



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN BIOTECNOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN ANIMAL



**“DESARROLLO FOLICULAR TRAS LA APLICACIÓN DE LA
PGF2 α EN VACAS BROWN SWISS SOMETIDAS A UN
PROTOCOLO DE PRE SINCRONIZACIÓN POR DOS VÍAS DE
ADMINISTRACIÓN”**

TESIS

PRESENTADA POR:

JUAN HERNÁN YUCRA VELA

**PARA OPTAR EL TITULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN:
BIOTECNOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN ANIMAL**

PUNO - PERÚ

2022



NOMBRE DEL TRABAJO

DESARROLLO FOLICULAR TRAS LA APLICACIÓN DE LA PGF2 α EN VACAS BROWN SWISS SOMETIDAS A UN PROTOCOLO

AUTOR

JUAN HERNÁN YUCRA VELA

RECuento DE PALABRAS

15901 Words

RECuento DE CARACTERES

85203 Characters

RECuento DE PÁGINAS

78 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

2.4MB

FECHA DE ENTREGA

Dec 13, 2023 7:54 AM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Dec 13, 2023 7:55 AM GMT-5

● 20% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos es:

- 19% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 8% Base de datos de trabajos entregados
- 2% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● Excluir del Reporte de Similitud

- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)

M. Sc. Uri Harold Perez Guerra
Director

Dr. Alberto Soto
Coordinador de Investigación
FIVZ.

Resumen



DEDICATORIA

A mi Padre Juan Yucra Barreto y mi Madre Eugenia Vela Villanueva, quien ha sido el símbolo de compromiso, esfuerzo y perseverancia a quien debo mi formación; Su memoria me sirve de inspiración en mi vida cotidiana y Profesional.

A mi esposa Gladys, mis hijos Sidgar, Yury y Evelyn. Gracias por desarrollar mi vida y consolidar mis objetivos profesionales; A quien los tendré presente como grandes aliados de mi vida.

A mis hermanos Cecilio, Norma, Blanca, Mari y Javier. Por su apoyo incondicional, ha sido vital en mi formación como profesional.

A mi Padre Político Delfín Sardón Huaracha y Madre Alejandrina Contreras mollocondo. Por su apoyo incondicional por la orientación perseverante oportuna de forma positiva, que contribuyo en el desarrollo de mi persona, a quien lo tengo el aprecio más grande en mi vida personal.

Juan Hernán Yucra Vela



AGRADECIMIENTOS

Mi reconocimiento y agradecimiento a mi primera casa de estudios la Universidad Nacional del Altiplano, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia y la Segunda Especialidad en Biotecnología de la Reproducción Animal, y a los Especialistas de Biotecnología de la Reproducción Animal, sus aportes han mejorado en mi desempeño profesional.

Al D.Sc. Uri Harold Pérez Guerra, por su acompañamiento, aporte, direccionamiento y la amistad ha sido de vital importancia en la ejecución de la presente Tesis.

A los miembros del jurado: D.Sc. Manuel Guido Pérez Durand, Mg.Sc. Jesús Quispe Coaquira, Mg.Sc. Clemente Vilca Castro. Su conocimiento, tiempo y paciencia en la Revisión del trabajo, que ha sido muy importante en el presente trabajo de investigación.

Juan Hernán Yucra Vela



INDICE GENERAL

	Pag.
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTOS	
INDICE GENERAL	
INDICE DE TABLAS	
INDICE DE FIGURAS	
INDICE DE ANEXOS	
RESUMEN	15
ABSTRACT.....	16
CAPÍTULO I	
INTRODUCCIÓN	
1.1. PLANTEAMIENTO Y DEFINICION DEL PROBLEMA	18
1.2. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION.....	19
1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION.....	24
1.3.1. Objetivo General	24
1.3.2. Objetivo Especifico	24
CAPÍTULO II	
REVISIÓN DE LITERATURA	
2.1. DINÁMICA FOLICULAR EN LA VACA	25
2.1.1. Reclutamiento.....	25
2.2.2. Selección	25
2.2.3. Dominancia	26



2.3. MARCO CONCEPTUAL	27
2.4. MANEJO FARMACOLÓGICO DEL CICLO ESTRAL DEL BOVINO	27
2.4.1. Prostaglandinas:.....	27
2.4.2. Efectos de la Prostaglandina sobre los Anexos Reproductivos:.....	29
2.4.3. Efecto de la PGF2 sobre la Ovulación	30
2.4.4. Efecto de la PGF Sobre la Presentación del Celo y la Ovulación	31
2.4.5. Efecto de la PGF Sobre el Desarrollo Folicular	33
2.4.6. Efecto de la PGF en la Angiogenesis en Células Foliculares y Maduración Folicular	33
2.4.7. Regresión Del Cl	36
2.4.7.1 Regresión funcional del CL	38
2.4.7.2. Regresión Estructural Del CL	38
2.4.7.3. Irrigación sanguínea del cuerpo lúteo	40
2.4.8. Prostaglandina F2 α (Cloprostenol)	41
2.4.8.1. Farmacodinamia del Cloprostenol	41
2.4.8.2. Farmacocinética del Cloprostenol.....	42
2.4.8.3. Vías de Administración de Bio activos.....	42
2.4.9. Métodos de sincronización del celo y ovulación en vacunos.....	43
2.4.9.1. Doble Aplicación de Prostaglandina (Presynch)	43
2.4.9.2. Ovsynch	44
2.4.9.3. Tratamiento Pre- Synch Ovsynch	45
2.4.10. Rol de la GNRH en el control del ciclo estral.....	46



CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. LOCALIZACION Y TIEMPO DE EJECUCION:	48
3.2. MATERIAL EXPERIMENTAL:	48
3.3. METODOLOGIA	49
3.3.1.-Evaluación del Ciclo Ovárico	49
3.3.2. Vías de Administración de la Prostaglandina (Cloprostenol Sódico de 0.263mg.)	50
3.3.3. Agente Farmacológico (Prostaglandina F2 α).....	51
3.3.4.-Protocolo Pre sincronizado	51
3.3.5.- Protocolo de Sincronización del Celo y Ovulación	52
3.3.6.- Protocolo Integrado: Presynch y Ovsynch.....	53
3.3.7.-Evaluación Ultrasonográfica.....	53
3.3.7.1.-Evaluación Ultrasonografía del Folículo Pre ovulatorio (FPO) 53	
3.3.7.2.-Evaluación Ultrasonográfica del Cuerno Uterino.....	54
3.3.8.-Evaluación de Consistencia del Cuerno Uterino.....	55
3.3.9.- Inseminación Artificial a Tiempo Fijo (IATF)	55
3.3.10.-Evaluacion de preñez	56
3.3.11.-Determinación de Variables de Respuesta.....	56
3.3.12.- Prueba de Análisis Estadístico	56

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSION

4.1. FOLÍCULO PRE OVULATORIO (FPO)	58
4.2. DIÁMETRO DEL CUERNO UTERINO	61



4.3. CONSISTENCIA DEL CUERNO UTERINO	63
4.4. TASA DE PREÑEZ	64
V. CONCLUSIONES.....	66
VI. RECOMENDACIONES.....	67
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
ANEXOS.....	71

Área: Reproducción animal

Tema: DESARROLLO FOLICULAR POR LA APLICACIÓN DE LA PGF2 EM
VACAS BROWN SWISS, TRATADOS CON PRE SINCRONIZADO DE
DOS VÍAS DE APLICACIÓN

FECHA DE SUSTENTACIÓN: 05 de enero de 2022



INDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1 Tamaño de muestra por tratamiento de vías de administración.....	48
Tabla 2 Esquema de Dosificación Farmacológica	51
Tabla 3 Protocolo: Presynch	52
Tabla 4 Protocolo: Ovsynch.....	52
Tabla 5 Esquema de Dosificación del protocolo integrado Presynch y Ovsynch	53
Tabla 6 Diámetro del folículo pre ovulatorio (mm.).....	58
Tabla 7 Diametro de cuerno uterino (mm).....	61
Tabla 8 Consistencia del cuerno uterino (%)	63
Tabla 9 Tasa de preñez (%).....	64



INDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Tiempo de ovulación y características del folículo ovulatorio en vacas lecheras en lactancia, tratados con un dispositivo de Liberación de progesterona y GnRH	21
Figura 2 Ondas de crecimiento Folicular	27
Figura 3 Biosíntesis de la Prostaglandina.....	28
Figura 4 Tratamiento con PGF 2α , entre los días seis a ocho del ciclo estral, presentación del estro es de 48 a 72 horas, debido a que en esta etapa de diestro, las vacas tienen un folículo dominante, el cual le tomara menos tiempo completar su desarrollo.....	32
Figura 5 Tratamiento con PGF 2α , entre los días 10 a 12 del ciclo estral, el tiempo de presentación del estro es mayor de 96 horas, en esta parte del diestro existe un % alto de vacas que tienen folículos pequeños.....	32
Figura 6 Angiogenesis de las Células Foliculares.....	36
Figura 7 Sincronización del Estro con Doble Inyección de F 2α	44
Figura 8 Protocolo Ovsynch.....	45
Figura 9 Protocolo Pré- Synch Ovsynch IATF. De elección a primera inseminación	46



INDICE DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1 Reporte de Trabajo de Campo de investigación	71
Anexo 2 Recolección de datos.....	72
Anexo 3 Sistematización de Datos Obtenidos.....	75
Anexo 4 Análisis Estadístico Prueba de T = ($p < 0.05$)	76
Anexo 5 Ecografía de Folículo Pre ovulatorio y Cuerno Uterino	78
Anexo 6 Registro de Campo Ovario Grama y Condición Corporal de Vacas Seleccionadas.....	79



RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es evaluar la respuesta de la hormona prostaglandina (PGF2 α) en dos vías de administración intramuscular y sub mucosa vulvar en el desarrollo del folículo preovulatorio (FPO), diámetro y consistencia del cuerno uterino, tasa de preñez; Todos sometidos a los protocolos sucesivos de Presynch® y Ovsynch®, desarrollada en 21 vacas Brown Swiss lactantes del Centro Poblado Collacachi (Cutimbo), perteneciente al Distrito y Provincia de Puno, ubicado en el altiplano peruano; Durante el proceso de pre sincronizado y sincronizado se aplicó la hormona PGF2 α vía intra muscular (IM) 0.5 mg Cloprostenol Sódico equivalente a 2 ml. y vía sub mucosa vulvar (SMV) 0.375 mg Cloprostenol Sódico equivalente a 1.5 ml; día 0, 2 ml IM y 1.5 SMV, día 11, 2 ml IM y 1.5 SMV, día 29, 2 ml IM y 1.5 SMV, día 32 se realizó la evaluación ecográfica de ovarios y cuernos uterinos antes de las 16 horas de realizar la IATF; como resultado se obtuvo el desarrollo del folículo preovulatorio (FPO) vía de administración sub mucosa vulvar \bar{x} 20.95 \pm 6.85 mm., vía de administración intra muscular \bar{x} 13.27 \pm 7.48) mm., (P= 0.024); Referente al desarrollo del diámetro del Cuerno Uterino, vía de administración sub mucosa vulvar (SMV) \bar{x} 32.14 \pm 5.61 mm., vía de administración intra muscular (IM) \bar{x} 24.7 \pm 8.85) mm., (P= 0.038). Por otra parte referente a la consistencia del Cuerno Uterino en el grupo de administración sub mucosa vulvar se tiene (Turgente 45.5 %, Semi turgente 54.5 % y Blanda 0 %), en el grupo de administración intra muscular (Turgente 40 % Semi turgente 40 % y Blanda 20 %); Referente a la Tasa de Preñez vía de administración sub mucosa vulvar 45.45 % de preñez, vía de administración intra muscular 30 % de preñez, no existe diferencia significativa (P= 0.466) (P < 0.05); Se concluye la administración de la hormona PGF2 α por la vía sub mucosa vulvar afecta en el desarrollo del FPO y en los órganos de los anexos reproductivos, con diferencia % mínima en la tasa de preñez.

Palabras clave: Estro, folicular, preñez, vacuno



ABSTRACT

The objective of the present work is to evaluate the response of the hormone prostaglandin (PGF2 α) in two routes of intramuscular administration and sub vulvar mucosa in the development of the preovulatory follicle (PFO), diameter and consistency of the uterine horn, pregnancy rate; All subjected to the successive protocols of Presynch® and Ovsynch®, developed in 21 lactating Brown Swiss cows from the Collacachi Population Center (Cutimbo), belonging to the District and Province of Puno, located in the Peruvian highlands; During the pre-synchronized and synchronized process, the hormone PGF2 α was applied intramuscularly (IM) 0.5 mg Cloprostenol Sodium equivalent to 2 ml. and via sub vulvar mucosa (SMV) 0.375 mg Cloprostenol Sodium equivalent to 1.5 ml; day 0, 2 ml IM and 1.5 SMV, day 11, 2 ml IM and 1.5 SMV, day 29, 2 ml IM and 1.5 SMV, day 32, ultrasound evaluation of the ovaries and uterine horns was performed before 16 hours after performing the IATF; As a result, the development of the preovulatory follicle (PFO) was obtained, administration route sub vulvar mucosa \bar{x} 20.95 \pm 6.85 mm., intra muscular administration route \bar{x} 13.27 \pm 7.48) mm., (P= 0.024); Regarding the development of the diameter of the Uterine Horn, administration route sub vulvar mucosa (SMV) \bar{x} 32.14 \pm 5.61 mm., intra muscular administration route (IM) \bar{x} 24.7 \pm 8.85) mm., (P= 0.038). On the other hand, regarding the consistency of the Uterine Horn in the sub vulvar mucosa administration group it is (Turgid 45.5%, Semi turgid 54.5% and Soft 0%), in the intra muscular administration group (Turgid 40% Semi turgid 40% and Soft 20%); Regarding the Pregnancy Rate via vulvar sub mucosa administration 45.45% pregnancy, intra muscular administration route 30% pregnancy, there is no significant difference (P= 0.466) (P < 0.05); It is concluded that the administration of the hormone PGF2 α through the vulvar submucosal route affects the development of the FPO and the organs of the reproductive annexes, with a minimal % difference in the pregnancy rate.

Keywords: Estrus, follicular, pregnancy, cattle



CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

En la actualidad en la Región de Puno existen 97,622 vacas en ordeño que producen 131788.57 TM de leche, fuente (DRA-Puno, 2020); y la producción de leche fresca de la Región se ubica en el quinto lugar del total nacional (MINAGRI, 2018). Respecto al uso de la de Inseminación Artificial a nivel Internacional, Estados Unidos 90% tiene la tasa más alta, le siguen Argentina 80%, Brasil 80% y Perú solo alcanza al 15% (Galeano, 2010); Dichos valores se relacionan con los niveles de mejoramiento genético en producción y productividad de carne y leche. Además, permite tomar las decisiones para aplicar biotecnologías en reproducción animal como la IA-IATF, en pro del desarrollo productivo (Galeano, 2010).

La incorporación de la IATF en la reproducción animal, significa que las hembras se deben manejar con hormonas para sincronizarlas y modificar el comportamiento del sistema reproductivo, preparándolas para la recepción del semen y así lograr la gestación; La IATF son protocolos diseñado para manipular hormonalmente a la vaca para que ovule en el día que se programe; Su conceptualización en el manejo del protocolo es muy importante entender cómo funciona la fisiología reproductiva de la vaca, puesto que existe una gran variedad de productos y protocolos (Martínez, s.f.). El uso de la pre sincronización con prostaglandina en un programa de inseminación artificial con Presynch® y Ovsynch®, mejora la tasa de concepción y reduce el impacto negativo de la pobre expresión y detección del celo en vacas lecheras (Moreira et al., 2001). Se ha demostrado que la pre sincronización con una o con dos dosis de PGF₂ α con una diferencia de 14 días mejora las tasas de preñez en los protocolos de IATF con GnRH (Jiménez, 2015, Moreira et al.,



2001). Sin embargo; Las prostaglandinas forman parte de los llamados autacoides u hormonas Locales, se sintetizan y se liberan localmente; actúan a corta distancia, tienen una Vida media muy corta no se almacenan siempre se sintetizan de a nuevo. Al pasar por el Hígado, pulmón y riñón son degradadas rápidamente a otros compuestos(Valsecia, 2016). Siendo el problema fundamental la infertilidad durante el periodo de lactación y el reinicio de la actividad cíclica ovárica; el objetivo del presente trabajo de investigación es la comparación del desarrollo del folículo preovulatorio, diámetro del cuerno uterino, consistencia y evaluación comparativa de la tasa de preñez, por la administración de la $PGF2\alpha$ en dos vías de administración farmacológica (vía sub mucosa vulvar y vía intra muscular), en vacas Brown Swiss tratados con pre sincronizado y sincronizado con protocolos Presynch y Ovsynch; Donde la hormona prostaglandina $PGF2\alpha$ participa en la dosificación farmacológica del protocolo Presynch y Ovsynch; Como conclusión podemos afirmar cuando se administra la hormona $PGF2\alpha$ por la vía sub mucosa vulvar (SMV), afecta de forma positiva en el desarrollo del FPO y en los órganos de los anexos reproductivos, con una mínima diferencia % en la tasa de preñez, con relación a la vía de administración intra muscular (IM); Esta respuesta farmacológica superior en los órganos reproductivos generaría un desarrollo adecuado del cuerpo lúteo y niveles de progesterona, para un establecimiento y mantenimiento de la preñez, corroborado por los autores (Vasconcelos, Sartori, Guenther, Wiltbank, 2001 y Ayala et al., 2017).

