

# EFECTO LUTEOPROTECTOR DEL TRATAMIENTO GnRH EN VACAS MESTIZAS REPETIDORAS CON CUERPO LUTEO SUB-FUNCIONAL

## Luteoprotector effect of GnRH therapy in cross-bred repeatbreeder cows with subfunction of the *corpus luteum*

Carlos González-Stagnaro\*  
Ninoska Madrid-Bury\*\*  
Jesús Morales\*  
Douglas Marín\*

\* Facultad de Agronomía  
Universidad del Zulia,  
Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

\*\* Fonaiap-Zulia  
Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

### RESUMEN

En vacas mestizas repetidoras se han identificado además de perfiles normales de progesterona (P<sub>4</sub>), la presencia de ciclos cortos, niveles bajos e irregulares de P<sub>4</sub>, problemas ovulatorios y mortalidad embrionaria temprana. La baja fertilidad se asoció con escaso desarrollo y sub-función del cuerpo lúteo (CL) y con pobres niveles de P<sub>4</sub>, especialmente en vacas de mayor mestizaje europeo y producción láctea. Para mejorar la descarga de P<sub>4</sub> y la fertilidad, se utilizó el efecto luteotrópico de un agonista de GnRH en 47 vacas mestizas repetidoras (3.6 ± 1.2 servicios, 136 ± 58 d vacíos postparto y 14,1 ± 4.0 kg/de leche). P<sub>4</sub> se determinó por RIA en leche descremada los días 0, 5, 7, 10, 14, 21, 28, 35 y 42 días después del nuevo servicio (d 0). Sin conocer aún P<sub>4</sub>, 32 animales (68%) fueron tratados el d 5, mediante 100 mcg de GnRH (Ovalyse, Acetato de fertirelina, Upjohn Lab.); 15 vacas no tratadas sirvieron de testigo. Los 47 animales recibieron infusión intrauterina (penicilina + estreptomina) el d 0. Según el nivel de P<sub>4</sub> el d 5, superior (CL funcional) o inferior (Sub-funcional) de 2 ng/ml, las repetidoras quedaron agrupadas con frecuencias de 53.2, 14.9, 23.4 y 8.5% en: 1) tratadas, P<sub>4</sub> normal (n=25); 2) tratadas, P<sub>4</sub> bajo (n=7); 3) testigos, P<sub>4</sub> normal (n=11) y 4) testigos, P<sub>4</sub> bajo (n=4). Las repetidoras con CL sub-funcional (23.4%) quedaron similarmente agrupadas en tratadas y testigos (28.0 y 26.7%). La gestación determinada por P<sub>4</sub> (d 21) se confirmó por palpación rectal.

No existió diferencia de fertilidad (P>0.05) entre animales tratados y testigos que tenían CL funcional (48.0 y 54.5%), pero fue significativamente diferente (P<0.001) en vacas con CL sub-funcional (71.4 vs 0%). Estos resultados permiten concluir, que el CL sub-funcional y los niveles bajos de P<sub>4</sub> son algunos de los posibles causales de servicios repetidos. La normalización de P<sub>4</sub> hacia el d 14 en vacas con CL sub-funcional, tratadas con GnRH, evidencian su efecto luteotrópico, al favorecer la descarga de gonadotropinas e inducir un CL de secreción normal.

