

*Artículo de Revisión:***ESTADO NUTRICIONAL MATERNO Y SU INCIDENCIA SOBRE LAS
PÉRDIDAS EMBRIONARIAS Y FETALES EN LOS OVINOS****M.M. Bruno-Galarraga¹, M. Cueto¹; L. De la Sota²; I. Lacau³; A. Gibbons¹**¹ INTA Bariloche, Modesta Victoria 4450, 8400 Bariloche, Río Negro, Argentina.² Facultad de Veterinaria. UNLP. Buenos Aires. Argentina.³ Laboratorio de Regulación Hipofisiaria. IBYME. Buenos Aires. Argentina.E-mail (M. Bruno): brunogalarraga.m@inta.gob.ar**RESUMEN****ABSTRACT**

Entre los factores que inciden directamente sobre los resultados reproductivos en los ovinos, se destacan las pérdidas reproductivas antes del nacimiento. Las pérdidas prenatales se diferencian en mortalidad embrionaria y fetal, definiéndose la primera como la muerte y reabsorción total del embrión entre la concepción y el final del período embrionario de diferenciación. Las pérdidas fetales se manifiestan con posterioridad a la implantación y se caracterizan por la expulsión o momificación del feto. Las pérdidas embrionarias son de mayor magnitud (15-30%) que las muertes durante la etapa fetal (5-7%) y en general se presentan debido a problemas en la señalización hormonal entre el embrión y la madre, lo que conduce a un desarrollo embrionario asincrónico, con retraso en el crecimiento y mortandad del embrión. Si bien las pérdidas prenatales pueden ser de baja incidencia en cada etapa, si consideramos su valor acumulativo, pueden resultar considerables. El estado nutricional es uno de los factores más importantes que afecta la función reproductiva en la oveja, ya que sus efectos pueden ser ejercidos en todos los niveles del proceso reproductivo. Tanto la subnutrición como la sobrealimentación provocan alteraciones en el medio materno que impiden un adecuado desarrollo del embrión, afectando su viabilidad. A continuación se presenta una breve reseña sobre las bases fisiológicas que relacionan el estado nutricional con el sistema reproductivo y su efecto sobre las pérdidas reproductivas de la preñez.

Palabras claves: *estado nutricional, mortalidad embrionaria y fetal, ovinos*

There are several factors that directly influence reproductive performance in sheep, among them prenatal losses are of critical importance. Prenatal losses differentiate in embryonic and fetal mortality, embryo mortality being defined as the loss and total embryo reabsorption between conception and the end of the embryonic period of differentiation. Fetal loss manifest after implantation and is characterized by the premature expulsion or momification of the fetus. Embryonic losses are larger in magnitude (15-30%) than deaths during fetal stage (5-7%) and usually occur due to problems in the hormonal signaling between the embryo and the mother, leading to an asynchronous embryonic development, growth retardation and death of the embryo. Prenatal losses can be of low impact in each stage, but when considering their cumulative value, they may result of substantial importance. Nutritional status is one of the most important factors affecting reproductive function in sheep, as their effects can be exerted at all levels of the reproductive process. Both under nutrition and overnutrition cause changes in the maternal environment that prevent proper embryo development, thus affecting its viability. A brief overview of the physiological basis that relates the nutritional status to the reproductive system -and its effect on reproductive losses- is presented.

Keywords: *nutritional status, embryonic and fetal mortality, sheep*

INTRODUCCIÓN

Los sistemas de producción ganadera ovina en Sudamérica se desarrollan principalmente en condiciones de pastoreo extensivo sobre pastizales naturales. La eficiencia reproductiva es uno de los factores más relevantes que determina el resultado económico de estos sistemas ya que presentan bajos valores de cría. Por lo tanto, es necesario evaluar y cuantificar los principales factores que afectan las pérdidas reproductivas, para generar alternativas tecnológicas que permitan expresar el potencial reproductivo para cada raza ovina en su sistema de producción. Dentro de las pérdidas gestacionales, las pérdidas embrionarias son las que alcanzan mayor magnitud. A su vez, éstas pueden ser clasificadas como basales y son aquéllas independientes de los efectos ambientales y ligadas con anomalías genéticas, o deficiencias innatas del sistema materno para mantener la preñez. Las causas inducidas son aquéllas afectadas por los factores ambientales, entre los que se considera primordialmente al factor nutricional. La subnutrición como la sobrealimentación pueden provocar alteraciones en el medio materno que impiden un adecuado desarrollo del embrión, afectando su viabilidad. Los diferentes ambientes, edades, razas, composición de las dietas, duración de los tratamientos nutricionales y el momento de su implementación en relación al ciclo sexual, se presentan como variables que deben ser analizadas en su efecto sobre la eficiencia reproductiva de las majadas. Para obtener mayores tasas reproductivas con el objetivo de aumentar la cantidad de crías al destete, es indispensable lograr un buen manejo del pastizal o forraje disponible, lo que podría alcanzarse a través de un manejo diferencial de la alimentación en los períodos relevantes como la época del servicio y durante el desarrollo de la preñez, evitando períodos de subnutrición que perjudiquen el rendimiento reproductivo de los rebaños.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL DESARROLLO EMBRIONARIO OVINO

La gestación en la oveja tiene una duración promedio de 148 días (Hafez, 1996) y puede ser dividida en dos grandes etapas de desarrollo, la embrionaria (fecundación hasta los 35 días) y la fetal (día 36 hasta el parto) (Fernández, 1993). Al igual que en otros mamíferos, los eventos biológicos que transcurren durante los primeros días siguientes a la ovulación, son determinantes para la supervivencia del embrión (Watson *et al.*, 1999). Una vez producida la fecundación, tendrá lugar un mecanismo de señalización entre el embrión, el endometrio y el ovario, a fin de evitar la regresión del cuerpo lúteo (CL), asegurando de esta manera la producción y secreción de progesterona, la que favorece el desarrollo temprano del embrión, su implantación, la placentación y un correcto desarrollo feto-placentario hasta el término de la gestación (Graham y Clarke, 1997). Sin embargo, es posible que se presenten disfunciones del CL que han sido las más discutidas como posible causa de pérdidas embrionarias. Se pueden encontrar dos tipos de alteraciones en la función lútea: la primera consiste en un acortamiento de la vida media del CL, y en la segunda se presenta una producción subnormal de progesterona. En ambos casos, la disfunción del CL limita la posibilidad de utilizar ese ciclo con fines reproductivos (Hernandez *et al.*, 1998).

