

ESTRATEGIAS NUTRICIONALES Y HORMONALES PARA LA INDUCCIÓN A LA PUBERTAD EN VAQUILLONAS DE CARNE Y SU IMPACTO EN LA FERTILIDAD

Maquivar, M. y Day, M.L.¹. 2011. Rev. Taurus, Bs. As., 13(52):4-33.
1.-Ohio Agricultural Research and Development Center, Animal Sciences,
The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA. day.5@osu.edu
Publicado en las memorias del IX° Simposio Internacional de
Reproducción Animal, IRAC, XX° Aniversario,
9 al 11 de septiembre de 2011, Córdoba, Argentina.
www.produccion-animal.com.ar

Volver a: [I. A. en cría y tambo](#)

1. Introducción
2. Efecto neuroendócrino de los esteroides sobre la secreción de GnRH
 - 2.1. Regulación esteroideogénica de la secreción de gonadotropinas
 - 2.2. Efecto del péptido kiss en el establecimiento de la pubertad
3. Inducción a la pubertad precoz y su relación con la nutrición
4. Efecto de la administración exógena de progestágenos y la inducción a la pubertad en vaquillonas para carne.
 - 4.1. MGA
 - 4.2. Norgestomet
 - 4.3 CIDR
5. Resumen y conclusiones
6. Agradecimiento
7. Bibliografía

1. INTRODUCCIÓN

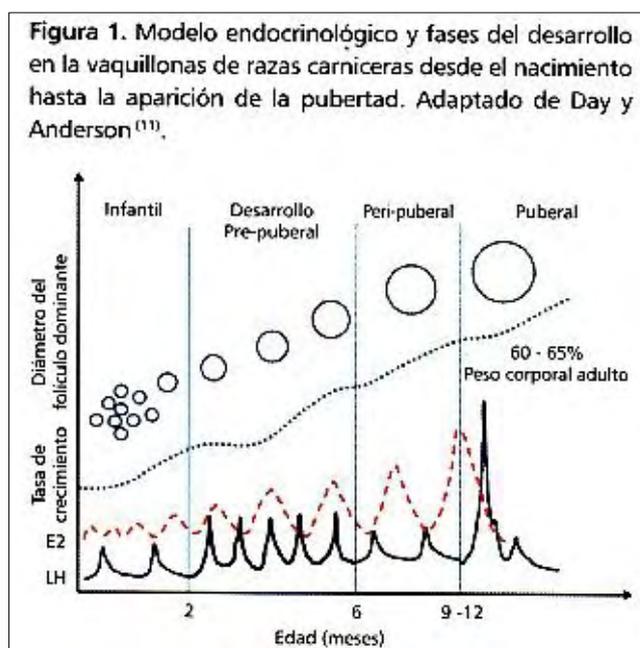
La edad a la pubertad tiene un enorme impacto sobre las eficiencias productiva, reproductiva y económica en el ganado de carne, influyendo en el número de crías logrado por hembra a lo largo de su vida útil (1). La pubertad se define como la manifestación de la capacidad reproductiva, expresada en la habilidad del animal para ovular un ovocito capaz de ser fertilizado, acompañado por la expresión de celo y el posterior desarrollo y mantenimiento de un cuerpo lúteo de duración normal (24). La pubertad en el ganado de carne es caracterizada por el desarrollo del eje reproductivo (hipotálamo-hipófisis-ovario) y del metabolismo general del animal. Dichos cambios ocurren de forma gradual y se encuentran asociados a ciertos parámetros productivos como son el peso y estructura corporal, y a modificaciones endocrinológicas en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario y en las hormonas del eje somatotrópico (hormona del crecimiento, IGF-1 y sus proteínas ligadoras).

Desde el punto de vista endócrino, la ocurrencia de la pubertad es el resultado de la disminución de la regulación negativa (feedback) del estradiol sobre el hipotálamo. Esta disminución, promueve que las neuronas secretoras de GnRH incrementen su secreción, lo que induce un aumento en los pulsos de LH, resultando en el crecimiento y maduración final del folículo dominante y posterior ovulación (11). Estos cambios endócrinos (disminución del efecto negativo de los estrógenos unido al incremento de GnRH y LH) son los principales eventos que regulan el inicio de los ciclos estrales en animales prepúberes. Sin embargo, los mecanismos específicos y el momento en el cual ocurre, así como el papel que juegan los esteroides (estrógenos y progesterona) en la activación de las neuronas secretoras de GnRH, no son completamente conocidos.

Desde el punto de vista práctico, la aparición de la pubertad ha sido asociada con variables productivas como son el peso corporal, la cantidad de tejido adiposo expresada en condición corporal y la genética del animal (45). Para simplificar y entender los cambios que ocurren en el desarrollo del animal y cómo afectan la maduración del eje reproductivo, el período entre el nacimiento y la aparición de la pubertad (etapa prepuberal) ha sido dividido en distintas fases: el período infantil (desde el nacimiento hasta los 2 meses de edad), el período de desarrollo (entre los 2 meses y los 6-7 meses de edad), la fase estática (entre los 6-7 meses y los 10 meses de edad) y finalmente la fase peripuberal (después de los 10 meses de edad). Se ha sugerido que durante la fase de desarrollo, el hipotálamo y los órganos reproductivos se encuentran en proceso de maduración; este período está caracterizado por el incremento en la secreción de LH, que a su vez causa el crecimiento de folículos que alcanzan dominancia y formación del antro. Sin embargo, la secreción de LH cesa y permanece basal durante la fase estática. Esta fase

está caracterizada por una lenta y gradual maduración final del eje reproductivo hasta el inicio de la fase peripuberal. En esta última etapa, la regulación negativa del estradiol hacia el hipotálamo declina, lo que se asocia con un incremento en la secreción de gonadotropinas (FSH y LH) y presencia de folículos dominantes, que a su vez, sintetizan y secretan estradiol, que eventualmente estimulará la secreción preovulatoria de LH y finalmente la ovulación.

El objetivo de la presente revisión es discutir los posibles mecanismos por los cuales la nutrición y los esteroides, tanto endógenos como exógenos, estimulan la secreción de GnRH. Adicionalmente, se discutirán algunos de los estudios publicados utilizando productos a base de progestágenos, tanto naturales como sintéticos, para inducir la pubertad y el impacto sobre la fertilidad en vaquillonas de razas carniceras.



2. EFECTO NEUROENDÓCRINO DE LOS ESTEROIDES SOBRE LA SECRECIÓN DE GNRH

La regulación de la secreción de GnRH es crítica para el inicio de la ciclicidad en animales prepúberes. Esta regulación se encuentra mediada por los esteroides de origen ovárico (estradiol y progesterona), por la GnRH misma (autorregulación) y por otras hormonas como la Leptina, IGF-1, ácido gama-amino butírico (GABA), glutamato, neuropéptido-Y, activina, inhibina, y el recientemente descubierto péptido (Kiss) y su receptor (GPR54), que aparentemente juegan un papel importante en la activación de las neuronas de GnRH durante la transición a la pubertad (9, 42). Estudios previos demostraron la importancia de la disminución en la regulación negativa que ejercen los estrógenos en la secreción de GnRH para la aparición de la pubertad (49). El consecuente incremento en la secreción de los pulsos de GnRH es necesario para la liberación de las gonadotropinas a nivel hipofisario (FSH y LH).

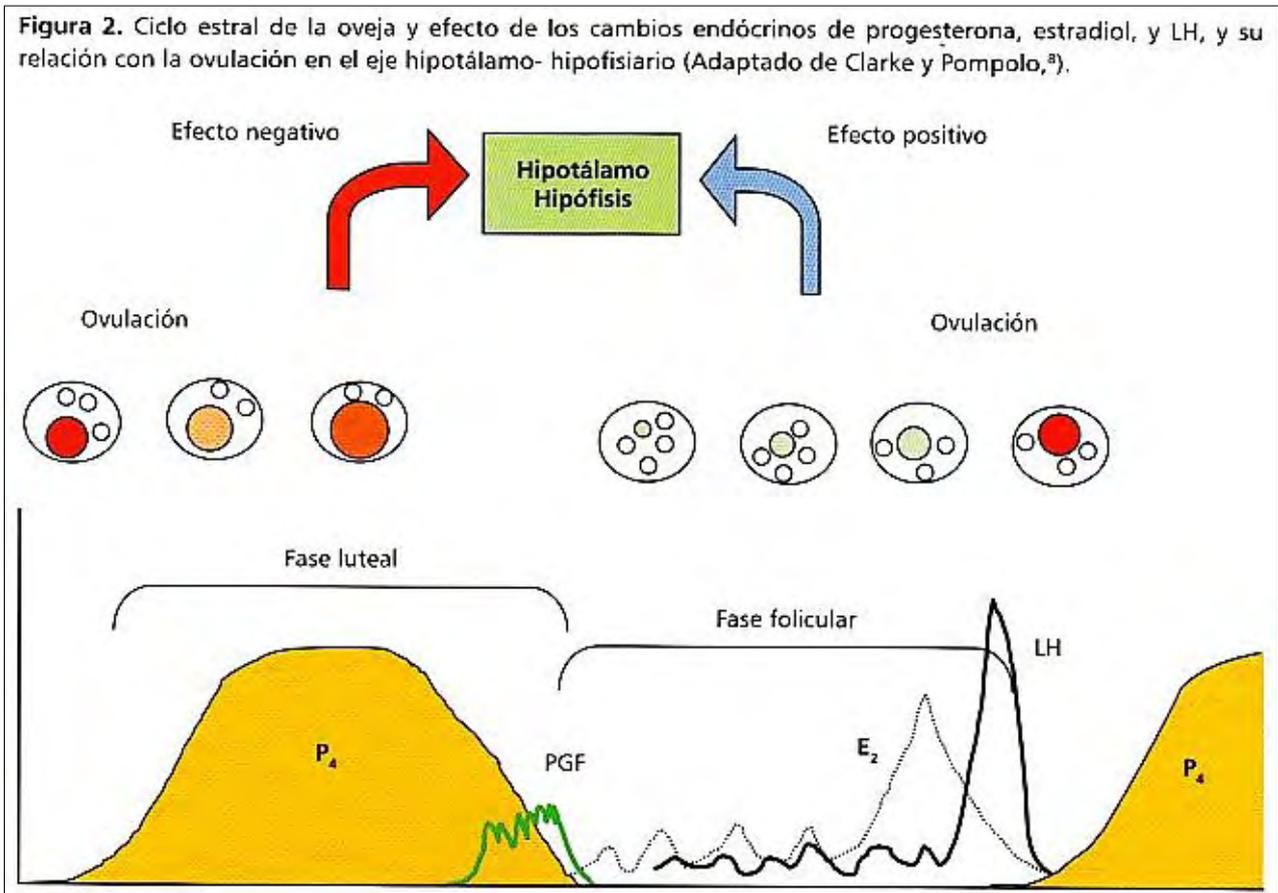
Desafortunadamente, se tiene poco conocimiento de los mecanismos neuronales y anatómicos involucrados en la activación de las neuronas secretoras de GnRH. Hallazgos recientes indican que dichas neuronas no expresan receptores de estrógenos, por lo que se ha sugerido la existencia de otro tipo de neuronas que establecen comunicación con las neuronas secretoras de GnRH (42).