**Palabras claves:** Vacas mestizas, vacas repetidoras, GnRH, cuerpo lúteo sub-funcional, luteoprotector, luteotrópico

### ABSTRACT

In repeat breeder crossbred cows, normal progesterone (P<sub>4</sub>) profiles, short estrous cycles, irregular and lower P<sub>4</sub> levels, ovulatory problems and embryo mortality have been identified. Sub-fertility was associated with a slow development and subfunction of the corpus luteum (CL), and poor secretion of P<sub>4</sub>, especially in those cows with high proportion of european breeds and high milk production. In order to improve P<sub>4</sub> secretion and fertility, luteotrophic therapy was used in 47 crossbred repeat breeder cows (3.6 ± 1.2 services, 136.0 ± 58.0 open days and 14.1 ± 4.0 kg/milk/d). P<sub>4</sub> was determined by RIA in skim milk on day 0, 5, 7, 10, 14, 21, 28, 35 and 42 after a new service (day 0). Although P<sub>4</sub> had not been determined, 32 cows (68%) were treated on day 5 with 100 mcg of GnRH (Ovalyse, fertireline acetate, Upjohn Lab.) and 15 cows did not received treatment (control group). All the animals were intrauterine treated with peniciline + streptomine on day 0. Depending of P<sub>4</sub> level on day 5, higher (functional CL) or lower (sub-functional CL) of 2 ng/ml, the repeat breeder cows were grouped with frequencies of 53.2, 14.9, 23.4 and 8.5% in: 1) treated, P<sub>4</sub> normal (n=25); 2) treated, P<sub>4</sub> lower (n=7); 3) control, P<sub>4</sub> normal (n=11) and 4) control, P<sub>4</sub> lower (n=4). The control and treated cows, with sub-functional CL were similar (28.0 and 26.7% respectively). Gestation determined by P<sub>4</sub> levels (day 21) was confirmed by rectal palpation. There were no fertility differences (P<0.05) between treated and control cows with functional CL (48.0 and 54.5%), but was significant (P<0.001) on cows with sub-functional CL (71.4 vs 0%). This results allow to conclude that sub-functional CL and lower P<sub>4</sub> levels are some of the causals of repeat breeding. Normalization of P<sub>4</sub> levels by day 14 of with sub-functional CL, evidenced the luteotrophic effect of GnRH in enhancing gonadotropin discharge and induce normal CL secretion.

**Key words:** Crossbred cows, repeat breeder cows, GnRH, subfunctional corpus luteum, luteoprotector, luteotrophic.

## INTRODUCCION

La sub-fertilidad constituye la principal causal de pérdidas económicas en la industria bovina, especialmente en rebaños mestizos mejorados y con mayores niveles de producción láctea [9]. Las pérdidas están asociadas con prolongados intervalos entre partos, los cuales son el resultado de diversos factores que afectan la fertilidad y que derivan en un incremento de los servicios repetidos [9].

En estas vacas mestizas repetidoras, se ha identificado además de los perfiles normales de progesterona (P<sub>4</sub>), la presencia de ciclos cortos, niveles bajos e irregulares de P<sub>4</sub>, problemas ovulatorios y mortalidad embrionaria temprana como reflejo de un imbalance hormonal [9]. Esas alteraciones y la baja fertilidad se han asociado con una tardía formación e incompleta estructura del cuerpo lúteo (CL) que ocasiona una insuficiencia o sub-función luteal y una débil secreción de P<sub>4</sub> [9, 12] debida a una respuesta disminuída a los niveles circulantes de hormonas leutetrópicas [24]. Además, los problemas ovulatorios y las pérdidas embrionarias se han atribuido a perfiles y descargas irregulares de LH y P<sub>4</sub> [5, 12, 13, 15, 27] que fracasan en el mantenimiento de un CL funcional, de manera que las vacas con disfunción luteal continúan sin concebir [12]; incluso, los menores niveles de P<sub>4</sub> prolongan el lapso entre el inicio del celo y la descarga preovulatoria de LH, lo que ocasionaría una pérdida embrionaria en los primeros 6 días [18].

En tales casos, un incremento en la descarga de LH y en la función del CL pudieran favorecerse mediante una terapia sustitutiva o complementaria con GnRH con el fin de favorecer y mantener la gestación. La terapia con GnRH, eleva los niveles de P<sub>4</sub> y ejerce un efecto luteoprotector o luteotrópico, incrementando la fertilidad en vacas con un CL sub-funcional [1] o con problemas de ovulación [2, 9]. En vacas repetidoras inseminadas, se han intentado tratamientos con GnRH después del celo [1] y a mitad de la fase luteal [11, 17], pero los resultados han sido controversiales, al igual que los obtenidos con la inyección de GnRH al momento de la inseminación [4, 8, 13, 19, 23, 25, 27]; la mejora de la fertilidad lograda en experiencias realizadas en vacas mestizas tratadas con GnRH al momento del servicio [8, 25] ha sido atribuida a una producción aumentada de P<sub>4</sub> siguiendo a la ovulación normal [23] y mantenida durante la gestación. Un incremento de P<sub>4</sub> ha sido detectado dentro de 4 d\* después del servicio en vacas repetidoras [13], mientras que la terapia luteotrópica con GnRH el d 5 eleva en 2-5 d los valores de P<sub>4</sub>, mejorando la fertilidad en vacas con un desarrollo lento o una sub-función del CL [1].

El objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia de CLs sub-funcionales como posibles causales de servicios repetidos, identificar el papel de la insuficiencia de P<sub>4</sub> y utilizar el efecto luteotrópico de una simple inyección exógena de GnRH para acelerar la formación y maximizar la función del CL y para incrementar la fertilidad en vacas mestizas repetidoras con sub-función luteal.

