

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**MODELO EN SESGOS DE PROPORCIÓN SEXUAL:
IMPORTANCIA DEL MEDIO SOBRE EL APARATO
REPRODUCTOR DE LA HEMBRA AL MOMENTO DEL
COITO.**

PRESENTA:

JOSÉ LORETO VILLAGÓMEZ CARMONA

MONOGRAFÍA

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA

OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO

DICIEMBRE DE 2012.

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
"ANTONIO NARRO" UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN DE CIENCIA ANIMAL

**MODELO EN SESGOS DE PROPORCIÓN SEXUAL: IMPORTANCIA
DEL MEDIO SOBRE EL APARATO REPRODUCTOR DE LA
HEMBRA AL MOMENTO DEL COITO.**

MONOGRAFÍA

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

PRESENTA:

JOSÉ LORETO VILLAGÓMEZ CARMONA

ASESOR PRINCIPAL



MVZ. ERIC ALEJANDRO REYES RAMÍREZ

COORDINADOR DE LA DIVISIÓN DE CIENCIA ANIMAL



MVZ. RODRIGO ISIDRO SIMÓN ALONSO



**Coordinación de la División
"Antonio Narro" de Ciencia Animal**

TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO

DICIEMBRE DE 2012.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
"ANTONIO NARRO" UNIDAD LAGUNA

MODELO EN SESGOS DE PROPORCIÓN SEXUAL: IMPORTANCIA
DEL MEDIO SOBRE EL APARATO REPRODUCTOR DE LA
HEMBRA AL MOMENTO DEL COITO.

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESIDENTE DEL JURADO



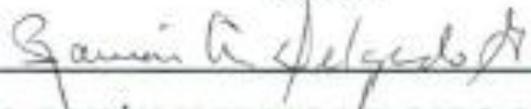
MVZ. ERIC ALEJANDRO REYES RAMÍREZ

VOCAL



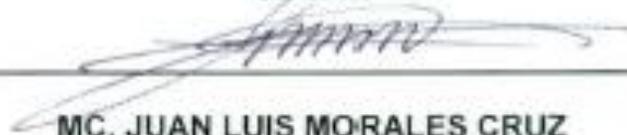
MVZ. CARLOS RAMÍREZ FERNÁNDEZ

VOCAL



MC. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ

VOCAL



MC. JUAN LUIS MORALES CRUZ

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
“ANTONIO NARRO” UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN DE CIENCIA ANIMAL

**MODELO EN SESGOS DE PROPORCIÓN SEXUAL: IMPORTANCIA
DEL MEDIO SOBRE EL APARATO REPRODUCTOR DE LA
HEMBRA AL MOMENTO DEL COITO.**

POR:

JOSÉ LORETO VILLAGÓMEZ CARMONA

ASESOR PRINCIPAL:

MVZ. ERIC ALEJANDRO REYES RAMÍREZ

ASESORES:

MVZ. CARLOS RAMÍREZ FERNÁNDEZ

MC. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ

MC. JUAN LUIS MORALES CRUZ

TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO

DICIEMBRE DE 2012

DEDICATORIAS

A mis padres:

Juan Villagómez Rodríguez y Ma. Elide Carmona Aguilera, quienes me han enseñado los valores del hombre: honestidad, amor y humildad; quienes con su comprensión y sabiduría me brindaron el apoyo necesario para la elaboración de la presente. Me otorgo el honor de ser su hijo y la dicha de ser bendecido en sus rezos, mismos que los acompañaran eternamente, su hijo les agradece eternamente.

Dedico esta tesis a mis hermanos: Araceli, Juan, Carlos, Gregorio y Luis; y a mis queridos sobrinos, que dios los bendiga siempre.

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por cuidar de mi familia, por la bendición que nos acompaña y por llevar sus palabras a cada

A mi “**Alma Terra Mater**” por el privilegio de encontrar en ella una madre benevolente y firme en decisiones, a la **Coordinación de Ciencia Animal** y al **Departamento de Salubridad e higiene**. Yolanda y Margarita, gracias por el apoyo brindado.

A mis **asesores** al MVZ. Carlos Ramírez Fernández, al MC. Ramón Alfredo Delgado González, al MC. Juan Luis Morales Cruz y especialmente al mi **asesor principal** el MVZ. Eric A. Reyes Ramírez para quien no tengo palabras que puedan expresar mi enorme gratitud.

A todos mis **profesores** con quien tuve el privilegio de cursar materias durante mi estancia.

También le agradezco a mis **viejos amigos** Hugo y Narciso, y a los **nuevos amigos** que también han apoyado para mi formación personal, Eduardo, Rodrigo y Sergio. Larga vida, dicha y éxito en sus vidas.

Por último, quiero agradecerle al Capitán 2/vo José de Jesús Cervantes Ruíz, a Doña Gloria y a sus hijos por las amabilidades durante sus mis prácticas profesionales, por el apoyo y la amistad que encontré en ellos.

Contenido

ANTECEDENTES	1
Actuales métodos de preselección sexual	4
El estrés	4
REVISIÓN DE LITERATURA	5
INTRODUCCIÓN.....	5
SISTEMA NERVIOSO.....	7
Corteza motora.....	7
Sistema límbico.....	8
La amígdala.....	9
El Hipotálamo.....	10
Fibras colinérgicas y adrenérgicas	12
Receptores del sistema nervioso simpático y parasimpático	13
Canales iónicos.....	14
Sistema colinérgico	15
Adrenalina y noradrenalina	16
Dopamina.....	17
Serotonina y melatonina.....	18
CAMBIOS FISIOLÓGICOS Y ENDOCRINOS.....	20
Glucocorticoides	20
Mineralocorticoides	22
Oxitocina y vasopresina	23
Testosterona	24
Progesterona [P4].....	25
Estrógenos.....	27
Hormona luteinizante (LH).....	28
FACTORES GENÉTICO REPRODUCTIVOS	29
La glucosa-6- fosfato deshidrogenasa relacionada con el cromosoma X.....	31
EL MEDIO INTERNO EN EL APARATO REPRODUCTOR DE LA HEMBRA.....	32
Oxígeno (O ₂).....	32
El pH.....	33
Viscosidad.....	34

Temperatura.....	35
FACTORES NUTRICIONALES.....	36
Leptina.....	36
Ácidos grasos.....	37
Hormonas <i>anorexígeas y orexígeas</i>	38
Minerales	38
FACTORES PSICOSOCIALES.....	40
Depresión.....	40
Factores psicológicos	41
Factores sociales.....	41
ESTUDIO PRELIMINAR.....	45
HIPÓTESIS	46
Acetato de metilprednisolona.	46
Butofosfan y vitamina B12.	47
MÉTODO	48
RESULTADOS Y DISCUSIÓN SOBRE EL ESTUDIO PRELIMINAR	49
CONCLUSIONES.....	55
BIBLIOGRAFÍA.....	58

ANTECEDENTES

En el reino animal el nivel de supervivencia y preservación de las especies está dado por factores como la abundancia de alimento, el nivel de depredadores o competencia por el alimento y hasta por factores genéticos. Por ejemplo, cualquier individuo o manada de carnívoros que se sitúe en un buen territorio, con abundancia de presas y de agua, tienen todavía la obligación de ser buenos cazadores, así como tener la capacidad de afrontar el ataque de otros individuos o manadas que quisieran apoderarse del territorio y sus recursos. Este tipo de situación que pone en peligro la supervivencia y la reproducción de la población, demanda abundancia de machos fuertes en el combate y hábiles para la cacería, quienes a su vez tendrían la oportunidad de aparearse y engendrar descendencia que herede las mismas habilidades. Se han documentado manadas de lobos (*Canis lupus*), cuyas hembras rechazan intentos de cópula con machos con quienes estén emparentadas; las lobas también rechazan a otras hembras no pertenecientes a la manada, ya que esto representa una amenaza a su jerarquía, al futuro de su descendencia (sus hijos pueden no ser los futuros dueños del territorio) y pudiera resultar un exceso de miembros en la manada. Esta sobrepoblación no haría a una manada más poderosa, sino que traería problemas jerárquicos y de abasto para todos los miembros. Ante esta situación, se podría llegar a creer que es en las hembras en donde se controla la proporción hembra:macho de las nuevas camadas.

Empédocles (492-432 a.C.) propuso la *teoría termal*, el sexo dependía de la temperatura en que se gestaba el huevo, un útero caliente producía machos. Aristóteles (384-322 a.C.) lo confirma por observaciones en cabras y ovejas, establece que producían más machos con los vientos cálidos. Ésta teoría fue confirmada para algunos anfibios y reptiles (Becú 2007).

La proporción media aceptada del sexo humana natal es poco sesgada masculina, con 106 hombres por cada 100 mujeres o 51.5% de varones. Estas variaciones tal vez sean en respuesta a una enorme cantidad de variables sociales, económicas y psicológicas. Sin embargo, los países en latitudes tropicales producen menos

niños (50.7%) al año que aquellos en latitudes templadas y subárticas (51.7%). La relación entre la proporción de sexos natales y latitudes puede representar los vestigios de selección previa en función de factores dependientes de latitud y longitud tales como días y la temperatura ambiente (Navara 2009).

Demócrito (c 460-371 a. C.) decía que nacía un hombre o una mujer, dependiendo de la semilla que preponderaba, y luego Anaxágoras (c 500-428 a. C.), agregó que dependía del lado del testículo de donde provenía el semen (Becú 2007), surgiendo así la *teoría de la lateralidad*. Los machos dominantes aumentan la velocidad de los espermatozoides que invierten en las mujeres más atractivas mediante la asignación de mayores eyaculados que contienen el líquido seminal que aumenta la velocidad de los espermatozoides: una posible explicación a esto último es que los varones pueden alterar la velocidad de los espermatozoides que asignan a las cópulas de forma estratégica al utilizar sus conductos eyaculadores derecho e izquierdo, que pueden operar de forma independiente. El disparo de los conductos eyaculadores depende del atractivo de la hembra, las hembras más atractivas pueden conducir a recibir más esperma de ambos conductos, pero las hembras menos atractivas consiguen solamente los espermatozoides desde el conducto que se activa con mayor frecuencia y por lo tanto consiguen esperma de baja velocidad (Cornwallis y O'Connor 2009).

A raíz del descubrimiento del Gen Y (1959), que codificaba para machos, comenzó a formularse la *teoría hormonal* de la diferenciación sexual. Los pasos que conducen a la masculinización de cuerpo y cerebro son asombrosamente consistentes en los mamíferos: el cromosoma Y contiene la región del gen SRY determinante sexual, que induce la transformación de las gónadas indiferenciadas en testículos. Estos secretan hormonas que masculinizan el resto del organismo. Si el gen SRY está ausente [como en las hembras que reciben un cromosoma X del padre] la gónada se desarrolla en ovario, y cuerpo y cerebro sin exposición a las hormonas testiculares toman una configuración femenina (Becú 2007).

Recientemente ha surgido la *teoría del efecto del orden fraternal*, que podría apoyar la teoría de la participación hormonal en la diferenciación sexual del

encéfalo en humanos. Varios trabajos estadísticos demuestran que la homosexualidad en el hombre se correlaciona con el número de hermanos varones mayores del individuo; a mayor cantidad, mayor probabilidad de homosexualidad. No sucede lo mismo con hermanas mujeres, o hermanos varones menores, y tampoco sucede lo mismo en las mujeres homosexuales. Este efecto del orden fraternal podría reflejar una progresiva inmunización de algunas madres a antígenos ligados al cromosoma Y por cada feto macho, y concomitantemente a los efectos de anticuerpos anti proteínas codificadas por el cromosoma Y en la diferenciación sexual del cerebro. Estadísticas hechas en EE. UU., Canadá y el Reino Unido consideran que entre un 15 a 29%, según los estudios, de los hombres homosexuales pueden atribuir su homosexualidad al efecto del orden fraternal, esto sería una minoría pero validaría en cierto modo la teoría impronta del cerebro por parte de proteínas relacionadas al desarrollo gonadal (Becú 2007).

Recientemente se estudiaron tres pollos la mitad de gallina estaba, en su mayor parte, formada por células femeninas normales con cromosomas femeninos, mientras que la parte de gallo contenía mayoritariamente células masculinas normales con cromosomas masculinos. Para probar la hipótesis crearon embriones vivos con gónadas quiméricas colocando células femeninas en tejidos masculinos y viceversa, llegando a la conclusión que las células somáticas aviares poseen una identidad sexual inherente y que, en las aves, la diferenciación sexual es celularmente individual (Zhao et al. 2010).

En aves, se ha estudiado también la importancia de la corticosterona. Basados en estudios previos se pensaba que la administración crónica de corticosterona, la hormona del estrés, estimularía la producción de aves hacia la descendencia femenina. Sin embargo, los resultados en su laboratorio arrojaron mayor tendencia hacia el sexo masculino de un 83%. Agregando, que la exposición aguda de la corticosterona, en comparación con la exposición crónica, puede actuar a través de diferentes mecanismos de inclinación en el sexo de la progenie (Pinson et al. 2011).

Estudios recientes sugieren que el ajuste de la proporción sexual se produce en o alrededor del momento de la concepción y proporcionan un vínculo entre condición materna y la dieta. Usaron dexametasona (DEX), que es un esteroide, con poco impacto sobre el desarrollo folicular; la proporción sexual global fue sesgada hacia las hembras ligeramente (Cameron et al. 2007).

Actuales métodos de preselección sexual

Citometría de flujo. Los espermatozoides pueden separarse midiendo la cantidad de ADN (mediante tinción con un colorante fluorescente) y clasificación mediante un equipo de citometría de flujo. Esta es la única técnica que, en la actualidad, permite una separación fiable de espermatozoides con un tipo u otro de cromosomas y que ha demostrado obtener descendencia del sexo deseado en animales y seres humanos (Roldán y Garde 2004). En cerdos, los espermatozoides X tienen un 3.6-3.8% más ADN que los que portan un cromosoma Y. el semen es teñido con colorante (p. ej. Hoechst 33342) que penetra la membrana espermática y se adhiere al ADN, y tiene la propiedad de producir fluorescencia cuando se lo somete a la luz de un rayo láser: a mayor cantidad de ADN, mayor fluorescencia. Mediante la utilización de un aparato separador de células (citómetro de flujo) se detecta esa diferencia en la fluorescencia de los espermatozoides, la cual es procesada por un software que permite seleccionar la población de espermatozoides con mayor (X) ó con menor luminosidad (Y), seleccionarlos y desviarlos del flujo original, y recolectarlos en un tubo para su posterior congelación. Se les asigna una carga eléctrica positiva o negativa, según la clasificación hecha por la computadora; finalmente, se les hace pasar por un campo magnético donde aquellas con carga positiva son atraídas hacia el lado negativo, y viceversa (Arroyo 2008).

El estrés

Cuando existe tensión física y algo de estrés emocional, el sistema simpático (adrenérgico) desencadena sus descargas de forma unitaria, lo que deriva en una estimulación amplia del cuerpo. Esto se traduce en un aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, la dilatación de la pupila del ojo y la elevación de los niveles de glucosa y ácidos grasos en la sangre, así como un

mayor estado de alerta (Cunningham y Klein 2009). La estimulación simpática alcanza el hipotálamo y aumenta la temperatura corporal mediante la interleucina-1 (IL-1) [glicoproteína o pro-proteína secretada por los macrófagos (Tizard 2009)], este efecto es suprimido por los glucocorticoides (Guyton y Hall 2007). Los niveles de glucocorticoides se ven disminuidos al aumentar la testosterona y viceversa (Audí 2002).

El estrés genera inicialmente alteraciones fisiológicas, pero su persistencia crónica genera una carga alostática que involucra principalmente: al hipotálamo, la amígdala (facilita la potenciación a largo plazo del hipocampo) y el hipocampo (causa rápido aprendizaje de eventos como el miedo y la angustia) (Mucio 2007). Factores estresantes fisiológicos se han definido como los desafíos externos que alteran el equilibrio homeostático y provocan la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA), resultando en un aumento de la producción de glucocorticoides (Navara 2010). Cualquier caso de estrés, ya sea físico o neurógeno, provoca un aumento inmediato y notable de la secreción de ACTH por la adenohipófisis, debido a que el cortisol es importante para resistir el estrés y la inflamación (Guyton y Hall 2007).

REVISIÓN DE LITERATURA.