2.1. REGULACIÓN ESTEROIDOGÉNICA DE LA SECRECIÓN DE GONADOTROPINAS

El estradiol es un importante regulador de la secreción de GnRH y a su vez de la secreción de FSH y LH. La progesterona en cambio tiene el efecto opuesto, e inhibe la expresión y la sensibilidad del hipotálamo a la acción de los estrógenos (39). Asimismo, se ha sugerido que el estradiol tiene dos mecanismos de acción. El primero, es la inducción del pico preovulatorio de LH, incrementando la expresión y translocación de los receptores de GnRH. Secundariamente, promueve la secreción de GnRH después del pico preovulatorio de LH, para promover la secreción de LH y estimular el desarrollo del cuerpo lúteo (8, 39). Por ejemplo, en la oveja ciclando, durante la fase luteal (elevada concentración de progesterona), la expresión de receptores de GnRH es disminuida y su secreción está caracterizada por pulsos de baja frecuencia y alta amplitud. En contraste, luego de la regresión del cuerpo lúteo, las concentraciones de progesterona disminuyen y sobreviene la fase folicular del ciclo estral, caracterizada por un incremento en la concentración de estradiol que induce la secreción de GnRH y LH (36). Estos resultados, demuestran el efecto inhibitorio de la progesterona sobre los receptores de GnRH. Turzillo y col. (57) determinaron que la administración de estrógenos promueve la expresión de receptores de GnRH en la hipófisis

durante la fase luteal. Los resultados sugieren que los estrógenos no inducen la expresión de receptores durante esta etapa. Asimismo, se observó que el número de receptores aumenta después de la regresión del cuerpo lúteo y más intensamente, antes del incremento de la concentración de estrógeno. Por lo tanto, se especula sobre la existencia de otros factores que modulan la actividad de las neuronas de GnRH. Adicionalmente, una de las hipótesis formuladas es que la concentración basal de estrógeno es suficiente para inducir la expresión de los receptores de GnRH e incrementar la sensibilidad. Por otra parte, una vez que la concentración de progesterona disminuye después de la regresión del CL, el núcleo hipotalámico generador de los pulsos de GnRH es activado y puede ser estimulado por la acción estrogénica de los ovarios (51). De hecho, Turzillo y Nett (58) observaron que en ovejas, el tratamiento con estrógeno incrementó la expresión de receptores de GnRH en el hipotálamo, en ausencia de progesterona y que esta respuesta es dosis dependiente.

En contraste con la acción estimulante del estradiol en el hipotálamo, la progesterona tiene dos efectos inhibitorios. El primero consiste en reducir la frecuencia de los pulsos de GnRH, a través de la reducción de la expresión de receptores hipotalámicos y finalmente, la disminución de la sensibilidad en la hipófisis a la GnRH. Sin embargo, se ha reconocido que en la oveja es necesaria la acción de la progesterona como modulador en el cerebro para tener la acción plena del estradiol. Caraty y Skinner (5) trataron con progesterona exógena ovejas ovariectomizadas y evaluaron la eficacia de promover la secreción de GnRH con la administración exógena de estrógeno. Los resultados revelaron que los animales tratados con progesterona al inicio del experimento mostraron un incremento en la concentración de GnRH luego de la administración de estrógeno. Este estudio demostró que, independientemente del efecto contrastante de la progesterona y el estrógeno, existe una estrecha relación entre ambas hormonas para modular la secreción de GnRH en el animal durante el ciclo estral.



En el animal prepúber se especula que antes del establecimiento de los ciclos estrales, el individuo experimenta incrementos temporales de progesterona, debido a la formación de cuerpos lúteos de vida corta que pudieran aumentar el efecto del estrógeno (40). Finalmente, la progesterona también puede mediar la secreción de GnRH por medio de la interacción con otros neuro-moduladores, como el GABA, que ejercen un efecto inhibitorio sobre la secreción. Evidencia experimental sugiere que las neuronas de GnRH expresan receptores GABA. En contraste, el estradiol disminuye la transmisión de GABA hacia las neuronas secretoras de GnRH.

Por otra parte ha sido reconocida la interacción de los esteroides sobre la regulación de sus propios receptores. Estudios realizados en roedores sugieren que el estradiol induce la expresión de receptores para progesterona (P₄R) en el núcleo antero-paraventricular (AVPV); la activación de este receptor resulta en el incremento en la

amplificación de la secreción de pulsos de GnRH y LH y unido a este efecto también se ha observado que este receptor responde a la acción de los estrógenos modulando los pulsos de GnRH (27).

Una de las teorías que se han postulado de cómo el estradiol ejerce el efecto positivo para el inicio de los ciclos estrales en animales prepúberes, es a través de modificaciones en las conexiones sinápticas de las neuronas secretoras de GnRH que expresan los receptores de estradiol (11). Como se mencionó, el estradiol regula la expresión de receptores de GnRH, pero asimismo modula la síntesis de GABA y células sintetizadoras de glutamato, las mismas que expresan el receptor α de estradiol. Un estudio publicado recientemente (7) sugiere que estas neuronas se encuentran localizadas en el área AVPV hipotalámica, directamente por encima de las neuronas de GnRH y que son capaces de responder al efecto de los estrógenos. Además, estas neuronas reciben información de otras áreas del hipotálamo como el núcleo preóptico, el núcleo arcuato, y la amígdala, las que contienen neuronas que expresan receptores de estradiol. Asimismo, han sido localizados receptores de progesterona en el núcleo ventro-medial del hipotálamo (VMN) y en el núcleo arcuato, así como en diversas zonas del área preóptica medial (mPOA), AVPV y en el núcleo supraquiásmático (SCN).

Estudios previos han tratado de caracterizar el patrón de expresión de los receptores de estradiol en el hipotálamo. Day y col. (12) observaron que próximo al inicio de la pubertad ocurre una disminución en la expresión de receptores de estradiol, la que se ha relacionado con la disminución del efecto negativo de los estrógenos durante la etapa prepuberal y por lo tanto, al no haber el efecto negativo del estradiol los pulsos de GnRH y de LH aumentan hasta que el animal experimenta la ovulación. Asimismo, se ha sugerido que la pubertad se presenta en respuesta a un aumento en la concentración de estrógeno y a cambios estructurales en la comunicación neuronal en el hipotálamo. Dichos cambios estructurales se han observado en el área preóptica, en la cual se presenta una disminución en la expresión de receptores de estradiol y un cambio morfológico de las neuronas. En un estudio realizado en ratas, Döcke y col. (13) propusieron que un incremento en las concentraciones de estradiol en el área preóptica medial se encuentra asociado a la inactivación de neuronas que inhiben la secreción tónica de gonadotropinas (LH y FSH), a través de la disminución en la sensibilidad del área medio-basal del hipotálamo al efecto negativo del estradiol. Por otra parte, el estradiol inactiva neuronas en el área preóptica medial, que sensibiliza neuronas en el núcleo medio basal del hipotálamo. Recientemente, se ha indicado que el efecto negativo del estradiol hacia áreas hipotalámicas es mediado por un péptido llamado Kiss y por la regulación de su receptor GPR54.

2.2. EFECTO DEL PÉPTIDO KISS EN EL ESTABLECIMIENTO DE LA PUBERTAD

Se ha reportado que las neuronas secretoras de GnRH no expresan receptores de progesterona ni de estradiol (35). Por lo tanto, para explicar el mecanismo por el cual los esteroides de origen ovárico ejercen su acción en la secreción de GnRH se ha postulado la existencia de una compleja comunicación neuroendócrina y de diversos moduladores. Como es el reciente descubrimiento del péptido kiss (Kiss-1), de su receptor (GPR54) y de la localización de éstos en núcleos hipotalámicos y en diversos tejidos corporales que participan en procesos reproductivos como la pubertad. Al respecto, estudios realizados previamente muestran que existe inmunoreactividad de neuronas que expresan este péptido y su receptor en el núcleo arcuato, AVPV, núcleo dorso-medial y área pre-óptica.

Por otra parte se ha reportado la expresión del receptor GPR54 en neuronas secretoras de GnRH en el hipotálamo de ratones (34) en relación con el área pre-óptica en donde se encuentran las neuronas de GnRH. Del mismo modo, también se ha descrito la existencia del receptor en el núcleo arcuato de ratas y simios, lo que sugiere el posible papel de este péptido y su receptor en otras especies como en los bovinos. En adición, se ha observado la expresión de este receptor y del péptido kiss en la hipófisis, ovarios y testículos en ratas, simios y ovejas (37). Todo esto refuerza la teoría que este péptido y su receptor tengan participación en la modulación del eje reproductivo.