1.1. PLANTEAMIENTO Y DEFINICION DEL PROBLEMA

El problema continua siendo la infertilidad durante el periodo de lactación y el reinicio de la actividad cíclica y como efecto limita la rentabilidad y sustentabilidad en la producción lechera, a consecuencia del anestro verdadero posparto (Ramirez, 2013),De Luca., 2004). A este se adiciona la mortalidad embrionaria temprana,



estimándose del 30 al 40 % de estas pérdidas ocurren antes del día 17 post-fecundación (Araújo, Bermeo, Maza, Merino, 2005, Lonergan, Fair, Forde, Rizos, 2016 y De Luca., 2004). En consecuencia, las vacas regresan a estro en un tiempo equivalente a un ciclo estral normal (Bridges, Wright, Buford, Ahmad, Hernández, McCormick, 2000, Bouchard, 2000 y Thatcher., 1994); Varios estudios han mencionado que el tamaño del folículo pre ovulatorio es determinante en la formación del cuerpo lúteo y la producción de niveles de progesterona circulante en la sangre, ésta respuesta fisiológica determinará el ambiente uterino favorable para el desarrollo y el establecimiento del embrión (Gonella, 2010, Forde, Bazer, Spencer, Lonergan, 2015, y Ayala et al., 2017); Siendo el problema la infertilidad por lactación a falta de reinicio de la actividad cíclica ovárica (anestro verdadero por lactación) y la mortalidad embrionaria temprana. La característica endocrina es la más importante asociada con el anestro, se observa la disminución en la liberación de la hormona liberadora de la gonadotropinas (GnRH) y una supresión marcada en la liberación pulsátil de hormona luteinizante (Ramírez, 2013). Siendo las variables de estudio sobre el efecto mayor de la prostaglandina $PGF2\alpha$ en el desarrollo de folículo pre ovulatorio, cuerno uterino y tasa de preñez; Por los planteamientos científicos expuestos de la $PGF2\alpha$ es una hormona de producción local y de acción específica en los órganos reproductivos y anexos, se plantea la hipótesis de administración vía sub mucosa vulvar (SMV), por ser directo esta vía de conducción a los órganos reproductivos.

1.2. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION

Durante los últimos años, existe un rápido desarrollo de las tecnologías reproductivas que han incrementado la eficiencia y la genética de las vacas; Algunas de estas tecnologías incluyen la sincronización de celos, transferencia de embriones, inseminación artificial, semen sexado, ecografía y producción de embriones in-vitro



acompañado de tecnologías para la mejora genética (Seidel, 1995, Rippe, 2018). Existen estudios científicos que podríamos citar como antecedentes previos a la investigación.

ACTUALIZACIÓN SOBRE PROTOCOLOS DE IATF UTILIZANDO DIB EN BOVINOS DE LECHE (Lucas E. Cutaia 2009), Instituto de Reproducción Animal (IRAC). El objetivo del presente trabajo es determinar la variabilidad de la respuesta a los tratamientos con diferentes protocolos de sincronización y determinar el Tiempo de ovulación y características del folículo ovulatorio en vacas lecheras en lactancia tratadas con un dispositivo de liberación de progesterona; Siendo el problema general la situación económica mundial requiere de prácticas de manejo eficaces para mejorar la rentabilidad de los establecimientos de producción de leche; Se aplico la siguiente metodología: dispositivo de liberación de progesterona y EB ó 50 ug de Lecirelina (GnRH), se obtuvo el siguiente Resultado: Tiempo de ovulación y características del folículo ovulatorio en vacas lecheras en lactancia tratadas con un dispositivo de liberación de progesterona y EB ó 50 ug de Lecirelina (GnRH) al momento de la inserción del dispositivo y luego de la remoción del mismo, con o sin la adición de eCG al momento de la remoción del dispositivo (Lucas E. Cutaia, 2009).

Figura 1

Tiempo; De ovulación y características del folículo ovulatorio en vacas lecheras en lactancia, tratados con un dispositivo de Liberación de progesterona y GnRH

Efectos principales	Vacas que ovularon	Intervalo desde la remoción del dispositivo hasta la ovulación (h)	Diám. del fol. al momento de remoción del dispositivo (mm)	Diám. del fol. al momento de la ovulación (mm)	Crecimiento del fol. desde la remoción del dispositivo hasta la ovulación
EB	17/20 (85,0%)	71,3 ± 1,8 ^a	12,6 ± 1,0	15,5 ± 0,9	0,8 ± 0,2
GnRH	19/20 (95,0%)	75,2 ± 1,6 ^b	13,1 ± 0,5	15,6 ± 0,5	0,8 ± 0,1
eCG	18/20 (90,0%)	73,3 ± 1,8	12,2 ± 0,5	15,0 ± 0,7	0,9 ± 0,1
Sin eCG	18/20 (90,0%)	73,3 ± 1,8	13,5 ± 1,0	16,2 ± 0,7	0,7 ± 0,1

Nota: Fuente Lucas E. Cutaia 2009

EFFECTO DE LA PRESINCRONIZACIÓN CON PROSTAGLANDINA (PGF₂α) Y TASA DE PREÑEZ EN VACAS HOLSTEIN EN DISTINTOS ESTADÍOS POSPARTO UNIVERSIDAD DE CORDOBA (Alfonso Serrano Estrada (2012)). El objetivo del presente trabajo fue comprobar la pre sincronización con PGF; En la tasa de preñez en la IATF, utilizando el protocolo Presynch y Ovsynch en vacas Holstein; Se aplicó la metodología con protocolo de pre sincronizado Presynch y el protocolo clásico de Ovsynch en vacas Holstein. Los resultados que obtuvo en la tasa de preñez con pre sincronizado protocolo presynch más Ovsynch 42.39 % de preñez y con el protocolo clásico de Ovsynch 58.89%. Se concluye de que no existe diferencias estadísticas en el protocolo pre sincronizado Presynch Ovsynch versus el protocolo clásico Ovsynch (Serrano Estrada, 2012).



EFECTO, DEL DIÁMETRO DEL FOLÍCULO PREEVULATORIO EN EL MOMENTO DE LA IATF Y DE LA EXPRESIÓN DE ESTRO SOBRE LA TASA DE PREÑEZ EN VACAS NELORE CON CRIAS AL PIE, REALIZADO EN LA UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA POR (Fausto Vinicio Guzmán Aguirre (2018). Siendo el objetivo general de evaluar el efecto del diámetro del folículo preovulatorio al momento de la IATF, y la influencia sobre la tasa de preñez en vacas Nelore con cría al pie, el objetivo específico es evaluar el diámetro del folículo preovulatorio; Por Ultrasonografía antes de la IATF, en vacas Bos Indicus lactantes con crías al pie en el trópico ecuatoriano, sometidos a un protocolo de Inseminación Artificial a tiempo fijo (IATF); Aplicándose la siguiente metodología en 164 vacas de la raza Nelore en lactancia con protocolo convencional: Día 0 dispositivo intravaginal (DIV 0.5 g, 2 mg de benzoato de estradiol; Día 8 retiro del DIV más 500 µg de Cloprostenol sódico (PGF₂α), mas 300 UI de gonadotrofina Coriónica equina (eCG Folligón), 0,5 mg de cipionato de estradiol (ECP); IATF a las 52 a 56 h después de retiro del DIV; Los resultados del presente trabajo de investigación fue el diámetro promedio del folículo preovulatorio el día de la IATF fue $11.1 \pm 0,71$ mm, la diferencia estadística fue significativa ($P < 0,0001$), con claridad se observa que la tasa de preñez mejora, mientras mayor es el diámetro del folículo preovulatorio el día de la IATF; Se llega a la siguiente conclusión El diámetro del folículo preovulatorio el día de la IATF influyó la tasa de preñez en vacas Nelore con cría al pie en el trópico ecuatoriano (Guzmán, 2018).

TAMAÑO, DEL FOLICULO OVULATORIO, CUERPO LUTEO Y PROGESTERONA SANGUINEA EN VAQUILLAS RECEPTORAS DE EMBRIONES EN TRES RAZAS EN PASTOREO EN ECUADOR. (Ayala Guanga, Luis Eduardo (2017). El objetivo del trabajo fue determinar el tamaño del folículo



preovulatorio, cuerpo lúteo y los niveles de progesterona sanguínea, en los días 6 y 12 post-ovulación en vaquillas de las razas Holstein, Brown Swiss y Criolla, manejados al pastoreo en el Altiplano Ecuatoriano; Siendo el problema reproductivo la infertilidad en vacas lecheras por la mortalidad embrionaria temprana; Estimándose que del 30 al 40 % de estas pérdidas ocurren antes del día 17 post-fecundación; Se aplicó la metodología con protocolo de sincronización del estro con prostaglandina F_{2α} a dosis de 25mg (Lutalise), vía intramuscular (IM): el día 0 y 11 del protocolo establecido, antes de realizar la IATF, se sometieron a una evaluación ecográfica de los ovarios, para determinar el Folículo preovulatorio; Los resultados que obtuvo son tamaño promedio del FPO en 27 vaquillas fue de 13,3±0,34 mm; Al analizar los valores en cada uno de los grupos raciales se determinó la raza Criolla presentó un FPO significativamente más grande ($P < 0.05$) que las otras dos razas. El CL en el día 6 presentó un tamaño de 17,5±0,62 mm y alcanzó en el día 12 un tamaño de 23,1±0,55 mm, sin que se observaran diferencias significativas entre razas en ambos momentos, por otra parte, la concentración sanguínea media de P4 en el día 6 (11,0±1,68ng/ml) y en día 12 (18,4±2,04ng/ml), fueron significativamente superiores ($P < 0.05$). Se concluye de que existe una correlación positiva entre el tamaño del folículo pre ovulatorio y el volumen del CL; un buen desarrollo de FPO se tiene buen desarrollo del tamaño de CL; (Perry *et al.*, 2005). Describieron que los FPO $\geq 12,8$ mm se genera CL con mayor producción de niveles de P4 que los FPO $< 12,8$ mm; Que podrían favorecer el ambiente uterino y el desarrollo embrionario (Ayala *et al.*, 2017).

DINÁMICA, FOLICULAR EN VACAS BROWN SWISS DEL ALTIPLANO PERUANO SOMETIDAS A UN PROTOCOLO DE SINCRONIZACION DE CELO (Uri Harold Pérez Guerra (2019)); El objetivo del presente estudio fue caracterizar la dinámica folicular con un protocolo de



sincronización de celo con progestágenos en vacas y vaquillas Brown Swiss, en el Altiplano Peruano; Siendo el problema que aparece de forma frecuente son los anestros prolongados y los problemas de ovulación, debido a las condiciones climáticas extremas y un restricción nutricional hacen que la rentabilidad de las explotaciones ganaderas se deteriore debido a la pérdida de fertilidad de sus animales; Se utilizo la siguiente metodología en 11 vacas en producción, 9 vacas en seca y 9 vaquillas de la raza Brown Swiss las cuales fueron sometidas a un protocolo de sincronización de celo con Progestágenos y eCG (Gonadotropina Coriónica Equina); evaluación realizado por Ultrasonografía al inicio del protocolo, a los 8 y 10 días respetivamente; Se obtuvo el siguiente resultado diámetro de FPO en vacas en producción de 14.5 ± 2.1 mm, vacas en seca de 16.6 ± 3.1 mm y vaquillas 12.1 ± 2.0 mm ($p=0.00197$), finalmente la tasa de preñez fue para vacas en producción 44.4 %, en seca 33.3% y vaquillas 66.7%. (Perez Guerra Uri Harol, 2019).

1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

1.3.1. Objetivo General

Determinar el desarrollo folicular tras la aplicación de la $PGF2\alpha$ en vacas Brown Swiss, sometidas a un protocolo de pre sincronizado y sincronizado por dos vías de administración (vía intramuscular y sub mucosa vulvar).

1.3.2. Objetivo Especifico

- Determinar, el efecto de la hormona $PGF2\alpha$ en el desarrollo del folículo pre-ovulatorio en dos vías de administración
- Determinar, el efecto de la hormona $PGF2\alpha$ en el desarrollo del diámetro del cuerno uterino y consistencia del cuerno uterino en dos vías de administración
- Evaluar la tasa comparativa de preñez en dos vías de administración



CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. DINÁMICA FOLICULAR EN LA VACA

Se conoce como dinámica folicular al proceso de crecimiento y regresión de folículos primordiales que conllevan al desarrollo de un folículo preovulatorio (Sintex, 2005); En vacas el desarrollo folicular ocurre en forma de ondas y se observan tanto en animales jóvenes como adultos, en vacas preñadas (excepto durante los últimos 30 días de gestación), durante el postparto y durante el ciclo estral; Se desarrolla entre 1 y 3 ondas de crecimiento y desarrollo folicular, ocurren dentro un ciclo estral y el folículo preovulatorio se origina a partir de la última onda.

Proceso por el cual los folículos se desarrollan en la vaca, consta de 3 procesos: Reclutamiento, Selección y Dominancia; Para entender la dinámica folicular bovina debemos definir estos conceptos:

2.1.1. Reclutamiento

Una cohorte de folículos de aproximadamente 3 mm de diámetro es estimulada por un aumento transitorio de la hormona GnRH, y producir la hormona FSH. El pico de FSH ocurre cuando el futuro folículo dominante alcanza un tamaño de aproximadamente 4 mm y luego los niveles de FSH disminuyen (Lamb et al., 2009).

2.2.2. Selección

Proceso por el cual un folículo es elegido para ser dominante y evita la atresia, los demás folículos de esa cohorte se vuelven atresicos, por la

disminución en los niveles de FSH, uno de ellos concluirá a ser folículo dominante.

2.2.3. Dominancia

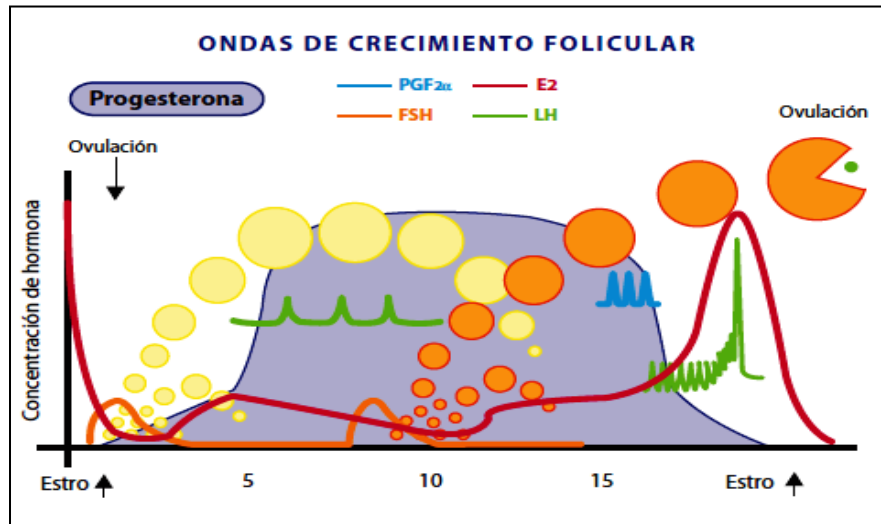
Proceso por el cual el folículo dominante ejerce un efecto inhibitorio sobre el reclutamiento de una nueva cohorte de folículos. Este efecto inhibitorio se mantiene hasta que esta dominancia desaparece bien porque el folículo muere o porque el folículo es ovulado (Lamb et al., 2009). Este folículo que alcanza un tamaño marcadamente mayor que los demás es el responsable de la secreción de estradiol y la $PGF2\alpha$, adquiere la capacidad de continuar creciendo incluso en presencia de otras hormonas que crean un medio adverso para el resto de los folículos (Syntex, 2005); Con la ovulación o destrucción del folículo dominante, se produce un nuevo incremento de FSH y una nueva onda folicular se inicia.

El ciclo estral bovino consta básicamente de 2 ondas foliculares y cada una de ellas comienza con el reclutamiento de una cohorte de folículos antrales a partir de un grupo de pequeños folículos; Solo uno de ellos será seleccionado de esta cohorte y continuara creciendo convirtiéndose en el folículo dominante; los demás se convertirían en folículos atresicos. Inmediatamente después de la ovulación, una nueva onda folicular comienza (Figura 1 – Metaestro), el folículo dominante de esta onda no podrá ser ovulado por la presencia de altos niveles de progesterona y se volverá atresicos; inmediatamente una nueva onda folicular se inicia (Figura 1 – Diestro); El folículo dominante de la segunda onda folicular llegara a ser el folículo ovulatorio del celo (Adams, G.P., citado por Lamb et al., 2009). Vacas con 3 ondas foliculares, presentan ciclos más largos 20-24 días de

un ciclo estral, mientras vacas con 2 ondas foliculares dura 20 días de un ciclo estral (Lamb et al., 2009)

Figura 2

Ondas de crecimiento Folicular



2.3. MARCO CONCEPTUAL

2.4. MANEJO FARMACOLÓGICO DEL CICLO ESTRAL DEL BOVINO

Hormonas uterinas.