INTRODUCCIÓN

Evolutivamente, los animales han recibido presión para asegurar que las condiciones ambientales sean óptimas al momento de la mayor demanda metabólica; si las condiciones ambientales son percibidas como desfavorables o estresantes, pueden determinar riesgos en el inicio de fases de alta demanda metabólica como la gestación (Álvarez 2008). El organismo responde al sentirse amenazado por las circunstancias del medio ambiente. En el cerebro, que es el órgano principal de respuesta al estrés, se estimula al hipotálamo quien produce la hormona liberadora de corticotropina (CRH). El estado físico, psicológico-

emocional, climatológico y social, entre otros, proporciona las variantes fisiológicas del estrés, controladas en gran parte por los glucocorticoides (GC).

Los espermatozoides que tienen la cabeza más alargada y estrecha nadan más rápido (Martin-Coello et al 2009). Los GC inducen la inhibición de la producción de testosterona en los testículos lo que lleva a la disminución de recuentos de espermatozoides (Navara 2010). Aportando así, que el sesgo masculino es favorecido por la activación de hormonas y neurotransmisores capaces de suprimir la respuesta de los glucocorticoides: se propone que el metabolismo alto, mediante la regulación de testosterona, fosfatos y posiblemente dopamina aumentan la proporción sexual hacia el sesgo masculino.

Los GC en el sistema nervioso central son la fuente de pensamientos, emociones y recuerdos (Tortora y Derrickson 2006). En el presente trabajo se busca explicar que los medios de aceptación de la hembra analizan las expresiones propioceptivas en el macho (expresión corporal); mediante las neuronas sensitivas éstas son capaces de distinguir expresiones emocionales, adjudicadas a cambios en el sistema nervioso simpático y/o parasimpático. Es decir, las expresiones corporales positivas o negativas son percibidas por ambos sexos, pero estas últimas expresiones (también situaciones, experiencias o sensaciones negativas), afectan más a las hembras que a los machos, por consecuencia también afectan el estímulo reproductivo, provocando aumento de glucocorticoides que modifican la homeostasis, y que al momento de la cópula alteran la capacitación espermática junto con el medio intrauterino y por consecuencia perjudican más a los espermatozoides con el cromosoma Y, lo que aumenta las posibilidades de que nazcan más hembras que machos.

La magnitud y la duración de la respuesta al estrés dependen de la capacidad del individuo para hacer frente al factor estresante y la homeostasis de restauración (Navara 2010). Por ejemplo, en el Distrito Federal, que es una población con niveles de estrés altos, la natalidad en el 2009 disminuyó 2.234%, así como también, se incrementó el número de mujeres nacidas y se redujo el de varones. Se comparó con los resultados de otros países como España y los Estados

Unidos de Norte América y las tasas de natalidad así como el sesgo sexual tuvieron el mismo patrón.

Por último, se realizó una simulación del modelo (estudio preliminar) en sesgos de proporción sexual y se aplicó una sola dosis de acetato de metilprednisolona (glucocorticoide de acción media) a una coneja hembra antes de la cópula, resultando en el nacimiento de gazapos con un sesgo femenino mayor (83.3%). Por otro lado en otra coneja, expuesta al mismo macho que la primera, se utilizó butofosfan con vitamina B12 24 horas antes de la copula y el resultado fue el nacimiento de una camada de gazapos sesgada al sexo masculino en un 100%.

SISTEMA NERVIOSO

El cerebelo, que en latín significa –pequeño cerebro-, se sitúa en posición caudal a la corteza cerebral y dorsal al tronco encefálico. Aunque constituye el 10% del volumen de todo el cerebro contiene más de la mitad de sus neuronas, ya que su estructura es muy compleja. La corteza de todo el cerebelo está formada por tres capas y solo cinco tipos de neuronas: estrelladas, en cesta, de Golgi, granulares y de Purkinje (Cunningham y Klein 2009). El cerebelo recibe mucha información sensorial de la piel, las articulaciones, los músculos, el sistema vestibular e incluso el sistema visual. Además recibe información de la corteza motora de forma indirecta (a través del nervio pontino) y también puede influir en la actividad de la corteza motora y en las rutas motoras que van desde el tronco de encéfalo hasta la médula espinal (Cunningham y Klein 2009).

Corteza motora.

La corteza motora primaria constituye un sistema general encargado de controlar los patrones complejos de actividad muscular coordinada. El área motora suplementaria funciona en consonancia con el área premotora para aportar los movimientos posturales de la cabeza y de los ojos, etc., como base para el control motor más fino de los brazos y de las manos a cargo del área premotora y de la corteza motora primaria. La vía de salida más importante de la corteza motora es el fascículo corticoespinal, también llamado vía piramidal (Guyton y Hall 2007). Así

pues, el cerebelo recibe información de la corteza motora de forma indirecta (a través del nervio pontino) y también puede influir en la actividad de la corteza motora y en las rutas motoras que van desde el tronco del encéfalo hasta la médula espinal (Cunningham y Klein 2009). El encéfalo contiene tres sistemas neurohormonales: 1) un sistema noradrenérgico; 2) un sistema dopaminérgico, y 3) un sistema serotoninérgico (Ver Ilustración 1). La noradrenalina suele actuar como una hormona excitadora, mientras que la serotonina normalmente posee un carácter inhibitorio y la dopamina es excitadora en algunas zonas, pero inhibitoria en otras. Además los neurotransmisores y sustancias neurohormonales segregados en el encéfalo que actúan en las sinapsis específicas o mediante su vertido a los líquidos del encéfalo son: encefalinas, ácido γ -aminobutírico (GABA), glutamato, vasopresina, corticotropina, adrenalina, histamina, endorfinas, angiotensina II y neurotensina (Guyton y Hall 2007).

Sistema límbico.

La palabra –límbico- significa –límitrofe- y en su origen, este término se empleó para describir las estructuras fronterizas que rodean a las regiones basales del cerebro: en conclusión, la expresión sistema límbico se refiere a todo el circuito neuronal que controla el comportamiento emocional y los impulsos de las motivaciones. Un componente fundamental del sistema límbico es el hipotálamo, con sus estructuras afines. Además de sus funciones dentro del control del comportamiento, estas regiones regulan muchos estados internos del cuerpo, como la temperatura corporal, la osmolalidad de los líquidos corporales y los impulsos para comer y beber y para controlar el peso corporal. Estas funciones internas se denominan en su conjunto funciones vegetativas del encéfalo, y su control se encuentra íntimamente emparentado con el del comportamiento (Guyton y Hall 2007).

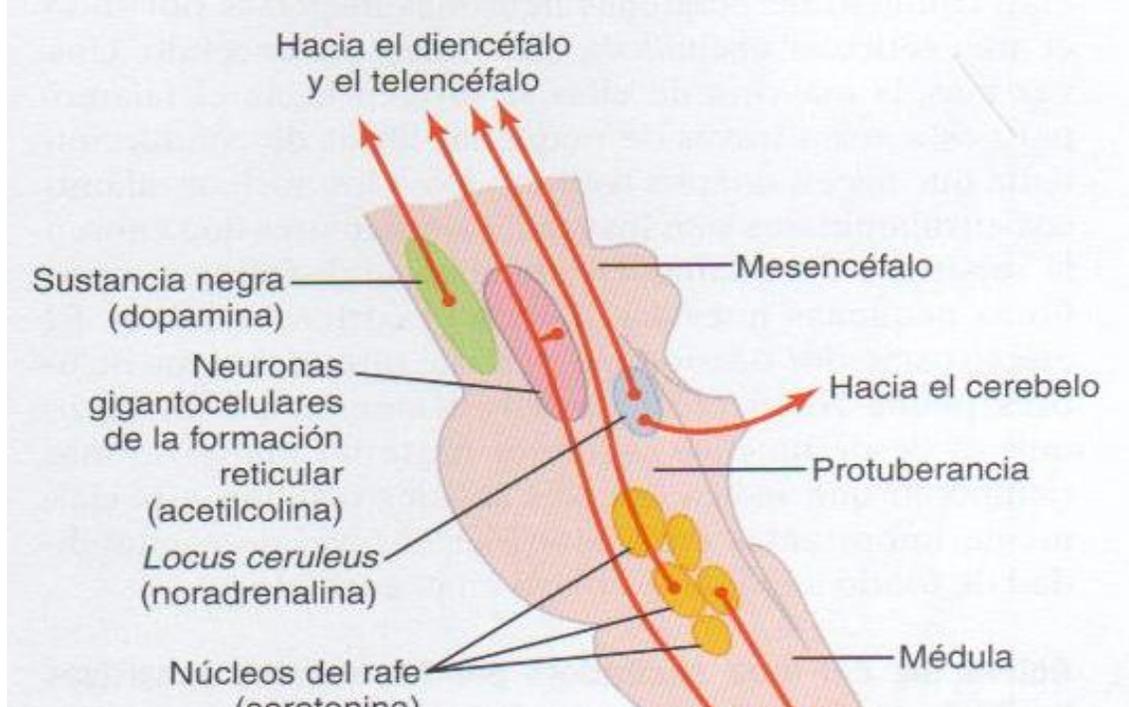


Ilustración 1. Diversos centros del tronco del encéfalo sus secreciones. Reproducido de Guyton y Hall 2007.



La amígdala.

Su estimulación produce los mismos efectos de la estimulación directa del hipotálamo: Aumentar o disminuir la presión arterial; acelerar o frenar la frecuencia cardíaca; incrementar o reducir la motilidad y las secreciones del aparato digestivo; la defecación o la micción; la dilatación pupilar o, rara vez, su contracción; la piloerección, y la secreción de diversas hormonas hipofisarias, sobre todo de las gonadotropinas y la corticotropina (Guyton y Hall 2007).

La liberación de CRH en la amígdala está regulada por los GC a través de los recursos genéticos. Por lo tanto, es posible que los niveles basales elevados de cortisol en plasma materno estén relacionados con la respuesta de miedo creciente en la descendencia (Kapoor y Matthews 2005). Existe evidencia de que la memoria de sucesos asociados a diferentes emociones se adquiere con mayor facilidad y se mantiene a lo largo del tiempo, mostrando ser más resistente a la extinción, así también, la modulación de la intensidad con que las hormonas se liberan, y como consecuencia de ello, los glucocorticoides facilitan o deterioran el recuerdo de la tarea, este efecto se produce mediante mecanismos noradrenérgicos centrales, particularmente en la amígdala (Ruetti et al 2008).

El hipotálamo.

El hipotálamo es el principal centro de regulación hormonal representa menos del 1% de toda la masa del encéfalo, es uno de los medios de control más importantes sobre el sistema límbico. Recibe señales procedentes de numerosas regiones del sistema nervioso. Así, cuando una persona sufre dolor, una parte de la señal dolorosa se transmite al hipotálamo. De igual modo cuando se experimenta un pensamiento muy deprimente o emocionante, una parte de la señal se transmite al hipotálamo, quien así también, desempeña un papel especial en el control del sistema vasoconstrictor porque ejerce efectos potentes tanto excitadores como inhibidores sobre el centro vasomotor. Las porciones laterales del centro vasomotor transmiten impulsos excitatorios a través de las fibras nerviosas simpáticas hacia el corazón cuando es necesario aumentar la frecuencia cardíaca y la contractilidad cardíacas. Por el contrario cuando es necesario disminuirla la porción medial del centro vasomotor envía señales para que se transmitan impulsos parasimpáticos a través de los nervios vagos hacia el corazón, disminuyendo así la frecuencia y la contractilidad cardíacas (Guyton y Hall 2007). Así pues, el hipotálamo recibe fibras aferentes de diferentes partes del cerebro (Ver Ilustración 1). Estas fibras pueden ser dopaminérgicas (incerto-hipotalámica), noradrenérgicas (área tegmental), serotoninérgicas (Rafé dorsal), de galanina (tallo cerebral), glutamatoérgicas, y GABAérgicas entre otros (González 1999).

El núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN) produce, en su zona medial, la hormona liberadora de corticotropina (CRH); en las neuronas magnocelulares del PVN se produce la vasopresina, esta hormona actúa de manera sinérgica con la CRH. También, por ejemplo, el uso de la droga éxtasis (MDMA) induce la liberación de vasopresina y oxitocina, en menor medida, mediante la activación de los receptores 5-HT₁ del núcleo supraóptico (SON) y del PVN en el hipotálamo (Thompson et al. 2007), el MDMA produce mejora de las relaciones sociales, hipertermia e hipokalemia en humanos (Forsling et al. 2002). Las proyecciones noradrenérgicas que llegan al PVN surgen desde el núcleo del tracto solitario, del grupo de células A2, del grupo A1 de la médula ventrolateral y del *locus coeruleus*.

El *locus coeruleus* (LC) localizado en la región del puente del tronco cerebral, es un núcleo en el que su activación provoca la secreción de noradrenalina en la corteza cerebral, en el hipotálamo, en la medula espinal y en el sistema simpático periférico contribuyendo a las manifestaciones conductuales del alertamiento y la ansiedad. El *locus coeruleus* es activado por serotonina y la acetilcolina; inhibido por el cortisol, la dinorfina y el GABA; este núcleo los péptidos opioides (encefalinas, dinorfinas, endorfinas y nociceptina/orfanina-FQ) intervienen en la euforia y causan la sensación de bienestar (Mucio R. 2007). Concluyendo que en el núcleo paraventricular, la biosíntesis y la liberación CRH, y otros neuropeptidos se encuentran bajo el control de los glucocorticoides (De Kloet et al. 2000)

El sustento, se basa en que la activación del LC produce un aumento de la actividad simpática y una disminución concomitante en la actividad parasimpática (Samuels y Szabadi 2008). El LC es activado por serotonina y la ACh, e inhibido por el cortisol, la dinorfina y el GABA (Mucio 2007). En el conejo, el coito produce un aumento de la liberación de noradrenalina que precede a la oleada de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh) (Pau et al. 1997); En ratas, los niveles del transportador de noradrenalina (NET) y dopamina β -hidroxilasa (DBH) en el LC y glándulas suprarrenales disminuye con la edad (Zhu et al. 2005), la actividad de NET es fundamental para la función sináptica de la noradrenalina (Pau et al. 1997). Se plantea que la mediación de CRH a cargo de los GC se lleva a cabo en este núcleo, es decir, que una desactivación del LC a cargo de los glucocorticoides afecta la disponibilidad de noradrenalina, que se encarga de excitar el encéfalo (Guyton y Hall 2007). La serotonina y la estimulación en el núcleo del tracto solitario, están relacionadas con el sueño de ondas lentas, que es un sueño reparador en el que no se consolidan los sueños de memoria. Por otro lado, se ha propuesto que la acetilcolina está íntimamente ligada al sueño REM, que es un tipo de sueño no tan reparador y las personas que lo padecen les cuesta más despertar, ya que fármacos que imitan la acción de la acetilcolina incrementan la aparición del sueño REM (Guyton y Hall 2007)

Si estas ideas la transportamos a la diferenciación sexual, entonces, una mayor concentración de GC produce inhibición del LC, por lo que se reduce la secreción de noradrenalina cerebral. Una actividad parasimpática aumentada estimulará la secreción de acetilcolina (ACh), a partir de la colina + Acetil Coh, y este estímulo a su vez es capaz de activar al LC que secreta noradrenalina y con esto una mayor actividad del sistema simpático, que se traduce en inhibición de sistema parasimpático, formándose un círculo vicioso. Es posible, ya que la liberación de catecolaminas a partir de las células cromafines en los ganglios simpáticos pélvicos es mediada por ACh, actuando en los receptores muscarínicos (Boscan et al. 2002).

