

# Tratamientos hormonales para incrementar la eficiencia reproductiva en los ovinos

FERNANDEZ, J.<sup>1</sup>; BRUNO GALARRAGA, M.<sup>1</sup>; CUETO, M.<sup>1</sup>; LACAU, I.<sup>2</sup>; SOTO, A.<sup>3</sup>; DE LA SOTA, R.<sup>3</sup>; GIBBONS, A.<sup>1</sup>

## RESUMEN

La eficiencia reproductiva en el ovino puede verse afectada por las pérdidas ocurridas durante la gestación las cuales constituyen uno de los factores que influyen en los parámetros productivos de esta especie. Entre las pérdidas prenatales se considera a la mortalidad embrionaria como la de mayor relevancia y su principal causa sería una deficiente función luteal. Por tal motivo, se han utilizado distintas estrategias terapéuticas hormonales con el objetivo de mejorar la funcionalidad del cuerpo lúteo para disminuir las pérdidas embrionarias. Los tratamientos hormonales con progesterona, gonadotrofina coriónica humana u hormona liberadora de gonadotrofina han sido utilizados en diferentes momentos del ciclo estral con resultados variables y no siempre concluyentes. A continuación se presenta una revisión sobre los efectos de su utilización a fin de incrementar la eficiencia reproductiva en el ovino.

**Palabras clave:** hCG, GnRH, progesterona, mortalidad embrionaria, ovejas.

## ABSTRACT

*Reproductive efficiency in sheep can be affected by losses during pregnancy, which is one of the factors affecting production parameters of this species. Among prenatal losses, embryonic mortality is considered as the most important, and its main cause would be an inadequate luteal function. Therefore, different hormonal therapies have been used in order to improve functionality of the corpus luteum to reduce embryonic losses. Hormonal treatments with progesterone, human chorionic gonadotropin or gonadotropin-releasing hormone have been used at different times of the estrous cycle obtaining variable and not always conclusive results. A review of hormonal therapy on reproductive efficiency in sheep is presented.*

**Keywords:** hCG, GnRH, progesterone, embryonic mortality, sheep.

<sup>1</sup>INTA EEA Bariloche, Río Negro, Argentina. Correo electrónico: fernandez.jimena@inta.gob.ar

<sup>2</sup>Laboratorio de Regulación Hipofisiaria, IBYME, Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup>Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP, Buenos Aires, Argentina.

## INTRODUCCIÓN

La eficiencia reproductiva en los distintos sistemas de producción ovina constituye uno de los factores más relevantes que determinan los resultados productivos. El éxito reproductivo de los ovinos depende de una serie de procesos biológicos como la maduración de los gametos, la fertilización, el aporte endometrial para el desarrollo embrionario, la placentación, el crecimiento fetal y finalmente el nacimiento de un cordero viable.

Las pérdidas prenatales en los rumiantes se pueden deber a una falla en el proceso de fertilización del ovocito o a una muerte embrionaria o fetal. Las principales pérdidas ocurren en el período temprano del crecimiento y del desarrollo embrionario (entre la concepción y el establecimiento de la preñez), momento en el cual transcurren eventos fisiológicos y morfológicos uterinos importantes previos a la implantación embrionaria (Nancarrow, 1994).

La mortalidad embrionaria constituye un problema reproductivo multicausal y produce importantes pérdidas económicas en la producción ovina a nivel mundial. Se ha establecido que las principales causas serían la deficiente función luteal, la asincronía embrionaria-uterina y el insuficiente desarrollo del embrión, que se manifiesta con una menor señalización embrionaria y un efecto luteotrópico disminuido (Wilmut *et al.*, 1986; Nancarrow, 1994). A partir de esta premisa, desde la década de 1980, se han utilizado diferentes tratamientos hormonales con el objetivo de incrementar las concentraciones plasmáticas de progesterona (P4) mejorando o complementando la función luteal para disminuir las pérdidas durante la gestación. Los trabajos experimentales realizados con este objetivo se han llevado a cabo en diferentes países y con diversas especies (bovino, caprino y ovino; Stevenson *et al.*, 2007; Khan *et al.*, 2007; Riaz *et al.*, 2012) y, a su vez, con distintas razas, categorías de animales y en diferentes épocas del año.

Debido a la variabilidad de los resultados obtenidos por la utilización de estrategias terapéuticas para disminuir las pérdidas gestacionales en el ovino se presenta una revisión sobre el efecto de la aplicación de los diversos tratamientos hormonales sobre la eficiencia reproductiva en esta especie.

## EVENTOS FISIOLÓGICOS EMBRIONARIOS Y LA REGULACIÓN HORMONAL EN EL RECONOCIMIENTO MATERNO DE LA PREÑEZ

El embrión ovino al cuarto día de posfecundación (PF) está conformado como una mórula temprana y se ubica en el cuerno uterino. Posteriormente, la mórula se compacta en el día 5 PF y, al día siguiente, se conforma como blastocisto. Entre los días 8 y 9 PF se produce el proceso de protrusión o "hatching", que se inicia con la expansión del embrión, la ruptura de la zona pelúcida y finaliza con su eclosión. El blastocisto ovino es esférico en el día 10 PF, luego es tubular y posteriormente adquiere una forma filamentosa, y crece de manera exponencial entre los días 12 y 15 PF (Spencer y Bazer, 2002). Este proceso de trans-

formación se denomina elongación e implica un incremento en el largo y en el ancho del trofoectodermo y se lo considera como el comienzo de la implantación (Spencer, 2013).