Roa y Tena-Sampere (52) resumieron algunos de los efectos específicos en la reproducción del sistema kiss y su receptor:

- a) El péptido kiss es un potente estimulador de la secreción de GnRH/gonadotropinas.
- b) Kiss se ha visto relacionada con la aparición de la pubertad.
- c) Kiss presenta efectos activadores en las neuronas de GnRH.
- d) Los sitios principales del sistema kiss se presentan en el núcleo arcuato y AVPV.
- e) La secreción de kiss y su receptor se encuentran controlados por esteroides, por lo tanto son candidatos ideales para modular efectos positivos y negativos de estrógenos y progesterona en la secreción de LH/FSH.

Distintos ensayos han arrojado resultados variables, y en ocasiones contradictorios, luego de administraciones exógenas del péptido kiss en animales prepúberes, como ratas, simios y ovejas (48). El péptido kiss parece estimular el eje reproductivo a través de la activación de neuronas de GnRH, de hecho, estudios realizados con ratones "knockout" para el receptor GPR54 sugieren que la administración exógena de kiss no influyó en la secreción de GnRH ni de las gonadotropinas (54). Adicionalmente, se ha demostrado que usando antagonistas de GnRH, el efecto del péptido kiss se encuentra inhibido. En un estudio realizado en ovejas durante la etapa de anestro, se

demonstró que la administración continua de kiss por 24 horas indujo la secreción de LH en 75% de los animales tratados. Estos resultados sugieren, que incluso cuando el animal se encuentra en etapa no reproductiva (anestro estacional y la etapa prepúber), este péptido juega un papel importante en la activación de las neuronas de GnRH y en la secreción de LH.

El péptido kiss podría tener un papel crítico en el establecimiento de la pubertad en hembras, así como en machos. Se ha demostrado que durante la etapa prepuberal hay una disminución en la expresión y síntesis de este péptido y su receptor. Sin embargo, cerca de la pubertad (período peripuberal) existe un aumento en dicha expresión en primates (55). El sistema kiss-1 parece cambiar con respecto a la maduración sexual del animal, de hecho, se han observado cambios importantes en la morfología de neuronas kiss en el núcleo arcuato y en el núcleo AVPV durante la transición entre la etapa peripuberal y la pubertad, y se ha demostrado que la expresión del péptido kiss se encuentra regulada por la expresión de receptores de estradiol α . Asimismo, se ha sugerido (6) que el sistema kiss en el hipotálamo es activado en etapas tempranas del desarrollo (neonatal/infantil) y que se encuentra regulado por la acción estrogénica de los ovarios. Estudios utilizando ratones "knockout" para las enzimas encargadas de la síntesis de esteroides demuestran que la expresión y síntesis de kiss y su receptor disminuyen drásticamente en los núcleos arcuato y AVPV.

Por otra parte, una de las teorías formuladas es que el sistema kiss no es el principal modulador de la pubertad, sino que es solamente un mecanismo más en el complejo establecimiento de la pubertad (48). Específicamente, el estrógeno inhibe la expresión de kiss en el núcleo arcuato, y en contraste estimula la expresión en el AVPV. Asimismo, se ha observado que el pico preovulatorio de estrógeno (proveniente del folículo dominante) estimula la síntesis de kiss y de su receptor, induciendo la secreción de GnRH.

Unido a la regulación esteroideogénica del sistema kiss en el hipotálamo, otros factores como el estado nutricional del animal también modulan este sistema. Se ha observado que en animales que se encuentran en estados de subnutrición y en balance energético negativo existe una disminución del ARN mensajero para kiss. Por ejemplo, se ha reportado que la hormona leptina puede inducir la expresión del gen de kiss, y probablemente este mecanismo se encuentra también involucrado en la regulación de leptina sobre la secreción de GnRH y LH (2). En adición, se ha reportado que IGF-1 induce la expresión del gen para kiss en el núcleo AVPV en ratas prepúberes, y en contraste, la hormona Ghrelin (secretada en el intestino delgado) inhibe la expresión del péptido kiss. Sin embargo, no se ha mostrado efecto alguno de la insulina sobre el sistema kiss.

Basado en esta información, se puede especular que el estradiol de origen ovárico afecta indudablemente la expresión del péptido kiss y de su receptor en al menos dos importantes áreas del hipotálamo, el núcleo arcuato y AVPV. Unido a esto, existen numerosos factores que podrían afectar este sistema y por lo tanto influir en la aparición de la pubertad. Murphy (37) sugirió el posible efecto del péptido kiss en la regulación de la secreción de gonadotropinas, que podría ser el mismo en vaquillonas que experimentan la aparición de la pubertad de forma precoz (pubertad con menos de 300 días de edad). El sistema kiss, como se discutió anteriormente, se encuentra regulado por la acción del estrógeno de origen ovárico, y como las neuronas que expresan el péptido kiss y su receptor se encuentran íntimamente comunicados con las neuronas de GnRH, es posible pensar que este sistema es un importante mediador de la pubertad. Asimismo, se ha demostrado que tanto el sistema kiss como receptores de estradiol se encuentran también en la hipófisis pudiendo afectar directamente la secreción de las gonadotropinas al potenciar el efecto de la GnRH. Finalmente, se ha demostrado que el sistema kiss también se encuentra expresado a nivel ovárico. Se ha reportado expresión en las células de la teca del folículo, sin embargo, se desconoce las funciones que pudiera desempeñar este sistema en el desarrollo y regulación de la síntesis de esteroides.

3. INDUCCIÓN A LA PUBERTAD PRECOZ Y SU RELACIÓN CON LA NUTRICIÓN

El estado nutricional, y más específicamente el estado energético del animal, influye en la síntesis de esteroides de origen ovárico y en particular en la secreción de estradiol. Esta respuesta es debida al incremento de las hormonas metabólicas, como la insulina y la IGF-1, que ejercen efectos positivos sobre los folículos en desarrollo. Sumado a esto, el estado nutricional del animal afecta otras hormonas relacionadas con la regulación de la reproducción como la leptina, el neuropéptido-Y, etc. El efecto combinado de estas hormonas podría estar involucrado en el control de la aparición de la pubertad, disminución de la regulación negativa del estradiol y activación de neuronas como las del sistema kiss y neuronas de GnRH que consecuentemente afectarán la secreción de gonadotropinas.

Se han realizado numerosos estudios para evaluar el efecto de la nutrición y su impacto sobre la edad a la pubertad. En este punto se discutirán algunos de los estudios más recientes y el efecto de dietas altas en contenido energético sobre variables reproductivas asociadas con la pubertad.

Gasser y col. (14, 15, 16, 17) y Maquivar y col. (32) evaluaron el efecto de alimentar con una dieta alta en energía (Tabla 1) a vaquillonas destetadas a los dos meses de edad hasta la aparición de la pubertad. Se observó que dicha dieta incrementó la concentración de estradiol en comparación con los animales alimentados con la

dieta control (15). En la misma serie de estudios se demostró que la dieta alta en energía promovió un incremento en la frecuencia de pulsos de LH a partir de los 190 días de edad (14).

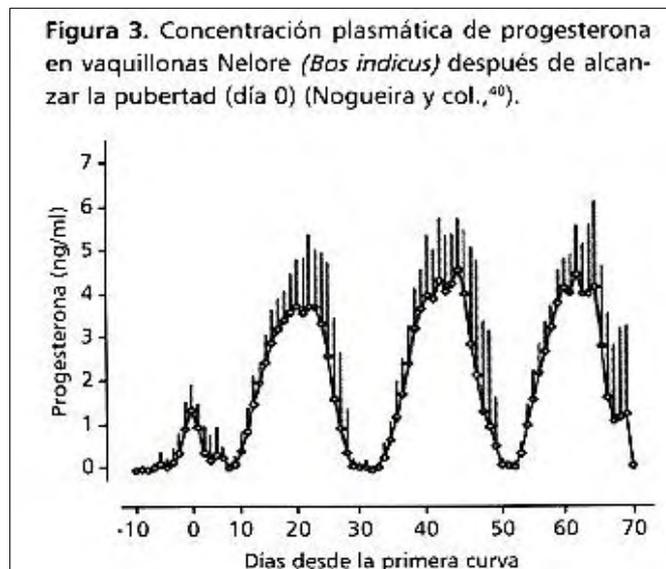
Tabla 1.- Dietas experimentales para vaquillonas de razas carniceras alimentadas desde los dos meses de edad hasta la aparición de la pubertad (dietas usadas por Gasser y col., 2006^a, 2006^b, 2006^c y 2006^d).

	Dieta ^b	
	Alta en energía	Control
Ingrediente (%)		
Maíz	60	30
Pellets de alfalfa 13% PC	10	30
Pellets de soja	10	30
Análisis químico		
PC, %	14,1	14,1
NEm, Mcal/kg	2,02	1,70
NEg, Mcal/kg	1,37	1,09

Este hallazgo se relaciona con las evaluaciones ováricas realizadas en el segundo estudio (15), en los cuales el diámetro del folículo dominante resultó ser más grande a los 196 días de edad con respecto al de los animales control. En el tercer estudio de esta serie, Gasser y col., (16) investigaron si los cambios morfológicos y endócrinos observados en los primeros dos estudios, se encontraban asociados con la disminución de la regulación negativa al estradiol. Se observó que en los animales alimentados con la dieta alta en energía se indujo la disminución del efecto inhibitorio de estradiol al hipotálamo de forma precoz. Finalmente, en el último estudio de esta serie (17) se observó que el orden de la dieta afectó la edad a la pubertad. Los animales alimentados con la dieta alta en energía entre el destete (112 días de edad) hasta los 196 días de edad y después alimentados con la dieta utilizada en el tratamiento control hasta los 402 días de edad alcanzaron la pubertad a edades similares que los animales alimentados con la dieta alta en energía durante todo el experimento (271 ± 17 vs. 283 ± 17 días de edad, respectivamente). Esto confirmó que en vaquillonas carniceras parece haber un período crítico de desarrollo, en el cual la dieta podría impactar en la edad a la pubertad, e inducir cambios endócrinos, como la activación de neuronas de GnRH y aumento en la secreción de gonadotropinas. Estos estudios demostraron el efecto de la dieta sobre variables reproductivas, y los cambios que ocurrieron para el establecimiento de la pubertad de forma precoz. Sin embargo, los cambios metabólicos necesarios para la aparición de la pubertad permanecen poco estudiados. Maquivar y col. (32) reportaron que vaquillonas que muestran pubertad precoz tienen una concentración más elevada de IGF-1, que aquellas con pubertad normal. Más estudios son necesarios para determinar el efecto de la dieta y el período más pertinente para promover la pubertad en vaquillonas carniceras.

4. EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN EXÓGENA DE PROGESTÁGENOS PARA INDUCIR LA PUBERTAD EN VAQUILLONAS PARA CARNE

El porcentaje ideal de peso corporal que se debe procurar antes del primer servicio en vaquillonas de razas para carne es cercano al 60-65% del peso de un animal maduro. Este peso se alcanza con una ganancia de 0,5 a 0,8 kg/día entre el destete (6 meses de edad) y el inicio de la época reproductiva. Asimismo, en los establecimientos ganaderos en Estados Unidos, el objetivo es tener una vaquillona pariendo por primera vez alrededor de los 2 años de edad, con el objetivo de maximizar la vida productiva del animal. Sin embargo, algunas vaquillonas al inicio de la época de servicios permanecen en estado prepuberal, y consecuentemente, su desempeño reproductivo se ve limitado, acarreando pérdidas económicas para el productor. Como se mencionó anteriormente, Nogueira y col. (40) indicaron que las vaquillonas experimentan antes de alcanzar la pubertad, ciclos estrales irregulares, debido a la presencia de cuerpos lúteos de corta duración (Figura 3). Estos hallazgos fueron reportados anteriormente por Byerley y col. (4), que sugirieron que la fertilidad se incrementa cuando la vaquillona tiene su primer servicio en el tercer ciclo estral, después de haberse establecido la pubertad. Asimismo, la vaquillona que entra al período de servicios en estado prepuberal encontrará limitaciones reproductivas y de crecimiento para resultar preñada. Es por esto que se han desarrollado estrategias nutricionales y hormonales para la inducción de la pubertad en vaquillonas de más de 10 meses de edad. El uso farmacológico de hormonas es una de las estrategias más utilizadas en vaquillonas de carne para inducir/sincronizar el estro, y desencadenar la ovulación. Específicamente, una de las hormonas más empleadas son los progestágenos, tanto naturales como artificiales, con o sin la combinación de otros agentes como los estrógenos, GnRH y sus análogos, eCG, y prostaglandina y sus derivados.



Más allá de los numerosos protocolos y esquemas de sincronización, los resultados reproductivos varían ampliamente de acuerdo a la genética del animal, tipo de explotación y manejo. La eficiencia en la sincronización/inducción de las vaquillonas de primer servicio es crítica para el desarrollo y la continuidad de las hembras dentro del rodeo.

Este ítem discutirá el efecto de distintos agentes a base de progestágenos sobre la inducción a la pubertad en vaquillonas prepúberes específicamente, sin embargo, no se debe descuidar los animales que ya alcanzaron la pubertad para incrementar la fertilidad al primer servicio.

Un limitado número de estudios ha evaluado diferentes esquemas de sincronización en hembras prepúberes, ya que usualmente dentro de los sistemas de producción en los Estados Unidos, las vaquillonas entre los 12 a 14 meses de edad ya se encuentran ciclando, por lo tanto en esta sección se discutirán los estudios realizados en vaquillonas prepúberes y el efecto de progestágenos sobre la inducción a la pubertad.

4.1. MGA

El progestágeno oral acetato de melengestrol (MGA, 6-metil-17 alfa-acetoxy- a6metileno-pregn-4,6- dieno-3,20-diona) ha sido utilizado desde su desarrollo en 1962. Se ha reportado que tratamientos de larga duración con MGA disminuyen la fertilidad del celo sincronizado, sin embargo, la fertilidad incrementa en los siguientes estros naturales (61). El MGA se ha usado extensivamente para inducir la pubertad en vaquillonas. Patterson y col. (43) alimentaron con MGA (0,5 mg/día/animal) por un período de 7 días a 60 vaquillonas prepúberes y observaron que el 67% de los animales exhibieron celo después de finalizado el tratamiento. Además, el 60% de los animales tuvo una concentración de progesterona mayor a 1 ng/ml indicativa de la presencia de un cuerpo lúteo con plena función esteroideogénica y de vida normal 14 días después del tratamiento. Por otra parte, Imwalle y col. (22) evaluaron el efecto de la alimentación con MGA por 8 días. Sus resultados indicaron que el 100% de los animales tratados que habían sido determinados como prepúberes antes del tratamiento, alcanzaron la pubertad 10 días después del tratamiento, basado en la concentración sanguínea de progesterona. En otro estudio, Neibergs y Reeves (38) alimentaron con MGA por 7 días seguido por la administración de prostaglandina (PGF 2α) al final del tratamiento. Se observó que el 91% de los animales exhibieron celo dentro de los 34 días posteriores a la finalización del tratamiento. Sin embargo, solamente el 36% mostró celo inmediatamente después del tratamiento (dentro de los primeros 7 días). Estos resultados indican que si bien la progesterona induce la pubertad en la mayoría de los animales tratados, la rapidez con la cual los animales responden al tratamiento probablemente dependa del estado mismo del animal y del grado de madurez fisiológica.

En otro estudio donde se evaluó el efecto del tratamiento de larga duración (14 días) de MGA, más la administración de PGF 2α (PGF) en vaquillonas, se observó que al inicio del estudio, el 37% (55/47) de los animales eran prepúberes; de este grupo de animales en el 72% (40/55) se indujo la pubertad durante o después de terminado el tratamiento con MGA. De estas 40 vaquillonas, el 82% (33/40) mostró celo después de la administración de PGF, las cuales fueron inseminadas. La tasa de concepción al primer servicio fue 66% (22/33). Esta información sugiere que la combinación de MGA y PGF es efectiva para inducir la pubertad en vaquillonas para carne, y que no compromete la fertilidad del animal.

En un estudio que comparó el efecto del tratamiento con MGA durante 7 días más la administración de GnRH en vaquillonas prepúberes *Bos taurus* vs. *Bos taurus* x *Bos indicus*, Patterson y col. (44) demostraron que la respuesta al celo no fue diferente entre genotipos. La tasa de concepción a primer servicio fue similar entre

animales. Sin embargo, se observó que el tratamiento incrementó la proporción de animales con ciclos estrales cortos. Finalmente Martín y col. (33) evaluaron el efecto de un sistema intensivo de desarrollo que promueve alcanzar el 50% del peso corporal del peso maduro antes del inicio de la época de servicios, más la suplementación oral con MGA por 14 días. Se observó que el 52% (62/119) de las vaquillonas que fueron desarrolladas en este sistema se encontraban ciclando al inicio de la época de servicios, mientras que solamente el 35% (49/142) de las vaquillonas control estaba ciclando para el inicio de la época de servicios. La tasa de preñez fue similar entre los tratamientos, 87,2% en el tratamiento control y 89,8% en el tratamiento intensivo más MGA. En este estudio se realizó una caracterización de los animales y se observó que 82,4% (control) y 45,5% (sistema intensivo) de las vaquillonas que no resultaron preñadas se encontraban en estado prepuberal. Estos resultados indican que independientemente del tratamiento aplicado, un determinante del éxito en un programa reproductivo es el estado reproductivo del animal antes del inicio del servicio.

Finalmente, Wood-Follis y col. (60) evaluaron el efecto de un tratamiento a base de MGA (14 días) con (MGA select) y sin administración de GnRH (MGA + PGF a los 12 días de terminado el tratamiento de MGA y la administración de PGF 7 días después de la administración de GnRH en dos localidades distintas. Al inicio del tratamiento se observó que en la localidad 1 solamente el 30% (18/60) se encontraba ciclando, mientras que en la localidad 2 el 67% (36/54) eran púberes. La respuesta al celo combinando resultados de ambas localidades fue del 80% en los animales considerados prepúberes para ambos tratamientos (MGA + PGF y MGA select). La tasa de concepción al celo sincronizado fue similar entre tratamientos, 82% para MGA + PGF y 79% para MGA select. Finalmente, al final de la época reproductiva las vaquillonas catalogadas como prepúberes en el tratamiento MGA + PGF (94%) y en el MGA select (100%) resultaron preñadas.

4.2. NORGESTOMET

Estudios realizados utilizando progesterona sintética (inyectable o por medio de implantes auriculares) para inducir la pubertad y evaluar la fertilidad después de establecidos los ciclos estrales han brindado resultados variables, debido a diversos factores, como el número de animales incluidos en cada estudio, la evaluación del estado reproductivo antes del tratamiento (prepúber o ciclando) y la información correspondiente a las tasas de concepción. A continuación, resumiremos algunos de los estudios que demuestran el efecto del Norgestomet en vaquillonas prepúberes, así como la información sobre la fertilidad de vaquillonas prepúberes.