Fibras colinérgicas y adrenérgicas

Las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas segregan básicamente una de las dos sustancias de la sinapsis, acetilcolina o noradrenalina. Todas las terminaciones nerviosas del sistema parasimpático son colinérgicas. Las terminaciones nerviosas simpáticas, excepto las fibras nerviosas dirigidas a las glándulas sudoríparas y los músculos piloerectores, son noradrenérgicas. Por lo tanto, a la acetilcolina se la denomina transmisor parasimpático y a la noradrenalina transmisor simpático. Para que se puedan segregar estas sustancias es necesario un potencial de acción (impulso eléctrico) que permita la difusión de iones calcio al interior de las vesículas, en las fibras nerviosas, donde se sintetizan y almacenan acetilcolina y noradrenalina (Guyton y Hall 2007)

Para que la acetilcolina, la noradrenalina o la adrenalina segregadas en una terminación nerviosa autónoma puedan estimular un órgano, deben unirse a receptores específicos en las células correspondientes. El receptor es una proteína que atraviesa la membrana celular. Cuando el transmisor se une al receptor, que es una proteína de la membrana celular, altera la permeabilidad de la misma y modifica la entrada de iones. Por ejemplo, los canales iónicos para el sodio o para el calcio suelen quedar abiertos y dejan entrar rápidamente sus iones respectivos en la célula y la excita. En otras ocasiones se abren los canales de potasio, para permitir la difusión de dichos iones fuera de la célula, y esto suele

inhibirla debido a que la pérdida de iones potasio crea una hipernegatividad en su interior (Guyton y Hall 2007). (Ver en canales iónicos).

Receptores del sistema nervioso simpático y parasimpático

Los dos principales receptores para acetilcolina son los receptores muscarínicos y nicotínicos (Guyton y Hall 2007), la activación de los receptores nicotínicos por parte de ACh, llamados así porque la nicotina del tabaco imita los efectos (de ACh), causa despolarización (excita) la célula postsináptica. La activación de los receptores muscarínicos, llamados así por el efecto del veneno que produce un hongo llamado muscarina, causa despolarización (excita) y en otras una hiperpolarización (inhibe) dependiente del receptor que tenga la célula (Tortora y Derrickson 2006). Los receptores adrenérgicos α y β , son estimulados principalmente por noradrenalina y adrenalina respectivamente (Guyton y Hall 2007).

- Receptores colinérgicos muscarínicos: estimulados selectivamente por la muscarina se localizan en músculo cardiaco, músculo liso y glándulas exocrinas. Algunas de sus acciones en estos tejidos son: decremento de la frecuencia del marcapaso en el corazón, vasodilatación en arteriolas y arterias, contracción de la vejiga y micción, relajación de esfínteres en vías gastrointestinales; aumento de las secreciones salivales, lagrimales y gástricas (pepsina y ácido clorhídrico). Por ejemplo, La mayoría de las glándulas sudoríparas recibe su inervación de neuronas colinérgicas postganglionares simpáticas y poseen receptores muscarínicos.
- Receptores colinérgicos nicotínicos: estimulados selectivamente por la nicotina, se localizan en ganglios parasimpáticos y simpáticos, así como en la médula suprarrenal y en la placa neuromuscular. Algunas de sus acciones son: aumento del gasto cardiaco, incremento de las despolarizaciones y por ello las contracciones musculares, temblores y aumento de la actividad eléctrica en el SNC.

Para comprender los efectos simpaticomiméticos es necesario conocer los receptores que existen para adrenalina (epinefrina o E) y noradrenalina (norepinefrina o NE), para así tener un entendimiento más amplio de los efectos de otros neurotransmisores como los neuroesteroides. Por ejemplo, la progesterona inhibe al receptor nicotínico de ACh, mientras que la tetrahidroprogesterona activa al receptor GABA_A (González 1999). La clasificación de los receptores más conocida es la de los receptores α ($1A$, $1B$, $1D$ y $2A$, $2B$, $2C$) y β (1 , 2 , 3) (Sumano y Ocampo 2006). Al igual que la ACh, la NE se sintetiza y almacena en vesículas sinápticas y se libera por exocitosis (Tortora y Derrickson 2006).

- Las sustancias que estimulan los receptores alfa (α) se denominan agonistas y provocan excitación, constricción y aumento de actividades basales.
- Las sustancias que actúan sobre los receptores beta (β) provocan inhibición, relajación y depresión de las actividades basales. Sin embargo, hay excepciones, como la estimulación del miocardio y la lipólisis. Por otro lado, los receptores β_1 se encuentran en el corazón y en el intestino delgado, mientras que los β_2 se hallan en el músculo bronquial, en el sistema vascular y en el útero (Sumano y Ocampo 2006).

Canales iónicos

Entre las moléculas de la membrana que permiten el flujo de los iones a través de la membrana tenemos a los canales iónicos. La regulación de estos canales influye sobre cómo nada el espermatozoide y sobre los cambios de forma que le deben ocurrir para fusionarse con el óvulo y fecundarlo. Estos cambios se conocen como *reacción acrosomal* (RA) (Darszon A. 2007).

Prácticamente todos los neurotransmisores, como la acetilcolina y la noradrenalina, se combinan con los receptores de la membrana postsináptica. Algunas hormonas circulantes pueden ejercer ciertas acciones mediante la activación de los receptores de tipo canal iónico, pero, la mayor parte de las que abren y cierran los canales lo hacen de forma indirecta, uniéndose a receptores

que están unidos, a su vez, a la proteína G o a una enzima (Guyton y Hall 2007). Los canales iónicos son proteínas de membrana, que forman un poro o canal por donde fluyen iones y existen 3 tipos de canales:

- 1) *Canales voltaje dependientes*; las proteínas ó los canales se van a abrir dependiendo de la carga eléctrica del ión.
- 2) *Canales ligando dependientes*; se van a abrir o cerrar, solamente, dependiendo del ligando (mensajero químico) que se les una.
- 3) *Activados por segundo mensajeros*; es otro mensajero unido al primero pero dentro de la membrana y se lleva el mensaje directo al núcleo.

Sistema colinérgico

En el tronco del encéfalo las terminaciones nerviosas liberan acetilcolina (ACh), es el neurotransmisor que actúa como un agente excitador, lo que se traduce en una mente despierta, esto es porque, la activación de las neuronas colinérgicas se traduce en un sistema nervioso sumamente despierto y excitado. La ACh posee un efecto excitador en la mayoría de los casos; sin embargo, se sabe que ejerce acciones inhibitorias en algunas terminaciones nerviosas parasimpáticas periféricas, como la inhibición del corazón a cargo de los nervios vagos (Guyton y Hall 2007; Tortora y Derrickson 2006). La ACh como neurotransmisor excitador actúa directamente mediante la apertura de canales iónicos regulados por ligandos; como neurotransmisor inhibitorio, la ACh ejerce su efecto en los canales iónicos indirectamente a través de receptores unidos a proteínas G (Tortora y Derrickson 2006).

La atropina, por ejemplo, bloquea los receptores muscarínicos, provocando, entonces, dilatación de las pupilas (Tortora y Derrickson). En el corazón evita el efecto depresor del vago. En el aparato respiratorio se produce broncodilatación por inhibición de los efectos parasimpáticos con efecto indirecto. Este fármaco reduce el tono de la vejiga y aumenta el tono del esfínter vesical, al mismo tiempo que fomenta la retención urinaria. Reduce la producción de lágrimas, aumenta la

temperatura corporal, reduce la secreción de las glándulas bronquiales y de las de la nariz y faringe (Sumano y Ocampo 2006).

Se ha descrito que cualquier neurotransmisor con actividad fosforiladora o desfosforiladora podrá regular el estado de sensibilidad a la ACh, así como las propiedades funcionales de las neuronas amigdalinas (Castro-Sierra et al. 2006). Así pues, en la intoxicación con agentes organofosforados, predominan los síntomas colinérgicos como son: síntomas muscarínicos (que inervan músculo cardíaco, liso y glándulas exocrinas) de lagrimeo, salivación, miosis, orinar, disnea, defecación y cólico; síntomas nicotínicos como fasciculaciones musculares, temblores y taquicardia. El mecanismo de acción de los agentes organofosforados es la unión al grupo hidroxil serina del lugar esterático de la acetilcolinesterasa (AChE), el agente es parcialmente hidrolizado y se une fuertemente a la enzima AChE lo que a su vez produce una unión irreversible con la enzima (enzima fosforilada), el resultado es que la acetilcolina no se hidroliza y se incrementa el estímulo de los receptores postsinápticos (Roder y Oliver 2002).

Adrenalina y noradrenalina.

Las médulas suprarrenales son ganglios simpáticos modificados similares a las neuronas simpáticas postganglionares, ante una estimulación de estas últimas, las medulas suprarrenales liberan cerca de 80% de adrenalina, 20% de noradrenalina y vestigios de dopamina (Tortora y Derrickson 2006). La epinefrina (adrenalina) posee actividad α y β -adrenérgica, en donde el efecto α es vasoconstrictor, y los efectos β -adrenérgicos ocasionan vasodilatación y efectos que incrementan el trabajo cardíaco y la demanda de oxígeno en el miocardio (Ibancovich ---). La noradrenalina es la principal hormona vasoconstrictora segregada por las terminaciones de fibras nerviosas simpáticas de todo organismo (Guyton y Hall 2007). La norepinefrina y la epinefrina agonistas no aumentan el porcentaje de células móviles (espermatozoides), sino que aumentan las reacciones acrosomales espontáneas, probablemente asociadas con la toxicidad (Ramírez et al. 2009). Cuando los niveles de norepinefrina en el cerebro se

elevan, contribuyen a la liberación de estrógenos y estimula la conducta de apareamiento (Fisher 2004).

Dopamina.

El núcleo accumbens es parte de la zona ventral del cuerpo estriado, de los ganglios basales. Además de controlar algunas funciones motoras, los ganglios basales pueden actuar junto con el sistema límbico en la regulación de las conductas emocionales (Tortora y Derrickson 2006). La corticosterona puede interactuar con los sistemas de dopamina centrales en el núcleo accumbens durante vinculación social, es decir, los antagonistas de los receptores de dopamina pueden bloquear los efectos de un antagonista de receptores de glucocorticoides (GR) (Curtis y Wang 2005).

Las concentraciones elevadas de dopamina en el cerebro producen euforia, aumento de energía, hiperactividad, insomnio, pérdida de apetito, temblores, una aceleración de los latidos del corazón, de la respiración, y a veces obsesión, ansiedad o miedo (Fisher 2004); la dopamina actúa en los receptores α y β_1 , y produce vasodilatación en los receptores dopaminérgicos. En forma sintética puede producir náuseas, vómito, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, disnea, dolor de cabeza y vasoconstricción (Sumano y Ocampo 2006). Las neuronas cerebrales que contienen dopamina son activadas durante las respuestas emocionales, los comportamientos adictivos y las experiencias placenteras (Tortora y Derrickson 2006). El aumento de los niveles de dopamina y norepinefrina pueden provocar un descenso en picado de los niveles de serotonina (Fisher 2004; Gil-Verona et al. 2002). El estrés disminuye la síntesis de dopamina en la eminencia media en ratas hembras, pero no en machos (González 1999).

La testosterona actúa favoreciendo la síntesis de óxido nítrico en el área preóptica medial anterior, el cual a su vez mejora la liberación de dopamina, siendo esta última la que induce la motivación sexual, los reflejos genitales, y la copulación, tanto en machos como en hembras (González 1999). Los receptores dopaminérgicos DRD2 en espermatozoides frescos es detectable en la región del

flagelo, principalmente en la pieza intermedia (Ramírez et al. 2009), las reacciones acrosomales se verán aumentadas al existir mayor cantidad de dopamina en la hembra. Espermatozoides incubados con 1 mM de dopamina mostraron una marcada disminución de la fosforilación de tirosina a excepción de fosfoproteínas (la dopamina aumentó la viabilidad de los espermatozoides y disminuyó la fosforilación de tirosina durante la capacitación). El fosfato tirosina (fosfato Thr 308-AKT) se localiza principalmente en la cabeza de los espermatozoides, concretamente en la región acrosomal y subecuatorial, y muestra inmunoreactividad aumentada en la pieza intermedia (punta de flecha) a través de la capacitación. Así, los efectos inhibitorios sobre fosforilación de tirosina y la motilidad pueden estar mediados por un exceso de productos de oxidación de dopamina (Ramírez et al. 2009). Los espermatozoides que tienen la cabeza más alargada y estrecha nadan más rápido (Martin-Coello et al. 2009).

Serotonina y melatonina

Las entradas del cerebro medio involucran grupos neuronales del rafe, los cuales son de naturaleza serotoninérgica (Mucio 2007). La serotonina estimula directamente la secreción de aldosterona y de cortisol mediante la activación de la vía fosfolipasa C y la adenilato ciclasa (Echeverría 2010). Las neuronas que sintetizan serotonina están agrupadas en varios núcleos del tronco encefálico, sus axones se proyectan hacia varias regiones del encéfalo, y de forma notable hacia la corteza cerebral. Debido a la acción sobre diferentes receptores, se ha relacionado a la serotonina con la regulación de los estados de ánimo, como la depresión, la ansiedad, la ingesta de alimentos, la violencia impulsiva (Gil-Verona et al. 2002; Gonzáles 1999), en la percepción sensorial, la regulación de la temperatura y la inducción al sueño (Tortora y Derrickson 2006).

Receptores heterómeros 5-HT_{3AB} pueden experimentar un bloqueo voltaje-dependiente de calcio. El bloque es dependiente de la tensión del receptor 5-HT₃ por iones Ca²⁺ existentes, pero sus propiedades pueden ser ajustadas por alteraciones en las concentraciones intracelulares de fosfatos (Noam et al. 2008). En los mamíferos no primates, 5-HT₃ receptores se encuentran en las áreas

límbicas como la amígdala, el hipocampo y el núcleo accumbens (Guyton y Hall 2009). En todas las especies las densidades más importantes de la 5-HT₃ receptores parecen estar encontradas en la parte posterior del cerebro, en particular en el núcleo motor del nervio vago (Bétry et al 2011). La función de la 5-HT₃ depende de su localización: nervio terminal 5-HT₃ su activación conduce a la liberación de varios neurotransmisores como la serotonina, dopamina o GABA, mientras que la activación postsináptica de 5-HT₃ está implicada en la transmisión sináptica rápida; el estrés reduce el potencial a largo plazo de 5-HT₃ (Bétry et al. 2011). En condiciones patológicas de elevación crónica de corticosteroides, la neurotransmisión serotoninérgica es dañada (Gonzáles 1999).

La 5-HT (1A) subtipo está involucrado en el control de los índices tanto conductuales y hormonales de la excitación sexual en ratones machos, mientras que los receptores 5-HT (1B) antagonizan motivación sexual, pero no modifican la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-testicular (Popova y Amstislavskaya 2002). La activación del receptor 5-HT_{1A} disminuye la conducta agresiva, en tanto, que la activación del receptor 5-HT_{2A} aumenta la conducta agresiva (Gonzáles 1999). Un aumento fisiológico de corticosteroides, como el que ocurre durante el día, favorece la activación de los receptores mineralcorticoides (MR), y se suprime la actividad del sistema rafe-hipocámpico, disminuyendo la actividad del receptor 5-HT_{1A}, mientras que un aumento transitorio de los corticosteroides, como el que ocurre por estrés, ocupa los dos tipos de receptores, los MR y los GR, y permite aumentar la actividad del sistema rafe-hipocámpico (Gonzáles 1999)

La serotonina es precursor de la melatonina (Gonzáles 1999), estimula a la glándula pineal (o epífisis) para sintetizar y secretar la melatonina en la circulación general, únicamente durante la oscuridad (Chemineau y Delgadillo 1993). Los ritmos secretores de ACTH y cortisol se elevan en las primeras horas de la mañana y se reducen en las últimas horas de la tarde, con valores respectivos de 20 µg/dl y 5 µg/dl (Guyton y Hall 2007), ya que melatonina actúa directamente a través del receptor MT1, inhibiendo la respuesta de los glucocorticoides a ACTH en las glándulas suprarrenales (Valenzuela et al. 2012).

CAMBIOS FISIOLÓGICOS Y ENDOCRINOS

Glucocorticoides

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) producida en el núcleo paraventricular (PVN) estimula los corticotropos de lóbulo anterior de la glándula hipófisis, quien promueve la secreción de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y de β -endorfina. La ACTH viaja por el torrente sanguíneo hasta la glándula suprarrenal, quien produce cortisol y corticosterona (Mucio 2007; Flanagan et al. 2003). Unos de los efectos específicos importantes de los GC es la gluconeogénesis hepática, que implica la conversión de los aminoácidos en hidratos de carbono (Cunningham y Klein 2009). Los GC actúan directamente en el tejido adiposo y aumentan la secreción y síntesis de leptina [inhibidora de la ingesta de alimentos (Leal-Cerro et al 2001)]. Las pocas acciones de GC se ejercen hasta una hora después de la aparición del estrés (Sapolsky et al. 2000), de ahí que los efectos del cortisol tardan de 45 a 60 minutos en manifestarse, tiempo necesario para la reducción de la síntesis de ARNm (Guyton y Hall 2007).

