



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES

USO DE FLUNIXIN MEGLUMINE COMO INHIBIDOR DE SÍNTESIS DE
PROSTAGLANDINAS PARA MEJORAR LA FERTILIDAD EN CABRAS BAJO
ESTRÉS NUTRICIONAL

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de Maestro en Salud y Producción
Animal Sustentable

Presenta

IAZ Rodrigo Alejandro Sánchez López

Dirigido por

Dr. Héctor Raymundo Vera Ávila

Querétaro, Qro. a noviembre 2019.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES
MAESTRÍA EN SALUD Y PRODUCCIÓN ANIMAL SUSTENTABLE
USO DE FLUNIXIN MEGLUMINE COMO INHIBIDOR DE SÍNTESIS
DE PROSTAGLANDINAS PARA MEJORAR LA FERTILIDAD EN CABRAS BAJO
ESTRÉS NUTRICIONAL

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Maestro en Salud y Producción Animal Sustentable

Presenta

IAZ Rodrigo Alejandro Sánchez López

Dirigido por

Dr. Héctor Raymundo Vera Ávila

Dr. Héctor Raymundo Vera Ávila

Presidente

Dr. Héctor Mario Andrade Montemayor

Secretario

Dr. Juan Carlos Silva Jarquin

Vocal

Dr. Jorge Urrutia Morales

Suplente

Dr. Héctor Guillermo Gámez Vázquez

Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.

Noviembre, 2019

México

Dedicatorias

A Dios padre, por darme vida, ganas y fortaleza para cumplir un objetivo mas en mi vida.

A mis padres, Jorge Sánchez e Isabel López. Por ser mi motor, darme su apoyo, consejos y constante motivación para poder seguir preparándome para la vida.

A mis hermanos Jorge Mauricio y María Isabel, por estar siempre conmigo en las buenas y en las malas. Los quiero!!

A mis tíos Jorge Aranda y Nury López, así como mi prima Nury Aranda. Que sin su incansable apoyo, ayuda y sus atenciones brindadas, no hubiera sido posible el termino de este posgrado.

A mi ahijado Víctor Amado Betancourt, y a los amigos de siempre, Oscar, Liz, Mauricio, Olga, Daniel, Karen, Gabriela, J.C. Badillo, Maria José, María, Delia, Travis y demás, que por el momento me es difícil nombrarlos a todos, pero agradezco su amistad brindada tantos años y creer en mí siempre, sus ánimos, buenos consejos y su motivación para que no desistiera del posgrado, impulsándome a alcanzar mis sueños en los momentos de mas desesperación.

A quienes estuvieron ahí directa o indirectamente en este proceso, Alejandro Roque, Francisco Oviedo, Paty Batres, Vania, Ingrid, Paola Mejía, Adriana, Estrella, Paola García, por su disponibilidad, consejos, motivación, ayuda y enseñanzas en distintos aspectos.

Agradecimientos

A la Universidad Autónoma de Querétaro, en especial a la Facultad de Ciencias Naturales. Por creer en mi y darme la oportunidad de prepararme para la vida.

A CONACYT, por brindarme su apoyo económico durante mi estancia en la maestría mediante la beca de posgrado y la beca mixta para la estancia, sin ella este proceso hubiera sido mas difícil.

A mis asesores: Dr. Héctor Vera, Dr. Héctor Andrade, Dr. Juan Carlos Silva (Peli), Dr. Jorge Urrutia y Dr. Héctor Gámez, por todo el apoyo recibido, la dedicación de su tiempo para la culminación de este trabajo, paciencia, regaños e invaluable consejos, de todo corazón, muchas gracias.

Al Centro de Selección y Reproducción Caprino (CESYRC) de San Luis Potosí, por las facilidades brindadas al permitirme hacer mi trabajo de tesis en sus instalaciones.

A los trabajadores del Centro Caprino, Ausencio Santillán Sandoval, Jesús Sánchez García, Pedro Olivares de la Rosa, Julio Cesar Sandoval Mendoza, Don Teo†, por su participación y ayuda en este trabajo.

A Mariana Jiménez, por su ayuda en la toma de muestras, preparación del alimento y demás actividades que se realizaron durante el experimento.

Al grupo scout #16 San Juan Bosco. Por su motivación y apoyo a que siguiera adelante con este proyecto, dándome la oportunidad de dejar en pausa a la tropa, para poder prepararme y servir de ejemplo para los muchachos.

A mis compañeros y amigos de generación de maestría, por compartir su tiempo conmigo y hacer que el paso por la maestría fuera mas llevadero, en especial a mis amigos Gilberto Reyes, Rodrigo Morales, Nerina Veyna, Dulce Verdugo y mis

compañeros del grupo de investigación, Jesús Hernández y Alexander Agredo, que sin su ayuda no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

A la Universidad del Estado de Michigan (MSU), especialmente a la Dra. Almudena Veiga López, por haberme dado la oportunidad de aprender en su laboratorio durante mi estancia en E.E.U.U.

Al PhD. Cesar Rosales, por su incansable ayuda, sus consejos y enseñanzas durante mi estancia en MSU y en la elaboración de esta tesis.

Dirección General de Bibliotecas UAQ

Resumen

El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la inhibición temporal de la síntesis de prostaglandinas en cabras sometidas a estrés nutricional durante los primeros 30 días post-servicio sobre el porcentaje de cabras gestantes a los 30 días. El trabajo se realizó utilizando 34 cabras primíparas de la raza Nubia, de 10 a 26 meses de edad, las cuales se distribuyeron por peso, edad y condición corporal a tres tratamientos: TES) grupo testigo sin estrés nutricional y sin tratamiento; EN) grupo sometido a estrés nutricional al 50% de la ración; EN + FLX) similar al tratamiento EN, con suministro de inhibidor de síntesis de prostaglandinas (Flunixin, SANFER) al sexto y séptimo día post-servicio. Los animales se pesaron y se midieron al inicio y al final del experimento, y se determinó Índice de Masa Corporal (IMC), estimándose con los resultados obtenidos la diferencia de peso e IMC entre el inicio y final del periodo de estrés nutricional. Los servicios se dieron a estro sincronizado (CIDR por 10 días + 250 UI eCG + 10 mg de PGF2 α); 2 servicios por cabra separados por 6-8 h, utilizando 3 machos previamente evaluados. Se diagnosticó gestación por ultrasonografía transrectal a los 35-40 días post-servicio y se obtuvieron muestras de sangre entre los días 0 y 30 post-servicio en las que se determinó RIA la concentración plasmática de progesterona (PROG-RIA-CT, *KIP1458*). Los animales de los grupos EN y EN + FLX perdieron peso e IMC durante el periodo de estrés nutricional (-2.4 y -1.8 \pm 0.4 kg y -0.5 y -0.39 \pm 0.09 puntos; P>0.05) mientras que los del grupo TES incrementaron (+0.6 \pm 0.4 kg y +0.14 \pm 0.09 puntos; P<0.01 con respecto a EN y EN + FLX). Los porcentajes de gestación no difirieron estadísticamente entre tratamientos (P > 0.05; 81.8, 72.7 y 66.7 % para TES, EN + FLX y EN). Las concentraciones plasmáticas de progesterona durante la fase lútea no difirieron entre tratamientos (P>0.05), sin embargo y a diferencia del grupo TES, en los grupos con EN se observó un marcado retraso en el inicio de la fase lútea de los animales que no quedaron gestantes. Se concluye que el estrés nutricional provocó un retraso en el inicio de la fase lútea que probablemente estaría asociada a pérdidas embrionarias tempranas y disminución de la tasa de gestación. La aplicación de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al día 6 y 7 después del estro/servicio no fue capaz de contrarrestar esa falla lútea y mejorar la tasa de gestación.

Palabras clave: cabras, inhibidor de síntesis de prostaglandinas, estrés nutricional, tasa de gestación.

Summary

The aim of the present study was to evaluate the effect of the temporary inhibition of prostaglandin synthesis in goats subjected to nutritional stress during the first 30 days post-service on the percentage of pregnant goats at 30 days. The project was carried out using 34 primiparous goats of the Nubia breed, from 10 to 26 months of age, which were distributed by weight, age and body condition to three treatments: CTR) control group without nutritional stress and without treatment; NS) group subjected to nutritional stress 50% of the ration; NS + FLX) similar to the NS treatment, with provision of prostaglandin synthesis inhibitor (Flunixin, SANFER) on the sixth and seventh day post-service. The animals were weighed and measured at the beginning and at the end of the experiment, and Body Mass Index (BMI) was determined, estimating with the results obtained the difference in weight and BMI between the beginning and end of the period of nutritional stress. Services were given to estrous synchronized (CIDR for 10 days + 250 IU eCG + 10 mg of PGF₂α); 2 services per goat separated by 6-8 h, using 3 bucks previously evaluated. Gestation was diagnosed by transrectal ultrasonography at 35-40 days post-service and subsequently the blood samples were analyzed by means of Radio-Immuno Analysis (RIA) using kits (PROG-RIA-CT, *KIP1458*). The animals of the NS and NS + FLX groups lost weight and BMI during the period of nutritional stress (-2.4 and -1.8 ± 0.4 kg and -0.5 and -0.39 ± 0.09 points; P >0.05) while those of the CTR group increased (+0.6 ± 0.4 kg and +0.14 ± 0.09 points; P <0.01 with respect to NS and NS + FLX). The gestation percentages did not differ statistically between treatments (P > 0.05; 81.8, 72.7 and 66.7% for CTR, NS + FLX and NS).

Plasma progesterone concentrations during the luteal phase did not differ between treatments (P > 0.05), however and unlike the CTR group, in the groups with NS a marked delay was observed in the beginning of the luteal phase of the animals that were not left pregnant. It is concluded that nutritional stress caused a delay in the onset of the luteal phase that would probably be associated with early embryonic losses and decreased gestation rate. The application of an inhibitor of prostaglandin synthesis at day 6 and 7 after estrus / service was not able to counteract this luteal failure and improve the gestation rate.

Keywords: goats, prostaglandin synthesis inhibitor, nutritional stress, pregnancy rate.

Índice

Dedicatorias	i
Agradecimientos	ii
Resumen	iv
Summary	v
Índice.....	vi
Índice de cuadros.....	vii
I.- INTRODUCCIÓN.....	2
II.- ANTECEDENTES.....	4
2.1 Descripción de los sistemas productivos en México.....	4
2.2 Estacionalidad reproductiva.....	6
2.3 Ciclo estral de la cabra.....	7
2.4 Ciclos estrales cortos.....	9
2.5 Regulación de la función lútea.....	10
2.6 Luteolisis.....	12
2.7 Fisiología de la gestación temprana.....	13
2.8 Muerte embrionaria.....	15
2.9 Maduración de ovocitos.....	16
3.0 Mecanismos de acción de los antiinflamatorios no esteroideos.....	16
III JUSTIFICACIÓN.....	21
3.1 Justificación.....	21
IV.- HIPÓTESIS.....	21
4.1 Hipótesis.....	21
V.- OBJETIVOS	21
5.1 Objetivo General	21
5.2 Objetivos Específicos.....	21
VI.- MATERIALES Y MÉTODOS.....	23
6.1 Localización y descripción del área de estudio.....	23
6.2 Material genético utilizado.....	23
6.3 Manejo nutricional	24
6.4 Diseño experimental.....	24
6.5 Variables de respuesta.....	25
6.6 Análisis estadístico.....	26
VII.- RESULTADOS	27
7.1 Diferencias de peso vivo e IMC.....	27
7.2 Gestación.....	27
7.3 Niveles de progesterona.....	28
7.4 Caracterización de la fase lútea.....	28
VIII.- DISCUSIÓN.....	30
IX.- CONCLUSIONES.....	35
X.- LITERATURA CITADA.....	36

Índice de cuadros

Cuadro		Página
1	Resultados en la evaluación de los machos utilizados en este experimento.....	24
2	Peso e Índice de Masa Corporal inicial y final y sus diferencias (D-PV) y (D-IMC) en cabras control (TES) y sometidas a estrés nutricional post-servicio con (EN + FLX) y sin inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (EN).....	27
3	Porcentaje de gestación por medio de ultrasonografía a los 45 días post-servicio	28
4	Concentraciones plasmáticas de progesterona (P ₄) a los 30 días post-servicio entre los tres grupos experimentales.....	28
5	Efecto de la interacción grupo de tratamiento (GPO) por estado gestacional (DGX) sobre el inicio de la fase lútea (días) en cabras control (TES) y sometidas a estrés nutricional post-servicio con (EN + FLX) y sin inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (EN).....	29
6	Porcentaje de fases lúteas cortas en animales de los tres tratamientos.....	29

I INTRODUCCIÓN

Los caprinos, fueron introducidos a México en la colonia por los españoles, adaptándose a gran parte del territorio nacional y demostrando una alta adaptabilidad para una producción pecuaria rentable, debido a que es una especie muy resistente a la sequía y a la escasez de forrajes, por lo que se ha desarrollado como una fuente de ahorro de muchas familias. En México, los sistemas de producción caprina se han constituido como una fuente de trabajo familiar, además de haber demostrado con la producción y transformación de la leche, una capacidad empresarial de la especie, en diferentes regiones del país (Mayén, 1989).

Uno de los sistemas de producción más importante en México lo constituye el sistema de pastoreo extensivo, ubicado en las regiones áridas y semiáridas. La alimentación se basa en el forraje disponible en los pastizales o agostaderos, con poco o ningún apoyo de forrajes cultivados (Arteaga, 2006; De Lucas y Arbiza, 2006).

El sistema de producción está limitado esencialmente a la producción de carne en la modalidad de cabrito lechal; un segundo producto lo constituyen animales de mayor edad, denominados tripones (machos jóvenes castrados y hembras adultas) para la preparación del platillo conocido como birria (Jiménez *et al.*, 2013). La leche, en estos sistemas, es considerada como un producto secundario, y su producción se limita a unos pocos meses y su uso es básicamente para autoconsumo y la elaboración de quesos artesanales (Gómez *et al.*, 2009.)

En este sistema de producción, las cabras dependen para su sustento principalmente del forraje natural disponible en los agostaderos o pastizales, el cual experimenta una fluctuación a lo largo del año, regida por la variación en la temperatura ambiental y por la estacionalidad en el régimen de lluvias, lo que genera una elevada disponibilidad de forraje de buena calidad en los meses que abarcan de verano a otoño, mientras el resto del año se caracteriza por escasez y bajo valor nutricional. De esta forma, las cabras experimentan estados recurrentes de subalimentación, lo que afecta su desempeño productivo, situación que se ve agravada por la estacionalidad reproductiva característica de esta especie. En estas condiciones, las tasas de parición rara vez superan el 50%, limitando seriamente la rentabilidad de los rebaños (Echavarría *et al.*, 2006).

Las pérdidas tempranas en la gestación en cabras lecheras, afecta negativamente la producción. Cerca del 40% de las pérdidas durante la preñez ocurren entre los 15 y 17 días después del estro, siendo este un periodo crítico, donde el *conceptus* debe producir suficientes cantidades de IFN- τ (Interferon-tau) para prevenir la secreción pulsátil de PGF2 α y así poder mantener el cuerpo lúteo (Jonker, 2004; Bilby *et al.*, 2006).