La elongación del blastocisto ovino se presenta en forma previa al reconocimiento materno de la preñez (RMP), proceso en el cual el embrión señala su presencia en el útero y los tejidos maternos reconocen su señal (Short, 1969), coincidiendo con el momento crítico del mantenimiento del cuerpo lúteo (CL) entre los días 12 y 13 de gestación (Moor y Rowson, 1966). En los rumiantes existe una proteína responsable de bloquear el mecanismo luteolítico denominada interferón tau (INF- $\tau$ ). El INF- $\tau$  se sintetiza en el trofoectodermo entre los días 10 y 21 de la gestación y alcanza su máxima concentración entre los 14 y 16 días de la preñez (Spencer y Bazer, 2002). Su función es parácrina y provoca la supresión de la transcripción de genes que codifican los receptores de estrógenos ( $E_2$ ) y oxitocina, por consiguiente inhibe la secreción de prostaglandina F $2\alpha$  (PGF $2\alpha$ ), previene la regresión del CL hasta el parto, manteniéndose la secreción de P4, la cual es esencial para mantener la gestación (Spencer y Bazer, 2002). Es imprescindible que en el momento previo al RMP se produzca una adecuada concentración de P4 luteal y de INF- $\tau$  en el endometrio, como parte de la interacción recíproca entre el concepto, el útero y el ovario (Bridges *et al.*, 2013). La importancia de la P4 se debe a que su presencia induce la expresión de genes en el epitelio luminal y glandular endometrial que codifican a los factores de crecimiento, de adhesión y de migración, provocando una disminución de la motilidad uterina y la remodelación del endometrio para la implantación embrionaria (Spencer y Bazer, 2002). Además, varios de estos genes son estimulados por la acción de las prostaglandinas (PGs), el INF- $\tau$  y el cortisol, provocando cambios en los componentes del fluido histotrófico del lumen uterino. Estas secreciones intervienen en los procesos críticos de la gestación, como son la elongación y el desarrollo del embrión, la receptividad uterina, la producción de señales en el RMP, así como la implantación, placentación y la modulación del sistema inmune materno (Spencer, 2013). Por lo tanto, la acción conjunta del INF- $\tau$  y la P4 es la que impide el desencadenamiento del mecanismo luteolítico, además de estimular la remodelación endometrial e intervenir en el proceso de la implantación embrionaria (Binelli *et al.*, 2001).

Las observaciones experimentales indican que el período de mayor vulnerabilidad para el embrión ovino es la fase previa a la implantación, condicionada por varios factores exógenos, como los nutricionales, sanitarios y ambientales. El RMP dependerá de una adecuada co-modulación entre la P4, el INF- $\tau$ , los  $E_2$  y la oxitocina, además de la expresión de los diversos receptores uterinos específicos. Toda alteración en la señalización celular o molecular podrá desencadenar la mortalidad embrionaria (Bridges *et al.*, 2013).

## MORTALIDAD EMBRIONARIA

La mortalidad embrionaria se presenta entre la fecundación y el fin del período embrionario de diferenciación,

día 35 de gestación (Fernández Abella, 1993). La mayoría de las pérdidas embrionarias en los ovinos se produce en las primeras tres semanas de preñez, estimándose que la falla en el proceso de la fertilización se presenta aproximadamente en el 10% de los ovocitos (Wilmot *et al.*, 1986). Se considera que la mortandad en esta etapa es del 20 al 40% (Nancarrow, 1994). El 70–80% de estas pérdidas ocurre entre los días 8 a 16 PF. Wilkins (1991) manifestó que las pérdidas posteriores al día 30 de gestación serían muy bajas (1 al 4%). Las pérdidas gestacionales o fallas en la fertilización ocurridas entre el día 0 a 17 de gestación en ovejas Merino en la Patagonia norte fueron del 17,6% y las pérdidas de preñez desde el día 17 hasta el parto menores al 4% (Bruno Galarraga *et al.*, 2014).

Cabe mencionar que la fertilización y el adecuado desarrollo embrionario están supeditados a varios factores como la maduración folicular preovulatoria, la calidad ovocitaria, las concentraciones de  $E_2$ , de gonadotrofinas y de P4 previas y posteriores a la ovulación, la vida media luteal y la funcionalidad de los receptores luteales para la hormona luteinizante (LH) (Bridges *et al.*, 2013). A su vez, el desarrollo embrionario también estará condicionado por la presencia de defectos intrínsecos del embrión o por un inadecuado ambiente uterino para establecer la gestación, debido a una asincronía entre el desarrollo del embrión y el estado fisiológico uterino o bien a una incapacidad materna para responder adecuadamente a las señales embrionarias en el RMP. En resumen, el establecimiento y mantenimiento de la preñez están supeditados a una serie de eventos endocrinológicos, fisiológicos e inmunológicos durante la etapa temprana que son críticos para la sobrevivencia del embrión (Spencer y Bazer, 2002).