Cuando el cortisol se convierte en el inactivo cortisona, moléculas oxidantes se producen, y en los espermatozoides, el cromosoma Y es particularmente vulnerable a las supresiones de ADN (Navara 2010). Dicho también, receptores de glucocorticoides (GR) puede reprimir la transcripción de genes mediante la unión a ADN (De Kloet et al. 2000). Ya que hay receptores de corticosteroides y enzimas utilizadas para descomponer glucocorticoides en el ovario de los mamíferos, el útero, la placenta, y también en los espermatozoides (Navara 2010). Así también, la reducción de la activación de GR es importante en la formación de vínculos de pareja de ratones hembra (Curtis y Wang 2005).

Se ha puesto en duda que la disminución de la respuesta al estradiol y GnRH provocada por la ACTH sea mediada por el glucocorticoide: los niveles del cortisol son similares tanto en ovejas con respuesta como en aquellas que no lo hacen

(Álvarez 2008). Los GC inducen la inhibición de la producción de testosterona en los testículos lo que lleva a la disminución de recuentos de espermatozoides, así también, los espermatozoides contienen 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (H β HSD1) (Navara 2010); la cuál es una enzima que participa en la regulación de glucocorticoides por catalizar la conversión de cortisona inactiva a cortisol su forma activa (Álvarez 2010; Navara 2010; Boyle 2008).

En el sistema nervioso incluso los GC desempeñan un importante papel en la facilitación de la memoria asociada a las vivencias emocionales y estresantes (Martín-García 2007). Los GC no modulan la memoria de manera uniforme, sino que involucra eventos con contenido emocional, en donde la corticosterona facilita el recuerdo de esa experiencia (Ruetti et al. 2008). Niños en edad escolar que recibieron tres o más dosis de betametasona prenatal mostró que el tratamiento se asoció con un mayor riesgo posnatal de conducta agresiva-destructiva, el aumento de la distracción y la hiperactividad (Owen y Matthews 2007). Enfermedades como la hipercortisolemia se asocia con aumento de la obesidad central, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, depresión, irritabilidad emocional y déficits cognitivos (Kapoor y Matthews 2005).

Corticosterona, la principal hormona del estrés en las aves, regula las respuestas a las muchas señales, que se ha demostrado tienen influencia para estimular sesgos en la proporción sexual, tales como la abundancia, la calidad alimentaria y la condición corporal (Pinson et al. 2011). La codorniz japonesa y gorriones blancos coronados, con los implantes de corticosterona han producido descendencia mayor hacia hembras, que los que no tiene implantes (Pinson et al. 2011). En el lagarto se demostró que la corticosterona materna no afectó el éxito de eclosión, el período de incubación o la relación de sexo de la progenie. Sin embargo, embriones machos expuestos a niveles relativamente altos de corticosterona fueron de menor tamaño que los machos nacidos de hembras testigo; mientras que en las hembras tratadas con hormonas los huevos eran más grandes que el promedio de las hembras control (Uller et al. 2009). Esto es debido por que la administración crónica de GC en dosis suprafisiológicas induce

osteopenia por: inhibición de la función de los osteoblastos y descenso de la formación de hueso, incremento del número de osteoclastos, elevación de los niveles séricos de paratohormona y reducción de los depósitos corporales de calcio al disminuir su absorción intestinal y aumentar la excreción renal (Laguna 2001).

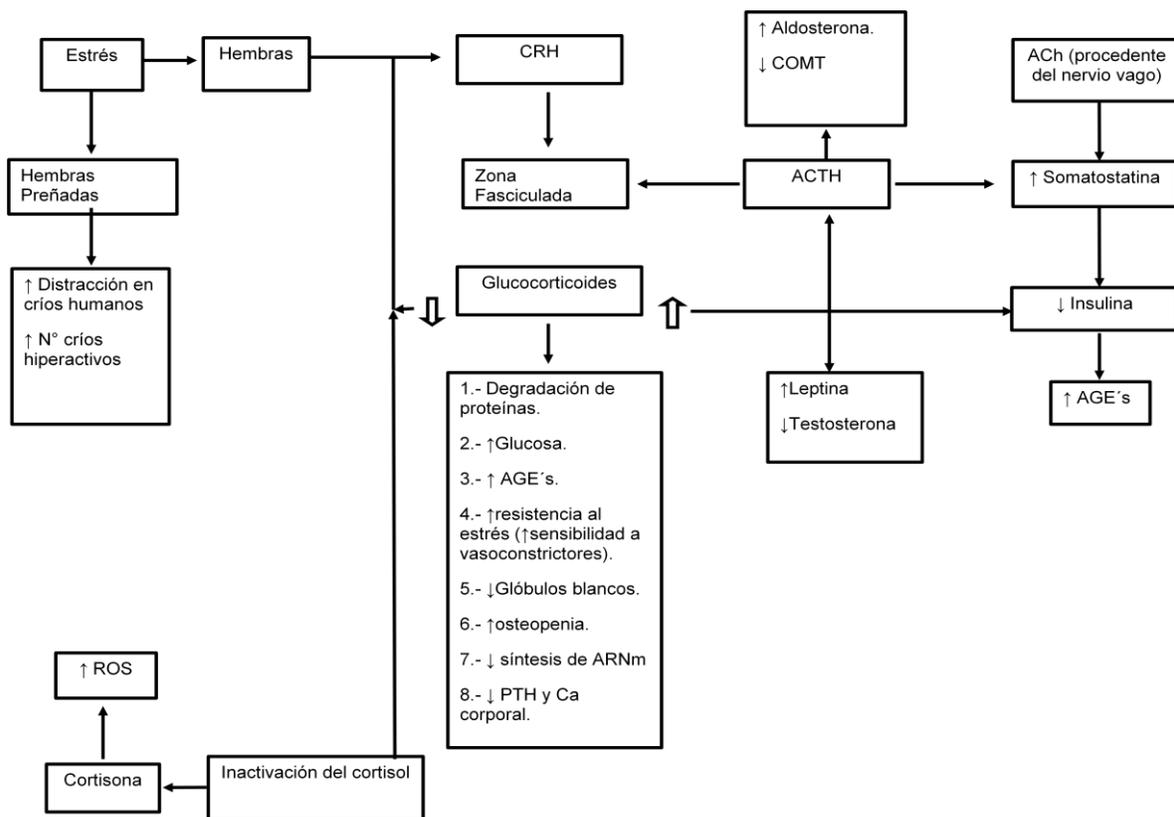


Ilustración 2. Resumen de las interacciones de los glucocorticoides. Nótese el efecto de la ACh sobre la insulina y la disminución de la COMT por parte de la ACTH.

Mineralocorticoides

Aldosterona y corticosterona se producen en la glándula suprarrenal y se unen con afinidades similares al receptor adrenal de mineralocorticoides (MR; NR3C2). La activación selectiva de MR en los tejidos de las células de Leydig se logra a través de la expresión de HSD11B1 y HSD11B2, estas enzimas inactivan los GC. Así en las células de Leydig, la aldosterona pero no corticosterona activan MR, lo que lleva a la estimulación de la producción de testosterona (Martinez-Arguelles et al 2011). Aldosterona, el principal mineralocorticoide favorece la reabsorción de sodio y la excreción de potasio (Guyton y Hall 2007). La ACTH

inhibe la conversión de corticosterona en aldosterona, mediante la inhibición de la COMT y estimulando la 17-hidroxilasa (Echeverría 2010). El aumento de mineralocorticoides y andrógenos puede provocar hipertensión arterial, hipokalemia, hirsutismo, acné y pubertad precoz (Calvar et al. 1997). En cualquier concentración de corticosterona, su efecto puede ser bloqueado por el pretratamiento con antagonistas mineralocorticoides, p ej. Espironolactona y presumiblemente progesterona y 11 β -OH-progesterona (De Kloet et al 2000). En humanos, durante el embarazo se eleva la secreción de aldosterona, lo que puede ser en parte consecuencia del efecto natriurético de la progesterona secretada por la placenta (OMS 1971).

La aldosterona estimula la síntesis de catecolaminas activando la enzima limitante de su síntesis, la tirosina-OH, de forma que si se bloquean los receptores mineralocorticoides, disminuye la síntesis de RNAm de la tirosina-OH y la producción de dopamina. La adrenalina y noradrenalina aumentan la secreción de aldosterona y la actividad de la renina, y probablemente también la secreción de GC. (Echeverría 2010).

Oxitocina y vasopresina

Los circuitos cerebrales del apego entre el macho y la hembra se desarrollaron para permitir que nuestros antepasados vivieran con su pareja al menos lo suficiente para criar juntos a un hijo durante su infancia. En humanos, el apego entre el macho y la hembra están producidos principalmente por dos hormonas: la oxitocina y la vasopresina (Fisher 2004; Thornhill et al. 1995).

La cópula hace que la neurohipófisis secrete oxitocina; produce un aumento las contracciones rítmicas del útero, que se ha postulado favorecería el transporte rápido de los espermatozoides. El aumento en los niveles de oxitocina (tanto en hombres como en mujeres) puede interferir también en la actividad de la dopamina y la norepinefrina en el cerebro, disminuyendo el impacto de éstas (Fisher 2004). En el humano, la oxitocina circulante aumenta la respuesta femenina, incrementando en el orgasmo, y se cree que facilita las contracciones orgásmicas de los músculos lisos del útero y la vagina (Thornhill et al. 1995).

La vasopresina es una hormona no adrenérgica que disminuye el flujo sanguíneo renal y la producción de orina; en dosis altas estimula el músculo liso de las arteriolas precapitales, ocasionando vasoconstricción periférica. A diferencia de las catecolaminas, la vasopresina no se ve afectada por la acidosis. Debido a que la vasopresina no actúa sobre los receptores β -adrenérgicos y aumenta la demanda de oxígeno en el miocardio, en medicina veterinaria se recomienda en caso de no tener respuesta con epinefrina (Ibancovich C.---).

Testosterona

La testosterona es importante para la libido en machos y hembras (Cunningham y Klein 2009). Es posible, que elevaciones agudas o crónicas de la testosterona estimula sesgo masculino en la proporción de machos (Pinson et al. 2011). Los glucocorticoides reducen la producción de testosterona (Navara 2010; Campagne D. 2008; Álvarez L. 2008; Becú 2007), por el contrario el tratamiento con testosterona y dihidrotestosterona (DHT) reduce la secreción de cortisol (Álvarez L. 2008). Los GC inducen la inhibición de la producción de testosterona en los testículos lo que lleva a la disminución de recuentos de espermatozoides (Navara 2010). La testosterona incrementa la cantidad total de matriz ósea y provoca retención de calcio. Por lo tanto, aumenta notablemente la tasa de crecimiento óseo (Guyton y Hall 2007). La testosterona puede disminuir los niveles de oxitocina y vasopresina (Fisher H. 2004).

La testosterona eleva la tasa metabólica de un 10% a un 15%, mientras que las hormonas sexuales femeninas aumentan muy poco esta tasa. Las personas obesas con un mayor aporte calórico excesivo y persistente muestran una mayor actividad simpática (Guyton y Hall 2007). La testosterona promueve la lipólisis mediada por catecolaminas, mediante un aumento del número de receptores β -3 adrenérgicos en células precursoras de adipocitos de ratas, esto es que, la relación cortisol/testosterona modula, entre otras hormonas, la acumulación de grasa visceral. Sin embargo, se ha establecido que la elevación de la razón cortisol/testosterona es un indicador de estrés crónico (Álvarez et al. 2010).

Las inyecciones de testosterona (T) durante la época adulta aumentan la agresión de los ratones hembra que habían recibido una inyección de T inmediatamente después del nacimiento. Sin embargo, en las hembras con inyecciones de placebo no hay respuesta a las inyecciones de T cuando eran adultas. Se describe que tras someter a ratas preñadas a diversos agentes estresantes durante el periodo de gestación, sus niveles de T y los de los fetos aumentan, lo que asocia a un incremento de la gestación postnatal (Gil-Verona et al. 2002; Gonzáles 1999).

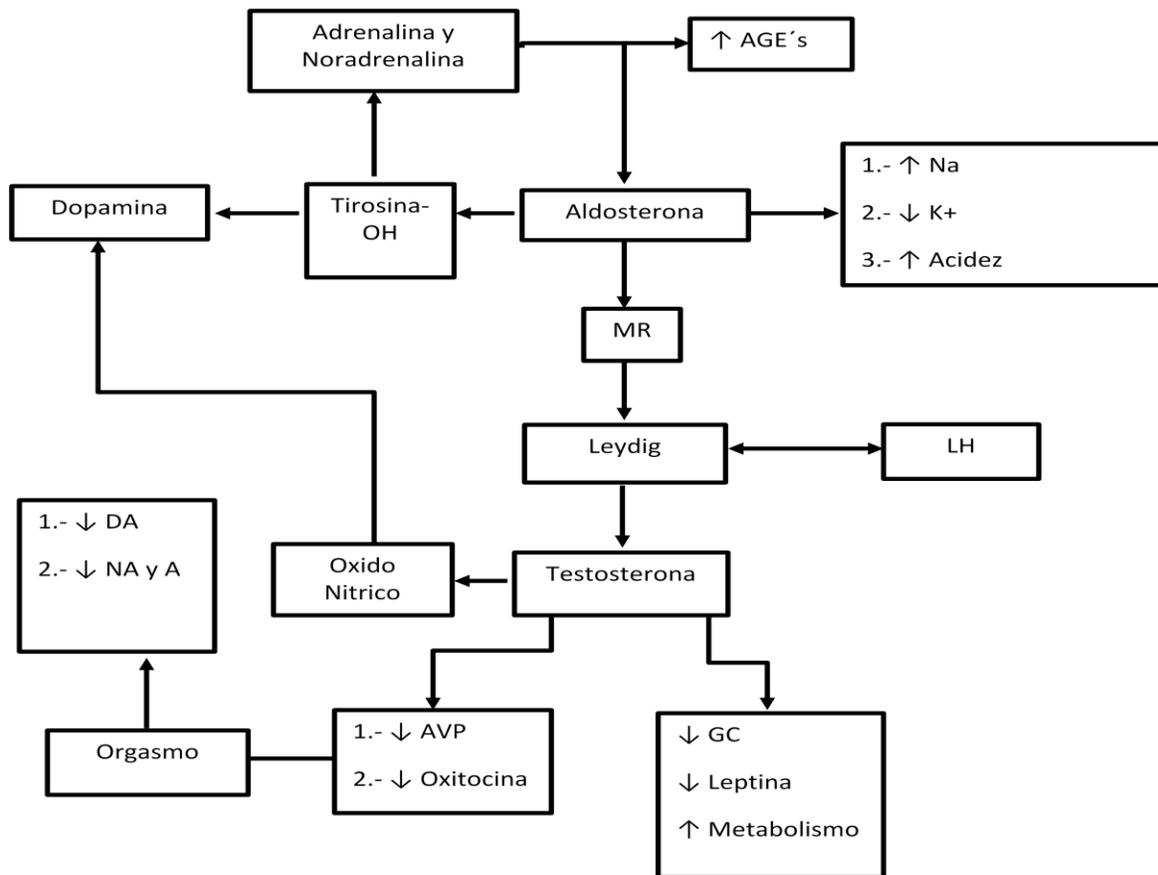


Ilustración 3. Esquema de relación entre catecolaminas, el receptor mineralocorticoide y testosterona; la relación entre el orgasmo, AVP y oxitocina no se relaciona con la disminución provocada por testosterona.

Progesterona [P4]

En humanos, la P4 induce una despolarización de la membrana y el flujo de varios iones (flujo de salida cloruro, sodio y calcio), que son necesarios para la reacción acrosomal del espermia; (Oren-Benaroya et al. 2008; Patrat et al. 2002). Los espermatozoides capacitados pueden atravesar la zona pelucida (ZP) y penetrar el ovocito con mayor rapidez, se demuestra que P4 acelera la adquisición

de esta condición; la tasa de fertilización y el número de espermatozoides penetrados por ovocito es mayor en espermatozoides incubados con P4 2 o 4 horas, que en espermatozoides incubados 60 minutos (Barboni et al. 1995). Recientemente, se demostró que la P4 en concentraciones tan bajas como 10-100 pM quimio-tácticamente atrae los espermatozoides en humanos y conejos, y que existe un gradiente de P4 a lo largo de la masa celular cumulus que rodea el oocito, lugar donde se produce la P4 (Oren-Benaroya et al. 2008).