El normal desarrollo de los embriones previo a la implantación puede ser dividido en dos fases, temprana y tardía, correspondiendo al tiempo en que están alojados en oviducto

y útero, respectivamente (Leese, 1995). Una vez que el ovocito es fecundado en el oviducto, comienzan las primeras divisiones celulares y el embrión se ubica en el cuerno uterino alrededor del día 4 post-celo, en el estadio de mórula. Hacia el día 6 se forma el blastocito joven, las células se compactan y por entrada del líquido extracelular, se forma una cavidad rodeada por células trofoblásticas constituyendo el estadio de blastocisto. Posteriormente, se expande y eclosiona entre los días 8 y 9. Hacia el día 11 va adoptando una forma tubular y luego se elonga, convirtiéndose en un embrión filamentososo entre los días 12 y 16. La elongación del blastocisto marca el comienzo de la implantación, aunque la adhesión firme al endometrio no ocurre hasta el día 16 (Wintenberger-Torres y Flechon, 1974). La importancia de esta etapa en la supervivencia embrionaria se pone de manifiesto en la alta incidencia de mortalidad embrionaria que ocurre en este momento de la gestación (Goff, 2002). En la especie ovina, se considera que hasta un 40% de las ovulaciones no se corresponden con embriones viables en el día 12 de gestación (Ashworth, 1995).

Durante la última década, se han acumulado numerosas evidencias sobre la participación en esta etapa de una serie de hormonas y factores de crecimiento que determinan la viabilidad futura del embrión, y que serán brevemente mencionadas a continuación. El reconocimiento materno de la gestación es el proceso por el cual el embrión señala su presencia al sistema materno e incide en el mantenimiento del CL durante el período gestacional (Short, 1969). En la década del 60, Moor *et al.* (1969) establecieron que el momento crítico para mantener la vida del CL en la oveja se presentaba entre los días 12 y 13 de gestación y que existía alguna sustancia que el embrión secretaba para evitar la luteólisis. Más tarde, Godkin *et al.* (1982) purificaron la proteína responsable de bloquear el mecanismo luteolítico, la proteína trofoblástica ovina (oTP). Posteriormente fue denominada interferón tau (INF τ), por ser reconocida como el interferón trofoblástico (Roberts *et al.*, 1992). El INF τ es sintetizado por el trofoectodermo entre los días 10 y 21 de gestación (Spencer *et al.*, 1998), presentando máximas concentraciones al día 14 (Spencer *et al.*, 2004). La secreción de INF τ ovino aumenta rápidamente según el conceptus va cambiando morfológicamente de su forma esférica (312 ng) a tubular (1.380 ng), y luego a filamentososa (4.455 ng) en los días 12 a 13. El INF τ actúa a través del receptor de interferón α (INFAR) en forma parácrina sobre los epitelios luminal y glandular endometriales para evitar la transcripción del gen del receptor de oxitocina (OTR), inhibiendo la síntesis del receptor de estrógenos (ER α), suprimiendo de esta manera el desarrollo del mecanismo luteolítico en el endometrio (Bathgate *et al.*, 1998). El tamaño embrionario es importante para evitar la luteólisis, ya que los embriones alterados en su desarrollo no producirán suficiente INF τ . Algunos autores han observado que el efecto subnutricional provoca un retraso en el desarrollo embrionario al día 8 de gestación (Abecia *et al.*, 1997) y una menor producción de INF τ al día 15 (Abecia *et al.*, 1999), afectándose la supervivencia embrionaria.

LA MORTALIDAD EMBRIONARIA Y FETAL EN EL OVINO

Las pérdidas de la gestación se pueden diferenciar en mortalidad embrionaria y fetal. La primera se define como la pérdida del embrión entre la concepción y el fin del período embrionario de diferenciación (día 35 de gestación). En este



período se puede producir la reabsorción total del embrión sin observación de ningún síntoma, salvo una extensión anormal del intervalo entre celos. Contrariamente, las pérdidas fetales o abortos, se manifiestan por la momificación o expulsión prematura del feto no viable (Fernández, 1993).

