

Descripción de las causas principales de folículos anovulatorios en yeguas y su relación con hallazgos a la ultrasonografía.

Trabajo de grado para optar por el título de: Especialista en Biotecnología de la Reproducción en Grandes Especies Animales

Pablo Arturo Agudelo Agudelo

Camilo Jaramillo Morales MVZ
Magister en Medicina Veterinaria Equina

Corporación Universitaria Lasallista
Facultad de Ciencias Administrativas y Agropecuarias
Especialización en Biotecnología de la Reproducción de Grandes Especies
Animales

2017

Contenido

Introducción	6
Justificación	7
Problema:.....	7
Objetivos.....	9
Objetivo general	9
Objetivos específicos	9
Marco Teórico.....	10
Ciclo estral	10
Fisiología de la ovulación	12
Ultrasonografía.....	14
Falla Ovulatoria	20
Metodología	22
Resultados.....	23
Falla ovárica y factores involucrados	23
Alteraciones cromosómicas	24
Tratamientos hormonales exógenos	25
Progesterona.....	27
Agonistas de la GnRH.....	27
Gonadotropina corionica humana (hCG).....	27
Ultrasonografía Doppler y su relación con la ovulación	28
Falla ovulatoria y ultrasonografía	30
Conclusiones	35
Referencias.....	36

Tabla de imágenes

Imagen 1 características del ciclo estral en la yegua.....	11
Imagen 2 Fisiología de la ovulación.....	12
Imagen 3 ecógrafo para reproducción equina con sonda lineal para uso transrectal.....	15
Imagen 4 ovario de una yegua con múltiples folículos indicando inicio del ciclo estral.....	16
Imagen 5 ovario con un folículo en crecimiento.....	16
Imagen 6 ovario con un folículo dominante.....	17
Imagen 7 Edema uterino grado	19
Imagen 8 Edema uterino grado	19
Imagen 9 Edema uterino grado 2.....	19
Imagen 10 Edema uterino grado 3.....	20
Imagen 11 ecografía doppler del folículo dominante en una yegua.....	29
Imagen 12 ecografía doppler en un ovario de yegua, se evidencia aumento de la vascularidad de la pared debido al uso de hCg.....	30
Imagen 13 folículo con partículas flotantes y bandas ecogenicas.....	32
Imagen 14 folículo anovulatorio.....	32
Imagen 15 red de fibrina formada dentro del folículo.....	34

Resumen

El diagnóstico de patologías ováricas y fallas ovulatorias, se ha convertido en un reto para los médicos veterinarios dedicados a la reproducción de equinos, puesto que se hace confusa la diferenciación de folículos ovulatorios con los anovulatorios, causando así, disminución en las tasas de preñez y llevando como consecuencia perdidas económicas para los propietarios y tiempo perdido para el veterinario a cargo. Por este motivo, se hace necesario saber las causas más comunes por las cuales los folículos se desarrollan de manera incorrecta y por las cuales no llegaran al momento de la ovulación. La ultrasonografía es una ayuda diagnóstica que provee las suficientes herramientas para determinar las patologías ováricas y los folículos anovulatorios, generando así un diagnóstico acertado y por ende, obtener resultados satisfactorios.

Palabras clave: folículo anovulatorio, ultrasonografía, yegua

Introducción

El ciclo estral de la yegua se ha convertido en un tema de grandes preocupaciones y gran incertidumbre para todo el gremio equino, y principalmente para los veterinarios que se desempeñan en el área de la reproducción, debido a que en teoría las yeguas criollas colombianas tienen en promedio un ciclo estral de 21 días, ocurriendo la ovulación entre los 5 a 7 días dentro de este periodo de tiempo (Paredes, Jiménez, & Hernández, 2012). Desde el punto de vista reproductivo, la yegua es una especie poliéstrica estacional con actividad ovárica en la época de primavera-verano y un periodo de quiescencia sexual en otoño e invierno. Esta estacionalidad reproductiva de la yegua está regulada principalmente por los cambios en la duración del periodo de luz de cada día (fotoperiodo), aunque puede ser modulada por la temperatura y la disponibilidad del alimento (María, Pérez, Quintero, Myriam, & Acosta, 2010). Pero esta teoría no se aplica en la práctica, ya que, la mayoría de yeguas presentan ciclos irregulares de más de 21 días y con ovulaciones por fuera del tiempo o en algunos casos no ocurre dicha ovulación. Por este motivo, es determinante saber los motivos de esta condición, y brindar las condiciones necesarias para garantizar que la ovulación se presente como un proceso normal, involucrando la técnica de ultrasonido para determinar así, el crecimiento folicular en condiciones adversas y posteriormente brindar las bases para generar soluciones que permitan la correcta presentación de los ciclos estrales y consecutivamente la ovulación.

Justificación

Problema:

El ciclo estral en los equinos, es regulado por interacciones entre el hipotálamo, la hipófisis, las gónadas y el endometrio; el hipotálamo se encarga de secretar la hormona GnRH, encargada de viajar a la hipófisis para estimular la síntesis y liberación de gonadotropinas, tales como, la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), esta última responsable de la ovulación en la yegua. El aumento de la LH es directamente proporcional al flujo sanguíneo que llega al ovario, siendo así un factor determinante en el momento de la ovulación.

Determinadas circunstancias, impiden un correcto flujo de sangre hacia el ovario, impidiendo que la hormona luteinizante alcance su pico más alto y de esta manera ocurra la ovulación. Es por esto que se aplicara el método de ultrasonografía, para determinar crecimientos foliculares y relacionarlos con los niveles de LH para realizar una aproximación del momento de la ovulación, brindando condiciones favorables para que el flujo sanguíneo sea correcto y las tasas de ovulación sean más altas.(María et al., 2010)

Uno de los principales problemas, en cuanto a la reproducción equina, son los altos costos que se generan cuando se presentan situaciones ajenas a un manejo normal, esto quiere decir, cuando hay yeguas problema en las que su ciclo reproductivo no se desarrolla de manera adecuada. En las yeguas cuando no se presenta un ciclo normal o las condiciones no garantizan una correcta presentación del mismo, los costos y los tiempos perdidos se incrementan. La ovulación en las yeguas cuando ocurre de manera normal no garantiza en un 100% el éxito de la preñez, puesto que posterior a este proceso, están involucradas otras situaciones para tener en cuenta como lo es la calidad del semen por parte del macho y todo el componente relacionado con la fecundación, anidación e implantación.(Andrade et al., 2011)

El diestro en las yeguas dura entre 15 y 17 días aproximadamente, tiempo que puede perderse en el caso de no ocurrir una adecuada ovulación, lo que incurre

en tiempo abierto para las yeguas representando pérdidas económicas para los criaderos de caballos. Es deber de los médicos veterinarios y aún más de los especialistas en biotecnología de la reproducción, brindar las condiciones necesarias para solucionar o aumentar las tasas de éxito en la reproducción equina, implementado ayudas diagnósticas como la ultrasonografía. (GIGLI, I;RUSSO, A,;AGUERO, 2006)

Objetivos

Objetivo general

Describir las causas principales de folículos anovulatorios en yeguas y su relación con hallazgos a la ultrasonografía.