El efecto ansiolítico que tiene la progesterona se debe a su metabolito 3-alfa-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona [allopregnenolona (González 1999)]. Allopregnanolona (AlloP), un neuroesteroide relacionado con los procesos de la vejez sobre la memoria y el estrés, es 20 veces más potente que las benzodiazepinas y 200 veces más potente que los barbitúricos sobre la activación del receptor GABA_A. (Martín-García et al. 2007). Las benzodiazepinas actúan potenciando la acción neuroinhibitoria del GABA, neurotransmisor inhibitorio que directamente o indirectamente inhibe la entrada de Ca²⁺, y aumenta la conductancia al K⁺ y la permeabilidad al cloro que hiperpolariza la neurona y disminuye su excitabilidad (Ibáñez y Anzola 2009; Martín-García et al. 2007). Es decir, AlloP neutraliza las convulsiones y la rigidez del síndrome de abstinencia alcohólica; además disminuye la corticosterona y adrenocorticosterona en plasma, la reducción de los niveles de vasopresina en el núcleo ventromedial al paraventricular y estimula la secreción de dopamina (Martín-García et al. 2007). La administración de fluoxetina (inhibidor de la recaptura de serotonina) aumenta los niveles de allopregnenolona (González 1999) y este metabolito de la P4 es capaz de disminuir los niveles de AVP, corticosterona, adrenocorticosterona y estimula la secreción de dopamina (Martín-García et al. 2007). La ansiedad bloquea los mecanismos de aprendizaje, haciendo al animal ineficiente en las respuestas y más susceptible aún a la ansiedad, generándose un círculo vicioso.

La ovulación del ovocito primario en pollos y otras aves galliformes se desencadena por aumento de la secreción de progesterona (P4) de las células de la granulosa que rodean al ovocito, lo que coincide con la elevación de la

circulación de la hormona luteinizante (Pinson et al. 2011). En primates, el estrés tiene efectos negativos sobre la producción de P4 por el cuerpo lúteo y prolonga la fase folicular del siguiente ciclo (Álvarez 2008). Esto podría deberse a que la P4 desempeña un papel esencial de retroacción negativa en la regulación de la LH (Chemineau y Delgadillo 1993). (Ver ilustración 1)

Estrógenos

El estradiol aumenta los receptores de serotonina 5-HT_{2A}, quienes aumentan la conducta agresiva (González 1999). El 17β-estradiol (E2) y estrógenos ambientales pueden estimular de manera significativa la capacitación espermática de mamíferos, las reacciones del acrosoma y la capacidad de fertilización, con los estrógenos ambientales es mucho más potente que con el E2. La reacción acrosomal inducida por progesterona es inhibida por E2 en el esperma humano, en el que E2 inició un rápido incremento tanto en Ca²⁺ intracelular como en la fosforilación de la tirosina (Adeoya-Osiguwa et al. 2003).

Los estrógenos aumentan la producción de transcortina, de modo que en el tercer trimestre del embarazo, la concentración plasmática de la proteína aumenta al doble de los valores normales (Echeverría 2010) y solo la fracción de GC que queda libre, no unida a proteínas, es capaz de expresar sus acciones biológicas (Laguna 2001). En la hembra del ratón de pradera, el aumento en los niveles de noradrenalina en el cerebro contribuye a la liberación de estrógenos (Fisher 2004); el cortisol puede prevenir el aumento de E2 mediante la interferencia en el pico de LH (Pierce et al. 2009; Álvarez 2008).

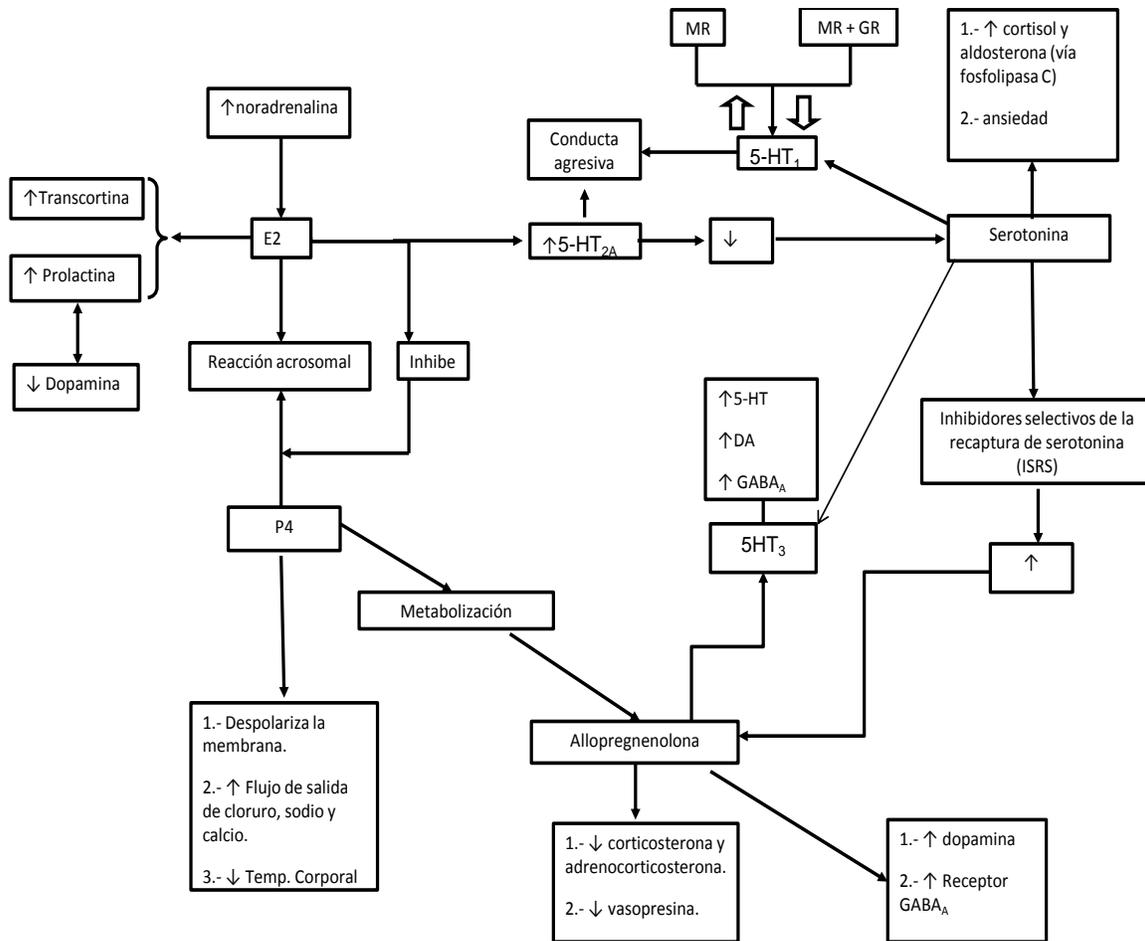


Ilustración 4. Relación entre Estrógenos (E2), Progesterona (P4) y Serotonina (5-HT). Obsérvese la nula interacción entre receptor de serotonina 5-HT₃ con el E2.

Hormona luteinizante (LH).

El cortisol altera el efecto de retroalimentación positiva del E2 necesario para provocar un aumento de LH (Pierce et al. 2009; Álvarez 2008); el cortisol puede interferir con el pico de la LH de varias maneras: retraso, punta y en casos extremos prevenir el aumento de E2 inducido por la LH (Pierce et al. 2009). La hormona liberadora de gonadotropinas (GNRH); en la hipófisis inhibe la secreción de LH y también la arginina vasopresina (AVP) inhibe esta hormona (Álvarez 2008).

Las células intersticiales de Leydig de los testículos secretan testosterona sólo cuando son estimuladas por la LH adenohipofisaria. Además, la cantidad de secreción de testosterona aumenta en proporción casi directa con la cantidad de

LH disponible. (Guyton y Hall 2007; Chemineau y Delgadillo 1993). Sin embargo, la testosterona secretada en respuesta a la LH tiene el efecto recíproco de inhibir la secreción hipofisaria de LH (Guyton y Hall 2007). Cada pulso de LH es seguido de un pulso de testosterona cuya amplitud varía según la situación fisiológica del macho. La desaparición de la testosterona en la sangre es más lenta que la de LH (Chemineau y Delgadillo 1993).

FACTORES GENÉTICO REPRODUCTIVOS

El sexo genético queda determinado en el momento de la fertilización del ovocito por el espermatozoide, dependiendo de la constitución gonosómica del espermatozoide (Audí 2002). Las diferencias en la motilidad y/o la capacidad de los espermatozoides X contra Y de sobrevivir al desafío del medio ambiente dentro de la hembra se traducirá en la generación de más hombres o mujeres (Navara 2010). Existen diferencias en el tamaño, y por tanto, en la cantidad de ADN que tienen los cromosomas X y Y. El cromosoma X es mayor que el cromosoma Y, y esta diferencia puede llegar a ser de más de un 10% en algunas especies (Gardner et al 2010; Arroyo 2008; Roldán y Garde 2004).

Después de un tiempo dependiente de las especies en un medio ambiente adecuado, ya sea *in vivo* o *in vitro*, los espermatozoides adquieren la capacidad de fertilizar y se dice que son “capacitados” (Adeoya-Osiguwa et al. 2003). Como la capacitación y la fertilización ocurre en el tracto reproductivo femenino, es probable que los efectos de los estrógenos ambientales en función de los espermatozoides pudiera ser más pronunciada en las mujeres, pero los efectos sobre la eyaculación de los espermatozoides maduros a la espera no puede ser descartada (Adeoya-Osiguwa et al. 2003). Ha sido demostrado que los machos estratégicamente alteran la calidad de su esperma, los machos pueden agotarse de líquido seminal, incluso cuando el espermatozoides se encuentran disponibles para amplia eyaculación y por lo tanto, los machos prevén destinar el líquido seminal de acuerdo a las ventajas reproductivas que obtienen de las cópulas (Conrwallis y O’Connor 2009). En la vaca se ha demostrado que algunos

espermatozoides recorren toda la longitud de la trompa de Falopio en unos cinco minutos, una velocidad por lo menos 10 veces superior que la que podrían lograr los movimientos natatorios de los propios espermatozoides por sí solos (Guyton y Hall 2007).

La telomerasa es una enzima responsable de la elongación de los telómeros, que es altamente expresado en ovocitos en desarrollo, especialmente en la vesícula germinal y durante la metafase de la primera división meiótica. La disminución de los niveles de telomerasa y telómeros más cortos se asocian con mayores niveles de hormona del estrés (Rutkowska y Badyaev 2008). A su vez la actividad de la telomerasa se ve afectada por las hormonas esteroideas, estrógenos, progesterona y andrógenos, que actúan a través de reguladores del ciclo celular y los receptores. Las hormonas esteroideas también pueden ejercer reacciones en las superficies celulares, incluyendo la modificación del citoesqueleto celular (Rutkowska y Badyaev 2008).

El medio interno del tracto genital femenino suele ser inadecuado para la supervivencia del espermatozoides; por ejemplo, los glóbulos blancos son atraídos con rapidez hacia la luz uterina porque los espermatozoides se consideran como extraños para el tracto genital femenino (Cunningham y Klein 2009). Durante su trayecto por el tracto reproductor femenino: 1) La eyaculación se mezcla con los fluidos uterinos, un proceso facilitado por las contracciones del miometrio que mejoran en respuesta a componentes del plasma seminal; 2) en el endometrio las evaluaciones de la viscosidad se hacen más complejas por la infiltración de leucocitos polimorfonucleares y células T de la mucosa para formar una suspensión densa; 3) la unión útero-tubárica puede llevar a cabo un cierto grado de vigilancia inmunológica de antígenos de superficie de los espermatozoides, la suspensión de leucocitos polimorfonucleares aumenta en densidad con el tiempo que transcurre desde el apareamiento (Hunter et al. 2011). El semen puede penetrar en tracto reproductor femenino sin provocar una respuesta inmune significativa, debido a que el plasma seminal es inmunosupresor. No obstante, en

ocasiones se producen casos de infertilidad por la producción de anticuerpos frente a los espermatozoides en el útero (Tizard 2009).

La glucosa-6- fosfato deshidrogenasa relacionada con el cromosoma X

La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) ligada al cromosoma X es un grupo de anomalías hereditarias en las que la actividad de la enzima eritrocitaria G-6-DP disminuye notablemente (Lichtman et al. 2003). El NADPH, producido durante la reacción catalizada por la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa ligada al cromosoma X, en la vía de la pentosa fosfato, representa un punto clave en el suministro de equivalentes reductores en los eritrocitos y otras células como los hepatocitos. El NADPH también aumenta la cantidad de glutatión reducido (GSH) (Murray et al. 2007). Tal deficiencia resulta en una anemia hemolítica, particularmente después de la administración de fármacos, durante las infecciones, posiblemente durante la acidosis diabética, y en el período neonatal. Las comunes (polimórfico) formas de G-6-PD deficiencia se encontró que se asocia con anemia sólo bajo condiciones de estrés (Lichtman et al. 2003).

Mecanismo de hemolisis. El lapso de vida de G-6-PD-deficiencia en células rojas se acorta en circunstancias, como la administración de un fármaco, infección, y en el periodo neonatal (la razón exacta se desconoce). La hemolisis de drogas inducida en células G-6-PD-deficiente generalmente se acompaña de la formación de cuerpos de Heinz y el motivo por el que estos cuerpos de Heinz se forman y se adhieren al estroma de los glóbulos rojos se desconoce. El mecanismo de la hemólisis inducida por infección o que ocurre espontáneamente en sujetos con G-6-DP-deficiencia es aún menos conocida. Se ha sugerido que la generación de peróxido de hidrogeno por los leucocitos fagocitando, puede jugar un papel en este tipo de reacción hemolítica. Icterus neonatorum por G-6-PD-deficiencia se debe, probablemente, tanto por el acortamiento de vida útil de los glóbulos rojos, como al procesamiento inadecuado de la bilirrubina en el hígado inmaduro de bebés deficientes de G-6-PD (Lichtman et al. 2003).

Modo de herencia. El gen que determina la estructura de G-6-PD se realiza en el cromosoma X: la herencia de G-6-PD-deficiencia (favismo) es ligada al sexo. Por

esta razón, el defecto se expresa plenamente en los varones afectados y nunca se transmite de padre a hijo, sino sólo de la madre al hijo. En las mujeres, sólo uno de los dos cromosomas X en cada célula está activo. Por consiguiente, los heterocigotos hembras para G-6-PD-deficiencia tienen dos poblaciones de células rojas, células deficientes y células normales (Lichtman et al. 2003).

Prevalencia y distribución geográfica. La prevalencia de G-6-PD-deficiencia oscila entre poblaciones blancas de menos de 1 en 1000 entre las poblaciones del norte de Europa. La G-6-PD-deficiencia también se encuentra en china y en el sudeste de Asia. La G-6-PD-deficiencia de tipo-A es muy común en el oeste de África, y en los Estados Unidos, la incidencia entre los hombres de raza negra es de aproximadamente 11% (Lichtman et al. 2003).

Características Clínicas. La mayoría de las personas con G-6-PD-deficiencia nunca sufren las manifestaciones clínicas de este rasgo genético común. La principal consecuencia clínica de la G-6-PD-deficiencia es la anemia hemolítica y puede causar enfermedad hemolítica congénita. En general hemólisis está asociada con el estrés, la administración de drogas, la infección, el periodo neonatal, y, en algunos individuos, el consumo de habas (Lichtman et al. 2003).

EL MEDIO INTERNO EN EL APARATO REPRODUCTOR DE LA HEMBRA.

Oxígeno (O₂).

Las especies reactivas de oxígeno (ROS), como el anión superóxido (O₂⁻), peróxido de hidrógeno (H₂O₂), y el radical hidroxilo (OH) atacan a los fosfolípidos de la membrana celular e inducen peroxidación de lípidos de membrana en el espermatozoide. La peroxidación de lípidos de membrana y la toxicidad de los peróxidos generados por los ácidos grasos en el esperma son las principales causas de disminución de la función espermática (Eskiocak et al. 2005). Los antioxidantes como la glutatión y N-acetilcisteína pueden proteger contra el efecto dañino, derivados de ROS que producen los leucocitos, en el movimiento de los espermatozoides (Eskiocak et al. 2005).