2.4.1. Prostaglandinas:

Las prostaglandinas forman parte de los llamados autacoides u hormonas Locales, porque se sintetizan y liberan localmente; Actúan a corta distancia, tienen una Vida media muy corta, no se almacenan, siempre se sintetizan de a nuevo. Al pasar por el Hígado, pulmón y riñón, son degradadas rápidamente a otros compuestos; Las prostaglandinas también se les conocen como eicosanoides, por ser derivados de ácidos grasos de carácter lipídico de 20 carbonos. Es una Hormonas de acción paracrina en algunos casos endocrina (Valsecia, 2016).

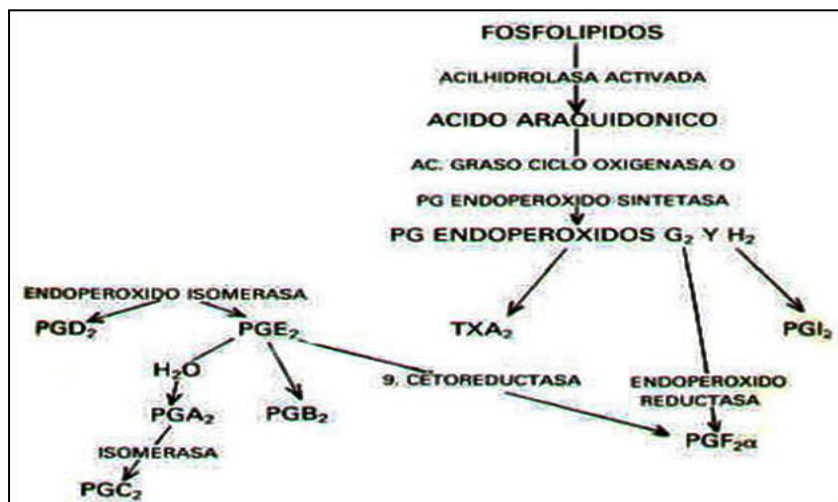
ACCION:

- Control de la presión sanguínea, lipólisis, coagulación de la sangre, secreciones gástricas, función renal y respiratoria.
- Ovulación.
- Contracciones uterinas:
 - Facilitan el parto.
 - Facilitan el transporte de espermatozoides.
 - Involución uterina.
- Luteotrofica. Luteolisis
- Se utiliza para la sincronización de celos.

(Sitio Argentino de Producción Animal 1 ReproducciónDel, n.d.)

Figura 3

Biosíntesis de la Prostaglandina



Nota: Fuente Germán Ferrando R. y Bessie Urquieta (1982),

2.4.2. Efectos de la Prostaglandina sobre los Anexos Reproductivos:

Las prostaglandinas afectan notoriamente a dos de los anexos reproductivos: Cuernos Uterinos y Útero

Cuerno Uterino.

El efecto más notorio de las PGF sobre los cuernos uterinos se refiere a una influencia motriz; Que estaría dada por la interrelación de éstas con los receptores adrenérgicos tubáricos, de modo que su acción sería más marcada en aquellas zonas altamente inervadas; Las evidencias experimentales de la PGF₂ parecen ser contradictorias, puesto que algunos autores demuestran la existencia de un efecto relajador, mientras que otros afirman un efecto constrictor; Esta contradicción radica en el tipo de musculatura tubárica; Puesto que la musculatura circular responde con relajación, mientras que la longitudinal se contrae. Es necesario agregar que la metodología utilizada para este efecto mide de preferencia la actividad longitudinal; lo que en gran parte explicaría las aparentes contradicciones experimentales arriba mencionadas. En todo caso, resulta evidente que el **efecto de la PGF₂ es relajador e hipotensor sanguíneo tubárico**, producto de un bloqueo de los receptores a adrenérgicos (Ferrando R., Germán, Urquieta M., 1982).

Los efectos tubáricos por la PGF₂ α se refieren a aumento de motilidad y contractibilidad, con caída de presión sanguínea. De este modo, la PGF₂ α aceleraría el tránsito ovular en los cuernos uterinos y la denudación de las células de cúmulo ofurus en aquellas especies en que el óvulo las presenta (Ferrando R., Germán, Urquieta M., 1982).



Finalmente, otros autores postulan que estas acciones serían producto de depolarización de membranas por ($\text{PGF}_2\alpha$) o, hiperpolarización de ellas (PGE_1 y PGE_2), y no vía receptores adrenérgicos (Ferrando R., Germán, Urquieta M., 1982).

Útero

El útero de diversas especies ha sido descrito como fuente; Productora de PGF_2 . Además del efecto local que pueden tener, este hecho aparece interesante si se considera que en especies subprimates; Se ha comprobado el grado de participación de las PGF uterinas en el control de la función luteal. La descarga de $\text{PGF}_2\alpha$ durante el ciclo estaría regulada por el nivel de estrógenos (Ferrando R., Germán, Urquieta M., 1982).

2.4.3. Efecto de la PGF_2 sobre la Ovulación

Acción de ruptura folicular (Ovulación) y sobre las contracciones menstruales en el útero; En la mitad del ciclo (ovulación) aparece un pico elevado de PGF_2 que coincide con los niveles máximos de LH. Si no hubo fecundación al final del ciclo se completa la involución del cuerpo lúteo (Luteolisis), con bajos niveles de progesterona y LH y un pico elevado de PGF_2 . Además del mecanismo mencionado el estradiol provoca la liberación uterina de pequeños pulsos de baja frecuencia por la $\text{PGF}_2\alpha$, en el día 12 del ciclo estral luego que la progesterona ejerció sobre el útero un efecto de impregnación hormonal durante 7 días aproximadamente; En el día 14 el útero se vuelve sensible a la oxitocina, junto con el estradiol provocan un aumento en la frecuencia de los pulsos de $\text{PGF}_2\alpha$: La $\text{PGF}_2\alpha$ provoca una serie de cambios en



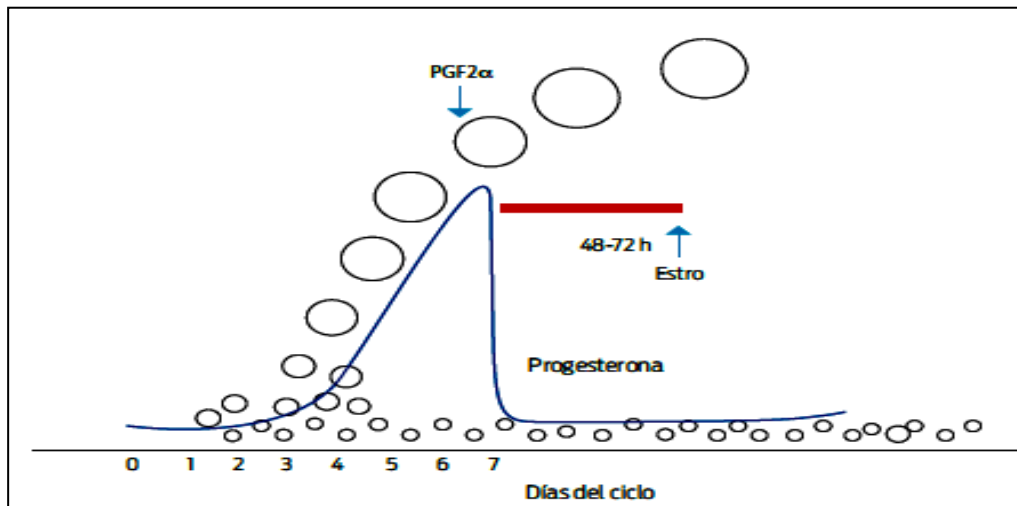
el cuerpo lúteo que llevan a la lisis del mismo (Callejas, 2004, Hernández Cerón, 2016).

2.4.4. Efecto de la PGF Sobre la Presentación del Celso y la Ovulación

Los estudios en tiempo real (ecografía), revelaron que el intervalo desde el tratamiento con PGF hasta la manifestación del celo y la ovulación está determinado por la fase del desarrollo del folículo dominante; Si se administra PGF cuando el folículo dominante de una onda se encuentra en la última fase de crecimiento o en la primera fase estática, la ovulación se producirá entre los días 3 y 4; Por otro lado el tratamiento con PGF administrado, cuando el folículo dominante se encuentra en la fase estática, media y tardía (es decir cuando ya no es viable), producirá la ovulación del folículo dominante de la próxima onda folicular entre 5 y 7 días más tarde. Este intervalo refleja el tiempo necesario para que el folículo dominante de la onda nueva crezca y se desarrolle con un tamaño preovulatorio. (Lucas E. Cutaia¹², 2009, Hernández Cerón, 2016).

Figura 4

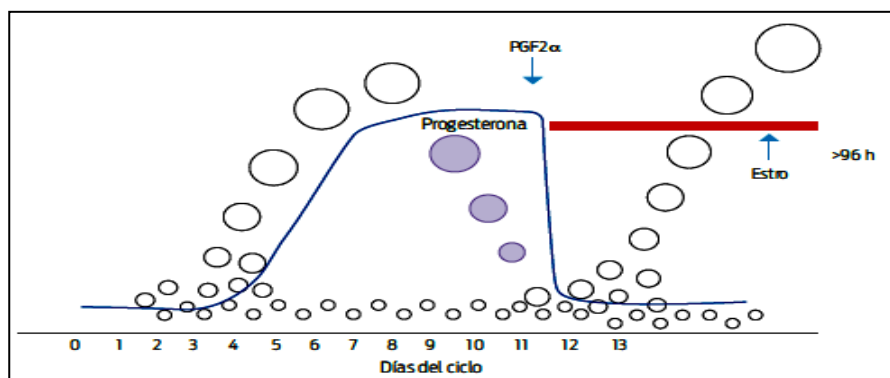
Tratamiento con PGF2 α , entre los días seis a ocho del ciclo estral; Presentación del estro es de 48 a 72 horas, debido a que en esta etapa de diestro, las vacas tienen un folículo dominante el cual le tomara menos tiempo completar su desarrollo.



Nota: Fuente Hernández Cerón (2016),

Figura 5

Tratamiento con PGF2; Entre los días 10 a 12 del ciclo estral, el tiempo de presentación del estro es mayor de 96 horas, en esta parte del diestro existe un % alto de folículos pequeño en proceso de crecimiento.



Nota: Fuente Hernández Cerón (2016),



2.4.5. Efecto de la PGF Sobre el Desarrollo Folicular

Las células de la teca favorecen el establecimiento de la red capilar para el desarrollo folicular. (Hernández Cerón, 2016), las prostaglandinas del tipo E y la PGF₂) favorecen la vasodilatación prolongada y aumentan el flujo sanguíneo en la micro circulación; La PGE₂ también es un importante producto endotelial por los receptores celulares específicos de prostanoïdes o eicosanoïdes, que fueron bien demostrados en los de: adipocitos, hígado, cuerpo lúteo, útero y arterias. También fueron detectados receptores para TXA₂ en plaquetas (Valsecia, 2016). Por otra parte los nuevos conocimientos indican que el ovocito no es un elemento pasivo en el desarrollo folicular, sino que regula la función de las células foliculares; lo que significa que él mismo participa en la creación de un microambiente óptimo para su maduración. Además, es posible que el ovocito en su etapa final de desarrollo, tenga un papel en la activación del desarrollo de los folículos primordiales (Hernández Cerón, 2016; Moore, 2013)

2.4.6. Efecto de la PGF en la Angiogenesis en Células Foliculares y Maduración Folicular

A medida de que el folículo primario aumenta de tamaño, el tejido conjuntivo adyacente se organiza para formar una capsula denominado teca folicular; Al poco tiempo la teca folicular se diferencia en dos capas, una capa vascular, denominado teca externa y la otra capa glandular, denominado teca interna; Las células de las tecas producen un factor angiogenico que estimula el crecimiento de los vasos sanguíneos, lo que proporciona el soporte nutricional necesario para el desarrollo folicular. (Moore, 2013), al mismo tiempo se mejora el uso del oxígeno y glucosa por los tejidos, el proceso de angiogenico



comienza en un período de 1 a 3 días, alcanzando el pico de proliferación alrededor de 7 días (Moreschi, 2007). La maduración folicular se atribuye al factor angiogenico y el mantenimiento de las estructuras capilares durante la maduración folicular final y el desarrollo temprano del CL. (Noof Abdulrahman, 2019). En bovinos, se ha determinado la presencia de VEGF= factor de crecimiento vascular endotelial y sus receptores VEGFR-2 y FGF2, factor de crecimiento folicular similar a la insulina (IGF) (Berisha, et al (2017). El objetivo de la arteriola lútea y la vasodilatación capilar es facilitar el aumento del flujo sanguíneo y en consecuencia el suministro de células inmunes periféricas a este sitio de reparación, regeneración y proliferación de tejidos en el ovario. Se determino de que la FGF2 cumple la función complementaria en la Angiogenesis lútea (Robinson et al., 2009); También se ha demostrado que FGF2 promueve la proliferación de células endoteliales y parece ser crítico para el inicio de la formación de la red endotelial en el CL de bovino. (Woad et al., 2009, Robinson et al., 2009). Sin embargo se ha podido determinar de que una supresión marcada de la expresión de VEGFA o de la FGF2 durante la fase lútea temprana en el ganado bovino inhibió la proliferación de células endoteliales y redujo la concentración plasmática de P4 (Kuhnert et al., 2008, Yamashita et al., 2008). También existe un conjunto de evidencia sobre el papel de las prostaglandinas, incluida la prostaglandina luteolítica $F2\alpha$ en la acción de la vascularización del CL. y el crecimiento del CL; De hecho se ha demostrado que $PGF2\alpha$ afecta positivamente en la secreción de (VEGF)= factor de crecimiento vascular endotelial y niveles de P4 en el CL del vacuno (Noof Abdulrahman, 2019). Por lo tanto la comprensión de la regulación del desarrollo y reestructuración de los vasos sanguíneos es fundamental en la fisiología ovárica

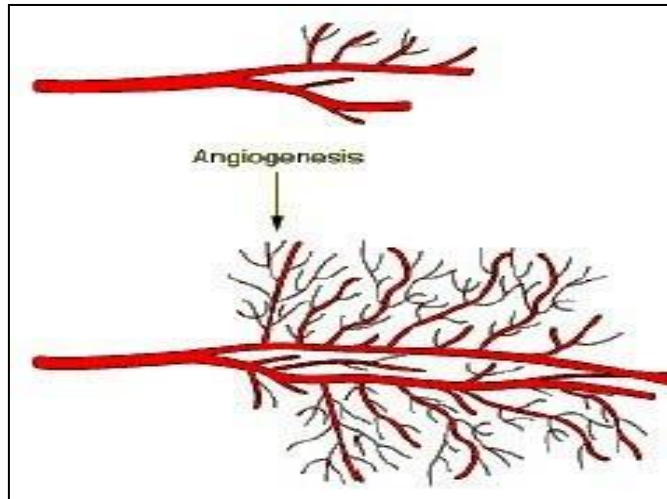


reproductiva; Este proceso de neo vascularización comprende la Formación de nuevos vasos sanguíneos, abarca dos procesos diferentes: **Vasculogénesis y Angiogenesis**. La primera hace referencia a la formación *de nuevos* vasos sanguíneos durante el proceso de embriogénesis; Mientras que Angiogenesis es la formación de capilares nuevos a partir de vasos preexistentes. Este mecanismo se da en condiciones fisiológicas como patológicas; La **Angiogenesis**, se da bajo el proceso de tres pasos: 1 la ruptura de la membrana basal de los Vasos preexistentes 2 la migración de las células endoteliales hacia un estímulo angiogenico y 3 la proliferación de las células endoteliales para la formación del nuevo vaso; Estos procesos requieren de la coordinación de factores específicos como del factor de crecimiento endotelial vascular como las citoquinas y influencia del ambiente de la hipoxia. Cualquier variación en la organización de estos factores afecta en la fisiología ovárica reproductiva; **La Angiogenesis en el ovario posee un rol fundamental en la foliculogenesis, ovulación, formación y función del cuerpo lúteo**, los tejidos reproductivos sufren gran cantidad de procesos angiogenicos, acoplados a la evolución cíclica e involución de las distintas estructuras a sí mismo en el ovario la ciclicidad es gobernada por la secreción de gonadotrofinas llevando a la secreción de esteroides gonadales, por lo tanto esto implicaría que la periódica Angiogenesis en el sistema reproductivo es coordinada por gonadotrofinas y/o esteroides. Esto haría que la expresión de factores angiogenicos en el ovario sea hormono-dependientes en los folículos y del cuerpo lúteo, donde se producen factores angiogenicos entre los que podemos nombrar a los que pertenecen a la familia del factor de crecimiento fibroblastico (**FGF**), el factor de crecimiento vascular endotelial (**VEGF**) y

recientemente se ha identificado otra familia de proteínas denominadas angiopoyetinas **ANGPTs** (Irusta, 2008)

Figura 6

Angiogenesis de las Células Foliculares.



Nota: Fuente Griselda Irusta (2008).

