos, incluyendo anastrozol, letrozol y exemestano, son inhibidores de la aromatasa utilizados en medicina veterinaria para controlar la producción de estrógenos. Actúan selectivamente sobre la enzima aromatasa, reduciendo la síntesis de estrógenos y ayudando a controlar el crecimiento tumoral en neoplasias endocrinas dependientes de estrógenos. Se administran típicamente por vía oral y tienen una vida media prolongada en el organismo (50).

Farmacocinética:

Estos fármacos se administran por vía oral y se absorben bien en el tracto gastrointestinal. Tienen una vida media prolongada en perros (50).

Farmacodinamia:

Inhiben selectivamente la aromatasas, reduciendo la síntesis de estrógenos, controlando así el crecimiento tumoral en neoplasias dependientes de estrógenos (50).

Indicaciones y dosis:

La dosis recomendada de anastrozol, letrozol y exemestano es de 0.1-1 mg/kg por vía oral una vez al día, dependiendo de la condición clínica del paciente y la respuesta al tratamiento (50).

2.6 Tratamiento de la infertilidad.

La incapacidad para concebir o la infertilidad representa el principal desafío reproductivo en los hatos lecheros. En los Estados Unidos, se ha observado una marcada disminución en el índice de concepción en los últimos 40 años; por ejemplo, en 1951, aproximadamente el 65% de las vacas inseminadas lograban quedar preñadas, mientras que, en 2000, este porcentaje disminuyó a menos del 40%.

En México, se ha experimentado una tendencia similar: hace tres décadas, más del 50% de las vacas inseminadas resultaban preñadas, pero en la actualidad, esta cifra ha disminuido a menos del 40%. Este fenómeno también se ha observado en Europa y Australia, donde el sistema de manejo no es tan intensivo como en América del Norte (51).

2.6.1 Terapias hormonales para mejorar la fertilidad.

La fertilidad en los animales es un factor crucial para la producción ganadera, la conservación de especies y el bienestar de las mascotas. En la medicina veterinaria, las terapias hormonales juegan un papel fundamental en la mejora de la fertilidad, ofreciendo soluciones efectivas para una amplia gama de problemas reproductivos.

Estas terapias incluyen la administración de hormonas naturales o sintéticas que regulan y optimizan el funcionamiento del sistema reproductivo, aumentando así las tasas de concepción y mejorando la eficiencia reproductiva (47).

Las terapias hormonales pueden ser utilizadas para tratar problemas como la infertilidad, la anestro (falta de ciclo estral), y la disfunción testicular, así como para sincronizar los ciclos reproductivos y facilitar las técnicas de reproducción asistida. Los

avances en la endocrinología veterinaria han permitido el desarrollo de tratamientos más precisos y efectivos, que pueden ser personalizados según las necesidades específicas de cada animal (47).

Progesterona.

Se ha observado que las vacas que presentan infertilidad suelen mostrar una función lútea anormal, lo que se refleja en niveles subóptimos de progesterona durante la fase lútea del ciclo estral. La disfunción lútea puede manifestarse como una reducción en la duración y la calidad del cuerpo lúteo, así como una disminución en la producción de progesterona.

En un intento por abordar esta disfunción lútea y mejorar la fertilidad en vacas, se ha considerado la administración directa de progesterona. Sin embargo, los estudios que han suplementado directamente con esta hormona han arrojado resultados diversos y a menudo inconsistentes en términos de su efectividad para mejorar la fertilidad (51).

GnRH o hCG en el momento de la inseminación.

Los tratamientos con GnRH o hCG en el momento de la inseminación son ampliamente utilizados. Esta estrategia se

basa en la idea de que estas hormonas sincronizan la ovulación con la inseminación, previniendo problemas de ovulación tardía y mejorando el desarrollo del cuerpo lúteo. Aunque numerosos estudios respaldan esta práctica, los resultados son variados. Un análisis de 40 estudios publicados en 27 artículos indica que este tratamiento aumentó la probabilidad de gestación, especialmente en animales con historial de reproducción infructuosa. Sin embargo, según las investigaciones de nuestro grupo, no se ha observado una mejora en la fertilidad (51).

Tratamientos con GnRH o hCG entre los días 5 y 6.

Se han llevado a cabo investigaciones sobre tratamientos que buscan inducir la ovulación del folículo dominante de la primera onda folicular y, en consecuencia, promover el desarrollo de un cuerpo lúteo adicional. La administración de GnRH o hCG en los días 5 y 7 ha demostrado ser efectiva para este propósito, aumentando los niveles de progesterona.

Sin embargo, los resultados en términos de fertilidad no han sido consistentes. Mientras que en algunos estudios se ha observado un incremento significativo en el porcentaje de concepción en vacas repetidoras y con baja condición corporal, en otros el efecto ha sido nulo (51).

Tratamientos con GnRH o hCG entre los días 12 y 14.

Para que se produzca la gestación, es fundamental que haya una comunicación eficaz entre el embrión en desarrollo y el ambiente materno. En este sentido, el embrión debe activar mecanismos que impidan la regresión del cuerpo lúteo en los días 16 a 18 después de la inseminación, lo cual logra a través de la secreción de interferón tau, que bloquea la síntesis de PGF2 α .

Se sugiere que una de las causas de la falla en la concepción puede ser la incapacidad del embrión para evitar la regresión del cuerpo lúteo. Por lo tanto, inhibir la cascada de secreción de PGF2 α podría mejorar las tasas de concepción al darle al embrión más tiempo para alcanzar un estado óptimo de desarrollo y establecer eficientemente el reconocimiento materno de la gestación.

Esta es la base de los tratamientos con GnRH o hCG entre los días 12 y 14 después de la inseminación, que buscan reducir los niveles circulantes de estradiol mediante la ovulación, luteinización o atresia de los folículos (51).

2.7 Sistema reproductor femenino.

El sistema reproductor femenino es el conjunto de órganos y estructuras en el cuerpo de la mujer que están involucrados en la reproducción. Este sistema permite la producción de óvulos (gametos femeninos), la fertilización, la gestación y el parto.

2.7.1 Fármacos que modulan el ciclo estral.

La manifestación del comportamiento de celo surge de un aumento gradual en los niveles de 17β -estradiol, generado por un folículo dominante, el cual estimula los signos adicionales en coincidencia con el pico ovulatorio de la hormona luteinizante (LH). El ciclo reproductivo se compone de cuatro etapas consecutivas: proestro, estro, metaestro y diestro, durante las cuales ocurren una serie de cambios en las estructuras ováricas y en las concentraciones hormonales que interactúan para permitir el ciclo estral en la vaca (42).

2.7.2 Métodos de sincronización estral.

Las hormonas utilizadas para la sincronización del estro son análogas a las hormonas reproductivas naturales presentes en el hipotálamo (GnRH), ovario (estradiol y progesterona) y útero ($PGF2\alpha$) de los bovinos. Inicialmente, en la década de 1960, se emplearon progestágenos para bloquear la ovulación, lo que resultó en sincronización, pero con baja tasa de concepción.

En los años 70, se introdujo el uso de PGF2 α para una sincronización más eficiente, y posteriormente se combinaron ambos métodos para mejorar la sincronización y la tasa de concepción. Sin embargo, el uso prolongado de progestágenos deprime la tasa de concepción. Más tarde, se descubrió que los folículos dominantes persistentes contribuían a esta baja fertilidad, lo que llevó al desarrollo de programas de control folicular para regular la fase lútea y el momento de la ovulación.

Estos avances históricos dieron lugar a la sincronización moderna del celo en vacas, utilizando métodos que incluyen el control de los crecimientos foliculares, la prevención de la ovulación prematura, la inducción de la involución del cuerpo lúteo y la sincronización del celo y la ovulación (42).

2.7.3 Inducción del estro.

Se considera más favorable el uso de gonadotropinas placentarias debido a su vida media biológica extendida. Se administran entre 200 y 600 UI de PMSG y entre 100 y 300 UI de HCG, según el tamaño del animal, mediante inyecciones separadas por vía subcutánea en el mismo día. La hinchazón de la vulva y la secreción hemorrágica suelen aparecer cuatro o cinco días después del tratamiento. En caso de que la perra no

entre en proestro, se puede repetir el tratamiento entre cinco y siete días después del primer ciclo (42).

La inducción del proestro con PMSG, en dosis de 50-200 UI con intervalos de uno a cuatro días, resulta en un período de proestro más corto que el habitual para esa perra en particular. Se recomienda el apareamiento tan pronto como la perra muestre receptividad, y se administra HCG en el momento del apareamiento.

2.8 Sincronización e inducción de la ovulación.

La inseminación artificial (IA) con semen de toros probados en pruebas de progenie oficiales es la principal estrategia que los productores de leche o carne emplean hoy en día para mejorar genéticamente sus rodeos. Para implementar con éxito un programa de IA en ganaderías de carne y leche, es esencial llevar a cabo la sincronización de celos.

Esto permite optimizar los recursos humanos y económicos al eliminar la necesidad de detectar celos manualmente. A continuación, se detallan las diversas combinaciones hormonales disponibles actualmente para llevar a cabo la sincronización de celos y ovulaciones (28).

2.8.1 La prostaglandina F2a (PGF).

Resultan efectivos para inducir la regresión del cuerpo lúteo (CL) entre los días 6 y 17 del ciclo estral. Sin embargo, el uso de PGF2 α para la sincronización del celo no garantiza una precisión suficiente para lograr un nivel aceptable de preñez en la inseminación a tiempo fijo (ITF). Esto se debe a que el tratamiento no sincroniza el crecimiento folicular ni la onda preovulatoria de hormona luteinizante (LH), sino que únicamente regula la duración de la vida del CL.

Como resultado, es necesario realizar la detección de celo durante un período de 7 días después de la administración de PGF2 α . Aunque se ha intentado sincronizar las vacas con dos dosis de PGF2 α separadas por 14 días y realizar la ITF entre 70 y 82 horas después de la segunda dosis, se ha observado que el porcentaje de preñez es menor que en las vacas con inseminación al detectar el celo (ICD).

Esta reducción en la fertilidad tras el uso de PGF/ITF se atribuye a la falta de precisión en la sincronización del tratamiento con el

tiempo de ovulación en relación con la IA. En la Figura 17, se observa el papel de la prostaglandina F2a en la ovulación (28).

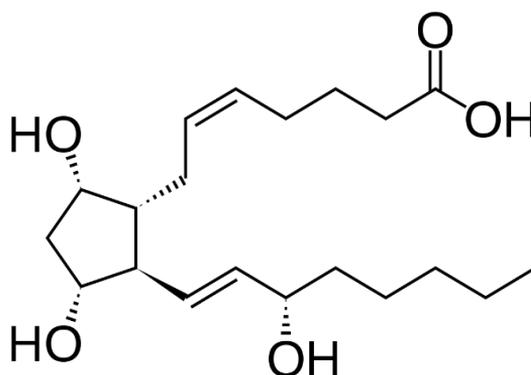


Figura 17. Estructura química de la prostalandina F2a

Fuente: (45).

2.8.2 Combinación de progesterona o progestágenos, estradiol y prostaglandinas.

En el ganado bovino, tanto la progesterona como los progestágenos controlan la frecuencia pulsátil de la hormona luteinizante (LH), lo que a su vez regula el crecimiento del folículo dominante. Aunque no tienen efecto sobre la secreción de la hormona foliculoestimulante (FSH), estas hormonas suprimen el estrógeno y previenen la ovulación al promover el recambio folicular.

Cuando se administran durante un período que excede la duración normal de un cuerpo lúteo (CL), tanto la progesterona como los progestágenos pueden inducir un estro bien sincronizado. Sin embargo, la fertilidad del folículo ovulado es inferior cuando se utilizan durante períodos más largos (de 7 a 9 días) debido al desarrollo de folículos persistentes que ovulan ovocitos envejecidos. Por lo tanto, la mayoría de los protocolos actuales de sincronización con progesterona o progestágenos se realizan durante 7 a 9 días.

Actualmente, en el mercado internacional se encuentran disponibles diversos dispositivos intravaginales que liberan progesterona, dispositivos auriculares que liberan progestágenos, así como progestágenos como el acetato de melengestrol que se administra por vía oral y puede combinarse con estradiol, PGF₂ α , hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y gonadotropina coriónica de yegua preñada (PMSG o eCG) para la sincronización de celos y ovulaciones. En la Tabla 2, se muestran varios dispositivos de liberación de hormonas en bovinos los fármacos y las dosis (28).

Tabla 2. *Dispositivos de liberación de hormonas usados en bovinos para el control del ciclo estral.*

Dispositivo	Forma	Polímero	Vía de administración	Fármaco	Dosis
CIDR-B			Intravaginal	Progesterona	1.90 g
PRID	Helicoidal	Silicona			1.55 g
Crestar		Hydron	Subcutáneo auricular	Norgestomet	3 mg
Sincromate-B		Silicona			6 mg
Esponjas	Cilindro	Poliuretano	Intravaginal	Acetato de flugestona	200 mg

Fuente: (28).

La administración inicial de estradiol (valerato o benzoato) en el protocolo tiene como objetivo principal provocar la regresión del cuerpo lúteo (CL) y la atresia del folículo dominante. Esto se hace para evitar la persistencia del folículo debido a la baja frecuencia pulsátil de la hormona luteinizante (LH) y para iniciar una nueva fase de crecimiento folicular.

La regresión del cuerpo lúteo elimina la fuente natural de progesterona, lo que permite que, al retirar la progesterona/progestágeno, aumente la frecuencia pulsátil de LH y que el nuevo folículo dominante ovule. La administración de PGF2 α un día antes o el mismo día de retirar la progesterona o progestágeno provoca la luteólisis del CL, especialmente cuando este aún es refractario después de la primera dosis de estradiol.

El éxito reproductivo de los protocolos que emplean dispositivos intravaginales de progesterona combinados con estradiol y PGF2 α oscila entre el 35% y el 65% en rodeos de carne y leche, y está influenciado por factores como la condición corporal, los días posparto y el número de animales en anestro al inicio del protocolo (28).

2.8.3 Combinación de análogos de la GnRH y prostaglandinas.

La combinación de agonistas de la GnRH o sus análogos (como buserelina, cistorelina y gonadorelina) seguida de la administración de PGF2 α siete días después ha demostrado ser eficaz en la sincronización de celos (Fig. 32-ID). A diferencia de la sincronización solo con PGF2 α , la combinación de GnRH y PGF2 α ofrece la ventaja de coordinar el desarrollo folicular, la producción de estradiol y la regresión del cuerpo lúteo de manera secuencial, lo que en última instancia contribuye a una manifestación más precisa del celo (52).

La investigación realizada en las universidades de Wisconsin y Florida en EE. UU. ha conducido al desarrollo de un protocolo de inseminación a tiempo fijo que no requiere la detección de celos.

La primera inyección de GnRH induce la liberación de LH y FSH, lo que a su vez promueve la ovulación o la luteinización del folículo dominante e inicia una nueva onda de crecimiento folicular, respectivamente. La inyección de PGF2 α siete días después provoca la regresión del cuerpo lúteo.

Si se forma un nuevo cuerpo lúteo por la inyección inicial de GnRH, el intervalo de siete días suele ser suficiente para que madure y responda a la PGF2 α . Cuarenta y ocho horas después de la inyección de PGF2 α , se administra la segunda dosis de GnRH, que debería inducir la liberación de LH y la ovulación del folículo dominante.

El intervalo entre la primera y la segunda dosis de GnRH (nueve días) es suficiente para reclutar, seleccionar y hacer crecer a tamaño preovulatorio un nuevo folículo dominante que será sensible al pico de LH inducido por la segunda inyección de GnRH.

La ovulación del folículo dominante inducida por GnRH ocurre aproximadamente 30 horas después; por lo tanto, las vacas son inseminadas a tiempo fijo (sin detección de celo) de 16 a 20 horas después de la segunda inyección de GnRH (aproximadamente

10 a 14 horas antes de la ovulación). En general, en rodeos lecheros, es posible lograr un porcentaje de preñez que oscila entre el 30% y el 45% con la aplicación de un protocolo de ITF (52).

2.9 Superovulación.

El propósito de los tratamientos de superovulación en vacas donantes es maximizar el número de ovulaciones y de embriones de calidad óptima para su posterior transferencia a receptoras en programas de mejora genética. La respuesta a la superovulación es altamente variable, complicada de anticipar y generalmente se ve influenciada por una combinación de factores asociados tanto al tratamiento en sí como a variables individuales y ambientales, como la fecha de inicio del tratamiento, el tipo de gonadotropina utilizada, el protocolo de administración, la raza y las condiciones ambientales como la temperatura (28).

Por lo general, los tratamientos de superovulación se inician aproximadamente 9 o 10 días después de la detección del celo, empleando extractos de hipófisis porcina, gonadotropina coriónica equina (eCG) o gonadotropina menopáusica humana (hMG). Los regímenes habituales para la administración de gonadotropinas incluyen un tratamiento de 4 días con dos inyecciones diarias en dosis decrecientes (por ejemplo, 80

unidades dos veces al día durante 2 días, seguido de 60 unidades dos veces al día durante 2 días, y así sucesivamente.

Lo que suma un total de 400 mg de FSH porcina), o dosis constantes (por ejemplo, 50 unidades dos veces al día durante 4 días, sumando también un total de 400 mg de FSH porcina). En el mercado existen extractos no purificados de hipófisis porcina que contienen diferentes proporciones de FSH y LH, así como otro extracto del que se ha eliminado aproximadamente el 80% de la LH (28).

Dado que la eCG es una glucoproteína con actividad tanto de FSH como de LH y tiene una vida media de aproximadamente 40 horas, con una persistencia en el organismo de alrededor de 10 días, se administra en una única dosis de 2500 UI por vía intramuscular. Para contrarrestar los efectos adversos de la estimulación ovárica prolongada inducida por la eCG, se suministra al momento de la inseminación artificial un antisuero anti-eCG o anticuerpos monoclonales anti-eCG.

La hCG, que contiene cantidades equitativas de FSH y LH (75 UI), se administra en un protocolo de 4 días, con dosis decrecientes (por ejemplo, 300 UI dos veces al día durante 2 días, seguido de 225 UI dos veces al día durante 2 días, y así sucesivamente, sumando un total de 1500 UI) o dosis constantes

(187.5 UI dos veces al día durante 4 días). En ambos casos, se aplica una dosis luteolítica de PGF 48 horas después del inicio del tratamiento (día 3, por la mañana); se detecta el celo (día 5, por la mañana) y se realiza la inseminación artificial en dos ocasiones (día 5, por la tarde; día 6, por la mañana) (28).

2.10 Control de la natalidad.

Los enfoques empleados para evitar la gestación han sido dirigidos tanto a hembras como a machos. Una solución anticonceptiva óptima sería aquella que pudiera ser revertida en cualquier momento.

En hembras, se puede prolongar el ciclo de celo de 12 a 36 meses mediante la administración de acetato de c. Por otro lado, el uso de acetato de megestrol durante el anestro, con dosis de 0.5 mg/kg al día durante 32 días, o durante el proestro, con dosis de 2 mg/kg al día durante 8 días, puede interrumpir el ciclo estral.

Sin embargo, ninguno de los tratamientos hormonales disponibles en el mercado garantiza una protección del 100% contra el riesgo de piómetra. En perros, se logra una supresión reversible de la espermatogénesis mediante la administración de

33 mg de LH de bovino en 12 aplicaciones durante un período de 90 a 100 días (42).

2.10.1 Interrupción de la gestación.

En el caso de que las perras hayan sido fecundadas por machos de diferentes razas y no se desee que la hembra continúe con la gestación, se puede evitar la implantación embrionaria. Dado que esta no ocurre hasta los 18 a 21 días después de la fecundación, se puede administrar antes de este periodo 2 mg/kg de dietilestilbestrol en una sola inyección (sin exceder la dosis total de 25 mg), o cipionato de estradiol en dosis de 1.0 mg/10 kg.

Generalmente, no es necesaria una segunda inyección. A continuación, se detallan otros esquemas más recientes: (18).

Cabergolina: administrar 5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ durante 10 días por vía oral al inicio de la gestación o antes del día 40. Este tratamiento se alterna con alfaprostol (o se agrega) en dosis de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/5$ días por vía intramuscular.

Cloprostenol: administrar 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/1-2$ días por vía intramuscular, seguido de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ durante 10 días de cabergolina. Se puede proporcionar bromocriptina a razón de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tid}$ por vía oral. Si las perras son tratadas entre los días 22

y 28 de gestación, el éxito del procedimiento es del 90 por ciento (18).

Dexametasona: Se puede administrar entre los días 28 y 51 de gestación en dosis de 0.2 mg/kg/5 días; luego se reduce la dosis a 0.16 mg/kg/3 días y 0.02 mg/kg durante 3 días adicionales. Los efectos secundarios típicos de los esteroides están presentes, pero son reversibles. Se ha reportado un 100% de reabsorción o aborto. Alivia la inflamación (hinchazón, calor, enrojecimiento y dolor) consiste en administrar este esteroide dos veces al día durante 7-8 días, aumentando la dosis de 0.1-0.2 mg/kg en los primeros dos días, luego 0.2 mg/kg del día 3 al 5 (18).

2.10.2 Tratamiento de la infertilidad femenina.

En la gran mayoría de los casos de infertilidad, se requiere el uso de tratamientos hormonales para restaurar la función reproductiva. Dado que estos tratamientos son altamente especializados, es crucial que el diagnóstico del problema sea realizado por un especialista en la materia. El veterinario debe tener un profundo conocimiento de la fisiología y dominar técnicas diagnósticas específicas, como los frotis vaginales y el análisis de hormonas en la sangre.

La mayoría de los medicamentos empleados en el tratamiento de la infertilidad femenina tienen como objetivo regular la función ovárica. Los medicamentos inductores de la ovulación han sido utilizados durante más de tres décadas, aunque su uso conlleva riesgos y complicaciones tanto a corto como a largo plazo.

Estos fármacos se utilizan no solo para garantizar la ovulación, sino también para combinarse con otros tratamientos destinados a estimular la fertilidad, con el fin de promover la maduración de múltiples folículos que puedan ser empleados más adelante en técnicas de reproducción asistida (53).

Clomifeno:

El citrato de clomifeno es el tratamiento preferido para estimular la ovulación, logrando restaurar esta función en aproximadamente el 70% de los casos. Actúa como un modulador selectivo de los receptores de estrógeno. El clomifeno puede aumentar el nivel de estradiol en dos o tres veces, lo que resulta en un aumento de la ovulación durante los ciclos de tratamiento, así como en niveles elevados de progesterona (53).

Según la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, los medicamentos inductores de la ovulación no aumentan el riesgo

de defectos congénitos. El clomifeno está asociado con una menor tasa de gestación en comparación con las gonadotropinas; además, el aumento en los niveles de hormona luteinizante causados por este fármaco puede contribuir a la infertilidad persistente. No se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 6 ciclos.

En cuanto a los efectos secundarios a corto plazo, se han reportado gestaciones múltiples, hiperestimulación ovárica, sofocos, problemas visuales, náuseas y vómitos, y ocasionalmente problemas cutáneos, caída del cabello y síntomas neurológicos. A largo plazo, se ha observado la aparición o empeoramiento de tumores dependientes de hormonas (53). Las contraindicaciones para el uso de clomifeno incluyen principalmente enfermedades hepáticas y quistes ováricos.

Progesterona:

La progesterona se utiliza cuando hay problemas relacionados con una fase lútea inadecuada debido a una baja producción de este compuesto durante la ovulación. Después de la ovulación, el folículo se convierte en cuerpo amarillo, siendo la progesterona la hormona principal producida por este cuerpo, lo que ayuda a

mantener la segunda fase del ciclo estral y, en caso de mujeres gestantes, a mantenerlo si hay implantación (53).

Los efectos secundarios principales asociados con su uso incluyen somnolencia y trastornos intestinales, especialmente cuando se administra por vía oral. En cuanto al riesgo de desarrollar cáncer de mama, se reconoce que el uso prolongado de progestágenos exógenos puede ser perjudicial, ya que estimula el tejido mamario (53).

CAPÍTULO III

3 Farmacología de la gestación y el parto.

3.1 Progesterona y placenta.

La placenta, un órgano temporal y versátil, desempeña una función crucial en la perpetuación de las especies de mamíferos euterios. Su papel en el desarrollo y crecimiento fetal se evidencia en diversos aspectos anatómicos, genéticos y metabólicos. Además de facilitar el suministro constante de nutrientes y la eliminación de desechos, la placenta actúa como un centro endocrino que facilita la comunicación entre el feto y la madre.

Esta comunicación se establece a través de señales endocrinas maternas y fetales, que incluyen la secreción de factores de crecimiento y diversas hormonas, como estrógeno, progesterona, lactógeno placentario (PL) y hormona de crecimiento placentaria (GH-P). Aunque el papel biológico exacto de muchas de estas hormonas aún no se comprende completamente, comparten similitudes estructurales y biológicas, lo que sugiere una interrelación significativa (54).

En cuanto a la regulación de las funciones reproductivas, se destaca la importancia de los esteroides sexuales

(progestágenos, andrógenos, estrógenos), los cuales no solo influyen en procesos dentro del sistema reproductivo, sino también en una variedad de funciones fuera de él. Estas funciones podrían ser relevantes tanto para la madre como para el feto durante la gestación. Se ha observado actividad esteroideogénica en la placenta de diversas especies de mamíferos, aunque en la especie canina esta actividad aún no se ha identificado.

La investigación en este campo se ha centrado principalmente en la producción de progesterona y estrógenos, con menos atención en los andrógenos. Es plausible que en la esteroideogénesis placentaria se generen esteroides bioactivos diferentes de los tradicionales, los cuales podrían desempeñar funciones significativas durante la gestación en distintas especies animales (54).

3.1.1 Progesterona

La progesterona (P4) se destaca como la hormona esteroidea primordial durante la gestación de mamíferos, ya que desempeña un papel fundamental en la regulación de múltiples funciones, tales como la diferenciación del endometrio, la relajación del músculo uterino, el cierre del cuello uterino y el establecimiento

de la tolerancia inmunológica local en el útero durante el estado de gestación.

En el caso específico del ganado bovino, la P4 es inicialmente secretada por el cuerpo lúteo, que se mantiene activo durante todo el período gestacional, desde la concepción hasta el parto. Sin embargo, a partir del día 120, la placenta comienza a producir P4, lo que le permite mantener la gestación en caso de que ocurra la luteólisis a partir del día 150-180.

En el caso de las ovejas, el cuerpo lúteo secreta P4 hasta el día 56 de gestación, momento en el cual la placenta se convierte en el principal órgano secretor de esta hormona. En estas especies, la producción de P4 por parte de la placenta supera a la del cuerpo lúteo (11).

En la placenta, la progesterona (P4) se sintetiza a partir del colesterol mediante el proceso de esteroidogénesis, en el cual intervienen enzimas específicas como el citocromo P450, encargado de romper la cadena lateral del colesterol, y la 3 β hidroxisteroide deshidrogenasa.

En animales de producción, los niveles de P4 aumentan gradualmente desde la fertilización hasta el final de la gestación, alcanzando concentraciones hasta 10 a 20 veces más altas que durante la fase lútea del ciclo estral. Los niveles de progesterona durante la gestación se pueden evidenciar en la Figura 18 (11).

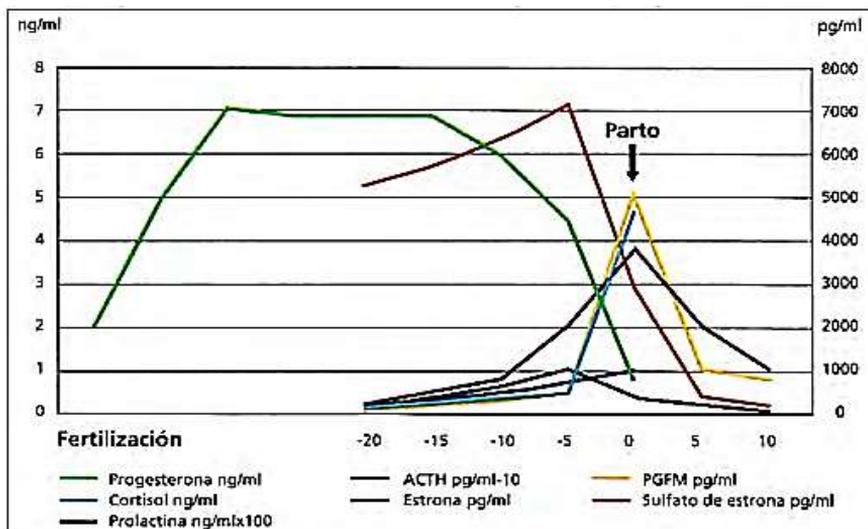


Figura 18. Niveles hormonales durante la gestación y el parto en el bovino.

Fuente: (54).

Aunque el papel de la progesterona placentaria en especies con síntesis de progesterona predominantemente luteínica aún no está completamente claro, se ha sugerido que podría ser crucial para generar una concentración local elevada de progesterona en la interfaz materno-fetal, lo que podría ser necesario para llevar a cabo ciertas funciones dependientes de esta hormona.

Además, en función de la especie, la progesterona también puede actuar como un regulador local en la placenta misma, como lo sugiere la presencia de receptores de progesterona en el corion humano o equino. Sin embargo, no se han detectado receptores nucleares de progesterona en la parte fetal de los placentomas bovinos (11).

3.2 Oxitocina y parto

La oxitocina es una hormona polipeptídica producida principalmente en el hipotálamo y liberada por la hipófisis posterior. En la medicina veterinaria, la oxitocina juega un papel crítico en el proceso del parto y en la lactancia de los animales. Su capacidad para inducir contracciones uterinas y facilitar la expulsión de la leche la convierte en una herramienta esencial para los veterinarios que manejan el parto y el postparto en diversas especies animales.

Durante el parto, la oxitocina es responsable de estimular las contracciones uterinas rítmicas y potentes necesarias para el progreso del trabajo de parto y la expulsión del feto. Además de su papel en la facilitación del parto, la oxitocina también es fundamental en el postparto inmediato, ya que promueve la eyección de leche de las glándulas mamarias, lo cual es vital para la supervivencia y el bienestar de los recién nacidos (23).

Tanto la oxitocina como la vasopresina están compuestas por tres exones y dos intrones altamente homólogos, estando separados por una región intergénica cuya longitud varía dependiendo de la especie. A pesar de su estructura casi idéntica, estas moléculas desempeñan funciones biológicas diferentes.

Mientras que la vasopresina juega un papel fundamental en la vasoconstricción y la regulación de la diuresis, la oxitocina tiene una importancia crucial en el proceso del parto, promoviendo las contracciones del útero y de las células mioepiteliales de la glándula mamaria para facilitar la eyección de la leche (55).