Objetivos específicos

Describir los factores involucrados a la falla ovárica en yeguas.

Identificar los factores asociados a la deficiencia en la ovulación en la yegua.

Reseñar los principales hallazgos ultrasonográficos asociados a folículos anovulatorios en yeguas.

Marco Teórico

Ciclo estral

El ciclo estral de las yeguas a diferencia del de otras especies domésticas, solo se encuentra constituido por dos fases, el diestro y el estro, con una duración de aproximadamente 21 días independiente de la ubicación geográfica, aunque se han descrito variaciones por la intensidad lumínica; por esta condición lumínica las hembras equinas se consideran poliestricas estacionales (Ginther, 2007). En la imagen 1 se puede observar las etapas del ciclo estral.

El ciclo estral en los equinos, es regulado por interacciones entre el hipotálamo, la hipófisis, las gónadas y el endometrio. Teniendo como base el hipotálamo, el cual secreta la hormona GnRH, encargada de viajar a la hipófisis via sistema porta hipotálamo – hipofisiario para estimular la síntesis y liberación de gonadotropinas, tales como, la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), esta última responsable de la ovulación en la yegua (Andrade et al., 2011).

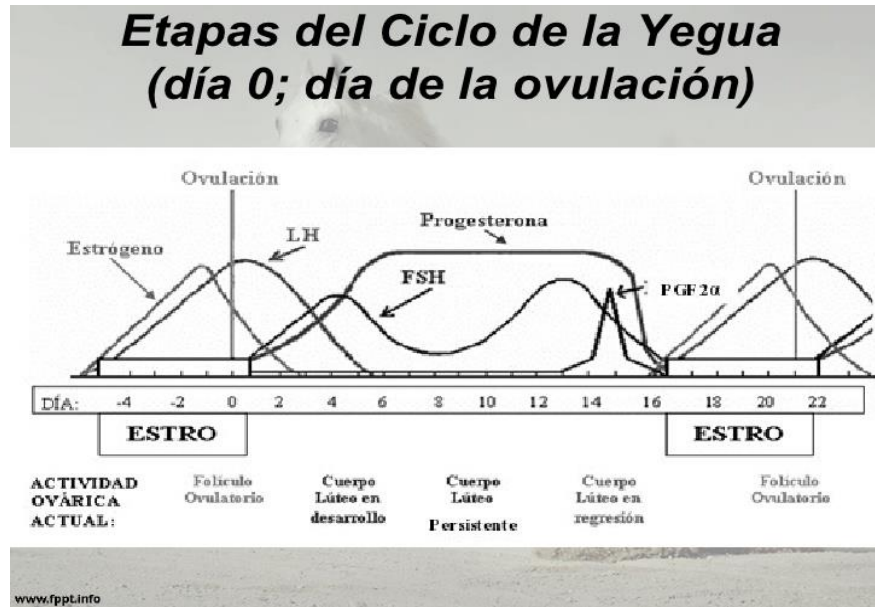
Involucrados también en este proceso, se encuentran proteínas como el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), encargado de estimular el crecimiento celular e inhibir la muerte celular programada. (Castro et al., 2015)

El ciclo estral de la yegua, comienza por la llegada de la GnRH a la hipófisis y la posterior síntesis de FSH, la cual se encarga de reclutar folículos y seleccionar un folículo dominante al alcanzar su valor máximo. Cobra importancia para este momento el papel de los estrógenos (E2) y de la inhibina, las cuales realizan un feedback negativo con la hipófisis para mantener unos niveles de FSH basales. (Andrade et al., 2011)

La LH por otro lado, se encuentra siendo liberada de una forma pulsátil, la cual vencerá las concentraciones basales de FSH, adquiriendo receptores de LH en las células de la granulosa y promoviendo la síntesis de enzimas esteroideogénicas, las cuales son necesarias para la expresión génica de la enzima aromatasa. De esta

manera la producción de estradiol mediada por la enzima aromatasa, realiza un feedback negativo de la FSH para evitar la dominancia de más de un folículo. (Andrade et al., 2011)

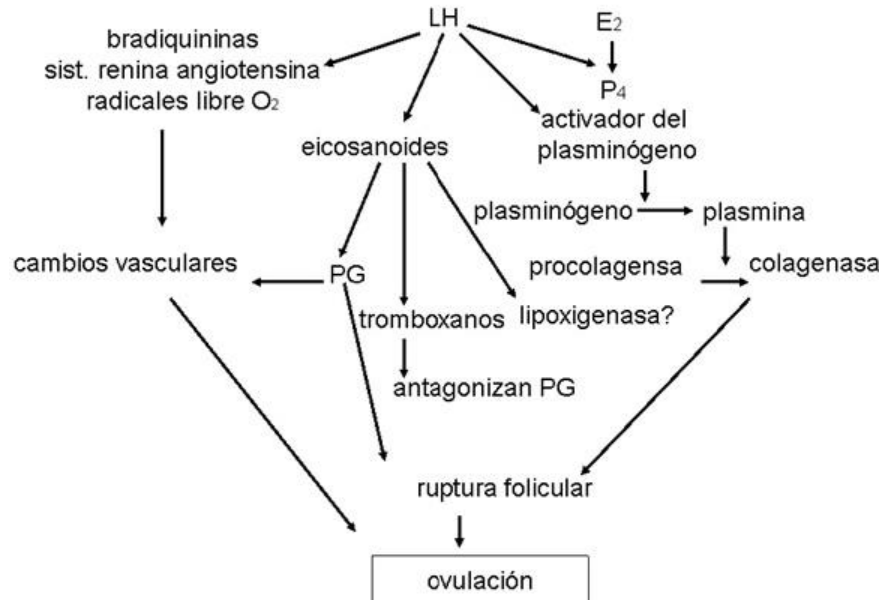
Imagen 1. Características del ciclo estral en la yegua



Fuente: Ojeda Michael 2011

Una vez se establece una dominancia y una maduración de un solo folículo, llega el momento de la ovulación (Ver imagen 2), donde hay una serie de procesos y de sustancias involucradas, tales como, péptidos vasoactivos, prostaglandinas y esteroides. (GIGLI, I; RUSSO, A.; AGUERO, 2006)

Imagen 2. Fisiología de la ovulación



Fuente: Gigli, I 2006

Fisiología de la ovulación

Una liberación de prostaglandina en conjunto con el aumento de la LH, llevan a la liberación de algunos péptidos vasoactivos como la uroquinasa y el activador de plasminogeno, los cuales estimulan la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que llevara a la expresión génica de metaloproteinasas, las cuales generaran una respuesta inflamatoria y posteriormente la apoptosis.(Coronato, Laguens, & Di Girolamo, 2012)

Llegado el momento de la ruptura ovárica para la liberación del oocito, en necesario que ocurra un proceso de transformación en las células de la teca, el cual consiste en pasar de PGE2 a PGF2 α . Esta PGF2 α ayuda a la liberación de mas TNF- α , el cual promueve la transducción de señales apoptoticas, que llevaran a la apoptosis de las células foliculares.(Ginther, Gastal, Gastal, & Beg, 2007)

Las metaloproteinasas de matriz (MMPs), son responsables en cierta medida, de que ocurran cambios a nivel de la arquitectura ovárica, promueven también la liberación de enzimas para que ocurra la lisis de del colágeno. En algunos eventos, que impiden la correcta circulación hacia el ovario por ende la incorrecta expresión de dichas enzimas. (Li & Curry, 2009)

Las metaloproteinasas de matriz, constituyen una familia de proteasas, las cuales son dependientes de zinc, las cuales están divididas en grupos de acuerdo a sus características para degradar cierto de tipo de colágeno y algunas moléculas específicas de la matriz extracelular. Las metaloproteinasas en condiciones normales son expresadas por células del estroma de la mayoría de los tejidos.