El pH.

La capacidad del tracto reproductivo para impedir o retardar la progresión de un sexo específico de espermatozoides podría modificar la proporción de sexos. Por ejemplo, el pH vaginal se ha demostrado que influye en relación con el sexo de la descendencia (Gardner et al 2010). La actividad de los espermatozoides es mucho más fácil en el medio neutro y algo alcalino del semen eyaculado, pero se deprime mucho en los medios ligeramente ácidos (Guyton y Hall 2007). La próstata secreta un líquido poco denso, lechoso, que contiene iones citrato, calcio y fosfato, una enzima de coagulación y una profibrinolisisina. En consecuencia, es probable que el líquido prostático, algo alcalino, ayude a neutralizar la acidez de estos otros líquidos tras la eyaculación y facilite la movilidad y fertilidad (Guyton y Hall 2007). Cuando se reduce el pH al mismo tiempo se reduce el metabolismo energético del espermatozoide y su motilidad. El metabolismo glicolítico que desarrolla el espermatozoide (carbohidrato principal es glucosa) hace que el pH intracelular disminuya y el metabolismo celular quede reducido (Gadea J. 2003). En bovinos con un pH luteal < 6.0 consiguieron la gestación, lo que hace pensar que los pH ácidos en esta fase pueden ser compatibles con la supervivencia del embrión (Barrera y Porras 2009). Se demostró que la presencia de fosfato no tiene ningún efecto en la supervivencia o la tasa de natación espermática, pero en el grupo de tampón a pH 8.5 estaban nadando considerablemente más rápido y aunque la mayoría de los movimientos espermáticos fueron espasmódicos o dando vueltas en vez de nadar en línea recta, al final de 1 hora las tasas de natación parecen menores en presencia de fosfato (Tampion y Gibbons 1963). En conejos, el pH influye en los patrones de movimiento más rectos de espermatozoides a pH entre 6.0 y 6.5, mientras que más ondulados, los remolinos y círculos se observó a pH entre 8.7 y 9.5 (Branham 1969). El ión hidrógeno es tamponado, en el interior de la célula, por los aminoácidos, las proteínas y los fosfatos orgánicos (Cunningham y Klein 2009). Mientras que en la oxidación de ácidos grasos se observa la liberación de 4 átomos de hidrógeno cada vez que se escinde una molécula de

acetil CoA de la cadena de ácido graso. Por ejemplo por cada molécula de ácido esteárico descompuesta se liberan 104 átomos de hidrógeno (Guyton y Hall 2007).

En humanos, la acidosis metabólica genera vasodilatación periférica y aumento de la sesión de O₂ a los tejidos, afectando principalmente a nivel cardiovascular, SNC y hueso en este último caso, principalmente en formas crónicas por disminución de fijación ósea de fosfatos (Intramed). La hiperpotasemia causa acidosis metabólica por la inhibición de la síntesis de NH₃ (amoníaco) y de la excreción de NH₄⁺ (Cunningham y Klein 2009; Guyton y Hall 2007).

La deficiencia de insulina produce acumulación de cuerpos cetónicos y de ácido láctico en la sangre, con pérdida de electrolitos y agua en la orina que da lugar a una deshidratación grave; la cetonuria y la diuresis osmótica, resultantes de la glucosuria generan pérdida de Na y K⁺ por la orina (Cunningham y Klein 2009). El principal mecanismo de acción de los glucocorticoides, en este sentido, consiste en facilitar la reabsorción de Na⁺ y la eliminación de K⁺ e H en los túbulos distales y colectores renales (Laguna 2001). Lo que favorecería a prevenir la acidosis metabólica, sin embargo, las hormonas mineralocorticoides, como la aldosterona aumenta la acidificación plasmática (Cunningham y Klein 2009)

Viscosidad.

El estado de hiper-viscoelasticidad en el semen humano se asocia con un reducido porcentaje de espermatozoides móviles, los fluidos del tracto femenino responde a las variaciones cíclicas de temperatura, y estos existen en el oviducto cerca del momento de la ovulación; espermatozoides muy móviles penetran rápidamente en el moco cervical y comienzan a colonizar las criptas de cuello uterino: tal moco no es un verdadero fluido o sustancia homogénea y su viscosidad y viscoelasticidad no se pueden medir con cualquier grado de precisión. Gradaciones en la viscosidad pueden influir en el patrón y la fuerza de la actividad flagelar del esperma y la velocidad de movimiento hacia adelante. La actividad trasudación cambiante en la pared del útero, está regulado por la secreción ovárica de esteroides, las secreciones mucosas se vuelven progresivamente menos viscosas después de la ovulación (Hunter et al. 2011). En

el ratón, se observó que el flagelo del espermatozoide puede generar un movimiento de propulsión más fuerte cuando se enfrenta con aumento de la viscosidad y viscoelasticidad en el medio de suspensión (Hunter et al. 2011). El uso de progestinas influye en la viscosidad, como levonorgestrel derivado de la 19-nortestosterona a 3 horas después del tratamiento; aumenta el pH del fluido uterino a las cinco horas lo cual inmoviliza a los espermatozoides, y aumenta la viscosidad del moco cervical a partir de las nueve horas impidiendo el paso de espermatozoides hacia la cavidad uterina (Croxatto y Ortiz 2004). Una idea discutida es que el estrés aumenta la longitud del ciclo menstrual en seres humanos y babuinos y esta expansión de los ciclos menstruales puede resultar en un período de tiempo más largo durante el cual el moco cervical es delgado, y los espermatozoides X pueden prosperar (Navara 2010).

Temperatura.

La actividad de los espermatozoides aumenta notablemente a medida que se eleva la temperatura, pero también lo hace su metabolismo lo que acorta de manera considerable su supervivencia; la supervivencia en el tracto femenino es de sólo 1-2 días (Guyton y Hall 2007). La progesterona favorece una actividad termogénica disminuyendo la actividad del hipotálamo anterior; la activación de los núcleos del hipotálamo anterior disminuye la temperatura corporal favoreciendo la pérdida de calor (González 1999). Se ha demostrado que después de la ovulación, tanto el ovocito maduro y las células de cumulus segregan factores quimiotácticos, y que los espermatozoides humanos y del conejo pueden sentir la diferencia de temperatura que existe en la ovulación entre el almacenamiento y sitios de fertilización y responder a ella por termotaxis (Oren-Benaroya et al. 2008), pero no se sabe si realmente pueden sentir tanto los gradientes de temperatura ascendente y descendente, o únicamente gradientes ascendentes (Bahat et al. 2012).

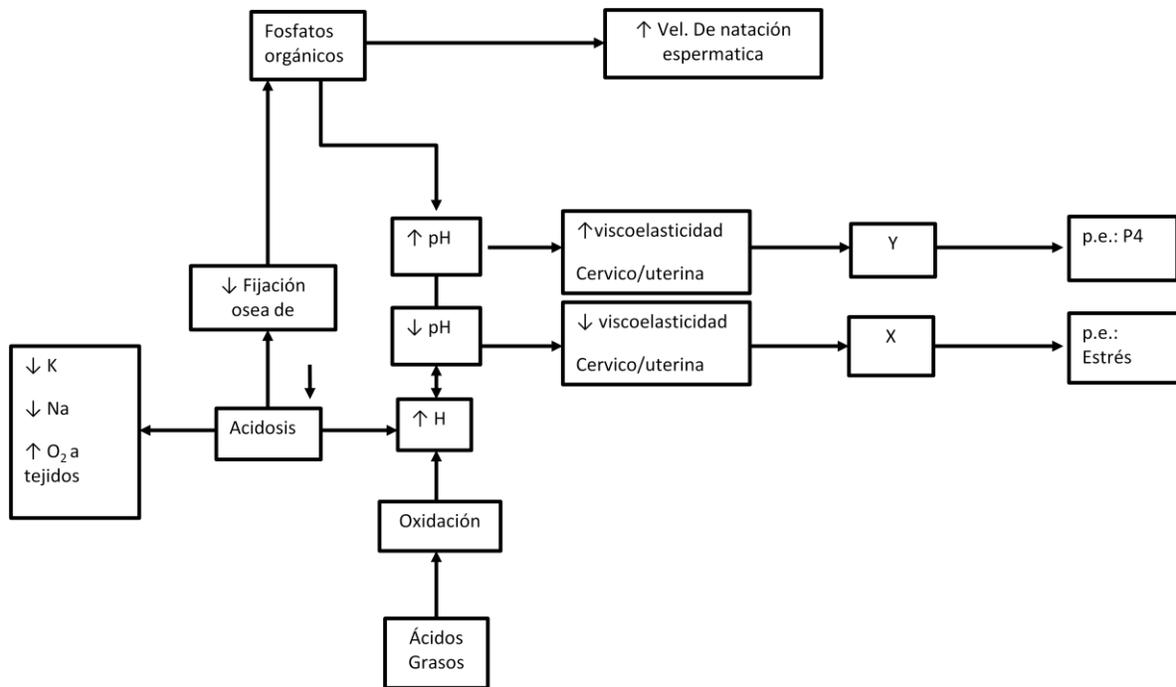


Ilustración 5. Esquema representativo del efecto de los fosfatos en el medio interno reproductor de la hembra

FACTORES NUTRICIONALES

Leptina

La leptina puede actuar como el vínculo esencial entre el tejido adiposo y el sistema reproductivo, indicando si las reservas energéticas adecuadas están presentes para la función reproductiva normal (Moschos et al. 2002). Leptina y el cortisol muestran un ritmo circadiano inverso. Sin embargo, los GC actúan directamente en el tejido adiposo y aumentan la secreción y síntesis de leptina (Leal-Cerro et al 2001). El tratamiento con leptina acelera el estro y el apareamiento. En los ratones prepúberes tratados con leptina, los pesos de los úteros, ovarios y oviductos, fueron de 37.5 - 53% mayor que en los de control (Chehab et al 1997).

La testosterona y la dihidrotestosterona su metabolito activo son capaces de suprimir la secreción de leptina y el ARNm de leptina. La administración de testosterona aumenta la lipólisis y la cantidad de 3β -adrenérgico en adipocitos de ratas machos. Por lo tanto, la disminución de los niveles séricos de leptina

observados después de repetidas inyecciones de testosterona podría ser un fenómeno secundario a una disminución de la grasa corporal (Luukkaa et al. 1998).

Ácidos grasos

Desde el punto de vista químico, el componente lipídico básico de los triglicéridos y de los fosfolípidos son los ácidos grasos (Guyton y Hall 2007). Ciertos cambios propician una movilización rápida de ácidos grasos del tejido adiposo, como el descenso de insulina, los glucocorticoides, la adrenalina y noradrenalina, la hormona del crecimiento (GH) y la hormona tiroidea. El cortisol aumenta la concentración de ácidos grasos libres en el plasma, lo que aumenta la utilización de los ácidos grasos con fines energéticos (Guyton y Hall 2007). La galanina (GAL) hipotalámica está relacionada a la preferencia por una dieta grasa, la memoria, la regeneración neuronal, la función hormonal y además GAL estimula la secreción de GH (González 1999). La GH propicia la movilización de ácidos grasos (Guyton y Hall 2007). Dentro de las mitocondrias, la oxidación beta de los ácidos grasos tiene lugar con gran rapidez y se liberan enormes cantidades de acetil coenzima A (CoA); los andrógenos pueden sintetizarse a partir del colesterol o directamente desde la CoA (Guyton y Hall 2007).

En gallinas, un tratamiento de corticosterona (1.5 mg) se disolvió en 0.5 ml de aceite de cacahuate y se aplicó por vía subcutánea, el tratamiento tuvo un efecto significativo produciendo descendencia masculina 82% (Pinson et al. 2011). De manera similar, se ha encontrado que los ratones hembra en una dieta de grasa muy alta producían machos 67%, mientras que en los ratones con una dieta muy baja en grasa producían 39% de machos (Navara 2010). Coincide con estos resultados Gardner et al. (2010) quien en mujeres etíopes desnutridas encontró que las embarazadas daban a luz a más mujeres que hombres. Aunque el papel de los ácidos grasos en la proporción sexual, no queda bien establecido, es de notar que las principales hormonas que inhiben la función del locus coeruleus (cortisol, endorfinas y el GABA) son también hormonas que provocan el incremento de la ingesta de alimento.

Hormonas anorexígeas y orexígeas

Por mencionar, las hormonas relacionadas con la disminución de apetito (*anorexígeas*) se encuentran los melanocitos, leptina, serotonina, noradrenalina, hormona liberadora de corticotropina (CRH), insulina y transcrito regulado la cocaína y anfetaminas (CART). Las hormonas que provocan el incremento de la ingesta de alimento (*Orexígeas*) son: el Neuropeptido Y, la hormona concentradora de melanina (MCH), orexinas A y B, endorfinas, galanina (GAL), aminoácidos (glutamato y ácido γ -aminobutírico) y el cortisol (Guyton y Hall 2007).

Minerales

Calcio (Ca). La noradrenalina, la adrenalina, la acetilcolina, la angiotensina, la endotelina, la vasopresina, la oxitocina, la serotonina y la histamina, son hormonas que producen contracción del músculo liso. En otros casos se produce despolarización sin potenciales de acción y esta despolarización permite la entrada de iones Ca^{+} en la célula, lo que facilita la contracción (Guyton y Hall 2007). Por el contrario, se produce inhibición cuando la hormona cierra los canales de sodio y calcio para impedir la entrada de estos iones positivos; también se produce inhibición si los canales de potasio, que normalmente están cerrados se abren permitiendo la salida de iones potasio de la célula estas dos acciones aumentan el grado de negatividad en el interior de la célula muscular, un estado que se denomina hiperpolarización y que inhibe intensamente la contracción muscular (Guyton y Hall 2007).

En el esperma del erizo de mar y de la *chlamydomonas* se ha demostrado que el Ca^{2+} altera la actividad en el axonema flagelar a través de un mecanismo de regulación que afecta a los microtúbulos de pares centrales. Se encontró que Ca^{2+} disminuyó significativamente la velocidad y la frecuencia de los microtúbulos de deslizamiento (Nakano et al. 2003).

Fósforo. En bovinos, el fósforo (P) plasmático es mayor en vacas alimentadas con 23% de proteína cruda (PC) en comparación con vacas que alimentadas con 12% PC. Sin embargo la concentración de P en las secreciones uterinas fue 30 % mayor, durante los días 5 y 15 del ciclo estral, en vacas alimentadas con 12% de

PC que alimentadas con 23% de PC (Jordan et al. 1983). El fosfato inorgánico se encuentra en el plasma de dos formas principales: HPO_4^- y H_2PO_4^- . Cuando el pH del líquido extracelular se vuelve más ácido, se produce un aumento relativo del H_2PO_4^- y un descenso del HPO_4^- , mientras que lo contrario ocurre cuando el líquido extracelular se hace alcalino (Guyton y Hall 2007).

Un aumento del fosfato plasmático estimula a la paratohormona [PTH], que aumenta la reabsorción de Ca^{2+} en los túbulos renales reduciendo por tanto su excreción. La PTH también favorece la resorción de tubular renal de calcio, al mismo tiempo que disminuye la resorción de fosfato, pero la PTH incrementa la absorción intestinal de calcio y de fosfato (Guyton y Hall 2007). La PTH eleva la calcemia al promover la osteolisis (bomba de calcio y actividad osteoclastica), la reabsorción tubular de calcio en el asa de Henle y túbulo distal (inhibe la de fosfato, sodio, agua y bicarbonato). La Vitamina D o calcitrol, que también eleva la calcemia y la mineralización ósea, resulta inhibida por fosfatos y glucocorticoides (Bermúdez et al. 2002).

En el esperma porcino destinado para inseminación artificial, cuando se reduce la temperatura (shock por frío) los movimientos laterales de los fosfolípidos que componen la membrana se ven reducidos y se producen separaciones de fases lipídicas, situación asociada a alteraciones irreversibles de las proteínas de las membranas (Gadea 2003).