Los receptores de oxitocina se distribuyen en varios tejidos y órganos del cuerpo, incluyendo el útero, la glándula mamaria, el cerebro, los riñones, el corazón, el hueso, las células endoteliales y el tejido ovárico. Estos receptores median una variedad de funciones, incluyendo las contracciones uterinas, la secreción de leche y la inducción de comportamientos maternos específicos.

3.2.2 Producción y liberación de la oxitocina

La oxitocina se sintetiza en todos los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, específicamente, en los núcleos

magnocelulares, así como en el cuerpo lúteo. Se libera predominantemente a través de exocitosis desde la neurohipófisis y las terminaciones nerviosas. Durante el reflejo de expulsión de la leche, se observa un aumento notable en la liberación de oxitocina. En la Figura 20 se evidencia las conexiones neuronales del eje hipotálamo hipófisis (55).

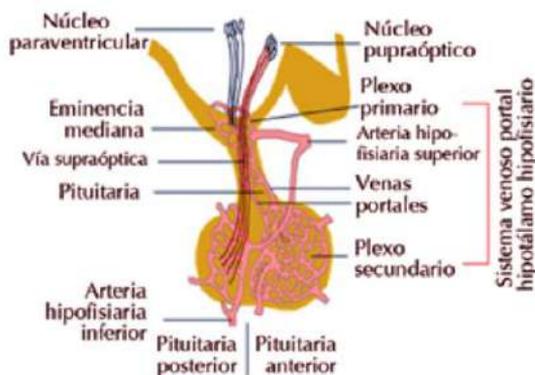


Figura 20. Vasos sanguíneos y las conexiones neuronales del eje hipotálamo-hipófisis.

Fuente: (55).

Una vez liberada, la oxitocina se une a receptores específicos de oxitocina en las células, lo que desencadena un incremento en los niveles de calcio (Ca^{2+}). Este aumento de calcio resultante de la acción de la oxitocina provoca la movilización de Ca^{2+} en las células musculares lisas del útero y del miometrio. En la Figura 21 se pueden observar las vías de señalización de la oxitocina.

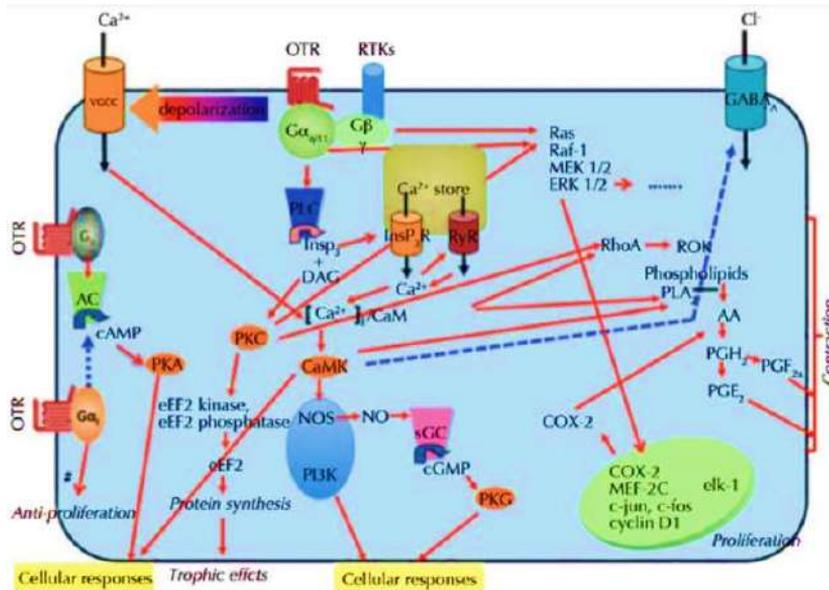


Figura 21. Vías de señalización de receptores específicos de oxitocina.

Fuente: (55).

3.2.3 Receptores centrales y periféricos de la oxitocina

Actualmente, se ha identificado un único receptor para la oxitocina, así como dos de sus antagonistas conocidos: atosiban y el OVTA (análogo de ornitina vasotocina). El atosiban se utiliza para retrasar el parto prematuro; sin embargo, ambos compuestos muestran una afinidad leve por el receptor de la vasopresina.

La cuestión de la selectividad hacia los receptores específicos de la oxitocina sigue siendo objeto de debate. La mayoría de los estudios sobre la selectividad de los agonistas y antagonistas

peptídicos se basan principalmente en pruebas in vivo y no directamente en estudios de receptor (56).

El papel fundamental de la oxitocina en el comportamiento y la fisiología está influenciado de cerca por hormonas esteroides y el sexo, así como por la distribución de la oxitocina y sus receptores específicos en diferentes regiones cerebrales. Por ejemplo, estudios han demostrado que, el número de células oxitocinérgicas marcadas por inmunohistoquímica, así como su concentración y la cantidad de axones, superan a las encontradas en machos (56). La expresión de receptores específicos de oxitocina no solo desempeña un papel crucial en el útero, sino también en otros tejidos del cuerpo humano, como el riñón, ovario, corazón, endotelio vascular y otros.

3.2.4 Influencia de la oxitocina en el parto.

Durante el período de gestación, se produce una inhibición en la generación y propagación de potenciales de acción en el miometrio debido a la acción de la progesterona (P). Esta acción lleva al tejido a volverse refractario a estímulos eléctricos como los provocados por la oxitocina (Ox) o la PGF2a. Sin embargo, a medida que se acerca el momento del parto, la excitabilidad del tejido aumenta. En el caso de las vacas, la secreción de P

depende en gran medida del cuerpo lúteo, y es necesario que ocurra la luteólisis para que los niveles de P disminuyan (57).

Se ha sugerido que el cortisol fetal, cuya secreción podría ser estimulada por la presencia del factor liberador de corticotropina (CRH), junto con esta hormona, podría activar la producción de PGF_{2a} en el útero, lo que a su vez conduciría a la luteólisis. Aunque el mecanismo de acción del cortisol aún no está completamente claro, se ha observado que la administración de un corticoide sintético (dexametasona) en humanos no tuvo efecto en la síntesis de PGF_{2a} y PGE₂, sustancias asociadas con el parto.

De todas formas, es evidente que hay un aumento en la producción de prostaglandinas en el útero y en las membranas fetales, lo cual es esencial para facilitar el parto (57). El cortisol estimula la producción de estrógenos, los cuales a su vez favorecen la síntesis de receptores de oxitocina en el útero. Estos receptores aumentan en número tanto en el endometrio como en el miometrio.

Hacia el final de la gestación, el miometrio se vuelve altamente sensible a la acción de la oxitocina debido al incremento en el

número de receptores para esta hormona. Además, el estímulo de la oxitocina en el endometrio puede ser crucial durante el parto, ya que la PGF2a inducida por la oxitocina en esta región contribuye a la contracción del miometrio.

En las vacas, la síntesis de estrógenos en los placentomas aumenta a medida que avanza la gestación. Asimismo, cuando se aproxima el parto, el cuerpo lúteo comienza a secretar oxitocina, posiblemente como un complemento a la secreción de esta hormona en el eje hipotalámico-hipofisario (57).

Concomitantemente con la secreción de oxitocina, aumenta la secreción de betaendorfina en respuesta a las contracciones abdominales y uterinas, lo cual puede ser provocado por la inyección de un análogo de PGF2a, el cloprostenol. Se sugiere que la betaendorfina podría liberarse como respuesta al estrés asociado con el parto (54).

La secreción placentaria de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) ha sido propuesta como un indicador para predecir la duración de la gestación en humanos, ya que se observa un aumento notable en sus niveles sanguíneos en casos

de parto prematuro y hacia el final del periodo, marcando así el inicio del parto.

La relaxina, una hormona producida por el ovario, tiene efectos en ablandar los tejidos del cérvix y promover el crecimiento de ciertos ligamentos y órganos como el útero y la glándula mamaria. Se sugiere que la relaxina puede jugar un papel en prevenir el aumento prematuro de las contracciones uterinas, actuando en conjunto con los estrógenos (54).

En humanos, los niveles de activina A aumentan con la aproximación del parto, y aunque se han encontrado receptores para este factor en las membranas fetales, incluido el trofoblasto, aún no se comprende completamente su significado.

3.3 Inducción de partos.

La intervención farmacológica durante el parto se reserva para situaciones de duración excesiva o riesgo de complicaciones para la madre o los neonatos debido a un parto difícil. Antes de recurrir a estos métodos, es crucial descartar posibles causas obstructivas de distocia.

El grupo principal de fármacos utilizados son los ecbólicos, entre los que destaca la oxitocina. Esta hormona se administra a dosis de 0.5-1 UI/kg (con un máximo de 20 UI) por vía subcutánea o intramuscular, cada 15-30 minutos, con un rango de 1-3 aplicaciones. Además de estimular las contracciones uterinas, la oxitocina facilita la involución uterina y previene la hemorragia posparto y la retención de placenta.

Sin embargo, su acción es breve y puede acelerar la separación de la placenta, aumentando el riesgo de muerte fetal. La eficacia de la oxitocina depende de un eje hipotálamo-hipofisario intacto, previa sensibilización del útero a los estrógenos y un suministro adecuado de energía y calcio. Para garantizar este último, se administra gluconato de calcio al 10% junto con glucosa al 5% o solución fisiológica por vía intravenosa lenta.

La oxitocina puede provocar contracciones uterinas espásticas e inercia secundaria si se administra en exceso, por lo que se debe vigilar cuidadosamente su dosificación. En la Figura 22 se puede evidenciar la influencia de las hormonas en el parto y la inducción (42).

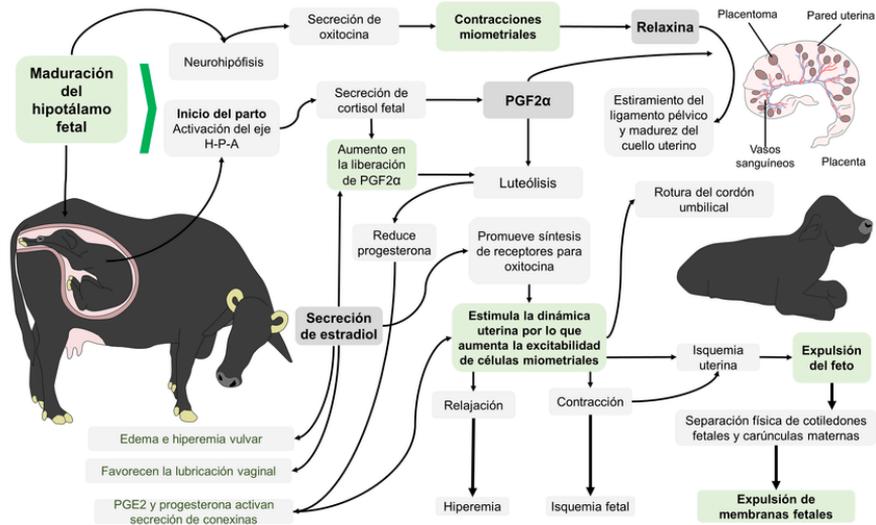


Figura 22. Mecanismos fisiológicos y endocrinos involucrados en la tercera etapa del parto bovino.

Nota: La imagen ilustra los cambios fisiológicos y morfológicos que inducen el parto, además de su rol en la separación y expulsión de las membranas fetales. H-P-A: Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal; Prostaglandina (PG); Prostaglandina F2α (PGF2α) necesaria para la luteólisis, la pérdida de colágeno y la liberación de Ca⁺ celular facilitando las contracciones del miometrio y la regresión del cuerpo lúteo; Prostaglandina E2 (PGE2).

Fuente: (56).

Merril y colegas llevaron a cabo un estudio con un diseño de asignación al azar y doble ciego, en el cual administraron oxitocina en dosis bajas (inicialmente 1.5 mU/m, con incrementos de 1.5 mU/m cada 30 minutos) y dosis altas (inicialmente 4.5 mU/m, con incrementos de 4.5 mU/m cada 30 minutos). Se observó que el uso de dosis altas de oxitocina redujo el tiempo de trabajo de parto en aproximadamente dos horas.

La incidencia de partos por cesárea con dosis baja de oxitocina fue del 15%, en comparación con el 11.3% en el grupo que recibió dosis alta. Además, se notó que la oxitocina fue reducida o interrumpida más frecuentemente en el grupo de dosis alta debido a hiperestimulación uterina y anomalías en la frecuencia cardíaca fetal. Específicamente, la oxitocina en dosis alta fue descontinuada 1.6 veces en comparación con 1.2 veces en dosis baja.

En las pacientes que recibieron dosis baja, la oxitocina no fue disminuida ni interrumpida en un 43%, en comparación con un 35% en las pacientes que recibieron dosis alta. Se concluyó que el régimen de oxitocina administrado en dosis altas redujo el tiempo de trabajo de parto sin un aumento significativo en la tasa de partos por cesárea ni efectos adversos demostrables en el neonato (42).

A pesar de que se observaron tasas más bajas de partos por cesárea con dosis altas, Cahill y su equipo llevaron a cabo un estudio para evaluar el impacto de las dosis máximas de oxitocina en el riesgo de ruptura uterina en pacientes que tuvieron un parto vaginal después de una cesárea. Encontraron un mayor riesgo de ruptura uterina con el uso de dosis altas de oxitocina.

Hay pocos estudios sobre el uso de prostaglandinas naturales y sintéticas para inducir el parto en caninos. Estos fármacos pueden causar efectos secundarios como vómitos, diarrea, polipnea, hipersalivación, poliuria y taquicardia, siendo más leves y tardíos en los felinos. Los bloqueantes de los receptores de progesterona, conocidos como antiprogestágenos, actúan mediante una unión competitiva al receptor de la progesterona, pero su mecanismo de acción aún no está completamente comprendido.

La aglepristona es el único antiprogestágeno disponible en el mercado veterinario europeo, y su administración junto con prostaglandinas se considera un posible protocolo terapéutico para inducir el parto en caninos en el futuro (42).

3.4 Fármacos que afectan la gestación.

En la medicina veterinaria, la gestión adecuada de la gestación es esencial para asegurar la salud y el bienestar tanto de la madre como de los fetos. Los fármacos que afectan la gestación juegan un papel crucial en este proceso, ya que pueden ser utilizados para apoyar, regular o, en ciertos casos, interrumpir la gestación.

Estos fármacos incluyen una variedad de hormonas y agentes terapéuticos que influyen en diferentes aspectos en el estado de gestación, desde la implantación del embrión hasta el parto (43).

Los veterinarios utilizan estos fármacos para manejar diversas condiciones que pueden surgir durante la gestación. Por ejemplo, en situaciones de insuficiencia luteal, se pueden administrar progestágenos durante el estado de gestación. En casos de riesgo de aborto o partos prematuros, los tocolíticos pueden ser empleados para inhibir las contracciones uterinas.

Por otro lado, para inducir el parto en situaciones donde sea necesario, se utilizan agentes como la oxitocina. Además, en situaciones donde la interrupción es necesaria, se pueden utilizar prostaglandinas o agentes abortivos (43).

3.4.1 Progestágenos sintéticos.

Los progestágenos son compuestos de origen sintético que se emplean terapéuticamente debido a su similitud con la progesterona natural. La progesterona en su forma natural tiene una utilidad clínica limitada debido a su rápido metabolismo. Fue descubierta por Corner y Allen en 1933, a partir de cuerpos lúteos obtenidos de cerdas.

En estas especies, como en el caso de los equinos, caninos y felinos, los niveles plasmáticos de progesterona durante la preñez son mantenidos por la placenta, a diferencia de lo que ocurre en cerdas, donde el cuerpo lúteo desempeña ese papel (28).

La progesterona y sus derivados son esenciales para regular la función reproductiva de las hembras. Estos compuestos tienen la capacidad de influir en diversas funciones endocrinas y reproductoras en mamíferos, incluyendo la facilitación de la liberación de ovocitos maduros, la implantación y el mantenimiento, así como la modulación del crecimiento del endometrio y la reducción de la actividad contráctil del músculo uterino.

La progesterona también afecta la secreción láctea, promoviendo el desarrollo de la glándula mamaria y suprimiendo la síntesis y liberación de gonadotropinas. Además, en el sistema nervioso central, la progesterona regula la conducta receptiva sexual de las hembras. En la Figura 23 se ejemplifica el eje hipotálamo, hipófisis y gónadas (28).

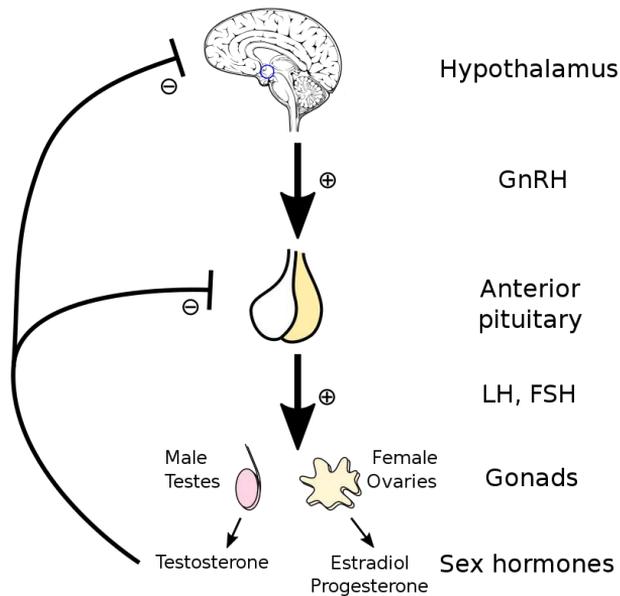


Figura 23. Eje hipotálamo hipófisis gónadas.

Fuente: (28).

Estructura química.

En términos generales, los progestágenos se dividen en dos categorías principales basadas en su estructura química: aquellos derivados del esqueleto de 21 carbonos de la progesterona y aquellos derivados de la 19-nortestosterona, que posee 19 carbonos. Los compuestos derivados de la 19-nortestosterona exhiben una actividad farmacológica similar a la progesterona y, en algunos casos, también pueden tener actividad androgénica.

La mayor potencia farmacológica de estos derivados se atribuye a su mayor resistencia al metabolismo hepático. En la Figura 24 se puede observar la estructura química de la progesterona (28).

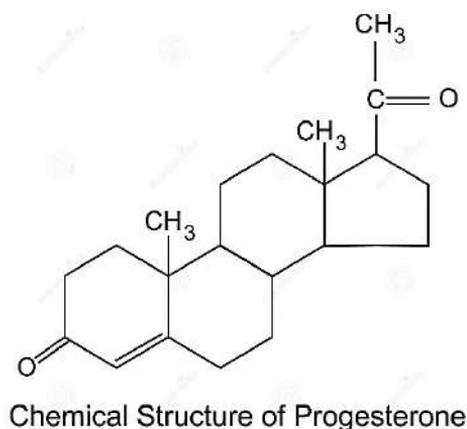


Figura 24. Estructura química de la progesterona.

Fuente: (32).

Mecanismo de acción.

Muchos de los efectos provocados por los progestágenos son mediados mediante receptores presentes en el núcleo celular. Sin embargo, se postula que los efectos rápidos observados con estos compuestos son desencadenados por la activación de receptores situados en la membrana citoplasmática. Este mecanismo también podría explicar algunos de los efectos sobre la transmisión sináptica en las células del sistema nervioso central y las modificaciones en el comportamiento de las hembras (28).

Se han identificado dos tipos de receptores para la progesterona, PR A y PR B. Estos receptores son codificados por un solo gen y están regulados por diferentes promotores, generando así subgrupos de ARNm. Los progestágenos se unen al dominio de unión presente en el segmento carboxi terminal del receptor (HBD).

Una vez que el progestágeno se une a la proteína, esta interactúa con el ADN a través de una secuencia conocida como DBD, lo que permite la unión del receptor a secuencias específicas del ADN (llamadas elementos de respuesta o reacción), activando así la transcripción de genes específicos. El PR A actúa como un inhibidor del PR B, que tiende a activar genes. Por otro lado, el PRA puede suprimir la activación inducida por otros receptores, como los de andrógenos, glucocorticoides, mineralocorticoides y estrógenos (28).

Farmacocinética:

La progesterona exhibe una vida media breve, aproximadamente de 5 minutos, debido a su rápido metabolismo hepático, lo que resulta en una falta de actividad farmacológica significativa cuando se administra por vía oral en su forma natural. Sin embargo, en hembras caninas, la administración intramuscular de progesterona prolonga su vida media a 12 horas, lo que

sugiere que esta vía de administración es más adecuada para su uso.

Los progestágenos sintéticos, particularmente los derivados de la 19-nortestosterona, se absorben eficientemente y generalmente presentan una vida media más prolongada. Esto se debe a que son metabolizados más lentamente por el hígado, debido a diversas modificaciones químicas realizadas en el carbono 17 (por ejemplo, derivados etínicos, como la noretisterona), lo que resulta en una mayor actividad cuando se administran por vía oral (28).

Efectos en sistemas.

Los efectos de la progesterona son variados y se manifiestan de manera más evidente cuando los órganos han sido previamente estimulados con estrógenos.

Endometrio e implantación.

En el endometrio, los progestágenos ejercen efectos inhibidores sobre la proliferación celular inducida por los estrógenos, un fenómeno crucial para regular el crecimiento celular durante el estro. Esta regulación permite la diferenciación del epitelio hacia

un tipo glandular y secretor, evitando el desarrollo de células neoplásicas.

Este control se debe al efecto antagónico de los progestágenos sobre los estrógenos, así como a la modulación de factores de crecimiento. La progesterona reduce la actividad del factor de crecimiento insulinoide (IGF) al regular la expresión de la globulina transportadora de IGF (IGFBP-I), lo que reduce la capacidad del IGF para interactuar con su receptor y ejercer un efecto proliferativo.

En la implantación de los óvulos fecundados, la progesterona desempeña un papel crucial, y en muchas especies, una disminución en los niveles de progesterona puede provocar un retraso en este proceso (58).

Actividad contráctil del útero.

Respecto a la actividad contráctil del útero, los progestágenos reducen dicha actividad en el miometrio. Se han propuesto varios mecanismos para explicar esto, incluyendo el aumento de la actividad de la calcitonina desde el epitelio glandular para reducir las concentraciones de calcio citosólico, la expresión de la proteína transportadora de calcio calbindina para prevenir el

aumento de calcio intracelular, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Para reducir su formación o aumentar su tasa de metabolismo, la disminución de la expresión del receptor de oxitocina, el antagonismo competitivo sobre el receptor de oxitocina, y el aumento de la expresión del receptor beta-adrenérgico junto con un aumento en la sensibilidad a los agonistas correspondientes (58).

Glándula mamaria.

La glándula mamaria se ve afectada por los progestágenos, los cuales desempeñan un papel importante en la proliferación celular y la regulación de la producción de proteínas lácteas. En las hembras caninas, este efecto se relaciona con su capacidad para inducir la síntesis de hormona del crecimiento (GH).

Tejido óseo.

En relación con el tejido óseo, los progestágenos tienen un efecto protector contra la pérdida de hueso. Este efecto parece ser mediado por el receptor de progesterona presente en los osteoblastos, así como por la inhibición de la unión de los

glucocorticoides a su receptor, lo que resultaría en una reducción de los efectos de estos sobre la pérdida de calcio óseo (58).

Efecto antiestrogénico.

Los progestágenos también tienen un efecto antiestrogénico, lo que significa que reducen la acción de los estrógenos. Este efecto se atribuye a una disminución en la expresión de varios genes inducidos por los estrógenos.

Esta regulación puede ocurrir tanto a nivel citoplasmático como nuclear, resultando en una disminución de la concentración de estrógenos activos y en el antagonismo de la acción molecular del receptor de estrógeno.

Indicaciones terapéuticas.

Entre las principales aplicaciones terapéuticas de este grupo de compuestos se encuentra el control del ciclo estral y la sincronización de los celos, así como la reducción de su manifestación.

En bovinos, se ha observado que los implantes de norgestimato en el pabellón auricular (6 mg) durante 9 días son suficientes para sincronizar el estro en vaquillas y vacas posparto.

Al mismo tiempo que se realiza el implante, se administra una solución inyectable IM de norgestimato (3 mg) y valerato de estradiol (5 mg) para inducir la luteólisis mediante la liberación de prostaglandinas. Se recomienda la inseminación 48 horas después de la retirada del implante, con una tasa de concepción variable tras el primer servicio (entre 33% y 68%) (58).

Otro método para administrar progestágenos en bovinos es mediante la inserción de dispositivos intravaginales de liberación controlada que contienen esponjas con un 10% de progesterona (1.9 g) durante 7 días.

También se utilizan espirales de acero inoxidable cubiertos con goma de silicona, que contienen un 6.75% de progesterona. Se añade benzoato de estradiol (10 mg) al dispositivo en cápsula de gelatina. Al final del período de implantación, se retira el dispositivo y se administra prostaglandina F_{2α}. En la Figura 25 se puede observar el amplio uso de progestágenos en bovinos.



Figura 25. Dispositivo intravaginal bovino con progetágenos.

Fuente: (36).

En el caso de las hembras caninas, el acetato de megestrol se emplea para controlar el estro y aliviar la pseudogestación (0.5 mg/kg/día VO durante 8 días). También se ha utilizado para tratar la galactorrea (0.55 mg/kg/día VO durante 7 días) y prevenir la hiperplasia vaginal (2.2 mg/kg/día durante 7 días) en la fase temprana del proestro.

En los machos caninos, se utiliza para prevenir trastornos de comportamiento (1.1-2.2 mg/kg/día VO durante 2 semanas, seguido de 0.5-1.1 mg/kg/día durante 2 semanas adicionales).

El acetato de megestrol tiene una baja incidencia de efectos secundarios sobre el útero, y posee efectos antiestrogénicos y actividad glucocorticoide. En felinos, se utiliza para tratar

condiciones dermatológicas como la alopecia endocrina felina (2.5-5 mg/día, con una disminución gradual de la dosis) y el granuloma eosinofílico (0.5 mg/kg VO, diariamente durante 2 semanas) (58).

3.4.2 Inhibidores de la prostaglandina sintetasa.

Las prostaglandinas se consideran elementos clave en los procesos reproductivos, ya que se encuentran en altas concentraciones en el semen y pueden ser absorbidas por la vagina durante el coito.

Se especula que este depósito de prostaglandinas durante el acto sexual podría favorecer la concepción al influir en diversos puntos del tracto reproductivo femenino, como el cuello uterino, el cuerpo uterino, las trompas de Falopio y el transporte del semen. En la Figura 26 se puede observar algunas funciones de las prostaglandinas (56).

Durante el período estral, se produce la liberación de ácido araquidónico, que a su vez genera la liberación de prostaglandinas.

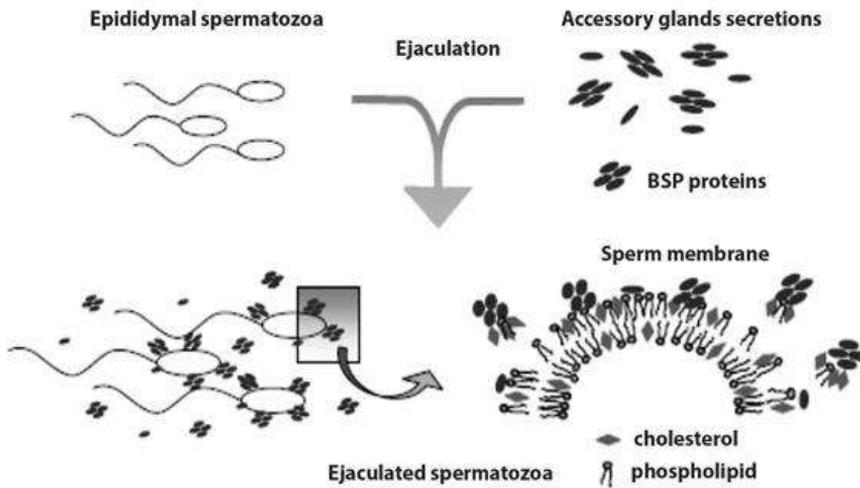


Figura 26. Liberación de fosfolípidos de la membrana espermática responsables de la síntesis de prostaglandinas.

Fuente: (56).

Estas sustancias aumentan su presencia en el fluido estral, lo que podría provocar contracciones en el músculo liso del útero, sensibilizar las fibras nerviosas responsables del dolor y contribuir a los síntomas asociados con la dismenorrea primaria.

Durante el estado de gestación, las membranas fetales adquieren progresivamente la capacidad de sintetizar prostaglandinas. En el lapso del trabajo de parto, tanto la concentración de prostaglandinas en la sangre como en el líquido amniótico aumenta significativamente.

Aunque no se conoce con certeza su papel exacto en el inicio del trabajo de parto o en el mantenimiento de las contracciones inducidas por la oxitocina, se ha demostrado que los inhibidores de la enzima COX prolongan la gestación y pueden interrumpir el trabajo de parto prematuro (56).

Influencia en la gestación.

Los inhibidores de la prostaglandina sintetasa y su impacto en la gestación es una área de gran relevancia en la farmacología obstétrica y ginecológica. Estos fármacos, conocidos también como antiinflamatorios no esteroides (AINEs), han sido objeto de numerosos estudios debido a su potencial para modular diversos aspectos del proceso gestacional.

Desde una perspectiva clínica, se ha investigado ampliamente el uso de estos inhibidores en diferentes etapas en el estado de gestación, su potencial papel en la prevención del parto prematuro hasta su influencia en el mantenimiento de la gestación a término. Se ha observado que la administración puede prolongar la gestación y reducir las tasas de parto prematuro en ciertas situaciones clínicas, aunque los

mecanismos exactos involucrados todavía no se comprenden completamente (58).

Por otro lado, se ha destacado los posibles riesgos asociados con el uso de inhibidores de la prostaglandina sintetasa durante la gestación. Se ha planteado la preocupación sobre su capacidad para interferir con la función placentaria y el desarrollo fetal, así como su posible asociación con complicaciones neonatales, como el cierre prematuro del ductus arterioso.

Además de su impacto directo en la gestación, los fármacos inhibidores de la prostaglandina sintetasa también pueden influir en otros aspectos de la salud materna, como el manejo del dolor durante el trabajo de parto y la prevención de la hemorragia postparto. Estos aspectos adicionales añaden complejidad al análisis de su perfil de seguridad y eficacia en el contexto obstétrico (58).