Estas enzimas también están relacionadas en procesos como la espermatogénesis, neurogenesis, migración de células tumorales y la ovulación. Las proteasas actúan como moléculas de señalización y pueden modular también la expresión de otras moléculas (Donadeu et al., 2014)

El PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), produce un aumento de la expresión de metaloproteinasas y cuando actúa conjuntamente con TGF- β produce sobreexpresión tanto de metaloproteinasas como de los promotores de ellas.(Menegon et al., 2017)

Del mismo modo las metaloproteinasas son inhibidas por ciertos tipos de moléculas como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el cual inhibe la activación de los genes que expresan dichas enzimas. En cuanto al proceso de ovulación, las metaloproteinasas están involucradas en la remodelación de la matriz extracelular, interactuando con los inhibidores de las proteasas y manteniendo un equilibrio para así mantener controlado dicho proceso.(Bastos et al., 2014)

Ultrasonografía

La ecografía se ha vuelto indispensable en el seguimiento de reproducción equina, en la imagen 3 se puede apreciar un ecógrafo convencional utilizado para reproducción equina. Las capas del ovario de la yegua se invierten con respecto a otras especies, con los folículos y el cuerpo lúteo encontrados dentro del ovario; sólo los folículos grandes sobresalen de la superficie del órgano. Esto hace que la realización de diagnósticos vía rectal por palpación de los ovarios sea más compleja. La ecografía, sin embargo, proporciona otra alternativa de examen. Desde su primer uso en 1980, el potencial diagnóstico ha mejorado mucho. (J. C.-A. and J. Newcombe, 2012)

Un estudio reciente de ultrasonografía doppler mejoró significativamente la emisión de diagnósticos. Esta tecnología se utiliza tanto para flujo de color y flujo de potencia, mostrando en una pantalla la velocidad de la sangre en un vaso sanguíneo (Ginther 2007). La evaluación del flujo sanguíneo ovárico y estructuras ováricas es un tema de interés para los veterinarios.

En la yegua, los cuernos uterinos se encuentran en forma de V con el mesometrio unido dorsalmente. Al final de los cuernos uterinos, la posición del ovario varía debido a que el mesovario permite una amplia gama de movimientos pasivos. El ovario izquierdo es caudal a la derecha y más cercano al riñón ipsilateral (Kainer, 1982).

Todos los ovarios muestran una depresión prominente, denominada fosa de la ovulación, en el borde cóncavo ventral o borde libre. El borde dorsal convexo se une al mesovario. La longitud del ovario varía entre 7 y 8 cm dependiendo de la etapa del ciclo reproductivo y actividad folicular. Los pequeños folículos y los cuerpos lúteos pueden ser detectados solo por ultrasonografía.

Los exámenes ultrasonográficos de los ovarios y genitales se realizan a través del recto, normalmente con un transductor lineal intracavitario de 5 MHz. A 7,5 ó 10 MHz, puede utilizarse un transductor de matriz lineal para obtener imágenes detalladas de áreas <8 cm desde el transductor. La imagen

ultrasonográfica de un ovario a veces es insuficiente para determinar el estado reproductivo de un yegua; varias imágenes tomadas durante un período de tiempo se hacen necesario; en las imágenes 4,5 y 6 se pueden evidenciar folículos en diferentes fases de crecimiento,

Hormonas producidas por la influencia ovárica, la actividad del tracto reproductivo; la palpación rectal más la ecografía transrectal de los ovarios proporciona un diagnóstico mucho más acertado del estado reproductivo del animal. (Miro, 2012)

Imagen 3 Ecógrafo para reproducción equina con sonda lineal para uso transrectal



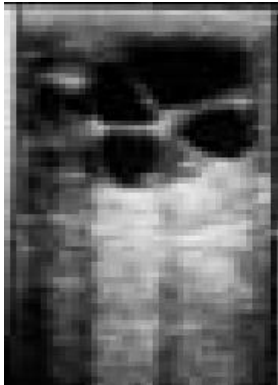
Fuente: autor

Imagen 4 Ovario de una yegua con múltiples folículos indicando inicio del ciclo estral



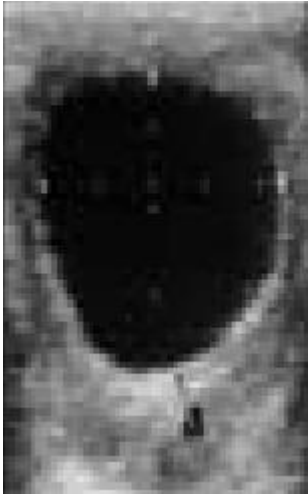
Fuente: autor

Imagen 5 Ovario con un folículo en crecimiento



Fuente: autor

Imagen 6 Ovario con un folículo dominante



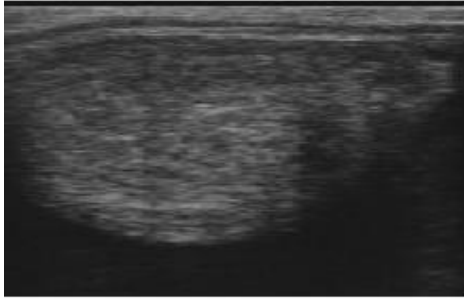
Fuente: autor

Existen características ultrasonografías asociadas a la ovulación, como por ejemplo el edema uterino (ver imagen 7); las características típicas durante el estro son visualizadas como pliegues individuales en el endometrio, este se pliega y se edematiza durante el estro como resultado del aumento de las concentraciones circulantes de estrógeno, estos cambios dan una imagen heterogénea, con las porciones central densa de los pliegues que aparecen ecogénico y las porciones edematosa de los pliegues representados por áreas no ecogénicas, cuando el cuerno uterino es tomado en sección transversal, el aspecto sugiere una naranja en rodajas o rueda de carro.(Reilas, Liepina, Yeste, & Katila, 2015)

Cuando la yegua se acerca a la ovulación, el estrógeno comienza a declinar y la progesterona comienza a aumentar y el edema uterino disminuye. Bajo la influencia de la progesterona, durante el diestro, el útero no tiene edema y aparecen de manera uniforme ecogénico en la ecografía. También es posible clasificar el edema del endometrio, estas clasificaciones del edema endometrial se han encontrado para reflejar los cambios en la circulación de generación del estro y las concentraciones de progesterona y del comportamiento sexual, pliegues endometriales quedan a la vista al final de un diestro, al pasar a estro el edema en general disminuye aproximadamente 2 días a partir de la ovulación hasta el día de la ovulación, cuando el edema ha desaparecido, en las imágenes en las imágenes 7, 8, 9 y 10 se pueden identificar los diferentes grados de edema. (Reilas et al., 2015)