## MATERIALES Y METODOS

A lo largo de un año, se utilizaron 47 vacas mestizas repetidoras pertenecientes a dos fincas lecheras ubicadas en

zonas de bosque seco tropical o muy seco tropical (10° 20' LN y 72° 19' LO), temperatura promedio de 28° C y precipitación anual bi-modal entre 700 y 1200 mm. El mestizaje variaba entre un predominio Holstein, Pardo Suizo y Brahman o era simplemente indefinido.

Al momento de incorporarse al ensayo, los animales tenían entre 2 y 6 partos. 136±58 d vacíos postparto, producción promedio de 14.1±4.0 kg/d de leche y una condición corporal de 2.8±0.6/5.0 y habían recibido una media de 3.6±1.2 servicios inexitosos.

Se consideraban vacas repetidoras por haber exhibido 3 o mas servicios postparto sin haber conseguido gestar, no mostraban evidencia de anormalidades clínicamente detectables de los órganos genitales, poseían un estado físico y condición corporal aceptables, con ciclos estruales normales entre 17 y 26 d. Sin embargo, no se pudo descartar si estaban totalmente libres de enfermedades infecciosas genitales.

Para identificar el desarrollo temprano del CL y el comportamiento de P<sub>4</sub> en leche descremada al momento de la IA (d 0) y los d 5, 7, 10, 14 y cada 7 d durante las siguientes 4 semanas, utilizando kits proporcionados por la AIEA/FAO\*. La leche fue conservada con azida de sodio y mantenida en refrigeración (5° C) hasta su utilización, previa centrifugación y descremado. Todos los animales fueron tratados al momento del servicio con 30-50 ml de solución intrauterina ABIU (penicilina 300,000 UI y estreptomina 0.5 g).

El d 5 después del servicio, aún sin haberse determinado los niveles periféricos de P<sub>4</sub>, 32 vacas (68%) fueron tratadas mediante una inyección intramuscular de 100 mcg de un agonista de GnRH (acetato de fertirelina, Ovalyse, Upjohn); 15 vacas no tratadas sirvieron de testigos. Los perfiles de P<sub>4</sub> caracterizados en vacas repetidoras [9] permitieron precisar los niveles de 2.0 ng/ml de P<sub>4</sub> el d 5, como el límite indicativo, en éste trabajo, de un CL funcional (> 2.0 ng/ml) o de un CL sub-funcional (< 2.0 ng/ml). Para vacas lecheras, se definieron como valores de P<sub>4</sub> que identificaban una función anormal del CL (1), niveles < 10 nmol/1 el d 5, y el doble para el d 10.

La gestación fue diagnosticada por los niveles de P<sub>4</sub> (> 0.5 ng/ml) el d 21 después de la inseminación y confirmada por palpación rectal entre 42 y 65 d. Las diferencias de fertilidad entre los animales tratados y no tratados fueron analizados mediante la prueba "t" de Student.

## RESULTADOS

De acuerdo con los niveles de P<sub>4</sub> caracterizados el d 5, normales superiores (indicativos de un CL funcional) o bajos, inferiores de 2 ng/ml (CL subfuncional) y los tratamientos con GNH, TABLA I, las 47 vacas repetidoras quedaron agrupadas en: 1) tratadas con GnRH, niveles normales de P<sub>4</sub>, CL funcional (n = 25; 53.2%); 2) tratadas con GnRH, niveles bajos de P<sub>4</sub>, CL sub-funcional (n = 7; 14.9%); 3) testigos no tratados, niveles

\* Agencia Internacional de Energía Atómica /Food Agricultural Organization  
\* d = días

normales de P<sub>4</sub>, CL funcional (n = 11; 23.4%) y 4) testigos no tratados, niveles bajos de P<sub>4</sub>, CL sub-funcional (n = 4; 8.5%).

El 76,6% de las vacas mostraron niveles normales de P<sub>4</sub> el d 5; sólo 23,4% de las repetidoras presentaban niveles bajos, indicativos de sub-funcional como causal posible de servicios repetidos, confirmando observaciones sobre los perfiles de P<sub>4</sub> [9] que demuestran la existencia de diversos factores involucrados como causales de servicios repetidos y que un tratamiento único no será suficiente para lograr su corrección. Estas vacas repetidoras con CL sub-funcional resultaron similarmente agrupadas

en tratadas y testigos, 21,9 y 26,7% respectivamente. Observaciones realizadas en 113 ciclos de vacas lecheras normales sólo consiguieron 13% asociados con una producción sub-normal de P<sub>4</sub> con CL sub-funcionales el d 5 [1], la mitad de la reportada en éste trabajo.