Los inhibidores de la prostaglandina sintetasa también desempeñan un papel crucial en la gestión de la reproducción y la salud reproductiva de los animales. Uno de los fármacos más comúnmente utilizados en este contexto es la dinoprostona, un análogo sintético de la prostaglandina F_{2α}. La dinoprostona se

emplea principalmente en la inducción del parto en bovinos y equinos, así como en la sincronización del celo en diferentes especies, como porcinos y ovinos.

En bovinos, por ejemplo, la dinoprostona se utiliza para inducir el parto en casos de distocias o cuando se requiere una interrupción por razones médicas. Además, este fármaco también se utiliza en programas de sincronización del celo para optimizar la eficiencia reproductiva en programas de inseminación artificial o transferencia de embriones.

Otro fármaco utilizado en veterinaria es el cloprostenol, que también es un análogo de la prostaglandina F_{2α}. Al igual que la dinoprostona, el cloprostenol se utiliza en la inducción del parto y la sincronización del celo en diversas especies animales, incluyendo bovinos, equinos, porcinos y ovinos. Su capacidad para inducir la luteólisis y promover la contracción uterina lo convierte en una herramienta valiosa en la gestión de la reproducción animal. (58).

Además de la dinoprostona y el cloprostenol, otros fármacos como el fluprostenol y el carboprost trometamina también se utilizan en medicina veterinaria para propósitos similares. Estos

fármacos han demostrado ser eficaces en la modulación de la actividad uterina y la sincronización del celo en diversas especies animales, contribuyendo así a mejorar la eficiencia reproductiva y el manejo de los programas de reproducción asistida.

En conjunto, los inhibidores de la prostaglandina sintetasa juegan un papel fundamental en la gestión de la reproducción animal, ayudando a optimizar la eficiencia reproductiva y el manejo de la reproducción en diferentes especies animales. Su capacidad para inducir el parto, sincronizar el celo y promover la luteólisis los convierte en herramientas valiosas en la práctica veterinaria, contribuyendo al bienestar y la salud reproductiva de los animales (11).

3.4.3 Antagonistas de la oxitocina.

Los análogos de la oxitocina funcionan al bloquear de manera selectiva los receptores de la oxitocina, los cuales se encuentran exclusivamente en el útero y en la glándula mamaria, así como los receptores de la vasopresina, aunque su afinidad por estos últimos es significativamente menor, lo que evita la manifestación de efectos secundarios no deseados derivados de este bloqueo.

En consecuencia, no se activan los canales de calcio ni se libera calcio del retículo endoplásmico, lo que conlleva a una reducción en los niveles de calcio intracelular y en la contracción muscular, sin que se evidencien trastornos cardiovasculares o cardíacos.

En la Figura 27 se puede observar el eje de la oxitocina (59). Hasta el momento, el único análogo de la oxitocina disponible en el mercado para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro (APP) es el atosiban, un péptido sintético.

La vía intravenosa es considerablemente más efectiva para la administración de este fármaco, siendo esta la única vía de uso recomendada. Su concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente dos minutos después de iniciar la infusión, y su vida media es de alrededor de 18 ± 3 minutos. Se ha observado una transferencia placentaria limitada y no se ha evidenciado una acumulación aparente del fármaco en el feto (59).

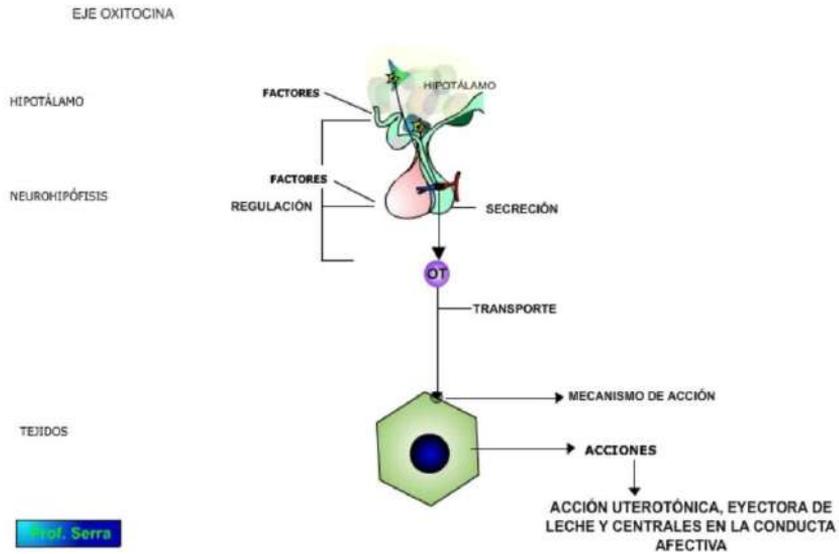


Figura 27. Eje de la oxitocina.

Fuente: (59).

Dosis y modo de empleo:

Se debe en este caso almacenar a una temperatura entre 2 a 8 grados centígrados. Seda en 3 etapas consecutivas. La primera es una dosis de choque de 6,75 mg la cual se debe dar durante un minuto, con la finalidad de captar los receptores para la oxitocina, después se da una dosis de carga de 300 ug/min durante las primeras tres horas (18 mg/h).

Finalmente se administra una dosis de 100 ug/min de mantenimiento. Se debe mantener el tratamiento durante 24-48

horas. Se debe usar exclusivamente y no mezclarse con otros medicamentos, y el envase una vez que haya sido abierto de debe utilizar antes de 24 horas (59).

Indicaciones:

Se utiliza cuando existe una amenaza de parto pretérmino en las semanas 22 y 34 de gestación. Junto con el nefedipino, es el tocolítico que ha demostrado retrasar el parto por un periodo superior a 48 horas.

Efectos secundarios:

Se puede decir que el atosiban es un tocolítico con efectos secundarios muy mínimos. Entre los efectos que se destacan están taquicardia e hipotensión, náuseas, vómitos y cefalea.

Contraindicaciones:

De las principales se puede mencionar, varias que son alarmantes.

- Presencia de desprendimiento de la placenta.
- Hemorragia a nivel vaginal de origen desconocido.
- Alergias al atosiban (59).

Desprendimiento prematuro de placenta.

El atosiban está contraindicado en mujeres con desprendimiento prematuro de placenta (abruptio placentae) debido a que puede retrasar el parto, lo que podría empeorar la condición y poner en riesgo la vida de la madre y el bebé. El desprendimiento prematuro de placenta se caracteriza por la separación prematura de la placenta de la pared uterina antes del parto, lo que puede provocar sangrado vaginal, dolor abdominal y sufrimiento fetal.

Hemorragia vaginal de origen desconocido.

El atosiban no debe usarse en mujeres con hemorragia vaginal de origen desconocido, ya que podría enmascarar la causa del sangrado y dificultar el diagnóstico y además el tratamiento necesario. Es crucial identificar la causa de la hemorragia vaginal antes de administrar cualquier medicamento, incluido el atosiban, para garantizar la seguridad de la madre y el bebé.

Alergia al atosiban.

El atosiban está contraindicado en mujeres con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquier otro componente del medicamento. Las reacciones alérgicas pueden variar desde leves (picazón, erupción cutánea) hasta graves (anafilaxia, shock anafiláctico).

Otras contraindicaciones relativas.

Rotura prematura de membranas: El uso de atosiban en mujeres con rotura prematura de membranas (RPM) debe evaluarse cuidadosamente, ya que existe un mayor riesgo de corioamnionitis (infección de las membranas que rodean al feto).

Preeclampsia grave.

En casos de preeclampsia grave que requieren parto inmediato, el uso de atosiban no está recomendado. La preeclampsia grave es una complicación de la gestación que se caracteriza por hipertensión severa y daño a órganos, como los riñones y el hígado. Esta condición puede poner en riesgo tanto la vida de la madre como la del feto, lo que hace necesario intervenir rápidamente.

Muerte fetal intrauterina: El atosiban no está indicado en mujeres con muerte fetal intrauterina confirmada.

Enfermedades hepáticas: Se recomienda precaución al usar atosiban en mujeres con insuficiencia hepática.

CAPÍTULO IV

4 Principales fármacos hormonales utilizados en reproducción animal.

4.1 Análogos de GnRH.

Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) son compuestos farmacológicos diseñados para imitar la función de la GnRH natural, una hormona crucial en la regulación del sistema reproductivo. La GnRH desencadena la liberación de hormonas gonadotropinas, como la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo-estimulante (FSH), desde la glándula pituitaria anterior.

Estas hormonas, a su vez, estimulan la producción de testosterona en los testículos masculinos y de estrógeno en los ovarios femeninos (60). Como se puede observar en la Figura 28 se observa la inducción de hormonas en cerdas reproductoras (36).

En el ámbito de la reproducción animal, los análogos de GnRH son herramientas versátiles con diversas aplicaciones. Una de sus principales funciones es la manipulación del ciclo reproductivo.



Figura 28. *Hormonas en cerdas reproductoras.*

Fuente: (36).

Se utilizan para sincronizar el estro en animales de cría, lo que facilita la reproducción programada y el control del momento de la concepción.

Además, pueden emplearse en programas de superovulación, donde se busca aumentar la cantidad de óvulos producidos por una hembra en particular para la reproducción asistida o la mejora genética (61). Otro uso importante de los análogos de GnRH es en la gestión de la fertilidad.

En animales de producción, como vacas lecheras o cerdas reproductoras, estos compuestos pueden utilizarse para controlar el momento de la ovulación y aumentar la eficiencia reproductiva del rebaño.

También se emplean en el tratamiento de trastornos reproductivos, como la supresión de la actividad reproductiva en casos de hiperplasia prostática en machos o de endometriosis en hembras (60). Los análogos de GnRH se utilizan para una variedad de propósitos en la reproducción animal, incluyendo (13).

Inducción del celo: Los análogos de GnRH se pueden utilizar para inducir el celo en hembras de diversas especies animales. Esto puede ser útil para programar la inseminación artificial o la transferencia de embriones.

Sincronización del celo: Se pueden emplear para sincronizar el celo en grupos de hembras. Esto puede ser útil para mejorar la eficiencia de la inseminación artificial o la transferencia de embriones.

Control del ciclo estral: Pueden ser usados para controlar el ciclo estral en hembras de diversas especies animales. Esto puede ser útil para tratar problemas de fertilidad o para prevenir la preñez no deseada.

Tratamiento de quistes ováricos: Los análogos de GnRH se pueden aplicar para tratar quistes ováricos en hembras de diversas especies animales.

Inducción del parto: Los análogos de GnRH se pueden utilizar para inducir el parto en hembras de diversas especies animales (43).

4.1.1 Farmacocinética:

Los análogos sintéticos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) experimentan un proceso farmacocinético complejo una vez que son administrados, ya sea por vía endovenosa o intramuscular.

Tras la administración endovenosa, estos análogos se enlazan con proteínas transportadoras que facilitan su transporte hacia la circulación sistémica y, posteriormente, hacia la circulación portal hipotálamo-pituitaria, donde se unen a los receptores específicos presentes en los gonadotropos.

Por otro lado, cuando se administran por vía intramuscular, la GnRH presenta una vida media de aproximadamente 4 minutos en comparación con los 20 minutos cuando se administra endovenosamente. Aproximadamente a las 6 horas después de la administración, las concentraciones sanguíneas de GnRH comienzan a disminuir (11).

En el caso de la vaca, el efecto farmacológico de los análogos de GnRH puede manifestarse entre 8 y 36 horas después de su administración, dependiendo de si se administra de forma intramuscular o endovenosa.

Una vez que la GnRH se une a sus receptores y desencadena la señalización intracelular, el complejo ligando-receptor es internalizado a través de endosomas tempranos y tardíos, y finalmente, llega al aparato de Golgi, donde se degrada en sus péptidos componentes, perdiendo así su efecto biológico.

Este proceso subraya la complejidad de la farmacocinética de los análogos de GnRH y cómo su ruta de administración puede influir en su efectividad y duración de acción en el organismo animal (11).

4.1.2 Tipos de análogos.

Existen dos tipos principales de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), cada uno con mecanismos de acción distintos y aplicaciones específicas:

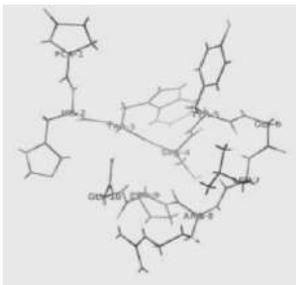
Agonistas de GnRH: Estos compuestos farmacológicos imitan los efectos de la GnRH natural al estimular la liberación de hormonas luteinizantes (LH) y folículoestimulantes (FSH) desde la glándula pituitaria. Se ha demostrado que los agonistas de GnRH son eficaces en la regulación del ciclo reproductivo en diversas especies animales.

Además de su papel en la sincronización del estro y la superovulación, los agonistas de GnRH también se utilizan en la gestión de la fertilidad y el tratamiento de trastornos reproductivos, como la hiperplasia prostática en machos y la endometriosis en hembras (63).

Antagonistas de GnRH: Estos análogos bloquean los efectos de la GnRH natural, lo que resulta en la supresión de la liberación de LH y FSH desde la glándula pituitaria. Los antagonistas de GnRH son eficaces en la inhibición rápida y reversible del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal.

Esta capacidad de supresión hormonal los hace útiles en la inducción del descanso ovárico en programas de sincronización del ciclo estral y en el tratamiento de trastornos como la endometriosis y los quistes ováricos en animales de cría (63). La Tabla 3 muestra la Hormona peptídica GnRH y sus análogos sintéticos de uso frecuente en la reproducción bovina.

Tabla 3. Análogos sintéticos de uso frecuente en la reproducción bovina.

Grupo	Estructura/nombre genérico	Producto y su concentración	Indicaciones farmacológicas
Naturales:		La GnRH se puede aislar de extractos de cerebro.	1. Inductor de la secreción de FSH y de LH. 2. Inductor de la ovulación. 3. Tratamiento de quistes ováricos.
Derivados sintéticos:			
1. Buserelina:	Conceptal ® (MSD) (0,0042 mg/ml) (4,2 ug/ml)	Inducción de la ovulación. Tratamiento de quistes foliculares.	

	Maxpren®	
2. Buserelina- acetato	(Chalver) (0,0042 mg/ml) (4,2 ug/ml)	Inducción de la ovulación. Tratamiento de quistes foliculares.
	Factrel®	
3. Gonadorelina – HCl	(Zoetis) (50 ug/ml)	Sincronización de la ovulación en IATF.
	Gonabreed®	
4. Gonadorelina – acetato	(Parnel Inc.) (100 ug/ml)	Sincronización de la ovulación en IATF.
	Fertagyl ®	Quistes foliculares.
6. Gonadorelina – acetato	(Intervet) (500 ug/5 ml)	Sincronización para IATF. Reprogramación de la IA.
	Ovulen® (Chalver)	
7. Gonadorelina- acetato	(0,1 mg/ml) (100 ug/ml)	Inducción de la ovulación. Tratamiento de quistes foliculares.
		Quistes foliculares.
8. Gonadorelina di-acetato	Ovarelin® (50 ug/ml)	Sincronización para IATF. Reprogramación de la IA. Inducción de ovulación.

9. Deslorelina acetato	Sucromate® (1.8 mg)	Inducción de la ovulación en yeguas.
---------------------------	----------------------------	--------------------------------------

Fuente: (11).

El mecanismo de acción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en los gonadotropos de la adenohipófisis implica la interacción específica entre la GnRH-I y GnRH-II y sus receptores correspondientes. Estos receptores pertenecen al tipo de receptores de siete dominios tras-membrana (7TM), los cuales están acoplados a proteínas G. Cuando la GnRH se une a su receptor, desencadena la activación de una serie de eventos intracelulares.

En primera instancia, se estimula la producción de AMP cíclico (AMPc), que actúa como un segundo mensajero en la célula. Este aumento en los niveles de AMPc activa las proteínas quinasas dependientes de AMPc (PKA). Estas proteínas son responsables de iniciar una cascada de fosforilación intracitoplasmática.

Esta fosforilación, a su vez, desencadena una serie de eventos que culminan en la activación de la transcripción de genes específicos. Estos genes son responsables de la síntesis y secreción de hormona folículo-estimulante (FSH) o hormona

luteinizante (LH), dependiendo del tipo de célula gonadotropa y la hormona que produce. Este proceso de transcripción génica es fundamental para regular la función reproductiva al nivel hormonal (11). En la Tabla 4 se presenta los derivados comerciales de la GnRH.

Tabla 4. Farmacocinética de los derivados comerciales de la GnRH.

Producto	Vía	Vida Media	Tiempo a efecto	Excreción	Efectos adversos
Buserelina	I.M.	20 min	8 a 36	Renal	No reportados
	I.V.	4 min	horas		
Gonadorelina	I.M.	20 min	8 a 36 horas	Renal	No reportados
Deslorelina*	I.M.	1-3 horas	36-48 horas	No reportados	

Fuente: (11).

4.1.3 Análogos sintéticos.

Buserelina: Fórmula: Buserelina Acetato 0,0042 mg/ml, equivalente a 0,0004% de Buserelina.



Figura 29. Buserelina.

Fuente: (64).

Indicaciones: Inducción de la ovulación, tanto en caso de desórdenes ováricos (ejemplo: quistes), como en programas de mejoramiento de los índices de concepción. No usar en hembras preñadas.

Bovinos.

Ovulación retardada, atresia folicular, IATF: 2,5 ml (0,01 mg).
Tratamiento de quistes foliculares y atresia: 5 ml (0,02 mg).
Equinos: Alteraciones quísticas de los ovarios, aciclia, inducción de la ovulación: 10 ml (0,04 mg). Duración del tratamiento: Dosis única o según criterio profesional veterinario.

Vías de administración: Intramuscular profunda, subcutánea o intravenosa. En equinos utilizar preferentemente la vía intravenosa.

Presentación: Frasco por 50 ml (64).

La Buserelina es indicada para: Bovinos y Bubalinos.

Inducción de la ovulación y luteinización de folículos: La GnRH puede utilizarse para estimular la maduración y liberación de óvulos en vacas y búfalas, lo que facilita la inseminación artificial y aumenta las posibilidades de éxito.

Incremento de la fertilidad: La sincronización de la ovulación mediante la GnRH permite programar la inseminación artificial en el momento óptimo para la concepción, lo que aumenta significativamente los índices de fertilidad.

Tratamiento de trastornos de fertilidad de origen ovariano: La GnRH puede ser eficaz en el tratamiento de quistes foliculares, retrasos en la ovulación y anestro (ausencia de celo),

restaurando la normalidad del ciclo reproductivo y mejorando las posibilidades de preñez (64) (54).

Equinos.

Inducción de la ovulación y sincronización del celo: La GnRH permite controlar el momento de la ovulación en yeguas, facilitando la monta natural o la inseminación artificial y aumentando las probabilidades de fertilidad.

Tratamiento de trastornos quísticos de los ovarios: La GnRH puede ser útil en el tratamiento de quistes ováricos en yeguas, restaurando la función normal de los ovarios y mejorando la fertilidad.

Incremento de la fertilidad: La sincronización del celo mediante la GnRH permite programar la monta natural o la inseminación artificial en el momento óptimo para la concepción, lo que aumenta significativamente los índices de fertilidad (47).

Fertagyl.



Figura 30. Fertagyl.

Fuente: (65).

Denominación del medicamento veterinario: Fertagyl 0,1 mg/ml solución inyectable.

Composición cualitativa y cuantitativa.

Sustancia activa: Gonadorelina (acetato) 0,1 mg.

Excipientes: Alcohol bencílico (E 1519) 10,0 mg.

Forma farmacéutica.

Solución inyectable.

Solución acuosa transparente e incolora, libre de partículas visibles.

Datos clínicos: Las especies de destino son vacas y conejas reproductoras.

Indicaciones de uso, especificando las especies de destino.

- Vacas: Tratamiento de quistes foliculares.
- Mejora de la fertilidad en hembras con antecedentes de ovulación retardada.
- Inducción de la ovulación.
- Conejas: Inducción de la ovulación (65).

Contraindicaciones: No usar en casos de hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a algún excipiente.

Posología y vía de administración, se puede observar en la Tabla 5 a continuación:

- Vía de administración: vía intramuscular.
- La dosis varía en función de la especie y la indicación (65).

Tabla 5. Posología y vía de administración de Fertagyl.

Especies de Destino	Indicación	Dosis (por animal)
Vacas	Tratamiento de ovarios quísticos	0,5 mg de gonadorelina (5,0 ml)

	Mejora de fertilidad en vacas repetidoras cuando se administra en el momento de la IA	0,25 - 0,5 mg de gonadorelina (2,5 - 5,0 ml)
	Mejora de la fertilidad cuando se administra en mitad del ciclo (días 11-14)	0,25 - 0,5 mg de gonadorelina (2,5 - 5,0 ml)
	Mejora de la fertilidad cuando se administra en el período post-parto (<día 40)	0,1 - 0,25 mg de gonadorelina (1,0 - 2,5 ml)
Conejas	Inducción de la ovulación	0,02 mg de gonadorelina (0,2 ml)

Fuente: (65).

Tiempos de espera.

- Bovino: Carne: cero días.
- Leche: cero días.
- Conejos: Carne: cero días.

Propiedades farmacológicas.

Radican en su papel como análogo sintético de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), una hormona natural producida por el hipotálamo. Esta hormona, al actuar a nivel de la hipófisis, estimula la síntesis y liberación de dos importantes gonadotropinas: la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH). Mientras que la FSH promueve la formación y crecimiento del folículo, la LH desencadena su maduración y, en última instancia, la ovulación (65).

Los datos farmacocinéticos, se observa que después de la administración intramuscular, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a los 17,5 minutos. La biodisponibilidad de la GnRH administrada por vía intramuscular es del 35,6% en comparación con la administración intravenosa.

La absorción de la gonadorelina es rápida tras su administración intramuscular y se distribuye principalmente en la hipófisis, ovarios, hígado y riñón. Experimenta un rápido metabolismo en péptidos inactivos y aminoácidos. La vía principal de excreción es a través de los riñones (65).

Deslorelina.

Este análogo sintético está destinado exclusivamente para yeguas. En la Unión Europea, se recomienda una dosis de 3.5 μ g por kilogramo, administrada en una sola aplicación.



Figura 31. *Deslorelina inyectable.*

Fuente: (66).

Mientras que en la FDA se registra una dosis única total de 1.8 mg inyectable, vía intramuscular (I.M.). En las yeguas del trópico colombiano, la dosis total recomendada es de 0.75 mg, también vía intramuscular. Es crucial seguir estas pautas para garantizar la eficacia y seguridad del tratamiento en equinos (66).

El acetato de deslorelina es un análogo de GnRH inyectable de liberación sostenida indicado para inducir la ovulación en las primeras 48 h de tratamiento en yeguas con un folículo entre 30 y 40 mm de diámetro, incrementando de esta manera la eficiencia durante la temporada reproductiva de las yeguas (66).

La administración adecuada de estas hormonas es esencial para su efectividad y seguridad en el tratamiento de diversas condiciones. Es importante consultar a un profesional veterinario para determinar la dosis exacta y la vía de administración adecuada para cada situación clínica específica.

En cuanto al metabolismo y excreción, estas hormonas tienden a ser metabolizadas principalmente en las células blanco, donde se descomponen en sus péptidos constituyentes. Parte del producto comercial que circula unido a proteínas se metaboliza en riñones o pulmones y se elimina a través de la orina y la respiración.

Hasta la fecha, no se han reportado contraindicaciones para los análogos sintéticos de la GnRH. Sin embargo, es importante destacar que los efectos adversos pueden presentarse con el uso repetido o prolongado de estas hormonas, lo cual puede resultar en un efecto de rebote que inhibe la producción y liberación de FSH y LH. A la dosis única recomendada, no se observan efectos adversos significativos. Es crucial seguir las indicaciones del profesional veterinario para minimizar cualquier riesgo potencial (11).

4.2 Progesteronas.

Se trata de una hormona propia de las hembras de los animales, producida por el cuerpo lúteo de los mamíferos. El cuerpo lúteo es la estructura que queda en el ovario después de la ovulación, son los “restos” del folículo ovárico. Esta hormona juega un papel fundamental en la preparación del útero para la gestación y la regulación del ciclo estral (67).

4.2.1 Funciones de la progesterona en la reproducción animal.

Existen varias acciones que realiza la progesterona en la reproducción animal, tales como:

Preparación del útero para la gestación:

- **Proliferación endometrial:** La progesterona estimula la proliferación de las células endometriales, aumentando el grosor del endometrio y creando un ambiente rico en nutrientes para el desarrollo del embrión.
- **Vascularización del endometrio:** La progesterona promueve la formación de nuevos vasos sanguíneos en el endometrio, lo que aumenta el flujo sanguíneo y el suministro de oxígeno y nutrientes al embrión.
- **Modulación de la respuesta inmunológica:** La progesterona suprime la respuesta inmunológica del endometrio, lo que

ayuda a prevenir el rechazo del embrión por parte del sistema inmunológico materno (67).

Mantenimiento de la gestación:

- **Inhibición de las contracciones uterinas:** La progesterona relaja el músculo uterino, lo que reduce las contracciones y previene el aborto espontáneo.
- **Estimulación de la producción de leche:** La progesterona induce el desarrollo de las glándulas mamarias y la producción de leche materna.
- **Preparación del parto:** En las etapas finales de gestación, la progesterona ayuda a preparar el útero y el canal de parto para el parto (68).

Regulación del ciclo estral:

- **Fase luteal:** La progesterona es la hormona dominante durante la fase luteal del ciclo estral. Esta fase se caracteriza por la presencia de un cuerpo lúteo en el ovario, que produce progesterona.
- **Menstruación:** Si la hembra no queda gestante, la concentración de progesterona disminuye al final de la fase luteal, lo que desencadena la menstruación (61).

4.2.2 Producción de progesterona.

Después de un período de 15 a 18 días a partir de la ovulación, ocurre un evento crucial en el ciclo reproductivo de la hembra, donde el endometrio libera prostaglandina, desencadenando así la ruptura del cuerpo lúteo. Esta acción marca el cese en la producción de progesterona, lo que resulta en una rápida disminución de los niveles de esta hormona en la circulación sanguínea.

Esta disminución en los niveles de progesterona desencadena una serie de eventos en el sistema reproductivo. En este punto, se activan nuevamente todas las hormonas involucradas en la maduración del folículo, como la hormona folículo estimulante (FSH), que promueve el crecimiento y desarrollo del folículo ovárico. Además, los estrógenos, que son liberados en respuesta a la disminución de la progesterona, desempeñan un papel crucial en el comportamiento de celo.

Este comportamiento, vital para la reproducción, es estimulado por los estrógenos y se manifiesta como señales de receptividad sexual. Por último, la hormona luteinizante (LH) también se reactiva, desencadenando así la ovulación, el proceso mediante el cual el folículo maduro libera un óvulo listo para la fertilización (67).

4.2.3 Aumento de la fertilidad con la progesterona.

Se ha evidenciado mediante investigaciones que los folículos ováricos que se desarrollan en condiciones de bajos niveles de progesterona presentan una menor probabilidad de generar óvulos de calidad, lo que a su vez reduce las posibilidades de gestación. Las vacas lecheras multíparas, debido a su intensa producción láctea, experimentan un metabolismo acelerado. Este proceso implica una constante movilización de las reservas energéticas del animal, las cuales son procesadas por el hígado.

El hígado, al encontrarse en un estado de alta actividad metabólica, tiende a degradar rápidamente otras moléculas circulantes en la sangre, incluyendo la progesterona. Este fenómeno conduce a que, en términos generales, las vacas presenten niveles insuficientes de progesterona en su torrente sanguíneo, lo que contribuye a la producción de óvulos de baja calidad en estos animales.

Resulta preocupante destacar que, a medida que aumenta la productividad de una vaca, su tasa de metabolismo se incrementa y, en consecuencia, su capacidad reproductiva se ve comprometida, lo cual representa un desafío significativo, especialmente en el caso de la raza Frisona-Holstein (67).

4.2.4 Administración de progesterona a vacas.

La administración de progesterona a nuestras vacas cumple diversos propósitos y puede llevarse a cabo de manera independiente o en combinación con otras hormonas, con tres objetivos principales:

- En primer lugar, se utiliza para la sincronización de celos. Manteniendo niveles elevados de progesterona en todas nuestras vacas, podemos suprimir los celos no deseados durante el tiempo deseado, y garantizar que todos los celos ocurran en un período específico después de retirar el tratamiento.

Este enfoque resulta invaluable para determinar el momento exacto de la inseminación artificial en vacas o novillas mediante protocolos de tiempo fijo. Además, facilita la coordinación de protocolos de transferencia de embriones, permitiendo que dos vacas estén en un punto específico del ciclo reproductivo al mismo tiempo.

- En segundo lugar, la administración de progesterona se utiliza para reiniciar el ciclo estral en vacas y novillas que se encuentran en anoestro, es decir, en un estado de anovulación o falta de ciclos reproductivos regulares. Esto puede ser

crucial para mejorar la eficiencia reproductiva en animales que presentan dificultades para ciclar de forma natural.

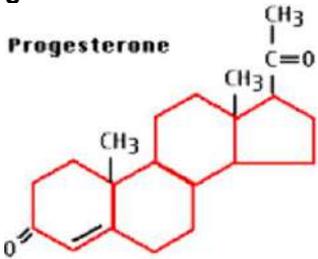
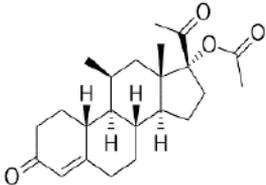
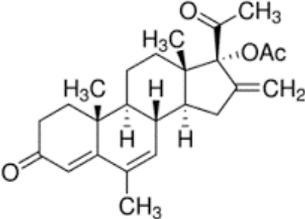
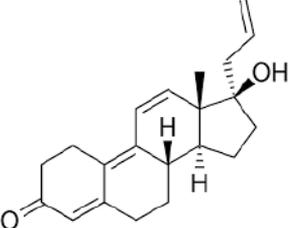
- En tercer lugar, la progesterona se administra para aumentar la fertilidad en vacas y novillas. Al garantizar niveles adecuados de esta hormona en el momento adecuado del ciclo reproductivo, se pueden mejorar las tasas de concepción y aumentar las probabilidades de gestación en el ganado (67).

4.2.5 Análogos sintéticos de la progesterona.

Comprenden el acetato de medroxi-progesterona (MGA), el Megestrol, el Norgestomet y el Altrenogest. Además, existe un antagonista de la progesterona, Aglepristone (Alizin®); y un inhibidor del receptor de progesterona, Mifepristone (RU486). Adicionalmente, se encuentra en el mercado un producto de depósito, Medroxi-Progesterona, cuyo uso está sugerido para supresión del estro en perras (11).