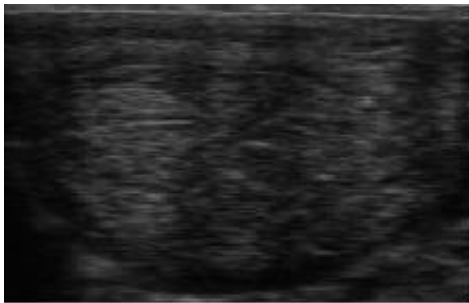
La interpretación morfológica característica del endometrio en la ecografía constituye una parte importante para establecer una estimación precisa de la etapa del ciclo estral. La aparición de edema precede el inicio del comportamiento estral en 1, 2, o 3 días, aunque el comportamiento sexual en general, persiste por 24 a 48 horas después de que el edema ha desaparecido.(Reilas et al., 2015)

Imagen 7. Edema uterino grado 0



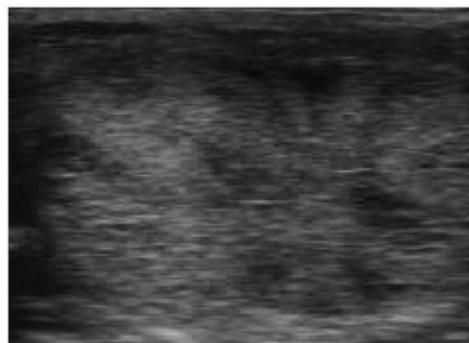
Fuente: autor

Imagen 8. Edema uterino grado 1



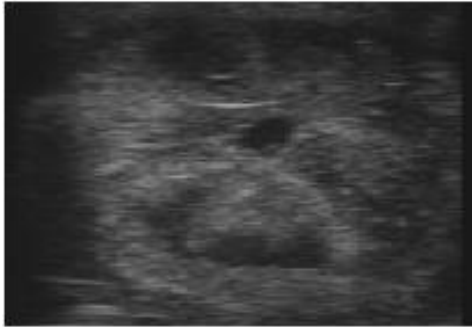
Fuente: autor

Imagen 9. Edema uterino grado 2



Fuente: autor

Imagen 10. Edema uterino grado 3



Fuente: autor

Falla Ovulatoria

La anovulación es una de las principales causas de infertilidad en mujeres y hembras de muchas especies domésticas. Uno de los tipos de disfunción anovulatoria son folículos luteinizados no ovulados, que ha sido reportadas en mujeres, también conocido como folículos anovulatorios hemorrágicos, ocurren cuando el folículo preovulatorio no alcanza su ruptura u ovulación y el antro se llena cada vez más con sangre. Esta patología es la forma más común de anovulación en yeguas. Y es considerada una seria preocupación por la industria equina. Análogamente, la anovulación pueden tener importantes implicaciones financieras para las mujeres.(Bashir et al., 2012)

Parece que este fenómeno puede ocurrir naturalmente en todas las especies, pero sólo en especies como la vaca y la yegua debido a que la dinámica folicular es fácil y puede ser sistemáticamente seguido por ultrasonografía, permitir un suficiente número de observaciones para caracterizar este síndrome. Una causa distinta de insuficiencia ovulatoria observada en la yegua es la hemorragia de los folículos dominantes con organización de los contenidos foliculares y, en la mayoría de las ocasiones, la luteinización de la pared y posterior colapso folicular. Esta condición ha sido referenciada de diferentes maneras. En una primera referencia se les dio el nombre de "folículos de otoño" según se informó ocurren con mayor frecuencia al final del período ovulatorio; luego Ginther (1979) fue el primero en

describir las características macroscópicas de estos folículo anovulatorios que se definieron como estructuras llenas de sangre con la presencia de tejido luteal en la pared circundante y así denominado “Folículos hemorrágicos”.

Metodología

Para la realización del presente trabajo de monografía se realizó una búsqueda sistemática de información y un análisis profundo de la misma.

Las bases de datos consultadas correspondieron a:

- Pubmed
- EBSCO
- Scielo
- Latindex
- Lilacs
- ScienceDirect
- Redalyc
- Google Scholar

Las palabras clave utilizadas fueron:

- Mare - Yegua
- Ovulation - Ovulación
- Ultrasonography – Ultrasonografía
- Anovulatory follicules – Foliculos anovulatorios

Después de introducir esas palabras clave en las respectivas bases de datos, las cuales son términos MeSH (Medical Subject Headings) se encontraron 120 artículos, de los cuales fueron utilizados 55 por cumplir con los parámetros para ser descritos y tenidos en cuenta en la presente monografía.

Resultados

Falla ovárica y factores involucrados

La falla ovárica en yeguas es un proceso de alta frecuencia dentro de las causas de infertilidad, su causalidad es compleja y exige un reto continuo para el médico veterinario, quien debe afrontar las alternativas terapéuticas más apropiadas de conformidad con cada caso en particular. La falla ovulatoria de folículos con diámetro ovulatorio y los folículos hemorrágicos persistentes, pueden ser parte de un proceso fisiológico normal, un evento patológico o ser el resultado de la pérdida de respuesta a un agente inductor de ovulación.

En Colombia no hay estudios publicados sobre este tema, a pesar de que muchos veterinarios de equinos lo tratan con alta frecuencia, el diagnóstico diferencial en yeguas que presenten aumento unilateral o bilateral del tamaño de los ovarios, incluye condiciones patológicas tales como los tumores ováricos, hematomas ováricos, la falla ovárica, el envejecimiento o el posparto en algunas yeguas, y condiciones ambientales propias de las estaciones en países templados, también deben ser contempladas las yeguas bajo tratamiento con hormonas exógenas. La estimulación hormonal inadecuada durante el diestro temprano, aumenta la probabilidad de que las yeguas presenten folículos anovulatorios. (Otálvaro, Correa, Velásquez, & Maldonado-Estrada, 2009)

Las técnicas clínicas que pueden ser usadas en el diagnóstico de las diferentes patologías del ovario incluyen la observación del comportamiento, el examen clínico de la yegua, la palpación del ovario por vía rectal, la ecografía transrectal del ovario, el análisis hormonal, la biopsia ovárica y el cariotipo. Un gran porcentaje de patologías ováricas pueden ser diagnosticadas con un mínimo de instrumental y de pruebas diagnósticas. Sin embargo, algunas de las patologías ováricas necesitan una evaluación más profunda. Las alteraciones de la ovulación o de la función lútea, generalmente se resuelven espontáneamente con el tiempo. En contraste, patologías como los tumores, no se resuelven espontáneamente y

pueden requerir una intervención quirúrgica. Si no se puede realizar un diagnóstico correcto utilizando las técnicas indicadas anteriormente, puede ser prudente posponer la cirugía hasta constatar que la función ovárica no va a retornar a la normalidad. Las patologías del ovario de la yegua pueden ser divididas en: alteraciones del desarrollo folicular, de la ovulación, de la función lútea, tumores ováricos y otras anormalidades diversas. (P. Mccue, 2001)