La diferencia entre los niveles medios de P<sub>4</sub> el d 5 permitió identificar claramente las vacas con CL funcional (3.2±0.8 ng/ml de P<sub>4</sub>) y con CL sub-funcional (1.5±0.6 ng/ml), TABLA I; valores inferiores a 11-33 nmol/l (aprox. 3.4-10.4 ng/ml) fueron encontrados en vacas lecheras que concibieron [1].

TABLA I

INCIDENCIA DE CUERPOS LUTEOS (CL) FUNCIONALES O NO (CARACTERIZADOS POR NIVELES DE P<sub>4</sub> MAYORES O MENORES DE 2.0 ng/ml AL MOMENTO DE TRATAMIENTO (DIAS POST-SERVICIO CON 100 mcg DE Gn RH (n = 47)

GRUPO	CUERPO LUTEO	NIVELES MEDIOS P <sub>4</sub> (ng/ml) d 5	TRATAMIENTO	FRECUENCIA	
				Nº	%
1	Funcional	3.1 ± 1.2 <sup>a</sup>	GnRH	25	53.2
1	Sub-funcional	1.6 ± 0.8 <sup>b</sup>	GnRH	7	14.9
3	Funcional	3.5 ± 1.0 <sup>a</sup>	Testigos	11	23.4
4	Sub-funcional	1.3 ± 0.8 <sup>b</sup>	Testigos	4	8.5

a - b

P<0.01

En animales con CL funcional, no se observó diferencia alguna de fertilidad entre los animales tratados o no (48 y 54.5% respectivamente), confirmando el hecho que el tratamiento no es válido en vacas con función normal del CL [1]; sin embargo, la validez del tratamiento fue evidente en aquellas vacas con niveles bajos de P<sub>4</sub> el d 5, indicativos de una función anormal del CL, TABLA II. La fertilidad en las vacas tratadas con GnRH fue 71.4%, mientras que no hubo respuesta de concepción en las vacas no tratadas (P<0.001), ratificando que la preñez en animales con CL sub-funcional es mejorable mediante el tratamiento con GnRH o con un agonista de GnRH el d 5. Al considerar, indistintamente del nivel de P<sub>4</sub>, la respuesta al tratamiento luteotrópico de la gonadorelina, se aprecia que fue ligeramente positiva sobre los no tratados (P<0.05). Estos resultados confirman la mayor fertilidad obtenida en vacas lecheras con menor desarro-

llo del CL, tratadas con GnRH y aún con HCG [1], al igual que, ratifican el hecho que en vacas con CL sub-funcional y niveles bajos de P<sub>4</sub>, en ausencia del tratamiento hormonal, no se establece la gestación.

Los niveles de P<sub>4</sub> se mantuvieron elevados los d 7, 10 y 14 en las vacas con CL funcional, aunque se consiguieron niveles mas elevados de P<sub>4</sub> en las vacas tratadas con GnRH; incluso, en vacas con CL sub-funcional y niveles bajos de P<sub>4</sub> el d 5, el pico de P<sub>4</sub> alcanza su normalidad hacia el d 14, TABLA III. En los animales con CL sub-funcional no tratados, persisten los niveles significativamente inferiores de P<sub>4</sub> (P<0.05), lo que pudiera afectar la fertilidad y el mantenimiento efectivo de la gestación establecida.

TABLA II

FERTILIDAD EN VACAS MESTIZAS REPETIDORAS TRATADAS O NO CON 100 mcg GnRH EL DIA 5 POST-SERVICIO EN RELACION CON LA PRESENCIA DE CUERPO LUTEO FUNCIONAL O SUB-FUNCIONAL