Altrenogest es un agonista del receptor de la progesterona y por lo tanto se usa en forma oral para suprimir las manifestaciones del estro en yeguas (Regu-Mate®) y en cerdas (Altresyn®). En la Tabla 6 se muestra los medicamentos con actividades de progestágenos.

Tabla 6. Preparados farmacológicos con actividad de progestágenos.

Progestágenos naturales		
Estructura/Nombre genérico	Producto (concentración)	Indicaciones farmacológicas
<p>Progesterone</p>  <p>Norgestomet</p>	<p>Sincrogest® Ourofino 15g/100ml (150 mg/ml) Gestavec-25® Vecol (25 mg/ml)</p>	<p>Sincronización del estro, mantenimiento de la gestación, IATF. Sincronización del estro, IATF.</p>
	<p>CIDR® Implante Zoetis Crestar implante® (Intervet. 3 mg Norgestomet. Frasco iny. (2ml) 3 mg. Norgestomet y 5 mg.</p>	<p>Sincronización del estro</p>
Progestágenos sintéticos		
<p>Melengestrol acetato</p> 	<p>MGA® 200 (50 Lb) Zoetis</p>	<p>Sincronización del estro (Administración oral)</p>
<p>Altrenogest</p> 	<p>Regu-Mate® Altresyn®</p>	<p>Supresión del estro en yeguas (Sincronización)</p> <p>Supresión del estro en cerdas (Sincronización)</p>

Fuente: (11).

Vías de administración y dosis.

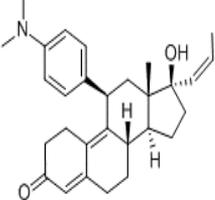
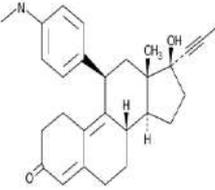
- **Progestágenos:** Su uso en la terapéutica en Teriogenología en vacas es en programas de sincronización del estro para donadoras o receptoras de embriones, en programas de IATF y en tratamiento de vacas en anestro:
- **Crestar®:** vía subcutánea, implante de 1.5 mg/durante 8 a 11 días.
- **DIB®:** implante intravaginal removible, 0.75 a 1.5 mg/dispositivo (8-11 días).
- **CIDR®:** implante intravaginal removible, 1.5 mg (8-11 días).

Los antagonistas de la progesterona.

Representan una categoría importante de fármacos utilizados en la terapia reproductiva veterinaria. Un ejemplo destacado es el Aglepristone, comercializado bajo el nombre Alizin®, reconocido por su potente acción biológica en perras que enfrentan gestaciones no deseadas o trastornos como la pseudo-gestación. En la Tabla 7 se puede visualizar los medicamentos más importantes (11).

Tabla 7. Antagonistas de la progesterona y antagonistas del receptor de la progesterona.

Grupo	Estructura/Nombre genérico	Estructura/Nombre genérico	Estructura/Nombre genérico
Antagonista de la progesterona	Aglepristone	Alizin® (30 mg/ml)	Interrupción de la gestación en perras.

		Dosis: 10 mg/Kg, dos dosis (una c/24 horas) vía s.c. (máximo 5ml del preparado)	
Antagonista del receptor de progesterona	Mifepristone 	RU486	Interrupción de la gestación de uso en la mujer.

Fuente: (11).

Farmacocinética:

Su naturaleza liposoluble dicta principalmente su vía de administración en la terapia reproductiva. Aunque algunos preparados sintéticos están diseñados para la administración oral, como los anticonceptivos utilizados en medicina humana, en veterinaria, el único preparado de administración oral es el acetato de melengestrol.

Este compuesto se emplea como suplemento oral para el control del ciclo en novillas o vacas. Por otro lado, la mayoría de los preparados utilizados en medicina veterinaria se administran por vía intramuscular, ya sea en forma de depósito o impregnados en dispositivos intrauterinos. Un ejemplo claro de estos dispositivos

es el Controlled Internal Drug Release (CIDR®) y el Dispositivo intravaginal bovino (DIB®), ambos basados en progesterona natural.

De similar manera, el Norgestomet, comercializado como Crestar®, se administra mediante la vía subcutánea. Estas diferentes formas de administración permiten una adecuada distribución y liberación de los fármacos, garantizando así su eficacia en la regulación del ciclo reproductivo en el ganado (11).

Mecanismo de acción.

Implica su unión a receptores nucleares, que son los principales mediadores de sus efectos biológicos. Además de estos receptores nucleares, también existen receptores citoplasmáticos que participan en la transducción de señales hormonales. Una vez que la progesterona y los estrógenos se unen a sus receptores nucleares específicos, activan factores de transcripción que inducen la transcripción de genes responsables de sus efectos biológicos en diferentes tejidos.

En el caso de la progesterona, su unión a receptores nucleares puede tener efectos variados, como la regulación de la aceptación del macho en las neuronas del sistema nervioso

central (SNC), así como la regulación del eje hipotálamo-hipófisis para controlar la producción y liberación de gonadotropinas. Además, la progesterona estimula el crecimiento y desarrollo del tejido mamario y el funcionamiento de las glándulas uterinas (69).

Contraindicaciones y efectos adversos.

Se han observado efectos adversos en perras y gatas que han recibido dosis adicionales de acetato de medroxiprogesterona para tratar la monta no deseada. Estos efectos incluyen diversas complicaciones:

a) En el ámbito reproductivo, como un mayor riesgo de desarrollar el complejo hiperplasia quística endometrial-piómetra, así como un aumento en la incidencia de tumores mamarios y ováricos.

b) Impactos en el eje somatotropo, como la posible aparición de acromegalia y alteraciones en la médula ósea. Por otro lado, en vacas sometidas a tratamientos prolongados con progesterona, se ha informado de un aumento en la incidencia de folículos persistentes. Sin embargo, en el caso de las yeguas, no se han registrado efectos adversos relacionados con este tipo de tratamiento (69).

Indicaciones farmacológicas.

La progesterona (P4) es una hormona crucial en el proceso reproductivo de las hembras, ya que desempeña un papel fundamental tanto en la implantación del embrión como en el mantenimiento de la gestación. Además, su influencia en la regulación negativa de la hormona luteinizante (LH) durante el pico preovulatorio inhibe la ovulación de los folículos dominantes, lo que la convierte en un componente esencial en los protocolos de sincronización del estro y en los procedimientos de inseminación artificial a tiempo fijo (IATF).

Sin embargo, el uso de la progesterona como un refuerzo en casos de deficiencia del cuerpo lúteo ha generado controversia. Esto se debe a la falta de estudios exhaustivos que respalden su eficacia o a la existencia de discrepancias entre los resultados de investigaciones previas. En este sentido, es necesario profundizar en la investigación para comprender mejor los efectos y la idoneidad de su aplicación en esta situación específica (11).

4.3 Estradiol.

Es un medicamento crucial en la reproducción animal, ejerce su efecto principal sobre el sistema reproductivo de la hembra. Su acción se centra en estimular el desarrollo y la función secretora

de las estructuras que son sensibles a esta hormona, lo que conduce a la manifestación de características específicas de comportamiento. Estas características no solo abarcan cambios físicos evidentes, sino también alteraciones en el comportamiento que son fundamentales para el ciclo reproductivo de los animales.

Además, el estradiol desencadena una serie de eventos fisiológicos que son esenciales para la fertilización y la gestación exitosa, lo que lo convierte en un componente vital en los programas de reproducción asistida y en la manipulación de la fertilidad en animales de producción. Sin embargo, es importante tener en cuenta que su administración debe ser cuidadosamente controlada y supervisada para evitar efectos secundarios no deseados y garantizar su eficacia en los procesos reproductivos (70).

En el ámbito de la reproducción animal, los análogos sintéticos de los esteroides sexuales han sido objeto de estudio debido a su potencial para mejorar la eficiencia reproductiva y el rendimiento en animales de producción. Estos compuestos, derivados del estradiol o la progesterona, han sido cuidadosamente diseñados mediante la adición de radicales específicos con el fin de alterar sus propiedades

farmacocinéticas y su actividad biológica, lo que los convierte en herramientas valiosas para la manipulación del ciclo reproductivo y la optimización de la fertilidad en animales.

El benzoato de estradiol, el cipionato de estradiol y el valerato de estradiol son ejemplos prominentes de análogos sintéticos del estradiol que han sido investigados en el contexto de la reproducción animal. Estos compuestos han demostrado potencial para mejorar la sincronización del ciclo estral, estimular la ovulación y aumentar la tasa de concepción en diversas especies, incluyendo bovinos, ovinos y porcinos (71).

Por ejemplo, estudios han mostrado que la administración de benzoato de estradiol en bovinos puede mejorar la eficacia de la sincronización del celo y la ovulación, lo que facilita la implementación de programas de inseminación artificial y mejora la eficiencia reproductiva del ganado. Del mismo modo, el cipionato de estradiol ha demostrado ser eficaz en la inducción de la ovulación en ovejas, lo que permite una mejor gestión de los programas de reproducción en rebaños comerciales (72).

Los análogos sintéticos del estradiol comprenden el benzoato de estradiol, el cipionato de estradiol y el valerato de estradiol como se muestra en la Figura 32:

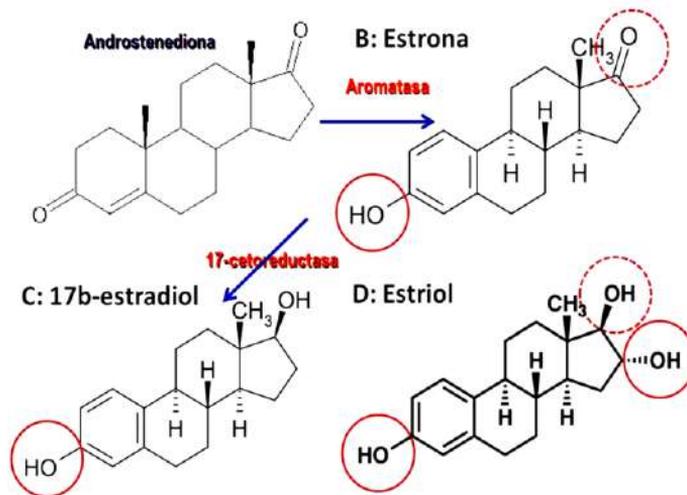


Figura 32: Grupo de Estrógenos (C18 esteroides) derivados del Estrano.

Fuente: (11).

4.3.1 Farmacocinética:

Los esteroides sexuales desempeñan un papel crucial, especialmente en lo que respecta a su farmacocinética y formas de administración. Dado que los esteroides sexuales son inherentemente liposolubles, su administración en la terapia reproductiva se realiza principalmente por vía parenteral. Sin embargo, se han desarrollado algunos preparados sintéticos para la administración oral, como es el caso de los anticonceptivos en medicina humana (73).

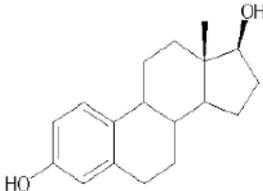
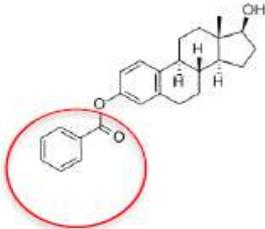
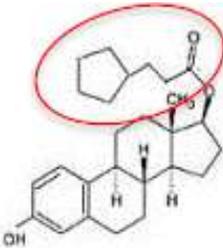
En el ámbito veterinario, el acetato de melengestrol es el único preparado de administración oral disponible, utilizado como

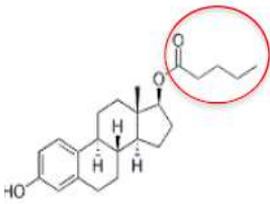
suplemento para el control del ciclo en novillas o vacas. Este compuesto ofrece una alternativa conveniente y eficaz para la regulación del ciclo reproductivo en el ganado, contribuyendo así a la gestión eficiente de la reproducción en las explotaciones ganaderas (73).

Por otro lado, la mayoría de los preparados utilizados en veterinaria son de administración intramuscular, ya sea en forma de depósito o impregnados en dispositivos intrauterinos. Ejemplos destacados incluyen la progesterona natural, que se administra mediante dispositivos como el Controlled Internal Drug Release (CIDR®) y el Dispositivo intravaginal bovino (DIB®), así como el Norgestomet (Crestar®), que se administra por vía subcutánea para el control del ciclo y la sincronización del celo en bovinos (74).

Estas formas de administración ofrecen ventajas en términos de eficacia y conveniencia, permitiendo una liberación controlada y sostenida de los compuestos activos, lo que facilita la implementación de programas de reproducción y mejora la eficiencia reproductiva en el ganado. En la Tabla 8 se muestran algunos medicamentos del estrógeno.

Tabla 8. Preparados farmacológicos con actividad de estrógenos.

Grupo	Estructura/Nombre genérico	Producto	Uso veterinario
Estrógenos naturales	17-beta-Estradiol	Prod® (Lab) 1Dosis	Programas de sincronización de donadoras de SOV Programas de IATF
			
Estrógenos sintéticos	Benzoato de estradiol	Sincrodiol® (1 mg/ml) 1-2 mg (dosis total)	Programas de sincronización de donadoras de SOV
		Grafoleon® (5 mg/ml) Estro-Zoo® (Lab. Zoo) 2.5 mg/ml	Programas de IATF
Estrógenos sintéticos			
	Cipionato de estradiol	Sincro-CP® (1 mg/ml) Ourofino 1-2 mg (dosis total)	Programas de sincronización del estro, Programas de IATF.
			
	Valerato de estradiol	Ecp-Estradiol® (König) (200 mg/100 ml) Crestar implante® (Intervet. 3 mg; contiene además el progestágeno	Programas de sincronización del estro, Programas de IATF.



Norgestomet. Frasco iny.
(2ml)

Fuente: (11).

Los estrógenos, como el estradiol, al ser absorbidos, circulan en el torrente sanguíneo unidos a proteínas plasmáticas y se distribuyen ampliamente en todos los tejidos del cuerpo. Una vez dentro de la célula, atraviesan la membrana plasmática y se unen a receptores nucleares, desencadenando respuestas biológicas específicas.

La adición de ésteres, como en el Benzoato de estradiol, confiere mayor liposolubilidad a los estrógenos, lo que aumenta su potencia biológica. Además, la longitud de la cadena lateral de estos ésteres está correlacionada con una mayor potencia biológica, lo que se traduce en efectos más prolongados en el organismo. Por ejemplo, el cipionato de estradiol y el valerato de estradiol, al tener cadenas laterales más largas, exhiben una duración de acción prolongada (75).

En el contexto de la teriogenología bovina, los estrógenos se utilizan en programas de sincronización del estro para donadoras

o receptoras de embriones, así como en programas de Inseminación Artificial a Tiempo Fijo (IATF), con dosis específicas según el producto utilizado. Por ejemplo, el Benzoato de estradiol®, el Valerato de estradiol® y el Cipionato de estradiol® se administran por vía intramuscular a dosis de 1.0 a 2.0 mg por vaca en una sola dosis (11).

En cuanto a las contraindicaciones y efectos adversos, en perras se han observado efectos similares a los descritos para el uso de progesterona exógena, mientras que en vacas y yeguas no se han reportado efectos adversos significativos.

Las indicaciones farmacológicas del estradiol están principalmente asociadas con la sincronización del estro en protocolos de IATF o la inducción de la superovulación en protocolos de transferencia de embriones. Debido a su efecto de retroalimentación positiva sobre el pico de hormona luteinizante (LH) preovulatoria, se utiliza en estos protocolos para mejorar la eficiencia reproductiva.

Sin embargo, no se emplea en problemas asociados con la deficiencia de LH en vacas lecheras, donde se prefiere el uso

directo de gonadotropina liberadora de hormona luteinizante (GnRH) o LH (76).

4.4 Gonadotropinas.

Los fármacos de gonadotropina son herramientas fundamentales en la reproducción animal, utilizados para modular y controlar el ciclo reproductivo, mejorar la eficiencia de la inseminación artificial y aumentar las tasas de concepción en diversas especies.

Entre los principales fármacos de gonadotropina utilizados se encuentran la hormona folículo-estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), que desempeñan roles cruciales en la maduración folicular, la ovulación y la producción de hormonas sexuales en los animales (77).

La hormona folículo-estimulante (FSH) es fundamental para el desarrollo folicular y la producción de estrógenos en hembras. En la teriogenología bovina, la administración exógena de FSH se utiliza para estimular el desarrollo múltiple de folículos ováricos en programas de superovulación, aumentando así el número de ovocitos disponibles para la fertilización in vitro como se muestra en la Figura 33. Este enfoque ha demostrado ser eficaz para

mejorar las tasas de preñez y la producción de embriones en vacas de alta genética (77).



Figura 33. Fertilización *in vitro* en bovinos.

Fuente: (77).

Por otro lado, la hormona luteinizante (LH) desempeña un papel crucial en la ovulación y la formación del cuerpo lúteo en el ovario. En la teriogenología porcina, la inducción de la ovulación mediante la administración de LH es una estrategia comúnmente utilizada para mejorar la sincronización del celo y aumentar las tasas de fertilidad en cerdas.

La aplicación de protocolos de sincronización del celo que incluyen LH ha demostrado ser efectiva para optimizar el momento de la inseminación y reducir la variabilidad en el intervalo entre celos, lo que contribuye a una mayor eficiencia

reproductiva en la producción porcina, en la Tabla 9 se presenta las indicaciones terapéuticas de la GnRH (78).

Tabla 9. *Indicaciones terapéuticas de la GnRH en animales domésticos.*

Indicación	Caso	Dosis	Frecuencia	Contra-indicaciones
Inducción de la ovulación	Vacas	Según producto usado	Al momento de la I.A.	No usar en dosis repetidas durante tiempo prolongado porque induce supresión de la liberación de gonadotropinas
Inducción de la ovulación	Yeguas	0.75 mg		36-48 horas previo a la ovulación
Retraso de la ovulación	Vacas	Según producto usado		Al momento de la IA
Quistes foliculares	Vacas	Según producto usado		Al diagnóstico
Protocolos de IATF	Vacas	Según producto usado		Según protocolo
Superovulación de donadoras	Vacas	Según producto usado		Según protocolo

Fuente: (11).

Los tipos más comunes de fármacos de la gonadotropina hormonal incluyen:

- Gonadotropina coriónica humana (hCG)
- Gonadotropina menopáusica humana (hMG)
- Gonadotropina folículo estimulante (FSH)
- Hormona luteinizante (LH)

P.G 600®

Se asocia con las hormonas que juegan un papel primordial en el desarrollo de los folículos y la aparición de la ovulación. Esta asociación permite la restauración de un ciclo sexual fértil en la cerda.



Figura 34. Gonadotropina P.G 600.

Fuente: (79).

La gonadotropina sérica (PMSG) estimula el desarrollo de los folículos ováricos. La gonadotropina coriónica (HCG) desencadena la ovulación y la formación de los cuerpos lúteos.

Cerdas adultas se utiliza para la inducción y sincronización de celos 0-2 días después del destete. Aumento del tamaño de la

camada/Subfertilidad 0-2 días después del destete,
anestro/Subestro Aproximadamente 10 días después del destete
y diagnóstico de gestación Dentro de los 80 días posteriores a la
monta natural o inseminación artificial (79).

Mecanismo de acción.

Gonadotropina sérica de yegua preñada (PMSG): La PMSG contiene FSH y LH en una proporción similar a la que se encuentra en la cerda durante el ciclo estral natural. La FSH estimula el crecimiento y desarrollo de los folículos ováricos, mientras que la LH induce la maduración folicular y la ovulación.

Gonadotropina coriónica humana (HCG): La HCG es similar a la LH endógena y se utiliza principalmente para desencadenar la ovulación y promover la formación del cuerpo lúteo, que es responsable de la producción de progesterona, una hormona esencial para el mantenimiento en la gestación.

Farmacodinamia:

La Gonadotropina Menotropina Pura (PMSG) revelan su potente acción dual, actuando tanto como hormona luteinizante (LH) como hormona folículo-estimulante (FSH). Esta hormona consta

de dos subunidades alfa y beta, que están unidas de manera no covalente y se encuentran fuertemente glicosiladas. Esta glicosilación es crucial para prolongar su vida media en la circulación sanguínea.

Al unirse a receptores de FSH y LH, la PMSG estimula el desarrollo y la maduración de los folículos ováricos durante los días previos al celo y la ovulación. Una administración ligeramente aumentada de PMSG puede incrementar tanto la tasa de ovulación como el tamaño de la camada. Además, la PMSG tiene el potencial de inducir la pubertad en cerdos (79).

En cuanto a las propiedades farmacocinéticas, la inyección de PMSG da lugar a un perfil farmacocinético que se caracteriza por una vida media muy prolongada, resultado de la alta glicosilación de la molécula de PMSG. Esto explica por qué una sola dosis de PMSG puede sostener el crecimiento folicular durante todo el período de la fase folicular, que varía entre 2 y 5 días dependiendo de la especie.

La absorción de PMSG es rápida después de la inyección, alcanzando su concentración máxima a las 8 horas, tanto en

cerdos como en otras especies. La vida de eliminación de PMSG varía entre 34 y 150 horas (79).

Dosis y vía de administración: Administrar 5 ml (1 dosis) por vía intramuscular o subcutánea detrás de la oreja.

Reacciones adversas: Como en todas las preparaciones proteínicas pueden ocurrir reacciones anafilácticas. En este caso administrar adrenalina al 1/1000 2 a 3 ml vía intravenosa o 2 a 8 intramuscular.

Advertencias: Manténgase fuera del alcance de los niños y de los animales domésticos. Agite vigorosamente antes de su uso.

CAPÍTULO V

5 Aspectos toxicológicos en reproducción animal.

Las intoxicaciones en animales de granja son eventos poco comunes y mayormente ocurren por accidente. Diversos factores pueden desencadenar estos incidentes, entre ellos, la ingestión accidental de plantas tóxicas que contienen sustancias como alcaloides, nitratos, oxalatos y saponinas.

Además, tanto las micotoxinas como los metales pesados y los plaguicidas ya sean de origen natural o sintético, pueden contaminar los alimentos del ganado, como los forrajes y concentrados. Como se observa en la Figura 35 los diferentes agentes a los que están expuestos los animales (80).



Figura 35. Consumo de plantas tóxicas (HELECHOS).

Fuente: (36).

Asimismo, la adición excesiva de urea o las excretas de aves, si se incluyen en la dieta de ganado bovino no acostumbrado, pueden resultar fatales. Diagnosticar una intoxicación en animales requiere un enfoque integral que involucre la historia clínica, los resultados de laboratorio y, en ocasiones, la necropsia.

Sin embargo, los signos clínicos suelen ser vagos, como pérdida de peso y disminución en la producción, lo que subraya la importancia de pruebas de laboratorio como la hematología, química sanguínea, citología e histopatología, junto con análisis de toxicología, virología, inmunología e histopatología (80). El manejo de un animal intoxicado debe ser prioritario para restablecer su equilibrio interno y garantizar su supervivencia.

5.1 Conceptos.

Veneno o agente tóxico: ya sea sólido, líquido o gaseoso, tiene la capacidad de interferir con los procesos vitales de un organismo vivo al ser introducido o aplicado en él. Estos agentes pueden tener diversos orígenes: biológico, como la tetrodoxina, nicotina y toxina del botulismo; fisicoquímico, como el monóxido de carbono, producto de la combustión incompleta de hidrocarburos; natural, como el plomo; o pueden ser productos

químicos o medicamentos fabricados por el ser humano, como insecticidas y aditivos alimentarios (18).

Cuando se describen los efectos de un agente tóxico en un sistema vivo, se utiliza el término "tóxico". Por ejemplo, se puede hablar del efecto tóxico de la warfarina en perros, donde actúa como un anticoagulante.

Toxina: se reserva para describir venenos que provienen de procesos biológicos, y generalmente se clasifican como biotoxinas. Ejemplos de biotoxinas incluyen las zootoxinas (de origen animal), las toxinas bacterianas (subdivididas en endotoxinas y exotoxinas) y las fitotoxinas (de plantas).

La toxicidad se define como los efectos nocivos que una cierta cantidad de veneno puede causar en determinadas condiciones. En mamíferos, la toxicidad se expresa típicamente en miligramos del agente tóxico por kilogramo de peso corporal necesarios para generar un efecto biológico específico. Se prefiere el término "toxicidad" sobre "agente tóxico" en muchos contextos (42).

Toxicidad: Es importante distinguir entre toxicidad y efectos específicos de un veneno. Por ejemplo, sería incorrecto referirse a la toxicidad del paratión para describir la presencia de exceso de salivación. El exceso de salivación sería un efecto tóxico del paratión, y un perro intoxicado con este compuesto estaría experimentando una toxicosis por paratión. Por lo tanto, el término intoxicación o toxicosis se utiliza para describir la enfermedad resultante de la exposición a un veneno o agente tóxico (42).

Dosis máxima no tóxica: Un término comúnmente encontrado en la literatura científica, se refiere a la cantidad más alta de un compuesto que no causa alteraciones hematológicas, químicas, clínicas o patológicas en un organismo. En contraste, la dosis tóxica de un compuesto provoca cambios biológicos, y si se administra dos veces consecutivas, puede resultar en la muerte del organismo.

La dosis letal de un compuesto es la cantidad más baja que causa la muerte en alguno de los animales durante el período de observación, y se representa a menudo en porcentajes como DL1 (1%), DL50 (50%) y DL100 (100%). Otros términos relacionados incluyen dosis máxima tolerable y dosis mínima tóxica (42).

Toxicidad aguda: Se refiere generalmente a los efectos de una sola dosis o de dosis múltiples administradas dentro de un período de 24 horas. Estos efectos pueden manifestarse en cuestión de días o semanas.

Toxicidad crónica: Se refiere a los efectos causados por una exposición prolongada de tres meses o más. Sin embargo, estas definiciones no abordan los intervalos de uno a 90 días. Algunos intentan abordar esta brecha utilizando el término "subcrónico" para describir este período. Es importante tener en cuenta que la duración de la exposición puede tener un impacto significativo en la toxicidad experimentada (42).

5.2 Principales agentes que generan toxicidad.

La toxicidad es una preocupación importante en la medicina veterinaria, ya que puede afectar gravemente la salud y el bienestar de los animales. Los agentes tóxicos pueden ser sustancias químicas, biológicas o incluso físicas que, cuando se exponen a los animales, causan efectos adversos significativos. La identificación y el manejo de estas sustancias son esenciales para prevenir intoxicaciones y asegurar un entorno seguro tanto para animales domésticos como de producción (81).

Los agentes tóxicos pueden provenir de diversas fuentes, incluyendo medicamentos veterinarios mal administrados, plantas tóxicas, productos químicos industriales, pesticidas, y alimentos contaminados. Cada uno de estos agentes tiene mecanismos de acción específicos y puede causar una variedad de síntomas clínicos que van desde leves a severos, e incluso la muerte.

5.2.1 Intoxicaciones vegetales.

Las intoxicaciones vegetales representan una causa significativa de preocupación en la ganadería bovina, especialmente en sistemas de producción extensiva donde las plantas tóxicas pueden ser comunes y abundantes. La ingestión inadvertida de estas plantas por parte del ganado puede resultar en muerte súbita o en una disminución notable de la productividad, lo que a su vez conlleva pérdidas económicas para los ganaderos. Estas intoxicaciones suelen ocurrir debido a la escasez de pastos de calidad en las fincas, el agotamiento de las praderas o un manejo deficiente de los potreros y pastizales (80).

Los síntomas clínicos asociados con la intoxicación por plantas tóxicas varían dependiendo del principio activo presente en la planta. Algunas pueden afectar el hígado, como es el caso de los senecios, mientras que otras pueden afectar el sistema nervioso,

como los lupinos, o el sistema reproductor. La toxicidad puede ser tanto permanente como temporal, esta última ocurre cuando la planta es tóxica solo durante ciertos períodos de su ciclo de crecimiento.

Además, algunas plantas pueden ser tóxicas solo en circunstancias específicas, como en suelos con exceso de nitrógeno, o cuando los pastos y forrajes son invadidos por hongos fitopatógenos como *Fusarium* spp. y *Aspergillus* spp. En la Figura 36, se observa la exposición animal a los contaminantes ambientales (80).



Figura 36. Tóxicos vegetales.

Fuente: (36).

5.2.2 Intoxicación por lantana spp.

El género *Lantana* spp. engloba más de cien especies, entre las cuales se encuentra la *L. camara*, un arbusto que puede alcanzar los 3 metros de altura. Sus hojas son opuestas y tienen alrededor de 12 mm de longitud, con bordes crenado-serrados, mientras que sus inflorescencias son de forma hemisférica y de unos 3 cm de diámetro, de color amarillo-anaranjado. Esta especie se distribuye en las regiones tropicales y subtropicales de América, desde México hasta Argentina, siendo común en zonas áridas, donde también es conocida como bandera española.

La intoxicación por *L. camara* suele ocurrir en terneros que empiezan a rumiar o cuando consumen accidentalmente la planta debido a la escasez de pastos, o cuando se mezcla con el forraje. La morbilidad y mortalidad asociadas a esta intoxicación suelen ser altas. El principio tóxico responsable es un ácido triterpénico, conocido como Lantadeno A y su isómero Lantadeno B, cuya concentración en las hojas secas varía entre el 0,5 % y el 2,2 %. Existen discrepancias significativas en cuanto a la dosis tóxica propuesta por diferentes autores, que oscila entre 2 y 30 g/kg de materia seca (80).

La intoxicación aguda se caracteriza por trastornos gastroentéricos, diarrea acuosa o sanguinolenta, debilidad,

ictericia y conjuntivitis, con una evolución hacia la muerte en un período de 3 a 4 días. A nivel de necropsia, se observan lesiones principales en hígado y riñón, como hepatomegalia, necrosis hepatocelular, y necrosis del epitelio tubular renal.

Por otro lado, la intoxicación crónica por consumo prolongado de Lantana camara puede provocar lesiones típicas de fotosensibilización en la dermis, especialmente en zonas despigmentadas como los ojos y el dorso. Esto puede manifestarse con ulceraciones en el paladar y la lengua, disnea, opacidad corneal, constipación severa e invasión bacteriana de los tejidos dañados. A nivel de necropsia, se pueden observar signos como ictericia generalizada, hepatomegalia, y riñones congestionados con orina oscura (80).

5.2.3 Intoxicación por ensilaje o henilaje contaminado.

El ensilaje y el heno, utilizados comúnmente como forraje para el ganado, pueden contener plantas tóxicas de manera accidental. Ejemplos de estas plantas incluyen Senecio spp, Brassica spp, Conium maculatum y Heliotropum europaeum, que contienen sustancias nocivas como nitratos, taninos y alcaloides, que actúan como defensas naturales de la planta.