Alteraciones cromosómicas

Una de las patologías son las alteraciones cromosómicas, especialmente las de los cromosomas sexuales, las cuales han sido asociadas con infertilidad en el equino. Se considera que la prevalencia de alteraciones cromosómicas en la yegua es inferior al 3%. Una alteración de este tipo se puede sospechar en una yegua que se encuentra en edad reproductiva y presenta infertilidad primaria e hipoplasia gonadal. La anormalidad cromosómica más frecuentemente diagnosticada en la yegua es la disgenesia gonadal 63, X (ó X0), en la que se encuentra presente sólo un cromosoma sexual. Esta patología puede presentarse cuando el par cromosómico sexual falla en la separación durante la meiosis, produciendo un gameto sin un cromosoma sexual y otro con dos cromosomas sexuales. Esta patología equina es análoga al síndrome de Turner en los seres humanos. La anormalidad 63, X (ó X0) ha sido detectada en la mayoría de las razas equinas, incluyendo las de tiro pesadas y las miniatura. (C, L, & L, 2013)

Edad

Otra patología es la disfunción ovárica relacionada con la edad la cual se ha identificado como causa de subfertiidad en yeguas de más de 20 años de edad. En la actualidad no se dispone de tratamientos efectivos para promover el crecimiento folicular en ovarios seniles. Debe tenerse en consideración que otros factores que contribuyen a la disminución de la de fertilidad en yeguas viejas es la conformación perineal alterada y la ausencia de un vaciamiento uterino efectivo. Estas yeguas viejas también pueden presentar una disminución de la viabilidad de los oocitos y una elevada incidencia de mortalidad embrionaria temprana y abortos. En estas yeguas a veces se puede constatar un intervalo interovulatorio más prolongado que

en yeguas jóvenes, debido a la mayor duración de la fase folicular. El alargamiento de la fase folicular en asociación con una elevada concentración de gonadotropinas, puede estar indicando la inminencia de la senectud reproductiva en yeguas viejas. La falta de ovulación y la senilidad ovárica observada en yeguas de edad avanzada podría ser atribuida a un número insuficiente de folículos primordiales, estas yeguas pueden también experimentar un retraso de aproximadamente 2 semanas, en la aparición de la primera ovulación de la temporada reproductiva.(Turna et al., 2014)

Tratamientos hormonales exógenos

- Anabólicos esteroideos

La administración de anabólicos esteroides en la yegua puede provocar alteraciones en el comportamiento estral y en la función de los ovarios. El tratamiento con bajas dosis de anabólicos esteroides puede hacer que la yegua presente un incremento de la agresividad o comportamiento de semental, mientras que el suministro de elevadas dosis de estos anabólicos producen la inhibición del desarrollo folicular y ovulación. Cuando se administran estos compuestos a las potrancas prepuberales se puede observar en la misma hipertrofia del clítoris, por estas razones debería evitarse el uso de esteroides anabólicos en las yeguas que se utilizarán como reproductoras.(Ferris & Mccue, 2010)

- Glucocorticoides

Las yeguas desarrollan una reacción inflamatoria uterina causada por los espermatozoides introducidos durante la cubierta natural o la inseminación artificial, esta reacción inflamatoria se considera un evento fisiológico normal que ayuda en la eliminación de espermatozoides y desechos del útero. Aproximadamente el 15% de las yeguas son incapaces de resolver la inflamación y tienen retención de líquido en el útero 24 h después del apareamiento. Estos acontecimientos se consideran factores de riesgo para el aclaramiento uterino, el compromiso de la función miometrial uterina, una pobre conformación perineal y un fallo en la dilatación del cérvix durante el estro. El uso de prednisolona para modular la respuesta inflamatoria y mejorar las tasas de embarazo en yeguas problemáticas. Sin

embargo, la administración exógena de glucocorticoides también tiene efectos secundarios, se asocia con laminitis, supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la inmunosupresión. La administración crónica de glucocorticoides a yeguas en diestro probablemente inhibe el desarrollo folicular y la ovulación, y reduce los comportamientos asociados con el celo.(Ferris & Mccue, 2010)

- AINES

La presencia de folículos anovulatorios durante el ciclo estral de las yeguas causa impactos financieros, en la concepción y el aumento del número de servicios por preñez. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como meloxicam y fenilbutazona se utilizan en el tratamiento de trastornos en las yeguas, a su vez estos fármacos favorecen la formación de prostaglandinas (PGs) y por consiguiente interfieren con actividad reproductiva. Para aumentar la eficiencia reproductiva de los animales de interés genético, es esencial conocer la fisiología para una adecuada gestión reproductiva, la cual tiene como objetivo aumentar los beneficios y la utilización biotecnologías de reproducción equina.(Lima, Costa, Alvarenga, & Martins, 2015)

La enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) está implicada en la producción folicular de prostaglandinas (PGs) E2 y F2a, que se produce aproximadamente 10-12 h antes de la ovulación, estas PG inducen un aumento del flujo sanguíneo al folículo, aumentando la presión intra folicular y generando inducción de la síntesis de enzimas involucradas en la ruptura de la pared folicular causada por la LH, que conduce a la expulsión del oocito. (Ginther, 2017)

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), son los fármacos más utilizados en caballos con condiciones que implican dolor, inflamación o fiebre. El tratamiento terapéutico y los efectos de estos fármacos se derivan de la inhibición de las ciclooxigenasas (COXs), que son las enzimas que degradan el ácido araquidónico, evitando así la formación de prostaglandinas, por ende una incorrecta degradación del cuerpo lúteo y una incorrecta ovulación.(Lima et al., 2015)

Progesterona

Los progestágenos son corrientemente utilizados en yeguas cíclicas para producir la supresión del celo o para sincronización de las ovulaciones, las yeguas pueden ovular durante el tratamiento con progestágenos, en especial si el tratamiento se comienza en la última parte de la fase lútea. Al respecto, se ha observado una elevada incidencia de persistencia lútea en yeguas que ovulan durante el tratamiento con progestágenos. (Weiss, Andrea, Bertol, Eduardo, & Talini, 2016)

Agonistas de la GnRH

La administración de un agonista de GnRH para inducir ovulación ha sido asociada con un retraso en el desarrollo folicular y con un aumento del intervalo interovulatorio. El acetato de deslorelina es un compuesto muy efectivo para inducir la ovulación, pero también produce una inhibición prolongada de la secreción de FSH y por lo tanto una disminución de la población folicular. La inyección de prostaglandinas 7 a 8 días después de la ovulación para inducir la luteolisis prematura, aumenta el riesgo de producir un retraso del desarrollo folicular. La administración de prostaglandinas "reinicia" el ciclo estral cuando se utiliza en un período con poca actividad folicular.(P. Mccue, 2001).