La mortalidad embrionaria es una de las mayores causas de las fallas reproductivas en todos los animales domésticos (Diskin y Morris, 2008; Walsh *et al.*, 2011). Se ha observado que entre un 25 y un 55% de todos los embriones mamíferos se pierden durante la etapa embrionaria (Niswender y Nett, 1994). El mantenimiento de la preñez requiere de una serie de interacciones adecuadas entre el sistema materno de gestación y el desarrollo de los embriones. Tanto el endometrio como el embrión sintetizan y secretan a la interfase embrio-maternal una miríada de factores de crecimiento, proteínas, citoquinas, hormonas y otras sustancias que actúan entre ambas partes (Martal *et al.*, 1997). En el ovino, la mayor mortalidad embrionaria ocurriría alrededor del momento de implantación uterina (día 9 al 15 de gestación) (Hafez, 1996). En el ganado bovino, Walsh *et al.* (2011) consideran dividir la mortalidad embrionaria en tres períodos; si esto se extrapola al ganado ovino podríamos sugerir que se presentaría una mortalidad embrionaria muy temprana entre los días 1 y 7 (hasta la formación del blastocisto); una mortalidad embrionaria temprana desde el día 7 al 16 (período de implantación) y una mortalidad embrionaria tardía entre los días 16 al 35 (finales del período embrionario). Las causas que determinan las pérdidas embrionarias y fetales son múltiples y actúan en general en forma interrelacionada. Los estudios muestran que las pérdidas embrionarias en el ganado ovino son de mayor magnitud (15-30%), siendo las muertes durante la etapa fetal generalmente inferiores (5-7%) (Wilkins y Croker, 1990). La información generada en la Argentina es muy escasa, no disponiéndose de referencias en cuanto a la magnitud de sus efectos, ni a su interacción con la nutrición. A través del análisis de datos de experiencias realizadas en la raza Merino, por el Grupo de Reproducción y Nutrición del INTA Bariloche, ha podido determinarse una pérdida fetal de entre 10 al 15% entre el diagnóstico de preñez al día 35 y los nacimientos registrados mediante un control de la parición (Villar *et al.*, datos no publicados). En la actualidad estamos realizando una serie de investigaciones a fin de poder evaluar la incidencia del estado nutricional en las fallas de fecundación y/o las pérdidas embrionarias de las majadas, es decir, en las etapas previas al diagnóstico de gestación ecográfico.

EFEECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL SOBRE LA EFICIENCIA REPRODUCTIVA

Valoración del estado corporal y metabolismo energético

La relación existente entre el estado nutricional y su efecto sobre la función reproductiva en los rumiantes ha demostrado ser muy compleja, siendo objeto de numerosos estudios (Martin *et al.*, 2004; Abecia *et al.*, 2006; Scaramuzzi *et al.*, 2006). Aunque uno de los aspectos más estudiados de esa relación ha sido el efecto de la sobrealimentación o suplementación (flushing) como herramienta para incrementar la tasa de ovulación (Rhind, 1992; Banchemo y Quintans, 2004), también existen algunos estudios que avalan el efecto de la subnutrición sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en los rumiantes (Boland *et al.*, 2001; Forcada y Abecia, 2006). Al respecto, se ha observado que ovejas subnutridas, a largo y a corto plazo, presentaron una disminución de las concentraciones de FSH y LH, así como también una disminución en la frecuencia de

pulsos de LH (O'Callaghan *et al.*, 2000). Algunos trabajos han observado una menor tasa de ovulación en ovejas subnutridas (Rhind *et al.*, 1989a) mientras que otros autores no evidenciaron estas diferencias (Kakar *et al.*, 2005). Se ha descrito que la calidad ovocitaria (en cuanto a morfología) en las ovejas subnutridas es inferior a la de las ovejas control (Lozano *et al.*, 2003). Esta menor "calidad" de los ovocitos recolectados también ha sido hallada en ovejas con sobrealimentación (McEvoy *et al.*, 1998). Actualmente, se dispone de mayor información de los efectos del estado nutricional sobre el eje hipotálamo hipófisis ovario, en comparación a los escasos trabajos que evalúan su efecto en el desarrollo embrionario, el medio uterino y la sobrevivencia embrionaria. El estado nutricional de las ovejas puede ser determinado mediante una técnica manual, sencilla y práctica que valora las reservas grasas corporales, denominada condición corporal (CC) (Bocquier *et al.*, 1988). Los efectos de la nutrición sobre las variables reproductivas pueden no estar reflejados por cambios en el peso vivo (PV), o bien ser "estáticos" cuando reflejan diferencias en el PV o la CC debido a la historia nutricional o fisiológica de las semanas/meses previos, o "dinámicos" cuando obedecen a cambios de PV o CC en períodos más cortos (días/semanas) (Scaramuzzi *et al.*, 2006).

La CC es independiente de las variaciones de tamaño y peso del animal, el cual se incrementa según avanza la gestación debido al aumento del tamaño del feto (Russel, 1985). Uno de los usos principales de la CC para el manejo de majadas es su evaluación en los momentos clave del ciclo reproductivo, tales como el servicio y el último tercio de gestación. Cabe consignar que el esquema nutricional al que están sometidos los animales en los sistemas extensivos de cría ovina presenta, por lo general, grandes fluctuaciones a lo largo del año (Lindsay *et al.*, 1993). Así la mortalidad embrionaria temprana es una causa importante del fracaso reproductivo y podría estar relacionada con las influencias nutricionales durante la época del apareamiento (Dunne *et al.*, 1999). Se ha determinado que en la estación reproductiva un descenso de la CC de 2.0 a 1.5 implica una reducción en la tasa de preñez del orden del 5% con un servicio extendido de 45 días o más (Gibbons, 1993). Fernández Abella y Formoso (2007) observaron un alto porcentaje de pérdidas embrionarias (22.7%) en ovejas con una CC menor a 2.25, siendo la subnutrición un problema en los rebaños comerciales donde la alimentación está basada en el pastoreo. En ovinos, algunos autores han reportado un incremento de la mortalidad embrionaria en diferentes días de gestación (11, 15, 21) en ovejas subnutridas y sometidas a dietas restringidas o con un consumo disminuido (Rhind *et al.*, 1989b; Abecia *et al.*, 1999). Sin embargo, en trabajos con distintos tratamientos nutricionales, se ha recuperado un porcentaje similar de embriones en ovejas subnutridas y controles en los días 4, 8 y 9 de gestación, aunque los embriones de las hembras subnutridas presentaban retraso en su desarrollo (Lozano *et al.*, 2003; Abecia *et al.*, 1997; Abecia *et al.*, 1999). Asimismo, Abecia *et al.* (1995; 1997; 1999) no encontraron diferencias en las tasas de gestación en los días 8 y 9 debidas a la subnutrición, pero sí en los días 14 y 15 de gestación. Por consiguiente, será necesario realizar mayores estudios que permitan evaluar la menor tasa de gestación en ovejas subnutridas y las posibles alteraciones en las señales bioquímicas que se establecen entre el embrión y el ambiente uterino (Lozano *et al.*, 1998a), considerando que a edad muy temprana se establece un "diálogo bioquímico" sincronizado entre el embrión y su madre, que determinará el éxito o el fracaso de la gestación