### ESTRATEGIAS PARA DISMINUIR LA MORTALIDAD EMBRIONARIA EN OVINOS

Sobre lo expuesto, se han realizado una serie de investigaciones a nivel mundial en los ovinos, utilizando diversas estrategias hormonales terapéuticas, con el objetivo fundamental de aumentar las concentraciones de P4 y poder reducir las pérdidas embrionarias con la finalidad de incrementar la baja eficiencia reproductiva de las majadas.

Una de las estrategias ha sido la administración de P4 para aumentar su concentración plasmática (Kleemann *et al.*, 1994; Nephew *et al.*, 1994; Satterfield *et al.*, 2006) o el uso de hormonas para promover la formación de CL accesorios (Thatcher *et al.*, 2001; Cam y Kuran, 2004; Khan *et al.*, 2007). También se ha utilizado la administración de interferón recombinado bovino (Meyer *et al.*, 1995) o inhibidores de la síntesis de PGs (Torres *et al.*, 2013) que cumplen la función de suprimir el mecanismo luteolítico.

En general, los resultados de las diversas investigaciones han sido variables, contradictorios o no concluyentes. Esto podría atribuirse a una variedad de factores, como las distintas dosis y el momento del ciclo estral en que fueron suministradas, además de el potencial biológico de cada fármaco. Diversas variables como la raza y el biotipo productivo de

los animales, la edad, el manejo y la época del año, también pudieron condicionar los resultados de los tratamientos.

### TRATAMIENTOS CON SUPLEMENTACIÓN DE PROGESTERONA

Se reconoce que la P4 provee un medio uterino adecuado para el crecimiento y desarrollo embrionario. Por lo tanto, es posible suponer que al aplicar fuentes exógenas de P4 previo a la implantación del embrión, podría modificar el ambiente uterino y así lograr un efecto más favorable para el desarrollo y la viabilidad del embrión (Spencer, 2013).

La suplementación de P4 en los ovinos puede realizarse mediante la aplicación de dispositivos intravaginales o vía intramuscular. Se ha demostrado que los tratamientos con progestágenos en el período previo a la implantación embrionaria provocan un mayor crecimiento del blastocisto en el día 9 PF en los ovinos (Satterfield *et al.*, 2006) y un aumento del tamaño del embrión bovino en el día 14 PF (Carter *et al.*, 2008). Además, se reportó que en los ovinos se produce un incremento de las proteínas en el fluido uterino relacionadas con la adhesión, el crecimiento y la diferenciación celular embrionaria como son las catepsinas, la osteopontina y la galectina (Satterfield *et al.*, 2006).

Asimismo, se han evidenciado distintos resultados sobre el crecimiento embrionario según el momento de la aplicación de los tratamientos con P4. En ovejas tratadas con progestágeno en los días 1 a 3 o 1 a 6 después del servicio se observó un incremento en el peso y la longitud cráneo caudal fetal en el día 74 de gestación (Kleemann *et al.*, 1994). Por el contrario, ovejas tratadas con P4 en el día 11 postservicio, si bien aumentaron las concentraciones plasmáticas de P4, no registraron diferencias en el tamaño del embrión (Nephew *et al.*, 1994). Por lo tanto, se considera que se deberán analizar el efecto y el momento más oportuno para aplicar los tratamientos con P4 durante el período previo o en el momento de la implantación para así incrementar la posibilidad de la sobrevivencia embrionaria y favorecer el desarrollo fetal.

### TRATAMIENTOS CON hCG o GnRH

Otras estrategias para disminuir la mortalidad embrionaria serían a través del incremento en la producción de P4 mediante tratamientos con gonadotrofinas u hormonas que generen su liberación. Se basan en provocar una estimulación y sincronización del crecimiento folicular, inducir la ovulación de los folículos de mayor diámetro con ovocitos competentes y la posterior formación de uno o varios CL funcionales. El fundamento fisiológico se demuestra en la posibilidad de inducir la ovulación de los folículos que se presentan en ondas de crecimiento durante los primeros días PF, a fin de generar CL accesorios que puedan incrementar las concentraciones de P4 endócrina (Thatcher *et al.*, 2001).

La presencia conjunta de CL gestacionales y accesorios se puede lograr a través de la administración de hormonas que induzcan la ovulación como la hormona liberadora de

gonadotropinas (GnRH) o la gonadotropina coriónica humana (hCG). En bovinos y ovinos su aplicación también compensaría una posible insuficiencia luteal, incrementaría las concentraciones de P4 (Beck *et al.*, 1996; Cam *et al.*, 2002), estimularía el desarrollo del embrión (Thatcher *et al.*, 2001) y amplificaría la señal embrionaria para el establecimiento de la preñez (Nephew *et al.*, 1994).