Las bajas tasas de parición son reflejo, por un lado, de fallas de fertilidad al momento del empadre y, por otro, a las pérdidas embrionarias y abortos que ocurren a lo largo de la gestación. Se sabe que la nutrición está fuertemente asociada con el desempeño reproductivo, pudiendo afectar cada uno de los diversos componentes del proceso (Scaramuzzi *et al.*, 2006). Se ha especulado que la elevada incidencia de abortos que ocurren en los rebaños en los sistemas extensivos podría deberse, al menos en parte, a problemas nutricionales durante la preñez (Mellado *et al.*, 2006; Urrutia *et al.*, 2012). Recientemente se ha propuesto que gran parte de las pérdidas tienen lugar al inicio de la gestación, durante los primeros 30 días y que podría deberse a fallas en el mantenimiento funcional del cuerpo lúteo generando fases lúteas de muy corta duración (Herrero *et al.*, 2011). Sin embargo, debido a que son de difícil detección, rara vez las bajas tasas de parición son atribuidas a este fenómeno.

Actualmente existen distintas estrategias para mejorar la fertilidad, tales como el incremento de la vida útil del cuerpo lúteo y prevenir la muerte embrionaria temprana. Una de estas estrategias implica el uso de flunixin meglumine, un antiinflamatorio no esteroideo que inhibe la síntesis de las prostaglandinas, específicamente la síntesis de la enzima ciclooxigenasa (COX) (Ake-Lopez, 2005). El fundamento para suministrar flunixin meglumine, es inhibir la actividad de las prostaglandinas G/H sintasa-2 y reducir la síntesis uterina de PgF2 α , las cuales contribuyen a prevenir la luteolisis durante la gestación temprana.

El presente estudio fué diseñado para probar si con el uso de un inhibidor de síntesis de prostaglandinas, se reducen las fases lúteas cortas y se mejora la fertilidad en cabras sometidas estrés nutricional e inducidas hormonalmente a ovular durante la transición a la estación reproductiva.

II ANTECEDENTES

2.1 Descripción de los sistemas productivos en México

La caprinocultura en sistemas extensivos se desarrolla principalmente en regiones áridas y semiáridas, bajo esquemas de pastoreo, los cuales se caracterizan por prácticas sencillas de manejo (Echavarría *et al.*, 2006). La cabra se desempeña bien en ambientes que son limitantes para otras especies, es por eso que podemos encontrarla generalmente en zonas áridas y semiáridas donde existe la escasez de forraje. Para determinar las necesidades alimenticias de las cabras, se debe evaluar: raza, sexo, estado fisiológico, nivel de producción y aumento diario de peso vivo (ADPV). Las exigencias nutricionales son mayores en las etapas de crecimiento, al final de la gestación y al principio de la lactación, donde la suplementación es necesaria. Se debe tener en cuenta que ante una deficiente alimentación durante los períodos críticos, se pueden tener consecuencias que pueden ser: baja tasa reproductiva, elevada mortandad de crías por inanición, bajo índice de crecimiento en cabritos, pubertad tardía por bajos peso, alta incidencia de enfermedades parasitarias e infecciones y baja producción de leche (Gioffredo y Petryna, 2010).

La alimentación de la cabra está basada en el forraje natural que se encuentra disponible de los pastizales o agostaderos, aunque no es común que se ofrezca algún apoyo de forrajes cultivados. Los primeros individuos caprinos se derivan de una mezcla indefinida de razas de origen español traídas a México durante la colonia, estas se caracterizaban por su gran resistencia y adaptación (Mason, 1981; Mellado, 1997), lo que les ha permitido el poder ser animales altos productores ante las condiciones ambientales adversas que dominan estas regiones del país. Sin embargo, en los últimos 30 ó 40 años, se han realizado cruzamientos entre hembras de genotipo variable “criollo” con machos de razas puras, con el fin de mejorar las características tanto del cabrito y/o el nivel de producción y calidad de leche (Montaldo *et al.*, 2010)

El sistema de producción se limita principalmente a la producción de carne en la modalidad de cabrito lechal, que es un platillo típico del país. Otro producto que constituyen los animales de mayor edad, los cuales son denominados tripones (machos jóvenes castrados y hembras adultas) para la preparación de birria, un platillo muy

demandado en amplias zonas del país (Gómez-Ruiz, 2007). En estos sistemas, la leche se considera como un producto secundario y está limitada a unos pocos meses, aunque su uso básicamente es para autoconsumo y la elaboración de quesos artesanales. Existen algunas unidades de producción, en las que se utilizan ciertos componentes tecnológicos que permiten ampliar los periodos y los volúmenes de producción de leche, y los excedentes son vendidos a la industria dulcera, que principalmente se utiliza para la fabricación de cajeta y otros dulces de leche (Morlán *et al.*, 2005).

Las necesidades nutrimentales de las cabras son diferentes según su estado fisiológico (crecimiento, mantenimiento, engorda, inicio o final de la gestación o lactancia). La calidad de los forrajes y piensos deben ser acorde con dicho estado fisiológico para que el animal pueda ingerir los nutrientes necesarios y suficientes (Gómez *et al.*, 2009).

Las cabras que se encuentran con una baja condición corporal “responden” al estímulo de los machos cabríos, aunque esta respuesta se retrasa y es menor que en cabras con una apropiada condición corporal (Mellado *et al.*, 1994).

Es indispensable una alimentación adecuada para que exista un funcionamiento reproductivo normal. La alimentación insuficiente produce trastornos en el desarrollo fetal o debilidad en el recién nacido (así como también en una madre flaca aumentan las causas de distocia), interfiere en el desarrollo genital y en la función reproductiva, ya que la glándula hipofisaria secreta cantidades insuficientes de hormona que deben actuar sobre las glándulas sexuales haciendo que dejen de funcionar de manera correcta. Una buena alimentación aumentará la actividad folicular (Castro, 2002).

El flushing o golpe alimentario, consiste en aumentar los niveles de energía o proteína de la dieta en las hembras antes y durante la época de reproducción, con el fin de influenciar positivamente el peso corporal, condición corporal, tasa de ovulación y número de crías por parto. Alternativamente, es posible mantener esta práctica nutricional de 10 a 15 días después del apareamiento con la finalidad de contribuir a la adecuada implantación del embrión en el útero, reduciendo la mortalidad embrionaria temprana (Speedy, 1986).

El flushing de las ovejas para incrementar el número de corderos nacidos, se ha practicado durante siglos. Hay diferencias de la raza en respuesta al flushing, las razas

de baja fertilidad según Speedy (1986), responden bien, pero las razas más prolíficas responden en una forma menos dramática o simplemente no responden.

En ovejas que reciben una alimentación de bajo nivel energético, determina una disminución importante de la luteólisis prematura (sin suplemento: 44%, con suplemento: 2%), pero este fenómeno no debe ser siempre atribuido a una mala alimentación. Con la administración de un tratamiento de superovulación, en ovejas que han recibido una ración alimenticia insuficiente, puede causar luteólisis prematura de los cuerpos lúteos (Jabbour *et al.*, 1991).

2.2 Estacionalidad reproductiva

La especie caprina, exhibe estacionalidad reproductiva como expresión de un ritmo biológico endógeno circadiano, que es modulado por las distintas variaciones de la duración del fotoperiodo a través del año (Chemineau *et al.*, 2004).

Un factor importante que limita la productividad en los sistemas de producción caprina en México, es la estacionalidad reproductiva, condición que depende principalmente de la estacionalidad ovulatoria que presentan las razas caprinas utilizadas en nuestros diferentes sistemas de producción (Mellado *et al.*, 1991; Silva *et al.*, 1998; Estrada *et al.*, 2009).

La estacionalidad reproductiva que muestra esta especie -caracterizada por presentar ovulación acompañada de estro a intervalos promedio de 21 días durante los meses de otoño e invierno y un periodo de anovulación el resto del año (Estrada *et al.*, 2009; Rivera *et al.*, 2011) es un factor que limita de forma importante la productividad en los sistemas de producción caprina, lo que origina una estacionalidad en el flujo de productos e ingresos (Mellado *et al.*, 1991). Esta puede ser modulada por factores no fotoperiódicos como: bioestimulación, disponibilidad de alimento y condiciones climáticas (Delgadillo *et al.*, 2001; Mirzaei *et al.*, 2011; Urrutia *et al.*, 2012).

La gestación de la cabra dura 5 meses (Lindsay, 1991), por lo que para parir en la primavera, las hembras deben quedar gestantes durante el otoño del año anterior. La reducción en la duración del día que se presenta durante el otoño sirve como señal para que se presenten ciclos estrales fértiles (Goodman, 1994). Los cambios en el patrón de secreción de melatonina que se producen en las diferentes épocas del año afectan la

secreción pulsátil de gonadotropinas (GnRH) (Evans *et al.*, 1995; Padmanabhan *et al.*, 1997). En los ovinos y caprinos se produce un incremento de la frecuencia de pulsos de estas hormonas durante el otoño, lo que estimula el crecimiento folicular en los ovarios y como consecuencia, la secreción de estrógenos (Greenwald y Roy, 1994). Estos últimos actúan a nivel hipotalámico para estimular la secreción preovulatoria de GnRH (Evans *et al.*, 1997), la cual estimula la secreción preovulatoria de LH necesaria para que se produzca la ovulación.

Se considera que el ciclo anual reproductivo de las cabras consta de 3 periodos, siendo estos: 1) Periodo de apareamiento, cuando los animales presentan actividad cíclica estral/ovulatoria; 2) Periodo de anestro, cuando esta actividad cíclica se suspende; 3) Periodos de transición hacia el apareamiento y al anestro, periodos en que existe capacidad de responder o no a estímulos no fotoperiódicos que pueden influir sobre la actividad estral/ovulatoria (Vera, 2011).

2.3 Ciclo estral de la cabra

El ciclo estral consiste en una serie de cambios morfológicos y fisiológicos en los ovarios y en el tracto genital, los cuales permiten la expresión del estro, la ovulación y preparación del tracto genital para la cópula, transporte de gametos, fertilización e implantación embrionaria (Fatet *et al.*, 2011).

La especie caprina presenta una característica reproductiva poliéstrica estacional, con estros que se presentan cada 19 a 21 días. Es frecuente que al comienzo de la época reproductiva y después de incorporados los machos, un porcentaje de cabras presenten estros infértiles y ciclos estrales de corta duración (de 5 a 7 días) (Cueto *et al.*, 2000).

Esto representa una adaptación, que asegura que las crías nazcan en un período adecuado del año para su supervivencia (Haresign, 1992).

La pubertad en las cabras, se presenta entre los 5 y 7 meses de edad (Córdova-Izquierdo *et al.*, 2008). La actividad reproductiva se presenta con el inicio de la pubertad a edades variables, y está relacionada con el peso vivo del animal. Se considera que los estros con ovulación se presentan cuando la hembra alcanza el 46% del peso de una hembra adulta (Cueto *et al.*, 2000).

El momento preciso para cubrir por primera vez una cabra depende de su peso y la condición corporal, se recomienda que la cabra joven tenga como mínimo el 75% del promedio del peso adulto y una condición corporal (CC) de 3,0 puntos (escala de 1-5) (ACPA, 2006).

Se considera que los cuerpos lúteos (CL) de los primeros estros al inicio de la época reproductiva pueden presentar una vida media corta debido a que son deficientes en la producción de progesterona (Chemineau *et al.*, 1984).

El estro tiene una duración media de 24 a 36 horas, que está manifestada por hiperactividad, búsqueda del macho, movimiento de la cola, micción frecuente, edematización y enrojecimiento de la vulva e inmovilidad frente al macho. Al comienzo del estro, es frecuente la descarga de mucus transparente, que toma un aspecto blanquecino cremoso, una vez producida la ovulación. La actividad homosexual de montas entre hembras antes y durante el estro que se observa en bovinos, no es muy frecuente en el caprino. El momento de la ovulación en relación al inicio del estro es variable: entre 30 a 42 horas (Cueto *et al.*, 2000).

El ciclo estral está regulado principalmente por 4 hormonas: folículo estimulante (FSH), luteinizante (LH), progesterona (P₄) y estrógeno (E₂). Las dos primeras se producen en la hipófisis anterior y E₂ y P₄, son producidas por los ovarios. La FSH tiene como función intervenir en la estimulación del desarrollo de los folículos del ovario para la producción de ovocitos, y la LH actúa en la fase final del crecimiento de los folículos y desencadena la ovulación (Cueto *et al.*, 2000).

Las cabras con dos o más fetos tienen una gestación más corta que aquellas que tienen solo uno (Quittet, 1990).

El ciclo estral de las cabras está constituido por un proceso de transformaciones específicas de tipo morfológico, histológico y endócrino. El objetivo de la actividad cíclica estral es preparar las condiciones favorables para la fecundación, nidación y desarrollo fetal, y a consecuencia de ello, se dividirá el ciclo estral en distintos períodos con una duración variable (Álvarez, 2013). Según la sintomatología el ciclo estral se divide en: Estro: 2 a 3 días, Metaestro: 7 días, Diestro: 9 días y Proestro: 3 días (Baril *et al.*, 1993 y Evans, 2003).

2.4 Ciclos estrales cortos

En la especie caprina, durante el ciclo estral y a lo largo de la gestación, los cuerpos lúteos producen P_4 . Durante la fase folicular del ciclo estral, el nivel de hormonas es muy bajo, a partir de la ovulación la concentración de P_4 se incrementa paulatinamente durante los primeros diez días del ciclo, donde alcanza su mayor concentración (Chemineau *et al.*, 1982).

Este nivel se mantiene elevado hasta que la prostaglandina $F2\alpha$ ($PGF2\alpha$) destruye los cuerpos lúteos al final del ciclo (Sawada *et al.*, 1994).

La P_4 que se produce en los cuerpos lúteos, es esencial para poder mantener la gestación, mientras que la aplicación de agentes luteolíticos desencadena el aborto (Heap y Flint, 1984).

La concentración de P_4 puede variar según la cantidad de cuerpos lúteos ó tejido lúteo e incluso varía en la raza del animal (Chemineau *et al.*, 1982). Durante el ciclo estral, al inicio de la gestación, se han encontrado altas concentraciones de P_4 en cabras que tenían un mayor número de cuerpos lúteos (Jarrell y Dziuk, 1991). El nivel de P_4 está relacionado con el tamaño de los cuerpos lúteos así como a la cantidad de tejido lúteo (Kelly *et al.*, 1983).

El ciclo estral de corta duración, se caracteriza por una secreción baja, a veces nula, de P_4 por el cuerpo lúteo (Ott *et al.*, 1980; Chemineau *et al.*, 1984).

Muchas de las cabras presentan ciclos estrales cortos (5 a 7 días), pero esto no limita a las hembras para que la mayor parte de ellas estén gestantes para la segunda semana de estar en contacto con los machos (Mellado, 2008); cuando se estimula el estro en cabras anéstricas por medio del contacto con machos sexualmente activos, es común que las cabras presenten ciclos estrales de corta duración, sin embargo, el segundo ciclo suele ser de duración normal y habitualmente fértil (Chemineau *et al.*, 1984; Delgadillo *et al.*, 2001).

Se ha observado una mayor frecuencia de ciclos estrales cortos asociados a una menor condición corporal en cabras en zonas tropicales (Delpino y González-Stagnaro, 1993). El reinicio de la actividad sexual después del anestro estacional así como en el posparto aumenta la incidencia de ciclos estrales cortos (Camp *et al.*, 1983).

Una frecuencia de 17.3% de ciclos estrales de corta duración fue observada al inicio de la estación sexual en la zona tropical, siendo más elevados en cabras jóvenes que en cabras maduras (27.2 vs 25.2%) (Greyling y Van Niekerk, 1986).