2.4.7. Regresión Del CL

Durante la regresión del CL, es muy importante que el ovario mantenga su mismo tamaño y desaparezcan las células lúteas. La prostaglandina $F2\alpha$ endógena promueve la regresión del cuerpo lúteo (Luteolisis) al final del ciclo estral (Niswender *et al.*, 1976; McCracken *et al.*, 1981; Lindell *et al.*, 1982; Acosta *et al.*, 2002). El proceso inicia del día 17 al 19 del ciclo (McCracken *et al.*, 1999). La secreción de progesterona se reduce hasta niveles basales, desaparece la retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo hipófisis; En consecuencia se da inicio al otro ciclo estral. La vaca presenta una nueva oportunidad para concebir. La producción de prostaglandina $F2\alpha$ se produce en el endometrio uterino, debido a la interacción estradiol-oxitocina (Hansel *et al.*, 1975; Ham *et al.*, 1975; Hansel, Blair, 1996; Burns *et al.*, 1997). El estradiol aumenta la secreción de prostaglandina $F2\alpha$ y estimula la síntesis de receptores



para la oxitocina en el endometrio; la oxitocina actúa sobre el endometrio uterino, estimulando la secreción de prostaglandina $F2\alpha$ en forma pulsátil. La prostaglandina $F2\alpha$ de origen uterino estimula la secreción de la $F2\alpha$ en las células lúteas, en un proceso de auto-amplificación para completar la Luteólisis (Kumagai *et al.*, 2014). La acción de la prostaglandina $F2\alpha$ sobre el cuerpo lúteo es tanto funcional como estructural; En ambas estructuras funcionales participan las reactivas de oxígeno (ROS), que incluyen al óxido nítrico (NO), superóxido y el hiperóxido anión del metabolismo del O_2 (Juengel *et al.*, 1993; Pate, 1994; Rueda *et al.*, 1997; Meidan *et al.*, 1999). Las especies reactivas son compuestos con una molécula de oxígeno, portando un electrón sin aparear (Aruoma, 1999; Young and Woodside, 2001). La PGF estimula la síntesis de ON en las células endoteliales del CL, estimulando la producción intraluteal de PGF (Acosta *et al.*, 2009; Lee, 2010); La $PGF2\alpha$ se une a sus receptores en la membrana plasmática de las células lúteas, con la formación del complejo $PGF2\alpha$ y receptor abren los canales de Ca^{++} , permitiendo su entrada al espacio intracelular, iniciando los procesos de apoptosis en células lúteas. El CL es un órgano vascularizado con células endoteliales abundantes que producen óxido nítrico (ON), inhibiendo la síntesis y secreción de progesterona (Lei *et al.*, 1991; Lao *et al.*, 2009; Lee, 2009); La unión del complejo prostaglandina $PGF2\alpha$ -receptor estimula la síntesis de la proteincinasa tipo C (PK-C), que inhibe de manera simultánea la síntesis de P_4 . Funcionalmente, en su estructura se genera la degradación del tejido lúteo, apoptosis y necrosis; hasta que disminuye su volumen y desaparece (Niswender *et al.*, 1976; Acosta., 2002). La Luteólisis funcional se realiza 12 horas después de la inyección de $PGF2\alpha$, y 12 horas

posteriores se lleva a cabo la Luteólisis estructural (Neuvias *et al.*, 2004; Mishra *et al.*, 2018; (Carlos *et al.*, 2019).

2.4.7.1 Regresión funcional del CL

El óxido nitroso (ON) impide la síntesis y secreción de progesterona por medio de la inhibición de la Expresión de la proteína StAR, así como las enzimas fragmentadoras de la cadena lateral de Citocromo P450_{scc} y 3-βHSD (Sessa *et al.*, 1994; Sawada y Carlson, 1996; Korzekwa *et al.*, 2004, 2006; 2007; 2014). En consecuencia, el colesterol no puede ingresar a la mitocondria y el colesterol disponible dentro de ella no se transformará en pregnenolona, y no se convertirá en progesterona; El nivel de la progesterona disminuye a una concentración basal y se retirará la retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo-hipófisis, se presentará otro celo y una nueva oportunidad para empadrarse y concebir.

2.4.7.2. Regresión Estructural Del CL

La regresión estructural del CL se realiza por apoptosis y necrosis fisiológica de las Células lúteas esteroidogénicas (Juengel *et al.*, 1993; Rueda *et al.*, 1995, 1997a; Park *et al.*, 2017).

Apoptosis

La Apoptosis es la muerte celular programada de modelo fisiológico, donde la célula Diseña y ejecuta su propia muerte; Se efectúa a través de colapso celular codificado Genéticamente con encogimiento celular, desintegración de proteínas, condensación de La cromatina y degradación del ADN; además de la fragmentación celular y formación



de Cuerpos apoptóticos. Finalmente, las células vecinas como los fibroblastos o células epiteliales fagocitan los cuerpos apoptóticos sin desencadenar una reacción inflamatoria (Compton, 1992). La apoptosis se realiza por medio de las caspasas (Clarke, 1990; y Lampert, 1990). Las cuales se han considerado como sus ejecutoras que participan como iniciadoras y ejecutoras del proceso (Cohen, 1997). La Luteólisis se lleva a cabo en las células lúteas esteroidogénicas y en las células lúteas endoteliales (Juengel *et al.*, 1993; Rueda *et al.*, 1995). Su actividad la llevan a cabo principalmente a través de una vía extrínseca, por un dominio de muerte o receptor, y por vía intrínseca de tipo mitocondrial.

Vía Extrínseca

La vía extrínseca, se ejecuta por gran variedad de factores involucrados en la apoptosis como el factor de necrosis tumoral α (TNF), interferón- γ (IFNG), ligando al óxido nítrico (NO). Estos factores también se han encontrado que participan en la regresión vascular del CL (Friedman *et al.*, 2000; Petroff *et al.*, 2001.)

Vía Intrínseca

La vía intrínseca se da inicia dentro de la célula por medio de estímulos internos como hipoxia; durante la apoptosis a nivel mitocondria se activa la caspasa, lo que estimula la unión de caspasa pro-apoptosis con la mitocondria, e inhibe la asociación de anti apoptosis. Esto conduce a la filtración de Citocromo-c de la mitocondria hacia el cito sol, el cual promueve la formación de apoptosoma y desencadena la activación del efector Caspasa (Scaffidi *et al.*, 1998). Sin embargo, existe la liberación de Citocromo-c dentro del cito sol, que a su vez promueve



la formación del apoptosoma y activación del efector caspasa-3, con la subsiguiente fragmentación del ADN (Thorneberry y Lazebnik, 1998). La participación de ON se realiza a través de la estimulación de la expresión proapoptótica, también el ON incrementa la producción de $PGF2\alpha$ intraluteal y reduce la expresión de ARN superóxido dismutasa (SOD). Al incrementar la PGF intraluteal desencadena una serie de reacciones que aumentan la respuesta celular, aumentando su función y la reducción de SOD (superóxido dismutasa), incrementándose el súper óxido intraluteal. La reducción de SOD a las 24 horas podría incrementar la acumulación intraluteal de SO para producir la Luteólisis estructural (Nakamura, Sakumoto, 2001; Buttke, Sandstrom, 1994). El SOD cataliza la dismutación de superóxido a H_2O_2 y oxígeno; Como consecuencia mantiene bajos el nivel de superóxido (Fridovich, 1995).

Necroptosis

La apoptosis se puede realizar por un mecanismo independiente a las caspasas, como una ruta alterna para la muerte celular o Necroptosis (Vandenabeele, 2010)

2.4.7.3. Irrigación sanguínea del cuerpo lúteo en la Luteólisis

La prostaglandina $F2\alpha$ participa en la **vasodilatación y en la vasoconstricción del CL** (Wiltbank *et al.*, 1995; Díaz, 2002); Esto se debe al óxido nítrico (ON) que tiene capacidad vasodilatadora e inhibe la secreción de la progesterona, induciendo la apoptosis de las células lúteas (Skarzynski *et al.*, 2003; Shirasuna *et al.*, 2008; Shirasuna, 2012). El efecto de la prostaglandina sobre la secreción de ON y el incremento



agudo del flujo sanguíneo en la peri ferie del cuerpo lúteo se ha considerado el primer indicador fisiológico de la Luteólisis (Shirasuna, 2012), 30 minutos después de su aplicación de la prostaglandina se incrementa el flujo sanguíneo luteal (Shirasuma, 2008), la presencia del oxido nitroso luteal acorta el ciclo estral, al existir el efecto vasodilatador se limita el suministro de oxígeno y nutrientes al cuerpo lúteo; Para culminar el efecto de la Luteólisis seda por medio de inhibición de la Angiogenesis y angiolisis (Guilbault *et al.*, 1984; Acosta, 2002)

2.4.8. Prostaglandina F2 α (Cloprostenol)

2.4.8.1. Farmacodinamia del Cloprostenol

Todos los análogos de la PGF2 alfa, son poderosos agentes luteolíticos causan una rápida involución del cuerpo lúteo. En el ovario no solo se reduce el flujo sanguíneo también limita la funcionabilidad de síntesis de la hormona progesterona del CL. Sin embargo su efecto es estimulante directo sobre la musculatura lisa del útero causando su contracción y efecto relajante sobre el cérvix, en animales que ciclan normalmente el estro ocurrirá en la mayoría de los casos 2 a 5 días después del tratamiento y en bovinos preñados tratados entre los días 10 y 150 de gestación el aborto se producirá 2 – 3 días después de la inyección, se utiliza en la terapéutica y tecnología de producción veterinaria (Cima, 2016,Sitio Argentino de Producción Animal 1 Reproducción Del, n.d.)



2.4.8.2. Farmacocinética del Cloprostenol

Metabolismo de las prostaglandinas

La catabolización pulmonar es muy rápida y un solo paso basta para inactivar más de 90% de una dosis exógena de PGE₂ y PGF₂, por medio de la omegahidroxilación. La des hidrogenación en C15 es muy activa en el riñón, pulmón y útero; La 15- des hidrogenación de las prostaglandinas es el mecanismo fisiológico más rápido e importante en la inactivación de las prostaglandinas (Fernández Duharte J, Zapata Blanco E., Santiesteban Sauque., 2015); Si la prostaglandina pasara del endometrio a la circulación sistémica, se inactiva al transitar por los pulmones, el bazo y el hígado de 80 a 90%, y por lo tanto llegaría en cantidades insuficientes al ovario, esta dificultad se evitaría con el mecanismo contra corriente, en donde la PGF₂ α pasa del endometrio a la vena uterina y de ésta a la arteria útero ovárica que corre paralela a la vena en una sección, por medio de gradientes de concentración, alcanzando su nivel plasmático máximo una hora después de su aplicación y se elimina por completo en seis horas a través de la orina (Ferrando R., Germán, Urquieta M., 1982).

2.4.8.3. Vías de Administración de Bio activos

La Vía sub mucosa vaginal: Presenta una densa red de vasos sanguíneos y gran área de superficie que facilita una buena absorción sistémica y mayor tiempo de residencia de fármacos de dosis diarias y menores para muchos compuestos de Bio activos, péptidos y proteicos (Aceituno Delgado, 2017); a demás la vagina se compone de una densa red vascular que la hace una excelente ruta de administración de



medicamentos, para efectos locales y sistémicos (Florez Almonacid and Romero Bravo, 2010)

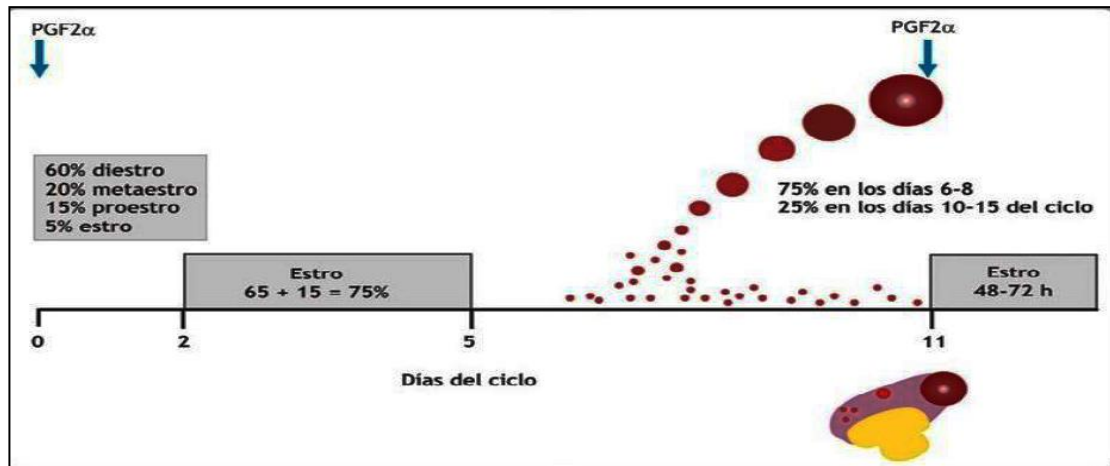
2.4.9. Métodos de sincronización del celo y ovulación en vacunos

2.4.9.1. Doble Aplicación de Prostaglandina (Presynch)

Método tradicional de utilización de las prostaglandinas para sincronizar el celo con dos dosis de hormona prostaglandina aplicada con intervalo de 12 a 14 días; Donde con la primera aplicación se logra el efecto luteolítico en 60% en vacas cíclicas y con la segunda aplicación de la prostaglandina se logra inducir el estro a la totalidad de los animales y permite homogenizar la población folicular, para obtener una mejor sincronización del estro y de la ovulación (Porras Almeraya A., 2014). Además con la doble aplicación de prostaglandina se consigue solucionar de manera más eficiente los posibles anestros que son más frecuentes en vacas multíparas; Con una sola dosis de aplicación de $PGF2\alpha$ se logra una Luteólisis parcial en el protocolo Ovsynch no logrando lizar el CL de manera total; Esta circunstancia reduce la fertilidad de la inseminación (Astiz, 2013, Brusveen, 2009).

Figura 7

Sincronización del Estro con Doble Inyección de F2 α



Nota: Fuente Antonio Porras (2014).

Cuando administra PGF2 α , en la fase de folículo dominante de una onda folicular o última fase de crecimiento; La ovulación se producirá entre 3 y 4 días; El tratamiento con PGF cuando el folículo dominante se encuentra en la fase estática, media a tardía (es decir ya no es viable), se producirá la ovulación del folículo dominante en la próxima onda folicular entre 5 y 7 días más tarde. Este intervalo refleja el tiempo necesario para que el folículo dominante de la onda nueva crezca y se desarrolle con un tamaño preovulatorio (Hernández Cerón, 2016).

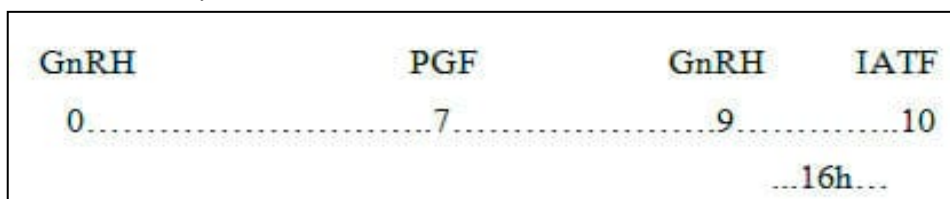
2.4.9.2. Ovsynch

Hace 17 años aparece el protocolo Ovsynch solo para vacas lecheras americanas, con buena condición corporal y buena dieta. La base de este protocolo es sincronizar la onda folicular con GnRH (100 ug) al inicio del tratamiento, lo cual provoca la ovulación o luteinización del folículo dominante con independencia de la existencia del cuerpo lúteo, desarrollándose una nueva onda folicular 2 a 3 días más tarde (Thatcher

W., 1996), Luego 7 a 9 días después se provoca la Luteólisis mediante la aplicación de PGF₂ (25mg), así el porcentaje de animales sincronizados aumenta y la variabilidad de los celos disminuye (Thatcher W.,1993). Utilizando una segunda dosis de GnRH (100ug) después de la aplicación de PGF₂ se demostró una alta sincronización de la ovulación (en un período de 8 horas). Esto hace posible inseminar las vacas tratadas con el método GPG a tiempo prefijado, sin necesidad de detectar celos; óptimo 16 a 18 h (Pursley J, 1997,Ramirez, 2013).

Figura 8

Protocolo Ovsynch



Fuente Santos O. Ramírez (2013).

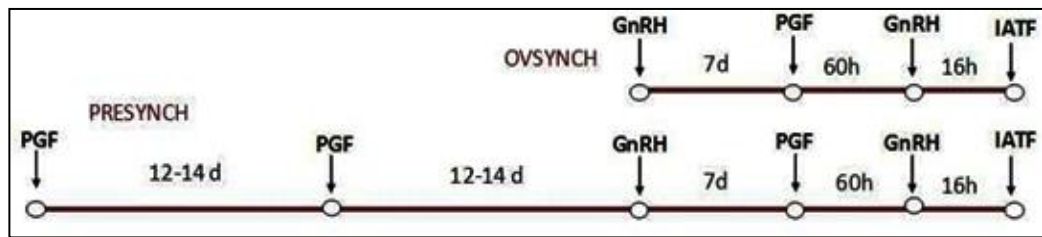
Este protocolo es eficaz en vacas lecheras en lactancia cíclicas pero no en vaquillonas, debido a la duración menor de las ondas foliculares (Pursley J,1997, Martínez M,1999) y con menor % de sincronización folicular en vacas en anestro no cíclicas (Gumen A, 2003, Moreira F, 2001, Ramirez, 2013).

2.4.9.3. Tratamiento Pre- Synch Ovsynch

Se ha demostrado que la pre sincronización con una o con dos dosis de prostaglandina con diferencia a 14 días mejora las tasas de preñez en protocolos de IATF con GnRH (Lucas E. Cutaia, 2009, Astiz, 2013).