### Efecto de la aplicación de la GnRH sobre la eficiencia reproductiva

La GnRH estimula la síntesis y secreción de las hormonas folículo estimulante (FSH) y LH. Ambas regulan la secreción de E<sub>2</sub>, la ovulación, el desarrollo del CL, la secreción de P4 e intervienen en la ovógenesis y foliculogénesis. En el ganado bovino se ha observado que la buserelina (análogo de la GnRH) produce una reducción de las concentraciones plasmáticas de E<sub>2</sub> que retrasan el desarrollo de los receptores endometriales de oxitocina. Por ende, se inhibe la liberación de PGF2α y se induciría una “luteoesta-

sis” que le permitiría al embrión un mayor tiempo para producir y liberar IFN-τ; favoreciendo su futura implantación (Newcombe y Peters, 2014). También se ha observado que la administración de GnRH en el momento del servicio puede incrementar la prolificidad en los ovinos (Türk *et al.*, 2008). La respuesta estaría condicionada por el número de los folículos con capacidad ovulatoria al momento de su aplicación (Hashem *et al.*, 2014).

La administración de GnRH provoca la formación de CL accesorios que incrementan las concentraciones plasmáticas de P4 y disminuyen las concentraciones de E<sub>2</sub> (Beck *et al.*, 1996; Hashem *et al.*, 2014). Su actividad biológica no solo se produce a nivel hipofisario, estimulando la síntesis de gonadotropinas que actúan, a su vez, sobre las gónadas, sino que al hallarse receptores en los tejidos periféricos (ovario, placenta y glándula mamaria) sugeriría una acción directa sobre estos órganos (Shemesh, 2001).

Hashem *et al.* (2014) aplicaron GnRH en la etapa temprana de la fase luteal (día 7 y 0-7 postcelo) y obtuvieron una

Autores	n	Raza	Dosis*	DT	P4	CL acc	% Preñez	ER	Mejora
Cam <i>et al.</i> , (2002)	103	Karayaka x Sakiz.	4	12	>	Sí	>	Sí	Sí
Cam y Kuran (2004)	45	Karayaka/Karayaka x Sakiz F2	4	12	-	Sí	>	Sí	Sí
Kahn <i>et al.</i> , (2007)	40	Welsh Halfbred	4	12	>	Sí	-	Sí	Sí
Karaca <i>et al.</i> , (2009)	25	Tahirova cross	10,5	0	-	-	>	Sí	Sí
Lashari y Tasawar (2010)	30	Lohi	50	0	>	-	>	Sí	Sí
Sirjani <i>et al.</i> , (2011)	8	Iranian Afahari	50	0	>	-	>	Sí	ns
Cavalcanti <i>et al.</i> , (2012)	34	Sta Inés/Sta Inés x Dorper	25	0	-	ns	ns	Sí	-
Olfati y Moghaddam (2013)	30	Arkhar-Merino x Ghezel/Moghani	12,5	0 0, 11 y 13	-	-	>	Sí	Sí
Lashari y Tasawar (2013)	8	Lohi	50	12	>	-	>	Sí	Sí
Hashem <i>et al.</i> , (2014)	11	Rahmani	4	0 7 0 y 7	>	Sí	>	Sí	Sí
Mirzaei <i>et al.</i> , (2014)	25	Mehraban Iran	4	0	-	-	>	NO	Sí
Fernandez <i>et al.</i> , (2015)	16	Merino	4	7	-	-	>	Sí	-

Tabla 1. Efecto sobre la eficiencia reproductiva luego de la administración de un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas en ovinos.

Autores	n	Raza	Dosis*	DT	P4	CL acc	% Preñez	ER	Mejora
Kittok <i>et al.</i> , (1983)	29	-	100	11, 12, 13	>	-	>	SÍ	-
Nephew <i>et al.</i> , (1994)	10	Targhee	100	11.5	>	-	>	SÍ	SÍ
Ishida <i>et al.</i> , (1999)	12	Sufflok	500	12	>	-	ns	NO	ns
				6,9	>	-	ns	NO	ns
Fukui <i>et al.</i> , (2001)	31	Suffolk /South down	300	$\frac{3, 4, 5}{4}$	>	ns	ns	NO	ns
Cam y Kuran (2004)	45	Karayaka/ Karayaka x Sakiz	150	12	-	SÍ	>	SÍ	SÍ
Catalano <i>et al.</i> , (2006)	29	Corrideale	150	0	-	-	>**	SÍ	ns
Kahn <i>et al.</i> , (2007)	40	Welsh Halfbred	200	12	>	SÍ	-	SÍ	SÍ
Gómez Brunet <i>et al.</i> , (2007)	331	Manchega	500	0	>	-	ns	SÍ	ns
Moeini <i>et al.</i> , (2009)	127	Lori, Iran	200	$\frac{0}{12}$	ns	-	>	SÍ	SÍ
Kahn <i>et al.</i> , (2009)	100	Welsh Halfbred	200	12	-	SÍ	ns	SÍ	SÍ
Lankford <i>et al.</i> (2010)	30	Suffolk	200	4, 7, 10	>	SÍ	-	SÍ	SÍ
Moeini <i>et al.</i> , (2013)	127	Lori, Iran	250	$\frac{0}{12}$	>	-	>	SÍ	SÍ
Mirzaei <i>et al.</i> , (2014)	25	Mehraban Iran	250	0	-	-	>	SÍ	SÍ
Castro <i>et al.</i> , (2015)	7	Santa Inés	250	7	-	SÍ	-	NO	-
Fernandez <i>et al.</i> , (2015)	16	Merino	300	7	-	-	>	SÍ	-

**Tabla 2.** Efecto sobre la eficiencia reproductiva luego de la administración de la gonadotropina coriónica humana en ovinos.