Potasio (K). En bovinos las concentraciones plasmáticas de K son más altas en vacas alimentadas con una dieta de 23% de PC (224 ± 3 ppm) que en vacas alimentadas con una dieta de 12% de PC (216 ± 2 ppm). El potasio fue mayor en secreciones uterinas de vacas alimentadas con 12% de PC en los días 5 y 15 de ciclo estral (1059 ± 124) en comparación con las vacas que recibieron 23% de PC (799 ± 61 ppm) (Jordan et al.1983). La mayor secreción de catecolaminas, en especial adrenalina, pueden provocar el movimiento del potasio desde el líquido extracelular al intracelular (Guyton y Hall 2007). Ha sido sugerido que en la composición ístmica del fluido ampular en conejas antes de la ovulación, potasio

[K+] puede inhibir y piruvato estimular la movilidad de los espermatozoides en el istmo (Hunter y Nichol 1986).

En conejas, el K⁺ puede inhibir la motilidad de los espermatozoides en el istmo del oviducto (Hunter y Nichol 1986). La adición de P4 no despolarizó la membrana de espermatozoides incubados en alta concentración de K⁺, además la alta concentración de K⁺ en el medio no es tóxico para los espermatozoides, ya que se mantienen móviles, aunque a un ritmo flagelar disminuido; la adición 10 mM de P4 a espermatozoides incubados en alta concentración de K⁺ no produjo efecto alguno sobre el potencial de membrana (Patrat et al 2002).

Sodio (Na). La natriuresis por presión se refiere al aumento de la excreción de sodio que se produce cuando se eleva la presión arterial, tras un tiempo de retraso corto, suprime la liberación de renina y, por lo tanto, reduce la formación de angiotensina II y de aldosterona (Guyton y Hall 2007).

FACTORES PSICOSOCIALES

Depresión

Depresión y psicosis maniaco-depresiva: disminución de la actividad de los sistemas neurotransmisores de noradrenalina y serotonina. La depresión mental psicótica, podría ser causada por un descenso de la formación de noradrenalina, de serotonina o ambas en el encéfalo. Los pacientes deprimidos sienten síntomas de pena, tristeza, desesperación y amargura. Además suelen perder el apetito y el deseo sexual y padecer un insomnio grave: muchas veces asociado a este cuadro hay un estado de agitación psicomotora pese a la depresión (Guyton y Hall 2007).

La regulación anormal de los ciclos de sueño/vigilia, la temperatura corporal, presión arterial, y diversas funciones endocrinas bajo control del reloj circadiano son síntomas prominentes de los trastornos del estado de ánimo (Lee et al 2010). Un paciente con exceso de serotonina es un paciente depresivo endógeno (Bosco

2010). El estrés en modelos animales en depresión, activa las neuronas del área tegmental ventral, dopamina y sus objetivos límbicos (Bétry et al. 2011). La angustia emocional y/o cambios en la disponibilidad de recursos podría desencadenar el estrés fisiológico, en última instancia resulta en un aumento de la circulación de glucocorticoides (Navara 2010). La elevación de glucocorticoides puede producir atrofia de las neuronas piramidales CA3 o pérdida neuronal (Ruetti et al. 2008).

Factores psicológicos

El estrés psicológico ha sido durante mucho tiempo se sospecha que tienen un impacto importante en la fertilidad. Las observaciones clínicas y estudios experimentales han demostrado ampliamente que el estrés suprime la función sexual/reproductiva (Eskiocak et al. 2005). Owen y Matthews (2007) han demostrado en niños y cabríos, cuyas madres tuvieron altos niveles de ansiedad durante el embarazo, que son significativamente más propensos a desarrollar déficit de atención e hiperactividad y otros problemas de comportamiento. Así también, se ha descrito la conducta hiperactiva de niños en edad escolar cuyas madres eran muy ansiosas o que recibieron más de tres aplicaciones de glucocorticoides sintéticos durante el embarazo (Owen y Matthews 2007).

El estrés disminuye la síntesis de dopamina en la eminencia media en ratas hembras, pero no en machos (González 1999). La respuesta femenina al estrés marital, por ejemplo, difiere significativamente de la respuesta masculina y causa cambios más grandes y más persistentes hormonales e inmunológicos (Campagne 2008). La respuesta de la ACTH y del cortisol al estrés psicosocial es más importante en los hombres que en las mujeres (Duval et al. 2010). Se ha demostrado que el estrés psicológico prenatal moderado tiene efectos sobre el crecimiento, el comportamiento y la función endocrina (la actividad del eje HPA y la testosterona) en la descendencia masculina (Kapoor y Matthews 2005).

Factores sociales

Se sabe que las hembras responden al estrés de forma más pronunciada que los machos, produciendo mayores niveles de ACTH y cortisol (Álvarez 2008).

Un cuestionario aplicado a más de 6,000 mujeres danesas durante el embarazo temprano mostró que el nivel psicológico de perturbaciones afecta el sexo de las crías producidas; mujeres que reportan niveles más altos de trastornos psicológicos producen menos niños (Navara 2010). Las hembras suelen ser más discriminatorias a la hora de elegir parejas sexuales, pero bajo ciertas condiciones los machos también se espera que sean selectivos en su elección de compañeras. Por ejemplo, en los insectos, crustáceos, peces, aves y mamíferos, se ha demostrado que los machos asignan más espermatozoides a las hembras más grandes o más ornamentadas (Cornwallis y O'Connor 2009).

La actividad elevada del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) puede ser consecuencia de la subordinación o un costo de la dominancia, por ejemplo, en toros dominantes los glucocorticoides están más elevados y ello se considera un costo a pagar por acceder a los privilegios reproductivos de la dominancia social. En cerdos por el contrario, los individuos subordinados tienen mayores niveles de cortisol y su éxito reproductivo se ve afectado negativamente (Álvarez 2008). Los machos dominantes aumentan la velocidad de los espermatozoides que invierten en las mujeres más atractivas mediante la asignación de mayores eyaculados que contienen el líquido seminal que aumenta la velocidad de los espermatozoides. Por el contrario, los machos subordinados sólo eyaculan espermatozoides de mayor velocidad en las hembras atractivas después de cópulas iniciales (Cornwallis y O'Connor 2009).

En el humano recientemente se ha demostrado, los multimillonarios tienen mayor número de hijos (60%) que el resto de la población (51%), y comparado con los hijos de multimillonarios, los hombres tenían mayor cantidad de hijos (65%) que las hijas de los multimillonarios. Por otra parte, los hijos de multimillonarios eran en promedio más ricos que las hijas de una misma familia (Cameron y Dalerum 2009). En México, específicamente en zonas metropolitanas se registró una variación mayor en cuanto a la natalidad por sexos. Por ejemplo, en el Distrito Federal durante los años 2008 y 2010 hubo un mayor número de nacimientos inclinados hacia el sexo femenino. Una posible explicación es que los hijos

concebidos fueron nueve meses antes en los años 2007 y 2009, fechas en que la crisis mundial y el desempleo aumentaron. Según el economista Manuel Guzmán (jefe en Ixe Grupo Financiero) en la medida que la tasa de desempleo aumentaba, se incrementaba la vulnerabilidad de la gente hacia sus empleos. El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) registró un incremento en la natalidad de los años 1990 a 1994. Con el cambio de peso mexicano y la devaluación monetaria de más del 100%, en el año 1995 el índice de natalidad sufrió un decremento importante. Un dato a señalar es que esa baja en la natalidad se sufrió de nueva cuenta en el año 2009, correspondiendo con un decremento en la natalidad mundial, y con la recesión económica. Volviendo, en México, a recobrase la natalidad al año siguiente, caso no visto en otros países como Estados Unidos o España (ver tabla 1).

Año	Total	Hombres	Mujeres	NE
1993	2 839 686	1 425 959	1 412 862	865
1994	2 904 389	1 462 458	1 441 367	564
1995	2 750 444	1 387 458	1 362 547	439
1996	2 707 718	1 365 863	1 341 619	236
2006	2 505 939	1 254 600	1 250 937	402
2007	2 655 083	1 330 390	1 324 087	606
2008	2 636 110	1 320 177	1 315 435	498
2009	2 577 214	1 296 770	1 279 883	561
2010	2 643 908	1 326 612	1 317 023	273

Tabla 1. Natalidad total en México, por años (de 1993-1994 y 2006-2010) y sexo; NE: valor no especificado

No se pudo comparar la proporción sexual mexicana de nacimientos, en base a los cambios socio-económicos debido a que el valor no especificado, que no proporciona por el INEGI, influye en gran medida. Caso que no sucede con España quien muestra valores definitivos en sus estadísticas de población. Sin embargo, para México, nos vamos a apoyar en las pirámides de población [Ver Ilustración 6] para dejar ver que en los años 1995, 2000 y 2005 existía una diferencia prevalente de punto dos en las poblaciones de 0-4 años de edad la cual se redujo una decima para el 2010. La economía española entro en recesión en el cuarto trimestre del 2008, tras caer un 1.1%, en el tercer trimestre de 2008 la economía había registrado una contracción del 0.3 por ciento. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) la natalidad nacional iba en aumento a partir

de 1998 al 2008 y a del 2009 en adelante ha estado disminuyendo [ver tabla 2]. Así como se ha estado modificando la proporción sexual. Comparando los años 2010 y 2007, el total de nacimientos no es muy diferente, pero en la proporción sexual

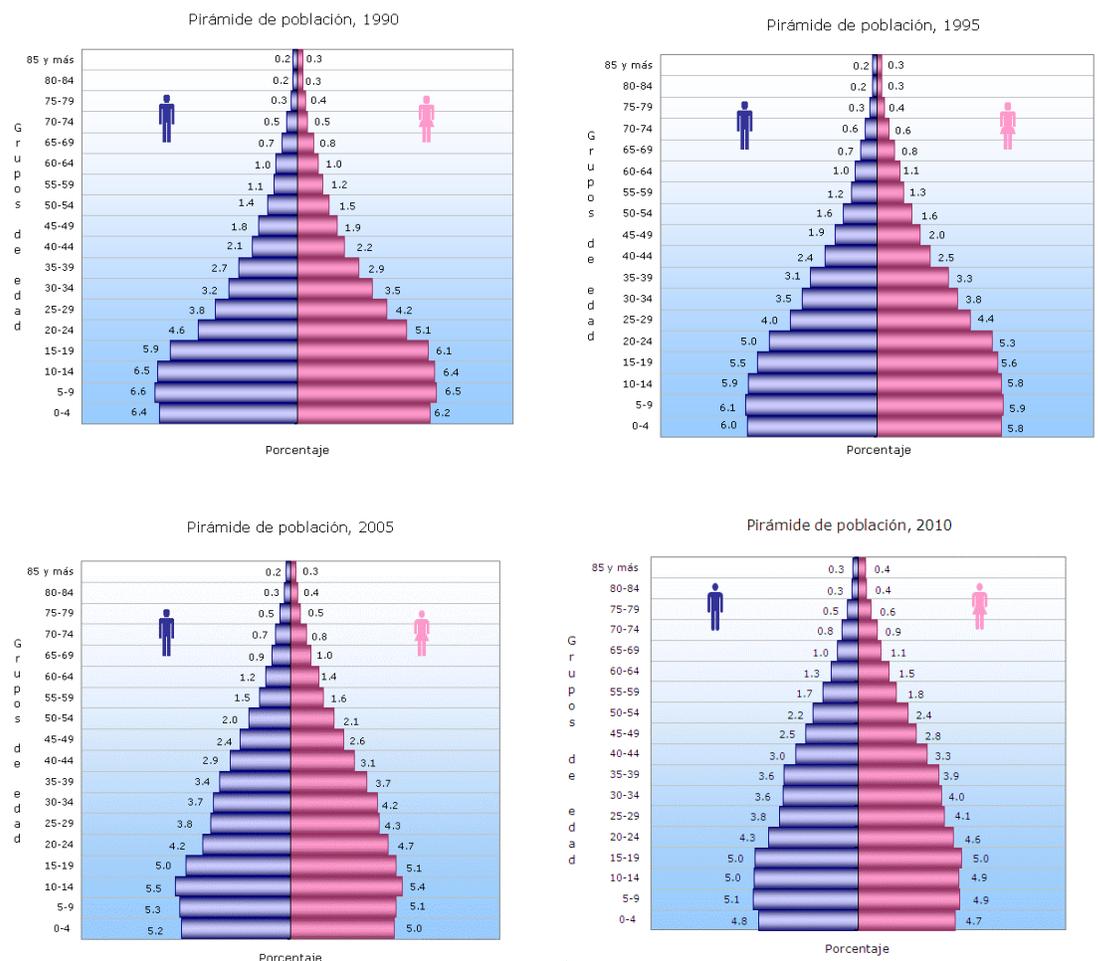


Ilustración 6. Pirámides de población, México 1990, 1995, 2005 y 2010. Fuente INEGI.

Año	Total de nacimientos	T. varones nacidos	T. mujeres nacidas	Diferencia	Diferencia (%).
2010	486 527	250 727	235 848	14 879	3.058
2009	494 997	255 954	239 043	16 911	3.416
2008	519 779	268 377	251 402	16 975	3.265
2007	492 527	253 895	238 632	18 263	3.708

Tabla 2. Total nacional de nacimientos registrados en España por año y sexo. Fuente INE. Se ha incluido la diferencia entre sexos y su grado porcentual, no proporcionado por la fuente.

existe una diferencia marcada. Por lo que se sugiere que la proporción sexual en humanos es principalmente susceptible a cambios socio-económicos.

En Estados Unidos las tasas de nacimientos cayeron en 2009 por segundo año consecutivo, en ese año nacieron 2.6% menos niños que en el 2008 (La Jornada 2010). Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), el 17 de Diciembre de 2003, publicó el informe “Births: Final Data for 2002” (Nacimientos: Datos finales del año 2002), donde indica que la tasa de nacimientos entre adolescentes se redujo en un 30%. Se atribuye la baja en ese país, de manera personal, a los hechos terroristas del 11 de Septiembre del 2001 en New York.

ESTUDIO PRELIMINAR

Con la intención de estimular futuros estudios sobre la interacción entre medio interno y medio externo; el control endocrino y su influencia con cambios químicos intrauterinos que diferencian el sexo en los mamíferos al momento de la concepción. El estudio preliminar se realizó en conejos (Ver tabla 3) y tuvo lugar en la cabecera municipal de Villagrán Guanajuato, está situada a los 100°53´ de longitud al oeste del meridiano de Greenwich y a los 20°30´ de latitud norte. Su altura a nivel del mar es de 1,730 metros. El clima es semicálido subhúmedo, con lluvias en verano. La temperatura promedio anual es de 18°C, siendo la máxima registrada de 37.5°C, y la mínima de 1.3°C con una precipitación pluvial de 601 milímetros. En el estudio una de las hembras fue sometida al tratamiento con dosis única, antes de la copula, de Metilprednisolona y en otra hembra se usó butofosfan con vitamina B12 aplicado vía intramuscular un día antes de la concepción. Se usó Se ubicaron en jaulas conejeras de 90x60x40 cm y se les dio tratamiento con foto-periodo de 16 horas luz.

HEMBRA	FECHA DE ENTRADA	EDAD	SEÑAS PARTICULARES Y/O COLOR	RAZA
1	02/07/2012	20 SEMANAS	BLANCO/OREJAS Y NARIZ GRIS	CALIFORNIA
2	04/06/2012	30 SEMANAS	NEGRO	AZTECA NEGRO
MACHO				

	04/06/2012	30 SEMANAS	BLANCO/OREJAS NARIZ GRIS CLARO	Y	CALIFORNIA/NUEVA ZELANDA
--	------------	------------	-----------------------------------	---	-----------------------------

Tabla 3. Control de los conejos. Condición Corporal, peso.

HEMBRA	CONDICIÓN CORPORAL	PESAJE AL DÍA 03/07/2012	PESAJE AL DÍA 09/07/2012
1	IDEAL	2.68	2.725
2	IDEAL	3.275	3.52
MACHO			
	IDEAL	2.975	2.86

Tabla 3. Continuación

HIPÓTESIS

“La proporción sexual hacia un sesgo está regulada en el aparato reproductor de las hembras mamíferas, al momento de la cópula, lo cual está en función del medio ambiente interno y externo de las mismas.”

1.- Con la administración de glucocorticoides se espera una tasa de nacimiento inclinada hacia el sesgo femenino.

2.- Con la aplicación de butofosfan se espera una tasa incrementada de nacimientos con hacia el sesgo masculino.

Acetato de metilprednisolona.