Experimentos realizados por González-Padilla y col. (18) evaluaron la eficacia de la administración de Norgestomet para inducir la pubertad en vaquillonas de razas para carne, entre los 12 a 14 meses de edad. Los autores observaron que el 75% de los animales prepúberes tratados con una inyección intramuscular de Norgestomet fueron capaces de alcanzar la pubertad. En un segundo estudio, González-Padilla y col. (19) trataron vaquillonas de carne con el mismo rango de edad con un implante auricular de Norgestomet por un período de 9 días en combinación con la administración de valerato de estradiol. Los resultados de este estudio indican que la administración de ambas fue eficaz para inducir la pubertad y que el 94% de las vaquillonas tratadas resultaron preñadas al final de la época de servicios (45 días de duración). Posteriormente, Beal y col. (3) evaluaron el efecto del implante auricular de Norgestomet por 9 días más la administración de valerato de estradiol (5 mg) o la inyección de un agente luteolítico al momento de retirar el implante en vaquillonas para carne. El 86% de las hembras que habían sido clasificadas prepúberes (25/29) fueron observadas en celo, independientemente del tratamiento recibido.

Adicionalmente, se observó que la tasa de preñez después de 60 días de terminado el tratamiento fue 96%. En contraste, Tanaka y col. (56) observaron que el 45% de los animales prepúberes tratados con un implante de Norgestomet por 9 días, no respondió al tratamiento. Estos resultados en conjunto indican que la utilización de un implante por 9 días de Norgestomet en combinación con la administración de estrógenos es eficaz para inducir la pubertad en vaquillonas para carne.

En un estudio a largo plazo (3 años), en el que se utilizó un implante auricular de Norgestomet con y sin la administración de GnRH, Henderson y Miller (21) reportaron que aquellas vaquillonas que recibieron GnRH alcanzaron la pubertad 26 días antes que los animales que no recibieron GnRH. Asimismo, se observó que los animales que recibieron Norgestomet + GnRH alcanzaron la pubertad 30 días antes que los animales del tratamiento control (no tratamiento). En el mismo estudio, las vaquillonas fueron inseminadas a celo detectado y el porcentaje de animales preñados a la inseminación fue mayor en las vaquillonas tratadas con el progestágeno solo en comparación con el grupo control (93% Norgestomet solo, 74% Norgestomet + GnRH y 51% para las vaquillonas del tratamiento control). En contraste, Hall y col. (20) evaluaron la eficacia de la administración de Norgestomet para inducir la pubertad a diferentes edades en vaquillonas de carne. Sus resultados indican que el tratamiento no indujo la pubertad en vaquillonas de 9,5 meses, ni de 11 meses de edad, sin embargo, a los 12,5 meses de edad el 80% de los animales alcanzaron la pubertad y continuaron ciclando después del tratamiento. Este estudio enfatiza la importancia de la madurez del animal al recibir el tratamiento. En otras palabras, el animal requiere tener una madurez mínima para poder responder adecuadamente al tratamiento hormonal. Aquellos animales en estado peripuberal son más susceptibles a responder al tratamiento hormonal que un animal en fase estática (Figura 1).

Estudios realizados en ganado cebú, en regiones tropicales, son escasos, sin embargo, en dos experimentos Maquivar y col. (30), trabajando con vaquillonas cruza Brahman en el trópico húmedo de Costa Rica, evaluaron el efecto de un implante de Norgestomet por 9 días junto con la administración de valerato de estradiol al momento de retirado el implante en combinación con un programa de suplementación a base de pulpa de cítricos. Al final del experimento se observó que el 100% de las vaquillonas en el tratamiento suplementado mostraron estro, mientras que solamente el 73% (11/15) lo hicieron en el grupo control. Además, cuando se compararon aquellos animales que mostraron celo, la inducción a la pubertad fue mejor en el tratamiento suplementado, ya que el 67% (10/15) continuaron con ciclos estrales normales, mientras que en el control solamente el 37% (4/11) alcanzó la pubertad. En el segundo estudio, utilizando la misma estrategia (suplementación más el tratamiento hormonal), se demostró que la respuesta al celo fue similar entre las vaquillonas suplementadas (95%, 21/22) y grupo control (91%, 21/23). Resultados similares fueron observados con respecto a la inducción a la pubertad para las vaquillonas suplementadas (52,4% 11/21) y grupo control (43,0% 9/21). Estos resultados sugieren que si bien el tratamiento sincronizador indujo la pubertad, existe mucha variabilidad anual probablemente debido a la variación entre animales.

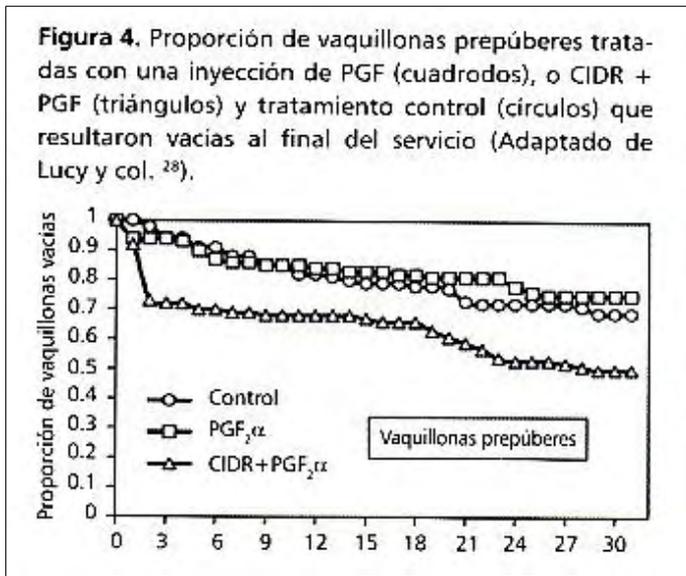
Recientemente, Sá Filho y col. (53) usaron 3 mg de Norgestomet por 8 días, junto con la administración de 2 mg de benzoato de estradiol y prostaglandina al final del tratamiento. Algunas vaquillonas de este experimento recibieron además 400 UI de eCG. Los resultados de este estudio muestran que el 100% (27/27) de los animales que se clasificaron como prepúberes al inicio del tratamiento ovularon, mientras que solamente el 37% (10/27) resultaron preñadas a la inseminación artificial. En contraste, aquellos animales que no recibieron eCG, el 77% (20/26) ovularon, y solamente el 30% resultaron preñados a la inseminación (6/20). De esta información se puede concluir que el efecto del Norgestomet más estrógenos y prostaglandina es suficiente para desencadenar la pubertad, sin embargo, la fertilidad a estos tratamientos disminuyó considerablemente la fertilidad de los animales.

4.3 CIDR

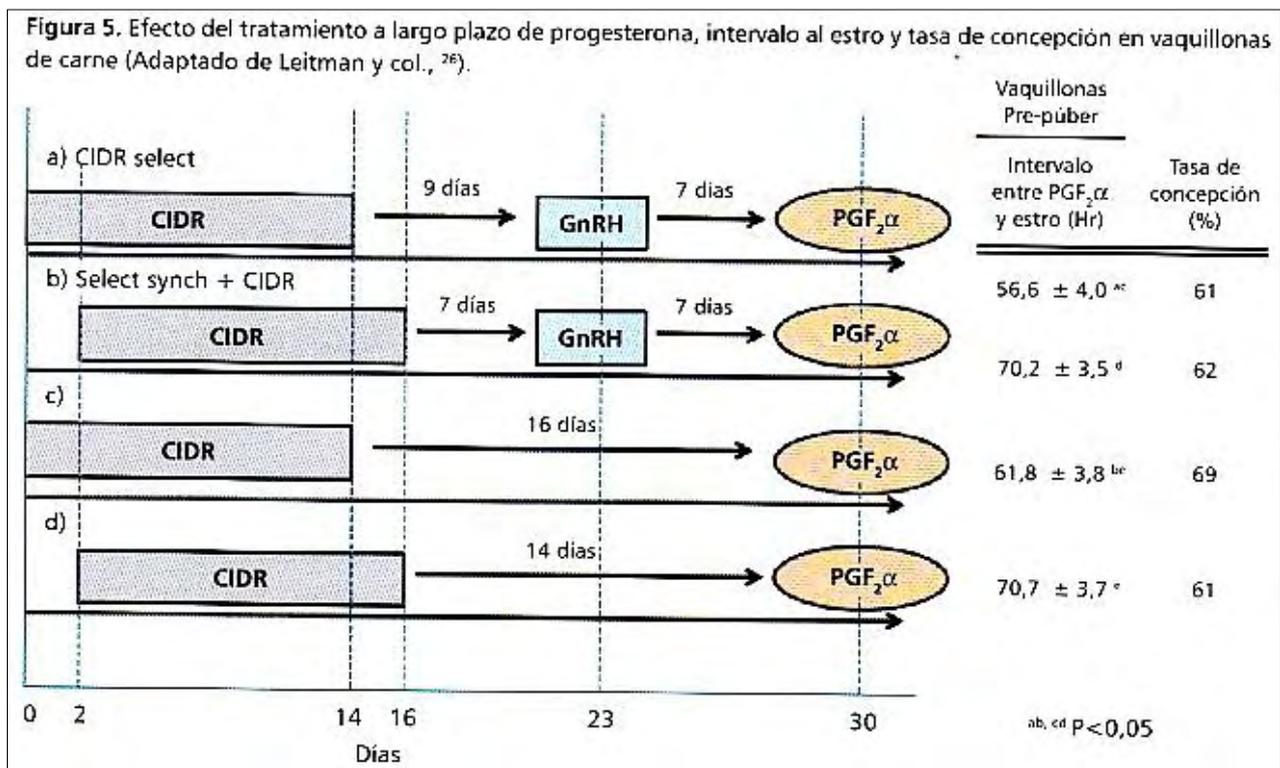
El CIDR es uno de los dispositivos de progesterona más utilizados en el mundo para inducir/sincronizar el celo en ganado para carne. Rasbe y col. (50) evaluaron el efecto del dispositivo intravaginal de progesterona solo (por un período de 7 días, P) o en combinación con benzoato de estradiol (implante por 7 días más estradiol al día 8, PE) en vaquillonas prepúberes. Se observó que las vaquillonas tratadas obtuvieron un mejor porcentaje de presentación de estro (80% P 94% PE) en comparación con el control (40%). Asimismo, se observó que 114/203 (56%) de las vaquillonas mostraron un CL funcional de vida normal al final del estudio (45/102 P 69/101 PE). Finalmente, el efecto de la progesterona sola incrementó la proporción de animales en estado peripuberal que manifestaron celo (P 37%, PE 81%). Esta información sugiere que la progesterona en combinación con estradiol es un método efectivo para la inducción de la pubertad. En un estudio similar, Lucy y col. (28) compararon el efecto del CIDR por 7 días con la administración de prostaglandina un día antes de retirado el dispositivo (33,5 mg de dinoprost trometamina) vs. la sincronización con una sola inyección de prostaglandina en 724 vaquillonas. La proporción de vaquillonas prepúberes varió entre estados, el rango fue entre 8% al 100%. En promedio, el 43% de los animales fueron prepúberes. Los resultados de este experimento mostraron efectos significativos de tratamiento, estado reproductivo antes del tratamiento y localización, sin embargo, no se observó efecto entre tratamiento y estado reproductivo. En la Tabla 2 se pueden apreciar los datos combinados de este experimento durante los 31 días que duró el período de servicios. La Figura 4 muestra la proporción de animales que resultaron no preñados al final de la época de servicios. Se puede observar que el tratamiento del CIDR + PGF resultó en un menor número de vaquillonas vacías, mientras que el tratamiento con PGF y control resultó en cerca del 80% de animales no preñados.