A pesar de procesos como el calor o la fermentación, estas sustancias tóxicas no son completamente eliminadas. Además, estos forrajes pueden contener bacterias patógenas como *Listeria spp* y hongos productores de micotoxinas. La intoxicación por consumo de estos forrajes contaminados es crónica en el ganado bovino y requiere varias semanas de exposición para manifestar signos clínicos (80).

Un ejemplo destacado de este tipo de intoxicación se observó en el ganado bovino de lidia en Sevilla, España, donde se registraron casos de hepatotoxicidad causada por los alcaloides pirrolizidínicos presentes en la planta de *Senecio vulgaris*. En Brasil, esta planta se ha identificado como una causa de mortalidad en el ganado bovino, con informes de alteraciones hepáticas, como megalocitosis, y cambios en las células luteínicas del ovario, así como fotosensibilización dérmica.

Los bovinos afectados pueden presentar una variedad de síntomas, como hiperemia conjuntival, secreción ocular, descarga nasal con erosiones, glositis, úlceras cutáneas, vulvitis necrotizante, ulceraciones en las orejas y diarrea oscura. A nivel de necropsia, se observan hallazgos como edema mesentérico, ascitis y alteraciones hepáticas como nódulos y consistencia anormales en el hígado (80).

En el laboratorio clínico, los resultados del hemograma pueden ser normales, excepto por un aumento en la enzima gamaglutamiltransferasa (GGT). La histopatología revela cambios en el hígado, incluyendo pérdida de la estructura celular, vacuolización del citoplasma y proliferación de ductos biliares, entre otros.

5.2.4 Intoxicación por cobre.

Los elementos minerales son fundamentales para la salud y el rendimiento de los animales, desempeñando diversas funciones biológicas como mantener la integridad celular, facilitar el crecimiento de tejidos como el muscular y nervioso, y participar en la formación de sangre y enzimas.

Sin embargo, un exceso de ciertos minerales, como el cobre, puede ocasionar trastornos graves en el metabolismo animal, incluso hasta provocar la muerte en algunos casos. La intoxicación por cobre en el ganado bovino suele ser el resultado de una suplementación inadecuada en la dieta.

Aunque se ha establecido una dosis tóxica de 25 ppm, la dosis crónica aún no se ha identificado con precisión, lo que destaca la importancia de considerar las interacciones del cobre con otros minerales como el molibdeno, azufre y hierro, así como su presencia en el agua (36).

El exceso de cobre en la dieta puede desencadenar intoxicación, especialmente cuando existe un desequilibrio con el molibdeno. Esta interacción puede dar lugar a la formación de tiomolibdatos en el rumen, lo que afecta la absorción de cobre. La toxicidad del cobre se atribuye a la inhibición de enzimas, como las deshidrogenasas, lo que altera el metabolismo energético y provoca daños en las membranas celulares.

La intoxicación aguda por cobre suele ocurrir debido a la ingestión accidental de sales solubles de cobre presentes en medicamentos o mezclas minerales mal formuladas. Los signos clínicos incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea grave, convulsiones y colapso, que pueden llevar a la muerte en cuestión de horas. A nivel de necropsia, se observan lesiones gastroentéricas y hepáticas características, así como hemoglobinemia y hemoglobinuria (36).

El diagnóstico diferencial de la intoxicación por cobre debe considerar otras enfermedades como la leptospirosis, hepatitis vírica y babesiosis, así como envenenamientos por plantas y otros agentes tóxicos. Las pruebas de confirmación implican la cuantificación de los niveles de cobre en diferentes tejidos, así como la evaluación de enzimas como las transaminasas. El tratamiento puede incluir la administración de EDTA, aunque su eficacia depende del grado de lesión causado por la intoxicación.

5.2.5 Intoxicación por urea.

Las excretas de aves, como la pollinaza y la gallinaza, contienen niveles significativos de nitrógeno no proteico (NNP). Se considera seguro que hasta un 15% de estas excretas se utilicen en la alimentación de animales familiarizados con ellas. La urea, por otro lado, es otra fuente de NNP, con un contenido de nitrógeno del 46%.

Sin embargo, un exceso de urea puede superar la capacidad de degradación de las bacterias en el rumen, lo que resulta en una acumulación de amoníaco, que luego se convierte en urea en el hígado. Niveles de urea entre 0,3 y 0,8 g por kg de peso corporal se han identificado como causantes de intoxicación, especialmente cuando la dieta es deficiente en energía y rica en fibra (36).

En el caso de intoxicación aguda, los bovinos muestran una serie de síntomas, como inquietud, salivación excesiva y espumosa, rechinar de dientes, movimientos de masticación sin alimento, poliuria, dificultad para respirar, incoordinación, temblores musculares, timpanismo, convulsiones, mugidos, golpeteo abdominal indicativo de dolor, rigidez en las extremidades delanteras y, finalmente, la muerte, que puede ocurrir en un lapso de 3 horas.

A nivel de necropsia, se pueden observar edema y congestión en los pulmones, hidrotórax, hidropericardio, hemorragias, especialmente en el corazón, pulmones e intestinos, degeneración grasa en el hígado y los riñones, y un fuerte olor a amoníaco (36).

Es importante destacar que la intoxicación por urea puede ser confundida con otras condiciones, como la polioencefalomalacia, enterotoxemia, intoxicación aguda por cianuro, intoxicación por nitratos y nitritos, así como intoxicaciones por plaguicidas organofosforados y organoclorados, o intoxicación por plomo y mercurio.

Actualmente, se emplea la urea de liberación lenta (ULL) como una medida para reducir la velocidad de hidrólisis de la urea, mejorando así la fermentación ruminal y previniendo su exceso.

5.2.6 Intoxicación por micotoxinas.

Las micotoxinas, que son subproductos metabólicos de hongos patógenos como *Aspergillus flavus*, *Fusarium verticillioides* y *Fusarium proliferatum*, entre otros, representan una preocupación significativa en la seguridad alimentaria. Aunque algunas micotoxinas clásicas como las aflatoxinas, de larga data, son bien conocidas.

Se han descubierto recientemente nuevas micotoxinas, como las eniantinas y el ácido fenólico, que también pueden tener impactos negativos en la salud animal y humana, incluyendo la supresión del sistema inmunológico. Estas micotoxinas se encuentran comúnmente en granos de cereales, aunque la regulación legal de su presencia varía entre países y regiones (80).

En respuesta a este desafío, se están explorando diversas estrategias para mitigar la contaminación por micotoxinas en los alimentos. Entre estas estrategias, se están investigando el uso

de bacterias probióticas, como lactobacillus y bifidobacterias, que han mostrado cierta eficacia en la reducción de las aflatoxinas en los alimentos.

Sin embargo, dado que se conocen más de 400 tipos de micotoxinas y sus variantes conjugadas, como el DON-glucósido, aún queda mucho por descubrir y abordar en términos de prevención y control de la contaminación por micotoxinas en la cadena alimentaria ya que es importante en el ámbito de control de calidad (80).

5.2.7 Intoxicación por aflatoxinas.

La intoxicación por aflatoxinas se ha observado principalmente en animales monogástricos, siendo las aves particularmente susceptibles a sus efectos. En México, se han identificado aflatoxinas en el maíz, que constituye una parte significativa de la producción agrícola y es un componente fundamental en muchas explotaciones ganaderas.

Además, se ha detectado la presencia de aflatoxinas en silos y restos de maíz, aunque dentro de los límites establecidos por la regulación nacional. A nivel molecular, más de 25 genes controlan la síntesis de aflatoxinas en el hongo *Aspergillus flavus*,

y esta síntesis puede ser influenciada por factores ambientales como la humedad, el pH y la temperatura.

Por lo tanto, el uso de secuestrantes de micotoxinas en los alimentos no es una solución definitiva, sino más bien una medida urgente en algunos sistemas de producción (36). La intoxicación por aflatoxinas, incluso en cantidades pequeñas, puede afectar el sistema inmunológico de los animales, lo que reduce la eficacia de las vacunas y disminuye los índices de producción, incluidos los reproductivos.

En algunos países, se han estudiado los efectos de las aflatoxinas en humanos, que incluyen síntomas como vómitos, anorexia y hemorragias en personas expuestas a niveles elevados de estas toxinas en los alimentos. La afectación hepática es una de las lesiones más destacadas, y existe el riesgo de desarrollo de cáncer.

La prevención de la micotoxicosis es fundamental para su control, y se recomienda la implementación de programas de análisis de riesgos y puntos críticos de control (HACCP) en las industrias de alimentos para uso agrícola y pecuario. Actualmente, gran parte de los esfuerzos se centran en el uso de

productos naturales, como los glucomananos, que tienen como objetivo mitigar parcialmente los efectos de las micotoxinas más comunes (36).

5.2.8 Intoxicación por fumonisinas.

Las fumonisinas son compuestos policétidos que tienen la capacidad de perturbar el metabolismo de los fosfolípidos, que son componentes esenciales de la membrana celular, especialmente en células nerviosas y tejido graso. Estos fosfolípidos desempeñan un papel crucial en la protección celular contra factores externos y en la regulación de la apoptosis.

El mecanismo de toxicidad de las fumonisinas en las células implica la inhibición de la enzima esfinganina N-aciltransferasa, lo que resulta en la acumulación de esfinganina y, como consecuencia, en la desmielinización de las neuronas y la necrosis celular (36). En Argentina, en 2011, se llevó a cabo un diagnóstico preliminar de intoxicación por fumonisinas en equinos, utilizando datos epidemiológicos, historiales clínicos y hallazgos de necropsias.

La evaluación histopatológica reveló áreas de color amarillento con evidente licuefacción en la materia blanca del encéfalo.

Además, se observaron hemorragias, edema y una presencia anormal de células de microglía en el encéfalo. El análisis del alimento reveló una concentración de fumonisinas de 10 partes por millón (ppm), confirmando el diagnóstico de leucoencefalomalacia causada por fumonisinas (36).

5.3 Metabolismo de los tóxicos.

El metabolismo de los tóxicos es un proceso crucial en la medicina veterinaria, ya que determina cómo los agentes tóxicos son transformados, distribuidos y eliminados en el cuerpo de los animales. La comprensión de estos procesos es esencial para el diagnóstico, tratamiento y prevención de las intoxicaciones, que pueden tener graves consecuencias para la salud y el bienestar de los animales (81).

Los tóxicos pueden entrar en el cuerpo a través de diversas vías, incluyendo la ingestión, inhalación, y contacto cutáneo. Una vez dentro del organismo, estos compuestos pueden sufrir biotransformaciones que alteran su estructura química, facilitando su excreción o, en algunos casos, convirtiéndolos en metabolitos más tóxicos. El hígado es el órgano principal en el metabolismo de los tóxicos, aunque otros órganos como los riñones, pulmones y la piel también participan en este proceso (81).

5.3.1 Absorción.

Además de algunos agentes tóxicos que causan la muerte por shock debido a la destrucción celular que ocasionan, como los ácidos y álcalis fuertes, hay otros que requieren ser transportados al resto del organismo a través de la circulación para ejercer sus efectos.

Bajo condiciones naturales, existen tres vías de entrada más comunes: la vía aérea, la digestiva y la tegumentaria, aunque también pueden agregarse otras como las vías parenterales, que generalmente resultan de prácticas médicas, como las inyecciones por cualquier vía (81).

Las vías respiratorias son excelentes puertas de entrada para los tóxicos debido a sus características anatómicas, especialmente para líquidos y gases que pueden formar partículas finas en el ambiente. Los informes clásicos destacan los vapores de mercurio, el monóxido de carbono y los anestésicos volátiles como ejemplos. En la Figura 37 se observa el metabolismo de los tóxicos en el animal.

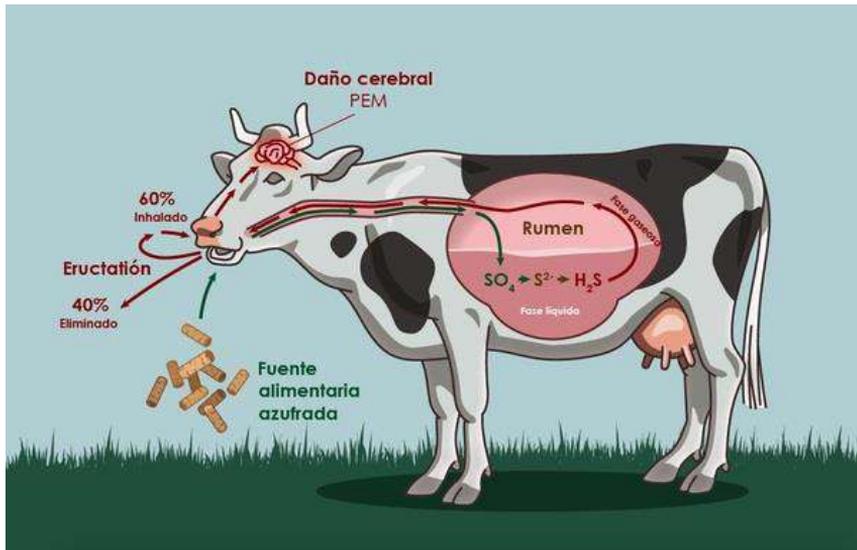


Figura 37. Tóxicos en rumiantes.

Fuente: (36).

La vía digestiva es la forma más común de exposición a los tóxicos, ya que, desde el estómago hasta el intestino grueso, hay una alta capacidad de absorción de muchas sustancias, como la estricnina y los cianuros, entre otros.

En condiciones normales, la piel no lesionada no proporciona una vía favorable para la entrada de los tóxicos. Sin embargo, cuando estos están vehiculizados en sustancias oleosas o emulsionadas, su absorción puede ser más eficiente. Los polvos generalmente no son absorbidos por esta vía, a excepción de los insecticidas clorados, que pueden atravesar la piel intacta. Es importante tener en cuenta que cuando los animales presentan

lesiones en la piel, esta barrera tegumentaria puede ser más permeable (81).

5.3.2 Distribución y acumulación.

Después de ser absorbidos por la vía digestiva, los agentes tóxicos alcanzan el hígado a través de la circulación portal. Algunos de estos tóxicos pasan a través de este órgano sin sufrir cambios significativos, mientras que otros experimentan modificaciones parciales, ya sea para ser eliminados del cuerpo o para manifestar efectos tóxicos más severos.

Una vez en el organismo, muchos de estos tóxicos se acumulan en los tejidos u órganos en cantidades significativas, donde pueden permanecer almacenados durante períodos prolongados (42).

5.3.3 Desintoxicación.

La desintoxicación es un proceso crítico en la medicina veterinaria que involucra la eliminación de sustancias tóxicas del cuerpo de los animales. Este proceso es esencial para tratar intoxicaciones agudas y crónicas, asegurando la recuperación y el bienestar del animal afectado. La desintoxicación implica una serie de intervenciones terapéuticas diseñadas para reducir la

absorción de los tóxicos, promover su eliminación y minimizar sus efectos dañinos.

Las intoxicaciones en animales pueden ser causadas por una variedad de agentes, incluidos medicamentos, productos químicos, plantas tóxicas, alimentos contaminados y venenos ambientales. Cada agente tóxico puede requerir un enfoque específico para la desintoxicación, basado en su mecanismo de acción, vías de absorción y metabolismo. Por lo tanto, una comprensión profunda de estos factores es fundamental para los veterinarios al abordar casos de intoxicación (42).

a) Fisiológica: Este tipo de desintoxicación se lleva a cabo mediante dos principales mecanismos: el aumento de las secreciones digestivas que provocan el vómito y la diarrea, y el almacenamiento pasivo en los tejidos grasos y óseos, donde el tóxico puede quedar inactivo (81).

b) Bioquímica: La desintoxicación bioquímica puede ocurrir a través de cuatro vías metabólicas distintas:

Oxidación: es el proceso más común, que involucra la hidroxilación, deaminación, dealquilación, entre otros.

Reducción: el segundo en importancia, ejemplificado por la transformación del hidrato de cloral a tricloro-etanol.

Hidrólisis: ocurre principalmente en los líquidos biológicos y no dentro de las células, como el plasma y la orina.

Conjugación: implica la adición de moléculas biológicas comunes, como glucosa, sulfato o aminoácidos, al tóxico.

c) Eliminación: Los tóxicos son eliminados del cuerpo principalmente a través de varias vías:

Vía urinaria

Vía intestinal (biliar)

Vía pulmonar

Vía tegumentaria

Vía glándula mamaria

La excreción de un tóxico se vuelve más significativa cuando se vuelve soluble en agua a través de la conjugación. La vía urinaria es la forma más común de eliminación y proporciona una referencia para la detección química de los tóxicos (81).

Los compuestos solubles en agua tienen dificultades para atravesar la membrana celular y, por lo tanto, tienden a permanecer en la circulación sanguínea, lo que facilita su

filtración por los glomérulos y su excreción a través de la orina. Los tóxicos liposolubles pueden ser reabsorbidos en el túbulo renal, lo que puede resultar en lesiones tubulares en animales intoxicados.

La eliminación biliar implica la secreción activa de los tóxicos, especialmente a través de conjugados altamente polares, como los glucurónidos. Estos tóxicos pueden eliminarse con las heces o recircular a través del ciclo enterohepático (81).

La piel puede eliminar ciertos tóxicos a través de sus glándulas de secreción, siendo el arsénico un ejemplo bien conocido. Además, muchos tóxicos pueden ser excretados a través de la leche, lo que representa un riesgo para la salud humana si estos productos lácteos contaminados son consumidos.

5.4 Tratamientos de la toxicosis.

Inespecíficos.

Dado el desafío asociado al diagnóstico etiológico en las intoxicaciones, se enfatiza la importancia de implementar tratamientos inespecíficos para mitigar los efectos nocivos de los

tóxicos mientras se identifican con precisión, permitiendo la administración de antídotos específicos. Estas medidas incluyen:

- Facilitar la eliminación rápida del tóxico:
 - a) Por vía digestiva: mediante el uso de eméticos, lavados gástricos, purgantes y enemas.
 - b) Por vía respiratoria: aumentando la ventilación.
 - c) A nivel cutáneo-mucoso: con lavados locales.
 - d) Estimulando la diuresis para una eliminación renal más rápida.
- Mantener una adecuada ventilación mediante:
 - a) Traqueotomía, si es necesario.
 - b) Administración de oxígeno.

- Preservar la función cardíaca.
- Administrar fármacos depresores del sistema nervioso central cuando los tóxicos actúan como estimulantes de este sistema.
- Restablecer el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base.
- Recurrir a la diálisis peritoneal, que se utiliza para eliminar el tóxico y/o mantener el equilibrio hidrosalino y ácido-base (42).

Específicos.

En esta sección se destacan los medicamentos que bloquean la acción de ciertos tóxicos una vez que se ha identificado el agente responsable. Ejemplos claros incluyen los agentes quelantes de metales pesados como el CaEDTA, BAL, entre otros, así como

las aldoximas utilizadas en intoxicaciones por organofosforados (60).

5.4.1 Control y tratamiento de las toxicosis.

Las toxicosis en animales pueden manifestarse de forma aguda o crónica, lo que influye en la rapidez y la intensidad de las medidas terapéuticas y preventivas necesarias. A menudo, los veterinarios se enfrentan a casos de animales con síntomas agudos sin un historial claro de exposición a agentes tóxicos. Para gestionar adecuadamente estas emergencias toxicológicas, se sugiere el siguiente enfoque:

- Iniciar tratamiento de urgencia: proporcionar el soporte necesario para mantener con vida al paciente.
- Establecer un diagnóstico clínico provisional: basar la terapia en este diagnóstico preliminar.
- Comenzar procedimientos de remedio o aplicación de antídotos: una vez identificado el agente tóxico, iniciar el tratamiento específico.
- Obtener confirmación del agente químico: realizar pruebas o análisis para confirmar la presencia del tóxico.
- Identificar la fuente del agente tóxico: determinar de manera precisa el origen del agente causante.

- Educar al propietario: informar al dueño del animal sobre los peligros del agente tóxico y brindar orientación para evitar futuras exposiciones, además aconsejar al propietario que etiquete claramente todos los productos potencialmente peligrosos y los mantenga en lugares seguros (81).

5.4.2 Factores que afectan la toxicidad.

Los cuadros de toxicidad están influenciados por diversos factores, tanto relacionados con los animales como con los productos químicos implicados. Entre los factores químicos se incluyen características como el tamaño de partícula, la solubilidad, la toxicidad intrínseca, la absorción, la tasa de excreción, la afinidad por los tejidos o líquidos corporales y su interacción con otras sustancias (42).

En los animales jóvenes, la capacidad de biotransformación es limitada, lo que los hace más susceptibles a los agentes tóxicos. Por otro lado, los animales ancianos o debilitados son más propensos a las intoxicaciones en comparación con los animales sanos y desarrollados. Condiciones como la insuficiencia hepática o renal pueden aumentar la toxicidad debido a un metabolismo deficiente o una excreción lenta de la sustancia.

Además, las enfermedades gastrointestinales y la obstrucción o disminución del peristaltismo pueden facilitar la absorción de agentes tóxicos (42). Las alteraciones en el pH gastrointestinal también pueden afectar la velocidad de absorción de las sustancias químicas. La presencia o ausencia de alimento en el estómago también puede modular la toxicidad de ciertos compuestos.

Es crucial considerar la dosis y la duración de la exposición a un compuesto, así como la vía de entrada. La exposición puede ser aguda y masiva o crónica y acumulativa. En ambas situaciones, se pueden desarrollar cuadros de toxicidad aguda o crónica. Las vías más comunes de entrada incluyen la respiratoria, la alimentaria y la cutánea (42).

5.4.3 Tratamiento de urgencia y de apoyo en intoxicaciones.

Los productos tóxicos suelen afectar diversos sistemas del cuerpo, incluyendo el sistema nervioso, las vías gastrointestinales, el hígado, los riñones y el sistema cardiovascular. Las medidas iniciales buscan preservar las funciones vitales del animal.

Evaluación inicial:

- Se busca determinar si se trata de un caso de intoxicación y se identifica el material al que ha estado expuesto el animal, así como la cantidad aproximada.
- Es importante conocer el nombre genérico y los antídotos específicos, si están disponibles.
- Se debe determinar la vía de exposición, ya sea oral, dérmica u ocular.
- Inducción de vómito.

Si el animal aún no ha vomitado y no muestra síntomas, se puede inducir el vómito utilizando sal de mesa o agua oxigenada. No se recomienda inducir el vómito en casos de ingestión de sustancias aceitosas o corrosivas (81). En caso de exposición dérmica u ocular, se debe lavar al animal con abundante agua.

Medidas de apoyo.

Estas medidas dependen de las dificultades clínicas específicas del animal y pueden incluir:

- Prevención y manejo de convulsiones.
- Mantenimiento adecuado de la respiración.
- Control de la temperatura corporal.

- Tratamiento del shock.
- Corrección de desequilibrios de líquidos y electrolitos.
- Manejo de disfunciones cardíacas.
- Alivio del dolor.

Es importante tener en cuenta que algunos tóxicos pueden inducir hipo o hipertermia, lo que requiere una monitorización cuidadosa de la temperatura corporal. Además, la ventilación pulmonar es crucial y puede ser necesario el apoyo ventilatorio. Se debe evitar el exceso de ventilación para prevenir complicaciones respiratorias (81).

El tratamiento debe ser individualizado y adaptado a las necesidades específicas de cada caso. Es recomendable que el veterinario consulte bibliografía especializada y aplique los protocolos adecuados según la situación clínica del animal intoxicado.

5.4.4 Medios para el tratamiento de toxicosis.

En la gestión de la toxicidad, se emplean diversos recursos terapéuticos para mantener la estabilidad del paciente y minimizar los efectos nocivos de la sustancia tóxica.

Contención y tratamiento básico:

- Se prioriza el mantenimiento de la respiración y la evacuación gástrica.
- El tratamiento intravenoso puede ser necesario para administrar líquidos y medicamentos de forma rápida y efectiva.
- Cuando se dispone de antídotos específicos, es fundamental seguir las indicaciones y dosis precisas para su administración.

Pasos básicos en el tratamiento.

Eliminar la fuente del tóxico: La primera medida consiste en alejar al paciente de la sustancia tóxica para evitar una mayor exposición.

- Identificación rápida: Identificar de manera rápida y precisa la sustancia tóxica involucrada para tomar medidas adecuadas.
- Aislamiento del paciente: Alejar al paciente (animal o humano) del área contaminada o del objeto que contiene la sustancia tóxica.
- Ventilación: Si la exposición es a una sustancia inhalada, asegurar una buena ventilación o trasladar al paciente a un lugar con aire fresco.

- Retiro de contaminantes de la piel: En casos de exposición cutánea, retire la ropa contaminada y lave la piel con abundante agua y jabón para eliminar cualquier residuo tóxico.

Prevenir la absorción adicional: Se implementan medidas para evitar que el cuerpo absorba más toxinas, como el uso de eméticos para inducir el vómito o el lavado gástrico.

Inactivar y eliminar el tóxico absorbido: Una vez que se ha absorbido la toxina, se buscan métodos para neutralizar su efecto y eliminarla del cuerpo lo más pronto posible. Como se observa en la Figura 38 el manejo integral de un animal intoxicado (81).



Figura 38. *Intoxicación en bovinos.*

Fuente: (81).

Eliminación de la fuente del tóxico:

Con respecto a la eliminación de la fuente del tóxico se debe considerar.

- Separar físicamente a los animales de cualquier sustancia tóxica presente o potencial para evitar una mayor exposición.
- Recolectar y eliminar cualquier cebo, alimento contaminado, basura u otros materiales sospechosos ayuda a prevenir recaídas en animales afectados y a evitar que otros se expongan.
- Si no es posible identificar el agente tóxico, se recomienda cambiar el entorno de los animales junto con su alimentación, agua y utensilios. Si mover a los animales no es factible, se debe llevar a cabo una limpieza minuciosa para eliminar cualquier residuo.
- Se deben evitar cambios bruscos que puedan causar problemas adicionales, como trastornos digestivos debido a modificaciones repentinas en la alimentación (81).

Prevención de la absorción adicional:

- La eliminación de toxinas de la piel y el tracto gastrointestinal es crucial, ya que la exposición ocurre principalmente por estas vías en la práctica veterinaria.
- Si la ingestión es reciente, es probable que una parte significativa de la toxina permanezca en el estómago. Se deben considerar los métodos para evitar su absorción adicional, como el vómito inducido o el lavado gástrico.

- Es importante recordar que algunas sustancias tóxicas, como el alcohol, pueden ser absorbidas directamente desde el estómago. En caso de que haya pasado un tiempo desde la ingestión, se debe asumir que gran parte de la toxina ha pasado al intestino delgado.
- Los métodos para reducir la absorción a través del tracto gastrointestinal incluyen el vómito inducido, el lavado gástrico, la contención del tóxico en una forma no absorbible, la administración de agentes catárticos y la eliminación directa de la sustancia (81).

Inducción de vómito en casos de intoxicación:

El vómito se considera un método efectivo para eliminar toxinas en perros, gatos y cerdos. Sin embargo, su eficacia disminuye notablemente después de aproximadamente 4 horas desde la ingestión del tóxico. Existen ciertas situaciones en las que la inducción del vómito está contraindicada:

- **Agentes corrosivos:** No se recomienda inducir el vómito en casos de ingestión de sustancias corrosivas debido al riesgo de daño adicional al tracto gastrointestinal.

- **Hidrocarburos volátiles y destilados de petróleo:** Estos compuestos pueden causar daño pulmonar si se inhalan durante el proceso de vómito, por lo que se evita su inducción.
- **Pacientes inconscientes o semiconscientes:** En individuos que no tienen un reflejo de tos activo o que están inconscientes, la inducción del vómito puede aumentar el riesgo de aspiración (82).
- **Intoxicación por sustancias convulsivas:** No se recomienda inducir el vómito en casos de intoxicación por sustancias que pueden provocar convulsiones, a menos que estas estén bajo control médico.

Los eméticos que actúan en la zona quimiorreceptora central son los más efectivos. Entre ellos se encuentran la apomorfina y el jarabe de ipecacuana. La apomorfina es una opción confiable, administrada a dosis de 0.05-0.10 mg/kg en perros, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

Sin embargo, dosis altas pueden causar vómitos prolongados y una leve depresión del sistema nervioso central. En gatos, no se recomienda su uso. El jarabe de ipecacuana, administrado oralmente en dosis de 10-30 ml, también es efectivo en perros,

aunque su inicio de acción es más lento en comparación con la apomorfina (82).

Otros métodos para inducir el vómito:

- **Sulfato de cobre:** Una solución al 1% de sulfato de cobre, administrada en dosis de 25-75 ml, se utiliza como emético oral. Sin embargo, no se recomienda su uso en casos de ingestión de sustancias que puedan dañar las vías gastrointestinales.
- **Semillas de mostaza molidas:** Se recomienda administrar dos a cuatro cucharaditas de semillas de mostaza molidas en una taza de agua caliente para inducir el vómito.
- **Cloruro de sodio:** Se puede administrar una a tres cucharaditas de cloruro de sodio disueltas en una taza de agua tibia como emético oral.
- **Agua oxigenada:** El agua oxigenada, en dosis de 5 a 25 ml por vía oral, también se utiliza como emético. Se puede repetir la dosis si no hay respuesta en 5 a 10 minutos (82).

Lavado gástrico: El lavado gástrico se realiza en animales inconscientes o anestesiados. Se utiliza una sonda endotraqueal y una sonda gástrica con un extremo fenestrado para evitar la obstrucción por el contenido gástrico. La cabeza del animal se baja en un ángulo de 30° y se introduce líquido de lavado por

gravedad para remover el agente tóxico. Se repite el proceso hasta que el líquido salga limpio y libre de material gástrico. El agua del grifo o la solución salina son los líquidos de lavado más comunes (82).

El lavado enterogástrico es una técnica especializada que elimina el contenido total del tracto gastrointestinal. Consiste en un lavado gástrico seguido de un enema alto con agua tibia. La presión digital sobre el ano produce un llenado retrógrado del intestino, y se mantiene hasta que el agua que fluye del tubo gástrico esté limpia. Se pueden instilar agentes inactivantes como el carbón activado o catárticos salinos durante el proceso.

En equinos y rumiantes, los lavados gástricos y el vómito no son seguros ni eficaces debido a la morfología del aparato digestivo. Se recomienda la catarsis con aceites no absorbibles o purgas salinas, así como el uso de laxantes irritantes o estimulantes. En casos selectos, se puede considerar la rumenotomía dependiendo de la naturaleza del tóxico y la evaluación del riesgo quirúrgico (82).