Se han observado incrementos en la incidencia de ciclos estrales cortos en cabras al reinicio de la actividad sexual posparto (Riera, 1982; Gonzáles-Stagnaro, 1993).

Después de que se presentó un ciclo corto, viene una segunda ovulación, en la cual el CL es de duración normal, y en un 90% de las hembras, es acompañado de una conducta estral, (Chemineau, 1983; Martin *et al.*, 1986; Chemineau, 1987).

La profundidad del anestro modifica la frecuencia de aparición de estros conductuales, que están asociados a la primera ovulación, así como la presentación de ciclos estrales cortos, de manera que mientras más profundo es el anestro, menor será la presentación de conducta estral y mayor la proporción de ciclos cortos (Chemineau, 1983; Chemineau, 1987).

2.5 Regulación de la función lútea

Los cuerpos lúteos fueron descritos por Regnier de Graaf, quien señaló que después del coito aparecieron “cuerpos globulares” en los ovarios de una conejas, y que permanecieron ahí hasta después del parto, y que el número de cuerpos lúteos está relacionado con el número de crías que los animales producen (Short., 1977). Prenant (1898), descubrió que el cuerpo lúteo puede producir sustancias que regulan la gestación luego de examinar la histología de los cuerpos lúteos y concluir que estos actúan como glándula.

Los principales órganos blanco de la P₄, son el tracto reproductivo y el eje hipotálamo-pituitario. Las acciones de la P₄ en el tracto reproductivo son prepararlo para el inicio y mantenimiento de la gestación. Al parecer, la P₄ ejerce la mayoría de sus efectos regulando directamente la transcripción de genes a través de receptores nucleares específicos (Moutsatsou y Sekeris., 1997). Estos receptores modulan la expresión de genes al unir elementos específicos de respuesta a la P₄ en el ADN, bajo la previa exposición a los estrógenos (E₂), que inducen la producción de receptores para P₄ (Ing y Tornesi., 1997; Kaneko *et al.*, 1993; Kraus y Katzenellenbogen., 1993) necesaria para que esta última actúe en el tracto reproductivo (Gordon *et al.*, 2000).

En el útero, la P₄ actúa sobre el endometrio como un factor de diferenciación (Cummins y Yochim., 1984). Durante la fase folicular, los estrógenos inducen la proliferación de las células endometriales, y las elevadas concentraciones de P₄ durante la fase lútea del ciclo reproductivo, inhibiendo la mitosis en el endometrio (Padykula *et al.*, 1989). Las proteínas uterinas proporcionan un entorno que fomenta el desarrollo embrionario temprano. En el útero, la P₄ induce la quiescencia del miometrio (Parkington., 1983), previniendo también las contracciones uterinas al bloquear la capacidad del estradiol de inducir receptores adrenérgicos (Bottari *et al.*, 1983).

La duración de ciclos reproductivos se rige en parte por la P₄. Las concentraciones circulantes de esta son bajas durante la fase folicular. Las concentraciones de estradiol son crecientes durante este tiempo y actúan en el eje hipotálamo- hipofisiario para estimular su baja amplitud; los pulsos de alta frecuencia de LH, impulsan el desarrollo folicular hasta la ovulación (Lucy *et al.*, 1992). Después de la ovulación, se desarrolla el cuerpo lúteo y las altas concentraciones de P₄ restringen la secreción de LH a baja frecuencia y la P₄ bloquea el aumento de GnRH en hipotálamo (Attardi y Happe., 1986; Kasa *et al.*, 1992).

La P₄ disminuye la cantidad de LH liberada en respuesta a GnRH (Janovick y Conn., 1996), debido a la reducción del número de receptores para GnRH en la glándula pituitaria. Los altos niveles de P₄ también resultan en una disminución de la expresión de los genes que codifican las subunidades “b” de LH (Brann *et al.*, 1993) y de FSH (Brann *et al.*, 1993; Digregorio y Nett., 1995). Los efectos de la P₄ sobre la secreción de GnRH parecen depender del entorno endocrino total, debido a que la P₄ puede facilitar las oleadas de GnRH inducidas por estradiol (Attardi y Happe., 1986; Allen y Wintersteiner., 1934; Bauer *et al.*, 1995; Brann y Mahesh., 1991; Brann *et al.*, 1991; Krey *et al.*, 1993).

La oleada preovulatoria de GnRH induce a la ovulación y la diferenciación de células foliculares residuales que forman el cuerpo lúteo, que comienzan a producir P₄ a altas velocidades mientras que las células de la granulosa y de la teca del folículo producen estrógenos coordinadamente (Bao y Garverick., 1998; Fortune y Quirk., 1988).

El aumento preovulatorio de LH produce luteinización de las células de la granulosa y de la teca, y altera la vía esteroidogénica de modo que la P₄ es la hormona esteroide

principal producida por cada uno de estos tipos de células después de la luteinización (Garrido *et al.*, 1993; Koos., 1995).

La proliferación de hormonas luteotrópicas son aquellas que favorecen el crecimiento o función del cuerpo lúteo. Durante una fase lútea normal, el cuerpo lúteo incrementa su tamaño y su habilidad de secretar P_4 . Una vez que el cuerpo lúteo ha obtenido su tamaño maduro y ha alcanzado su máximo potencial de secreción de P_4 , la función lútea es mantenida por unos 10 días; si la cabra queda gestante, la secreción de P_4 se mantiene, por el contrario, si la hembra no queda gestante, se inicia la regresión del cuerpo lúteo, dando lugar al inicio de una nueva ovulación (Gordon *et al.*, 2000).

Las concentraciones de P_4 en suero son dependientes de la cantidad de tejido esteroidogénico, flujo sanguíneo y capacidad del tejido esteroidogénico para sintetizar la P_4 . La cantidad de este tejido depende tanto del número, como del tamaño de las células lúteas esteroidogénicas, que aumentan durante el desarrollo lúteo. El flujo sanguíneo en el cuerpo lúteo también aumenta a medida que aumentan las concentraciones de P_4 en suero (Denamour., 1966; Denamur *et al.*, 1973; Haworth., 1997).

Otro mecanismo por el cual las hormonas luteotrópicas pueden ayudar en la función lútea, es la disminución de la expresión de receptores de $PGF2\alpha$ (Niswender y Nett., 1994).

2.6 Luteolisis

Se define como luteolisis a la muerte estructural del cuerpo lúteo. En una luteolisis normal, ocurren dos eventos que están muy relacionados; en el primero, hay una pérdida en la capacidad de sintetizar y secretar P_4 (McGuire *et al.*, 1994); en la seguido se verifica la pérdida de las células que componen al cuerpo lúteo (Knickerbocker *et al.*, 1988).

La $PGF2\alpha$ es el factor del útero que inicia la luteólisis (Hansel *et al.*, 1973; McCracken *et al.*, 1970). El inicio de la luteólisis por medio de la $PGF2\alpha$, es un efecto local entre cada cuerno uterino con su ovario (Ginther., 1974). Durante la regresión lútea, las disminuciones iniciales de las concentraciones de P_4 en suero no se deben a la pérdida de células lúteas esteroidogénicas, ya que el número de células lúteas no disminuye hasta que las concentraciones de P_4 en suero lo hagan (Braden *et al.*, 1988).

Es posible que la disminución en la secreción de P_4 , se deba a la disminución del flujo sanguíneo lúteo y a la disminución de la capacidad esteroidogénica de las células lúteas (Gordon *et al.*, 2000).

La $PGF2\alpha$ inicia un ciclo de retroalimentación positiva, que libera oxitocina y $PGF2\alpha$ tanto de origen lúteo como uterino (Silvia *et al.*, 1991). Ésta estimula la síntesis y secreción de $PGF2\alpha$ desde el útero en bovinos (Lafrance y Goff., 1985; Roberts y McCracken., 1976), yeguas (Goff *et al.*, 1987), cerdas (Kieborz *et al.*, 1991), y ovejas (Walker *et al.*, 1997).

La $PGF2\alpha$ puede ser sintetizada por los cuerpos lúteos de las cerdas (Guthrie *et al.*, 1978), ovejas (Rexroad y Guthrie., 1979; Tsai y Wiltbank., 1997), vacas (Pate., 1988).

Durante una fase lútea tardía del ciclo estral, la $PGF2\alpha$ que se encuentra en fuentes periféricas, puede estimular la síntesis de $PGF2\alpha$ en el cuerpo lúteo de las ovejas (Tsai y Wiltbank., 1997). La $PGF2\alpha$ que es producida localmente en el cuerpo lúteo, actúa a través de un mecanismo paracrino o autocrino para poder inducir la luteólisis (Auletta y Flint., 1988).

Las prostaglandinas $F2a$ y $E2$ se sintetizan utilizando fosfolípidos de membrana como sustrato en una serie de reacciones de tres etapas, denominada “vía de la ciclooxigenasa”. Las fosfolipasas $A2$ y C , que están localizadas en la membrana plasmática, hidrolizan a los fosfolípidos de la membrana, liberando ácido araquidónico que puede utilizarse como sustrato para la síntesis de $PGF2\alpha$ (Kawai y Clark., 1986). La ciclooxigenasa (COX), cataliza la etapa limitante de la velocidad en la biosíntesis de prostaglandinas, que es la conversión del ácido araquidónico a prostaglandina $H2$ ($PGH2$) (Dewitt y Smith., 1995). Finalmente, la $PGH2$ se convierte rápidamente en $PGF2\alpha$ por la prostaglandina F sintasa (Watanabe *et al.*, 1985).

La $PGF2\alpha$ disminuye la síntesis lútea de la P_4 en mamíferos (Niswender y Nett., 2000), y se puede disminuir esta síntesis por distintos mecanismos intracelulares que incluyen: 1) Regulación negativa de los receptores a hormonas luteotrópicas; 2) Disminución en la absorción celular de colesterol; 3.- Disminución del transporte de colesterol a través de la célula y a través de las membranas mitocondriales; 4) Disminución en la actividad enzimática, específicamente en las enzimas esteroidogénicas requeridas para la biosíntesis de progesterona. Debido a que las tasas

normales de síntesis de P₄ dependen de las hormonas luteotrópicas, la PGF₂α podría reducir la respuesta del tejido luteo a estas hormonas (Guy *et al.*, 1995; Smith *et al.*, 1996).

La luteolisis prematura se traduce como una gran disminución de la progesteronemia y la producción de embriones en este caso es muy baja (Borque *et al.*, 1993).

2.7 Fisiología de la gestación temprana

Se conoce como reconocimiento materno de la gestación en los rumiantes, al proceso fisiológico a través del cual el *conceptus* (embrión + membranas extraembrionarias) evita que se desencadene el mecanismo luteolítico ejercido por la PGF₂α a través de la emisión de señales moleculares paracrinas (interferón tau, IFN-t, producido por el trofoectodermo). De esta manera, la vida del cuerpo lúteo y la producción de P₄ se prolonga para así mantener un medio ambiente uterino que promueva la sobrevivencia y crecimiento del *conceptus* (Igwebuike, 2006; López *et al.*, 2008; Tovío *et al.*, 2008).

La implantación y desarrollo embrionario involucra procesos muy complejos donde interactúa la señalización de diversos factores de crecimiento como el factor de crecimiento que es parecido a la insulina tipo 1 y tipo 2 (IGF I e IGF II), factor de crecimiento transformante alfa (TGF-α), factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) (Betancourt *et al.*, 2006).

La IGF I e IGF II ejercen efectos mitogénicos implicados en el proceso de desarrollo embrionario temprano y la formación de la placenta en muchas especies, incluyendo los seres humanos, roedores y animales de granja. De hecho, el desarrollo del blastocisto en la vaca puede ser estimulado por inyecciones de la hormona de crecimiento (GH), las cuales aumentan la síntesis de IGF I hepática y progesterona, lo cual puede incrementar a su vez la síntesis y secreción de IGF I endometrial (Satterfield *et al.*, 2008).

A pesar de que la gestación temprana representa un alto riesgo en la que ocurre la mayor proporción de pérdidas en los pequeños rumiantes, existen evidencias en varias especies de que esas pérdidas se pueden incrementar debido a que exista una condición de subnutrición y eventualmente una sobrenutrición (Ashworth, 1995; Parr *et al.*, 1987).

Se ha especulado que en los rumiantes la mayor parte de la pérdida de gestaciones ocurren entre los 2 y 30 días post servicio; esta pérdida de gestaciones tempranas, pudiera estar asociada a una mala calidad del ovocito que haya sido generada durante diferentes estadios del desarrollo folicular (Quinvilan *et al.*, 1966; Boland *et al.*, 2000; Ashwort *et al.*, 2009).

Una parte importante sobre las interrupciones de la gestación en caprinos, es que la presentación de abortos no necesariamente están asociadas a procesos infecciosos, sino que en muchos casos se deben a deficiencias nutricionales, derivadas de un consumo pobre de energía (Hussain *et al.*, 1996; Mellado *et al.*, 2001).

Moreira *et al.* (2000) y Morales-Roura *et al.* (2001) sugieren que la rbST (Somatotropina Bovina Recombinante) podría favorecer la supervivencia embrionaria a través del mejoramiento de la función del cuerpo lúteo. Una de las causas de la muerte embrionaria esta relacionada con el retraso del desarrollo embrionario, lo que reduce la capacidad del embrión para producir Interferón, por lo cual el embrión no puede suprimir la síntesis de la PGF₂ α .

El retraso del desarrollo embrionario se puede deber a las concentraciones séricas bajas de P₄, que padecen las vacas lecheras, porque el cuerpo lúteo produce menos P₄ y las hormonas esteroides se catabolizan más rápido (Vasconcelos *et al.*, 2003).

2.8 Muerte embrionaria

Las muertes embrionarias tempranas, son la principal causa de pérdidas de gestaciones en rumiantes. En pequeños rumiantes, cerca del 20 % de los embriones presentan muerte embrionaria temprana durante los 15 días siguientes a la fertilización (Ramón, 1997).

La mortalidad embrionaria está asociada generalmente con la regresión prematura del cuerpo lúteo o con la producción insuficiente de P₄ por esta estructura. Sin embargo hasta el momento los tratamientos que se han desarrollado para contrarrestar este fenómeno no han permitido obtener un aumento consistente en el mantenimiento de la gestación (Hernández y Zarco, 1998).

2.9 Maduración de ovocitos

El ovario es una estructura con funciones gametogénicas y endocrinas, estas se encuentran reguladas a través del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Las encargadas de la síntesis y secreción pulsátil de la GnRH son las neuronas peptidérgicas hipotalámicas del núcleo, las cuales regulan la síntesis y la liberación de la FSH y LH, que se mueven de manera sistémica en la sangre hasta que se unen a sus receptores específicos en las gónadas de la hembra Roberts (1971). En el ovario, la FSH induce la maduración folicular y la biosíntesis de E_2 y P_4 , sin embargo, la LH estimula la secreción de andrógenos y la luteinización de los folículos posovulatorios (Parrot y Skinner., 1999).