Gonadotropina corionica humana (hCG)

El manejo reproductivo en el equino y la aplicabilidad de técnicas como la inseminación artificial con semen fresco, refrigerado o congelado, transferencia de embriones y transferencia de oocito ha sido facilitado por el uso de la gonadotropina coriónica humana (hCG) para la inducción de la ovulación. La hCG se utiliza muy a menudo en la yegua para lograr ciclos estrales continuos; sin embargo, la administración repetida de hCG estimula la producción de anticuerpos, reduciendo la eficacia de la hCG. El cese del crecimiento del folículo preovulatorio se produciría inmediatamente después de tratamiento con hCG.(C et al., 2013)

La dinámica folicular es un proceso continuo que está directamente influenciado por factores extrínsecos como la nutrición, estrés, estación del año y fotoperiodo. Así, los factores ambientales propios de una región (temperatura y horas de luz) explican las diferencias en tamaño folicular al momento de la ovulación. El efecto del fotoperiodo en la estacionalidad reproductiva es más evidente cuanto más lejos de la línea ecuatorial se encuentren los animales; sin embargo, aun en latitudes relativamente cercanas al Ecuador se presenta una época anovulatoria. (P. M. Mccue & Squires, 2002)

La inducción de la ovulación está orientada a sincronizar ovulación con el apareamiento o la inseminación y disminuir la respuesta inflamatoria en el útero de yeguas consideradas susceptibles a la inflamación posterior al apareamiento. La ovulación debe ser inducida cuando el folículo alcanza los 35 mm y se vuelve sensible a LH. Así, la mayoría de las yeguas ovularán 36-48 h después de la inducción, cuando hay hemorragia intra folicular y fracaso en la ovulación, la estructura resultante se denomina folículo hemorrágico. (Ginther et al., 2007)

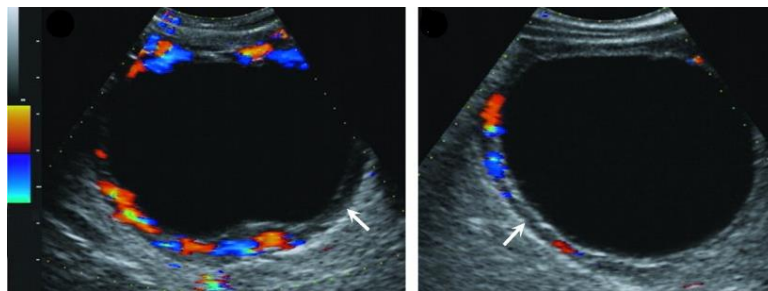
A pesar de la intensa investigación en biotecnología para equinos y estudios sobre la influencia de los hCG en la tasa de ovulación en yeguas los resultados son confusos debido a la intensa utilización hCG en las prácticas ecuestres de rutina. (Lima et al., 2015)

Ultrasonografía Doppler y su relación con la ovulación

La ultrasonografía doppler es ampliamente utilizada en la reproducción humana y animal, es una técnica no invasiva que se utiliza habitualmente para examinar el flujo sanguíneo en el útero de las mujeres como ayuda para diagnosticar la infertilidad. Además, se ha informado que el flujo sanguíneo uterino deficiente puede estar asociado con subfertilidad o infertilidad en yeguas. Se han descrito diferentes índices de la velocidad de flujo sanguíneo medida por doppler y todos son capaces de representarla cuantitativamente (D. H. Evans, 1990). Cuanto mayor es el índice de resistencia, menor es la tasa de perfusión sanguínea, y

correlativamente, un aumento del índice de pulsatilidad indica una disminución de la tasa de perfusión del tejido (Brien & Angelo, 2001). Se examinó la circulación uterina y ovárica durante todo el ciclo estral en yeguas y concluyeron que existe una relación entre el suministro de sangre a estos órganos y los niveles circulantes de esteroides sexuales, en la imagen 11 se puede apreciar ecografía doppler en el ovario de una yegua. Sin embargo, otros autores concluyeron que los factores que controlan la regulación del flujo sanguíneo a los órganos genitales siguen sin resolverse (Turna et al., 2014)

Imagen 11. Ecografía doppler del folículo dominante en una yegua, con la flecha se indica el grosor de la pared del folículo. Tomado de Gastal, Gastal y Ginther, (2006).



Fuente: Gastal, Gastal y Ginther, (2006).

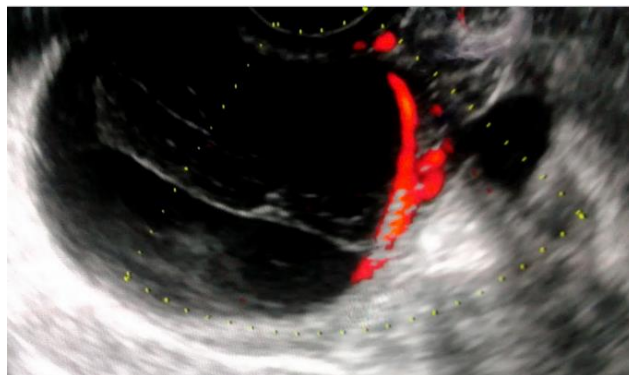
Cambios degenerativos en los vasos sanguíneos intrauterinos de yeguas fueron informados por primera vez en 1978, también se ha demostrado que las angiopatías son el hallazgo más común en la biopsia del endometrio equino (Rosol, 1993). Las angiopatías causan una disminución en perfusión uterina y pueden ser responsables o contribuir al desarrollo de la endometriosis. (Blaichl et al., 1999)

En yeguas, la concentración de progesterona circulante disminuye gradualmente desde el Día 6 (día 0 ovulación) hasta el comienzo de la luteolisis (día 14) en asociación temporal con baja concentración de LH. La administración de GnRH en yeguas aumenta la concentración de LH durante el anestro y el estro.

La administración de un antagonista de GnRH a yeguas en diestro resulta en una disminución de LH, FSH y P4; la administración de hCG en yeguas aumenta la concentración de P4, evidenciado en la imagen 12. (Weiss et al., 2016)

El efecto de un inductor de la ovulación causando un aumento de LH es temporalmente asociado con un aumento de la vascularidad de la pared del folículo preovulatorio en las yeguas, el ganado y las mujeres. Además, la LH induce un aumento vasoactivo del flujo sanguíneo en los ovarios de ratas, conejos y ovejas. La administración de GnRH en el ganado inicia la secreción de LH y aumenta la perfusión del folículo preovulatorio; el tratamiento de yeguas con FSH dos veces al día para inducir aumento en la perfusión vascular ovárica al mismo tiempo que se desarrolló de múltiples folículos. Aunque la asociación entre la LH y el flujo sanguíneo folicular varía entre especies, la asociación entre LH y el flujo de sangre ha recibido consideraciones limitadas. (Castro et al., 2015)

Imagen 12. Ecografía doppler en un ovario de yegua, se evidencia aumento de la vascularidad de la pared debido al uso de hCG.



Fuente: Gastal y Gastal, (2011)

Falla ovulatoria y ultrasonografía

Con el avance en la imagen y las técnicas, varios estudios y tras la aparición de esta condición anovulatoria en diferentes poblaciones de yeguas se clasificaron los folículos en luteinizados o no luteinizados dependiendo del grado de luteinización de las células de la granulosas y su capacidad de secreción de progesterona como lo demuestran los estudios macroscópicos y hormonales (McCue y Squires 2002).