GRUPO	CUERPO LUTEO	TRATAMIENTO	Nº TRAT.	FERTILIDAD	
				Nº	%
1	Funcional	GnRH 100 mcg	25	12	48.0 <sup>b</sup>
2	Sub-funcional	GnRH 100 mcg	7	5	71.4 <sup>a</sup>
3	Funcional	Testigos	11	6	54.5 <sup>b</sup>
4	Sub-funcional	Testigos	4	0	0
1-2	-	GnRH 100 mcg	32	17	53.1 <sup>a</sup>
3-4	-	Testigos	15	6	40.0 <sup>b</sup>
1-3	Funcional	GnRH 10 mcg/0	36	18	50.0 <sup>a</sup>
2-4	Sub-funcional	GnRH 100 mcg/0	11	5	45.5 <sup>ab</sup>

a - b P&lt;0.05

TABLA III

NIVELES DE PROGESTERONA LOS DIAS 7, 10 Y 15 POST-SERVICIO EN VACAS REPETIDORAS CON CUERPO LUTEO FUNCIONAL Y SUB-FUNCIONAL TRATADOS O NO CON GnRH (100 mcg) EL DIA 5 (n = 46)

GRUPO	CUERPO LUTEO	TRATAMIENTO	NIVELES DE PROGESTERONA		
			d 7	d 10	(ng/ml) d 15
1	Funcional	GnRH 100 mcg	4.8 ± 0.8 <sup>a</sup>	5.7 ± 2.1 <sup>a</sup>	6.9 ± 1.6 <sup>a</sup>
2	Sub-funcional	GnRH 100 mcg	2.9 ± 1.5 <sup>b</sup>	5.0 ± 1.8 <sup>a</sup>	6.4 ± 2.0 <sup>a</sup>
3	Funcional	Testigos	5.2 ± 1.4 <sup>a</sup>	5.9 ± 2.0 <sup>a</sup>	7.3 ± 2.4 <sup>a</sup>
4	Sub-funcional	Testigos	2.2 ± 1.1 <sup>b</sup>	3.5 ± 1.0 <sup>b</sup>	4.6 ± 1.3 <sup>b</sup>

a - b P&lt;0.05

## DISCUSION

Los resultados logrados evidencian un efecto luteotrópico del agonista de GnRH utilizado, el cual aparentemente favorece una rápida descarga de gonadotropinas que inducen y refuerzan el establecimiento de un CL funcional con secreción normal de P<sub>4</sub>, lo que favorecería el mantenimiento de la gestación temprana y un consiguiente aumento de la fertilidad. El tratamiento resultó inefectivo en animales con CL funcional, a pesar

del incremento en los niveles de P<sub>4</sub>, demostrando que la respuesta de GnRH está influenciada por el estado fisiológico reproductivo y por el equilibrio endócrino en el momento del tratamiento.

Se ha comprobado que el tratamiento con agonistas de GnRH induce la descarga de LH y FSH hipofisario dentro de 15 min de la inyección; ambas hormonas alcanzan su máxima concentración en 120 min y se mantienen por 5 h, a la vez que, las concentraciones séricas de P<sub>4</sub> incrementan entre 15 a 360

min en novillas y se mantienen durante 8 d [20], persistiendo niveles elevados entre 4 y 12 de después de la inyección.

La GnRH parece actuar a través de sus efectos sobre la descarga de gonadotropinas, aunque se ha sugerido una acción directa sobre el tracto reproductivo [26]. Las teorías sobre el mecanismo de acción de GnRH para incrementar la efectividad del servicio en vacas repetidoras son diversas y poco comprobadas, muchas veces inconsistentes y aún negativas [27]. Estas incluyen, la inducción de folículos adicionales [11], induciendo una descarga más temprana y aumentada de LH [17,26], formando y manteniendo un CL de mejor calidad [7, 13, 21], aumentando los niveles periféricos de P<sub>4</sub> [5, 11, 15, 26], sincronizando los eventos alrededor del momento de ovulación [1, 13, 18, 26] y reteniendo los embriones en el útero o previniendo un atraso en la ocurrencia de mortalidad embrionaria atrasada [18].

Se ha sugerido que GnRH mejora la fertilidad al actuar sobre el momento de ovulación, desarrollo y peso del CL y al favorecer la supervivencia embrionaria [13, 26], pero su mecanismo no ha sido completamente establecido [4, 19]. Una forma posible de acción de GnRH sería la inducción de una descarga temprana de LH, la cual a la vez que sincroniza el momento de ovulación, favorece el desarrollo de un CL funcionalmente mas viable, que el incrementar los niveles de P<sub>4</sub>, protegería el mantenimiento normal del embrión [13, 19, 26], no obstante, también se ha sugerido la probable ocurrencia de una descarga adicional de LH [4]. El tratamiento GnRH en vacas mestizas 5 d post-estro podría inducir una segunda descarga de LH, que mejoraría la calidad y actividad secretora del CL, favoreciendo el mantenimiento de la concepción en vacas repetidoras; esa descarga sería principalmente importante en vacas normales, sin desequilibrio endócrino y aceptable fertilidad [1].