Tabla 2.- Características reproductivas de vaquillonas prepúberes tratadas con una inyección de PGF o CIDR + PGF y tratamiento control

Tratamiento	Tasa de sincronización* (3 días después de removido el dispositivo)	Respuesta de celo	Tasa de concepción a primer servicio	Tasa de preñez
Control	7% (8/107)	54% (58/107)	56% (31/55)	31% (32/104)
PGF _{2α}	11% (11/101)	45% (45/101)	44% (19/43)	25% (25/99)
CIDR + PGF _{2α}	48% (50/105)	71% (75/105)	57% (42/74)	50% (52/104)



Recientemente, Leitman y col. (26) compararon el efecto de un tratamiento a largo plazo de progesterona (14 días) más la administración de PGF (25 mg I.M.) y GnRH (Figura 5, protocolo de sincronización). Los resultados muestran que la respuesta al celo fue similar entre los tratamientos (86% (12/14) para CIDR select, y 64% (7/11) para Select synch + CIDR).



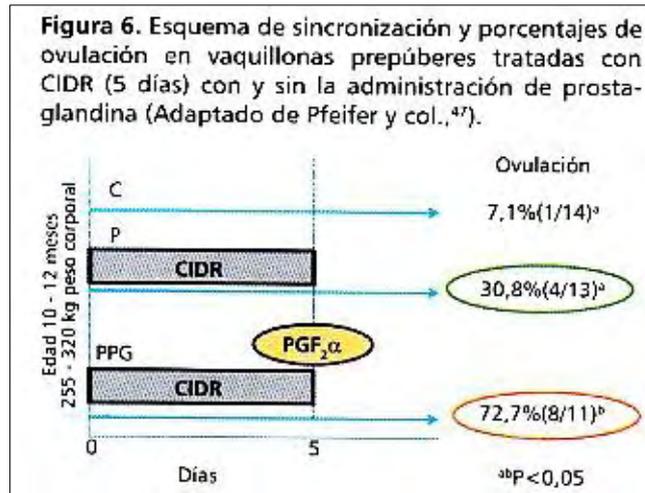
Desafortunadamente, el estudio no reporta los resultados en cuanto a ovulación de las vaquillonas que eran prepúberes (los resultados se encuentran combinados con los animales que ya se encontraban ciclando). Por lo tanto, se encontraron diferencias significativas en cuanto a la proporción de animales que ovularon en respuesta a la GnRH, CIDR select (81%, 21/26) y Select synch (39%, 9/23).

En otro estudio realizado por Leitman y col. (26) se evaluó el efecto del uso del CIDR por 14 días más GnRH y prostaglandina, y el efecto del CIDR y prostaglandina (Figura 5).

No se encontraron diferencias significativas en la tasa de concepción, y el estado reproductivo de las vaquillonas entre tratamientos, por lo que los autores combinaron los datos de vaquillonas prepúberes y ciclando. Se demostró que las vaquillonas que recibieron GnRH en el protocolo de 30 días mostraron celo más rápido que aquellas en el protocolo de 28 días, aunque ambos tratamientos resultaron en tasas de preñez similares.

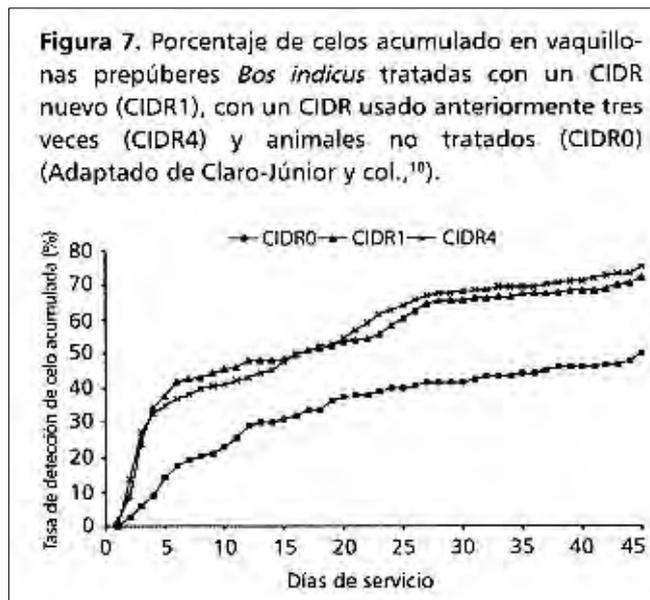
En el mismo año, Pfeifer y col. (47) evaluaron el efecto de un tratamiento a corto plazo, usando CIDR (5 días) solo o en combinación con la administración de PGF (500 µg de cloprostenol, IM) al momento de retirado el

implante en vaquillonas prepúberes. Los resultados indican que los animales tratados con CIDR + PGF presentaron mejores tasas de ovulación en comparación con el tratamiento CIDR y el control (Figura 6).



Además, se demostró que ninguno de los animales tratados presentó un ciclo estral de corta duración después de finalizado el tratamiento. Finalmente, Perry y Perry evaluaron el efecto del tiempo a la administración de GnRH y el uso del CIDR por dos días. La GnRH fue administrada al momento de la inserción del CIDR, a las 6 horas post inserción y a las 48 horas. La respuesta ovulatoria varió entre el 45% y 65% en los animales prepúberes, con un promedio general del 58% (42/72).

El ganado criado en condiciones tropicales presenta diferentes adaptaciones fisiológicas que el ganado mantenido en condiciones templadas. Por lo tanto, se han establecido diferentes estrategias para inducir la pubertad en vaquillonas *Bos indicus* (31). Algunas de las estrategias que se han implementado varían en cuanto a la eficacia y a las condiciones de los animales. Claro-Júnior y col. (10) determinaron el efecto de la utilización de un CIDR (12 días) nuevo, y aquellos que han sido usados previamente. Los tratamientos consistieron en el uso de un CIDR nuevo (CIDR1), CIDR usados tres veces (CIDR4) y el tratamiento control, sin la utilización del implante (CIDR0). Se observó que los animales que recibieron el implante (independientemente del número de usos) tuvieron una mejor respuesta al estro (CIDR1 42,6% 101/237; CIDR4 39,3% 94/239) en comparación con el grupo control (CIDR0; 19,5% 22/113). Asimismo, el tratamiento CIDR4 tuvo la mayor tasa de concepción dentro de los primeros 7 días (46,8% 44/94), que el tratamiento CIDR1 (33,7% 34/101) y CIDR0 (27,3% 6/22). El porcentaje acumulado de celo a los 45 días posteriores al tratamiento fue mayor en el tratamiento CIDR1 y CIDR4 que en el tratamiento control (Figura 7).



La tasa de preñez a los 90 días fue mayor en el tratamiento CIDR1 (83,5% 198/237), y CIDR4 (83,7% 200/239) que en aquellos animales que no recibieron el implante (CIDR0; 72,6% 82/113). Estos resultados, sugieren que los CIDR previamente utilizados son más efectivos para inducir la pubertad en vaquillonas de carne, así

como para promover una mayor proporción de animales en estro y de animales gestantes. Finalmente, se reportó que al día 0 (día en el cual el implante fue colocado), las concentraciones de progesterona resultantes del CIDR, fueron mayores en los animales que recibieron un CIDR nuevo (CIDR1; $2,31 \pm 0,11$) que en aquellos tratados con un CIDR con previo uso (CIDR4 $1,20 \pm 0,11$) y aquellos que no recibieron CIDR (CIDRO; $0,37 \pm 0,16$).

COMPARACIÓN DEL USO DE MGA CON CIDR

En un estudio publicado recientemente por Mallory y col. (29), se comparó el uso de MGA por 13 días en combinación con la administración de PGF 20 días después de finalizado la alimentación con MGA, y el uso de un programa de sincronización con CIDR por 14 días y la administración de PGF 16 días después de retirado el implante. Al inicio del tratamiento se observó que el 44% (22/50) de los animales en el tratamiento MGAPGF, y el 43% de los animales que recibieron CIDR (21/49) eran prepúberes. No se detectaron diferencias significativas entre los tratamientos con respecto al momento en el cual los animales mostraron celo (52 h con MGA-PGF2 α vs. 57 h con CIDR-PGF2 α). Asimismo, no se observaron diferencias entre los tratamientos en la tasa de concepción de las vaquillonas prepúberes (43% para MGA-PGF2 α y 44% para CIDR-PGF2 α) y la tasa general de preñez (85% MGA-PGF2 α y 84% CIDR-PGF2 α). Estos resultados sugieren que ambos protocolos son eficaces para inducir la pubertad y que la fertilidad aparentemente no se ve afectada por el tipo de sincronización.