De acuerdo a su estructura, se pueden definir cinco fases del desarrollo folicular, los cuales son: folículos primordiales, primarios, secundarios, terciarios y de Graff o preovulatorios, si bien es común clasificar los folículos en preantrales (desde primordiales hasta secundarios) y antrales (desde terciarios hasta preovulatorios). Una vez que la ovulación se ha llevado a cabo, la estructura folicular evoluciona hasta la formación de un cuerpo lúteo, siendo esta considerada la fase final de maduración del folículo. Normalmente el desarrollo folicular en el ovario se mantiene detenido en la fase de folículos primordiales hasta que se inicia la pubertad. De aquí en adelante, uno o más folículos dominantes lograrán terminar su desarrollo y sus ovocitos se liberarán al término de los correspondientes ciclos estrales. Los folículos que no llegan a terminar su desarrollo degenerarán, convirtiéndose en atrésicos (Van Voorhis., 1999).

Los ovocitos son células germinales femeninas que se generan en los ovarios. Se trata de una fase del desarrollo del óvulo, cuando aún no ha madurado. El ovocito surge debido al proceso de gametogénesis que se desarrolla en las hembras de los mamíferos. El procedimiento comienza con una célula germinal primordial que se transforma en un oogonio a través de la meiosis. Este oogonio, tras la ovogénesis, se convertirá en un ovocito que finalmente derivará en un óvulo maduro (Pérez y Merino, 2013).

Al momento de la ovulación, los ovocitos quedan recogidos en el infundíbulo, y se trasladan a la ampolla tubárica donde tiene lugar la fecundación. Después, el huevo se

divide en dos blastómeros, cuya segmentación se produce en el tránsito del embrión dentro del oviducto continuando después en el útero. El paso del embrión, del oviducto al útero tiene lugar a los 4 días de la aparición del estro, encontrando la mórula joven en el estadio de 16 células (Baril *et al.*, 1995).

3.0 Mecanismos de acción de los antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) inhiben diversas reacciones, aunque para 1971, no se conocían los efectos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos, hasta que Vane y sus colaboradores y Smith y Willis pudieron comprobar que las concentraciones pequeñas de aspirina e indometacina, inhibían la producción enzimática de prostaglandinas (PG). Para esas fechas, se tenían algunas pruebas de que las PG, participaban en la patogenia de la inflamación y la fiebre, lo que reforzó la hipótesis de que la inhibición de la biosíntesis de estos fármacos podría explicar ciertas acciones de estos medicamentos (Higgs *et al.*, 1983).

El proceso inflamatorio incluye diversos fenómenos que pudieran desencadenarse por diversos estímulos, ya sean agentes infecciosos, isquemia, interacciones antígeno-anticuerpo, lesiones térmicas o físicas, etc, cada estímulo desencadena un patrón característicos de respuesta que constituye una variante menor del mismo fenómeno. La respuesta común viene acompañada de signos clínicos conocidos como: eritema, edema y dolor a la palpación y en ocasiones de manera espontanea (Gallin *et al.*, 1992; Kelley *et al.*, 1992).

Todas las actividades que realizan los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) giran alrededor de la acción que ejercen sobre la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), que se encarga de activar la síntesis de prostaglandinas, las cuales a su vez, son las encargadas de realizar diversas actividades fisiológicas (Hall *et al.*, 2001). La administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como la indometacina o el flunixin-meglumine (Ramón, 1997, Miquelajauregui, 1993, Troxel y Kesler, 1984) permiten alargar la fase lútea o simular una fase lútea normal; pero estas drogas pueden interferir con el establecimiento de la gestación, debido a que inhiben la síntesis de

prostaglandinas (Ramón, 1997), las cuales son indispensables para la implantación del embrión (Gandolfi *et al.*, 1992).

La ciclooxigenasa (COX) es una enzima necesaria para que se lleve a cabo la síntesis de prostaglandinas a través de la oxidación del ácido araquidónico. Las prostaglandinas realizan diversas funciones que están relacionadas con la homeostasis, inflamación y desarrollo de neoplasias. Los mecanismos más importantes en la acción de los medicamentos que son similares a las aspirinas y los antiinflamatorios no esteroideos, era la inhibición de síntesis de prostaglandinas, hoy en día, este tipo de medicamentos interfieren con la acción de la COX1. Según estudios, la actividad de COX puede incrementar en células activadas y esta actividad no es inhibida completamente por los corticosteroides (Masferrer *et al.*, 1996). Bajo esta evidencia, se descubrió la existencia de dos isoformas de la COX, (COX-1 y COX-2). Ambas ciclooxigenasas tienen una afinidad por el ácido araquidónico, y son homólogos en un 90%, pero estos presentan una afinidad distinta por el sustrato y se encuentran en lugares distintos de la célula (García y Gómez-Reino., 2000).

Los principales efectos terapéuticos de los AINE's, son consecuencia de su propiedad de poder inhibir la producción prostaglandínica. La primera enzima en la vía sintética de las PG, es la ciclooxigenasa de ácidos grasos, la cual transforma el ácido araquidónico en productos intermediarios que son inestables, PGG₂, PGH₂. Sabemos ahora que existen dos formas de ciclooxigenasa, llamadas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). La primera es una isoforma constitutiva que aparece en vasos sanguíneos, estómago y riñones, sin embargo la segunda se presenta en situaciones de inflamación (Goodman *et al.*, 2008). La ciclooxigenasa-1 (COX-1) se expresa en la mayoría de los tejidos, especialmente en plaquetas, células endoteliales, tracto gastrointestinal, microvasculatura renal, glomérulos y túbulos colectores (Abramson y Weissmann., 1989). La expresión de COX-1 aumenta cuando es estimulada, los glucocorticoides no la inhiben y es la responsable de la regulación del flujo sanguíneo renal, excreción de sodio y protección de la mucosa gástrica. Por su parte, la COX-2 es indetectable en la mayoría de los tejidos en situación basal. Se ha comprobado que la COX-2 no sólo participa en la mediación de la inflamación, sino que también lo hace en funciones reguladoras y otras circunstancias patológicas.

La COX-2 aumenta en presencia de citoquinas inflamatorias, factores de crecimiento o endotoxinas (Abramson y Weissmann., 1989), a nivel de células migratorias como monocitos y macrófagos, sinoviocitos, fibroblastos, células epiteliales o endoteliales y, condrocitos.

Los AINE provocan una inhibición en la producción de PG endometriales, y disminuyen el dolor en la dismenorrea primaria. La COX-2 juega un papel importante en la dismenorrea (Morrison *et al.*, 1999), aunque también se cree que tiene una actividad importante en la ovulación y en el embarazo. En este sentido la COX-2 se encuentra expresada en los ovocitos que se están en desarrollo (en la facilitación de la ruptura folicular) y en el útero (en el proceso de implantación del embrión).

El ácido araquidónico puede transformarse por medio de 12-lipooxigenasa en 12-HPETE y 12-HETE, o bien por medio de la vía de la 5-lipooxigenasa en diversos leucotrienos. En este sentido, los AINE's inhiben la enzima de la ciclooxigenasa y por ende la producción de PG, pero no suprimen las vías de la lipooxigenasa ni la formación de leucotrienos (Lecomte *et al.*, 1994; O'Neil *et al.*, 1994). La anexina I, es una proteína antiinflamatoria que interactúa e inhibe a la fosfolipasa cistolítica A2a (cPLA2a) (Solito *et al.*, 1998; Kim *et al.*, 2001).

La cPLA2a se activa por medio de estímulos inflamatorios con el movimiento de la fosfolipasa desde el citosol, hasta la membrana perinuclear, donde se hidrolizan los fosfolípidos que contengan ácido araquidónico. La anexina I es inducida por los glucocorticoides, que al inhibir cPLA2a, se bloquea la liberación de ácido araquidónico y su conversión a eicosanoides, como lo son las prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina y leucotrienos (Roviezzo *et al.*, 2002; Pitzalis *et al.*, 2002).

Se ha determinado en animales bajo experimento y mujeres que los AINE's prolongan la gestación; las PG de la serie E y F son potentes uterotrópicos, por lo tanto su biosíntesis por parte del útero aumenta de manera extraordinaria unas horas antes del parto, aunque se ha planteado la hipótesis de que posiblemente, estas intervengan en el desencadenamiento y progresión del trabajo de parto y la expulsión (Goodman y Gilman., 2008).

En un estudio realizado por Cuervo-Arango, 2011, donde se utiliza Flunixin en diferentes momentos relativos a la administración de hCG en la falla de la ovulación y la función lútea en yeguas, él reporta que la administración de flunixin en estas yeguas fue efectiva para bloquear la ovulación, siempre y cuando el tratamiento comenzara ≤ 24 hrs después de hCG y continuara de 12 hasta ≥ 36 hrs. Finalmente, las yeguas que fueron tratadas con Flunixin durante el período periovulatorio y que además ovularon, produjeron concentraciones similares de P_4 que los controles ovulatorios no tratados, por lo cual, no hubo efecto en el tratamiento.

En otro estudio realizado por Pinaffi *et al.*, 2012, en el cual ellos querían estudiar el efecto de los pulsos de $PgF2\alpha$ con los pulsos de prolactina (PRL) basados en la inhibición de la secreción de PRL o $PgF2\alpha$, en que sus resultados mostraron una disminución en las concentraciones de PRL hasta las 12 hrs, y fue restaurada a las 24 hrs, por otra parte el tratamiento con Flunixin inhibió la secreción de $PgF2\alpha$, así como lo indica la ausencia de detección pulsos de PGFM y menores concentraciones de esta misma en muestras tomadas por hora en el grupo de Flunixin que en los otros grupos.

III JUSTIFICACIÓN

3.1 Justificación

Los estados de desnutrición que pueden experimentar las cabras durante el inicio de la gestación en los sistemas de pastoreo extensivo, probablemente son causantes de elevados índices de muertes embrionarias dentro de los primeros 30 días de gestación, fenómeno que parece estar relacionado con una falla lútea temprana. La generación de estrategias que aseguren la vida del cuerpo lúteo y, por ende, niveles adecuados de progesterona circulante, podría contribuir a reducir las pérdidas embrionarias y, en consecuencia, a elevar las tasas de parición.

IV HIPÓTESIS

4.1 Hipótesis

La aplicación de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante los primeros días de gestación va a prevenir la falla lútea que se ha observado en cabras sometidas a estrés nutricional y de esta manera incrementará la tasa de gestación.

V OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Evaluar el efecto de la aplicación de un inhibidor de prostaglandinas (Flunixin), en cabras sometidas a estrés nutricional al inicio de la gestación, sobre la vida del cuerpo lúteo y el mantenimiento de la gestación, en cabras empadradas durante el periodo de transición a la estación reproductiva.

5.2 Objetivos Específicos

- Evaluar el efecto del estrés nutricional aplicado durante el periodo inicial de gestación en el mantenimiento de la gestación.

- Caracterizar la función lútea de cabras sometidas a estrés nutricional al inicio de la gestación y tratadas con un inhibidor de prostaglandinas.

Dirección General de Bibliotecas UAQ

VI MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Localización y Descripción del Área de estudio

El trabajo se realizó en las instalaciones del Centro de Selección y Reproducción Caprino “CESYRC” de Gobierno del Estado de San Luis Potosí, ubicado en el municipio de Soledad de Graciano Sánchez, S.L.P. localizado en las coordenadas 22°12'38.92" latitud norte, 100°54'03.70" latitud oeste y a una altitud de 1859 msnm con una temperatura promedio de 17.1°C y una precipitación promedio de 362 mm anuales (SEDARH, 2016).

6.2 Material genético utilizado

Se utilizaron 34 cabras hembras caprinas raza Nubia de 10 a 26 meses, que se distribuyeron por edad, peso e IMC a tres tratamientos: EN) grupo sometido a estrés nutricional durante los primeros 30 días post-servicio; EN + FLX) similar al tratamiento EN, al que además se le suministró un inhibidor de síntesis de prostaglandinas después del servicio (83 mg/45kg p.v. de FLUNIXIN, Sanfer, a los 6 y 7 días post-servicio); y TES) grupo testigo, sin estrés nutricional y sin aplicación del inhibidor de síntesis de prostaglandinas.

Se utilizaron 3 machos de 2 a 4 años de edad, estos fueron previamente evaluados tomando en cuenta: volumen (ml), motilidad progresiva (%), concentración espermática ($M = \text{células espermáticas} \times 10^7/\text{ml}$), color del semen, densidad del semen, circunferencia escrotal.

Cuadro 1. Resultados en la evaluación de los machos utilizados en este experimento.

Caract. espermáticas	Macho 1	Macho 2	Macho 3	Parámetros
Volumen (ml)	0.7	1.0	1.3	0.5 - 1.5 ml (Hafez, 1996).
Motilidad progresiva	70%	80%	85%	69.8 - 90.35% (Farshad <i>et al.</i> , 2009).
Concentración espermática (Mx10 ⁷ /ml)	264.97	352.76	552.29	200-600x10 ⁷ ml (Hafez, 1996).
Color	Blanco	Blanco	Amarillo	Blanco (Ali y Mustafa., 1986).
Densidad	Lechoso	Lechoso	Cre moso	Cre moso (Ali y Mustafa., 1986).
Circunferencia escrotal (cm)	28	33.5	33.7	20.32 – 31.07 (Torretta <i>et al.</i> , 2017).

6.3 Manejo nutricional

Se formuló una dieta integral para animales en desarrollo y crecimiento, calculada para que los animales tuvieran una ganancia diaria de peso de 80-83 gr, con los siguientes ingredientes: alfalfa henificada, maíz molido, rastrojo, soya, melaza, salvado de trigo, minerales de desarrollo para proporcionar 14% de PC y 2.6 Mcal de EM/Kg.

Una vez que las cabras se distribuyeron a sus respectivos tratamientos (testigo vs lote estrés nutricional vs lote estrés nutricional con tratamiento), se sometieron a un periodo de 15 días de adaptación a la dieta, periodo en el cual se les ofreció 1.4 kg de la dieta preparada registrando el rechazo diario. Una vez teniendo los datos del rechazo del alimento, se obtuvo un promedio de consumo voluntario. Con base en esto y de manera individualizada, se determinó la cantidad de alimento a ofrecer a los grupos restringidos (50% del consumo voluntario). Las cabras del grupo control obtuvieron la dieta a libre consumo con un rechazo aproximado del 7-10%.

6.4 Diseño experimental

Las cabras se alojaron en corrales provistos de comederos trampa (para poder proporcionar la cantidad de alimento adecuada según el tratamiento, separados por tablas) y bebederos de pileta. Los animales se pesaron y se determinó su índice de Masa Corporal (IMC, Tanaka *et al.*, 2002).

Las cabras se sometieron a un tratamiento de inducción/sincronización con la colocación de un dispositivo de liberación interna de droga controlada (CIDR, Pfizer) que contiene progesterona natural, la cual se retiró 10 días después. Al momento del retiro del dispositivo, se les inyectaron 250 UI de eCG (FULLIGON, MSD Salud Animal) y 1.5 mg de PGF₂ α (LUTALYSE, Pfizer). A las 48 horas del retiro del CIDR se detectaron celos y las hembras fueron servidas con uno de 3 machos de entre dos a cuatro años de edad, previamente evaluados, a los cuales se les determinó: volumen (ml), motilidad progresiva, concentración espermática (M/ml), color, densidad y circunferencia escrotal, de los cuales, los valores obtenidos comparándolos con los valores reportados por otros autores, nos mostraron que fueron machos aptos para la reproducción; se dio un segundo servicio a las 6-8 hrs aproximadamente. Se asignó aleatoriamente al macho para cubrir a 3 hembras de cada tratamiento. Para evitar el sobre trabajo de los machos, se formaron 4 subgrupos de hembras y se escalonaron sus servicios en intervalos de cuatro días.