Contención gastrointestinal del producto tóxico en forma no absorbible: En el ámbito de la terapéutica toxicológica, es

esencial evitar la absorción de sustancias tóxicas que no pueden ser eliminadas del organismo de manera física. Para lograrlo, se emplean principalmente tres enfoques.

Formación de un precipitado o complejo insoluble: Este método implica el uso de agentes que evitan la disolución del tóxico o que forman complejos insolubles de manera preferencial. Algunos ejemplos de estos agentes son el sulfato, que tiene la capacidad de formar complejos insolubles, y los iones de calcio, aniones como los oxalatos o taninos presentes en el roble (83).

Trampa de iones: Consiste en manipular el pH del medio gastrointestinal para mantener el tóxico en un estado no absorbible. Sin embargo, esta estrategia puede ser difícil debido a la capacidad amortiguadora de los líquidos gastrointestinales.

Absorción: Este enfoque implica la unión física de las moléculas del tóxico a un portador inabsorbible que se elimina del tracto gastrointestinal. Entre los absorbentes más eficaces se encuentra el carbón activado, que puede retener el tóxico a lo largo del tracto digestivo y es especialmente útil en casos de intoxicación por sustancias desconocidas (83).

La estrategia de la trampa de iones implica manipular el pH para ionizar el producto tóxico, manteniéndolo en un estado no absorbible. Sin embargo, la alta capacidad amortiguadora de los fluidos gastrointestinales dificulta esta manipulación del pH. Por otro lado, la terapia de absorción consiste en unir físicamente las moléculas del tóxico a un transportador inabsorbible, que luego se elimina del tracto gastrointestinal.

El carbón activado es el absorbente más eficaz para numerosos productos tóxicos y se obtiene a partir de la destilación destructiva de material orgánico vegetal. Con una superficie muy grande y porosa, el carbón activado es capaz de absorber una amplia gama de sustancias tóxicas, excluyendo al cianuro. Su eficacia no está influenciada por el pH del tóxico y, generalmente, el material absorbido permanece en el tracto digestivo. Es importante destacar que el carbón activado no debe usarse simultáneamente con otras sustancias, ya que pueden inactivarse mutuamente (83).

Por lo general, se emplean catárticos como el aceite mineral o el sulfato sódico para acelerar la eliminación del tóxico del tracto gastrointestinal cuando se utiliza carbón activado. Este último se considera un absorbente y desintoxicante de elección en casos de intoxicación por sustancias desconocidas.

El lavado de la piel para eliminar sustancias tóxicas implica un enjuague minucioso con agua y detergente, recomendándose además el recorte del pelo para facilitar una eliminación rápida y completa. La inactivación y eliminación de productos tóxicos absorbidos se logra idealmente mediante el uso de antídotos específicos. Sin embargo, la disponibilidad de tales antídotos es limitada en comparación con la diversidad de sustancias tóxicas (83).

El organismo gestiona los compuestos extraños a través de la biotransformación, la excreción (renal, enterohepática, por leche, sudor, saliva y pulmones) y el almacenamiento (hueso, grasa, pelo). La excreción renal es especialmente adaptable a la manipulación terapéutica, siendo la diuresis y el pH urinario los principales puntos de intervención. El metabolismo del animal influye en la polaridad de las moléculas, determinando su ionización y, por ende, su capacidad de excreción.

La diálisis extracorpórea, como la hemodiálisis, se utiliza frecuentemente en la toxicología humana, siendo vital en intoxicaciones graves como las causadas por barbitúricos, bromuros o salicilatos. Numerosos productos tóxicos son dializables, incluyendo barbitúricos, alcoholes, metales y toxinas endógenas (81).

La diálisis peritoneal puede ser una opción cuando la función renal está comprometida, aunque su uso es menos común debido a consideraciones económicas. El desarrollo de métodos para eliminar residuos no deseados, como plaguicidas o antibióticos, de animales destinados a la producción de alimentos aún está en sus etapas iniciales.

Agentes quelantes como la penicilamina se utilizan para reducir los residuos de metales pesados, mientras que el molibdeno acelera la eliminación del cobre hepático en rumiantes. La administración de fenobarbital puede ayudar a erradicar residuos de insecticidas clorados al inducir la actividad microsómica hepática. Las dietas bajas en energía y la reducción de la grasa corporal también pueden aumentar la eliminación de insecticidas (81).

5.5 Principales compuestos toxicológicos de impacto en la reproducción animal.

La salud reproductiva de los animales es fundamental para garantizar la sostenibilidad y productividad de las poblaciones ganaderas. Sin embargo, diversos compuestos químicos presentes en el ambiente pueden interferir en los procesos reproductivos, afectando la fertilidad, el desarrollo embrionario y la viabilidad de las crías. A continuación, se examinarán algunos

de los principales compuestos toxicológicos que ejercen un impacto negativo en la reproducción animal (82).

Compuestos pesticidas:

Los pesticidas, ampliamente utilizados en la agricultura y la ganadería, representan una preocupación significativa en términos de toxicidad reproductiva. Compuestos como los organoclorados, organofosforados y piretroides han sido asociados con trastornos endocrinos, disminución de la calidad del esperma, abortos espontáneos y malformaciones congénitas en animales expuestos (83).

Metales pesados:

La contaminación por metales pesados, como el plomo, mercurio, cadmio y arsénico, es otro factor relevante en la toxicología reproductiva. Estos metales pueden ingresar al organismo animal a través del agua, el suelo y los alimentos contaminados, y acumularse en los tejidos, incluyendo los órganos reproductivos. La exposición a metales pesados puede provocar disfunciones endocrinas, daño genético, reducción de la fertilidad y aumento de la mortalidad embrionaria (83).

Plaguicidas orgánicos persistentes (POPs):

Los POPs, compuestos químicos altamente estables y bioacumulativos, representan una amenaza continua para la reproducción animal. Sustancias como los bifenilos policlorados (PCB), las dioxinas y los pesticidas organoclorados, como el diclorodifeniltricloroetano (DDT), han sido asociados con trastornos endocrinos, disminución de la fertilidad y aumento de la incidencia de abortos en animales expuestos. A pesar de las restricciones en su uso, los POPs persisten en el medio ambiente y continúan representando un riesgo para la salud reproductiva de la fauna silvestre y los animales de granja (83).

Fármacos Veterinarios: El uso indiscriminado de fármacos veterinarios, como antibióticos, antiparasitarios y hormonas, también puede influir en la salud reproductiva de los animales. La presencia de residuos de medicamentos en productos animales y el efecto residual en el medio ambiente plantean preocupaciones sobre la toxicidad potencial para la reproducción y el desarrollo de resistencia bacteriana (83).

5.6 Plan de tratamiento para compuestos toxicológicos en la reproducción animal.

Se debe considerar varios apartados.

Compuestos Pesticidas:

Organoclorados (DDT, endosulfán, lindano):

- **Descontaminación:** Se debe evitar la exposición continua a áreas contaminadas y proporcionar una dieta libre de pesticidas.
- **Terapia de quelación:** El uso de agentes quelantes como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) puede ayudar a eliminar los organoclorados del cuerpo.
- **Soporte nutricional:** Se recomienda una alimentación equilibrada y rica en antioxidantes para promover la desintoxicación y la recuperación celular (84).

Organofosforados y piretroides:

- **Lavado gástrico:** En casos de ingestión, se puede realizar un lavado gástrico para eliminar los residuos de pesticidas del tracto gastrointestinal.
- **Terapia sintomática:** Se pueden administrar medicamentos para controlar los síntomas, como anticonvulsivantes en casos de convulsiones inducidas por organofosforados.

- **Monitoreo continuo:** Se debe monitorear de cerca la salud reproductiva de los animales expuestos y ajustar el tratamiento según sea necesario (84).

Metales Pesados:

Plomo, mercurio, cadmio, arsénico:

- **Terapia de quelación:** Se pueden usar agentes quelantes como el dimercaprol, el ácido dimetilolítico (DMSA) o el ácido tióctico para eliminar los metales pesados del cuerpo.
- **Dieta especializada:** Se puede recomendar una dieta rica en fibra y minerales para ayudar a reducir la absorción de metales pesados y promover su excreción.
- **Suplementación de nutrientes:** La administración de suplementos vitamínicos y minerales puede ayudar a contrarrestar los efectos negativos de la toxicidad por metales pesados en la reproducción animal (84).

Plaguicidas Orgánicos Persistentes (POPs).

Bifenilos policlorados (PCB), dioxinas, DDT:

- **Restricción del acceso:** Se debe evitar el acceso de los animales a áreas contaminadas y proporcionar una alimentación controlada y libre de contaminantes.
- **Monitoreo ambiental:** Se debe realizar un monitoreo regular de la calidad del agua y el suelo para identificar fuentes potenciales de contaminación por POPs.

- **Manejo adecuado de desechos:** Se deben implementar prácticas de manejo de desechos adecuadas para minimizar la exposición de los animales a los POPs (84).

Fármacos Veterinarios.

Antibióticos, antiparasitarios, hormonas:

- **Retiro del medicamento:** Se debe suspender la administración de cualquier medicamento que pueda interferir en la reproducción animal.
- **Desintoxicación:** Se pueden usar probióticos y prebióticos para restaurar la microbiota intestinal y mejorar la absorción de nutrientes.
- **Supervisión veterinaria:** Se requiere una supervisión veterinaria cercana para evaluar los efectos de los medicamentos.

El tratamiento de los compuestos toxicológicos en la reproducción animal requiere un enfoque multidisciplinario que incluya medidas de descontaminación, terapia sintomática, terapia de quelación y manejo ambiental. Es fundamental una atención veterinaria especializada y un monitoreo continuo para garantizar la eficacia del tratamiento y la recuperación exitosa de los animales afectados. (84).

CAPÍTULO VI

6 Teratogénesis.

La teratología, como disciplina científica, se enfoca en el estudio de los desarrollos embrionarios anormales que resultan en la aparición de alteraciones morfológicas, funcionales o ambas en un individuo al nacer. El término "teratología" tiene su origen etimológico en el griego antiguo, donde "teras" significa prodigio o monstruo, y "logos" se refiere a estudio o tratado. Fue acuñado por el zoólogo Isidore Geoffroy Saint-Hilaire (Figura 85) para describir el estudio de las anomalías y monstruosidades tanto en organismos animales como vegetales.



Figura 39. El naturalista francés: Isidore Etienne Geoffroy de SaintHilaire (1805-1861).

Fuente: (85).

La teratogénesis es el proceso mediante el cual diferentes agentes, tanto internos como externos, pueden alterar el desarrollo embrionario normal, resultando en la aparición de malformaciones congénitas. Cuando se produce la unión de los

gametos femenino y masculino en la singamia, se inicia la formación de un nuevo individuo.

Este nuevo ser ya cuenta con un plan rector en su desarrollo, determinado por la dotación genética que aportaron sus progenitores. Sin embargo, diversos factores pueden interferir con este proceso, dando lugar a la teratogénesis o dismorfogénesis, que se manifiesta en la alteración morfológica y/o funcional de una parte del organismo o del organismo en su totalidad (85).

6.1 Apuntes históricos de la teratogénesis.

El estudio histórico del origen de las malformaciones congénitas en las especies vivientes puede dividirse en tres etapas principales: la Idealista, la Genética y la Polifactorial. Cada una de estas etapas está definida por el conocimiento científico predominante en su época y ofrece una perspectiva única sobre la interpretación de las causas de las malformaciones congénitas (87).

La etapa Idealista.

Se remonta al momento en que el ser humano fue testigo del nacimiento de individuos que presentaban anomalías

fenotípicas, alejándose de lo que se consideraba dentro del rango anatómico de normalidad para una especie determinada. Durante este período, el mundo mágico-religioso desempeñaba un papel fundamental en la interpretación de estas anomalías en las comunidades humanas.

Se creía que el nacimiento de personas o animales con malformaciones congénitas podía ser un presagio de importantes acontecimientos sociales, económicos o políticos que afectarían a la sociedad. Esta creencia se observaba en diversas culturas, como la griega, babilónica y los pueblos originarios de lo que hoy conocemos como el continente americano, incluyendo a los mayas.

En la mitología medieval, se crearon representaciones de seres humanos y animales con aspecto bestiaro, es decir, con cuerpos deformados. Una anomalía recurrente representada en estas imágenes era la bicefalia, es decir, organismos con dos cabezas. Sin embargo, esta percepción comenzó a cambiar con los viajes de exploración, como los realizados por Marco Polo, quien, al dar a conocer al mundo las observaciones realizadas en otras regiones, desmitificó algunas de estas creencias. Por ejemplo, describió que los unicornios no eran criaturas blancas y esbeltas,

sino que tenían características más similares a las de un búfalo (85).

La etapa Genética.

Marca un cambio significativo en la comprensión de las malformaciones congénitas. Esta etapa se inició teóricamente con los trabajos del monje Johann Gregor Mendel, quien realizó experimentos de hibridación con guisantes *Pisum sativum* (chícharos). Aunque sus descubrimientos no fueron reconocidos por la comunidad científica de su época, fueron redescubiertos en 1900 por tres científicos independientes en diferentes países.

Estos investigadores, entre ellos el holandés Hugo de Vries, el alemán Carl Correns y el austriaco Erich Tschermak von Seysenegg, confirmaron las conclusiones de Mendel sobre la herencia genética. Este período se caracterizó por atribuir todas las malformaciones congénitas a factores genéticos, ignorando otros factores teratógenos, como la exposición a radiaciones o deficiencias nutricionales durante el estado de gestación (87).

La etapa polifactorial.

Reconoce la complejidad de las malformaciones congénitas, al considerar la interacción entre factores genéticos y ambientales

en su etiología. Aunque siempre existieron indicios de que algunas anomalías no podían explicarse únicamente por la herencia genética, fue en el siglo XX cuando se evidenciaron casos de malformaciones asociadas a agentes ambientales, como la rubéola y la talidomida.

El descubrimiento de que la rubéola podía provocar síndromes congénitos, así como el impacto devastador de la talidomida en el desarrollo fetal, conocido como la "Tragedia de la Talidomida", destacó la influencia de los agentes ambientales en el desarrollo embrionario.

Esta etapa se reconoce como polifactorial debido a la combinación de factores genéticos y ambientales, que interactúan de manera compleja para determinar la aparición de malformaciones congénitas. La etapa Idealista se remonta al momento en que el ser humano fue testigo del nacimiento de individuos que presentaban anomalías fenotípicas, alejándose de lo que se consideraba dentro del rango anatómico de normalidad para una especie determinada.

Durante este período, el mundo mágico-religioso desempeñaba un papel fundamental en la interpretación de estas anomalías en

las comunidades humanas. Se creía que el nacimiento de personas o animales con malformaciones congénitas podía ser un presagio de importantes acontecimientos sociales, económicos o políticos que afectarían a la sociedad.

Esta creencia se observaba en diversas culturas, como la griega, babilónica y los pueblos originarios de lo que hoy conocemos como el continente americano, incluyendo a los mayas. En la mitología medieval, se crearon representaciones de seres humanos y animales con aspecto bestiarío, es decir, con cuerpos deformados. Una anomalía recurrente representada en estas imágenes era la bicefalia, es decir, organismos con dos cabezas.

Sin embargo, esta percepción comenzó a cambiar con los viajes de exploración, como los realizados por Marco Polo, quien, al dar a conocer al mundo las observaciones realizadas en otras regiones, desmitificó algunas de estas creencias. Por ejemplo, describió que los unicornios no eran criaturas blancas y esbeltas, sino que tenían características más similares a las de un búfalo (85).

6.2 Agentes teratógenos y malformaciones congénitas.

Los agentes teratógenos pueden ser de naturaleza genética, como mutaciones cromosómicas, o estar asociados a factores

ambientales, como la exposición a fármacos, productos químicos, infecciones virales o radiación. Estos agentes pueden afectar el desarrollo embrionario en diferentes etapas, desde la fertilización hasta la organogénesis, e incluso más allá.

No existe un área anatómica en los organismos en la que no se hayan diagnosticado malformaciones congénitas, lo que subraya la importancia de comprender los mecanismos subyacentes de la teratogénesis y desarrollar estrategias para prevenir o minimizar su impacto en la salud de los individuos afectados (88).

6.2.1 Expresividad de las malformaciones congénitas.

La expresividad de las malformaciones congénitas se refiere a cómo se manifiestan estas anomalías en el fenotipo de los individuos afectados. Se pueden clasificar en dos categorías principales:

Constante: En este caso, la malformación congénita se presenta de manera casi idéntica en todos los individuos afectados. Por ejemplo, malformaciones como la anoftalmia (ausencia de ojos), la anura (Figura 40) y la ictiosis congénita (trastorno cutáneo) suelen presentarse de manera consistente en los portadores. Es fácilmente identificable en los siguientes individuos afectados, ya que las características son muy similares entre ellos (89).



Figura 40. Anura en ternero.

Fuente: (89).

Variable: En contraste, las malformaciones congénitas con expresividad variable muestran una amplia gama de manifestaciones fenotípicas entre los individuos afectados. Por ejemplo, en el caso de la hernia cerebral o encefalocele (Figura 41), esta anomalía puede variar significativamente en tamaño y forma entre un animal y otro.

Mientras que en algunos casos puede ser tan pequeña como un limón, en otros puede alcanzar el tamaño de una pelota de fútbol. Esta variabilidad en la expresión fenotípica hace que sea más difícil identificar y clasificar la malformación en los individuos afectados.



Figura 41. Hidrocefalia.

Fuente: (89).

6.2.2 Asociaciones teratológicas.

También conocidas como síndromes malformativos, se refieren a la presencia simultánea de múltiples malformaciones congénitas en un mismo animal. Estas asociaciones pueden proporcionar pistas sobre la posible causa subyacente de las malformaciones, aunque aún queda mucho por investigar en este campo.

Por ejemplo, se ha observado que los terneros con anoftalmia, una condición en la que falta uno o ambos ojos, suelen presentar también anura y otras alteraciones en la longitud de la cola en bovinos. Esto sugiere la posibilidad de que un gen con acción pleiotrópica esté involucrado en ambos rasgos. Del mismo modo, si un ternero nace con tortícolis junto con una extremidad torcida,

es más probable que la causa sea una postura deformante del feto en el útero en lugar de la acción de genes teratógenos.

La asociación entre artrogriposis, una condición caracterizada por rigidez de las articulaciones, y fisura palatina. Si bien esta asociación puede tener un componente hereditario, cuando se presenta junto con artrogriposis-hidranencefalia, una afección en la que el cerebro está ausente y reemplazado por líquido cefalorraquídeo, se debe considerar la posibilidad de una infección en la hembra gestante por el virus de Akabane.

Estos ejemplos resaltan la complejidad de las asociaciones teratológicas y la importancia de investigar más a fondo las posibles causas genéticas, ambientales o infecciosas que puedan estar involucradas en la aparición de malformaciones congénitas en animales (90).

6.3 Desafíos y avances en teratología veterinaria.

En el campo de la medicina veterinaria, la teratología desempeña un papel crucial en la identificación, prevención y manejo de malformaciones congénitas en animales. La investigación continua sobre los agentes teratógenos, así como los mecanismos moleculares y celulares involucrados en la

teratogénesis, permite mejorar nuestra comprensión de estos procesos y desarrollar estrategias más efectivas para la detección temprana y la intervención en casos de malformaciones congénitas en animales.

Además, la educación y la divulgación sobre los riesgos potenciales de los agentes teratógenos ayudan a concientizar a los propietarios de animales y a los profesionales veterinarios sobre la importancia de evitar la exposición durante la gestación (88).

6.4 Diagnóstico

Los portadores de malformaciones congénitas suelen ser observados principalmente por criadores y veterinarios de campo, quienes, debido a la rutina y otros factores subjetivos, a veces pasan por alto estas anomalías en sus rebaños. En medicina veterinaria, al igual que en la medicina humana, existen técnicas para detectar y diagnosticar malformaciones congénitas.

Sin embargo, su aplicación en la práctica veterinaria se ve obstaculizada por una serie de factores objetivos. Estas técnicas incluyen análisis sanguíneos, fetoscopia, pruebas de líquido

amniótico, uso de análisis de ADN para establecer la paternidad, bandeo cromosómico, estudios radiológicos y ultrasonidos.

A pesar de la disponibilidad de estas técnicas, su uso en la práctica veterinaria se ve limitado por varios factores. Los rebaños suelen estar ubicados lejos de los centros urbanos y de los laboratorios, y no todos los laboratorios veterinarios tienen acceso a todas estas técnicas. Además, el costo de estas investigaciones puede ser elevado, a veces superando el valor del propio animal afectado.

Algunas de estas técnicas avanzadas están reservadas solo para centros de investigación. En este contexto, el diagnóstico clínico sigue siendo relevante en la práctica veterinaria, ya que puede llegar a un mayor número de animales afectados.

Es importante destacar que el espectro causal de las malformaciones congénitas está en aumento, lo que hace necesaria una capacitación constante tanto para veterinarios como para criadores. La detección temprana y el manejo adecuado de estas anomalías son fundamentales para garantizar la salud y el bienestar de los animales (88).

6.5 Incidencia.

La determinación precisa de la incidencia de malformaciones congénitas resulta desafiante, ya que muchas investigaciones suelen informar solo sobre las anomalías más notorias, aquellas que son letales, que alteran drásticamente el aspecto del animal o cuya frecuencia es tan alta que resulta imposible pasar por alto.

Sin embargo, también hay casos que no se registran de manera intencional, ya que algunos criadores consideran que la presencia de malformaciones congénitas puede afectar la reputación de su ganado y optan por ocultarlas. Si no se aborda este tema de manera consciente, es improbable que se obtenga una comprensión precisa de la incidencia real.

Aunque se estima que la incidencia de malformaciones congénitas en animales es relativamente baja, entre el 0,5% y el 1,5%, resulta sorprendente que, al analizar investigaciones específicas sobre una malformación particular en una región determinada, los resultados a menudo muestran una incidencia más alta. Esto se debe a que tanto las malformaciones de origen genético como las causadas por factores ambientales pueden alcanzar un punto máximo en su presentación en una raza, línea de sangre o área geográfica específica en un momento dado (80).

Este fenómeno puede explicarse de la siguiente manera: En una población dada, puede ocurrir una mutación espontánea o pueden introducirse animales portadores de un gen teratógeno. Inicialmente, estos genes teratógenos pueden producir solo individuos portadores heterocigotos, pero con el tiempo pueden surgir casos esporádicos de portadores fenotípicos de la malformación.

Con el paso del tiempo, la frecuencia de portadores aumenta, lo que conduce a un mayor número de individuos homocigotos afectados, momento en el cual la presencia de malformaciones congénitas se hace evidente. Un escenario similar puede ocurrir con la exposición a teratógenos ambientales o externos.

Observamos casos esporádicos de malformaciones fetales, pero cuando ciertos productos químicos se introducen en una población animal o se producen cambios ambientales teratogénicos, la incidencia puede aumentar notablemente, lo que suscita un renovado interés y estudio sobre estas anomalías congénitas.

La situación descrita anteriormente puede entenderse de la siguiente manera: En una determinada población, pueden ocurrir mutaciones espontáneas o pueden introducirse animales que

son portadores de un gen teratógeno, que generalmente tiene un carácter recesivo. Inicialmente, este gen puede dar lugar a individuos heterocigotos para el gen en cuestión (Aa), lo que no necesariamente se manifiesta como una malformación evidente.

Con el tiempo, pueden comenzar a aparecer casos esporádicos de individuos fenotípicamente afectados (aa), es decir, homocigotos para el gen teratógeno. A medida que aumenta la frecuencia de portadores (Aa) y se producen más apareamientos entre ellos, la probabilidad de que nazcan individuos homocigotos (aa) también aumenta, lo que resulta en una mayor manifestación de malformaciones congénitas en la población. Este proceso se puede observar en la Figura 42 donde se observa estas anomalías congénitas (89).

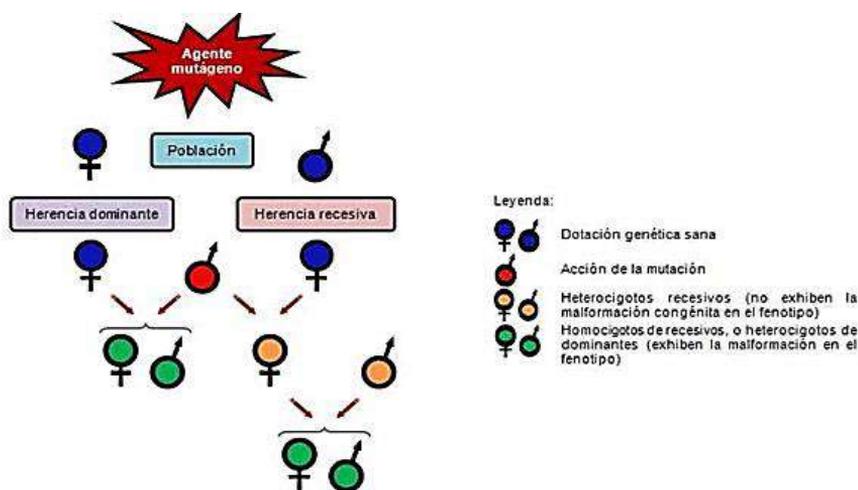


Figura 42. Esquema sobre el origen de una mutación espontánea.

Fuente: (85).

6.6 Mecanismo de acción de los teratógenos.

Se ha avanzado significativamente en la comprensión de los mecanismos bioquímicos que subyacen a la acción de la mayoría de los teratógenos. Uno de los mecanismos más destacados es el antagonismo por inhibición competitiva, el cual se evidencia en sustancias alquilantes que actúan como antagonistas de las purinas y pirimidinas.

Así como en la aminopterina y la talidomida, que actúan como antagonistas del ácido fólico. Los teratógenos reducen los niveles de folato, como ciertos anticonvulsivantes y el alcohol, también provocan efectos similares. Es importante destacar que la diferenciación bioquímica precede a la morfológica, lo que implica que el período de sensibilidad de los tejidos ocurre antes de que se manifieste el desarrollo visible.

Este fenómeno se conoce como fenocopia, donde las anomalías generadas espontáneamente en una especie (mutaciones) son imitadas por la acción de teratógenos externos. En este escenario, los teratógenos pueden alterar el material genético de manera similar a una mutación o afectar otras sustancias reguladas por los genes (91).

Los efectos de estos teratógenos sobre el desarrollo embrionario pueden manifestarse de diversas maneras, incluyendo anomalías cromosómicas, deficiencia en la implantación del producto de la concepción, absorción o aborto del embrión, malformaciones estructurales, retraso del crecimiento intrauterino, muerte fetal, disfunción neonatal, anomalías en el comportamiento y retraso mental.

En cuanto a la incidencia de malformaciones mayores en órganos humanos al nacer debido a la acción de agentes teratógenos, se observa una mayor frecuencia en el cerebro, el corazón, las extremidades y los riñones, mientras que en otros órganos la incidencia es menor (91).

6.7 Clasificación de los teratógenos y su relación con las malformaciones congénitas.

Los teratógenos, por su diversidad, abarcan una amplia gama de agentes biológicos, químicos y físicos que pueden afectar el desarrollo embrionario normal. Dentro de los agentes químicos, se ha puesto en discusión el papel de los perturbadores endocrinos, los desequilibrios metabólicos, las sustancias de abuso, los fármacos y los contaminantes ambientales como posibles causantes de malformaciones congénitas.

Por otro lado, los agentes biológicos, como las enfermedades maternas, también pueden tener un impacto significativo en el desarrollo fetal. Estas sustancias o agentes externos pueden desencadenar una serie de acciones que afectan diversos sistemas en formación dentro del embrión en desarrollo.

Desde alteraciones en el sistema nervioso central hasta defectos cardíacos y anomalías esqueléticas, los efectos de los teratógenos pueden ser variados y complejos, dependiendo del momento y la duración de la exposición durante la gestación. Es crucial entender la naturaleza y los efectos de estos teratógenos para implementar estrategias de prevención y mitigación que protejan la salud y el bienestar de la descendencia animal (92).

Los teratógenos químicos, compuestos con la capacidad de inducir mutaciones en el ácido desoxirribonucleico (ADN), representan una preocupación significativa en el campo de la salud reproductiva y la medicina veterinaria. Estos agentes pueden clasificarse en cuatro tipos fundamentales de mutágenos, cada uno capaz de alterar el proceso de replicación del ADN y generar mutaciones puntuales al sustituir purinas o pirimidinas durante la replicación celular.

En este grupo se incluyen medicamentos, drogas, alcohol y ciertos productos químicos presentes en el medio ambiente, todos los cuales pueden contribuir al desarrollo de defectos congénitos.

6.7.1 Teratógenos químicos.

Los teratógenos químicos, compuestos con la capacidad de inducir mutaciones en el ácido desoxirribonucleico (ADN), representan una preocupación significativa en el campo de la salud reproductiva y la medicina veterinaria. Estos agentes pueden clasificarse en cuatro tipos fundamentales de mutágenos, cada uno capaz de alterar el proceso de replicación del ADN y generar mutaciones puntuales al sustituir purinas o pirimidinas durante la replicación celular.

En este grupo se incluyen medicamentos, drogas, alcohol y ciertos productos químicos presentes en el medio ambiente, todos los cuales pueden contribuir al desarrollo de defectos congénitos (93).

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos ha establecido un sistema de clasificación de medicamentos en cinco categorías (A, B, C, D o E), según el

riesgo potencial que representan. Aunque estas categorías sirven como guía para la prescripción de medicamentos durante la gestación, es importante tener en cuenta que presentan ciertas limitaciones en cuanto a su precisión y especificidad (93).

La teratogenicidad embrio-fetal inducida por agentes químicos puede sospecharse ante la presencia de diversas características fenotípicas comunes. Estas incluyen deficiencias en el crecimiento prenatal y posnatal, alteraciones en la morfogénesis como defectos del tubo neural, cardiopatías congénitas, malformaciones esqueléticas y de extremidades, así como alteraciones funcionales como el retraso mental.

Los antiparasitarios, esenciales para el control de infecciones parasitarias en animales, han sido objeto de escrutinio debido a sus posibles efectos adversos sobre el desarrollo fetal. Diversos estudios han demostrado que algunos antiparasitarios pueden interferir con los procesos normales de crecimiento y desarrollo fetal, llevando a defectos estructurales y funcionales en los neonatos. Entre los compuestos más estudiados están los benzimidazoles, como el fenbendazol, que se ha asociado con efectos teratogénicos en animales de laboratorio.