Figura 9

Protocolo Pré- Synch Ovsynch IATF. De elección a primera inseminación



Nota: Fuente: Susana Astiz (2013).

2.4.10. Rol de la GNRH en el control del ciclo estral

La GnRH es una hormona peptídica (decapéptido), sintetizada por el hipotálamo; ejerce su acción biológica a nivel hipofisario, estimulando la secreción de LH y FSH. Estas hormonas tienen dos tipos de secreción: una tónica y una cíclica; **La secreción tónica** es basal y no muestra variación estacional, tiene control endocrino ejercido por las hormonas esteroidales secretadas por el ovario (estradiol y progesterona); **La secreción cíclica**, muestra importante función en la producción de LH y FSH, propia de la hembra durante el período preovulatorio; Esta oleada o pico preovulatorio es el responsable de la ovulación que dura entre 6 y 12 horas en la mayoría de las especies domésticas; El pico preovulatorio de LH se inicia con importante incremento en la concentración circulante de estrógenos, el cual tiene un efecto positivo sobre el eje hipotálamo-hipofisario, induciendo la descarga de GnRH y como consecuencia es la descarga de LH. El estrógeno actúa a dos niveles; **Nivel hipotalámico** estimulando las áreas pre ópticas y supraquiasmáticas aumentando la descarga de GnRH; **Nivel hipofisario** la GnRH actúa aumentando la sensibilidad de las células gonadotrofas con la descarga de LH; Este pico de LH provoca la elevación rápida de esteroides



gonadales (estradiol y progesterona) y de prostaglandina, que se encuentran en el líquido folicular; Desempeñando en esta última fase un rol primordial en los mecanismos íntimos de la ovulación ((Sintex, 2005).



CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. LOCALIZACION Y TIEMPO DE EJECUCION:

El estudio de Investigación se realizó en el Centro Poblado de Collacachi, Sector Cutimbo del Distrito de Puno, Provincia de Puno, Región de Puno. El Sector Cutimbo se encuentra ubicado entre la vía de Puno a Moquegua Km 19 de zonificación geográfica zona alta del Distrito de Puno, altitud 3,886 m.s.n.m. de clima puna seca: Fuente de información referencial Plan concertado de desarrollo económico de la Provincia de Puno; El tiempo de ejecución del estudio de investigación fue de Julio a Octubre del 2019.

3.2. MATERIAL EXPERIMENTAL:

Animales

Para el experimento se seleccionaron 21 vacas de la Raza Brown Swiss cruzado de diferentes edades de 4 dientes a boca llena, estado de conformación corporal de 2.5 a 2.8 y estado reproductivo vacas vacías de 6 a 8 meses de lactación.

Tabla 1

Tamaño de muestra por tratamiento de vías de administración

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	VACUNOS
Sub Mucosa Vulvar (SMV)	11
Intra Muscular (IM)	10



Manejo de las vacas

Las evaluaciones se iniciaron a las 7:00 a.m. aproximadamente, con el siguiente procedimiento:

- Se realizó una buena sujeción del animal en el brete.
- Se lavaron toda la región peri anal y órganos genitales externos con agua tibia.
- Se inserto suavemente la mano en forma de cuña enguantada y lubricada en el recto de la vaca.
- Se removieron las heces presentes en la zona rectal con una suave estimulación del reflejo normal de las heces.

3.3. METODOLOGIA

3.3.1. Evaluación Cíclica de Ovárico

La evaluación del ovario se realizó a través de la palpación rectal, con la finalidad de determinar el funcionamiento cíclico del ovario, donde se determino las fases y estado morfológico del ovario.

Estado Folicular: Esta fase se consideró a ovarios que estén en estado de funcionamiento, de tamaño de 1.5 a 2.5 centímetros, de borde irregular con presencia de estructuras foliculares pequeñas y en algunos con estructuras foliculares grandes de forma globosa redondeada (Folículo Pre Ovulatorio).

Estado Anestrico: Se considero cuando el ovario se encontró en estado in funcional de tamaño 0.5 a 1 centímetros, sin presencia de estructuras foliculares en el borde y cuerpo del ovario. Es decir ovario liso.

Estado Ovulatorio: Se considera cuando el ovo cito a eclusionado de la cavidad folicular, con presencia de una fosa irregular de consistencia dura.



Estado Luteal: En cualquiera de los extremos del ovario se encontró una prominencia de 1 a 2 centímetros, a manera de una cabeza del ovario, de consistencia dura su tamaño dependerá en la fase donde se encuentra el ovario en el ciclo estral (Diestro final) o preñada de tamaño a 2 centímetros de prominencia.

3.3.2. Vías de Administración de la Prostaglandina (Cloprostenol Sódico de 0.263mg.)

De acuerdo a la especificación farmacológica las Prostaglandina (F2 α), se puede administrar por dos vías.

Vía Intra Muscular: Se administro en la región del anca superior, donde se encuentra el musculo glúteo bíceps de característica ancha y profunda, previa a la aplicación se desinfecto la zona con alcohol yodado, administrándose la Prostaglandina F2 α (Cloprostenol Sódico de 0.263 mg.), en cantidad de 2ml, equivalente a 0.5 mg. de Cloprostenol sódico recomendado en la posología por el fabricante.

Vía Sub Mucosa Vulvar: Se administro en la submucosa epitelial de la entrada de la vulva, previa a la aplicación se desinfecto la zona con alcohol yodado, administrándose la Prostaglandina F2 α (Cloprostenol Sódico de 0.263 mg.), en cantidad de 1.5 ml, equivalente a 0.375 mg. De Cloprostenol sódico.



3.3.3. Agente Farmacológico (Prostaglandina F2 α)

Tabla 2

Esquema de Dosificación Farmacológica

NOMBRE COMERCIAL	ACCION FARMACOLOGICA	BASE FARMACOLOGICA	ADMINISTRACION FARMACOLOGICA	EQUIVALENCIA EN ML.
Lutaprost-250	Agente Luteolítico	Cloprostenol Sódico de 0.263 mg.	0.5 mg. de Cloprostenol I.M.	2
		(equivalente a 0.25 de Cloprostenol)	0.375 mg. de Cloprostenol S.M.V.	1.5
Gestar	Hormona Liberadora de las Gonadotrofinas FSH Y LH	Acetato de Buseralina Sintética 0.00042 g.	0.00105 g. de Acetato de Buseralina I.M.	2.5

Nota: Fuente Posología del Fabricante

3.3.4. Protocolo Pre sincronizado

Pre Synch:

Consiste a dos dosis de aplicación de la Prostaglandina (F2 α), ambas separadas en 11 días. Este protocolo es utilizado sobre todo en animales post parto temprano 80 a 100 días (Astiz, 2013, Porras Almeraya A, 2014).

Tabla 3*Protocolo: Presynch*

DIA	HORA	FARMACO	DOSIS DE ADMINISTRACION	EQUIVALENCIA (ml.)
1	4:00 p.m.	PGF2	0.5 mg. Cloprostenol Sódico I.M.	2 ml.
			0.375 mg. Cloprostenol Sódico S.M.V.	1.5 ml.
11	4:00p.m.	PGF2	0.5 mg. Cloprostenol Sódico I.M.	2 ml.
			0.375 mg. Cloprostenol Sódico S.M.V.	1.5 ml.

Nota: Fuente Susana Astiz (2013).

3.3.5. Protocolo de Sincronización del Celo y Ovulación

Ovsynch:

Se aplicó el protocolo, para programar la sincronización folicular, regresión luteal y tiempo de ovulación de 16 horas y se realizó la IATF. Protocolo incorporado a Presynch, a partir del día 22.

Tabla 4*Protocolo: Ovsynch*

DIA	HORA	FARMACO	DOSIS DE ADMINISTRACION	EQUIVALENCIA (ml.)
22	4:00p.m.	GnRH	0.00105 g. de Acetato de Buseralina I.M.	2.5 ml.
29	4:00 p.m.	PGF2	0.5 mg. Cloprostenol Sódico I.M.	2 ml.
			0.375 mg. Cloprostenol Sódico S.M.V.	1.5 ml.
31	4:00p.m.	GnRH	0.00105 g. de Acetato de Buseralina I.M.	2.5 ml.

16 Horas IATF. Pos aplicación de la última dosis de GnRH

Nota: Fuente Susana Astiz (2013).

3.3.6. Protocolo Integrado: Presynch y Ovsynch

Tabla 5

Esquema de Dosificación del protocolo integrado Presynch y Ovsynch

DIA	HORA	FARMACO	DOSIS DE ADMINISTRACION	EQUIVALENCIA (ml.)
1	4: 00 p.m.	PGF2	0.5 mg. Cloprostenol Sódico I.M.	2 ml.
			0.375 mg. Cloprostenol Sódico S.M.V.	1.5 ml.
11	4: 00 p.m.	PGF2	0.5 mg. Cloprostenol Sódico I.M.	2 ml.
			0.375 mg. Cloprostenol Sódico S.M.V.	1.5 ml.
22	4: 00 p.m.	GnRH	0.00105 g. de Acetato de Buseralina I.M.	2.5 ml.
29	4: 00 p.m.	PGF2	0.5 mg. Cloprostenol Sódico I.M.	2 ml.
			0.375 mg. Cloprostenol Sódico S.M.V.	1.5 ml.
31	4: 00 p.m.	GnRH	0.00105 g. de Acetato de Buseralina I.M.	2.5 ml.

16 Horas IATF. Pos aplicación de la ultima dosis de GnRH

Nota: Fuente Susana Astiz (2013)

3.3.7. Evaluación Ultrasonográfica

La evaluación ecográfica se realizo el día 32, antes de las 16 horas de realizar la IATF entre 8 a 10 horas, para verificar la respuesta de la hormona prostaglandina PGF2 frente al folículo pre ovulatorio, cuerno uterino y preñez en las dos vías de administración intra muscular (IM.) y sub mucosa vulvar (SMV).

3.3.7.1.-Evaluación Ultrasonografía del Folículo Pre ovulatorio (FPO)

Previa a la evaluación se realizo una buena sujeción de la vaca en el brete, se removieron las heces presentes en la zona rectal.



Procedimiento ultrasonografico se realizo con la conexión del transductor con el equipo apagado, posterior mente se prendió el equipo y se programo en función M para visualizar de un solo tamaño grande, introducir por vía trans rectal el transductor lineal, previo antes aplicar el gel transmisor entre la funda protectora del transductor (guante obstétrico) y la membrana sensible del transductor, para facilitar el paso de los ultrasonidos. **Evaluación del Folículo Pre ovulatorio (FPO)**, se realizo la visualización por imagen en tiempo real de ambos ovarios usando una frecuencia de 5.0 a 7.5 MHz. Durante el examen de los ovarios se observaron cuidadosamente en diferentes planos (lateral y dorsal), realizando un barrido de un extremo a otro del ovario, para verificar la presencia de los folículos medianos y grandes, aplicar la opción de “freeze” que detiene la imagen identificado del folículo más grande (FPO) se realizo la medición en mm.

3.3.7.2.-Evaluación Ultrasonográfica del Cuerno Uterino

La evaluación ecográfica del cuerno uterino se realizo el día 32, antes de las 16 horas de realizar la IATF entre 8 a 10 horas, para verificar la respuesta de la hormona prostaglandina PGF2 en el cuerno uterino. Evaluación que se realizo por visualización de imagen en tiempo real de ambos cuernos, usando una frecuencia de 5.0 a 7.5 MHz. Examen se realizo con ubicación del transductor encima del cuerno uterino de posición dorso lateral en la curvatura mayor del cuerno, se observo cuidadosamente el desarrollo del tamaño de ambos cuernos, se aplico la opción de “freeze” que detiene la imagen, identificado ambos cuernos se realizo la medición en mm.



3.3.8. Evaluación de Consistencia del Cuerno Uterino

Evaluación realizada a través de palpación rectal el día 32, antes de las 16 horas de realizar la IATF entre 8 a 10 horas, para verificar la respuesta de la hormona prostaglandina PGF₂ y determinar la consistencia del cuerno uterino. Evaluación realizado a través de técnica de palpación rectal por encima de la curvatura mayor de los cuernos uterinos, determinándose efecto de la PGF₂ de relajador e hipotensor sanguíneo tubárico. Evaluación que es categorizado de acuerdo al siguiente score (turgente, semi turgente y blanda), propuesto por (Ruiz, L. Sandoval, 2013).

3.3.9. Inseminación Artificial a Tiempo Fijo (IATF)

Una vez realizado las evaluaciones de los objetivos específicos planteados; Se realizo la Inseminación Artificial a tiempo fijo (IATF), a 16 horas post aplicación de la última dosis de GnRH Inseminación que se realizo con el siguiente procedimiento:

Limpieza de la Vulva: Se lavaron toda la región peri anal y la vulva con agua tibia y el secado con papel toalla.

Semen: Se utilizo pajillas de semen congelado de 0.5 mm; de procedencia 15 nacionales y 5 importados.

Descongelado: La pajilla de semen congelado fue descongelado en termo des congelador, en agua tibia a 35 grados centígrados por 30 segundos.

Inseminación: Se realizo la inseminación intra uterina, orientado hacia el lado del folículo pre ovulatorio.



3.3.10. Evaluación de preñez

Se realizó después de la inseminación artificial, entre los días 34 post inseminación, procedimiento que se realizó a través de la Ultrasonografía usando una frecuencia de 5.0 a 7.5 MHz; Se verificó la presencia de la carúncula uterina materna en proceso de formación, esto como indicador preñada de 28 a 30 mm, en el cuerno fertilizado.

3.3.11. Determinación de Variables de Respuesta

Determinar el efecto de la hormona PGF₂, en el desarrollo del folículo preovulatorio en dos vías de administración intra muscular y sub mucosa vulvar (mm)

- Determinar el efecto de la hormona PGF₂, en el diámetro del cuerno uterino (mm) y consistencia del cuerno uterino en las dos vías de administración (caracterización)
- Evaluación comparativa de la tasa de preñez en las dos vías de administración (%)

3.3.12. Prueba de Análisis Estadístico

Para las variables de diámetro del folículo preovulatorio, diámetro del cuerno uterino y tasa de preñez, los resultados fueron sometidos a prueba de normalidad y homogeneidad, determinándose el promedio y la desviación estándar; El ajuste de la eficiencia de los resultados fueron comprobados a través de la prueba de T, aplicándose la siguiente fórmula.

$$t = \frac{x - \mu}{s / \sqrt{n}}$$



Dónde:

T: T De Student

X: Media Muestral

S: Desviación Estándar Corregida

n: Tamaño Muestral

μ : Valor Cualquiera

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSION

4.1. FOLÍCULO PRE OVULATORIO (FPO)

Tabla 6

Diámetro del folículo pre ovulatorio (mm.)

VARIABLE DE RESPUESTA	TRATAMIENTO	
	VIA DE ADMINISTRACIÓN	VIA DE ADMINISTRACIÓN
	SUB MUCOSA VULVAR	INTRA MUSCULAR
	n 11	n 10
DIAMETRO DE FOLICULO PRE OVULATORIO (mm)	20.95 ± 6.85	13.27 ± 7.48

DIFERENCIA SIGNIFICATIVA P= 0.024, PRUEBA DE T (p<0.05)

Nota: Fuente propia

Los resultados de la Tabla (6), se aprecia de que la vía de administración sub mucosa vulvar (SMV) presenta mayor tamaño de desarrollo del folículo pre ovulatorio (FPO) 20.95 ± 6.85 mm., frente a vía de administración intra muscular (IM) folículo pre ovulatorio (FPO) de 13.27 ± 7.48 mm; La diferencia al desarrollo superior se debe cuando la hormona reproductiva prostaglandina (PGF2) exógena es administrado su aplicación por la vía Sub Mucosa Vulvar, tiene un efecto de acción farmacológica más directo y eficaz en una IATF antes del proceso de ovulación; Donde la prostaglandina (PGF2) cumple la segunda función farmacológica reproductiva más eficaz en la Angiogenesis, estimulando la formación de redes vasculares de las células germinales de la teca externa y interna del folículo, aumentando en número y tamaño de capilares vasculares a medida que el folículo crece.



Durante el proceso de vascularización la prostaglandina (PGF₂) estimula el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor de crecimiento endotelial que se encuentra en la capa vascular endotelial de los capilares sanguíneos y en el tejido adiposo. Factor que cumple la acción Mitogena en las células del endotelio vascular, sería uno de los principales factores involucrados en la Angiogenesis del folículo pre ovulatorio (Moore, 2013) este factor aumenta conforme el folículo ovárico avanza en su desarrollo.

Es importante destacar que el establecimiento de la red de capilares coincide con el periodo de crecimiento y diferenciación del folículo, donde las células de la granulosa mantienen su contacto con el oocito, a través de proyecciones citoplasmáticas que penetran en la zona pelucida y establecen contacto con la membrana celular del oocito, al producirse el crecimiento de los vasos sanguíneos en número y tamaño existe el soporte nutricional necesario para el desarrollo folicular (Hernández Cerón, 2016, Moore, 2013), al mismo tiempo mejora el uso del oxígeno y glucosa por los tejidos del oocito.

El proceso angiogenico comienza en un periodo de 1 a 3 días, alcanzando el pico de proliferación alrededor de 7 días (Moreschi, 2007). Donde la maduración folicular se atribuye al factor angiogenico por el mantenimiento de las estructuras capilares, durante el proceso de maduración folicular final y el desarrollo temprano del cuerpo lúteo (Noof Abdulrahman, 2019).