A las cabras del grupo estrés nutricional con tratamiento se les suministró a cada animal 83mg/45 kg p.v. de Flunixin meglumine (Flunixin, SANFER) al sexto y séptimo día después del servicio, con el fin de comprobar algún efecto en la reducción de fases lúteas cortas, estando restringidas nutricionalmente.

Se tomaron muestras sanguíneas por venopunción yugular con tubos vacutainer con EDTA, cada tercer día durante 30 días después del servicio, teniendo un total de 11 muestras sanguíneas por cabra. Se utilizó una máquina centrífuga (Thermo IEC Centra C12) para obtener el suero sanguíneo a 3000 rpm por 15 minutos y posteriormente se les hizo prueba por Radio-Inmuno Análisis (RIA) para determinar concentraciones plasmáticas de progesterona utilizando kits (PROG-RIA-CT, KIP1458). A los 45 días después de la monta se diagnosticó gestación por medio de ultrasonografía transrectal (5.0 Mhz, EDAN).

6.5 Variables de respuesta

- Peso vivo e IMC inicial, final y la diferencia entre estos.
- Tasa de gestación a 45 días post-servicio.

- Concentración promedio de progesterona (P₄Med): Valor medio de progesterona en ng/mL durante la fase lútea o en animales gestantes durante el periodo de muestreo.
- Concentración máxima de progesterona (P₄Max): Valor máximo de progesterona en ng/mL durante la fase lútea o en animales gestantes durante el periodo de muestreo.
- Concentración mínima de progesterona (P₄Min): Valor mínimo de progesterona en ng/mL durante la fase lútea o en animales gestantes durante el periodo de muestreo.
- Tiempo para inicio de la fase lútea (IFL): Días entre el día del estro/servicio y el inicio de la fase lútea (valores ≥ 0.5 ng/ml de progesterona plasmática en al menos 2 muestras consecutivas).
- Incidencia de fases lúteas cortas (FLC): Número de animales que presentaron una fase lútea con duración < 8 días, del total de animales no gestantes.

6.6 Análisis estadístico

Para peso vivo, IMC y sus diferencias el análisis estadístico se realizó mediante análisis de varianza (ANDEVA) para un diseño completamente al azar considerando como factor al grupo de tratamiento (GPO). Para las concentraciones plasmáticas de progesterona además del efecto de GPO se incluyó el de estado gestacional (DXG) y la interacción de estos factores. La tasa de gestación fue evaluada mediante regresión logística considerando solamente el factor de GPO.

VII RESULTADOS

7.1 Diferencias de peso vivo e IMC

En el Cuadro 2 se muestran los cambios de peso e IMC durante el periodo de estrés nutricional, las cabras comenzaron el experimento con un buen peso (37 kg) y un buen IMC (8.1 puntos); los animales de los grupos EN + FLX y EN tuvieron una pérdida similar de peso e IMC ($P > 0.05$) mientras que los del grupo TES tuvieron un incremento a, b $P < 0.001$, TES vs EN + FLX y EN.

Cuadro 2. Peso Vivo (PV, kg) e Índice de Masa Corporal (IMC, puntos) inicial y final y sus diferencias (D-PV) y (D-IMC) en cabras control (TES) y sometidas a estrés nutricional post-servicio con (EN + FLX) y sin inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (EN).

Grupo experimental	Peso inicial	Peso final	D-PV	IMC inicial	IMC final	D-IMC
TES	36.9 ± 2.1	37.5 ± 1.9	0.6 ± 0.4 b	7.97 ± 0.32	8.13 ± 0.31	0.14 ± 0.09 b
EN	37.08 ± 2.0	34.6 ± 1.8	-2.4 ± 0.4 a	7.92 ± 0.30	7.42 ± 0.29	-0.5 ± 0.08 a
EN + FLX	37.5 ± 2.1	35.6 ± 1.9	-1.8 ± 0.4 a	8.47 ± 0.32	8.05 ± 0.31	-0.39 ± 0.09 a

a, b. Literales distintas en la misma columna indican diferencia significativa ($P \leq 0.05$).

7.2 Gestación

En el Cuadro 3 se muestran los resultados en el diagnóstico de gestación por ultrasonografía. No se encontraron diferencias significativas ($P > 0.05$) entre tratamientos. En el grupo TES el 81.8% de las cabras fueron diagnosticadas gestantes. En el grupo EN el 66.7% de las cabras fueron diagnosticadas gestantes. En el grupo EN+FLX el 72.7% fueron diagnosticadas.

Cuadro 3. Porcentaje de gestación por medio de ultrasonografía a los 45 días post-servicio.

Diagnóstico de gestación por ultrasonografía	
Tratamientos	% Gestación
TES	81.8
EN	66.7
EN + FLX	72.7

7.3 Niveles de progesterona

En el cuadro 4 se muestran los promedios de las concentraciones media, mínima y máxima de progesterona (P_4) plasmática en las cabras de los grupos TES, EN y EN + FLX, durante la fase lútea de las cabras no gestantes o de las gestantes durante todo el periodo de muestreo donde no se observó diferencia significativa ($P > 0.05$) Con base en las concentraciones de P_4 , se determinó que el 97% de las cabras presentaron ovulación después del protocolo de inducción/sincronización, mostrando evidencia de actividad lútea.

Cuadro 4. Concentraciones plasmáticas de progesterona (P_4) a los 30 días post-servicio entre los tres grupos experimentales.

Grupos experimentales	P_4 media	P_4 min	P_4 max
TES	2.1±0.3 ng/ml	1.1± ng/ml	3.5±0.4 ng/ml
EN	1.9± ng/ml	0.9±0.2 ng/ml	2.8±0.3 ng/ml
EN + FLX	1.6±0.3 ng/ml	0.9±0.2 ng/ml	2.5±0.4 ng/ml

7.4 Caracterización de la fase lútea

El inicio de la fase lútea fue influido por los efectos de grupo de tratamiento (GPO, $P \leq 0.05$), estado gestacional (DGX) y la interacción GPO por DGX ($P \leq 0.01$, Cuadro 5).

Cuadro 5. Efecto de la interacción grupo de tratamiento (GPO) por estado gestacional (DGX) sobre el inicio de la fase lútea (días) en cabras control (TES) y sometidas a estrés nutricional post-servicio con (EN + FLX) y sin inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (EN).

	Gestante	No Gestante
TES	5.0±0.7 a	3.0±1.4 a
EN+FLX	3.9±0.7 a	10.5±1.4 b
EN	3.2±0.7 a	8.0±1.0 b

a, b indican diferencia estadística ($P \leq 0.05$)

A diferencia del grupo de control en el cual los días a inicio de la fase lútea fueron similares en las cabras gestantes y no gestantes, en los grupos EN y EN+FLX se observó un marcado retraso en el inicio de la fase lútea de los animales no gestantes respecto a los gestantes.

En el cuadro 6, se observa el porcentaje de fases lúteas cortas en cabras no gestantes observadas en los tres tratamientos, no hubo diferencia significativa ($P > 0.05$) entre tratamientos,

Cuadro 6. Porcentaje de fases lúteas cortas en animales de los tres tratamientos.

Grupos experimentales	% Fases lúteas cortas
TES	0% (0/2)
EN	24% (1/4)
EN + FLX	33% (1/3)

VIII DISCUSIÓN

En base a los resultados obtenidos en el presente experimento, observamos que el inhibidor de síntesis de prostaglandinas no tuvo efecto sobre la tasa de gestación en los grupos experimentales, pudiendo atribuirse a diversos factores, tales como día del ciclo para iniciar el tratamiento y su duración, insuficiente grado de estrés nutricional, y/o buen IMC en que se encontraban los animales antes del experimento.

Aké-López *et al.* (2005) realizaron un trabajo en México donde utilizaron ovejas pelibuey, donde utilizaron Flunixin meglumine, con el fin de determinar el efecto de este fármaco en la duración del ciclo estral y fase lútea, con la finalidad de aumentar la tasa de partos y la prolificidad. El uso de Flunixin Meglumine aparentemente tuvo un efecto menor, ya que aumentó la duración del ciclo estral y la fase lútea, pero el tratamiento con flunixin se suministró al inicio de la disminución de la concentración de P₄ en sangre. Lo que significa que el proceso luteolítico ya había comenzado y por lo tanto la aplicación de flunixin solo retrasaba un poco la lisis del CL, lo que explicó la ligera prolongación de la fase lútea y el ciclo estral, además de que no se registró una mejor tasa de partos en las hembras tratadas con flunixin. En nuestro trabajo, el grupo tratado con flunixin (EN+FLX) tuvo numéricamente una mejor tasa de concepción con respecto al grupo que solo estuvo bajo estrés nutricional (EN), sin embargo esta diferencia no fue estadística, pudiendo deberse esta aparente falta de efecto a distintas posibilidades.

Cetin *et al.* (2014), realizaron un estudio en Turquía, en el cual utilizaron 163 hembras caprinas raza Saanen, donde el objetivo de su estudio consistía en comprobar el efecto del flunixin y la PGE₂ sobre la fertilidad 15 días después del servicio, y encontraron que la administración de flunixin durante una fase luteal tardía es perjudicial para la gestación temprana en cabras. En contraste, la administración intravaginal de PGE₂ puede usarse para aumentar la fecundidad de las cabras. Nuestros resultados indican, también numéricamente, un mayor porcentaje de fases lúteas cortas en los animales bajo estrés nutricional no gestantes, lo cuál sin embargo no pudo ser prevenido por la aplicación del inhibidor de la síntesis de prostaglandina; una posibilidad es que se requiera aplicar el inhibidor por mayor tiempo para lograr el efecto deseado.

Se pudo generar una condición de estrés nutricional en los grupos EN + FLX y EN, sin embargo, en un nivel menor al generado por Herrero *et al.*, (2011; -1.4 puntos de IMC), en una condición similar de estrés nutricional.

Por su parte, Agredo *et al.* (2017) en un estudio similar, observaron que el IMC en las cabras aumentó en el grupo TES mientras que en el grupo EN este se redujo, en cuanto al peso vivo de los animales, este aumentó en el grupo TES mientras que en el grupo EN el peso se mantuvo. Se encontró una fase lútea corta en uno de los 9 animales que no quedaron gestantes, teniendo una respuesta no significativa representando el 11.1%.

La nutrición es un factor importante que afecta la función reproductiva en los rumiantes domésticos (Tchamitchian *et al.*, 1973; Restall y Starr, 1977) y cabras (Walkden-Brown *et al.*, 1994), y el desempeño reproductivo que está correlacionado directamente con los cambios de peso vivo (Zarazaga *et al.*, 2005).

Se ha especulado sobre el efecto del estrés nutricional sobre la actividad del cuerpo lúteo en la etapa inmediata a la ovulación. De tal manera que se esperaría que las cabras sujetas a estrés nutricional mostraran retraso en el inicio de la fase lútea y/o fases lúteas cortas. Ambas situaciones eventualmente ocasionarían pérdidas embrionarias, lo que se reflejaría en bajas tasas de gestación (Smith, 1978). Cabe resaltar que en el presente estudio, en los grupos EN y EN+FLX se observó un marcado retraso en el inicio de la fase lútea de los animales no gestantes respecto a los gestantes fenómeno que no ocurrió en el grupo control. El balance energético positivo conduce a un aumento en las concentraciones de leptina e insulina en sangre y una mayor captación de glucosa; pudiendo afectar directamente al ovario, favoreciendo el desarrollo folicular y la tasa de ovulación en ovejas (Scaramuzzi *et al.*, 2006). A su vez, el balance energético positivo también está asociado con alteraciones en el metabolismo hepático (Parr *et al.*, 1987; Parr *et al.*, 1993) donde estos en ocasiones pueden provocar alteraciones en la retroalimentación negativa entre el ovario y el eje hipotálamo-hipofisario disminuyéndola y posiblemente, un efecto positivo sobre el desarrollo folicular. Aunque no existe mucha evidencia que sugiera que el balance energético positivo actúe como estimulador específico en el eje hipotálamo-hipofisario (Wade *et al.*, 2005). Cuando el balance energético positivo persiste, el animal inevitablemente aumentará el peso corporal, sin embargo, el efecto estimulante de la nutrición en el desarrollo foliular

puede ocurrir incluso antes de que haya un aumento detectable en el peso corporal. Se ha propuesto un análisis descriptivo de los efectos de la nutrición en el peso corporal, lo que ha llevado a una clasificación de los efectos nutricionales en cuanto a la tasa de ovulación, estos son:

- Efecto "agudo". Este se observa en ausencia de un cambio detectable en el peso corporal.
- Efecto "dinámico". Se asocia con el aumento del peso corporal.
- Efecto "estático". Está asociado con el peso corporal elevado *per se*.

Rivera *et al.* (2011) reportan que la duración de las fases lúteas es de aproximadamente 14 días en cabras que cubrían sus requerimientos nutricionales mientras que en cabras subnutridas, la duración de la fase lútea disminuye de tres a cuatro días. Chemineau *et al.*, (1982) por su parte, reporta que la duración media de las fases lúteas inducidas y naturales no difirieron (16 frente a 15 días); el nivel medio de P₄ durante la fase lútea inducida fue superior al de la fase lútea natural (7,5 ng / ml frente a 4,5 ng / ml), lo cual concuerda con lo observado en el presente estudio, en el que la mayor parte de los animales presentaron una duración de aproximadamente de 16-18 días con niveles entre 0.5 y 7.0 ng/ml.

El tiempo de inicio de la fase lútea, se pudo ver afectado debido al balance energético negativo que probablemente experimentaban los animales en los grupos de EN después de la monta, lo cual puede ser indicativo de que el estrés nutricional en los primeros días, así como lo reportan Ramirez *et al.* (2013) y Pérez *et al.* (2013), donde en cabras con bajas reservas corporales de energía retardan su actividad ovulatoria en época de anestro profundo y en etapa de transición hacia la estación reproductiva.

En el presente estudio, la restricción nutricional no se reflejó en un incremento en la presentación de fases lúteas cortas, lo cual contrasta con lo observado por Herrero *et al.* (2011), quienes reportan en su estudio, en el que compararon cabras con bajas y altas reservas corporales de energía, encontrando que estas últimas comenzaban su actividad lútea en menor tiempo, lo que refuerza la idea de que el peso vivo y el IMC afecta directamente la actividad lútea, tanto en el inicio de ésta como en el periodo activo. Se esperaba que en los grupos restringidos se vieran mayor número de fases lúteas cortas o un incremento en el porcentaje de muertes embrionarias y que el Flunixin corregiría

estas fallas lúteas, sin embargo, esto no ocurrió. Esta falta de efecto pudiera estar asociada a la necesidad de iniciar el tratamiento en un día diferente del ciclo y/o en la duración del mismo aspecto que sería de interés probar en futuros experimentos. Asimismo es posible que en el presente estudio, no se haya reflejado el estrés nutricional en las cabras, debido a que al inicio del experimento estas se encontraban en buena condición corporal, además que para generar un estrés nutricional similar al que se encuentran las cabras en los agostaderos, se requerirían animales que padezcan de estrés nutricional crónico o haber sometido a los animales al estrés nutricional meses antes del experimento.