Investigaciones han revelado que la exposición prenatal a estos fármacos puede provocar anomalías en el sistema nervioso central, esqueleto y otros órganos vitales. Algunos medicamentos tienen una afinidad particular por órganos o sistemas específicos, lo que puede resultar en daños específicos en las estructuras embrionarias que poseen receptores para estos fármacos (93).

Los fenbendazoles, comúnmente utilizados como desparasitantes en animales, han sido asociados con efectos teratogénicos en estudios científicos. Según investigaciones recientes, se ha demostrado que la exposición prenatal a fenbendazol puede inducir malformaciones congénitas en animales de laboratorio. Un estudio encontró que la administración de fenbendazol durante el periodo crítico del desarrollo fetal en ratones resultó en anomalías estructurales significativas, como defectos en el desarrollo del sistema nervioso central y malformaciones esqueléticas (92).

Los fármacos teratógenos comprenden una variedad de grupos farmacológicos y medicamentos específicos que pueden tener efectos adversos en el desarrollo embrionario y fetal de los animales. Entre estos, destacan diversos agentes como los andrógenos y la progesterona, los antibióticos, los

antiepilépticos, los corticosteroides, la vitamina A, los fármacos tiroideos y los psicofármacos.

- Los andrógenos y progestágenos sintéticos, utilizados para prevenir el aborto, han demostrado causar masculinización de los fetos femeninos, así como un aumento en la prevalencia de defectos cardiovasculares y la duplicación de la incidencia de hipospadias en fetos masculinos.
- Los antibióticos, se ha observado que la exposición prenatal a ciertos medicamentos como la tetraciclina puede resultar en defectos dentales menores y crecimiento óseo inadecuado en la descendencia animal.
- Los antibióticos utilizados en animales, como las enrofloxacinas, han suscitado preocupaciones debido a sus posibles efectos teratogénicos. Las enrofloxacinas, pertenecientes a la clase de las fluoroquinolonas, son comúnmente empleadas para tratar infecciones bacterianas en animales. Sin embargo, estudios han indicado que su uso durante el embarazo puede estar asociado con malformaciones congénitas en los fetos. Investigaciones en animales de laboratorio han demostrado que la exposición a enrofloxacina puede causar defectos en el desarrollo del

sistema esquelético y nervioso, así como otras anomalías estructurales (93).

- Algunos antiepilépticos, como la trimetadiona y la parametadiona, se han asociado con síndromes fetales caracterizados por rasgos dismórficos y malformaciones craneofaciales (94).
- Los corticosteroides, como la cortisona, han demostrado producir paladar hendido y defectos cardiacos en animales de experimentación, aunque su efecto teratógeno en humanos sigue siendo objeto de investigación.
- Por otro lado, la isotretinoína, un análogo de la vitamina A, se ha relacionado con una serie de malformaciones congénitas en animales, incluyendo hidrocefalia, microcefalia y anomalías cardiovasculares (95).

La exposición a fármacos teratógenos durante la gestación en animales puede tener consecuencias graves para la salud y el desarrollo de la descendencia, destacando la importancia de una cuidadosa evaluación y manejo de la prescripción de

medicamentos en animales gestantes para minimizar los riesgos de malformaciones congénitas (95).

6.7.2 Químicos ambientales.

Representan una preocupación significativa en cuanto a los efectos teratogénicos en animales. Estas sustancias, presentes en el medio ambiente, tienen el potencial de afectar tanto la salud materna como el desarrollo fetal.

Entre los químicos ambientales más destacados se encuentran los pesticidas, ampliamente utilizados en la agricultura y que pueden contaminar los alimentos y el agua. Los pesticidas han sido asociados con una variedad de efectos adversos en el desarrollo fetal, incluyendo defectos congénitos y trastornos del sistema nervioso (96).

Además de los pesticidas, los bifenilos policlorados (PCB), compuestos químicos utilizados en la industria y en la fabricación de productos como los refrigerantes y los selladores de juntas, son otra fuente importante de contaminación ambiental. Los PCB son persistentes en el medio ambiente y pueden acumularse en los tejidos grasos de los animales, incluyendo los humanos, lo que aumenta el riesgo de exposición prenatal.

Estudios han demostrado que la exposición prenatal a PCB puede estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas, trastornos del desarrollo neurológico y problemas de salud reproductiva en animales (96). Otro químico ambiental preocupante es el plomo, un metal pesado que puede contaminar el agua potable cuando existe corrosión en las tuberías.

La exposición prenatal al plomo se ha asociado con una variedad de efectos adversos en el desarrollo fetal, incluyendo deficiencias en el crecimiento, daños al sistema nervioso y dificultades en el desarrollo psicomotor (96).

6.7.3 Teratógenos físicos.

En animales es un área de investigación crucial para comprender cómo diversos factores ambientales pueden afectar el desarrollo embrionario y provocar malformaciones congénitas. Los teratógenos físicos incluyen una amplia gama de agentes, como la radiación ionizante, el calor extremo, los campos electromagnéticos y los metales pesados, que pueden tener efectos perjudiciales en el desarrollo fetal.

Uno de los teratógenos físicos más estudiados es la radiación ionizante. La exposición prenatal a esta radiación puede causar una variedad de malformaciones congénitas en animales, incluidas anomalías esqueléticas, cardiovasculares y neurológicas. Un estudio realizado examinó los efectos de la radiación ionizante en el desarrollo embrionario de diferentes modelos animales, destacando los mecanismos subyacentes y las posibles consecuencias a largo plazo de la exposición prenatal a esta radiación (97).

Además, el estrés térmico materno también ha sido identificado como un teratógeno físico importante en animales. La exposición a temperaturas extremadamente altas durante la gestación puede provocar malformaciones en el feto, así como cambios en el crecimiento y desarrollo fetal. Se investigó los efectos del estrés térmico materno en el desarrollo fetal en ovejas, destacando los cambios morfológicos y fisiológicos observados en los fetos expuestos a condiciones de calor extremo (98).

Los campos electromagnéticos son otro teratógeno físico de interés en la investigación. La exposición prenatal a campos electromagnéticos puede estar asociada con malformaciones congénitas y otros problemas de desarrollo en animales. Se examinaron los efectos de la exposición materna a campos

electromagnéticos en el desarrollo fetal en ratones, evaluando los posibles mecanismos de acción y el riesgo de teratogenicidad asociado con la exposición prolongada (98).

Por último, la exposición prenatal a metales pesados también puede tener efectos teratogénicos en animales. La contaminación ambiental por metales pesados, como el plomo y el mercurio, ha sido asociada con un aumento de malformaciones congénitas en diversas especies animales. Los efectos de la exposición prenatal a metales pesados en embriones de pez cebra, destacando los cambios morfológicos y moleculares inducidos por la exposición a diferentes concentraciones de metales en el agua de cría.

En conjunto, estos estudios subrayan la importancia de comprender los efectos de los teratógenos físicos en el desarrollo fetal en animales, y proporcionan información valiosa para la identificación y mitigación de riesgos ambientales para la salud reproductiva.

6.7.4 Teratógenos biológicos.

Es un área de investigación fundamental para comprender cómo diversos agentes biológicos pueden afectar el desarrollo embrionario y provocar malformaciones congénitas. Los

teratógenos biológicos incluyen virus, bacterias, parásitos y toxinas microbianas que pueden tener efectos perjudiciales en el desarrollo fetal.

Estos agentes pueden afectar el desarrollo embrionario al interferir con procesos celulares clave, como la proliferación, la diferenciación y la migración celular. Un estudio realizado examinó los efectos de la infección por el virus del Zika en el desarrollo fetal en ratones, demostrando que la infección prenatal con este virus puede causar una serie de malformaciones congénitas en los fetos, incluidas microcefalia, calcificaciones cerebrales y defectos oculares.

Este estudio resalta la importancia de comprender los efectos de los virus teratógenos en el desarrollo embrionario de los animales y sus posibles implicaciones para la salud humana (99).

Además, las bacterias y los parásitos también pueden actuar como teratógenos biológicos en animales. Los efectos de la infección por *Toxoplasma gondii* durante la gestación en ovejas, encontrando que la infección prenatal con este parásito puede provocar malformaciones congénitas en los fetos, como hidrocefalia y calcificaciones cerebrales.

La importancia de comprender los efectos de los teratógenos biológicos en diferentes especies animales y sus posibles consecuencias para la reproducción y la salud del ganado (99).

Infecciones virales.

Encefalomiелitis aviar: También conocida como encefalomiелitis de la gallina, es una enfermedad viral aguda que afecta principalmente a aves de corral, como pollos y pavos (Figura 43). Se caracteriza por causar inflamación del cerebro y la médula espinal, lo que conduce a síntomas neurológicos graves y, en algunos casos, la muerte de las aves afectadas.



Figura 43.Encefalomiелitis aviar.

Fuente: (100).

- **La etiología.**

Está asociada principalmente con dos tipos de virus: el virus de la encefalomiелitis aviar (AEV) y el virus de la encefalomiелitis de

la gallina de Michigan (MGEV). Ambos virus pertenecen a la familia Picornaviridae y al género Enterovirus. El AEV es el agente causal primario de la enfermedad y se ha demostrado que es altamente neurotrópico, lo que significa que tiene una afinidad particular por el sistema nervioso central de las aves.

- **La transmisión de la encefalomielitis aviar.**

Generalmente ocurre de manera directa a través del contacto con aves infectadas, así como a través de la exposición al agua, los alimentos y el equipo contaminados. Además, la enfermedad puede propagarse de forma indirecta a través de vectores como insectos y roedores, que pueden actuar como portadores del virus y transmitirlo a las aves.

- **Síntomas.**

Varían según el momento en que se produce la infección. Cuando la infección ocurre a través del huevo, los pollitos pueden desarrollar síntomas entre los 2 y los 14 días de vida. Por otro lado, si los pollitos son expuestos al virus después de nacer, los síntomas pueden aparecer aproximadamente entre los 10 y los 16 días posteriores a la exposición. La mortalidad es especialmente alta en las primeras horas y días después de la infección.

Los pollitos afectados suelen mostrar signos como somnolencia, dificultad para mantenerse en pie y tendencia a apoyarse en los tarsos mientras extienden las patas hacia adelante. También pueden experimentar temblores en la cabeza y el cuello, y si intentan moverse, lo hacen de manera tambaleante, a menudo cayendo hacia un lado o apoyándose en los tarsos.

En las aves adultas en fase de postura, la enfermedad puede provocar un descenso temporal en la producción de huevos, que generalmente se normaliza en un período de 2 a 3 semanas. Por otro lado, si la infección ocurre entre la 4^a y la 6^a semana de vida, y antes de la madurez sexual, es posible que no se presenten síntomas aparentes.

- **La prevención y el control.**

Se basan en medidas de bioseguridad efectivas, que incluyen la implementación de prácticas adecuadas de manejo de aves, la desinfección regular de instalaciones y equipos, y el control de vectores. Además, la vacunación juega un papel crucial en la prevención de la enfermedad en poblaciones avícolas susceptibles.

Se han desarrollado vacunas eficaces contra el virus de la encefalomiелitis aviar, que pueden administrarse a las aves para estimular una respuesta inmune protectora contra la infección (100).

- **Diarrea viral bovina.**

La Diarrea Viral Bovina (DVB) es una enfermedad altamente contagiosa que afecta al ganado bovino, presentando una amplia variedad de signos clínicos que pueden variar según la cepa viral involucrada, la edad del animal y su estado inmunológico.



Figura 44. Diarrea viral bovina.

Fuente: (101).

Los síntomas característicos incluyen trastornos respiratorios, episodios de diarrea, abortos en las hembras gestantes, una abrupta disminución en la producción de leche y, en algunos casos, muertes repentinas.

La DVB es causada por un Pestivirus perteneciente a la familia Flaviviridae, y se han identificado dos genotipos principales: el tipo 1 y el tipo 2. Se ha observado que el genotipo 2, en particular, puede desencadenar formas graves de la enfermedad, manifestándose con síntomas respiratorios severos que a veces se complican con hemorragias agudas, lo que aumenta significativamente el riesgo de mortalidad en los animales afectados.

Es importante destacar que la DVB tiene una distribución global y es endémica en muchas regiones ganaderas en todo el mundo. Una vez que el virus ingresa en un rebaño, puede propagarse rápidamente entre los animales susceptibles, lo que resulta en brotes recurrentes que pueden causar pérdidas económicas significativas para los productores de ganado (101).

- **Fuentes de infección.**

Se pueden considerar como fuentes de infección:

Fetos abortados y anexos.

Secreciones nasales y oculares.

Excrementos.

- **Etiología.**

El virus responsable de la diarrea viral bovina (VDVB) pertenece a la familia Flaviviridae y es clasificado como un pestivirus, estando estrechamente relacionado con otros virus como el de la peste porcina clásica y el de la enfermedad de la frontera del ganado ovino.

Esta enfermedad viral se caracteriza por presentar diversas cepas, las cuales pueden dividirse en dos serotipos principales: el serotipo 1 y el serotipo 2. Ambos serotipos tienen la capacidad de provocar episodios agudos de diferentes grados de gravedad en el ganado bovino.

Además, es importante destacar la distinción entre los biotipos citopatógeno (CP) y no citopatógeno (NCP) del VDVB, los cuales se diferencian por los efectos que tienen sobre los cultivos de tejidos. Las cepas del virus pueden cambiar de un biotipo NCP a un biotipo CP, lo que puede influir en la virulencia y la capacidad de replicación del virus en el hospedador.

Es relevante señalar que el VDVB exhibe un alto grado de variabilidad genética, lo que puede dar lugar a la aparición de nuevas cepas mediante procesos de recombinación genética

entre diferentes variantes del virus. Esta alta variabilidad genética y la capacidad de mutación del VDVB son factores importantes a tener en cuenta en el desarrollo de estrategias de control y prevención de la enfermedad en poblaciones de ganado bovino.

- **Signos.**

La enfermedad puede manifestarse con síntomas habituales como fiebre, pérdida de apetito y letargo, y además puede afectar diversos sistemas del cuerpo, incluyendo el inmunitario, respiratorio, reproductor y digestivo.

Se pueden observar úlceras en la boca y el tracto digestivo, así como episodios de diarrea hemorrágica, aunque la presentación de una diarrea convencional es poco frecuente. Además, se puede registrar una disminución en el rendimiento reproductivo del ganado.

La inmunosupresión inducida por el virus es responsable de la aparición de enfermedades respiratorias e intestinales en los terneros. También es posible que el VDVB atraviese la barrera placentaria durante la gestación de una vaca y afecte al feto, resultando en muertes embrionarias, abortos espontáneos y una alta mortalidad perinatal.

Es crucial destacar su capacidad para provocar el nacimiento de animales persistentemente infectados (PI), los cuales pueden pasar desapercibidos y representar una significativa fuente de infección para el resto del rebaño (102).

- **Tratamiento.**

Las estrategias fundamentales en los programas de control y erradicación del VDVB incluyen la implementación de vacunaciones, análisis periódicos y el fortalecimiento de medidas de bioseguridad. La vacunación de los animales reproductores contra el VDVB tiene como principal objetivo prevenir la aparición de terneros persistentemente infectados (PI), ya que representan un riesgo epidemiológico significativo para el resto del ganado en el rebaño.

Además, el VDVB suele ser incorporado en las vacunas respiratorias administradas a los animales jóvenes, dado que la diarrea viral bovina también contribuye al complejo respiratorio bovino (102).

- **Peste porcina.**

La peste porcina clásica, también reconocida como cólera porcino, constituye una enfermedad viral contagiosa que afecta tanto a cerdos domésticos como salvajes (Figura 45).



Figura 45. Peste porcina.

Fuente: (103).

Su agente causal es un virus estrechamente vinculado a los virus responsables de la diarrea viral bovina y de la enfermedad de la frontera en ovinos. Por otro lado, la peste porcina africana (PPA) emerge como una preocupación de relevancia global para la producción porcina desde el año 2007.

Los virus implicados en la PPA varían en su virulencia, desde cepas altamente patógenas que pueden ocasionar la muerte masiva en los cerdos, hasta cepas menos virulentas que provocan una enfermedad más suave y menos reconocible como peste porcina africana. Destaca la ausencia de una vacuna o tratamiento eficaz para esta enfermedad, y los cerdos gravemente afectados suelen sucumbir a ella.

La propagación del virus de la PPA se ve facilitada por diversos factores, entre ellos su capacidad para persistir en productos porcinos no cocidos durante largos períodos, los cuales pueden ser consumidos por los cerdos como parte de sus alimentos, y su habilidad para establecerse en poblaciones de cerdos cimarrones y silvestres (103).

- **Etiología.**

Se atribuye a la infección por el virus de la peste porcina africana (VPPA), un virus envuelto perteneciente al género *Asfivirus* y la familia *Asfarviridae*. Se han identificado más de 20 genotipos de VPPA, muchos de los cuales provienen de ciclos de vida silvestre en África, con algunos de estos virus presentes también en cerdos domésticos.

El virus introducido en el Cáucaso en 2007 pertenece al genotipo II, mientras que un virus endémico en Cerdeña, Italia, desde la década de 1960, corresponde al genotipo I. Estos genotipos varían significativamente en su virulencia, desde cepas altamente patógenas que resultan en altas tasas de mortalidad en los cerdos, hasta cepas que solo causan seroconversión.

- **Patología.**

El cerdo, tanto en su forma doméstica como silvestre, es el único huésped natural conocido del virus, aunque este también puede replicarse en otras especies animales. Los jabalíes pueden servir como reservorios adicionales del virus. Existen múltiples formas de contagio, que incluyen la ingestión, el contacto con la conjuntiva o mucosas, la inhalación, las abrasiones en la piel y la inseminación a través del semen.

Una vez que el virus penetra en el animal, puede replicarse en las amígdalas en casos de infección oral o nasal, o en los ganglios linfáticos regionales si la infección es vaginal o cutánea. Posteriormente, el virus se disemina a través del torrente sanguíneo.

Una vez en la sangre, el virus viaja hacia los órganos diana, que incluyen el bazo, los ganglios linfáticos, los riñones, los pulmones y la médula ósea, donde se produce una nueva replicación viral y se generan lesiones hemorrágicas. Las principales vías de eliminación del virus son a través de las secreciones oronasales y lacrimales, la orina y las heces (104).

- **Control.**

La pronta notificación de la enfermedad es crucial para contener brotes en áreas libres de la peste porcina africana (PPA). Los veterinarios que se encuentren con casos sospechosos de PPA deben seguir las directrices nacionales y/o locales para reportar enfermedades. La prevención es fundamental en la lucha contra la PPA.

La implementación de medidas de bioseguridad, control de acceso de visitantes, mantenimiento de una buena higiene, desinfección del calzado y la adopción de sistemas de producción cerrados, contribuyen a prevenir la introducción del virus en las explotaciones porcinas.

También se debe considerar la separación de las piaras de cerdos domésticos de los cerdos salvajes, así como implementar medidas para evitar el transporte accidental del virus por parte de humanos. En el pasado, algunos países libres de PPA utilizaban el tratamiento térmico para inactivar el virus en los residuos alimenticios de cerdos como medida preventiva.

Debido al riesgo de que el tratamiento no inactive completamente el virus, algunas naciones han prohibido por completo el uso de

estos residuos en la alimentación porcina. En casos donde no es posible evitar el uso de residuos alimenticios de cerdos, se recomienda hervirlos durante al menos 30 minutos, asegurándose de que alcancen la temperatura adecuada.

Además, las estructuras sólidas sin grietas se consideran ideales para desalentar la presencia de garrapatas *Ornithodoros*, que pueden actuar como vectores del virus, mientras que los acaricidas suelen ser ineficaces en superficies como madera, piedra o metal, donde estas garrapatas pueden encontrar refugio (104).

Panleucopenia felina.

La panleucopenia felina es causada por un virus parvovirus altamente resistente en el ambiente, distinto al parvovirus canino. Los gatos jóvenes no vacunados son los más susceptibles a la infección. Este virus se replica en el tracto digestivo y la médula ósea, lo que explica los síntomas observados en los gatos afectados (Figura 46). Es extremadamente contagioso y se elimina a través de las heces y otros fluidos corporales, manteniendo su viabilidad en el entorno durante un período prolongado, incluso hasta un año.



Figura 46. *Panleucopenia felina.*

Fuente: (105).

La infección puede ocurrir por contacto directo con las heces de un gato infectado o por exposición indirecta a través de objetos o ambientes contaminados, como la cama del gato, los platos de comida e incluso la interacción con un cuidador que haya estado en contacto con un gato infectado. La transmisión del virus ocurre cuando se ingiere el virus, lo que puede suceder a través de la contaminación ambiental o de objetos contaminados (105).

- **Infección.**

Los gatos pueden infectarse de diversas formas. Pueden eliminar el virus a través de su orina, heces y secreciones nasales, y la infección puede ocurrir cuando otros gatos susceptibles entran en contacto con estas secreciones. Incluso las pulgas que han estado en contacto con gatos infectados pueden transmitir el

virus a otros gatos. Aunque un gato infectado suele eliminar el virus en un período corto, que suele ser de 1 a 2 días, el virus puede persistir en el ambiente durante un período considerable, hasta un año.

Por lo tanto, los gatos pueden infectarse sin necesidad de un contacto directo con un gato enfermo. El virus puede adherirse a diferentes superficies y objetos, como camas, jaulas, platos de comida e incluso las manos y la ropa de las personas que han estado en contacto con gatos infectados. Estos objetos pueden servir como fuentes de infección y transmitir el virus a otros gatos. Por lo tanto, es crucial aislar a los gatos infectados y evitar que otros gatos entren en contacto con ellos.

Cualquier material utilizado por los gatos infectados debe ser desinfectado adecuadamente o descartado para prevenir la propagación de la enfermedad. Las personas que manipulan gatos infectados también deben seguir prácticas de higiene rigurosas para evitar la diseminación de la infección.

El virus que causa la panleucopenia felina es altamente resistente y difícil de eliminar, incluso con desinfectantes comunes. Por lo tanto, se recomienda que a los gatos no

vacunados se les prohíba el acceso a áreas donde hayan estado gatos infectados, incluso después de que estas áreas hayan sido desinfectadas, ya que el virus puede persistir en el ambiente (106).

- **Diagnóstico.**

La presencia de síntomas como diarrea hemorrágica y vómitos suele levantar sospechas de que un gato está afectado por panleucopenia felina. Para confirmar el diagnóstico, se pueden realizar diferentes pruebas. Una opción es realizar un análisis fecal, que permite detectar la presencia del virus en las heces del gato. Otra opción consiste en realizar un análisis comparativo de dos muestras de sangre tomadas con algunas semanas de diferencia.

Este análisis ayuda a determinar si el gato ha estado expuesto al virus y ha desarrollado anticuerpos contra él en su sistema inmunológico. Esta información es crucial para establecer el diagnóstico de la enfermedad (106).

- **Tratamiento.**

Se centra en el control de los síntomas, requiriendo un tratamiento agresivo que debe iniciarse lo antes posible.

En muchos casos, la hospitalización de los animales es necesaria para brindar la atención médica adecuada. Se emplean antibióticos para prevenir y tratar posibles infecciones secundarias que puedan surgir.

Además, se administran fluidos por vía intravenosa para corregir la deshidratación, y en casos de anemia y recuento reducido de glóbulos blancos, puede ser necesario realizar transfusiones de sangre u otros hemoderivados. También se recetan fármacos para controlar los vómitos y mejorar el bienestar general del animal.

Es crucial aislar a los gatos infectados para evitar la propagación del virus entre otros animales. Además, se deben implementar rigurosas medidas de higiene, incluyendo el uso de desinfectantes efectivos, para prevenir la contaminación del entorno.

Es importante desinfectar adecuadamente las áreas donde han estado los gatos infectados, así como la ropa y las manos de las personas que hayan estado en contacto con los animales enfermos (106).

6.8 Rarezas Teratológicas en animales: exposición de casos.

Los desarrollos embrionarios anormales pueden tener diversas consecuencias, que incluyen la reabsorción embrionaria, aborto espontáneo o el nacimiento de crías muertas. En casos donde el embrión llega a término, pueden nacer crías con una variedad de alteraciones morfológicas y/o fisiológicas, las cuales se conocen como malformaciones congénitas.

Dentro de un grupo de individuos, es posible observar la repetición de un mismo tipo de malformación congénita con cierta frecuencia, lo que facilita su categorización y el estudio de su etiología. Estas malformaciones recurrentes proporcionan pistas importantes para comprender los mecanismos subyacentes que las provocan.

Por otro lado, existen malformaciones congénitas que se presentan con una frecuencia muy baja o incluso extremadamente rara, lo que dificulta su identificación y clasificación. Estas anomalías poco comunes, cuyas características no encajan fácilmente en las categorías conocidas de malformaciones congénitas, se denominan "rarezas teratológicas".

El estudio de estas rarezas teratológicas puede plantear desafíos adicionales en términos de diagnóstico y comprensión de su origen, ya que su ocurrencia infrecuente puede hacer que pasen desapercibidas o se confundan con otras condiciones (89).

Caso No. 1

Se observa la presencia de un tercer testículo en un ternero, localizado en la porción interna de la base de la cola (Figura 47). Este hallazgo presenta varias características de desarrollos congénitos anormales. En primer lugar, se evidencia un exceso de desarrollo por aumento numérico, ya que el ternero posee tres testículos en lugar de los dos habituales para la especie.

Además, se observa un desarrollo anormal por desplazamiento, dado que la ubicación del tercer testículo difiere de la esperada anatómicamente (Figura 47). Por último, se presenta una diferenciación atípica, ya que al realizar la inspección clínica del tercer testículo se percibe un tejido más suave que la piel normal, y en el interior de la "bolsa" se palpa una formación que se asemeja a un testículo, lo cual contrasta con la anatomía típica de los terneros normales (89).



Figura 47. Testículo supernumerario en ternero.

Fuente: (89).

Es importante destacar que esta malformación carece de un nombre específico y es poco probable que lo adquiera en el futuro. Sin embargo, su descripción y clasificación han sido posibles gracias a la utilización de la clasificación de Categorías de Desarrollo Embrionario Anormal propuesta por Arey en 1974, la cual ha sido modificada posteriormente para adaptarse a nuevas observaciones y hallazgos en el campo de la teratología veterinaria.

Caso No. 2

En el caso del pez Goldfish (Figura 48), se observan dos malformaciones de la columna vertebral: una desviación ventral, conocida como lordosis, y una escoliosis, que es una desviación lateral de la columna vertebral. Esta combinación de

malformaciones es común y se denomina lordoescoliosis. Aunque estas malformaciones son frecuentes en el Goldfish, su etiología específica aún no ha sido completamente comprendida, lo que resalta la necesidad de investigaciones adicionales en esta área.



Figura 48. Lordoescoliosis en pez Goldfish.

Fuente: (89).

Es interesante señalar que estas malformaciones también se han observado en otras especies animales, como el ganado bovino, aunque en este caso la causa subyacente suele ser desconocida. En un estudio realizado en alevines de Salmón del Atlántico, se encontró que las malformaciones congénitas, incluyendo cifosis y lordosis, eran frecuentes.

La autora de la investigación sugirió que estas malformaciones podrían tener su origen en agentes ambientales que afectan la médula espinal y alteran la dirección del eje embrionario (107).

CONCLUSIONES

La farmacología hormonal representa un pilar fundamental en el mejoramiento de la eficiencia reproductiva y el cuidado del bienestar animal en la cría de animales. A través de su aplicación, se logra una manipulación precisa de los procesos reproductivos, permitiendo la sincronización del celo, la inducción de la ovulación y el tratamiento de la infertilidad de manera efectiva. Este enfoque no solo beneficia a los productores al maximizar la producción de descendencia deseada, sino que también contribuye al bienestar general de los animales al minimizar los riesgos asociados con problemas reproductivos.

Sin embargo, el uso de fármacos hormonales conlleva responsabilidades éticas y legales que no pueden pasarse por alto. Es esencial abordar estas implicaciones de manera integral, considerando el impacto tanto en los animales tratados como en la sociedad en general. La ética en el tratamiento animal y el cumplimiento de las regulaciones legales son aspectos clave que deben ser prioritarios en cualquier aplicación de farmacología hormonal en la reproducción animal.

Además, no se puede ignorar la importancia de evaluar y mitigar los posibles riesgos toxicológicos asociados con el uso de estos

fármacos. Es crucial realizar investigaciones exhaustivas para comprender completamente los efectos secundarios y los posibles riesgos para la salud animal y humana. Solo a través de una comprensión completa de estos aspectos y la implementación de medidas de seguridad adecuadas, podemos garantizar que se aprovechen al máximo los beneficios de la farmacología hormonal sin comprometer el bienestar de los animales ni infringir las normativas regulatorias.

La farmacología hormonal en la reproducción animal es una herramienta poderosa que, cuando se utiliza de manera responsable y ética, puede contribuir significativamente a la mejora de la producción animal y al bienestar de los animales involucrados. Es imperativo seguir avanzando en la investigación, la regulación y la aplicación práctica de estos tratamientos para garantizar un equilibrio óptimo entre el progreso científico, el respeto por los animales y el cumplimiento de los estándares éticos y legales.

GLOSARIO

Yatrogenias: Efectos adversos o daños que pueden surgir como resultado de la atención médica o de intervenciones médicas, como el uso de medicamentos, que pueden causar efectos secundarios no deseados.

Homeocinesis: Es el proceso mediante el cual los organismos mantienen un equilibrio dinámico interno, adaptándose continuamente a cambios internos y externos para mantener la estabilidad y la salud.

Acetoxiprogesterona: Es un compuesto sintético derivado de la progesterona utilizado para controlar el ciclo estral en animales, inducir la ovulación y como tratamiento para ciertas condiciones relacionadas con la reproducción.

Pregnanediol: Es un metabolito de la progesterona que se produce en el cuerpo humano principalmente durante la fase lútea del ciclo estral.

Oviductos: Son conductos del sistema reproductor femenino que conectan los ovarios con el útero, también se conocen como trompas de Falopio.

Azoospermia: Condición médica caracterizada por la ausencia total de espermatozoides en el eyaculado, lo que puede indicar problemas de fertilidad.

Luteolisis: Proceso natural de degradación y desaparición del cuerpo lúteo en el ovario después de la ovulación, que ocurre si no hay implantación del embrión.

Singamia: Tipo de fecundación en la que los espermatozoides son transferidos directamente al óvulo dentro del cuerpo de la hembra, como ocurre en algunas especies de invertebrados, como los moluscos.

Lordoescoliosis: Una condición en la que la columna vertebral presenta una curvatura anormal hacia adelante (lordosis) y lo que puede causar dolor de espalda y afectar la postura y la movilidad.