Ref.: n: número de ovejas utilizadas por tratamiento; \*dosis: UI para hCG y µg para GnRH; DT: días de tratamientos hormonales con respecto al celo o servicio; ns: sin diferencias significativas; P4, concentración plasmática de progesterona; CL acc, cuerpo lúteo accesorio; ER, época reproductiva. La columna "mejora" se refiere a los resultados: PVn de los corderos, tasa de ovulación, parición o prolificidad, peso de los fetos o embriones y distintos parámetros medidos en placenta y útero (número de cotiledones, peso de la placenta y útero, ancho y largo del saco amniótico) luego de la necropsia.

disminución de las pérdidas fetales luego del día 40 PF, pero no encontraron diferencias en la tasa de ovulación como tampoco lo observaron Cavalcanti *et al.* (2012). A su vez, cuando se aplicó la hormona en la fase luteal intermedia (12 días postservicio), Mac Millan *et al.* (1986) informaron un aumento en la tasa de preñez. Cam *et al.* (2002) coincidieron con los resultados del estudio anterior y a su vez determinaron un aumento en la longitud cráneo caudal de los fetos a los 45 días de preñez, pero que no se correlacionó con un aumento posterior en el peso vivo al nacimiento (PVn) de los corderos. Lashari y Tasawar (2013) contabilizaron un

mayor número de carúnculas, un aumento en las dimensiones del saco amniótico y de la longitud cráneo-caudal de los embriones de 25 días de edad gestacional (tabla 1). Se menciona que la aplicación de GnRH al momento del celo puede incrementar el PVn de los corderos, tanto en pariciones simples como dobles (Lashari y Tasawar, 2010). Por el contrario, en dos trabajos posteriores no se evidenciaron aumentos del PVn de los corderos (Sirjani *et al.*, 2011; Olfafti y Moghaddam, 2013). Posiblemente estas diferencias se pueden deber a las distintas condiciones experimentales en que se realizaron los ensayos.

### Efecto de la aplicación de la hCG sobre la eficiencia reproductiva

La hCG es una hormona sintetizada por el embrión humano a partir de los días 7 u 8 PF. Su acción biológica es similar a la LH y promueve la producción de P4 por parte del tejido luteal, interactúa con los receptores de LH del CL e interviene en su mantenimiento (Maillo *et al.*, 2014). La administración de hCG en las vacas cuando se aplica en la fase luteal incrementa el volumen, la vida media del CL y la síntesis de P4, además induce la ovulación y promueve la formación de CL accesorios (Stevenson *et al.*, 2007).

La aplicación de la hCG en ovejas al momento del estro aumenta la prolificidad (Khan *et al.*, 2009; Moeini *et al.*, 2009), la fertilidad, la tasa de concepción (Fernández *et al.*, 2015) y el PVn de los corderos (Moeini *et al.*, 2013). Sin embargo, en otros estudios experimentales, en los tratamientos con hCG no se halló un incremento en la tasa de preñez ni en la prolificidad (Gómez-Brunet *et al.*, 2007; Fukui *et al.*, 2001).

En la fase luteal temprana (3-9 días postcelo) la administración de hCG produce un aumento en la prolificidad (Lankford *et al.*, 2010; Castro *et al.*, 2015). Los tratamientos con hCG en la fase luteal intermedia (12 días postcelo) incrementaron el peso del CL, el largo del concepto y la concentración de INF- $\tau$  (Nephew *et al.*, 1994). Sin embargo, estos incrementos no se relacionaron con un aumento posterior del PVn de los corderos (Ishida *et al.*, 1999; Khan *et al.*, 2009) (tabla 2).

Los tratamientos realizados con hCG tuvieron un mejor efecto luteotrófico con respecto a los tratamientos con GnRH (Cam y Kuran, 2004; Khan *et al.*, 2007; Mirzaei *et al.*, 2014). Esto podría deberse a diferencias en la farmacodinámica de estas dos hormonas que producirían un CL con distintas capacidades esteroidogénicas (Schmitt *et al.*, 1996). La administración de hCG promueve la diferenciación de las células foliculares en células luteales, así como una mayor transformación de células luteales pequeñas a grandes (Farin *et al.*, 1988) provocando un aumento del área del tejido luteal (Castro *et al.*, 2015). Además, la hCG tiene una mayor vida media debido a su estructura química y alta glicosilación posibilitando un efecto prolongado sobre el CL. Las concentraciones plasmáticas de P4 son dependientes de la capacidad del tejido esteroidogénico para sintetizar esta hormona. Por lo tanto, el número y el tamaño de las células luteales influyen en su producción (Maillo *et al.*, 2014).