Según los resultados obtenidos por medio del RIA, pudimos observar que la concentración de P₄ presentó una elevación sugerente de actividad lútea entre los días 3 a 5 después del estro en las cabras que quedaron gestantes y en las control que no quedaron. Las concentraciones máximas de P₄ se observaron hacia el duodécimo día. La mayoría de las hembras presentaron una concentración de P₄ no mayor de 5 ng/ml, a excepción de un animal, cuyos niveles de P₄ llegaron casi a los 7 ng/ml. En contraste, una cabra tuvo niveles inferiores a 0.5 ng/ml a lo largo de todo el periodo de observación, por lo que se consideró que no ovuló y se eliminó de los análisis posteriores. La única diferencia observada en cuanto a función lútea fue el retraso en el inicio de esta actividad observado en los animales sometidos a EN que no quedaron gestantes.

A diferencia de lo observado por Herrero *et al.*, (2011) y Agredo *et al.*, (2017), en el presente trabajo no se encontró estadísticamente un efecto negativo del estrés nutricional sobre los porcentajes de gestación. Sin embargo, numéricamente si se observa que el grupo control presentó el mayor porcentaje (81.8 %), seguido del grupo EN+FXN (72.7 %) y por último el grupo EN (66.7 %). Lo anterior podría sugerir que si hubo un efecto negativo del EN sobre esta variable, aunque no tan manifiesto debido al buen IMC que presentaban todos los animales al inicio de la restricción nutricional. Asimismo, que la aplicación del inhibidor de síntesis de prostaglandinas aparentemente tuvo un efecto protector marginal.

Uno de los problemas que se tienen con las muertes embrionarias muy tempranas es que no se pueden detectar debido a que el embrión se reabsorbe y la hembra repite esto en un tiempo considerado normal. Con las muertes embrionarias un poco más tardías la evidencia indirecta es por un alargamiento anormal en el intervalo entre estros. Los embriones que mueren hasta el día 12 no causan disturbios en el ciclo, pero los que han sobrevivido mas allá de ese tiempo previenen la regresión del cuerpo lúteo. Esto se explica debido a la rápida elongación de las membranas que comienzan en el día 12. Por lo cual las muertes embrionarias resultan en el retraso del estro debido a que la secreción del cuerpo lúteo es mantenida hasta que se reabsorben las membranas. En este calor, la fertilidad es menor, asociada al deterioro en el transporte espermático (Fernández-Abella, 1993).

Existe evidencia sobre una menor supervivencia de los embriones en animales con bajo peso (Guerra *et al.*, 1971; Edey, 1976). Este es atribuido a un desequilibrio o una deficiencia hormonal y a la tasa ovulatoria.

IX CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio indican que el estrés nutricional provocó un retraso en el inicio de la fase lútea y sugieren que esta condición de falla lútea estaría asociada a pérdidas embrionarias tempranas y efecto negativo sobre la tasa de gestación. La aplicación de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al día 6 y 7 después del estro/servicio no fue capaz de contrarrestar esa falla lútea y mejorar la tasa de gestación.

Dirección General de Bibliotecas UAO

X LITERATURA CITADA

- Abramson, S.B., Weissmann, G. 1989. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 32:1-9.
- Agredo, P.J.A., Vera, A.H.R., Andrade, M.H.M., Silva, J.J.C., Jiménez-Severiano, H., Urrutia, M.J. 2017. Efecto del estrés nutricional sobre la función lútea post-servicio en cabras inducidas a ovular durante el anestro estacional. Universidad Autónoma de Querétaro. Facultad de Ciencias Naturales. Tesis de maestría. Santiago de Querétaro, Qro.
- Ake-Lopez, R., Segura-Correa, J.C., Quintal-Franco, J. 2005. Effect of flunixin meglumine on the corpus luteum and posible prevention of embryonic loss in Pelibuey ewes. *Small Rumin Res.* 59:83-7.
- Ali, B.H., Mustafa, A.I. 1986. Semen characteristics of Nubian goats in the Sudan. *Animal Reproduction Science.* 12(1): 63-68.
- Allen, W.M., Wintersteiner, O. 1934. Crystalline progesterin. *Science* 80: 190–191.
- Álvarez, J. 2013. Periodo de monta y ciclo estral de la cabra. Disponible en: <http://www.fundesyram.info/biblioteca.php?id=2583> [Consultado el 24 de Junio del 2015].
- Arteaga, C.J.D. 2006. Situación de la ovinocultura y sus perspectivas. Memorias Primera semana nacional de ovinocultura. Hidalgo, México. Pp 610-623.
- Ashworth, C.J., Toma, M.L., Hunter, G.M. 2009. Nutritional effects on oocyte and embryo development in mammals: implications for reproductive efficiency and environmental sustainability. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 364: 3351-3361.
- Ashworth, J.C. 1995. Maternal and conceptus factors affecting histotrophic nutrition and survival of embryos. *Livest Prod Sci.* 44: 99-105.

Asociación Cubana de Producción Animal (ACPA). 2006. Manual del caprinocultor. IV Edición. Pp. 52. Disponible en: <http://biblioteca.ihatuey.cu/link/libros/veterinaria/mc.pdf> [Consultado el 4 de septiembre de 2016].

Attardi, B., Happe, H.K. 1986. Modulation of the estradiol-induced luteinizing hormone surge by progesterone or antiestrogens: effects on pituitary gonadotropin-releasing hormone receptors. *Endocrinology* 119: 274–283.

Auletta, F.J., Flint, A.P.F. 1988. Mechanisms controlling corpus luteum function in sheep, cows, non-human primates, and women, especially in relation to the time of luteolysis. *Endocr. Rev.* 9: 88–105.

Bao, B., Garverick, H.A. 1998. Expression of steroidogenic enzyme and gonadotropin receptor genes in bovine follicles during ovarian follicular waves: a review. *J. Anim. Sci.* 76: 1903–1921.

Baril, G., Brebion, P., Chesné, P. 1995. Manual de formación práctica para el trasplante de embriones en ovejas y cabras. *FAO.* 115: 8-10.

Baril, G., Brebion, P., Chesne, P., 1993. Manuel de formation pratique pour la transplantation embryonnaire chez la brebis et la chèvre. Étude FAO: Production et santé animales. *FAO Ed., No.* 115.

Bauer-Dantoin, A.C., Weiss, J., Jameson, J.L. 1995. Roles of estrogen, progesterone, and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in the control of pituitary GnRH receptor gene expression at the time of the preovulatory gonadotropin surges. *Endocrinology.* 136: 1014–1019.

Betancourt, A.M.A., Flores, P.F.I., Velasco, R.C., Pérez, M.M. 2006. Role of cytokines in embryo implantation in domestic mammals. *Vet Méx.* 37: 335-350.

- Bilby, T.R., Guzeloglu, A., MacLaren, L.A., Staples, C.R., Thatcher, W.W. 2006. Pregnancy, bovine somatotropin, and dietary n-3 fatty acids in lactating dairy cows: II. Endometrial gene expression related to maintenance of pregnancy. *J Dairy Sci.* 89:3375-85.
- Boland, M.P., Lonergan, P., Callaghan, D. 2000. Effect of nutrition on endocrine parameters, ovarian physiology, and oocyte and embryo development. *Theriogenology.* 55: 1323-1340.
- Borque, C., Pintado, B., Pérez, B., Gutierrez, A., Muñoz, I. Mateos, E. 1993. Progesterone levels in superovulated Murciana goats with or without successful embryo collection. *Theriogenology.* 39: 192 (Abstract).
- Bottari, S.P., Vokaer, A., Kaivez, E., Lescrainer, J.P., Vauquelin, G.P. 1983. Differential regulation of alpha-adrenergic receptor subclasses by gonadal steroids in human myometrium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57: 937–941.
- Braden, T.D., Gamboni, F., Niswender, G.D. 1988. Effects of prostaglandin F2a-induced luteolysis on the populations of cells in the ovine corpus luteum. *Biol. Reprod.* 39: 245–253.
- Brann, D.W., Mahesh, V.B. 1991. Detailed examination of the mechanism and site of action of progesterone and corticosteroids in the regulation of gonadotropin secretion: hypothalamic gonadotropin releasing hormone and catecholamine involvement. *Biol. Reprod.* 44: 1005–1015.
- Brann, D.W., McDonald, J.K., Putman, C.D., Mahesh, V.B. 1991. Regulation of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone and neuropeptide Y concentrations by progesterone and corticosteroids in immature rats: correlation with luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release. *Neuroendocrinology* 54: 425–432.

- Brann, D.W., O'Conner, J.L., Wade, M.F., Zamorano, P.L., Mahesh, V.B. 1993. Regulation of anterior pituitary gonadotropin subunit mRNA levels during the preovulatory gonadotropin surge: a physiological role of progesterone in regulating LH-beta and FSH-beta mRNA levels. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 46: 427-437.
- Camp, J.C., Wildt, D.E., Howard, P.K., Stuart, L.D., Chakraborty, P.K. 1983. Ovarian activity during normal and abnormal length estrous cycles in the goat. *Biol. Reprod.* 28: 673-681.
- Castilla, S.L., Cravioto, J. 1991. Estadística simplificada para la investigación en ciencias de la salud. Ed. Trillas. México. pp. 437.
- Castro, R.A. 2002. Ganadería de Leche, Enfoque Empresarial. Producción bovina. Tomo I. Editorial EUNED. San José, Costa Rica. Pp. 162-163.
- Cetin, Y., Kocamuftuoglu, M., Ozyurtlu, N., Kucukaslan, I., Sendag, S., Wehrend, A. 2014. Effect of flunixin meglumine or prostaglandin E2 treatment 15 days after breeding on fertility in Saanen does. *Theriogenology.* 81: 424-427.
- Chemineau, P. 1983. Effect on oestrus and ovulation of exposing Creole goats to the male at three times of the year. *J. Reprod. Fert.* 67: 65-72.
- Chemineau, P. 1987. Possibilities for using bucks to stimulate ovarian and oestrus cycles in anovulatory goats- review. *Livest. Prod. Sci.* 17: 135-147.
- Chemineau, P., Daveau, A., Cognié, Y., Aumont, G., Chesneau, D. 2004. Seasonal ovulatory activity exists in tropical Creole female goats and Black Belly ewes subjected to a temperate photoperiod. *BMC Physiology.* 4: 12-23.
- Chemineau, P., Gauthier, D., Poirer, J.C., Saumande, J. 1982. Plasma levels of LH, FSH, Prolactin, Oestradiol-17 β and progesterone during natural and induced oestrus in dairy goat. *Theriogenology.* 17 (3): 313-323.

- Chemineau, P., Poulin, N., Cognie, Y. 1984. Secretion de progesterone au cours du cycle induit par l' introduction du male chez la chevre Creole en anoestrus: efect de la saison. Repr. Nut. Dev. 24: 557-561. Citado por: Cueto, M.I., Gibbons, A.E., Abad, M. 2000. Reproduccion en caprinos. INTA. P.4-5.
- Chemineau, P., Poulin, N., Cognié, Y. 1984. Sécrétion de progestérone au cours du cycle induit par l'introduction du mâle chez la chèvre Créole en anoestrus: effets de la saison. Repr Nutr Dév. 24(5A): 557-651.
- Córdova-Izquierdo, A., Córdova-Jiménez, M.S., Córdova-Jiménez, C.A., Guerra-Liera, J.E. 2008. Procedimientos para aumentar el potencial reproductivo en ovejas y cabras. Rev Vet. 19: 1,67-79.
- Cuervo-Arango, J. 2011. The effect of treatment with flunixin meglumine at different times relative to hCG administration on ovulation failure and luteal function in mares. Anim. Reprod. Sci. 127: 84-90.
- Cueto, M.I., Gibbons, A.E., Abad, M. 2000. Reproduccion en caprinos. Aspectos reproductivos de la hembra caprina. INTA. P. 4-5.
- Cummins, A.M., Yochim, J.M. 1984. Differentiation of the uterus in preparation for gestation: a model for the action of progesterone. J. Theor. Biol. 106: 353-374.
- De Lucas, T.J., Arbiza, A.S. 2006. Situación y perspectivas, la producción de carne ovina en México. Bayvet. 21: 22-28.
- Delgadillo, J.A., Carrillo, E., Morán, J., Duarte, G., Chemineau, P., Malpoux, B. 2001. Induction of sexual activity of male creole goats in subtropical northern México using long days and melatonin. J Anim Sci. 79: 2245-2252.
- Delpino, A., González-Stagnaro, C. 1993. Evaluación del comportamiento reproductivo en pequeños rumiantes tropicales utilizando los perfiles de progesterona. Rev. Científ. FCV-LUZ. III(1): 241-247.

- Denamur, R. 1966. Secretion of progesterone by sheep corpora lutea following hypophysectomy, pituitary stalk section and hysterectomy. *Acta Endocrinol.* 52: 72–90.
- Denamur, R., Martinet, J., Short, R.V. 1973. Pituitary control of the ovine corpus luteum. *J. Reprod. Fertil.* 32: 207–220.
- Dewitt, D., Smith, W.L. 1995. Yes, but they still get headaches? *Cell* 83: 345–348.
- Digregorio, G.B., Nett, T.M. 1995. Estradiol and progesterone influence the synthesis of gonadotropins in the absence of gonadotropin releasing hormone in the ewe. *Biol. Reprod.* 53: 166–172.
- Echavarría, F., Gutiérrez, R., Ledesma, R., Banuelos, R., Aguilera, J., Serna, P. 2006. Influence of small ruminant grazing systems in a semiarid range in the State of Zacatecas Mexico: I Native vegetation. *Técnica Pecuaria en México* 44: 203-217.
- Edey, T.N. 1976. Embryo mortality in sheep breeding. In *Sheep Breeding. Proc. Inter. Congress Muresk*, pp. 400.
- Estrada, C.E., Vera, A.H.R., Urrutia, M.J., Villagomez-Amezcuca, M.E., Jiménez, S.H., Mejía, G.C.A., Rivera, L.M.T., Gámez, V.H.G. 2009. Nutritional status influences reproductive seasonality in Creole goats: 1. Ovarian activity during seasonal reproductive transitions. *Anim Reprod Sci.* 116(3): 282-290.
- Evans, A.C.O., 2003. Characteristics of ovarian follicle development in domestic animals. *Reproduction of Domestic Animals* 38, 240–246.
- Evans, N.P., Dahl, G.E., Mauger, D., Krasch, F.J. 1995. Estradiol induces both qualitative and quantitative changes in the pattern of gonadotropin releasing hormone secretion during the presurge period in the ewe. *Endocrinology.* 136: 1603-1609.
- Evans, N.P., Dahl, G.E., Padmanabhan, V., Thruns, L.A., Karsch, F.J. 1997. Estradiol requirements for induction and maintenance of the gonadotropin-releasing

hormone surge: implications for neuroendocrine processing of the estradiol signal. *Endocrinology*. 138: 5408-5414.

Farshad, A., Khalili, B., Fazeli, P. 2009. The effect of different concentrations of glicerol and domosoon viability of Markhoz goats spermatozoa during different freezing temperatures steps. *Pakistan J. Biol. Sci.* 12(3): 239-245.

Fatet, A., Pellicer, R.M.T., Leboeuf, B. 2011. Reproductive cycle of goats. *Anim Reprod Sci.* 124: 211-219.

Fernández-Abella, D. 1993. Principios de la fisiología reproductiva ovina. Montevideo. Hemisferio sur. 247 p.

Fernández-Abella, D., Formoso, D. 2007. Estudio de la mortalidad embrionaria y fetal en ovinos. II. Efecto de la condición corporal y de la dotación sobre las pérdidas embrionarias y fetales. *Producción Ovina* 19: 5-13.