Por otro lado, se ha observado que el tratamiento con GnRH ocasiona una disminución de los niveles de P<sub>4</sub> [15], por lo cual, la mejora de fertilidad sería atribuible a otros mecanismos que al simple incremento de P<sub>4</sub> [21, 26]; incluso, 8 y 14 d después del tratamiento con GnRH se ha encontrado una reducción en la concentración de receptores de LH no ocupados en las células luteales en novillas no servidas [21].

Si bien, se ha señalado una alteración del momento de ovulación como causal de servicios repetidos [13, 17], en ocasiones, la ovulación atrasada no se considera relacionada con el problema [6], además que, el tratamiento GnRH no siempre estimula la descarga de LH [15]. GnRH actúa sobre los folículos más grandes; en vacas postparto tratadas, sólo ovularon los folículos >15 mm y en las vacas que no ovularon, no se observó aumento de P<sub>4</sub> plasmática [7].

Adicionalmente, se ha sugerido que GnRH inyectado hacia el d 12, altera los patrones de las ondas de desarrollo folicular, al inducir especialmente el desarrollo de folículos ováricos de tamaño medio [17, 18]; los niveles de estradiol de tales folículos pueden disminuir la síntesis de P<sub>4</sub> del CL; sin embargo, cuando se inicia la atresia folicular, los niveles de P<sub>4</sub> aumentan otra vez [11]. El folículo dominante desarrollado también ovula y se forma un CL adicional; esto podría explicar las elevadas concentraciones de P<sub>4</sub> el d 22 en animales trata-

dos con GnRH que concibieron [1]; no obstante, inyectada durante el metaestro o al inicio del diestro, reduce la fertilidad [17].

La supervivencia embrionaria es superior en vacas con descargas mas elevadas preovulatorias de LH y con una temprana elevación post-ovulatoria de P<sub>4</sub> luteal [18]. Estos efectos pueden ser mediados por la secreción endógena de LH inducida por la inyección de GnRH para reforzar el efecto de un CL de formación y estructura poco desarrollada o de pobre secreción. Por otro lado, se ha comprobado la existencia de alta incidencia de mortalidad embrionaria en vacas repetidoras mestizas y lecheras comparada con vacas normales [3, 9], sugiriéndose su relación con un imbalance hormonal a nivel del endometrio en repetidoras [2].

La baja concentración de LH y P<sub>4</sub>, así como el largo intervalo entre el inicio del celo y el pico de LH señalan una asincronía hormonal que origina un ambiente uterino inadecuado y ocasiona embriones anormales y pérdidas embrionarias [18]. Los niveles de P<sub>4</sub> parecen ser similares durante la primera semana post-inseminación en vacas con embriones normales y anormales [14], pero es posible que variaciones en la concentración de los receptores endometriales de P<sub>4</sub>, tan temprano como 3 d después del celo, puedan causar la asincronía hormonal que afecta el ambiente uterino y disminuya la supervivencia embrionaria [2].

Un tardío desarrollo del CL al inicio del diestro puede ocasionar una secreción sub-óptima de las proteínas endometriales dependientes de la P<sub>4</sub> (3) o de los patrones aminoácidos asociados con la concepción [22], contribuyendo a la detención temprana del crecimiento y a la muerte del blastocisto; similarmente, hacia el d 15 del ciclo estroal, se han reportado diferencias en los niveles plasmáticos entre vacas normales y repetidoras, que parecen estar relacionada con un reducido nivel de Ra. 72, una proteína uterina específica [10].

Los perfiles de P<sub>4</sub> han demostrado que son diversos los factores involucrados en los servicios repetidos [9] y que un sólo tratamiento no sería suficiente para su corrección; no obstante, en casos de imbalance hormonal o estados estresantes que ocasionan insuficiente o alterada descarga de LH y sub-función del CL es posible aprovechar el efecto luteoprotector de GnRH. Al momento del servicio, GnRH ha demostrado ser más beneficiosa en hatos con baja tasa de concepción o vacas con baja fertilidad, siendo evidente un efecto estacional, al ser menor la respuesta durante los meses de verano [4]. En vacas mestizas, el tratamiento GnRH ha logrado aumentar la fertilidad al servicio entre 3 y 8% [8, 25], mientras que en vacas repetidoras parece mejorar el 16% y aún 53% luego de dos tratamientos [23]; otros autores señalan aumentos de 10%, al mejorar de 37.7 a 47% [19], aunque se ha señalado puede ser tan elevado como 21 y 23% [13, 26], incrementando la fertilidad alrededor de 42 a 54% [27].