En el ganado bovino se determino la presencia del factor VEGF en los vasos y redes capilares sanguíneas, de igual forma se determino la presencia de receptores para VEGF y para la PGF₂, en el sitio de reparación, regeneración y proliferación en los tejidos vasculares del ovario, determinándose de que la PGF₂ cumple la función



complementaria en la Angiogenesis (Robinson et. al., 2009); También se ha demostrado que la PGF2 promueve la proliferación de las células endoteliales y el inicio de la formación de la red endotelial vascular en el cuerpo lúteo del bovino (Woad et. al., 2009, Robinson et. al., 2009), al suprimir la expresión de VEGF o PGF2 durante la fase luteal temprana en el ganado bovino inhibió la proliferación de células endoteliales y se redujo la concentración plasmática de P4 (Kuhnert et. al., 2008, Yamashita et. al., 2008), demostrándose de que la PGF2 afecta positivamente en la secreción de VEGF= factor de crecimiento vascular endotelial (Noof Abdulrahman, 2019).

Considerándose de que las prostaglandinas son llamados agentes autacoides u hormonas locales de acción farmacológica local más definido sobre los órgano efectores (folículo, cuerpo lúteo, cuerno uterino y útero), durante el proceso de farmacocinética cuando es administrado por vía intra muscular se metabolizan muy rápidamente al transitar por circulación sistémica, inactivándose más de 80 a 90 % en los pulmones, bazo y hígado, por lo tanto llegaría en cantidades insuficientes al ovario (Fernández Duharte J, Zapata Blanco E., Santiesteban Sauque., 2015), al ser administrado la prostaglandina por la vía sub mucosa vulvar se evitaría del metabolismo acelerado. Cuando la prostaglandina es producido por el endometrio uterino el tránsito hacia el ovario se da por el mecanismo contra corriente donde la PGF2 pasa del endometrio a la vena uterina y de esta a la arteria útero ovárica, que corre paralela a la vena en una sección por medio de gradientes de concentración, alcanzando su nivel plasmático máximo en una hora (Ferrando R., Germán, Urquieta M., 1982).

Algunos resultados fueron reportados en trabajos de investigación en IATF en el desarrollo folicular, cuando la prostaglandina (PGF2) es administrado por la vía intra muscular en bovinos: Lucas E. Cutaia, 2009 reporta el diámetro del folículo pre ovulatorio de 15.6 mm; Guzmán, 2018 reporta el diámetro del folículo pre ovulatorio al

realizar la IATF de 11.1 mm; Ayala et al., 2017 reporta diámetro del folículo pre ovulatorio de 13.3 mm; Pérez Guerra Uri Harold, 2019 reporta el diámetro del folículo dominante para vacas en producción fue de 14.5 mm.

Al ser administrado la prostaglandina por la vía sub mucosa vulvar se observa mayor, mejor efecto en los órganos de los anexos reproductivos, por existir una buena absorción y mayor tiempo de residencia y el uso de regímenes de dosificación prolongados, por la característica de que la mucosa vaginal presenta una densa red de vasos sanguíneos y una gran área de superficie (Aceituno Delgado, 2017, Florez Almonacid and Romero Bravo, 2010).

4.2. DIÁMETRO DEL CUERNO UTERINO

Tabla 7

Diámetro de cuerno uterino (mm)

VARIABLES DE RESPUESTA	TRATAMIENTO	
	VIA DE ADMINISTRACIÓN SUB MUCOSA VULVAR	VIA DE ADMINISTRACIÓN INTRA MUSCULAR
	n 11	n 10
DIÁMETRO DE CUERNO UTERINO (MM)	32.14 ± 5.61	24.70 ± 8.85

DIFERENCIA SIGNIFICATIVA P= 0.038, PRUEBA DE T (P<0.05)

Nota: Fuente propia

Referente a los resultados de la Tabla (7), se aprecia de que la vía de administración sub mucosa vulvar (SMV), presenta un diámetro mayor desarrollo del cuerno uterino 32.14 ± 5.61 mm., frente a vía de administración intra muscular (IM) fue de 24.70 ± 8.85 mm. Esta diferencia de mayor desarrollo del diámetro del cuerno uterino se debe cuando la hormona reproductiva PGF2 exógena al ser administrado por la Vía Sub Mucosa Vulvar (SMV) se observa una mejor acción farmacológica, por ser



esta vía más directo y eficaz sobre los órganos de los anexos reproductivos (cuerno uterino), afectando notoriamente a la musculatura del cuerno uterino tubárico es de relajador e hipotensor sanguíneo tubárico, producto de un bloqueo de los receptores adrenérgicos. Los efectos tubárico de la $PGF_2\alpha$, se refiere a un aumento de motilidad y contractibilidad, con la caída de la presión sanguínea, de este modo la PGF_2 aceleraría el tránsito ovular en los cuernos uterinos y la desnudación de las células del cumulo ofurus (Ferrando R., Germán, Urquieta M., 1982). Además cuando la prostaglandina es administrado por la vía sub mucosa vulvar se evita el metabolismo acelerado, que ocurre cuando la prostaglandina es administrado por vía intra muscular se metabolizan muy rápidamente al transita por circulación sistémica, inactivándose más de 80 a 90 % en los pulmones, bazo y hígado por lo tanto llegaría en cantidades insuficientes a los órganos de los anexos reproductivos (Fernández Duharte J, Zapata Blanco E., Santiesteban Sauque., 2015). Sin embargo cuando se administra la prostaglandina por la vía sub mucosa vulvar se observa mayor, mejor absorción y mayor tiempo de residencia y el uso de regímenes de dosificación prolongados, por la característica de que la mucosa vaginal presenta una densa red de vasos sanguíneos y una gran área de superficie (Aceituno Delgado, 2017, Florez Almonacid and Romero Bravo, 2010), evitándose por esta vía el metabolismo acelerado de la prostaglandina de 80 a 90 % por los pulmones, bazo y hígado (Fernández Duharte J, Zapata Blanco E., Santiesteban Sauque., 2015, Ferrando R., Germán, Urquieta M., 1982)

4.3. CONSISTENCIA DEL CUERNO UTERINO

Tabla 8

Consistencia del cuerno uterino (%)

CATEGORIA DE RESPUESTA	TRATAMIENTO			
	VIA DE ADMINISTRACIÓN SUB MUCOSA VULVAR		VIA DE ADMINISTRACIÓN INTRA MUSCULAR	
	n 11		n 10	
	N° de vientres	%	N° de vientres	%
Turgente	5	45.5	4	40.0
Semi turgente	6	54.5	4	40.0
Blanda	0		2	20
TOTAL	11	100.0	10	100.0

Nota: Fuente propia

De la Tabla (8), al analizar los resultados porcentuales (%), de la consistencia del cuerno uterino, con protocolos de pre sincronizado en un tratamiento de IATF, con la participación de la hormona reproductiva PGF2 exógena, al ser administrado por la vía Sub Mucosa Vulvar muestra mejor respuesta de categorización o score (turgente, semi turgente y blanda), propuesto por (Ruiz, L. Sandoval, 2013) donde se obtuvo el siguiente resultado: Turgente 45.5 %, semi turgente 54.5 % y blanda 0 %, en referencia al grupo de administración vía intra muscular se obtuvo el siguiente resultado: turgente 40 %, semi turgente 40 % y Blanda 20 %. La respuesta superior referente a la vía de administración sub mucosa vulvar se debe a la eficiencia de respuesta farmacológica de la hormona PGF2 exógena al ser administrado por la vía sub mucosa vulvar, afecta notoriamente la musculatura del cuerno uterino tubárico es de relajador e hipotensor sanguíneo tubárico (Ferrando R., Germán, Urquieta M., 1982). Sin embargo cuando se administra la prostaglandina por la vía sub mucosa vulvar el transito que recorre es de corta distancia hacia los órganos de los anexos reproductivos (cuerno uterino), donde la acción farmacológica es más eficiente por esta vía sub mucosa vulvar, evitándose del proceso rápido del metabolismo y degradación por los órganos del Hígado, pulmón y

riñón (Fernández Duharte J, Zapata Blanco E., Santiesteban Sauque., 2015, Ferrando R., Germán, Urquieta M., 1982).

4.4. TASA DE PREÑEZ

Tabla 9
Tasa de preñez (%)

VARIABLES DE RESPUESTA	TRATAMIENTO	
	VIA DE ADMINISTRACION SUB MUCOSA VULVAR n 11	VIA DE ADMINISTRACION INTRA MUSCULAR n 10
Tasa de preñez (%)	45.5	30
Interpretación	(11/5)	(10/3)

NO EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA P= 0.466, PRUEBA DE T (p<0.05)

Nota: Fuente propia

De la Tabla (9), al analizar los resultados porcentuales (%) de la tasa de preñez, en vacas Brown Swiss con protocolos de pre sincronizado en tratamiento de IATF, con la participación de la hormona reproductiva PGF2 exógena en dos grupos de administración farmacológica vía Sub Mucosa Vulvar y vía Intra Muscular, se obtuvo el siguiente resultado: Vía de administración Sub Mucosa Vulvar 45.5 % de preñez, de 11 vientres 5 preñaron, Vía de administración Intra Muscular 30 % de preñez, de 10 vientres 3 preñaron, porcentualmente existe una diferencia de 15 % de mejoría en la tasa de preñez por la vía Sub Mucosa Vulvar, versus la vía Intra Muscular. Al someter los resultados a un ajuste de eficiencia de significancia, no existe diferencia estadística entre las vías de administración Sub Mucosa vulvar versus vía de administración Intra Muscular (P= 0.466, T p<0.05), los resultados pueden ser afectados por otros factores como: lactancia continua, la falta del destete de forma oportuna, condición corporal y estación del año; Similares resultados fueron reportados por (Pérez Guerra Uri Harold, 2019), en vacas Brown Swiss, tratados con protocolos de sincronización obtuvo el resultado de 44.4 % de preñez en vacas en producción y 33.3 % en vacas en seca;



También similar información es reportado por (Serrano Estrada, 2012), tasa de preñez 42.39 % en vacas Holstein, tratados con pre sincronización de prostaglandina. Sin embargo podemos resaltar que los resultados reportados por los autores son parecidos a los resultados obtenidos.



V. CONCLUSIONES

- PRIMERA:** Folículo pre ovulatorio (FPO) mm. Cuando la prostaglandina es administrada por la vía sub mucosa vulvar (SMV), existe una diferencia superior en tamaño de desarrollo folicular pre ovulatorio, en referencia al grupo de tratamiento intra muscular.
- SEGUNDA:** Diámetro del Cuerno Uterino (mm.); Podemos afirmar que cuando se administra la prostaglandina (PGF₂) por la vía sub mucosa vulvar (SMV) existe mejor desarrollo del cuerno uterino, en referencia al grupo de tratamiento intra muscular.
- TRECERA:** Consistencia del Cuerno Uterino (%) por la vía sub mucosa vulvar (SMV), cuando se administra la prostaglandina (PGF₂) podemos afirmar que existe mejor respuesta de turgencia del cuerno uterino, en referencia al grupo de tratamiento intra muscular.
- CUARTA:** Tasa de Preñez (%), Referente a la tasa de preñez existe una mínima diferencia porcentual, grupo sub mucosa vulvar (SMV)= 45.45 % y grupo intra muscular (IM)= 30 %, la diferencia es de 15.45 % de mejoría.



VI. RECOMENDACIONES

- PRIMERA:** Cuando se desea implementar la tecnología de IATF, se recomienda la aplicación de protocolos de pre sincronizado a base de prostaglandina por vía sub mucosa vulvar de 0.375 mg. De Cloprostenol sódico, equivalente a 1.5 ml, con la finalidad de tener una buena respuesta en el desarrollo del FPO y en los órganos de anexos reproductivos.
- SEGUNDA:** Cuando se implemente el trabajo de IATF, se recomienda realizar el destete temporal o definitivo antes de iniciar el trabajo de IATF, para garantizar el proceso de producción y liberación de valores normales de la hormona progesterona, durante el proceso de implantación embrionaria y reconocimiento materno, a los 6 días post IATF debe ser mayores a 3.2 ng./ml sanguíneo y a los 12 días post IATF de 9.2 ng./ml sanguíneo P4.
- TERCERA:** Para mejorar la respuesta de las IATF, referente a tasa de preñez se recomienda realizar trabajos de investigación en influencia de la condición corporal versus la tasa de preñez, en trabajos de IATF.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aceituno Delgado, N., 2017. Estudio de Films de Administración Vaginal. Fac. Farm. - Univ. Complut.
- Astiz, S., 2013. Protocolos de pre-sincronización de elección a primera inseminación en granjas de leche: importancia del número de partos. Engormix.
- Ayala, L., Pesántez, J., Rodas, E., Méndez, S., Soria, M., Torres, S., Vázquez, J., Pesántez, E., 2017. Tamaño del folículo ovulatorio, cuerpo lúteo y progesterona sanguínea en vaquillas receptoras de embriones de tres razas en pastoreo en Ecuador. Rev. Prod. Anim. 29, 65–72.
- Callejas, S., 2004. Control Farmacológico Del Ciclo Estral Bovino : Bases Fisiológicas , Protocolos Y. Endocrine 6, 1–9.
- Carlos, A., Gilberto, F., Pedro, H., Eduardo, R., 2019. Revisión: Función y regresión del cuerpo lúteo durante el ciclo estral de la vaca. Abanico Vet. 9, 1–21. <https://doi.org/10.21929/abavet2019.924>
- Cima, V., 2016. Departamento De Medicamentos Veterinarios. Agencia Española Medicam. y Prod. Sanit. 1–5.
- De Luca, L., 2004. NUutrición y fertilidad deganado lechero. XXXVI Jornadas Uruguayas de Buiatría.
- Fernandez Duharte J, Zapata Blanco E., Santiesteban Sauque X., L.B.O. y R.T.L., 2015. Uso y abuso de las prostaglandinas. Medisan Hosp. Gen. Docente “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”, Santiago Cuba. Cuba 19, 113–121.
- Ferrando R., Germán, Urquieta M., B., 1982. Prostaglandinas ; Un enfoque global. Lab. Fisiol. Depto. Ciencias Clínicas Pecu. Fac. Ciencias Agrar. Vet. y For. Univ. Chile.
- Florez Almonacid, C.I., Romero Bravo, A., 2010. Administración de medicación por via vaginal 1–4.
- Guzmán, A.F.V., 2018. Efecto del diametro del foliculo preovulatorio en el momento de la IATF y de la expresion del estro sobre la tasa de preñez en vacas nelorec on



cria al pie. Univ. Nac. Córdoba.

- Hernández Cerón, J., 2016. Fisiología Clínica de la Reproducción de Bovinos Lecheros, Fisiología Clínica de la Reproducción de Bovinos Lecheros. <https://doi.org/10.22201/fmvz.9786070286902e.2016>
- Irusta, G., 2008. Mecanismos involucrados en la atresia del folículo ovárico : relación entre esteroidogénesis , angiogénesis y apoptosis. Univ. BUENOS AIRES Fac. Ciencias Exactas y Nat. Dep. Química Biológica. “Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. <http://digital.bl.fcen.uba.ar>.”
- Jiménez, A., 2015. Sistema de alta eficiencia reproductiva para explotaciones de vacuno lechero de alta producción. Albeitar Portal Vet. 0, 01–03.
- Lucas E. Cutaia12, 2009. Actualización sobre protocolos de IATF utilizando DIB en bovinos de leche. 2 Inst. Reprod. Anim. Córdoba (IRAC), Introd. 3, 1–21.
- Moore, K.L., 2013. Embriología Clínica. pp. 37–39.
- Moreschi, D., 2007. Efectos de la prostaglandina E 1 (PGE 1) sobre la génesis de los capilares sanguíneos en el músculo esquelético isquémico en ratas : estudio histológico. Dep. Med. Univ. Estatal Mar. Mar. Dep. Cirugía PR II , Univ. Fed. São Paulo - Esc. Paul. Med. (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP III Dep. Ciencias Morfofisiológicas, Univ. Est 6, 316–324.
- Noof Abdulrahman, 2019. Contribución del sistema inmune a la diferenciación folicular, la ovulación y la formación temprana del cuerpo lúteo. Esc. Agric. y Ciencias la Aliment. Univ. Coll. Dublin, Belfield, Dublin 4, Irlanda Anim. Repr.
- Perez Guerra Uri Harol, 2019. “DINÁMICA FOLICULAR EN VACAS BROWN SWISS DEL ALTIPLANO PERUANO SOMETIDAS A UN PROTOCOLO DE SINCRONIZACION DE CELO.” Univ. Nac. DEL ALTIPLANO Fac. Med. Vet. Y Zootec.
- Porras Almeraya A., 2014. Sincronización del estro en Bovinos 17–18.
- Ramirez, S.O., 2013. Alternativa para manejo reproductivo en vacas paridas tipo leche en anestro.