5. RESUMEN Y CONCLUSIONES

La edad a la pubertad influye de manera directa en el desempeño reproductivo del animal. Asimismo, existen numerosos factores que afectan la edad a la pubertad, algunos de ellos no discutidos dentro de esta revisión. Sin embargo, es indudable que el aspecto nutricional expresado en términos de peso corporal, condición corporal y acumulación de tejido adiposo, juega un papel primordial en la madurez reproductiva del animal (pubertad) y sobre todo al inicio de la época de servicios. De manera similar, el sistema neuroendócrino del animal tiene un impacto directo sobre la presentación de la pubertad. Desafortunadamente se tiene poco conocimiento de los mecanismos exactos que ocurren durante la maduración del eje reproductivo. Con el descubrimiento de nuevos neuro-transmisores y hormonas (kiss y su receptor GPR54), así como el entendimiento del rol que juegan algunas hormonas metabólicas (Hormona del crecimiento, IGF-1, Leptina, Insulina, etc.) dentro de los procesos reproductivos, es posible empezar a entender los complejos mecanismos fisiológicos que influyen en el establecimiento de los ciclos estrales, y de este modo, desarrollar estrategias que permitan manipular este sistema, con el fin de maximizar el desempeño reproductivo. Por otra parte, hay que tomar en cuenta que el animal es un ente biológico, y por lo tanto existen numerosos sistemas involucrados en procesos reproductivos. Previamente, se ha reportado que la vaquillona es capaz de responder a estímulos exógenos (hormonales) cuando alcanza alrededor del 50 al 60% del peso adulto (estado peripuberal) y se ha demostrado que con adecuados estímulos nutricionales este porcentaje se puede reducir y los animales pueden alcanzar la pubertad a edades tempranas (menores a los 300 días de edad).

Dentro de las estrategias hormonales para la inducción a la pubertad existe una numerosa variedad de hormonas y fármacos. Se ha podido demostrar en diversos estudios que para inducir la pubertad es necesario un "priman" de progesterona para modular mecanismos en el cerebro, y proporcionar el adecuado ambiente endócrino a través de la reducción del efecto negativo del estradiol hacia el hipotálamo y la reducción de receptores de estrógenos en áreas hipotalámicas. Asimismo, parece ser que el efecto de la progesterona es necesario para inducir la pubertad, sin embargo, este efecto se potencia cuando se combina con otras hormonas como la GnRH, estradiol y prostaglandina. La prostaglandina ha recibido interés recientemente, ya que se ha postulado que incrementa la sensibilidad de la hipófisis a la GnRH (59), sin embargo este efecto queda por ser dilucidado.

Es aceptado que la primera ovulación del animal generalmente no es fértil y que no está acompañada con manifestación de celo, sin embargo esta área permanece en debate, ya que algunos experimentos han comprobado altas tasas de fertilidad mientras que otros han tenido tasas pobres de concepción. Por otra parte, hay que tener en cuenta la importancia del manejo de la recría, ya que un adecuado desarrollo de las vaquillonas y un apropiado manejo reproductivo es crucial para la eficiencia de los sistemas de producción bovina.

Finalmente, cada protocolo aquí discutido presenta ventajas y desventajas, asociadas a las condiciones biológicas de las vaquillonas (edad, peso corporal, ganancia diaria de peso, genética, estado de salud, estado reproductivo, etc.) y a las condiciones de manejo del establecimiento (estructura, personal, facilidad en la aplicación de los protocolos de sincronización, costo-beneficio y otras variables económicas, etc.), por lo tanto es necesario una evaluación profunda y cuidadosa de dichas condiciones a la hora de la implementación de los diferentes protocolos y estrategias dirigidos a inducir la pubertad y promover altas tasas de preñez.

6. AGRADECIMIENTO

Los autores del presente trabajo desean expresar su gratitud al MV Santiago Bas por su asistencia en la edición de este texto.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Bagley, C.P. 1993. Nutritional management of replacement beef heifers: a review. *Journal of Animal Science* 71: 3155-3163.
2. Barb, C.R., and Kraeling, R.R. 2004. Role of leptin in the regulation of gonadotropin secretion in farm animals. *Animal reproduction Science*, 82-83: 155-167.
3. Beal, W.E., Good, G.A., Peterson, L.A. 1984. Estrus synchronization and pregnancy rates in cyclic and noncyclic beef cows and heifers treated with synchro-mate B or Norgestomet and Alfaprostol. *Theriogenology*. 22: 59-66.
4. Byerley, D.J., Staigmiller, R.B., Berardinelli, J.G., Short, R E. 1987. Pregnancy rates of beef heifers fed on pubertal or third estrus. *Journal of Animal Science*. 65: 645-650.
5. Caraty, A., Skinner, D.C. 1999. Progesterone priming is essential for the full expression of the positive feedback effect of estradiol in inducing the preovulatory gonadotropin-releasing hormone surge in the ewe. *Endocrinology*. 140: 165-170.
6. Castellano, J.M., Roa, J., Luque, R.M., Dieguez, C., Aguilar, E., Pinilla, L., Tena-Sampere, M. 2009. KiSS1/kisspeptins and the metabolic control of reproduction: Physiologic roles and putative physiopathological implications. *Peptides* 30: 139-145.
7. Christian, C.A., and Moenter, S.M. 2010. The neurobiology of pre-ovulatory and estradiol . induced gonadotropin-releasing hormone surges. *Endocrine reviews*. 31: 544-577.
8. Clark, I.L., Pompolo Sueli. 2005. Synthesis and secretion of GnRH. *Animal Reproduction Science*. 88: 29-55.
9. Clarkson, J., Herbison, A.E. 2006. Development of GABA and glutamate signaling at the GnRH neuron in relation to puberty. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 254-255: 32-38.
10. Claro Junior, I., Sa Filho, O.G., Peres, R.E.G., Aono, F.H.S., Day, M.L., Vasconcelos, J.L.M. 2010. Reproductive performance of prepubertal *Bos indicus* heifers after progesterone-based treatments. *Theriogenology*. 74: 903 . 911.
11. Day, M.L., Anderson, L. H. 1998. Current concepts on the control of puberty in cattle. *Journal of Animal Science* 76 (Suppl. 3): 1 . 15.
12. Day, M.L., Imakawa, K., Wolfe, PL., Kittok, R.J., Kinder, J.E. 1987. Endocrine mechanisms of puberty in heifers. Role of hypothalamo-pituitary estradiol receptors in the negative feedback of estradiol on luteinizing hormone secretion. *Biology of reproduction* 37: 1054-1065.
13. Docke, F., Rohde, W, Gerber, P, Kreuz, G. 1984. Medial preoptic area, estrogen, and the peripubertal desensitization to the negative estrogen feedback in female rats. *Neuroendocrinology*. 39:74 - 80.
14. Gasser, C.L., Grum, D.E., Mussard, M.L., Fluharty, EL., Kinder, J.E., Day, M.L. 2006a. Induction of precocious puberty in heifers I: enhanced secretion of Luteinizing Hormone. *Journal of Animal Science*. 84:2035-41.
15. Gasser, C.L., Burke, C.R., Mussard, M.L., Behlke, Grum, D.E., Kinder, J.E., Day, M.L. 2006b. Induction of precocious puberty in heifers II: Advanced ovarian follicular development. *Journal of Animal Science*. 84: 2042-2049.
16. Gasser, C.L., Bridges, G.A., Mussard, M.L., Grum, D.E., Kinder, J.E., Day, M.L. 2006c. Induction of precocious puberty in heifers III: Hastened of estradiol negative feedback on secretion of luteinizing hormone. *Journal of Animal Science*. 84: 2050-2056.
17. Gasser, C.L., Behlke, E.J., Grum, D.E., Day, M.L. 2006d. Effect of timing of feeding high-concentrate diet on growth and attainment of puberty in early-weaned heifers. *Journal of Animal Science*. 84: 3118-3122.
18. Gonzalez-Padilla, E., Niswender, G.D., Wiltbank, J.N. 1975. Puberty in beef heifers. II. Effect of injections of progesterone and estradiol-17 β on serum LH, FSH and ovarian activity. *Journal of Animal Science*, 40: 1105-1109.
19. Gonzalez-Padilla, E., Ruiz, R., LeFever, D., Denham, A., Wiltbank, J.N. 1975. Puberty in beef heifers. III. Induction of fertile estrus. *Journal of Animal Science*. 40: 1110-1118.
20. Hall, J.B., Staigmiller, R.B., Short, RE., Bellows, R.A., MacNeil, M.D., Bellows, S.E. 1997. effect of age and pattern of gain on induction of puberty with a progestin in beef heifers. *Journal of Animal Science*. 75: 1606-1611.
21. Henderson, C.L., and Miller, H.L. 1996. Effect of norgestomet or norgestomet and gonadotropin-releasing hormone on attainment of puberty in beef heifers. *Canadian Journal of Animal Science*. 76: 477-479.
22. Imwalle, D.B., Patterson, D.J., Schillo, K.K. 1998. Effects of Melengestrol acetate on onset of puberty, follicular growth, and patterns of luteinizing hormone secretion in beef heifers. *Biology of Reproduction*. 58: 1432-1436.
23. Jaeger, J.R., Whittier, J.C., Corah, L.R., Meiske, J.C., Olson, K.C., Patterson, D.J.1992. Reproductive response of yearling beef heifers to a melengestrol acetateprostaglandin F2 alpha estrus synchronization system. *Journal of Animal Science*. 70: 2622-2627.
24. Kinder J.E., Day M.L., Kittok R.J. (1987) Endocrine regulation of puberty in cows and ewes. *Journal of Reproduction and Fertility*. Suppl. 34: 167-186.
25. Leitman, N.R., Busch, D.C., Bader, J.E, Mallory, D.A., Wilson, D.J., Lucy, M.C., Eilersieck, M.R., Smith, M.E, Patterson, D.J. 2008. Comparison of protocols to synchronize estrus and ovulation in estrous-cycling and prepubertal beef heifers. *Journal of Animal Science*. 86: 1808- 1818.
26. Leitman, N.R., Busch, D.C., Mallory, D.A., Wilson, D.J., Eilersieck, M.R., Smith, M.F., Patterson, D.J. 2009. Comparison of long-term CIDR-based protocols to synchronize estrus in beef heifers. *Animal Reproduction Science*. 114: 345-355.
27. Levine, J.E., Chappell, EE., Schneider, J.S., Sleiter, N.C., Szabo, M. 2001. Progesterone receptors as neuroendocrine integrators. *Frontiers in Neuroendocrinology* 22: 69-106.
28. Lucy, M.C., Billings, H.J., Butler, W.R., Ehnis, L.R., Fields, M.J., Kesler, D.J., Kinder, J.E., Mattos, R.C., Short, R.E., Thatcher, W.W., Wetteman, R.E, Yelich, J.V., Hafs, D.H. 2001. Efficacy of an intravaginal estrus and shortening the interval to pregnancy in postpartum beef cows, peripubertal beef heifers, and dairy heifers. *Journal of Animal Science*. 79: 982 . 995.