(Abecia *et al.*, 2010). Una completa valoración objetiva del estado nutricional de los animales se basa en la medida del PV y la CC, conjuntamente con valoración del metabolismo energético y la determinación de los perfiles metabólicos. Se considera que el rango de movilización de las reservas grasas depende de la cantidad de tejido adiposo que disponga la oveja y la diferencia entre el consumo y la demanda de nutrientes (particularmente de energía). Un bajo suministro de glucosa por subnutrición llevará a la movilización de ácidos grasos libres, que reducen el apetito y favorecen la formación de cuerpos cetónicos (Faulkner, 1983).

Son numerosos los autores que han utilizado los ácidos grasos no esterificados (AGNE) y los cuerpos cetónicos, especialmente el beta hidroxibutirato (β -OHB), como indicadores del metabolismo energético en los animales. El β -OHB ha demostrado ser un buen indicador de la subnutrición en ovinos en condiciones extensivas (Russel *et al.*, 1967), pudiendo utilizarse como un estimador, para establecer si las ovejas cubren sus requerimientos con el consumo de nutrientes. La concentración de los AGNE puede ser utilizada como indicador de los grados moderados de subnutrición (principio y mitad de gestación), ya que expresan el equilibrio entre lipólisis y lipogénesis, pero su determinación es de menor utilidad en situaciones de prolongada y severa subnutrición (Russel *et al.*, 1967).

Hormonas metabólicas y su influencia en el desarrollo embrionario temprano

Inicialmente, los estudios del impacto de la nutrición en el crecimiento del feto se concentraron en el tercio final de la gestación, prestando poca atención a los niveles metabólicos nutricionales en el período pre-servicio y durante los estadios iniciales de la preñez. Sin embargo, actualmente se ha evidenciado que los efectos de la nutrición se ejercen muy temprano en el desarrollo embrionario. El estado nutricional se interrelaciona con el sistema reproductivo por vía de un complejo sistema de señales bioquímicas, que involucran tanto a nutrientes como a hormonas. Al inicio de la gestación, el desarrollo embrionario y el crecimiento del feto son muy lentos y sus necesidades nutritivas son extremadamente bajas. Pese a esto, se ha visto que los niveles de alimentación extremos, tanto de subnutrición como sobrealimentación, pueden reducir la supervivencia embrionaria o retrasar el crecimiento del feto, debido entre otros a una alteración del equilibrio hormonal progesterona/estrógenos que modifica la composición del fluido uterino (Jimeno *et al.*, 2002). En ovejas subnutridas, el aumento de la concentración de progesterona plasmática ha sido asociado con mayores porcentajes de pérdidas embrionarias (Brien *et al.*, 1981). Rhind *et al.* (1989c) sugirieron que quizá la medición de P4 circulante no fuera suficiente reflejo de la situación en el tracto reproductivo, debiendo medirse las concentraciones a nivel local. En este sentido, no se han observado diferencias en los concentraciones de P4 en la vena ovárica ni en la arteria uterina entre ovejas subnutridas y controles (Abecia *et al.*, 1997; Lozano *et al.*, 1998b), pero este último estudio sí demostró una menor concentración de P4 en el tejido endometrial de ovejas subnutridas en el día 5 del ciclo estral respecto a las controles, lo que podría explicar un desarrollo embrionario inadecuado.

Ampliando estos conceptos, algunos estudios han reflejado que los estados nutricionales deficientes al inicio de la gestación provocan lesiones y enfermedades que se expresarán más tarde en la vida postnatal (Kiani *et al.*, 2011). Se ha

observado que si la hembra recibe una alimentación restringida durante el momento de la formación de la placenta se generará un menor número de cotiledones, de menor tamaño y que esta condición se traducirá en un bajo desarrollo fetal, influyendo negativamente en el peso al nacimiento y en la sobrevivencia del cordero (Dingwall *et al.*, 1987). Por consiguiente, sería muy probable que los efectos de los cambios en el estado metabólico sobre la gestación temprana, se ejerzan por medio de una señalización diferencial de las hormonas metabólicas, más que por una insuficiencia de nutrientes "per se". Varias de las hormonas metabólicas que ayudan a mantener la homeostasis del organismo, y cuyas concentraciones plasmáticas varían con los cambios en el estado metabólico, han sido postuladas como posibles mediadores entre éste y el sistema reproductivo del animal.