Fortune, J.E., Quirk, S.M. 1988. Regulation of steroidogenesis in bovine preovulatory follicles. *J. Anim. Sci.* 66, Suppl. 2: 1-8.

Gallin, J.I., Goldstein, I.M., Snyderman, R. 1992. *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 2nd ed. Raven Press. New York.

Gandolfi, F., Brevini, T.A.L., Modina, S., Passoni, L. 1992. Early embryonic signals: embryo-maternal interactions before implantation. *Anim. Reprod. Sci.* 28: 269-276.

García, M.J.A., Gómez-Reino, C.J.J. 2000. Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2. *Rev Esp Reumatol.* 27; 33-5.

Garrido, C., Simon, S., Gospodarowicz, D. 1993. Transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor gene expression in ovarian granulosa cells. *Growth Factors* 8: 109-117.

Ginther, O.J. 1974. Internal regulation of physiological processes through venoarterial pathways: a review. *J. Anim. Sci.* 39: 550-564.

- Gioffredo, J.J., Petryna, A. 2010. Caprinos: Generalidades, Nutricion, Reproduccion e Instalaciones. Universidad Nacional de Río Cuarto. Facultad de Agronomía y Veterinaria. Departamento de Producción Animal. Cátedra de Producción Ovina y Caprina. Río Cuarto – Argentina. Pp 4-8.
- Goff, A.K., Pontbriand, D., Sirois, J. 1987. Oxytocin stimulation of plasma 15-keto-13,14-dihydroprostaglandin F2a during the oestrous cycle and pregnancy in the mare. *J. Reprod. Fertil.* 35, Suppl.: 253–260.
- Gómez, G.A., Pinos, R.J.M., Aguirre, R.J.R. 2009. Manual de Producción Caprina. Edit. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Nutrientes requeridos. Pp 75-76.
- Gómez, G.A., Pinos, R.J.M., Aguirre, R.J.R. 2009. Manual de Producción Caprina. Edit. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. El queso y la quesería. Pp 167-177.
- Gómez-Ruiz, W.J. 2007. La caprinocultura como elemento articulador del desarrollo rural en el altiplano potosino. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Pp. 18-21.
- González-Stagnaro, C. 1993. Comportamiento reproductivo de ovejas y cabras tropicales. *Rev. Cient. FCV-LUZ.* III(3): 173-196.
- Goodman-Gilman, A., Limbird, L.E., Hardman, J. 2008. Analgesicos,-antipireticos y antiinflamatorios y farmacos antigotosos. Ed. McGrawHill. 661-665.
- Goodman, R.L. 1994. Neuroendocrine control of the ovine estrous cycle. In: E. Knobil; J. D. and Neil (eds.) *The Physiology of Reproduction*. Second edition. Raven Press, New York, N.Y. pp. 659-709.
- Gordon, D., Niswender, G.D., Juengel, J.L., Silva, P.J., Keith, R.M., McIntush, E.W. 2000. Mechanisms Controlling the Function and Life Span of the Corpus Luteum. *Animal Reproduction and Biotechnology Laboratory, Colorado State University, Fort Collins, Colorado. Phys. REv.* Vol. 80:1.

- Greenwald, G.S., Roy, S.K. 1994. Follicular development and its control. In: Knobil E, Neill JD, editors. *The Physiology of Reproduction*. New York: Raven Press. 629-724.
- Greyling, J.P.C., Van Niekerk, C.H. 1986. Synchronization of oestrus in the Boer goat doe: Dose effect of prostaglandin in the double injection regime. *S. Afr. J Anim. Sci.* 16 (3): 146-150.
- Guerra, J.C., Thwaites, C.J., Edey, T.N. 1971. The effects of live weight on the ovarian response to pregnant mare serum gonadotrophin and on embryo mortality in the ewe. *J. Agric. Sci., Camb.* 76: 177-178.
- Guthrie, H.D., Rexroad, C.E., Jr., Bolt, D.J. 1978. In vitro synthesis of progesterone and prostaglandin F by luteal tissue and prostaglandin F by endometrial tissue from the pig. *Prostaglandins.* 16: 433-440.
- Guy, M.K., Juengel, J.L., Tandeski, T.R., Niswender, G.D. 1995. Steady-state concentrations of mRNA encoding the receptor for luteinizing hormone during the estrous cycle and following prostaglandin F_{2a} treatment of ewes. *Endocrine* 3: 585-589.
- Hafez, E.S.E. 1996. *Reproducción e inseminación artificial en animales*. 6^a ed. Editorial Interamericana, McGraw Hill. México, D.F. 542 p.
- Hall, R.V., Murillo, P.N., Rocha, P.M., Rodríguez, V.E. 2001. *Antiinflamatorios no esteroideos (AINE's)*. Farmaceuticas CIMED. Centro Nacional de Informacion de Medicamentos. Instituto de Investigaciones Farmaceuticas. Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica.
- Hansel, W., Concannon, P.W., Lukaszewska, J.H. 1973. Corpora lutea of the large domestic ruminants. *Biol. Reprod.* 8: 222-245.
- Haresign, W. 1992. Manipulation of reproduction in sheep. Review. *J. Repr. Fert.* 45: 127-139.

- Haworth, J.D. 1997. Roles of the Pituitary Gland and Immune System in Maintenance and Regression of the Ovine Corpus Luteum (PhD thesis). Fort Collins: Colorado State University.
- Heap, R.B., Flint, A.P.F. 1984. Pregnancy. In: Austin, C.R.; Short, R.V., editors. Hormonal Control of Reproduction. Cambridge: Cambridge University Press. 153-194.
- Hernández, C.J., Zarco, Q.L.A. 1998. Función del Cuerpo Lúteo y Muerte Embrionaria en Rumiantes. *Ciencia Veterinaria*. 8: 1-28.
- Herrero, S.I.M., Vera, A.H.R., Jiménez, S.H., Castañeda, R.V., Montiel, O.L.J., Huerta, L.C., Villagomez-Amezcu, M.E., López, D.E.P., Espinosa, M.M.A., Montoya, F.M.D., Villa, G.A. 2011. Efecto de la condición nutricional pre- y post- servicio sobre la gestación temprana en caprinos. XXVI Reunión Nacional sobre Caprinocultura. Querétaro, Qro., México.
- Higgs, G.A., Moncada, S., Salmon, J.A., Seager, K. 1983. The source of thromboxane and prostaglandins in experimental inflammation. *B. J. Pharmac.* 79: 863-868.
- Honhold, N., Petit, H., Halliwell, R.W. 1991. A condition score scheme for the Small East African goats in Zimbabwe. *Trop. Anim. Health Prod.* 21 (2): 121-127.
- Hussain, Q., Havrevoll, Ø., Eik, L.O., 1996. Ropstad E. Effects of energy intake on plasma glucose, non-esterified fatty acids and acetoacetate concentration in pregnant goats. *Small Ruminant Res.* 21: 89-96.
- Igwebuike, U.M. 2006. Trophoblast cells of ruminant placentas-A minireview. *Anim Reprod Sci.* 93: 185-198.
- Ing, N.H., Tornesi, M.B. 1997. Estradiol upregulates estrogen receptor and progesterone receptor gene expression in specific ovine uterine cells. *Biol. Reprod.* 56: 1205-1215.
- Jabbour, H.N., Ryan, J.P., Evans, G., Maxwell, W.M.C. 1991. Effects of season, GnRH administration and Lupin supplementation on the ovarian and endocrine

responses of Merino ewes treated with PMSG and FSH-P to induce superovulation. *Reprod Fertil. Dev.* 3: 699-707.

Janovick, J.A., Conn, P.M. 1996. Progesterone diminishes the sensitivity of gonadotropin-releasing hormone-stimulated luteinizing hormone (LH) release and protects an LH pool from desensitization: actions opposed by cholera toxin. *Endocrinology*. 137:1823–1827.

Jarrell, V.L., Dziuk, P.J. 1991. Effect of number of corpora lutea and fetuses on concentrations of progesterone in blood of goats. *J Anim Sci.* 69(3): 770-773.

Jiménez, B.M.R., Braña, V.D., Partida, P.J.A., Alfaro, R.R.H., Soto, S.S., Torres, C.M.G. 2013. Evaluación de la calidad en la canal caprina. Centro Nacional de Investigación Disciplinaria en Fisiología y Mejoramiento Animal. INIFAP. Ajuchitlan, Colón, Querétaro. Libro técnico No. 4. Pp 7-19.

Jonker, F.H. 2004. Fetal death: comparative aspects in large domestic animals. *Anim Reprod Sci.* 82-83:415-30.

Kaneko, K.J., Gelinas, C., Gorski, J. 1993. Activation of the silent progesterone receptor gene by ectopic expression of estrogen receptors in a rat fibroblast cell line. *Biochemistry* 32: 8348–8359.

Kasa-Vubu, J.Z., Dahl, G.E., Evans, N.P., Thrun, L.A., Moenter, S.M., Padmanabhan, V., Karsch, F.J. 1992. Progesterone blocks the estradiol-induced gonadotropin discharge in the ewe by inhibiting the surge of gonadotropin-releasing hormone. *Endocrinology* 131: 208–212.

Kawai, Y., Clark, M.R. 1986. The mechanisms by which phorbol ester inhibits LH stimulation of progesterone production in rat granulosa cells. *Endocrinol. Res.* 12: 195–209.

, W.N., Harris, E.D., Jr., Ruddy, S., Sledge, C.B. 1993. Textbook of Rheumatology, 4th Ed. W.B. Saunders, Philadelphia.

- Kelly, R.W., Owens, J.L., Crosbie, S.F., McNatty, K.P., Hudson, N. 1983. Influence of Booroola merino genotype on the responsiveness of ewes to pregnant mares serum gonadotrophin, luteal tissue weights and peripheral progesterone concentrations. *Anim Reprod Sci.* 6(3): 199-207.
- Kierborz, K.R., Silvia, W.J., Edgerton, L.A. 1991. Changes in uterine secretion of prostaglandin F2a and luteal secretion of progesterone in response to oxytocin during the porcine estrous cycle. *Biol. Reprod.* 45: 950–954.
- Kim, S.W., Rhee, H.J., Ko, J., 2001. Inhibition of cytosolic phospholipase A2 by annexin I: specific interaction model and mapping of the interaction site. *J Biol Chem.* 276:15712-9.
- Knickerbocker, J.J., Wiltbank, M.C., Niswender, G.D. 1988. Mechanisms of luteolysis in domestic livestock. *Domest. Anim. Endocrinol.* 5: 91–107.
- Koos, R.D. 1995. Increased expression of vascular endothelial growth/permeability factor in the rat ovary following an ovulatory gonadotropin stimulus: potential roles in follicle rupture. *Biol. Reprod.* 52: 1426–1435.
- Kraus, W.L., Katzenellenbogen, B.S. 1993. Regulation of progesterone receptor gene expression and growth in the rat uterus: modulation of estrogen actions by progesterone and sex steroid hormone antagonists. *Endocrinology* 132: 2371–2379.
- Krey, L.C., Padmanabhan, V., Beitins, I.Z. 1993. Progesterone modulation of gonadotropin secretion by dispersed rat pituitary cells in culture. IV. Follicle-stimulating hormone synthesis and release. *Mol. Cell. Endocrinol.* 91: 13–20.
- Lafrance, M., Goff, A.K. 1985. Effect of pregnancy on oxytocin induced release of prostaglandin F2a in heifers. *Biol. Reprod.* 33: 1113–1119.
- Lecomte, M., Laneuville, O., Ji, C., DeWitt, D.L., Smith, W.L. 1994. Acetylation of human prostaglandin endoperoxide synthase-2 (cyclooxygenase-2) by aspirin. *J. Biol. Chem.* 269: 13207-13215.

- Lindsay, D.R. 1991. Reproduction in the sheep and goat. In: Cupps PT, editor. Reproduction in Domestic Animals. San Diego, Calif. Academic Press, Inc. 491-517.
- López, A.P., Gómez, L.F., Ruiz, C.Z.T., Olivera, M., Giraldo, C.A. 2008. Reconocimiento materno de la preñez e implantación del embrión: modelo bovino. *Analecta Veterinaria*. 28(1): 42-47.
- Lucy, M.C., Savio, J.D., Badinga, L., De la Sota, R.L., Thatcher, W.W. 1992. Factors that affect ovarian follicular dynamics in cattle. *J. Anim. Sci.* 70: 3615–3626.
- Martin, G.B., Oldham, C.M., Cognié, Y. Pearce, D.T. 1986. The physiological response of anovulatory ewes to the introduction of rams – a review. *Livest Prod Sci.* 15: 219-247.
- Masferrer, J.L., Zweifel, B.S., Seibert, S. 1996. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexametasona and endotoxin in mice. *J Clin Invest*, 86, pp. 1375-9.
- Mason, I.L. 1981. Breeds. In: Gall, C. (Ed.), *Goat Production*. Academic Press, London, pp. 57–110.
- Mayen, M. 1989. *Explotación Caprina*. Ed, Trillas. México. pp 9-15. Citado por Guerrero, C.M.M. 2010. *REV UNIV DIG CIEN SOC. La Caprinocultura en México, una Estrategia de Desarrollo. I: 2*. Disponible en: <http://www.cuautitlan.unam.mx/rudics/ejemplares/0101/pdf/art06.pdf> [Consultado el 17 de agosto de 2016].
- McCracken, J.A., Glew, M.E., Scaramuzzi, R.J. 1970. Corpus luteum regression induced by prostaglandin F2a. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 30: 544–547.
- McGuire, W.J., Juenguel, J.L., Niswender, G.D. 1994. Protein kinase C second messenger system mediates the antisteroidogenic effects of prostaglandin F2a in the ovine corpus luteum in vivo. *Biol. Reprod.* 51: 800–806.

- Mellado, M. 1997. La cabra criolla en América Latina (The criollo goat in Latin America). *Vet. Méx.* 28, 333–351.
- Mellado, M. 2008. Técnicas para el manejo reproductivo de las cabras en agostadero. *Tropical and Subtropical Agroecosystems*. Universidad Autónoma de Yucatán México. *Redalyc.* 9(1): 47-63.
- Mellado, M., Foote, R.H., Gomez, A. 1991. Reproductive efficiency of Nubian goats throughout the year in northern Mexico. *Small Ruminant Res.* 6: 151-156.
- Mellado, M., González, R.H., García, M.J.E. 2001. Características corporales, número de partos y de fetos como factores de riesgo del aborto de cabras en agostadero. *Agrociencia.* 35: 355-361.
- Mellado, M., Vera, A., Loera, H. 1994. Reproductive performance of crossbred goats in good or poor body condition exposed to bucks before breeding. *Small Ruminant Res.* 14: 45-48.
- Miquelajauregui, G.E.M. 1993. Efecto de la inhibina 0 Flunixin Meglumine (finadyne) sobre la luteólisis en ovejas. Tesis de licenciatura. Fac. Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de Mexico. Mexico, D.F.
- Mirzaei, A., Mohebbi, F.A., Nazifi, A., Aghamiri, A. 2011. Effect of GnRH administration, combined with the ram effect, on the occurrence of ovulation and pregnancy during the transition period from anoestrus in crossbred ewes. *Small Ruminant Res.* 100: 59-62.
- Montaldo, H.H., Torres-Hernández, G., Valencia-Posadas, M. 2010. Goat breeding research in Mexico. *Small Ruminant Res.* 89: 155-163.
- Morales-Roura, J. S., Zarco, L., Hernández-Cerón, J., Rodríguez, G. 2001. Effect of short-term treatment with bovine somatotropin at estrus on conception rate and luteal function of repeat-breeding dairy cows. *Theriogenology.* 55: 1831-1841.