GnRH ha demostrado un efecto beneficioso sobre la fertilidad al ser utilizada el d 5, confirmando hallazgos similares en vacas lecheras con CL sub-funcional [1] o incluso en repetidoras inyectadas durante el diestro [11, 17]. Después del d 5, el

embrión bovino alcanza el estado de blastocisto, pero es durante la transición entre mórula y blastocisto, que el embrión resulta vulnerable a los cambios ambientales uterinos [16] ó a cambios hormonales locales que afectan el desarrollo del embrión desde su inicio.

La descarga de LH inducida por un agonista de GnRH para proveer un estímulo luteotrópico exógeno al actuar sobre los receptores de las pequeñas células luteales [2], incrementa la síntesis de P<sub>4</sub> y eleva rápidamente sus niveles circulantes, lo cual constituye el mecanismo luteoprotector que previene la regresión luteal [1, 20], invocado en este trabajo. El aumento de P<sub>4</sub> luego de la inyección de GnRH en este reporte puede considerarse una evidencia de su efecto luteoprotector, en vacas con CL sub-funcional y bajos niveles de P<sub>4</sub>, prolongando la vida normal del CL [17], permitiendo el desarrollo embrionario y el establecimiento de las señales de reconocimiento maternal de la gestación [20], aunque no puede asumirse que sean las razones definitivas de una mejora de la fertilidad [18]. Aún un pequeño incremento de la fertilidad puede ser económicamente ventajoso en vacas repetidoras de alta producción lechera, habiéndose señalado que una mejora de 2 a 5% en la fertilidad puede cubrir el costo del tratamiento [28].

#### AGRADECIMIENTO

Trabajo subvencionado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad del Zulia (CONDES), con el apoyo de la Agencia Internacional de Energía Atómica (AIEA/FAO), Proyecto VEN 5/013 y de Laboratorios Upjohn, C.A., Caracas.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] Alanko, M.; Hiidenheimo, I.; Pelttari, I. and Sievanen, S., Early development of *corpus luteum* and effect of luteotrophic therapy in inseminated dairy cows. XIIth Intern. Cong. Animal Reprod. The Hague, The Netherlands, Proc. Cong. I, 21-23. 1992.
- [2] Almeida, A.P.; Fo, Ayalon, N. and Bartoov, B. Progesterone receptors in the endometrium of normal and repeat-breeder cows. Anim. Reprod. Sci., 14, 11-19. 1987.
- [3] Ayalon, N. The repeat breeder problem. 10th Intern. Cong. Anim. Reprod. and Al. Urbana, Ill, USA. Cong. Proc. 4, 111-141. 1984.
- [4] Bondurant, R.H.; Revah, J.; Franti, C.; Harman, R.J.; Hird, D.; Klingborg, D.; McCloskey, M.; Weaver, L. and Wilgenberg, B. Effect of gonadotropin releasing hormone on fertility in repeat breeder California dairy cows. Theriogenology 35, 365-374. 1991.
- [5] Bostedt, V.H. and Okyere, K. The effect of a single injection of GnRH on peripheral luteinizing hormone and progesterone concentration in repeat-breeder cows. Tierarztl. Umschau. 43, 421-429. 1988.
- [6] Echternkamp, S.E. and Maurer, R.R. Conception, embryonic development and *corpus luteum* function in beef cattle open for two consecutive breeding seasons. Theriogenology 20, 627-637. 1983.
- [7] Garverick, H.A.; Elmore, G.; Vaillancourt, D.H. and Sharp, A.J.. Ovarian response to gonadotropin-releasing hormone in postpartum dairy cows. Am. J. Vet. Res. 41, 1582-1584. 1980.
- [8] González-Stagnaro, C. Utilización de un análogo de GnRH en "vacas problema" y al momento de la primera inseminación. Mem. VII Reunión Latinoam. Prod. Animal. Sto. Domingo, R.D., F-32. 1981.
- [9] González-Stagnaro, C.; Goicochea-Llaque, J.; Madrid-Bury, N.; Medina, D. y Morales, J. Caracterización de los perfiles de progesterona en vacas mestizas repetidoras. Rev. Fac. Agronomía, Universidad del Zulia. 1993.
- [10] Guise, M.B. and Gwazdauskas, F.C. Profiles of uterine protein in flushings and progesterone in plasma of normal and repeat-breeding dairy cattle. J. Dairy Sci. 70, 2635-264. 1987.
- [11] Humblot, P. and Thibier, M. Effect of gonadotropin releasing hormone (GnRH) treatment during the midluteal phase in repeat breeder cows. A preliminary report. Theriogenology 16, 375-378. 1981.
- [12] Kiruma, M.; Nakao, M.; Moriyoshi, M. and Kawata, K. Luteal phase deficiency as a possible cause of repeat breeding in dairy cows. Brit. Vet. J. 143, 560-566. 1987.
- [13] Lee, C.N.; Maurice, E.; Ax, R.L.; Pennington, J.A.; Hoffman, W.F. and Brown, M.D. Efficacy of gonadotropin-releasing hormone administered at the time of artificial insemination of heifers and postpartum and repeat-breeder dairy cows. Am. J. Vet. Res. 44, 2160-2163. 1983.
- [14] Linares, T.; Larsson, K. and Edqvist, E. Plasma progesterone levels from estrus through day 7 after AI in heifers carrying embryos with normal or deviating morphology. Theriogenology 17, 125-132. 1982.
- [15] Lucy, M.C. and Stevenson, J.S. Gonadotropin-releasing hormone at estrus: luteinizing hormone, estradiol, and progesterone during the periestrual and post-insemination periods in dairy cattle. Biol. Reprod. 35, 300-311. 1986.
- [16] McCarthy, S.M.; Foote, R.H. and Maurer, R.R. Embryo mortality and alterate luminal proteins in progesterone-treated rabbits. Fert. & Steril. 28, 101-107. 1977.