Cabe consignar que otros trabajos experimentales realizados en ovinos no hallaron diferencias significativas entre los tratamientos con GnRH o hCG al considerar la prolificidad (Gómez Brunet *et al.*, 2007), la tasa de ovulación (Cavalcanti *et al.*, 2012) y el porcentaje de preñez (Ishida *et al.*, 1999).

### CONCLUSIONES

La mortalidad embrionaria es un proceso complejo y multifactorial. Eventos fisiológicos tales como la biología

de la gestación, el RMP y los procesos luteotróficos y luteolíticos han sido analizados por diversos investigadores a nivel mundial. Los antecedentes bibliográficos expuestos demuestran en su mayoría la existencia de efectos positivos de los tratamientos hormonales sobre los parámetros reproductivos, tanto en el período previo o en el momento de la implantación embrionaria.

En general, los tratamientos hormonales se basan en la aplicación estratégica de fármacos para obtener un control endócrino sostenido de P4, inhibir el sistema de producción de PGF2 $\alpha$  o bien estimular al concepto en su capacidad antiluteolítica.

En esta revisión bibliográfica se presentan evidencias que la administración de GnRH o hCG posinseminación o postservicio estimularía la función del CL o induciría la formación de CL accesorios con un aumento en la síntesis y la secreción de P4, lo que permitiría una mayor supervivencia embrionaria. Será necesario que se realice un mayor número de evaluaciones de los tratamientos con hCG o GnRH para determinar su eficiencia en el porcentaje de preñez y la prolificidad en los diferentes sistemas de producción ovina. Complementariamente sería necesario evaluar el efecto de las estrategias terapéuticas sobre el número de CL accesorios, el posible efecto sobre el crecimiento y el desarrollo embrionario o fetal, así como su incidencia en el PVn de los corderos.

El desarrollo y utilización de tratamientos hormonales durante la gestación temprana con el objetivo de disminuir las pérdidas embrionarias y fetales proporcionaría un incremento en la eficiencia reproductiva de la majada y por ende lograría una mayor rentabilidad en la producción ovina.

A su vez, se debe considerar la posibilidad de evaluar la eficiencia de estos tratamientos hormonales en conjunto con la aplicación de otras biotecnologías modernas, como la transferencia de embriones, tanto producidos *in vivo* como *in vitro*.

### BIBLIOGRAFÍA

- BECK, N.; JONES, M.; DAVIES, B.; MANN, G.; PETERS, A. 1996. The effect of GnRH analogue (buserelin) treatment on day 12 post-mating on ovarian structure and plasma progesterone and oestradiol concentration in ewes. *Anim Sci* 63, 407-412.
- BINELLI, M.; SUBRAMANIAM, P.; DIAZ, T.; JOHNSON, G.; HANSEN, T. 2001. Bovine interferon-t stimulates the Janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway in bovine endometrial epithelial cells. *Biol Reprod* 64, 654-665.
- BRIDGES, G.; DAY, M.; GEARY, T.; CRUPPE, L. 2013. Triennial Reproduction Symposium: deficiencies in the uterine environment and failure to support embryonic development. *J. Anim Sci* 91, 3002-3013.
- BRUNO GALARRAGA, M. CUETO, M.; GIBBONS, A.; ACCAS-TELLO, N.; DE LA SOTA, R.; LACAU, I. 2014. Caracterización de las pérdidas de gestación en ovejas Merino en condiciones de cría extensiva. 37.º Congreso de la Asoc. Arg Prod Anim 34, Supl. 1
- CAM, M.; KURAN, M.; YILDIZ, S.; SELCUK, E. 2002. Fetal growth and reproductive performance in ewes administered GnRH agonist on day 12 post-mating. *Anim. Reprod* 72, 73-82.