Entre los factores más probables que podrían mediar entre los cambios nutricionales y el ambiente uterino se describen principalmente la insulina, el IGF-1, IGF-2 y la leptina (Blache *et al.*, 2006). La insulina es la principal hormona responsable de controlar el almacenamiento y la utilización de los nutrientes celulares. Estudios recientes demostraron que la insulina fue uno de los indicadores metabólicos más eficientes en reflejar el estado nutricional de las ovejas, obteniendo concentraciones significativamente inferiores en ovejas con 1.25 y 2.0 de CC con respecto a animales con 3.0 y 4.0 de CC (Caldeira *et al.*, 2007a; 2007b). Aunque en nuestro conocimiento no hay información disponible acerca de los posibles efectos directos de la insulina en la fisiología uterina, los IGFs, péptidos relacionados con la insulina, sí han sido implicados en el estado del medio uterino. Los factores de crecimiento insulínicos (IGF-1 e IGF-2) son polipéptidos sintetizados en órganos de importancia reproductiva como el hipotálamo, ovario, oviducto, útero y la placenta. Pueden actuar en forma endocrina, parácrina y autocrina (Thissen *et al.*, 1994). El IGF-1 cumple un papel importante en la reproducción de los rumiantes, tanto directamente cumpliendo funciones sobre el sistema reproductivo como indirectamente siendo indicador de una aceptable condición corporal y aptitud reproductiva (Velázquez *et al.*, 2008). El IGF-1 se origina en las células de la teca del ovario, además, participa en el crecimiento, desarrollo y maduración folicular, juega un papel importante en la foliculogénesis inducida por las gonadotrofinas, en la esteroidogénesis ovárica y en la función del CL así como en la actividad de la pituitaria y del hipotálamo (Lenz Souza *et al.*, 2007). El IGF-1 podría influenciar en forma directa la supervivencia de embriones después de su traslado al lumen del tracto reproductivo, o indirectamente a través de acciones en el ovario, oviducto o útero (Velázquez *et al.*, 2008). En bovinos, se ha demostrado que el IGF-1 puede ejercer un efecto positivo en la preimplantación y el desarrollo del embrión (Stefanello *et al.*, 2006). La alta expresión de receptores IGF tanto en el oviducto como en las glándulas endometriales del útero, sugiere que el IGF-1 endocrino podría tener un importante efecto indirecto a través de alteraciones de las secreciones del tracto reproductivo, de lo cual depende la supervivencia del embrión (Fenwick *et al.*, 2008). Se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de IGF-1 disminuyen en ovejas sometidas a un estado de restricción nutricional (Hua *et al.*, 1995). Si bien, la relevancia fisiológica de la acción de la somatotropina sobre la esteroidogénesis folicular no se conoce con claridad; sí está claro que dicha hormona influye tanto en la esteroidogénesis folicular como en la foliculogénesis, a través de su estímulo sobre la producción de



insulina y del IGF-1 (Gong *et al.*, 1993). A su vez, la hormona de crecimiento (GH) estimula la producción de IGFs, mejorando el desarrollo del conceptus y la transformación de células luteales chicas en grandes, lo que influencia la producción de progesterona. La asociación entre el IGF-1 y la GH se ve afectada en ovejas subnutridas, resultando en una disminución de las concentraciones circulantes de IGF-1, a pesar de las altas concentraciones de GH (Sosa *et al.*, 2009). Asimismo, ovejas en un CC inferior a 2.0 presentaron menores concentraciones séricas de IGF-1 que aquellas con una CC de 3.0 puntos (Caldeira *et al.*, 2007a). Elevadas concentraciones de IGF-1 están asociadas con un incremento en las concentraciones de estradiol y son importantes no solamente para el desarrollo folicular, sino también para promover de forma directa la supervivencia de los espermatozoides en el tracto femenino y del embrión precoz; en forma indirecta debido a que aumentan las secreciones del oviducto y del útero (Lenz Souza *et al.*, 2007). En referencia a la IGF-2, su producción local parece ser el principal regulador del crecimiento a nivel placentario (Forbes y Westwood, 2008), pudiendo su concentración estar modificada por deficiencias nutricionales (Thissen *et al.*, 1994). En el útero, ambas IGFs estimulan el desarrollo de los embriones pre-implantación, actúan en el desarrollo fetal y controlan el desarrollo placentario (Wathes *et al.*, 1998).

Otra hormona asociada al estado nutricional es la leptina, que se produce principalmente en los adipocitos, aunque también se expresa en el hipotálamo, el ovario y la placenta (Chemineau *et al.*, 1999); los adipocitos reflejan la cantidad de tejido adiposo en el cuerpo y tienden a aumentar y disminuir con la ganancia y pérdida de peso, respectivamente. La leptina actúa sobre un número de neuropéptidos y receptores en el hipotálamo para regular el apetito (Barb y Kraeling, 2004). Además ejerce un rol importante en el nivel de otros ejes neuroendocrinos y en especial, el gonadal (Chehab *et al.*, 1997). En los ovinos, la leptina interviene significativamente en la regulación del eje reproductivo y en la disponibilidad y metabolismo de energía. La síntesis de leptina es muy sensible a cambios en el estado metabólico, aumentando frente a la sobrealimentación o suplementación y disminuyendo frente a la subnutrición o ayuno (Chilliard *et al.*, 2005). En ovejas cíclicas alimentadas al 50% de sus requerimientos de mantenimiento la concentración plasmática de leptina fue significativamente menor que en las ovejas controles (Sosa *et al.*, 2009). Los receptores de leptina han sido localizados en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario y en el tracto reproductivo, vinculando así, a la leptina con la reproducción (Moschos *et al.*, 2002). En ovejas, la expresión de leptina ha sido descrita en el ovario (Muñoz-Gutiérrez *et al.*, 2005) y en la placenta (Buchbinder *et al.*, 2001), aunque todavía no ha sido demostrada su presencia o la de sus receptores en el útero. En ratas se demostró que la leptina añadida al medio de cultivo promueve el crecimiento del embrión en la etapa de pre-implantación (Kawamura *et al.*, 2002).

CONCLUSIONES

La información presentada evidencia la gran importancia que tiene la nutrición sobre la eficiencia reproductiva, y en particular el efecto de la subalimentación, tanto en el período previo y durante el servicio como en el inicio de la gestación. Un incremento en el estado nutricional podría favorecer las condiciones fisiológicas reproductivas, a partir de mejorar la calidad y la competencia ovocitaria, el proceso de fertilización,

el desarrollo embrionario y fetal, la sobrevivencia de las crías y consecuentemente aumentar las tasas reproductivas de las majadas. La difícil interpretación y extrapolación de los resultados obtenidos por los diversos autores con distintas razas y tipos de explotación, hace necesario efectuar la caracterización de las pérdidas reproductivas a nivel regional, analizándolas en relación a los perfiles hormonales y metabólicos. A su vez, la implementación de la suplementación nutricional estratégica durante el preservicio puede mejorar los índices reproductivos en las majadas ovinas, no existiendo datos en cuanto a qué proporción de pérdidas embrionarias y fetales podrían evitarse cuando se utiliza esta herramienta. Generar esta información permitirá realizar un uso racional y justificado de la suplementación nutricional estratégica, con el objetivo de alcanzar el máximo potencial reproductivo de las hembras ovinas, mediante la obtención de una alta tasa de preñez y una reducción de las pérdidas prenatales, para contribuir al logro de un sistema productivo rentable y sustentable.