Este último estudio los nombró como "folículos anovulatorios persistentes" y encontró que aproximadamente el 90% de ellos desarrollaron tejido luteal. Los estudios encontrados más recientes han mostrado en detalle los perfiles hormonales y las características ecográficas doppler en el desarrollo de folículos anovulatorios hemorrágicos en las yeguas. Los estudios posteriores encontraron sólo sutiles diferencias en la vascularización de la pared folicular entre el folículo ovulatorio y el hemorrágico. Perfiles hormonales de LH, FSH y progesterona no revelaron ninguna diferencia significativa. (Ginther et al., 2006, 2007).

La principal relevancia de esta condición radica en el fracaso del colapso del folículo dominante y, en consecuencia, no liberación del ovocito y, por lo tanto, imposibilidad de fecundación y la preñez., (J. R. Newcombe, 2010)

La formación de un folículo anovulatorio implica el desarrollo de tejido vascularizado luteal. En ausencia de ovulación, el antro del folículo pasa a ser permeado con sangre, lo que se evidencia como focos ecogénicos y hebras de tipo fibrina en un modo B, en la imagen 13 se puede apreciar esta condición. (Ginther, Gastal, Gastal, & Beg, 2006)

La incidencia de folículos anovulatorios es de aproximadamente el 5% y el 20% de los ciclos estrales durante la estación ovulatoria. Las estructuras son más comunes en yeguas viejas (por ejemplo, > 20 Años), tienden a ocurrir repetidamente, y ocurren más frecuentemente durante la fase folicular tardía. Un hematoma que se forma en el antro en lugar de ocurrir la normal ovulación se ha denominado un folículo anovulatorio hemorrágico; Las descripciones iniciales de folículos anovulatorios hemorrágicos se basan en la ecografía transrectal. Los niveles de estrógenos ováricos, en estructuras con apariencia gruesa no tuvieron variaciones con los folículos que ovularon normalmente (Ginther et al., 2007)

Folículos que alcanzan grandes tamaños y fallan en la ovulación, se desarrollan más comúnmente durante la época de transición entre primavera y otoño: sin embargo, los folículos anovulatorios persistentes se convierten en folículos anovulatorios hemorrágicos y esto ocurre en menor frecuencia durante la

etapa de monta fisiológica, estos folículos pueden permanecer por meses, lo que resulta en largos periodos interovulatorios.(P. M. Mccue & Squires, 2002)

Cuando la sangre entra en el antro del folículo preovulatorio que posteriormente no va a ovular, la estructura resultante se ha denominado folículo anovulatorio hemorrágico, basado en la escala de grises a la ultrasonografía. Otras descripciones similares se han propuesto para esta patología; folículos hemorrágicos y folículos persistentes anovulatorios. La anovulación de un folículo después de que la yegua haya criado. Es una indicación temprana de un folículo hemorrágico anovulatorio en desarrollo y se caracteriza por un número excesivo de manchas ecogenicas flotantes en el fluido folicular. El fluido folicular de las yeguas contiene una tipo de anticoagulante como la heparina. Se ha sugerido que el desarrollo de los folículos hemorrágicos anovulatorios se debe a una disminución del anticoagulante en el líquido folicular, aunque esta teoría no ha sido demostrada (Ginther et al., 2006)

Imagen 13. Folículo con partículas flotantes y bandas ecogenicas



Fuente: Autor

Imagen 14. Folículo anovulatorio



Fuente: Autor

En la práctica equina, la detección precisa y el tiempo de ovulación es importante para las muchas razones:

- Asegurar que la ovulación ocurra dentro del tiempo óptimo posterior a la monta
- Decidir el momento óptimo para la reproducción con semen corta duración (semen congelado) para la inseminación artificial posterior a la ovulación
- Determinar con precisión la edad del embrión
- Determinar el número de ovulaciones en relación con el número de folículos para poder manejar cualquier posible el hermanamiento adecuado
- Garantizar la ruptura y colapso del folículo y asumir la posible liberación del oocito para diferenciarlo de las condiciones patológicas anovulatorias.(J. R. Newcombe, 2010)

Dentro de las características principales de los folículos anovulatorios se encuentra en el fracaso del folículo dominante para colapsar y se supone que el oocito no puede ser liberado sin colapso folicular y evacuación de fluidos. Por lo tanto, se espera que en yeguas con folículos anovulatorios y sin ovulación concurrente normal, la fertilización no sea posible. Parece imposible cuando se utiliza ultrasonografía en modo B en tiempo real para distinguir entre un folículo pre ovulatorio que va a colapsar normalmente y ovular y otro que no se romperá. Por estas razones, es clínicamente relevante poder diagnosticar con precisión la

ovulación y distinguirla de un folículo anovulatorio. El diagnóstico adecuado de la ovulación puede ser fácil de realizar si la frecuencia entre los exámenes es alta o cuando el colapso del folículo resulta en un cuerpo lúteo sólido. Una ovulación normal implica el colapso completo del folículo pre ovulatorio con evacuación del 90% de líquido folicular.(Ginther et al., 2006)

Ultrasonográficamente, esto se visualiza como una imagen hipoecogenica y sólida en el ovario que contiene el folículo pre ovulatorio previo durante 12-15 h; esta área ovulatoria aumenta en ecogenicidad. Sin embargo, una proporción relativamente alta de yeguas, pronto después de la ovulación, desarrollan un cuerpo hemorrágico con una cavidad central o laguna de dimensiones variables que contiene sangre fresca, que luego se organiza, formando redes de fibrina como se aprecia en la imagen 15

Desafortunadamente, este tipo de cuerpo hemorrágico puede parecerse a un folículo anovulatorio, lo que puede complicar el diagnóstico preciso de la ovulación, especialmente cuando las yeguas no se examinan frecuentemente con este fin.(J. C.-A. and J. Newcombe, 2012)

Imagen 15. Red de fibrina formada dentro del folículo



Fuente: Autor

Conclusiones

Las principales causas de folículos anovulatorios es sin duda el uso excesivo de sustancias exógenas, las cuales alteran en diferentes niveles el ciclo estral normal de la yegua.

El uso de dosis ajustadas a cada paciente en particular, disminuirá los riesgos de presentación de patologías ováricas y fallas ovulatorias.

La ultrasonografía es una herramienta determinante para diagnosticar la incidencia de folículos anovulatorios donde los cambios son evidentes para cada patología en particular.

Los cambios ultrasonograficos son evidentes en la presentación de folículos anovulatorios, permitiendo así, un diagnóstico certero y la obtención de unos resultados satisfactorios.

Es fundamental realizar investigaciones especializadas acerca de las problemáticas del diario vivir de los médicos veterinarios, y así de esta manera dar solución a las incertidumbres generadas en los casos donde los resultados no son los esperados.

Este trabajo deja una pauta para la realización de futuras investigación en bien de la mejoría en el desempeño de los médicos veterinarios dedicados a la reproducción, a su vez aporta herramientas para el diagnóstico de fallas reproductivas específicamente relacionadas con la ovulación y de esta manera aplicar los correctivos necesarios.