- Moreira, F., Risco, C.A., Pirest, M.F.A., Ambrose J.D., Drost, M., Thatcher, W.W. 2000. Use of bovine somatotropin in lactating dairy cows receiving timed artificial insemination. *J Dairy Sci.* 83: 1237-1247.
- Morlán, C.A.A., De Lucas, T.J., Valdez, L.E. 2005. Caracterización de sistemas de producción de pequeños rumiantes en Venado y Villa de Arista, San Luis Potosí. En: Asociación Mexicana de Producción Caprina A.C., editor, Memorias de la XX Reunión Nacional sobre Caprinocultura. Culiacán, Sinaloa, México. Pp. 625-631.
- Morrison, B.W., Daniels, S.E., Kotey, P., Cantu, N., Seidenberg, B. 1999. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea, a randomized controlled trial. *Obst Gynecol.* 94. 504-508.
- Moutsatsou, P., Sekeris, C.E. 1997. Estrogen And Progesterone receptors in the endometrium. *Ann. NY Acad. Sci.* 816: 99-115.
- Niswender, G.D., Nett, T.M. 1994. Corpus luteum and its control in infraprimate species. In: *The Physiology of Reproduction*, edited by E. Knobil and J. D. Neill. New York: Raven. vol. 1, p. 781-816.
- Niswender, G.D., Nett, T.M. 2000. Corpus luteum and its control in infraprimate species. In: *The Physiology of Reproduction*, edited by E. Knobil and J. D. Neill. New York: vol. 1, p. 781-816.
- O'Neill, G.P., Mancini, J.A., Kargman, S., Yergey, J., Kwan, M.Y., Falgoutret, J.P., Abramovitz, M., Kennedy, B.P., Ouellet, M., Cromlish, W., Culp, S., Evans, J.F., Ford-Hutchinson, A.W., Vickers, P.J. 1994. Overexpression of human prostaglandin G/H synthase-1 and -2 by recombinant vaccine virus: inhibition by nonsteroidal anti inflammatory drugs and biosynthesis of 15-hydroxyeicosatetraenoic acid. *Mol. Pharmacol.* 45: 245-254.
- Ott, R.S., Nelson, D.R., Hixon, J.E. 1980. Effect of the male on initiation of estrous cycle of goats. *Theriogenology.* 13: 183-190.

- Padmanabhan, V., McFadden, K., Mauger, D.T., Karsch, F.J., Midgley, A.R. 1997. Neuroendocrine control of follicle-stimulating hormone (FSH) secretion. I Direct evidence for separate episodic and basal components of FSH secretion. *Endocrinology*. 138: 424-432.
- Padykula, H.A., Coles, L.G., Okulicz, W.C., Rapaport, S.I., Mccracken, J.A., King, N.W.Jr., Longcope, C., Kaiserman-Abramof, I.R. 1989. The basal layer of the primate endometrium: a bifunctional germinal compartment. *Biol. Reprod.* 40: 681-690.
- Parkington, H. C. 1983. Electrical properties of the costo-uterine muscle of the guinea pig. *J. Physiol. (Lond.)* 335: 15-27.
- Parr, R.A., Davis, I.F., Fairclough, R.J., Miles, M.A. 1987. Overfeeding during early pregnancy reduces peripheral progesterone concentration and pregnancy rate in sheep. *J. Reprod. Fertil.* 80: 317-320.
- Parrot, Skinner. 1999. *Encyclopedia of reproduction* III. 483-490. Citado por: Velázquez, D.J.A., Mendieta, M.E. 2004. Desarrollo folicular. *Encuentros en la biología*. XIII. Num. 98.
- Parr, R.A., Davis, I.F., Miles, M.A., Squires, T.J. 1993. Feed intake affects metabolic clearance rate of progesterone in sheep. *Res. Vet. Sci.* 55: 306-310.
- Pate, J.L. 1988. Regulation of prostaglandin synthesis by progesterone in the bovine corpus luteum. *Prostaglandins*. 36: 303-315.
- Pérez, P.J., Merino, M. 2013. Definición de ovocito. Disponible en: <http://definicion.de/ovocito/> [Consultado el 4 de septiembre de 2016].
- Pérez, R.J.S., Ochoa, C.M.A., Morón, C, F.J., Calderón, C.L., Gámez, V.H.G. 2013. Influencia del índice de masa corporal (IMC) en el efecto macho en cabras criollas en etapa de transición reproductiva. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Facultad de Agronomía y Veterinaria. Tesis de licenciatura. San Luis Potosí, S.L.P.

- Pinaffi, F.L.V., Pugliesi, G., Hannan, M.A., Silva, L.A., Beg, M.A., Ginther, O.J. 2012. Direct effect of PGF₂ pulses on PRL pulses, based on inhibition of PRL or PGF₂ secretion in heifers. *Theriogenology*. 78:678-687.
- Pitzalis, C., Pipitone, N., Perretti, M. 2002. Regulation of leukocyte-endothelial interactions by glucocorticoids. *Ann N Y Acad Sci*. 966: 108-118.
- Prenant., A. 1989. La valeur morphologique du corps jaune. Son action physiologique et therapeutique possible. *Rev. Gen. Sci. Pure Appl.* 9: 646-650.
- Quinlivan, T.D., Mattin, C.A., Taylor, W.B., Caimey, M. 1966. Estimates of pre- and perinatal mortality in the New Zealand Romney Marsh ewe. *J Reprod Fertil*. 11: 379-390.
- Quittet, E. 1990. *La Cabra*. Mundi-Prensa. Madrid, España. 318 p.
- Ramírez, R.G.E., Ochoa, C.M.A., Morón, C.F.J., Calderón, C.L., Gámez, V.H.G. 2013. Respuesta al efecto macho en cabras criollas x Nubia en dos niveles de masa corporal durante el anestro profundo. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Facultad de Agronomía y Veterinaria. Tesis de licenciatura. San Luis Potosí, S.L.P.
- Ramón, V.J. 1997. Factores de mortalidad embrionaria en ovejas. *Agrociencia* 31: 113-120.
- Restall, B.J., Starr, B.G., 1977. The influence of season of lambing and lactation on reproductive activity and plasma LH concentrations in Merino ewes. *J. Reprod. Fertil*. 49, 297-303.
- Rexroad, C.E.Jr., Guthrie, H.D. 1979. Prostaglandin F_{2a} and progesterone release in vitro by ovine luteal tissue during induced luteolysis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 112: 639-644.
- Riera, G.S. 1982. Reproductive efficiency and management in goats. Proceedings of the 3rd International Conference on Goat Production and Disease. Arizona, Tucson, 01/10- 15. U.S.A. Pp. 162-174.

- Rivera, L.M.T., Díaz, G.M.O., Urrutia, M.J., Vera, A.H.R., Gámez, V.H.G., Villagómez-Amezcuca, M.E., Aréchiga, F.C.F., Escobar, M.F.J. 2011. Seasonal variation in ovulatory activity of nubian, alpine and nubian x criollo does under tropical photoperiod (22° N). Universidad Autónoma de Yucatán, México. *Tropical and Subtropical Agroecosystems*. 14 (3) 973-980.
- Roberts, J.S., McCracken, J.A. 1976. Does PGF2a released from the uterus by oxytocin mediate the oxytocic action of oxytocin? *Biol. Reprod.* 15: 457-463.
- Rodríguez, J.M., Márquez, M.V. 2005. Diagnóstico precóz de gestación. [Consultado el: 23 de septiembre de 2018] Disponible en: http://avpa.ula.ve/docuPDFs/libros_online/manualganaderia/seccion6/articulo5-s6.pdf, 6 pág.
- Roviezzo, F., Getting, S.J., Paul-Clark, M.J. 2002. The annexin-1 knockout mouse: what it tells us about the inflammatory response. *J Physiol Pharmacol.* 53: 541-553.
- Ruíz-Rodríguez, A., Peralta-Castillo, J.A., Escobar-Medina, F.J., Rincón-Delgado, R.M., de la Colina-Flores, F. 2002. Caracterización de la Función Lútea en el Ciclo Estral de la Cabra Criolla y Nubia x Saanen. Unidad Académica de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Autónoma de Zacatecas. *Rev. Chapingo. Serie Zonas Áridas*. 3 (1): 67-71.
- SAS Institute Inc. 2000. JMP Star Statistics. Version 4.0.3 (Academic).
- Satterfield, M.C., Hayashi, K., Song, G., Black, G.S., Bazer, W.F., Spencer, T.E. 2008. Progesterone Regulates FGF10, MET, IGFBP1, and IGFBP3 in the Endometrium of the Ovine Uterus. *Biol Reprod.* 79: 1226-1236.
- Sawada, T., Fujikawa, Y., Sato, S., Mori, J. 1994. Effect of oxytocin and indometacin on the oestrus cycle of goats. *Prostaglandins*. 48(1): 91-98.
- Scaramuzzi, R.J., Campbell, B.K., Downing, J.A., Kendall, N.R., Khalid, M., Muñoz-Gutiérrez, M., Somchit, A. 2006. A review of the effects of supplementary nutrition in the ewe on the concentrations of reproductive and metabolic hormones and the mechanisms that regulate folliculogenesis and ovulation rate. *Reprod. Nutr. Dev.* 46: 339-354.

- Secretaría de Desarrollo Agropecuario y Recursos Hidráulicos (SEDARH). 2016. Monografías municipales. Soledad de Graciano Sánchez. Disponible en: <http://www.campopotosino.gob.mx/monmun.php> [Consultado el 22 de agosto de 2016].
- Short, R.V. 1977. The discovery of the ovaries. In: *The Ovary. I. General Aspects*, edited by S. Zuckerman and B. J. Weir. New York: Academic, p. 1–39.
- Silva, E., Galina, M., Palma, J. M., Valencia, J. 1998. Reproductive performance of Alpine dairy goats in a semi-arid environment of México under a continuous breeding system. *Small Ruminant Res.* 27: 79-84.
- Silvia, W.J., Lewis, G.S., McCracken, J.A., Thatcher, W.W., Wilson, L.Jr. 1991. Hormonal regulation of uterine secretion of prostaglandin F2a during luteolysis in ruminants. *Biol. Reprod.* 45: 655–663.
- Smith, G.W., Gentry, P.C., Roberts, R.M., Smith, M.F. 1996. Ontogeny and regulation of luteinizing hormone receptor messenger ribonucleic acid within the ovine corpus luteum. *Biol. Reprod.* 54: 76–83.
- Smith, M.C. 1978. Some Clinical Aspect of caprine Reprduction. *The Cornell Veterinary.* V. 68, Suppl. 68: 200-211.
- Solito, E., de Coupade, C., Parente, L., Flower, R.J., Russo-Marie, F. 1998. IL-6 stimulates annexin 1 expression and translocation and suggests a new biological role as class II acute phase protein. *Cytokine.* 10: 514-21.
- Speedy, A. 1986. *Producción Ovina*. Ed. CECSA.
- Tanaka, T., Akaboshi, N., Inoue, Y., Kamomae, H., Kaneda, Y. 2002. Fasting-induced supresion of pulsatile luteinizing hormone secretion is related to body energy status in ovariectomized goats. *Anim Reprod Sci.* 72: 185-196.
- Tchamitchian, L., Ricordeau, G., Lefevre, C., Desvignes, A., 1973. Observations sur l'anestrus post-partum desbrebis Romanov apr`es un agnelage en saison sexuelle. *Ann. Zootech.* 22, 295–301.

- Torreta, M.E., Alanís, G.A., Castelo, L., Flores, M.F., García, A.F., Morcos, F. 2017. Caracterización del comportamiento reproductivo de machos cabríos mestizos Criollo x Anglo Nubian en la región sur de Córdoba, Argentina. i. Desencadenamiento de la pubertad. REDVET. Rev. Electrón. Vet. 18(10): 1-12.
- Tovío, N., Duica, A., Grajales, L. 2008. Desarrollo embrionario y estrategias antiluteolíticas hormonales en programas de trasplante de embriones bovinos. Rev MVZ. Córdoba. 13(1): 1240-1251.
- Troxel, T.R., Kesler, D.J. 1984. Ability of indomethacin to alter prostaglandin metabolite concentration and to enhance function of induced corpora lutea in postpartum suckled beef cows. J. Anim. Sci. 59: 177-181.
- Tsai, S.J., Wiltbank, M.C. 1997. Prostaglandin F2a induces expression of prostaglandin G/H synthase-2 in the ovine corpus luteum: a potential positive feedback loop during luteolysis. Biol. Reprod. 57: 1016-1022.
- Urrutia-Morales, J., Meza-Herrera, C.A., Tello-Varela, L., Díaz-Gómez, M.O., Beltrán-López, S. 2012. Effect of nutritional supplementation upon pregnancy rates of goats under semiarid rangelands and exposed to the male effect. Trop Anim Health Prod. 44: 1473-1477.
- Van Voorhis. 1999. Encyclopedia of reproduction III. 483-490. Citado por: Velázquez, D.J.A., Mendieta, M.E. 2004. Desarrollo folicular. Encuentros en la biología. XIII. Num. 98
- Vasconcelos, J. L., Sangsritavong, S., Tsai, S.J., Wilt-bank, M.C. 2003. Acute reduction in serum progesterone concentrations after feed intake in dairy cows. Theriogenology 60: 795-807.
- Vera-Ávila, H.R., Urrutia-Morales, J., Espinosa-Martínez, M.A., Gámez-Vázquez, H.G., Jiménez-Severiano, H., Villagomez-Amezcu, E. 2017. Body condition and stage of seasonal anestrus interact to determine the ovulatory response after male biostimulation in anovulatory Criollo x Nubian goats. Anim Sci J. 88, 841-846.

- Vera, A.H.R. 2011. Expresión de la estacionalidad reproductiva en los caprinos de granja: influencia de la condición nutricional. XXVI Reunión Nacional sobre Caprinocultura, Querétaro, Qro., MEXICO.
- Wade, G.N., Jones, J.E. 2005. Neuroendocrinology of nutritional infertility. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 287: R1277-R1296.
- Walkden-Brown, S.W., Restall, B.J., Norton, B.W., Scaramuzzi, R.J., Martin, G.B., 1994. Effect of nutrition on seasonal patterns of LH, FSH and testosterone concentration, testicular mass, sebaceous gland volume and odour in Australian cashmere goats. *J. Reprod. Fertil.* 102, 351–360.
- Walker, D.L., Weston, P.G., Hixon, J.E. 1997. Influence of estradiol and progesterone withdrawal on the secretion of and the temporal correlation between pulses of oxytocin and prostaglandin F2(alpha) in ewes. *Biol. Reprod.* 56: 1228–1238.
- Watanabe, K., Yoshida, R., Shimizu, T., Hayaishi, O. 1985. Enzymatic formation of prostaglandin F2a from prostaglandin H2 and D2. Purification and properties of prostaglandin F synthetase from bovine lung. *J. Biol. Chem.* 260: 7035–7041.
- Zarazaga, L.A., Guzmán, J.L., Domínguez, C., Pérez, M.C., Prieto, R. 2005. Effect of plane of nutrition on seasonality of reproduction in Spanish Payoya goats. *Anim. Reprod. Sci.* 87; (3-4), 253-267.