REFERENCIAS

- Abecia J.A., Rhind S.M., Bramley T.A., McMillen S.R. Steroid production and LH receptor concentrations of ovarian follicles and corpora lutea and associated rates of ova wastage in ewes given high and low levels of food intake before and after mating. *Anim. Sci.* 1995, 61, 57-62.
- Abecia J.A., Lozano J.M., Forcada F., Zarazaga L. Effect of level of dietary energy and protein on embryo survival and progesterone production on day eight of pregnancy in Rasa Aragonesa ewes. *Anim. Reprod. Sci.* 1997, 48, 209-218.
- Abecia J.A., Forcada F., Lozano J.M. A preliminary report on the effect of dietary energy on prostaglandin F2 α production in vitro, interferon-tau synthesis by the conceptus, endometrial progesterone concentration on days 9 and 15 of pregnancy and associated rates of embryo wastage in ewe. *Theriogenology*, 1999. 52 (7):1203-1213.
- Abecia J.A., Sosa C., Forcada F., Meikle A. The effect of undernutrition on the establishment of pregnancy in the ewe. *Reprod. Nutr. Dev.* 2006, 46, 367-378.
- Abecia J.A., Forcada F., Vázquez I., Sosa C., Palacín I., Meikle, A. Impacto de la subnutrición sobre el establecimiento de la gestación en la oveja. *Este artículo es un resumen de una presentación oral del seminario internacional titulado "Challenging strategies to promote sheep and goat sector in the current global context"*. 2010.
- Ashworth C.J. Maternal and conceptus factors affecting histotrophic nutrition and survival of embryos. *Livest. Prod. Sci.* 1995, 44, 99-105.
- Banchero G., Quintans, G. Manejo antes de la encarnerada para aumentar el porcentaje de mellizos en ovejas Corriedale. In: *Jornada Anual de Producción Animal. Resultados Experimentales. Unidad Experimental Palo a Pique. INLA Treinta y Tres. Uruguay, Octubre 2004.* pp. 6-8.
- Barb C.R., Kraeling R.R. Role of leptin in the regulation of gonadotropin secretion in farm animals. *Anim. Rep. Sci.*, 2004, 82-83:155-167.
- Bathgate R.A., Tillmann G., Ivell R. Molecular mechanisms of bovine oxytocin receptor gene regulation. *Biol. Reprod.* 1998, 58, 160.
- Blache D., Zhang S., Martin G.B. Dynamic and integrative aspects of the regulation of reproduction by metabolic status in male sheep. *Reprod. Nutr. Dev.* 2006, 46, 379-390.