- CAM, M.; KURAN, M. 2004. Effects of a single injection of hCG or GnRH agonist on day 12 post-mating on fetal growth and reproductive performance of sheep. *Anim Reprod Sci* 80, 81-90.
- CASTRO, A.; ARASHIRO, E.; ZAMBRINI, F.; GUIMARÃES, A.; ESTEVEZ, L.; FONSECA, J. 2015. Effect of hCG administration on accessory corpus luteum formation and area in estrous induced nulliparous Santa Inês ewes. *Anim. Reprod* 21, 148.
- CATALANO, R.; GONZÁLEZ, C.; TERUEL, M.; CABODEVILA, J.; CALLEJAS, S. 2006. Respuesta reproductiva de la oveja a la administración de gonadotropina coriónica humana en el momento del servicio. *Rev Vet* 17, 94-97.
- CAVALCANTI, A.; BRANDÃO, F.; NOGUEIRA, L.; FONSECA, J. 2012. Effects of GnRH administration on ovulation and fertility in ewes subjected to estrous synchronization. *Rev Bras de Zoot* 41, 1412-1418.
- FARIN, C.; MOELLER, C.; MAYAN, H.; GAMBONI, F.; SAWYER, H.; NISWENDER, G. 1988. Effect of luteinizing hormone and human chorionic gonadotrophin on cell populations in the ovine corpus luteum. *Biol. Reprod* 38, 413-421.
- FERNÁNDEZ ABELLA, D. 1993. Principios de fisiología reproductiva ovina. Universidad de la República. Eds. Hemisferio sur. Cap. 8-9.
- FERNANDEZ, J.; BRUNO GALARRAGA, M.; CUETO, M.; GIBBONS, A. 2015. Efecto de la aplicación de tratamientos hormonales postinseminación sobre la tasa de preñez en el ovino. *Curso de actualización en producción ovina. EEA INTA Bariloche*, pp. 83-85.
- FUKUI, Y.; ITAGAKI, R.; ISHIDA, N.; OKADA, M. 2001. Effect of different hCG treatments on fertility of estrus-induced and artificially inseminated ewes during the non-breeding season. *J. Reprod. Dev.* 47, 189-195.
- GÓMEZ-BRUNET, A.; SANTIAGO-MORENO, J.; MONTORO, V.; GARDE, J.; PONS, P.; GONZALEZ-BULNES, A.; LÓPEZ-SEBASTIÁN, A. 2007. Reproductive performance and progesterone secretion in estrus-induced Manchega ewes treated with hCG at the time of AI. *Small Rum. Res* 71, 117-122.
- HASHEM, N.; EL-AZRAK, K.; EL-DIN, A.; TAHA, T.; SALEM M. 2014. Effect of GnRH treatment on ovarian activity and reproductive performance of low-prolific Rahmani ewes. *Theriogenology* 83, 192-198.
- ISHIDA, N.; OKADA, M.; SEBATA, K.; MINATO, M.; FUKUI, Y. 1999. Effect of GnRH and hCG treatments for enhancing corpus luteum function to increase lambing rate of ewes artificially inseminated during the non-breeding season. *J. Reprod. Dev* 45, 73-79.
- KARACA, F.; ATAMAN, M.; COYAN, K. 2009. Synchronization of estrus with short-and long-term progestagen treatments and the use of GnRH prior to short-term progestagen treatment in ewes. *Small Rum. Res* 81, 185-188.
- KHAN, T.; BECK, N.; KHALID, M. 2007. The effects of GnRH analogue (buserelin) or hCG (Chorulon) on day 12 of pregnancy on ovarian function plasma hormone concentrations conceptus growth and placentation in ewes and ewe lambs. *Anim. Reprod. Sci* 102, 247-257.
- KHAN, T.; BECK, N.; KHALID, M. 2009. The effect of hCG treatment on day 12 post-mating on ovarian function and reproductive performance of ewes and ewe lambs. *Anim. Reprod. Sci* 116, 162-168.
- KITTOK, R.; STELLFLUG, J.; LOWRY, S. 1983. Enhanced progesterone and pregnancy rate after gonadotropin administration in lactating ewes. *J. Anim. Sci.* 56,652-655.
- KLEEMANN, D.; WALKER, S.; SEAMARK, R. 1994. Enhanced fetal growth in sheep administered progesterone during the first three days of pregnancy. *J. Reprod. Fertil* 102, 411-417.
- LANKFORD, L.; YATES, D.; HALALSHEH, R.; BLACK, P.; HALLFORD, D.; ROSS, T. 2010. Effects of human chorionic gonadotropin on serum progesterone concentrations, embryonic survival, and lambing rates in ewes. *Western Section, American Society of Animal Science* 61, 153-157.
- LASHARI, M.; TASAWAR, Z. 2010. The effect of GnRH given on day of mating on ovarian function and reproductive performance in Lohi sheep. *J. Pak. Vet.* 30, 29-33.
- LASHARI, M.; TASAWAR, Z. 2013. The effect of GnRH (Dalmarelin) given on Day 12 post-mating on ovarian function and embryo development in Lohi sheep at southern. Punjab, Pakistan *Life* 11, 165-170.
- MACMILLAN, W.; KNIGHT, T.; MACMILLAN, K. 1986. Effects of gonadotrophin releasing hormone (buserelin) on sheep fertility. *Proc. NZ Soc. Anim. Prod.* 47, 161-163.
- MAILLO, V.; DUFFY, P.; O'HARA, L.; DE FRUTOS, C.; KELLY, A.; LONERGAN, P.; RIZOS, D. 2014. Effect of hCG administration during corpus luteum establishment on subsequent corpus luteum development and circulating progesterone concentrations in beef heifers. *Reprod Fertil and Dev* 26, 367-374.
- MEYER, M.; HANSEN, P.; THATCHER, W.; DROST, M.; BADINGA, L.; ROBERTS, M.; LI, J.; OTT, T.; BAZER, F. 1995. Extension of corpus luteum life span and reduction of uterine secretion of prostaglandin F<sub>2α</sub> of cows in response to recombinant interferon-tau. *J. Dairy Sci.* 78, 1921-1931.
- MIRZAEI, A.; REZAEI, M.; ASADI, J. 2014. Reproductive Performance after hCG or GnRH administration of long-term progestagen treatment of fat failed ewes during seasonal anoestrus. *J. Fac. Vet. Med. Istanbul Univ* 40, 176-182.
- MOEINI, M.; ALIPOUR, F.; MOGHADAM, A. 2009. The effect of human chorionic gonadotropin on the reproduction performance in Lory sheep synchronized with different doses of pregnant mare serum gonadotrophin outside the breeding season. *Asian J. Anim. Vet Adv* 4, 9-15.
- MOEINI, M.; ALIPOUR, F.; SANJABI, M. 2013. Efficacy of CIDR or FGA Sponges with hCG Treatments on the Conception Rate and Prolificacy in Lori Ewes Out of the Breeding Season. *Iranian J. of Applied Anim. Sci.* 3, 521-525.
- MOOR, R.; ROWSON, L. 1996. The corpus luteum of the sheep; functional relationship between the embryo and corpus luteum. *J. Endocr.* 34, 233-239.
- NANCARROW, C. 1994. Embryonic mortality in the ewe and doe. En: ZAVY, M.T.; GEISART, R.D. (Eds.), *Embryonic Mortality in Domestic Species*. CRC Press, Londres. pp. 79-97.
- NEPHEW, K.; CÁRDENAS, H.; MCCLURE, K.; OTT, T.; BAZER, F.; POPE, W. 1994. Effects of administration of human chorionic gonadotropin or progesterone before maternal recognition of pregnancy on blastocyst development and pregnancy in sheep. *J. Anim. Sci* 72, 453-458.
- NEWCOMBE, J.; PETERS, A. 2014. The buserelin enigma; How does treatment with this GnRH analogue decrease embryo mortality? *J. Vet. Sci. Tech.* 5, 2157-7579 151.
- OLFATI, A.; MOGHADDAM, G. 2013. Effects of GnRH agonist (cinnarelin) on Reproductive performance in synchronized Iranian crossbred ewes during the breedings season. *Slovak J. Anim. Sci. (Slovak Republic)* 46, 1-6.
- RIAZ, H.; SATTAR, A.; ARSHAD, M.; AHMA, N. 2012. Effect of synchronization protocols and GnRH treatment on the reproductive performance in goats. *Small Rum. Res.* 104, 151-155.
- SATTERFIELD, M.; BAZER, F.; SPENCER, T. 2006. Progesterone regulation of preimplantation conceptus growth and galectin 15 (LGALS15) in the ovine uterus. *Bio. Reprod.* 75, 289-296.