Referencias

- Andrade, F., Jair, S., Osorio, P., Ribeiro, V., Henry, F., Liliana, M., & Sergio, C. J. (2011). Foliculogénesis y ovulación en la especie equina. *Rev.Med.Vet*, *22*, 43–50.
- Bashir, S. T., Gastal, M. O., Tazawa, S. P., Tarso, S. G. S., Hales, D. B., Baerwald, A. R., & Gastal, E. L. (2012). The mare as a model for luteinized unruptured follicle syndrome: intrafollicular endocrine milieu. <http://doi.org/10.1530/REP-15-0457>
- Bastos, H. B. A., Kretzmann, N. A., Santos, G. O., Esmeraldino, A. T., Rechsteiner, S. F., Mattos, R. C., & Neves, A. P. (2014). Gene expression of matrix metalloproteinases and LH receptors in mare follicular development. *Theriogenology*, *82*(8), 1131–1136. <http://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2014.07.033>
- Blaichl, U., Petzoldl, S., Baftmann, C. P., Lorberl, K., Schoon, H., Raila, G., & Bollweins, H. (1999). Doppler ultrasonographic studies of the uterine blood flow in mares, *15*, 547–550.
- Brien, S. O., & Angelo, A. D. (2001). Quantification of power Doppler energy and its future potential, *76*(3), 583–587.
- C, M. V., L, J. L., & L, W. H. (2013). A SSESSMENT OF O VARIAN F OLLICLE IN C REOLE M ARES F OLLOWING THE A DMINISTRATION OF hCG. *Revista de Investigaciones Veterinarias Del Perú, RIVEP*, *24*(2), 189–193.
- Castro, T., Oliveira, F. A., Siddiqui, M. A. R., Baldrighi, J. M., Wolf, C. A., & Ginther, O. J. (2015). Theriogenology Stimulation of LH , FSH , and luteal blood fl ow by GnRH during the luteal phase in mares. *Theriogenology*, 1–7. <http://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2015.10.019>
- Coronato, S., Laguens, G., & Di Girolamo, V. (2012). Rol de las metaloproteinasas y sus inhibidores en patolog??a tumoral. *Medicina (Argentina)*, *72*(6), 495–502. <http://doi.org/ISSN: 0025-7680>
- D. H. Evans. (1990). Doppler Ultrasound: Physics, Instrumentation and Clinical Applications. *Book Review*, (November), 1990.
- Donadeu, F. X., Fahiminiya, S., Esteves, C. L., Nadaf, J., Miedzinska, K., McNeilly, A. S., ... Gérard, N. (2014). Transcriptome profiling of granulosa and theca cells during dominant follicle development in the horse. *Biology of Reproduction*, *91*(5), 111. <http://doi.org/10.1095/biolreprod.114.118943>
- Ferris, R. A., & Mccue, P. M. (2010). The effects of dexamethasone and prednisolone on pituitary and ovarian function in the mare. *EQUINE VETERINARY JOURNAL*, *42*, 438–443. <http://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00034.x>
- GIGLI, I;RUSSO, A.;AGUERO, A. (2006). Consideraciones sobre la dinámica ovárica en equino , bovino y camélidos sudamericanos, *8*(1), 183–204.
- Ginther, O. J. (2017). Systemic and intrafollicular components of follicle selection in mares.

- Domestic Animal Endocrinology*. <http://doi.org/10.1016/j.domaniend.2016.12.005>
- Ginther, O. J., Gastal, E. L., Gastal, M. O., & Beg, M. A. (2006). Conversion of a viable preovulatory follicle into a hemorrhagic anovulatory follicle in mares, 29–40.
- Ginther, O. J., Gastal, E. L., Gastal, M. O., & Beg, M. A. (2007). Incidence , Endocrinology , Vascularity , and Morphology of Hemorrhagic Anovulatory Follicles in Mares REFEREED, 56(March). <http://doi.org/10.1016/j.jevs.2007.01.009>
- Li, F., & Curry, T. E. (2009). Regulation and function of tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) 1 and TIMP3 in periovulatory rat granulosa cells. *Endocrinology*, 150(8), 3903–3912. <http://doi.org/10.1210/en.2008-1141>
- Lima, A. G., Costa, L. C. B., Alvarenga, M. A., & Martins, C. B. (2015). Does Clinical Treatment with Phenylbutazone and Meloxicam in the Pre-ovulatory Period Influence the Ovulation Rate in Mares ?, 775(December 2012), 771–775. <http://doi.org/10.1111/rda.12586>
- María, L., Pérez, L., Quintero, L. Z., Myriam, A., & Acosta, B. (2010). Luna María López Pérez* Luis Zarco Quintero* Ana Myriam Boeta Acosta*, 41(2), 89–100.
- Mccue, P. (2001). Diagnóstico de patologías ováricas, 0.
- Mccue, P. M., & Squires, E. L. (2002). Persistent anovulatory follicles in the mare, 58, 541–543.
- Menegon, K., Andrade, L., Augusta, M., Carla, E., Celeghini, C., Pugliesi, G., ... Jord, F. (2017). Theriogenology Follicular dynamics , ovarian vascularity and luteal development in mares with early or late postpartum ovulation, 96, 23–30. <http://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.03.020>
- Miro, J. (2012). Ovarian Ultrasonography in the Mare, 47, 30–33. <http://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2012.02043.x>
- Newcombe, J. C.-A. and J. (2012). Ultrasound Confirmation of Ovulation in Mares : A Normal Corpus Luteum or a Haemorrhagic Anovulatory Follicle ? *Reproduction in Domestic Animals*. <http://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2012.02039.x>
- Newcombe, J. R. (2010). Risk Factors for the Development of Haemorrhagic Anovulatory Follicles in the Mare, 480, 473–480. <http://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2008.01260.x>
- Otálvaro, L. J., Correa, C. J., Velásquez, C. E., & Maldonado-Estrada, J. G. (2009). Falla ovárica en una yegua de paso fino colombiano: Tratamiento combinado homeopático antihomotóxico y hormonal. reporte de un caso. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, 22(4), 665–675.
- Paredes, M. P., Jiménez, C., & Hernández, A. (2012). STUDY OF THE INTEROVULATORY INTERVAL IN COLOMBIAN CRIOLLO MARES El ciclo estral (CE) se define como el intervalo transcurrido entre una ovulación y la siguiente . Su duración en la especie equina es aproximadamente de 21 días y presenta dos fases , la, 59(I), 32–48.

- Reilas, T., Liepina, E., Yeste, M., & Katila, T. (2015). Theriogenology Effects on the equine endometrium of cervical occlusion after insemination. *Theriogenology*, 1–8. <http://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2015.09.053>
- Rosol, T. (1993). A comparison of endometrial biopsy , culture and cytology during oestrus and dioestrus in the horse A comparison of endometrial biopsy , culture and cytology during oestrus and dioestrus in the horse, (June), 90–92. <http://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1993.tb02952.x>
- Turna, O., Can, M., Evkuran, G., Kurban, I., Mehmet, O., & Ucmak, M. (2014). Is uterine blood flow influenced by hCG and mare age ? *Animal Reproduction Science*, 151(3–4), 182–185. <http://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2014.10.021>
- Weiss, R. R., Andrea, M., Bertol, F., Eduardo, C., & Talini, R. (2016). SC. *Theriogenology*. <http://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.11.005>