- Bocquier F, Theriez M., Prachie S., Brelurut, A., Alimentacion des ovins. In: INRA (Ed.), *Alimentation des bovins, ovins et caprins*. Paris, 1988. pp. 249-281.
- Boland M.P., Lonergan P., O'Callaghan D. Effect of nutrition on endocrine parameters, ovarian physiology, and oocyte and embryo development. *Theriogenology*, 2001, 55,1323-1340.
- Brien F.D., Cumming I.A., Clarke I.J., Cocks C.S. 1981. Role of plasma progesterone concentration in early-pregnancy of the ewe. *Aust. J. Exp. Agr.* 21, 562-565.
- Buchbinder A., Lang U., Baker R.S., Khoury J.C., Mershon J., Clark K.E. Leptin in the ovine fetus correlates with fetal and placental size. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001, 185, 786-791.
- Caldeira R.M., Belo A.T., Santos C.C., Vazques M.I., Portugal A.V. The effect of body condition score on blood metabolites and hormonal profiles in ewes. *Small Rum. Res.* 2007a, 68, 233-241.
- Caldeira R.M., Belo A.T., Santos C.C., Vazques M.I., Portugal A.V. The effect of long-term feed restriction and over-nutrition on body condition score, blood metabolites and hormonal profiles in ewes. *Small Rum. Res.* 2007b, 68, 242-255.
- Chehab F.F, Mounzih K., Lu R., Lim M.E. Early onset of reproductive function in female mice treated with leptin. *Science*, 1997, 275, 88-90.
- Chemineau P, Blanc M., Caraty A., Bruneau G., Monget P. Sous-nutrition, reproduction et système nerveux central chez les mammifères: rôle de la leptine. *INRA Prod. Anim.* 1999, 12 (3), 217-223.
- Chilliard Y., Delavaud C., Bonnet M. Leptin expression in ruminants: Nutritional and physiological regulations in relation with energy metabolism. *Dom Anim Endocrinol* ,2005, 29: 3-22.
- Dingwall W., Robinson J.J., Aitken R., Fraser C. Studies on reproduction in prolific ewes. 9. Embryo survival, early fetal growth and within-litter variation in foetal size. *J. Agric. Sci. (Camb)* 1987, 108, 311-319.
- Diskin M.G., Morris D.G., Embryonic and early foetal losses in cattle and other ruminants. *Reprod. Domest. Anim.* 2008, 43, 260-267.
- Dunne L.D, Diskin M.G, Boland M.P, O'Farrell K.J, Sreenan J.M. The effect of pre- and post-insemination plane of nutrition on embryo survival in beef heifers. *Anim Sci.* 1999, 69:411-417.
- Faulkner A. In Rook J. A. F., Thomas P. C. eds. Nutritional physiology of farm animals. *London*, 1983, 203-242.
- Fenwick M.A., Llewellyn S., Fitzpatrick R. Negative energy balance in dairy cows is associated with specific changes in IGF binding protein expression in the oviduct. *Reproduction*, 2008, 135:63-75.
- Fernández Abella D. Principios de fisiología reproductiva ovina. Universidad de la República. *Editorial bemisferio sur*. 1993. Cap. 8-9.
- Fernández Abella D., Formoso D. Estudio de la mortalidad embrionaria y fetal en ovinos II: Efecto de la condición corporal y de la dotación sobre las pérdidas embrionarias y fetales. *Producción Ovina*, 2007, 19, 5-13.
- Forbes K., Westwood M. The IGF axis and placental function. *Hormone Research*, 2008.69:129-137.
- Forcada F., Abecia J.A. The effect of nutrition on the seasonality of reproduction in ewes. *Reprod. Nutr. Dev.* 2006. 46 (4), 355-365.
- Gibbons A. Determinación de los factores que afectan la eficiencia reproductiva de las majadas. *Presencia*, 1993, 28, 38-40.
- Godkin J.D., Bazer F.W., Moffatt J., Sessions F., Roberts R.M. Purification and properties of a major, low molecular weight protein released by the trophoblast of sheep blastocysts at day 13-21. *J. Reprod. Fertil.* 1982, 65, 141-150.
- Goff A.K. Embryonic signals and survival. *Reprod. Domest. Anim.* 2002.37, 133-139.
- Gong J.G, TA Bramley, R Webb. The effect of recombinant bovine somatotropin on ovarian function in heifers: follicular populations and peripheral hormones. *Biol Reprod*, 1993, 45:941-949.
- Graham J.D., Clarke C.L. Physiological Action of Progesterone in Target Tissues. *Endocr. Rev.* 1997, 18, 502-519.
- Hafez E. Reproducción e Inseminación Artificial en Animales. *Interamericana McGraw-Hill*. 1996, México.
- Hernandez J., Cerón L., Quitero A. Z. Función de cuerpo lúteo y mortandad embrionaria en rumiantes. *Ciencias veterinarias* 1998. 8: 1-27.
- Hua K.M., Hodgkinson S.C.S., Bass J.J. Differential regulation of plasma levels of insulin-like growth factors-I and II by nutrition, age and growth hormone treatment in sheep. *J. Endocrin.* 1995, 147: 507-516.
- Jimeno V., Castro T., Rebollar P. G. Interacción nutrición-reproducción en ovino de leche. *XVII Curso de Especialización FEDNA*. 2002.
- Kakar M.A., Maddocks S., Lorimer M.F., Kleemann D.O., Rudiger S.R., Hartwich K.M., Walker S.K. The effect of peri-conception nutrition on embryo quality in the superovulated ewe. *Theriogenology*, 2005. 64:1090-1103.
- Kawamura K., Sato N., Fukuda J., Kodama H., Kumagai J., Tanikawa H., Nakamura A., Tanaka T. Leptin promoters the development of mouse preimplantation embryos in vitro. *Endocrinol.* 2002, 143, 1922-1931.
- Kiani A., Nielsen M.O., Tauson A.H., Tygesen M.P., Husted S.M., Chwalibog A. Long-term effects of foetal undernutrition on intermediary metabolism in growing lambs, *Arch. of Anim. Nut.* 2011, 65:1, 46-54.
- Leese H.J. 1995. Metabolic control during preimplantation mammalian development. *Hum. Reprod. Update*, 1995, 1, 63-72.
- Lenz Souza M. I., Ramírez Benavides G. F., Uribe Velásquez L. F. Papel del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1) en la regulación de la función ovárica. *Biosalud*, 2007. 6, 149-159.
- Lindsay D., Martin G., Williams I. Nutrition and reproduction. In "Reproduction in Domesticated Animals", 1993. 459-491.
- Lozano J.M., Abecia A., Forcada F. Efecto de la subnutrición sobre la mortalidad embrionaria, la producción in vitro de PGF2 alfa y la síntesis de interferon-tau por el embrión los días 9 y 15 de gestación en ganado ovino. *Producción Ovina y Caprina XXIII*: 1998a, 559-561.
- Lozano J.M., Abecia J.A., Forcada F., Zarazaga L., Alfaro B. Effect of undernutrition on the distribution of progesterone in the uterus of ewes during the luteal phase of the estrous cycle. *Theriogenology*, 1986b, 49:539-546.
- Lozano J.M., Lonergan P., Boland M.P., O'Callaghan D. Influence of nutrition on the effectiveness of superovulation programmes in ewes: effect on oocyte quality and post-fertilization development. *Reproduction* 2003, 125, 543-553.