- Rippe, C., 2018. El ciclo estral - Engormix. Engormix.
- Ruiz, L. Sandoval, R., 2013. Involución uterina en el ganado bovino: un nuevo score para su evaluación y su relación con el número de partos y los días de lactación. *Spermova* 3, 87–88.
- Serrano Estrada, A., 2012. Efecto De La Presincronización Con Prostaglandina (Pgf2 A) Sobre La Tasa De Preñez En Vacas Holstein En Distintos. Univ. Nac. Córdoba.
- Sintex, 2005. Manejo farmacológico del ciclo estral del bovino. Sitio Argentino Prod. Anim. 1–5.
- Sitio Argentino de Producción Animal 1 Reproducción Del, I., n.d. Reproducción animal. pp. 1–144.
- Valsecia, M., 2016. Farmacología de los Eicosanoides: Prostaglandinas y productos relacionados, in: *Farmacología Médica*. pp. 93–111.



ANEXOS

Anexo 1. Reporte de Trabajo de Campo de investigación

PROGRAMA DE SINCRONIZACION PRESYNCH- OVSYNCH						
VIA SUB MUCOSA VULVAR						
N°	SEMOVIENTE	PG2 (02-07-19)	PG2 (13-07-19)	GnRH (24-07-19)	PG2 (31-07-19)	GnRH (02-08-19)
1	Rosy Flaca	3:58 pm 1.5 ml.	3:58 pm 1.5 ml.	3:40 pm. 2.5 ml.	4:11 pm 1.5 ml.	4:07 pm 2.5 ml.
2	Cacho Punta	4:52 pm 1.5 ml.	4:48 pm 1.5 ml.	4:54 pm. 2.5 ml.	4:49 pm 1.5 ml.	4:51 pm 2.5 ml.
3	Flaca Evelyn	4:58 pm 1.5 ml.	4:53 pm 1.5 ml.	4:57 pm. 2.5 ml.	4:54 pm 1.5 ml.	4:59 pm 2.5 ml.
4	Cachuda	5:03 pm 1.5 ml.	4:59 pm 1.5 ml.	5:00 pm. 2.5 ml.	4:58 pm 1.5 ml.	5:05 pm 2.5 ml.
5	Susi	5:08 pm 1.5 ml.	5:06 pm 1.5 ml.	5:02 pm. 2.5 ml.	5:04 pm 1.5 ml.	5:11 pm 2.5 ml.
6	Mercedes	4:51 pm 1.5 ml.	4:47 pm 1.5 ml.	4:39 pm. 2.5 ml.	4:36 pm 1.5 ml.	4:43 pm 2.5 ml.
	SEMOVIENTE	PG2 (13-08-19)	PG2 (24-08-19)	GnRH (04-09-19)	PG2 (11-09-19)	GnRH (13-09-19)
7	Blanca	5:01 pm 1.5 ml.	5:10 pm 1.5 ml.	5:14 pm. 2.5 ml.	5:16 pm 1.5 ml.	5:14 pm 2.5 ml.
8	Sandra	5:06 pm 1.5 ml.	5:12 pm 1.5 ml.	5:16 pm. 2.5 ml.	5:19 pm 1.5 ml.	5:17 pm 2.5 ml.
9	Fernanda	5:10 pm 1.5 ml.	5:15 pm 1.5 ml.	5:18 pm. 2.5 ml.	5:22 pm 1.5 ml.	5:18 pm 2.5 ml.
10	Francisca	5:13 pm 1.5 ml.	5:18 pm 1.5 ml.	5:20 pm. 2.5 ml.	5:24 pm 1.5 ml.	5:20 pm 2.5 ml.
11	Eve	5:35 pm 1.5 ml.	4:45 pm 1.5 ml.	5:43 pm. 2.5 ml.	5:46 pm 1.5 ml.	5:49 pm 2.5 ml.
VIA INTRA MUSCULAR						
	SEMOVIENTE	PG2 (02-07-19)	PG2 (13-07-19)	GnRH (24-07-19)	PG2 (31-07-19)	GnRH (02-08-19)
1	Rana	5:15 pm 2 ml.	5:12 pm 2 ml	5:06 pm. 2.5 ml.	5:07 pm 2 ml.	5:17 pm 2.5 ml.
2	Salvaje	5:20 pm 2 ml.	5:17 pm 2 ml	5:08 pm. 2.5 ml.	5:13 pm 2 ml.	5:20 pm 2.5 ml.
3	Carmen	4:29 pm 2 ml.	4:50 pm 2 ml.	4:34 pm. 2.5 ml.	4:32 pm 2 ml.	4:33 pm 2.5 ml.
4	Felia	5:20 pm 2 ml.	5:27 pm 2 ml	4:57 pm. 2.5 ml.	4:57 pm 2 ml.	4:57 pm 2.5 ml.
	SEMOVIENTE	PG2 (13-08-19)	PG2 (24-08-19)	GnRH (04-09-19)	PG2 (11-09-19)	GnRH (13-09-19)
5	Chola	5:52 pm 2 ml.	5:20 pm 2 ml.	5:31 pm. 2.5 ml.	5:33 pm 2 ml.	5:34 pm 2.5 ml.
6	S-1	5:11 pm 2 ml.	5:30 pm 2 ml.	5:33 pm. 2.5 ml.	5:35 pm 2 ml.	5:29 pm 2.5 ml.
7	C-1	5:16 pm 2 ml.	5:34 pm 2 ml.	5:28 pm. 2.5 ml.	5:31 pm 2 ml.	5:23 pm 2.5 ml.
8	Sal-1	5:25 pm 2 ml.	5:44 pm 2 ml.	5:37 pm. 2.5 ml.	5:39 pm 2 ml.	5:35 pm 2.5 ml.
9	R-1	5:21 pm 2 ml.	5:49 pm 2 ml.	5:41 pm. 2.5 ml.	5:44 pm 2 ml.	5:44 pm 2.5 ml.
10	Cuello doblado	5:38 pm 2 ml.	5:53 pm 2 ml.	5:44 pm. 2.5 ml.	5:47 pm 2 ml.	5:47 pm 2.5 ml.



Anexo 2. Recolección de datos

EVALUACION ECOGRAFICA DE FOLICULO PREEVULATORIO			
VIA DE APLICACIÓN SUB MUCOSA VULVAR			MEDIDA (m.m.)
1	FLACA		
	SITUACION DE CONTEXTURA DE CUERNO UTERINO		Semi turgente
	CUERNO DERECHO		36 m.m.
	CUERNO IZQUIERDO		33 m.m.
	OVARIO DERECHO FOLICULO PREEVULATORIO		25.5 mm
	OVARIO IZQUIERDO FOLICULO PREEVULATORIO		4, 5 (Folículo mediano)
	IATF Hrs	10:02:00 a.m. SEMEN	Nacional
	DIAGNOSTICO DE PREÑEZ		Vacía
2	CACHO PUNTA		
	SITUACION DE CONTEXTURA DE CUERNO UTERINO		Turgente
	CUERNO DERECHO		37 m.m.
	CUERNO IZQUIERDO		27 m.m.
	OVARIO DERECHO FOLICULO PREEVULATORIO		4, 5 (Folículo mediano)
	OVARIO IZQUIERDO FOLICULO PREEVULATORIO		31 m.m.
	IATF Hrs	10:48:00 a.m. SEMEN	Nacional
	DIAGNOSTICO DE PREÑEZ		Vacía
3	FLACA CUTIMBO		
	SITUACION DE CONTEXTURA DE CUERNO UTERINO		Semi turgente
	CUERNO DERECHO		21 m.m.
	CUERNO IZQUIERDO		24 m.m.
	OVARIO DERECHO FOLICULO PREEVULATORIO		24 m.m.
	OVARIO IZQUIERDO FOLICULO PREEVULATORIO		4, 5 (Folículo mediano)
	IATF Hrs	11:05:00 a.m. SEMEN	Nacional
	DIAGNOSTICO DE PREÑEZ		Preñada
4	CACHUDA		
	SITUACION DE CONTEXTURA DE CUERNO UTERINO		Turgente
	CUERNO DERECHO		43 m.m.
	CUERNO IZQUIERDO		39 m.m.
	OVARIO DERECHO FOLICULO PREEVULATORIO		18.5 mm
	OVARIO IZQUIERDO FOLICULO PREEVULATORIO		4, 5 (Folículo mediano)
	IATF Hrs	11:23:00 a.m. SEMEN	Importado
	DIAGNOSTICO DE PREÑEZ		Vacía
5	SUSI		
	SITUACION DE CONTEXTURA DE CUERNO UTERINO		Semi turgente
	CUERNO DERECHO		31 m.m.
	CUERNO IZQUIERDO		27 m.m.
	OVARIO DERECHO FOLICULO PREEVULATORIO		18.5 mm
	OVARIO IZQUIERDO FOLICULO PREEVULATORIO		4, 5 (Folículo mediano)
	IATF Hrs	11:43:00 a.m. SEMEN	Importado
	DIAGNOSTICO DE PREÑEZ		Vacía
6	MERCEDEZ		
	SITUACION DE CONTEXTURA DE CUERNO UTERINO		Semi turgente
	CUERNO DERECHO		33 m.m.
	CUERNO IZQUIERDO		43 m.m.
	OVARIO DERECHO FOLICULO PREEVULATORIO		4, 5 (Folículo mediano)
	OVARIO IZQUIERDO FOLICULO PREEVULATORIO		25 m.m.
	IATF Hrs	10:30:00 a.m. SEMEN	Importado
	DIAGNOSTICO DE PREÑEZ		Preñada
7	VACA DE EVE		
	SITUACION DE CONTEXTURA DE CUERNO UTERINO		Semi turgente
	CUERNO DERECHO		23 m.m.
	CUERNO IZQUIERDO		24 m.m.
	OVARIO DERECHO FOLICULO PREEVULATORIO		15 m.m.



EVALUACION ECOGRAFICA DE FOLICULO PEOVULATORIO				
VIA DE APLICACIÓN SUB MUCOSA VULVAR			MEDIDA (m.m.)	
1	FLACA			
	SITUACION DE CONTEXTURA DE CUERNO UTERINO			Semi turgente
	CUERNO DERECHO			36 m.m.
	CUERNO IZQUIERDO			33 m.m.
	OVARIO DERECHO FOLICULO PEOVULATORIO			25.5 mm
	OVARIO IZQUIERDO FOLICULO PEOVULATORIO			4, 5 (Folículo mediano)
	IATF Hrs	10:02:00 a.m.	SEMEN Nacional	
	DIAGNOSTICO DE PREÑEZ			Vacía
2	CACHO PUNTA			
	SITUACION DE CONTEXTURA DE CUERNO UTERINO			Turgente
	CUERNO DERECHO			37 m.m.
	CUERNO IZQUIERDO			27 m.m.
	OVARIO DERECHO FOLICULO PEOVULATORIO			4, 5 (Folículo mediano)
	OVARIO IZQUIERDO FOLICULO PEOVULATORIO			31 m.m.
	IATF Hrs	10:48:00 a.m.	SEMEN Nacional	
	DIAGNOSTICO DE PREÑEZ			Vacía
3	FLACA CUTIMBO			
	SITUACION DE CONTEXTURA DE CUERNO UTERINO			Semi turgente
	CUERNO DERECHO			21 m.m.
	CUERNO IZQUIERDO			24 m.m.
	OVARIO DERECHO FOLICULO PEOVULATORIO			24 m.m.
	OVARIO IZQUIERDO FOLICULO PEOVULATORIO			4, 5 (Folículo mediano)
	IATF Hrs	11:05:00 a.m.	SEMEN Nacional	
	DIAGNOSTICO DE PREÑEZ			Preñada
4	CACHUDA			
	SITUACION DE CONTEXTURA DE CUERNO UTERINO			Turgente
	CUERNO DERECHO			43 m.m.
	CUERNO IZQUIERDO			39 m.m.
	OVARIO DERECHO FOLICULO PEOVULATORIO			18.5 mm
	OVARIO IZQUIERDO FOLICULO PEOVULATORIO			4, 5 (Folículo mediano)
	IATF Hrs	11:23:00 a.m.	SEMEN Importado	
	DIAGNOSTICO DE PREÑEZ			Vacía
5	SUSI			
	SITUACION DE CONTEXTURA DE CUERNO UTERINO			Semi turgente
	CUERNO DERECHO			31 m.m.
	CUERNO IZQUIERDO			27 m.m.
	OVARIO DERECHO FOLICULO PEOVULATORIO			18.5 mm
	OVARIO IZQUIERDO FOLICULO PEOVULATORIO			4, 5 (Folículo mediano)
	IATF Hrs	11:43:00 a.m.	SEMEN Importado	
	DIAGNOSTICO DE PREÑEZ			Vacía
6	MERCEDEZ			
	SITUACION DE CONTEXTURA DE CUERNO UTERINO			Semi turgente
	CUERNO DERECHO			33 m.m.
	CUERNO IZQUIERDO			43 m.m.
	OVARIO DERECHO FOLICULO PEOVULATORIO			4, 5 (Folículo mediano)
	OVARIO IZQUIERDO FOLICULO PEOVULATORIO			25 m.m.
	IATF Hrs	10:30:00 a.m.	SEMEN Importado	
	DIAGNOSTICO DE PREÑEZ			Preñada
7	VACA DE EVE			
	SITUACION DE CONTEXTURA DE CUERNO UTERINO			Semi turgente
	CUERNO DERECHO			23 m.m.
	CUERNO IZQUIERDO			24 m.m.



	OVARIO DERECHO FOLICULO PEOVULATORIO	15 m.m.
	OVARIO IZQUIERDO FOLICULO PEOVULATORIO	0.5,0.7 (Folículo mediano)
	IATF Hrs 09:20:00 a.m. SEMEN Nacional	
	DIAGNOSTICO DE PREÑEZ	Preñada
8	BLANCA	
	SITUACION DE CONTEXTURA DE CUERNO UTERINO	Turgente
	CUERNO DERECHO	32 m.m.
	CUERNO IZQUIERDO	33 m.m.
	OVARIO DERECHO FOLICULO PEOVULATORIO	16 m.m.
	OVARIO IZQUIERDO FOLICULO PEOVULATORIO	0.5,0.7 (Folículo mediano)
	IATF Hrs 09:45:00 a.m. SEMEN Nacional	
	DIAGNOSTICO DE PREÑEZ	Vacía
9	SANDRA	
	SITUACION DE CONTEXTURA DE CUERNO UTERINO	Semi turgente
	CUERNO DERECHO	28 m.m.
	CUERNO IZQUIERDO	33 m.m.
	OVARIO DERECHO FOLICULO PEOVULATORIO	14 m.m.
	OVARIO IZQUIERDO FOLICULO PEOVULATORIO	0.5,0.7 (Folículo mediano)
	IATF Hrs 10:05: a.m. SEMEN Nacional	
	DIAGNOSTICO DE PREÑEZ	Vacía
10	FERNANDA	
	SITUACION DE CONTEXTURA DE CUERNO UTERINO	Turgente
	CUERNO DERECHO	35 m.m.
	CUERNO IZQUIERDO	35 m.m.
	OVARIO DERECHO FOLICULO PEOVULATORIO	0.5,0.7 (Folículo mediano)
	OVARIO IZQUIERDO FOLICULO PEOVULATORIO	16 m.m.
	IATF Hrs 10:15: a.m. SEMEN Nacional	
	DIAGNOSTICO DE PREÑEZ	Preñada
11	FRANCISCA	
	SITUACION DE CONTEXTURA DE CUERNO UTERINO	Turgente
	CUERNO DERECHO	35 m.m.
	CUERNO IZQUIERDO	35 m.m.
	OVARIO DERECHO FOLICULO PEOVULATORIO	7, 14 m.m.
	OVARIO IZQUIERDO FOLICULO PEOVULATORIO	17 m.m.
	IATF Hrs 10:25: a.m. SEMEN Nacional	
	DIAGNOSTICO DE PREÑEZ	Preñada

Anexo 3. Sistematización de Datos Obtenidos

VIA DE APLICACIÓN SUB MUCOSA VULVAR						
N°	NOMBRE DE LA VACA	EVALUACION OVARICA	CONSISTENCIA DE CUERNOS UTERINOS	DIAMETRO DEL CUERNO UTERINO mm	DIAMETRO DEL FOLICULO PREOVULATORIO mm	Dx DE PREÑEZ %
1	FLACA 1	ANESTRO SUPERFICIAL	SEMI TURGENTE	34.5	25.5	
2	CACHO PUNTA	OVARIO FUNCIONAL	TURGENTE	32	31	
3	FLACA CUTIMBO 2	ANESTRO PROFUNDO	SEMI TURGENTE	22.5	34	PREÑADA
4	CACHUDA	ANESTRO PROFUNDO	TURGENTE	41	18.5	
5	SUSI	ANESTRO PROFUNDO	SEMI TURGENTE	29	18.5	
6	MERCEDEZ	OVARIO FUNCIONAL	SEMI TURGENTE	38	25	PREÑADA
7	VACA DE EVE	ANESTRO PROFUNDO	SEMI TURGENTE	23.5	15	PREÑADA
8	BLANCA	ANESTRO SUPERFICIAL	TURGENTE	32.5	16	
9	SANDRA	ANESTRO PROFUNDO	SEMI TURGENTE	30.5	14	
10	FERNANDA	ANESTRO SUPERFICIAL	TURGENTE	35	16	PREÑADA
11	FRANCISCA	ANESTRO PROFUNDO	TURGENTE	35	17	PREÑADA
PROMEDIO				32.1	21	45.5