- SCHMITT, E.; DIAZ, T.; BARROS, C.; DE LA SOTA, R.; DROST, M.; FREDRIKSSON, E.; STAPLES, C.; THORNER, R.; THATCHER, W. 1996. Differential response of the luteal phase and fertility in cattle following ovulation of the first-wave follicle with human chorionic gonadotropin or an agonist of gonadotropin-releasing hormone. *J. Anim. Sci.* 74, 1074-1083.
- SHEMESH, M. 2001. Actions of gonadotrophins on the uterus. *Reproduction* 121, 835-842.
- SHORT, R. 1969. Implantation and the maternal recognition of pregnancy. *Foetal Autonomy* 2, 31.
- SIRJANI, M.; SHAHIR, M.; KOHRAM, H.; SHAHNEH, A. 2011. Effect of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) treatment on multiple births in Afshari ewes. *African J. Biotech.* 10, 12358-12362.
- SPENCER, T.; BAZER, F. 2002. Biology of progesterone action during pregnancy recognition and maintenance of pregnancy. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library* 7, 1879-98.
- SPENCER, T. 2013. Early pregnancy: Concepts, challenges, and potential solutions. *Anim. Frontiers* 3, 48-55.
- STEVENSON, J.; TENHOUSE, D.; PORTALUPPI, M.; LLOYD, A.; EBORN, D.; KACUBA, S.; DE JARNETTE, J. 2007. Interventions after artificial insemination: conception rates, pregnancy survival, and ovarian responses to gonadotropin-releasing hormone, human chorionic gonadotropin, and progesterone. *J. Dairy Sci.* 90, 331-340.
- THATCHER, W.; MOREIRA, F.; SANTOS, J.; MATTOS, R.; LOPES, F.; PANCARCI, S.; RISCO, C. 2001. Effects of hormonal treatments on reproductive performance and embryo production. *Theriogenology* 55, 75-89.
- TORRES, A.; CHAGAS E SILVA, J.; DINIZ, P.; LOPES-DA-COSTA, L. 2013. Evaluation of treatments with hCG and carprofen at embryo transfer in a demi-embryo and recipient virgin heifer model. *Animal* 7, 1317-1322.
- TÜRK, G.; GÜR, S.; SÖNMEZ, M.; BOZKURT, T.; AKSU, E.; AKSOY, H. 2008. Effect of exogenous GnRH at the time of artificial insemination on reproductive performance of Awassi ewes synchronized with progestagen-PMSG-PGF2 $\alpha$  combination. *Reprod. Dom. Anim.* 43, 308-313.
- WILKINS, J. 1991. Contribution of embryo loss to reproductive performance in Merino ewes. Ph.D. Tesis, University of Western, Australia.
- WILMUT, I.; SALES, D.; ASHWORTH, C. 1986. Maternal and embryonic factors associated with prenatal loss in mammals. *J. Reprod. Fertil* 76, 851-864.