- Lozano J.M., Lonergan P., Boland M.P., O'Callaghan D. Influence of nutrition on the effectiveness of superovulation programmes in ewes: effect on oocyte quality and post-fertilization development. *Reproduction*, 2003, 125, 543-553.
- Martal J., Chene N., Camous S., Huynh L., Lantier F., Hermier P., L'haridon R., Charpigny G., Charlier M., Chaouat G. Recent developments and potentialities for reducing embryo mortality in ruminants: the role of IFN-tau and other cytokines in early pregnancy. *Reprod. Fert. Dev.* 1997, 9:355-80.
- Martin G.B., Rodger J., Blache D. Nutritional and environmental effects on reproduction in small ruminants. *Reprod. Fert. Dev.* 2004, 16, 491-501.
- McEvoy T.G., Robinson J.J., Aitken R.P., Robertson I.S. Melatonin treatment of embryo donor and recipient ewes during anestrus affects their endocrine status, but not ovulation rate, embryo survival or pregnancy. *Theriogenology*, 1998, 49, 943-955.
- Moor R.M., Rowson L.E., Hay M.F., Caldwell B.V. The corpus luteum of the sheep: effect of the conceptus on luteal function at several stages during pregnancy. *J. Endocrinol.* 1969, 43, 301-307.
- Moschos S., Chan J.L., Mantzoros C.S. Leptin and reproduction: a review. *Fertil. Steril.* 2002, 77, 433-444.
- Muñoz-Gutiérrez M., Findlay P.A., Adam C.L., Wax G., Campbell B.K., Kendall N.R., Khalid M., Fosberg M., Scaramuzzi R.J. The ovarian expression of mRNAs for aromatase, IGF-I receptor, IGF-binding protein-2, -4 and -5, leptin and leptin receptor in cycling ewes after three days of leptin infusion. *Reprod.* 2005, 130, 869-881.
- Niswender G.D., Nett T.M. Corpus luteum and its control in infraprimate species. In *"The Physiology of Reproduction"*, 1994, 781- 816. Eds Knobil, E. y Neill J.D. (Raven Press, New York).
- O'Callaghan D., Yaakub H., Hyttel P., Spicer L., Boland M. Effect of nutrition and superovulation on oocyte morphology, follicular fluid composition and systemic hormone concentrations in ewes. *J. Reprod. Fert.* 2000, 118: 303-313.
- Rhind S.M. Nutrition: its effect on reproductive performance and its control in female sheep and goats. In *"Progress in sheep and goat research"*, 1992, 25-52. Ed. Speedy, A.W. (CAB International, Wallingford).
- Rhind S.M., Martin G.B., Mcmillen S., Tsonis, C.G., Mcneilly, A.S. Effect of level of food intake of ewes on the secretion of LH and FSH and on the pituitary response to gonadotrophin releasing hormone in ovariectomized ewes. *J. Endocrinol.* 1989a, 121, 325-30.
- Rhind S.M., Mcmillen S., Wetherill G.Z., Mckelvey W.A.C., Gunn R.G. Effects of low levels of food intake before and/or after mating on gonadotrophin and progesterone profiles in Greyface ewes. *Anim. Prod.* 1989b, 49, 267-273.
- Rhind S.M., Mcmillen S., Wetherill G.Z., Mckelvey W.A.C., Gunn R.G. Effects of low levels of food intake before and/or after mating on gonadotrophin and progesterone profiles in Greyface ewes. *Anim. Prod.* 1989c, 49, 267-273.
- Roberts R.M., Cross J.C., Leaman D.W. Interferons as hormones of pregnancy. *Endocr. Rev.* 1992, 13, 432-452.
- Russel A.J.F. Nutrition of the pregnant ewe, In *Practice*, 1985, 7: 23-28.
- Russel A. F. J., Doney J. M., Reid R.L. The use of biochemical parameters in controlling nutrition state in pregnancy ewes and the effect of undernourishment during pregnancy on lamb birth weight. *J. Agric. Camb.* 1967, 68:351-358.
- Scaramuzzi R., Campbell B., Downing J., Kendall N., Khalid M., Muñoz-Gutiérrez M., Somchit A. A review of the effects of supplementary nutrition in the ewe on the concentrations of reproductive and metabolic hormones and the mechanisms that regulate folliculogenesis and ovulation rate. *Rep. Nut. Dev.* 2006, 46, 339-354.
- Short R.V. Implantation and the maternal recognition of pregnancy. In *"Ciba Foundation Symposium on Foetal Autonomy"*, 1969, pp. 2-26. Eds Wolstenholm, G.E.W. y O'Connor, M. (Churchill Livingstone, London).
- Sosa C., Abecia J.A., Carriquiry M., Forcada F., Martin G.B., Palacín I., Meikle M. Early pregnancy alters the metabolic responses to restricted nutrition in sheep. *Domestic. Anim. Endocrin.* 2009, 36, 13-23.
- Spencer T.E., Ott T.L., Bazer F.W. Expression of interferon regulatory factors one and two in the ovine endometrium: effects of pregnancy and ovine interferon tau. *Biol. Reprod.* 1998, 58, 1154-1162.
- Spencer T.E., Burghardt R.C., Johnson G.A., Bazer F.W. Conceptus signals for establishment and maintenance of pregnancy. *Anim. Reprod. Sci.* 2004, 82-83, 537-50.
- Stefanello J.R., Barreta M.E., Porciuncula P.M. Effect of angiotensin II with follicle cells and insulin-like growth factor-I or insulin on bovine oocyte maturation and embryo development. *Theriogenology*, 2006, 66: 2068-2076.
- Thissen J.P., Ketelslegers J.M., Underwood L.E. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev.* 1994, 15, 80-101.
- Velázquez M.A., Spicer L.J., Wathes D.C. The role of endocrine insulin-like growth factor-I (IGF-I) in female bovine reproduction. *Domestic Animal Endocrinology*, 2008, 35, :325-342.
- Walsh S.W., Williams E.J., Evans A.C.O. A review of the causes of poor fertility in high milk producing dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.* 2011, 123, 127-138.
- Wathes D.C., Reynolds T.S., Robinson R.S., Stevenson K.R. Role of the insulin-like growth factor system in uterine function and placental development in ruminants. *J Dairy Sci*, 1998, 81, 1778-89.
- Watson A.J., Westhusin M.E., Winger Q.A. IGF paracrine and autocrine interactions between conceptus and oviduct. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 1999, 54, 303-15.
- Wilkins J. F. Croker K. P. Embryonic wastage in ewes. In. *Reproductive physiology of Merino sheep; concepts and consequences. Austr. School Agr., Univ. Western Austr.* 1990, 13: 169-177. Addham C. M., Martin G. B. and Purvis I. W. Eds.
- Wintenberger-Torres S., Flechon J.E. Ultrastructural evolution of the trophoblast cells of the pre-implantation sheep blastocyst from day 8 to day 18. *J. Anat.* 1974, 118, 143-53.