VIA DE APLICACIÓN INTRA MUSCULAR						
N°	NOMBRE DE LA VACA	EVALUACION OVARICA	CONSISTENCIA DE CUERNOS UTERINOS	DIAMETRO DEL CUERNO UTERINO mm	DIAMETRO DEL FOLICULO PREOVULATORIO mm	Dx DE PREÑEZ %
1	RANA	ANESTRO SUPERFICIAL	TURGENTE	38	16	
2	SALVAJE	ANESTRO PROFUNDO	TURGENTE	32	24	
3	CARMEN	ANESTRO SUPERFICIAL	TURGENTE	37	14	PREÑADA
4	LELIA	ANESTRO SUPERFICIAL	SEMI TURGENTE	30.5	27	
5	CHOLA	ANESTRO PROFUNDO	SEMI TURGENTE	20	5	
6	S-1	ANESTRO SUPERFICIAL	SEMI TURGENTE	19.2	11.9	PREÑADA
7	C-1	ANESTRO SUPERFICIAL	TURGENTE	22.3	13.5	PREÑADA
8	R-1	ANESTRO PROFUNDO	BLANDA	14.3	5	
9	Sal- 1	ANESTRO SUPERFICIAL	SEMI TURGENTE	17.8	7.6	
10	CUELLO DOBLADO	ANESTRO SUPERFICIAL	BLANDA	15.97	8.7	
PROMEDIO				24.7	13.3	30



Anexo 4. Análisis Estadístico Prueba de T = (p<0.05)

PUNO/SEGUNDA ESPECIALIDAD/TESIS OVSYNCH/RESULTADO DE
ECOGRAFIA DE FOLICULO PREEVULATORIO.xlsx", rownames=FALSE,

+ header=TRUE, na="", sheet=" T UTERO", stringsAsFactors=TRUE)

numSummary(Dataset[

"**diametro.uterino**", drop=FALSE], groups=Dataset\$TRATAMIENTO,

statistics=c("mean", "sd", "IQR", "quantiles"), quantiles=c(0,.25,.5,.75,1))

mean sd IQR 0% 25% 50% 75% 100% diametro.uterino:n

IM: **24.70700****8.851820** 13.475 14.3 18.15 21.15 31.625 38 10

SUBVULVAR: **32.13636****5.612891** 5.250 22.5 29.75 32.50 35.000 41

11

>t.test(diametro.uterino~TRATAMIENTO, alternative='two.sided',

conf.level=.95, var.equal=FALSE, data=Dataset)

Welch TwoSample t-test

data: diametro.uterinoby TRATAMIENTO

t = -2.2713, df = 14.981, **p-value = 0.03831**

alternativehypothesis: true difference in meansisnotequalto 0

95 percentconfidenceinterval:

-14.4021503 -0.4565769

sampleestimates:

mean in group IM mean in group SUBVULVAR

24.70700 **32.13636**



FOLÍCULO DOMINANTE

```
numSummary(Dataset["FOLICULO.DOMI", drop=FALSE],
groups=Dataset$TRATAMIENTO, statistics=c("mean", "sd", "IQR", "quantiles"),
quantiles=c(0,.25,.5,.75,1))
```

	mean	sd	IQR	0%	25%	50%	75%	100%	FOLICULO.DOMI:n
IM	13.27000	7.478718	7.625	5	7.875	12.7	15.50	27	10
SUBVULVAR	20.95455	6.846366	9.250	14	16.000	18.5	25.25	34	11

Welch TwoSample t-test

data: FOLICULO.DOMI by TRATAMIENTO

t = -2.448, df = 18.351, **p-value = 0.02463**

alternativehypothesis: true difference in meansisnotequalto 0

95 percentconfidenceinterval:

-14.270630 -1.098461

sampleestimates:

mean in group IM mean in group SUBVULVAR

13.27000 **20.95455**

DIAGNÓSTICO DE PREÑEZ

TRATAMIENTO

Dx.DE.PREÑEZ.. IM SMV

PREÑADA 3 5

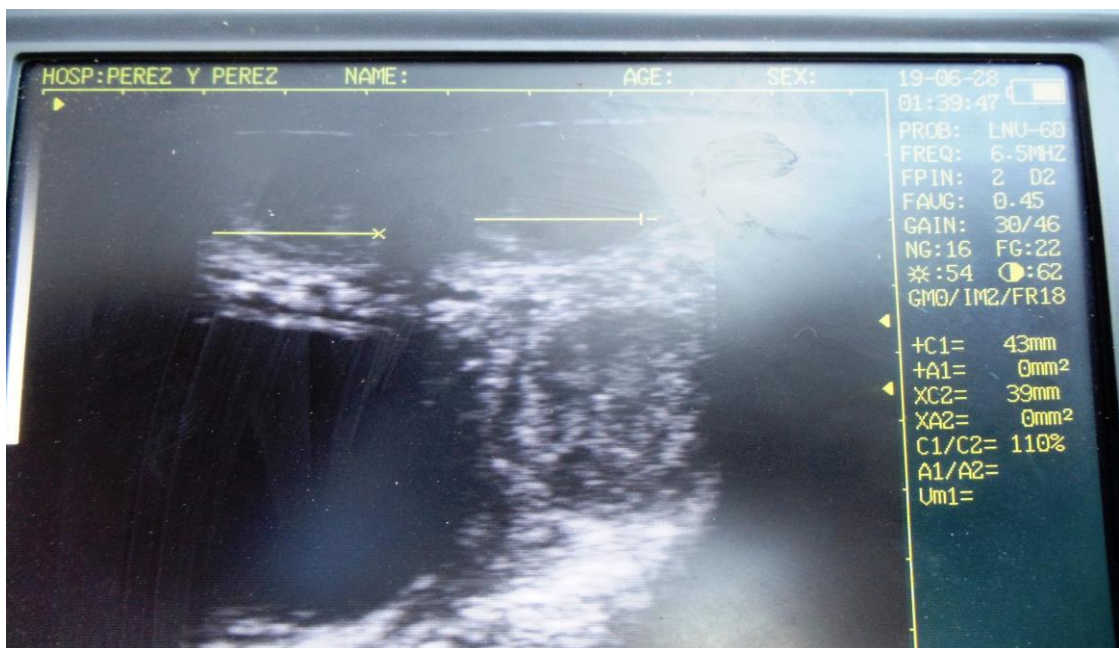
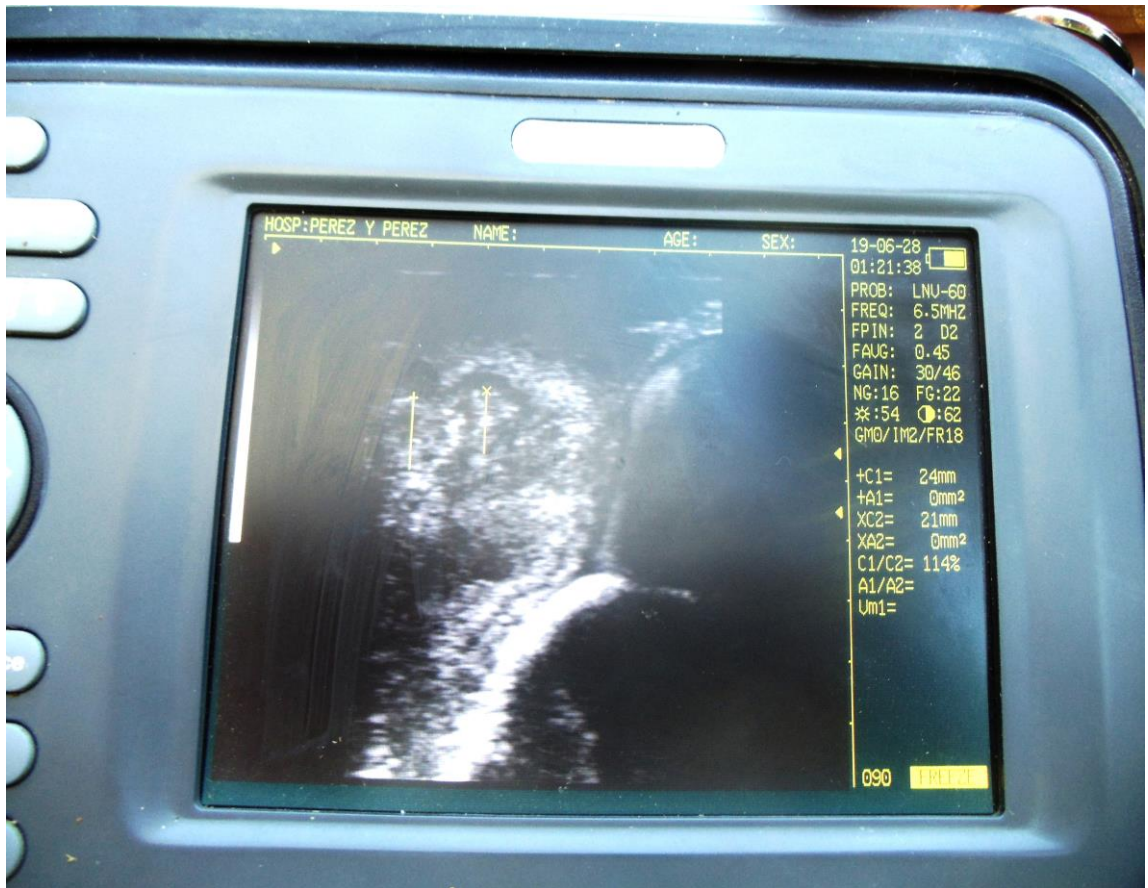
VACIAS 7 6

Pearson's Chi-squared test

data: .Table

X-squared = 0.53051, df = 1, **p-value = 0.4664**

Anexo 5. Ecografía de Folículo Pre ovulatorio y Cuerno Uterino



Anexo 6. Registro de Campo Ovario Grama y Condición Corporal de Vacas

Seleccionadas

PROTOCOLO PRESYNCH - OVSYNCH
EVALUACION OVARIA (OVARIOGRAMA) 03 DE JULIO 2019 -1-

Nombre de la Vaca	Conformación Corporal	Estado de Lactación	OVARIO		Evaluación del Utero y consistencia del cuerno uterino	
			Ovario Izquierdo cm ²	Ovario Derecho cm ²	UTERO	CUERNO UTERINO
Chata B. Llena	Regular	5 meses	0.5 cm <i>Anestro Profundo</i>	1.5 cm	Vacío	Flácido
Flaca Rosy B. Llena	Regular	5 meses	1.0 cm <i>Anestro Superficial</i>	1.8 cm	Vacío	Flácido
Flaca cutimbo B. Llena	Flaca 2-6	7 meses	0.5 cm <i>Anestro Profundo</i>	1 cm	Vacío	Flácido
Cacho punta B. Llena	Regular	7 meses	1 cm <i>Ciclo reproductiva funcional</i>	2 cm	Vacío	Flácido
Susi B. Llena	Regular	8 meses	0.5 cm <i>Anestro profundo</i>	1.2 cm	Vacío	Flácido
Cachuda 6 dientes	Regular	8 meses	1.5 cm <i>Anestro profundo Folicular</i>	1 cm	Vacío	Flácido
Salvaje B. Llena	Regular	8 meses	1.5 cm <i>Anestro profundo Folicular</i>	1 cm	Vacío	Flácido
Rana B. Llena	Regular	8 meses	1.5 cm <i>Anestro Superficial</i>	1.8 cm <i>Folicular</i>	Vacío	Flácido
Carmen 2 dientes	Regular	Aborto 3 meses	2.5 cm <i>Folicular Ovario funcional</i>	1 cm	Vacío	Flácido
Mercedes B. Llena	Regular	8 meses	0.5 cm <i>Ovario funcional</i>	2 cm	Vacío	Flácido
Felia B. Llena	Regular	8 meses	1.5 cm <i>A. Superficial</i>	2.5 cm	Vacío	Turgente

PROTOCOLO PRESYNCH - OVSYNCH
EVALUACION OVARIA (OVARIOGRAMA) 11 DE ABRIL 2019 -2-

Nombre de la Vaca	Conformación Corporal	Estado de Lactación	EVALUACION OVARIO		EVALUACION DEL UTERO	
			OVARIO IZQUIERDO cm ²	OVARIO DERECHO cm ²	UTERO	CUERNO UTERINO
BLANCA B. Llena (cutimbo)	2.5	10 meses	1.5 cm <i>Ovario funcional</i>	2.5 cm <i>F.F.O.</i>	Vacío	Turgente
SANDRA B. Llena	2.5	8 meses	0.5 cm <i>A. Profundo</i>	1.8 cm	Vacío	Flácido
FERNANDA 4 Dientes	2.3	5 meses	0.5 cm <i>A. Superficial</i>	1.8 cm	Vacío	Turgente
FRANCISCA B. Llena	2.3	12 meses	1.0 cm <i>A. Profundo</i>	1.5 cm	Vacío	Flácido
EVE 4 Dientes	2.5	3 meses	1.5 cm <i>A. Superficial</i>	1.5 cm	Vacío	Flácido
EMILA 1.8 Años	2.6	Vaquilla	1.5 cm <i>A. Profundo</i>	1.5 cm	Vacío	Flácido
S-1 B. Llena	Regular 2.8	8 meses	0.5 cm <i>Ovario funcional</i>	1.8 cm <i>C.L.</i>	Vacío	Flácido
C-1 B. Llena	Regular 2.8	7 meses	1.0 cm <i>Ovario funcional</i>	1.8 cm <i>C.L.</i>	Vacío	Flácido



DECLARACIÓN JURADA DE AUTENTICIDAD DE TESIS

Por el presente documento, Yo Juan Hernan Yucra Vela,
identificado con DNI 01835915 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional, Programa de Segunda Especialidad, Programa de Maestría o Doctorado

FMVZ. De La Universidad Nacional Del Altiplano Puno

informo que he elaborado el/la Tesis o Trabajo de Investigación denominada:

"Desarrollo Folicular Tras La Aplicación de la PGF2α
En Vacas Brown Swiss Sometidas a Un Protocolo de
Pre Sincronizado Por dos Vias de Administración"

Es un tema original.

Declaro que el presente trabajo de tesis es elaborado por mi persona y **no existe plagio/copia** de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación (tesis, revista, texto, congreso, o similar) presentado por persona natural o jurídica alguna ante instituciones académicas, profesionales, de investigación o similares, en el país o en el extranjero.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo de investigación, por lo que no asumiré como tuyas las opiniones vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o Internet.

Asimismo, ratifico que soy plenamente consciente de todo el contenido de la tesis y asumo la responsabilidad de cualquier error u omisión en el documento, así como de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a las disposiciones legales vigentes y a las sanciones correspondientes de igual forma me someto a las sanciones establecidas en las Directivas y otras normas internas, así como las que me alcancen del Código Civil y Normas Legales conexas por el incumplimiento del presente compromiso

Puno 20 de Octubre del 2022



FIRMA (obligatoria)



Huella



AUTORIZACIÓN PARA EL DEPÓSITO DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Por el presente documento, Yo Juan Hernan Yucra Vela,
identificado con DNI 01835915 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional, Programa de Segunda Especialidad, Programa de Maestría o Doctorado

Segunda Especialidad de BioTecnología de la Reproducción A.
informo que he elaborado el/la Tesis o Trabajo de Investigación denominada:

"Desarrollo Folicular Tras la Aplicación de la PGF2α
En Vacas Brown Swiss Sometidas a Un Protocolo de
Pre Sincronizado Por dos Vias de Administración"

para la obtención de Grado, Título Profesional o Segunda Especialidad.

Por medio del presente documento, afirmo y garantizo ser el legítimo, único y exclusivo titular de todos los derechos de propiedad intelectual sobre los documentos arriba mencionados, las obras, los contenidos, los productos y/o las creaciones en general (en adelante, los "Contenidos") que serán incluidos en el repositorio institucional de la Universidad Nacional del Altiplano de Puno.

También, doy seguridad de que los contenidos entregados se encuentran libres de toda contraseña, restricción o medida tecnológica de protección, con la finalidad de permitir que se puedan leer, descargar, reproducir, distribuir, imprimir, buscar y enlazar los textos completos, sin limitación alguna.

Autorizo a la Universidad Nacional del Altiplano de Puno a publicar los Contenidos en el Repositorio Institucional y, en consecuencia, en el Repositorio Nacional Digital de Ciencia, Tecnología e Innovación de Acceso Abierto, sobre la base de lo establecido en la Ley N° 30035, sus normas reglamentarias, modificatorias, sustitutorias y conexas, y de acuerdo con las políticas de acceso abierto que la Universidad aplique en relación con sus Repositorios Institucionales. Autorizo expresamente toda consulta y uso de los Contenidos, por parte de cualquier persona, por el tiempo de duración de los derechos patrimoniales de autor y derechos conexos, a título gratuito y a nivel mundial.

En consecuencia, la Universidad tendrá la posibilidad de divulgar y difundir los Contenidos, de manera total o parcial, sin limitación alguna y sin derecho a pago de contraprestación, remuneración ni regalía alguna a favor mío; en los medios, canales y plataformas que la Universidad y/o el Estado de la República del Perú determinen, a nivel mundial, sin restricción geográfica alguna y de manera indefinida, pudiendo crear y/o extraer los metadatos sobre los Contenidos, e incluir los Contenidos en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.

Autorizo que los Contenidos sean puestos a disposición del público a través de la siguiente licencia:

Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Para ver una copia de esta licencia, visita: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

En señal de conformidad, suscribo el presente documento.

Puno 20 de Octubre del 2022



FIRMA (obligatoria)



Huella