Dismorfogénesis: Desarrollo anormal o malformación de estructuras corporales durante la etapa embrionaria, que puede resultar en anomalías congénitas o trastornos genéticos.

Bicefalia: Condición congénita caracterizada por el desarrollo de dos cabezas en un único cuerpo, que puede ocurrir en animales y seres humanos.

Anoftalmia: Ausencia congénita total o parcial de uno o ambos globos oculares, lo que puede resultar en ceguera total o parcial dependiendo de la severidad.

Pleiotrópica: Propiedad genética en la que un solo gen afecta múltiples características fenotípicas o rasgos diferentes en un organismo.

Inseminación artificial: Es una técnica reproductiva utilizada en la reproducción animal y humana que consiste en la introducción deliberada de espermatozoides en el tracto reproductivo de la hembra sin la necesidad de una relación sexual natural.

Artrogriposis: Condición congénita por contracturas permanentes de las articulaciones, lo que resulta en limitaciones severas de movimiento y deformidades articulares.

Encefalomiелitis: Inflamación simultánea del cerebro y la médula espinal, que puede ser causada por infecciones virales, bacterianas, autoinmunes u otras condiciones médicas, y puede resultar en síntomas neurológicos.

Pseudopreñez: Condición en la que una hembra muestra signos clínicos en su gestación, como aumento del abdomen y cambios de comportamiento, a pesar de no estar realmente preñada.

Piometra: Condición médica en la que el útero se llena de pus debido a una infección bacteriana, generalmente asociada con la presencia de quistes o cambios hormonales.

Hepatotoxicidad: Se refiere a la capacidad de ciertas sustancias, como medicamentos, productos químicos, toxinas o incluso algunos suplementos dietéticos, de causar daño al hígado. Esto puede manifestarse como inflamación, lesión celular, o incluso enfermedad hepática grave.

Malformaciones congénitas: Son anomalías estructurales o funcionales presentes en el nacimiento y que pueden afectar diversas partes del cuerpo, como órganos, tejidos o sistemas completos. Estas anomalías pueden ser causadas por factores genéticos, ambientales o una combinación de ambos durante el desarrollo prenatal del feto.

Barrera tegumentaria: En los animales se refiere a la capa protectora externa que cubre su cuerpo y actúa como una barrera física contra agentes externos, como microorganismos, sustancias químicas y daños mecánicos. Esta barrera esencial es crucial para proteger al animal del entorno y mantener su homeostasis interna.

Micotoxinas: Son compuestos tóxicos producidos por ciertos tipos de hongos que pueden crecer en alimentos, piensos, forrajes y otros materiales orgánicos bajo ciertas condiciones ambientales. Estos hongos pueden infectar cultivos agrícolas durante el crecimiento, la cosecha, el almacenamiento o el procesamiento, lo que lleva a la producción de micotoxinas.

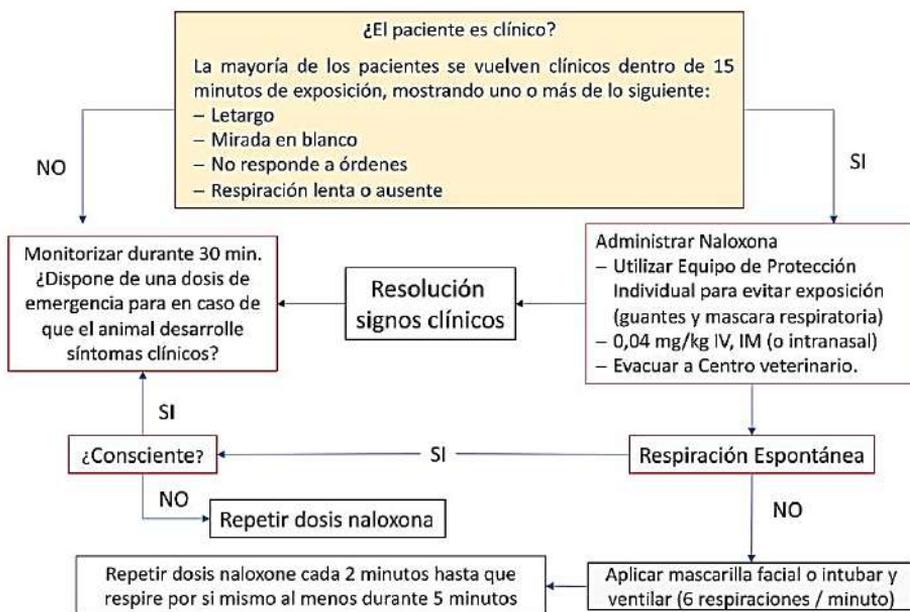
Glicosilación: Es un proceso bioquímico mediante el cual se añaden azúcares a proteínas, lípidos o a otras moléculas, formando estructuras conocidas como glicoproteínas, glucolípidos y glicanos, respectivamente. Este proceso es fundamental para la funcionalidad y la estabilidad de muchas moléculas en el organismo.

Microglía: Es un tipo de célula glial que se encuentra en el sistema nervioso central (SNC), que incluye el cerebro y la médula espinal. Aunque las células gliales en general desempeñan una serie de funciones de soporte y mantenimiento en el sistema nervioso, la microglía en particular se destaca por su papel en la respuesta inmune y la protección del SNC.

Apoptosis: Es un proceso biológico programado y altamente regulado de muerte celular que ocurre de manera controlada en organismos multicelulares. Es fundamental para el desarrollo normal, la homeostasis y la eliminación de células dañadas, en exceso o no deseadas en el organismo.

Insecticidas: Son productos químicos diseñados para matar, repeler, controlar o inhibir el crecimiento de insectos. Son utilizados en agricultura, jardinería, salud pública y control de plagas para proteger los cultivos, prevenir la propagación de enfermedades transmitidas por insectos, y para controlar poblaciones de insectos que representan una amenaza para la salud humana, animal o el medio ambiente.

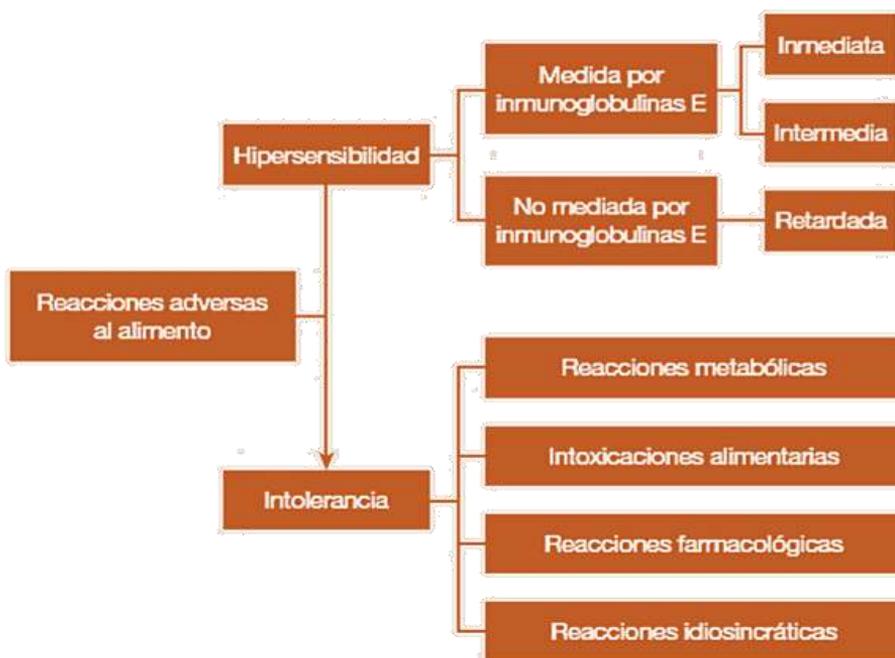
ANEXOS



El uso de naloxona por vía intranasal no ha sido evaluado en perros, sin embargo puede ser la única ruta posible en situaciones de emergencia

Anexo 1. Algoritmo de actuación en intoxicación con opioides.

Fuente: (81).



Anexo 2. Clasificación de reacciones adversas.

Fuente: (81).



Anexo 3. Algoritmo para el diagnóstico de reacciones adversas mediante el protocolo eliminación – desafío.

Fuente: (81).

BIBLIOGRAFÍA

1. Laboratorios Erma S.A. ¿SE PUEDE MEJORAR LA REPRODUCCIÓN EN BOVINOS CON MINERALES INYECTABLES? [Online].; 2022. Acceso 27 de ABRIL de 2024. Disponible en: <https://www.laboratorioserma.com/reproduccion-en-bovinos/>.
2. Roca J,PI,RMH,GMA,CC,VJM,&MEA. Approaches towards efficient use of boar semen in the pig industry. *Reproduction in Domestic Animals*. 2016; 51(2): p. 21-29.
3. becia JA,FF,&GBA. Hormonal control of reproduction in small ruminants, 1. *Animal Reproduction Science*. 2015; 136(4): p. 57-168.
4. Ginther OJ. *Ultrasonic imaging and animal reproduction: Color-Doppler ultrasonography*. Springer. 2016.
5. Rozenboim I,BI,CY,YS,&RA. The involvement of thyroid hormones in temperature-induced seasonal acclimatization and reproductive activity in broiler and layer chickens: A review.. *Animal Reproduction Science*. 2017; 176(1).
6. oncannon PW,TT,&SVM. Factors affecting pregnancy and litter size. In *The Dog. Its Behavior, Nutrition, and Health*. 2017;; p. 97-112.

7. Romagnoli S,BS,&SG. Ovarian cysts in cats: an overview. *Journal of Veterinary Science & Animal Husbandry*. 2016; 4(1): p. 101.
8. Brown CS,RLA,&KPR. Captive deer. In *The Handbook of Wildlife Management Techniques* Sons. JW&, editor.; 2017.
9. Fortune JE,&YMY. Follicle dynamics and development of follicular heterogeneity in the mare. *Journal of Equine Veterinary Science*. 2018; 62(2).
10. Franco J UL. HORMONAS REPRODUCTIVAS DE IMPORTANCIA VETERINARIA EN HEMBRAS DOMÉSTICAS RUMIANTES. *Medicina Veterinaria y Zootecnia*. 2012; 11(1): p. 41-56.
11. J. M. Farmacología Reproductiva aplicación en Teriogenología. Universidad de Antioquia. 2019.
12. Ginther OJ. Hormonal control of reproduction. In *Equine Reproduction*. Segunda ed.: Blackwell Publishing.; 2004.
13. Adams GP,SJ,BAR,PRA,RS,&KK. Assisted reproduction technologies in the domestic cat. *Reproduction in Domestic Animals*. 2016; 51(2): p. 47-57.
14. Sartori R,HJM,&SRD. Hormonal treatments for improving reproduction in periparturient dairy cows. *Theriogenology*. 2010; 74(6): p. 1001-1009.
15. Nagy P,JJ,KM,RP,HG,RJ.&GJ. Effects of GnRH or PGF2 α administration on plasma progesterone concentration, luteal

- function and fertility in repeat-breeder cows. *Acta Veterinaria Hungarica*. 2006; 54(4): p. 489-500.
16. J H. *Fisiología Clínica de la Reproducción de Bovinos Lecheros*. Primera ed. Ortiz B, editor. México; 2016.
 17. Prieto B VM. Fisiología de la reproducción hormona liberadora de gonadotrofinas. *Revista Facultad de Medicina*. 2002; 45(6): p. 253–254.
 18. Sumano H, Ocampo L. *Farmacología Veterinaria*. Tercera ed. R P, editor. México; 2006.
 19. Gutiérrez JC. Desarrollo Sostenible de Ganadería Doble Propósito. [Online]; 2008.
 20. L. T. COMPENDIO SOBRE REPRODUCCION ANIMAL. En. Managua; 2013. p. 25–28.
 21. LK. JR. *Human reproductive biology* : Academic Press; 2013.
 22. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009; 5(7): p. 374-381.
 23. Riviere JE, PMG, & ARA. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 9th ed.: Wiley-Blackwell; 2010.
 24. Plumb DC. *Plumb's veterinary drug handbook*: John Wiley & Sons.; 2018.
 25. Niessen SJ, PG, GF, KM, & SJB. Management and monitoring of the Addisonian patient. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 2013; 43(1): p. 149-167.

26. Purvis R,&WL. The effect of dexamethasone on plasma testosterone, LH and FSH in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1975; 41(4): p. 1072-1079.
27. Wims C. Luteolytic effect of dexamethasone in the bovine. *Journal of Animal Science*. 1972; 35(6): p. 1403-1407.
28. Botana L, Landoni F, Jimenez T. *Farmacología y terapéutica veterinaria*. En. Madrid: McGRAW HILL Interamericana; 2012. p. 256-314.
29. Burke CR,&MDG. Induction of ovulation in cattle using progestin and estrogen. *Theriogenology*. 2004; 61(3): p. 925-946.
30. Ginther OJ. Effects of dexamethasone on progesterone secretion, luteal function and LH release in the mare. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1973; 35(2): p. 311-318.
31. Wiltbank MC,&BSJ. Revisión de los protocolos de sincronización del celo bovino: Momento y eficacia. *Theriogenology*. 2019; 132(1): p. 192-200.
32. Baruselli MF,ea. The effect of synchronization of ovulation and embryo transfer on reproductive efficiency in beef cattle. *Theriogenology*. 2006; 66(2): p. 515-523.
33. Van den Broek J,ea. Efecto de un protocolo de inseminación artificial a tiempo basado en un agonista de GnRH de corta. 2010.

34. Faulkner LC,&PAR. El uso de dexametasona para tratar quistes ováricos en vacas. *Veterinary Record.* ; 92(14): p. 370-371.
35. Walker SE,&KDB. Luteolysis in the mare: Regulation and potential pharmacological manipulation. *Reproduction.* 2004; 127(2): p. 145-157.
36. AgriNews. El bienestar animal en la producción y reproducción porcina. [Online]; 2020. Acceso 29 de abril de 2024. Disponible en: <https://porcinews.com/bienestar-animal-en-produccion-y-reproduccion-porcina/>.
37. Morton D. Comprender el bienestar animal: la ciencia en su contexto cultural. hijos. JWe, editor.; 2019.
38. Fraser D,WDPEyMB. Una concepción científica del bienestar animal que refleja preocupaciones éticas. *Bienestar animal.* 2019; 28(1): p. 187-196.
39. Nordquist RHJRTBS,EEyvdSF. Gallinas ponedoras seleccionadas por baja mortalidad: comportamiento en pruebas de miedo, ansiedad y cognición. *ciencias aplicadas del comportamiento animal.* 2018; 20(4): p. 15-22.
40. Cardozo C, Mrad de Osorio A. Ética en investigación con animales. *Ética en investigación con animales.* 2008; 8(2).
41. Directive EU. On the protection of animals used for scientific purposes. 2010.
42. Sumano H, Ocampo L. *Farmacología Veterinaria.* En. Mexico: McGraw-Hill; 2016. p. 150-189.

43. Association AVMA. AVMA Guidelines for the Ethical Use of Animals in Veterinary Medical Research, Education, and Training. [Online]; 2020.
44. Feldman E, Nelson R. *Veterinary Endocrinology and Reproduction*. Saunders. En.: Saunders; 2014. p. 125-156.
45. Bosse G. The 5 α -reductase inhibitor finasteride reduces opioid self-administration in animal models of opioid use disorder. *The Journal of clinical investigation*. 2021; 131(10).
46. Militar R, Conn P. Gonadotropin-Releasing Hormone Receptors. *Endocrine Reviews*. 2013; 6(35): p. 847-875.
47. Allen W, Wilsher S. Recombinant equine chorionic gonadotropin (eCG) and equine pituitary extract (ePE) for inducing ovulation in the mare. *Reproduction, Fertility and Development*. 2018; 1(30).
48. Padmanabhan V, McNeilly A. Is the decreased secretion of FSH during the first half of the ovarian cycle of ewes a result of an increase in inhibin concentration. *Endocrinology Journal*. 2011; 2(170).
49. Ramirez C, Olivera N. Análisis de la respuesta folicular en vacas con tratamientos de superovulación con FSH-P y FSH-P más antagonista de GnRH. *Revista veterinaria*. 2010; 2(21).
50. Betancur J, Quintero J. Eficacia de los inhibidores de la aromatasas (P450 Arom) letrozol y exemestano para la

- masculinización de tilapia roja (*Oreochromis* spp.). Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias. 2014; 27(1).
51. Hernandez J. CAUSAS Y TRATAMIENTOS DE LA INFERTILIDAD EN LA VACA. Revista Universidad Nacional autonoma de Mexico. 2015.
 52. Mellado M, Veliz F, Arevalo J. Reproductive Performance of Creole Goats Treated with Different Protocols of Controlled Internal Drug Release (CIDR) Devices in Subtropical Mexico. Journal of Animal Sciences. 2012; 7(25).
 53. Gomez A. Infertilidad femenina. Actualización. Elsevier. 2011; 30(5).
 54. Bartolome J. ENDOCRINOLOGÍA Y FISIOLOGÍA DE LA GESTACION Y EL PARTO EN EL BOVINO. Sitio Argentino de Producción Animal. 2019; 11(42).
 55. Lopez C, Arambula J. Oxitocina, la hormona que todos utilizan y que pocos conocen. Ginecol Obstet Mex. 2014; 82: p. 472-482.
 56. Lee H, Macbeth H, Pagani J. Oxytocin: the great facilitator. Prog Neurobiol. 2009;(88): p. 127-151.
 57. Magon N, Kalra S. The orgasmic history of oxytocin: Love. Indian J Endocrinol Metab. 2011; 15: p. 156-161.
 58. Alvarez A. Señales embrionarias y hormonas placentarias. Archivos Latinoamericanos de Producción Animal. 2022; 30(3).
 59. PROSEGO. Protocolos asistenciales. 2012; 11(20).

60. W. W. Thatcher MD,DS,M,e,S,DISM. New clinical uses of GnRH and its analogues in cattle. *Animal Reproduction Science*. 1993; 33(1): p. 27-49.
61. Arthur GJ,ea. The use of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) analogues in dairy cattle reproduction. *Reproduction, Fertility and Development*. 2002; 32(1): p. 1-17.
62. Schneider F, Wolfgang T, Carsten G. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and its natural analogues: a review. *Theriogenology*. 2006; 66(4): p. 691-709.
63. Cleveland Clinic. Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). [Online].; 2024. Acceso 03 de mayo de 2024. Disponible en: <https://my.clevelandclinic.org/health/body/22525-gonadotropin-releasing-hormone>.
64. Zoovet. BUSERELINA ZOOVET. [Online].; 2014. Acceso 03 de mayo de 2024. Disponible en: <https://www.zoovet.com.ar/grandes-animales/item/391-buserelina-zoovet>.
65. CIMA. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. [Online].; 2018. Acceso 5 de MAYO de 2024. Disponible en: <https://www.msds-animal-health.es/offload-downloads/fertagyl-01-mg-ml/>.

66. ARBiotech. Ovoplex, Acetato de Deslorelina, 20 ml. [Online].; 2023. Acceso 05 de mayo de 2024. Disponible en: <https://tienda.arbiotech.com.mx/productos/tecnicas/manejo-hormonal/hormonales-equinos/ovoplex-acetato-de-deslorelina-20-ml/#:~:text=El%20acetato%20de%20deslorelina%20es,temprada%20reproductiva%20de%20las%20yeguas.>
67. CEVA. Dispositivo de progesterona: Preguntas y respuestas sobre el uso en vacas. [Online].; 2021. Acceso 06 de Mayo de 2024. Disponible en: <https://ruminants.ceva.pro/es/dispositivo-de-progesterona#:~:text=tienen%20alguna%20contraindicaci%C3%B3n%3F-,%C2%BFQu%C3%A9%20es%20la%20progesterona%20y%20d%C3%B3nde%20se%20produce%3F,%E2%80%9Crestos%E2%80%9D%20del%20fol%C3%ADculo%20ov%C3%A1rico.>
68. Hyland J. Uses of gonadotrophin releasing hormone (GnRH) and its analogues for advancing the breeding season in the mare. *Animal Reproduction Science*. 1993; 1(4): p. 195-207.
69. Barrera D, Avila E, Díaz. Immunological role of progesterone in the maintenance of pregnancy. *Revista de investigación clínica*. 2007; 59(2).
70. SANI VADEMECUM. ESTRADIOL OVER. [Online]; 2023. Acceso 7 de MAYO de 2024. Disponible en: https://www.sani.com.ar/producto.php?id_producto=797#:~

:text=Su%20acci%C3%B3n%20principal%20es%20ejercida,provocando%20caracter%C3%ADsticas%20espec%C3%ADficas%20de%20comportamiento.

71. González M. Use of estradiol benzoate and cloprostenol in fixed-time artificial insemination protocols for beef cattle. *Animal Reproduction Science*. 2017; 91(96).
72. Flores M. Effects of estradiol benzoate as an estrus synchronizer on the reproductive performance of *Bos indicus* beef cows subjected to fixed-time artificial insemination. *Theriogenology*. 2020; 157(1): p. 155-162.
73. Simpson E, Waterman M, Mason I, MacDonald P, Mendelson C, Casey L. Hormonal Steroids. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1994; 53(1): p. 1-613.
74. Hess T. A review of the use of melengestrol acetate in beef cattle production: an alternative to surgical and therapeutic castration. *Journal of Animal Science and Biotechnology*. 2017; 8(1): p. 1-9.
75. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005; 8(1): p. 3-63.
76. Giudice E. Effects of exogenous progesterone on reproductive activity in domestic dogs (*Canis lupus familiaris*). A review. *Journal of Veterinary Behavior*. 2010; 5(5): p. 209-215.

77. Baruselli P. Estrus synchronization protocols to improve fertility in *Bos indicus* cattle. *Reproduction in Domestic Animals*. 2012; 47(4): p. 214-221.
78. Knox RV,&CRD. Pregnancy and farrowing rate of sows given a single post-weaning injection of porcine luteinizing hormone. *Canadian Journal of Animal Science*. 2016; 96(1): p. 53-56.
79. MSD. FICHA TÉCNICA. [Online]; 2019. Acceso 8 de Mayode 2024. Disponible en: <https://www.msd-salud-animal.mx/offload-downloads/p-g-600-ficha-tecnica/>.
80. Noriega M. INTOXICACIONES DE INTERÉS EN VETERINARIA. *Articulos tecnicos en reproduccion*. 2019; 03(11).
81. Vivas J. Toxicologia Veterinaria. En *Agraria UN.*. Nicaragua; 2018. p. 3-15.
82. Casida J. *Toxicology: mechanisms and mode of action*. Academic Press. 2099.
83. Riviere J, Papich M. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. John Wiley & Sons. 2018;(10).
84. Less P, Toutain P. *armacodynamics and pharmacokinetics of antimicrobial drugs used in veterinary medicine*. In *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. John Wiley & Sons. 2019;(6).

85. Rojas , García S, Bárcenas A. Teratogénesis; consideraciones y actualización. Revista Electrónica de Veterinaria. 2015; 16(9): p. 16.
86. D C. La integración social de las personas. Información Psicológica. 2004; 84(2): p. 3-9.
87. Rojas Leonart I SE. Desastre futuro: ¿inevitable? ¿Estamos. Revista Electrónica Veterinaria REDVET. 2014.
88. Hunt CM,NA,NT,&RA. The fetal effects of antibiotics. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2016; 95(2): p. 137-147.
89. Rojas I, Silveira EA, Rojas Borroto L, Oramas Torres E. Malformaciones congénitas: consideraciones sobre su presentación fenotípica. Revista Electrónica de Veterinaria. 2010; 11(4): p. 1-13.
90. J C. Introducción a las malformaciones congénitas bovinas. En: VIII Congreso Internacional de Medicina Bovina. Madrid, España. [Online]; 2006. Acceso 14 de mayo de 2024. Disponible en: [:http://www.edicinestecnicasreunidas.com/producción](http://www.edicinestecnicasreunidas.com/producción).
91. Chuaqui B GB. Mecanismo de acción de los teratógenos. En: Manual de patología general. Santiago de Chile: Universidad Católica de Chile. 2002.
92. Hidalgo Collazos MM SF SCLC. Anomalías congénitas de origen ambiental y consecuencias: Teratógenos. En: Salud y cuidados durante el desarrollo. 2017.

93. IM M. Promoción de salud. La importancia de conocer los factores teratogénicos que afectan el SN. *Revista Digital Prospectivas en Psicología*. 2019; 3(2).
94. Varrasso A,VR,VR,&VJ. Herpesvirus-induced malformations in the fetus and newborn foal. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2017; 31(3).
95. Edmonds HL,GG,HJT,&GL. Maternal hyperthermia and the origin of congenital defects. *JAMA Pediatrics*. 2019; 173(11): p. 1090-1096.
96. Ormond G,NMJ,NP,TMB,IN,GS.&EP. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: case–control study. *Environmental health perspectives*. 2014; 122(3): p. 238-245.
97. Smith JR,JLK,&DAB. Effects of ionizing radiation on embryonic development in animal models. *Radiation Research*. 2019.
98. Brown CA,BDE,&SEF. Impact of maternal heat stress on fetal development in sheep. *Journal of Animal Science*. .
99. Johnson SM,KN,&KRJ. Zika Virus Infection of Pregnant Mice Models Transplacental Transmission and Microcephaly. *Cell Host & Microbe*. 2020; 29(1): p. 93-98.
100. Tovar M. La encefalomiелitis, una virosis de actualidad. *Avicultura*. 1990; 34(3).

101. Ridpath JF. Bovine Viral Diarrhea Virus: Global Status. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 2015; 31(1): p. 93-108.
102. Zoetis. DIARREA VIRAL BOVINA (DVB). [Online]; 2024. Disponible en: <https://www2.ar.zoetis.com/productos-y-soluciones/bovinos/diarrea-viral-bovina>.
103. Spickler AR. Peste porcina. [Online]; 2019. Disponible en: https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/peste_porcina_africana.pdf.
104. Institute For Cooperation in Animal Biologics. Peste porcina Africana. [Online]; 2019. Disponible en: https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/peste_porcina_africana.pdf.
105. Zoetis. PANLEUCOPENIA FELINA. [Online]; 2023. Acceso 13 de mayo de 2024. Disponible en: <https://www2.zoetis.es/productos-y-soluciones/gatos/panleucopenia-felina>.
106. American Veterinary Medical Association. Panleucopenia felina. [Online]; 2017. Acceso 13 de mayo de 2024. Disponible en: https://ebusiness.avma.org/files/productdownloads/LR_CO M_ClientBroch_FelinePanleukopenia_Spanish_0416.pdf.
107. Eugenia BM. Malformaciones encontradas en alevines de salmón del atlántico (*Salmo salar*) provenientes de ovas nacionales e importadas en una piscicultura de la Décima

Región, Chile. Tesis de Grado para optar al Grado de Licenciado en Medicina Veterinaria. Universidad. [Online]; 1999. Acceso 14 de mayo de 2024. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/636/63646252001.pdf>.



Farmacología aplicada a la reproducción animal, se publicó en el
mes de julio de 2024.

ISBN: 978-9942-48-129-0

**Editorial InvestiGo
Riobamba – Ecuador
Cel: +593 97 911 9620
investigoeditorial@gmail.com**

BIOGRAFÍA DE LOS AUTORES

Luis Agustín Condolo Ortiz: Médico Veterinario Zootecnista graduado en la Universidad de las Américas, Master en Farmacología en la Universidad Autónoma de Barcelona, Docente de la ESPOCH de las asignaturas de Farmacología y Toxicología en la Carrera de Medicina Veterinaria, Miembro y Director de proyectos de investigación de la Facultad de Ciencias Pecuarias, Publicación de artículos en revistas nacionales e internacionales Certificación en Anestesia y Cirugía Veterinaria.

Carlos Andrés Mancheno Herrera: Ingeniero Zootecnista, Magister en Reproducción Animal mención Reproducción Bovina. Docente a tiempo completo de la Facultad de Ciencias Pecuarias de la ESPOCH. Autor de libros y publicaciones científicas en revistas científicas nacionales e internacionales en el área de Reproducción Animal. Miembro de proyectos de investigación y vinculación a fin al área de Reproducción y Mejoramiento Genético Animal. CEO de la empresa “BestBreed Genetics” dedicada al procesamiento y almacenamiento de material genético de varias especies animales.

Henry José Velepucha Caiminagua: Magister en Producción y Nutrición animal, Médico Veterinario Zootecnista, Docente de institución de educación superior ESPOCH de grado, Docente investigador, participación en proyectos de investigación y vinculación, publicaciones científicas, consultor independiente.

Cristian David Guilcapi Carrillo: Ingeniero Zootecnista, Magister en Reproducción animal mención reproducción bovina por la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Actualmente, Docente Investigador en la ESPOCH y director de tesis de pregrado. Con una amplia experiencia tanto en instituciones públicas como privadas, las cuales me otorga una perspectiva única que enriquece mi labor como docente, preparando a los estudiantes con casos reales y prácticos para enfrentar los desafíos multifacéticos del mundo pecuario. También, realizo publicaciones científicas en el área de producción animal. Además de mi dedicación como docente universitario en el campo de la zootecnia, soy apicultor.

FARMACOLOGÍA APLICADA A LA REPRODUCCIÓN ANIMAL

Estimado lector, La obra que se presenta es una guía indispensable para las personas vinculadas en el área de la reproducción animal. A través de sus páginas aborda de manera completa y detallada la importancia de la farmacología en la optimización de la salud reproductiva en los animales. El manuscrito explora los mecanismos de acción de las hormonas y cómo los fármacos pueden modularlas para alcanzar los objetivos deseados. Se abordan temas como los agonistas y antagonistas de la GnRH, inhibidores de la aromatasa, progestágenos sintéticos y más.

El libro profundiza los aspectos farmacológicos de la gestación y el parto, destacando el papel crucial de la progesterona, la oxitocina y otros fármacos en el desarrollo normal de estos procesos. Además, se abordan temas como la inducción del parto, el control de la gestación y las estrategias para abordar las complicaciones. También es importante adquirir un conocimiento profundo de los principales fármacos hormonales utilizados en la reproducción animal, el libro proporciona información sobre sus mecanismos de acción, aplicaciones, dosis y posibles efectos secundarios.

La obra está diseñada para ser accesible a una amplia audiencia, desde profesionales experimentados en reproducción animal hasta estudiantes que se inician en este campo. El lenguaje utilizado es claro y conciso, se incluyen figuras, tablas explicativas y glosario para facilitar la comprensión. Este libro es una herramienta necesaria para enfrentar los desafíos y aprovechar las oportunidades que presenta el mundo de la reproducción animal.

EDITORIAL
InvestiGO

ISBN: 978-9942-48-129-0



9 789942 481290