29. Mallory, D.A., Wilson, D.J., Busch, D.C., Ellersieck, M.R., Smith, M.F., Patterson, D.J. 2010. Comparison of long-term progestin-based estrus synchronization protocols in beef heifers. *Journal of Animal Science*. 88: 3568-3578.
30. Maquivar, M., Galina, C.S., Verduzco, A., Galindo, J., Molina, R., Estrada, S., Mendoza, G.D. 2006. Reproductive response in supplemented heifers in the humid tropics of Costa Rica. *Animal Reproduction Science*. 93: 16-23.
31. Maquivar, M., Galina, C.S. 2010. Factors affecting the readiness and preparation of replacement heifers entering the breeding herd in tropical environments. *Reproduction in Domestic Animals*. 45: 937-942.
32. Maquivar, M., Souto, L.A., Grm, D.E., Hallford, D.M., Loerch, S.C., Pires, A.V., Day, M.L. 2009. Effect of diet composition on precocious puberty and concentrations of IGF-1 in beef heifers. *Journal of Animal Science* 87: E-Suppl. 2: 322
33. Martin, J.L., Creighton, K.W., Musgrave, J.A., Klopfenstein, T.J., Clark, R.T., Adams, D.C., Funston, R.N. 2008. Effect of prebreeding body weight or progestin exposure before breeding on beef heifer performance through the second breeding season. *Journal of Animal Science*. 86: 451-459.
34. Messenger, S., Chatzidaki, E.E., Ma, D., Hendrick, A.G., Zahn, D., Dixon, J., Thresher, R.R., Malinge, I., Lomet, D., Carlton, M.B., Colledge, W.H., Caraty, A., Aparicio, S.A. 2005. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 102:1761-1766.
35. Micevych, E., Dominguez, R. 2009. Membrane estradiol signaling in the brain. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 30: 315-327.
36. Moenter, S.M., Caraty, A., Locatelli, A., Karsch, E.J. 1991. Pattern of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion leading up to ovulation in the ewe: existence of a pre-ovulatory GnRH pulse. *Endocrinology*. 129: 1175-1182.
37. Murphy, K.G. 2005. Kisspeptins: regulators of metastasis and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Journal of Neuroendocrinology* 17: 519-525.
38. Neiberghs, H.L., Reeves, J.J. Synchronization of estrus in yearling beef heifers with melengestrol acetate and prostaglandin F2E. *Theriogenology*. 30: 395-400.
39. Nett, T.M., Turzillo, A.M., Baratta, M., Rispoli, L.A. 2002. Pituitary effects of steroid hormones on secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. *Domestic Animal Endocrinology*. 23: 33-42.
40. Nogueira, G.P., de Lucia, R.E.S., Pereira, E.V., Cirilo, P.D. 2003. Precocious fertility in Nelore heifers. *Biology of Reproduction (Suppl 1)* 68: 382.
41. Nogueira, G.P. 2004. Puberty in south american *Bos indicus* (Zebu) cattle. *Animal Reproduction Science*. 82-83: 361-372.
42. Ojeda, R.S., Dubay, C., Lomniczi, A., Kaidar, G., Matagne, V., Sandau, U.S., Dissen, G.A. 2010. Gene networks and the neuroendocrine regulation of puberty. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 324: 3-11.
43. Patterson, D.J., Corah, L.R., Simms, D.D., Brethour, J.R. 1986. Reproductive performance of F1 Angus x Hereford and F1 Brahman x Hereford heifers fed to prebreeding target weights. *Journal of Animal Science*. 63 (Suppl 1): 386.
44. Patterson, D.J., Corah, L.R., Brethour, J.R. 1990. Response of prepubertal *Bos taurus* and *Bos indicus* x *Bos taurus* heifers to melengestrol acetate with or without gonadotropin-releasing hormone. *Theriogenology*. 33: 661-668.
45. Patterson, D.J., Perry, R.C., Kiracofe, G.H., Bellows, R.A., Staigmiller, R.B., Corah, L.R. 1992. Management considerations in heifer development and puberty. *Journal of Animal Science*. 70: 4018-4035.
46. Perry, G.A., Perry, L.B. 2009. Effect of the timing of a controlled internal drug-releasing device insertion on the gonadotropin-releasing hormone-induced luteinizing hormone surge and ovulatory response. *Journal of Animal Science*. 87: 3983-3990.
47. Pfeifer, L.E.M., Siqueira, L.G., Mapletoft, R.J., Kastelic, J.P., Adams, G.P., Colazo, M.G., Singh, J. 2009. Effect of exogenous progesterone and cloprostenol on ovarian follicular development and first ovulation in prepubertal heifers. *Theriogenology*. 72: 1054-1064.
48. Pineda, R., Aguilar, E., Pinilla, L., Tena-Sempere, M. 2010. Physiological roles of the kisspeptin/GPR54 system in the neuroendocrine control of puberty. *Progress in brain research* 181: 55-77.
49. Ramirez, D.V. and McCann, S.M. 1963. Comparison of the regulation of luteinizing hormone (LH) secretion in immature and adult rats. *Endocrinology* 72: 452-464.
50. Rasby, R.J., Day, M.L., Johnson, S.K., Kinder, J.E., Lynch, J.M., Short, R.E., Wetteman, R.P., Hafs, H.D. 1998. Luteal function and estrus in peripubertal beef heifers treated with an intravaginal progesterone releasing device with or without a subsequent injection of estradiol. *Theriogenology*. 50: 55-63.
51. Rispoli, L.A., Nett, T.M. 2005. Pituitary gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor: Structure, distribution and regulation of expression. *Animal Reproduction science*. 88: 57-74.
52. Roa, J., Tena-Sempere, M. 2007. Kiss-1 system and reproduction: Comparative aspects and roles in the control of female gonadotropic axis in mammals. *General and comparative endocrinology* 153: 132-140.
53. Sa Filho, M.E., Torres-Junior, J.R.S., Penteado, L., Gimenes, L.U., Ferreira, R.M., Ayres, H., Castro e Paula, L.A., Sales, J.N.S., Baruselli, P.S. 2010. Equine chorionic gonadotropin improves the efficacy of a progestin-based fixed-time artificial insemination protocol in Nelore (*Bos indicus*) heifers. *Animal Reproduction Science*. 118: 182-187.
54. Sebert, M.E., Lomet, D., Ben Said, S., Monget, P., Briant, C., Scaramuzzi, R.J., Caraty, A. Insights into the mechanism by which kisspeptin stimulates a preovulatory LH surge in seasonally acyclic ewes: Potential role of estradiol. *Domestic Animal Endocrinology*. 38: 289-298.
55. Shahab, M., Mastronardi, C., Seminara, S.B., Crowley, W.E., Ojeda, S.R., Plant, T.M. 2005. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*. 102:2129-2134.
56. Tanaka, Y., Vincent, D.L., Ledgerwood, K.S., Weems, C.W. 1995. Variable progesterone response and estradiol secretion in prepubertal beef heifers following treatment with Norgestomet implants. *Theriogenology*. 43: 1077-1086.
57. Turzillo, A.M., Clapper, J.A., Moss, G.E., Nett, T.M. 1998. Regulation of ovine GnRH receptor gene expression by progesterone and oestradiol. *Journal of Reproduction and Fertility*. 113: 251-256.

58. Turzillo, A.M., Nett, T.M. 1995. Effects of estradiol on concentrations of gonadotropin-releasing hormone receptor messenger ribonucleic acid following removal of progesterone. *Endocrine*. 3: 765-768.
59. Weems, C.W., Weems, Y.S., Randel, R.D. 2006. Prostaglandins and reproduction in farm animals. *Veterinary Journal*. 171: 206-208.
60. Wood-Follis, S.L., Kojima, EN., Lucy, M.C., Smith, M.E, Patterson, D.J. 2004. Estrus synchronization in beef heifers with progestin-based protocols. I. Differences in response based on pubertal status at the initiation of treatment. *Theriogenology*. 62: 1518-1528.
61. Zimbelman, R.G., Lauderdale, J.W., Sokolowski, J.H., Schalk, T.G. 1970. Safety and pharmacologic evaluation of megestrol acetate in cattle and other animals: A review. *Journal of the American veterinary Medical Association*. 157: 1528.

Volver a: [I. A. en cría y tambo](#)