- [17] MacMillan, K.L.; Taufu, V.K. and Day, A.M. Effects of an agonist of gonadotropin releasing hormone (Buserelin) in cattle. III. Pregnancy rates after a post-insemination injection during metoestrus or dioestrus. *Anim. Reprod. Sci.* 11, 1-10. 1986.
- [18] Maurer, R.R. and Echternkamp, S.E. Hormonal asynchrony and embryonic development. *Theriogenology* 17, 11-21. 1982.
- [19] Phatak, A.P.; Whitmore, H.L. and Brown, M.D. Effect of gonadotropin releasing hormone on conception rate in repeat breeder dairy cows. *Theriogenology* 26, 605-109. 1986.
- [20] Rettmer, I.; Stevenson, J.S. and Corah, L.R. Endocrine responses and ovarian changes in inseminated dairy heifers after an injection of a GnRH agonist 11 to 13 days after estrus. *J. Anim. Sci.* 70, 508-517. 1992.
- [21] Rodger, L.D. and Stormshak, F. Gonadotropin-releasing hormone induced alteration of bovine *corpus luteum* function. *Biol. Reprod.* 35, 149-156. 1986.
- [22] Roussel, J.D. and Loe, W.C. Effects of heat stress and melemgestrol acetate on amino acid pattern of uterine fluid from dairy heifers. *Int. J. Biometeor.* 17, 153-156. 1973.
- [23] Roussel, J.D.; Beatty, J.F. and Koonce, K. Gonadotropin releasing hormone therapy in functional infertility of dairy cattle. *Theriogenology* 30, 1115-1119. 1988.
- [24] Shelton, K.; Gayerie de Abeu, M.F.; Hunter, M.G.; Parkinson, T.J. and Lamming, G.E. Luteal inadequacy during the early luteal phase of subfertile cows. *J. Reprod. Fert.* 90, 1-10. 1990.
- [25] Soto-Belloso, E. Efecto de la gonadorelina sobre el comportamiento reproductivo postparto en vacas con o sin amamantamiento. Trabajo de ascenso. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad del Zulia. Maracaibo. Multig. 36 pp. 1982.
- [26] Stevenson, J.S.; Schmidt, N.K. and Call, E.P. Ganadotropin-releasing hormone and conception of Holsteins. *J. Dairy Sci.* 67, 141-145. 1984.
- [27] Swanson, L.E. and Young, A.J. Failure of gonadotropin-releasing hormone or human chorionic gonadotropin to enhance the fertility of repeat-breeder cows when administered at the time of insemination. *Theriogenology* 34, 955-963. 1990.
- [28] Weaver, L.D.; Daley, C.A. and Goodger, W.J. Economic modeling of the use of gonadotropin-releasing hormone at insemination to improve fertility in dairy cows. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 192, 1714-1719. 1988.