Pregna-1,4-dieno-3,20-diona-21-[3-carboxi-1-oxopropoxil]-11,17-dihidroxi-21-[fos-fonooxil]-sal disódica-[11β] (Sumano y Ocampo 2006). Posee un potencial glucocorticoide de 4 veces más y potencial mineralcorticoide de 0.5 veces más, en referencia a la hidrocortisona (Laguna 2001) [ver tabla 4]. El efecto hiperglucemiante de los glucocorticoides de acción intermedia (prednisolona, metilprednisolona y deflazocort) tienen un pico a las 4-8 h y una duración de 12-16 h. (Saigí y Pérez 2011). El acetato de metilprednisolona por vía IM se recomienda cuando se requiere absorción sostenida. En el perro, una dosis de 10 mg/kg provoca supresión de la ACTH a los dos días y dura al menos nueve días (Sumano y Ocampo 2006).

Más del 90% del cortisol plasmático circula unido fundamentalmente a transcortina y también a la albumina; los GC sintéticos como la metilprednisolona y la dexametasona tienen afinidad de 1% a la transcortina [En el conejo la unión de metilpred-

nisolona a proteínas es de 77%, y el fármaco se convierte de manera rápida y reversible en metilprednisona (Sumano y Ocampo 2006)], al circular libres en el plasma 2/3 partes lo hacen unidas a la albumina y 1/3 parte lo hace libremente. La afinidad de dexametasona y metilprednisolona hacia el receptor tipo II es de 7 y 11 veces, respectivamente mayor que el cortisol (Laguna 2001). (Ver tabla 4)

<i>Glucocorticoide</i>	<i>Unión a proteínas (%)</i>	<i>a</i> Actividad glucocorticoide	Actividad mineralocorticoide
<i>Cortisol</i>	90	1	1
<i>Prednisolona</i>	50	4	0.8
<i>Metilprednisolona</i>	1	5	0 - 0.5
<i>Betametasona</i>	1	25 – 23	--
<i>Dexametasona</i>	1	25 - 30	--

Tabla 4. Unión a transcortina (principalmente) y albumina. La potencia glucocorticoide y mineralocorticoide se establece en referencia a la hidrocortisona que es 1. Datos tomados de Laguna del Estal (2001) ; Guyton y Hall (2007).

Butofosfan y vitamina B12.

Se uso el compuesto formulado por laboratorios Bayer y el nombre comercial de la solución al 10% del ácido 1-(n-butilamino) 1- metiletilfosforoso, que es un compuesto orgánico de fósforo y vitamina B12 0.005g /100 ml. metabólico a base de fósforo orgánico (Hänsel et al. 1992). Entre sus indicaciones dice tener capacidad de reducir el estrés y reducir la concentración de hidrocortisona (cortisol) e incrementa la de insulina, según el laboratorio. Dosis en animales pequeños animales pilíferos y gallinas: 0.5-1ml IM o SC (instructivo de uso). Sin embargo, durante el periodo de evaluación de catosal®, no hubo cambios específicos en el recuento de glóbulos rojos o blancos; si hubo concentraciones menores significativas de ácidos grasos libres y de bilirrubina, en combinación con concentraciones más altas de glucosa (Dauguschies et al. 2009). Por otro lado, Hänsel (et al. 1992) reporta solamente que la elevación del cortisol es mayor con la aplicación de butirato comparada con la de butofosfan.

Ácidos grasos.

Se usó equilibrium AGE's de la marca Bayer (Ácidos Grasos Esenciales, Omega 3 y 6) ésta indicado en caninos para corregir deficiencias de ácidos grasos esenciales. Se uso la dosis usada: cachorros (1 tableta), con la finalidad de reponer la disminución provocada por el butofosfan.

Alimentación.

Se alimento a todas las conejas con CONEJINA-N: alimento para conejos machos y hembras de todas las edades de la marca Purina. Cabe señalar que todas las hembras fueron alimentadas de igual manera. Además, se proporciono verduras, alfalfa fresca y tortillas de maíz en forma espontanea.

MÉTODO

Se uso la dosis para metiprednisolona de 0.25 - 0.5 mg/kg IM [ver tabla 4]. Al no encontrar la dosificación referenciada de acetato de metilprednisolona en el conejo, ya que perro el perro tiene una depuración de 9 ± 1.2 ml/min/kg y el conejo de 8 ml/min/kg (Sumano y Ocampo 2006).

En la hembra 2 se aplico a dosis de 0.5 mg/kg IM, a las 15:30 hrs. A las 17:32 se introdujo a la jaula del macho y la primera monta sucede al instante (ver tabla 5).

A la hembra 1 se le aplico el butofosfan con vitamina B12 a dosis de 1ml IM. Al día siguiente es expuesta al macho, y a las 17: 39 acepta la monta; repitiendo a las 17:43 la segunda copula (ver tabla 6). A las hembra que se le aplico tratamiento con butofosfan se le trato con una tableta de ácidos grasos (Equilibrium AGE's) por tres días posteriores al día de la monta (ver tabla 5).

Hembra N°	Fecha de monta	Fármaco aplicado	dosis	Hora de aplicación
1	05/07/2012	butofosfan el día anterior	1ml	15:42
2	03/07/2012	metilprednisolona	0.5 mg/kg	15:30

Tabla 5. Control de apareamiento en las conejas.

Hora de 1er	Hora de 2da copula	Observación	Total de gazapos nacidos y sexo
-------------	--------------------	-------------	---------------------------------

copula			
17:37	17:43	Poca aceptación	6 machos
17:32	17:36	Euforia	5 hembras 1 macho

Tabla 5. Continuación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN SOBRE EL ESTUDIO PRELIMINAR

La hembra 2: pario seis gazapos un macho y cinco hembras (ver en imagen 1). El fosfato posee un metabolismo regulador donde su aumento implica mayor cantidad de excreción y una dieta pobre de fosfato puede, al cabo del tiempo, aumentar el transporte máximo por reabsorción del fosfato, reduciendo así la tendencia del fosfato a eliminarse en la orina (Guyton y Hall 2007). Por otra parte, la hormona masculina, la testosterona, eleva la tasa metabólica de un 10% a un 15%, mientras que las hormonas sexuales femeninas aumentan muy poco esta tasa (Guyton y Hall 2007). Así pues, se discuten los atributos del fosforo orgánico, si es en parte al incremento del metabolismo o al efecto directo del fósforo en el organismo. La hembra 1: pario seis gazapos y debido a la incapacidad para arrancarse el pelaje los gazapos murieron a causa de hipotermia (ver imagen 2). Se les práctico necropsia para reconocimiento sexual apreciándose que todos los individuos de la camada eran machos (ver en imagen 3).



Imagen 1. Primer fotografía: hembra 7 y crías; sexado convencional: fotografías 2-7.



Imagen 2. Izquierda: crías de hembra 1 postmortem; derecha: hembra 1, observación del sobre crecimiento en incisivos inferiores.

Se observaron signos parecidos a la oftalmoplejía (ojo inmóvil) en la hembra N°1, a partir de 24 horas posteriores de haber aplicado el butofosfan y continuó por 2-3 días, con signos de nerviosismo, apetito voraz y excesivo crecimiento de los incisivos inferiores (ver imagen 2). Los resultados en el uso de acetato de metilprednisolona donde la proporción sexual sesgo en 83% hacia hembras, no contrastan con los obtenidos en aves donde la exposición aguda de corticosterona sesgo la proporción hacia el sexo masculino en un 83% (Pinson et al. 2011). En mamíferos estudios realizados con dexametasona sugieren que el ajuste de la proporción sexual se produce alrededor del momento de la concepción (Cameron et al. 2007). En conejos, los resultados obtenidos se atribuyen a la gran afinidad del acetato de metilprednisolona hacia la transcortina (Sumano y Ocampo 2006). Se observó diferencia de tamaño, al destete, en la cría macho de la hembra N°7, con respecto a sus cinco hermanas que conservaron un tamaño uniforme no registrado. Uller et al (2009), observó que embriones machos expuestos a niveles relativamente altos de corticosterona fueron menores en promedio que los machos de control en la trama, mientras que las hembras tratadas con hormonas los huevos eran más grandes que el promedio de las hembras control. Datos similares acerca del peso de las crías obtenidas de madres humanas que durante el embarazo estuvieron expuestas a estrés (Kapoor y Matthews 2005).

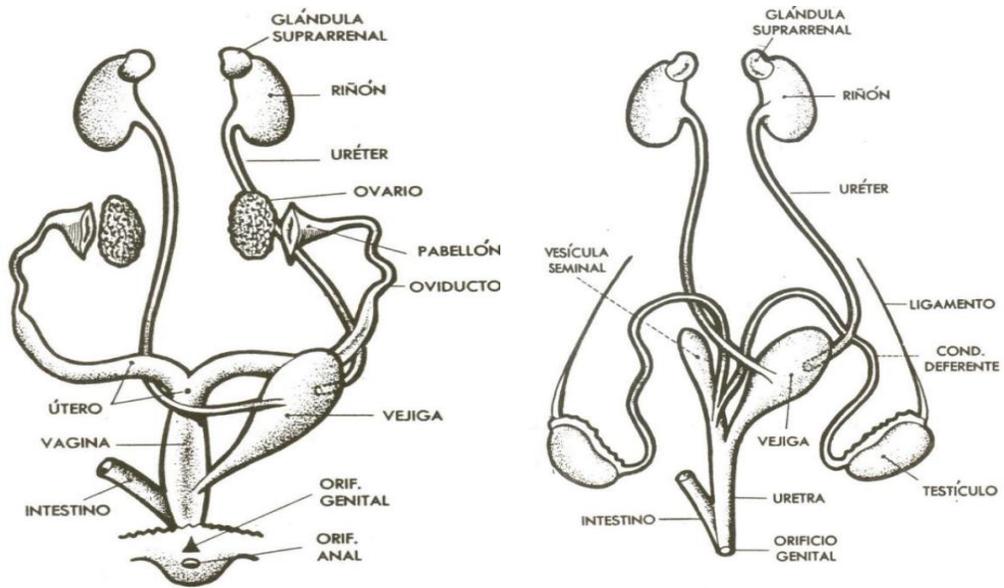
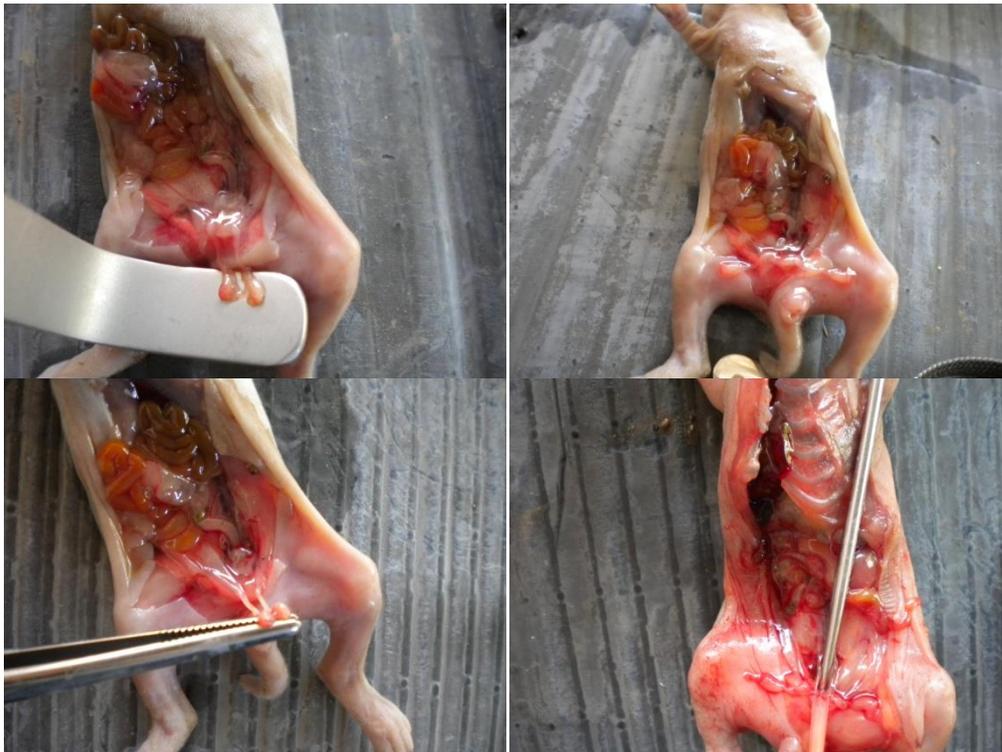
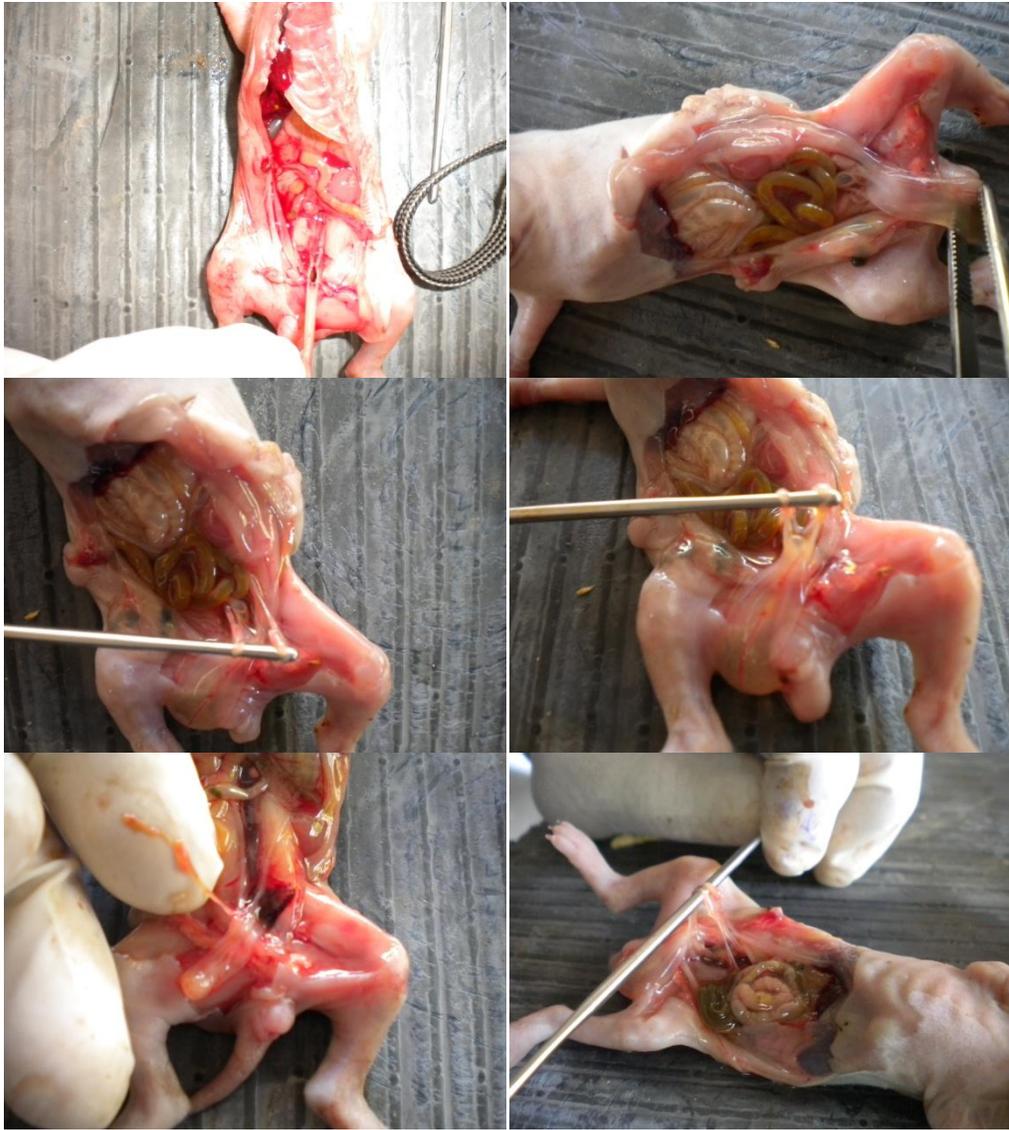


Ilustración 7. Izquierda: aparato reproductor del conejo hembra; Derecha: Aparato reproductor del conejo macho. Tomado de infogranja.com.ar





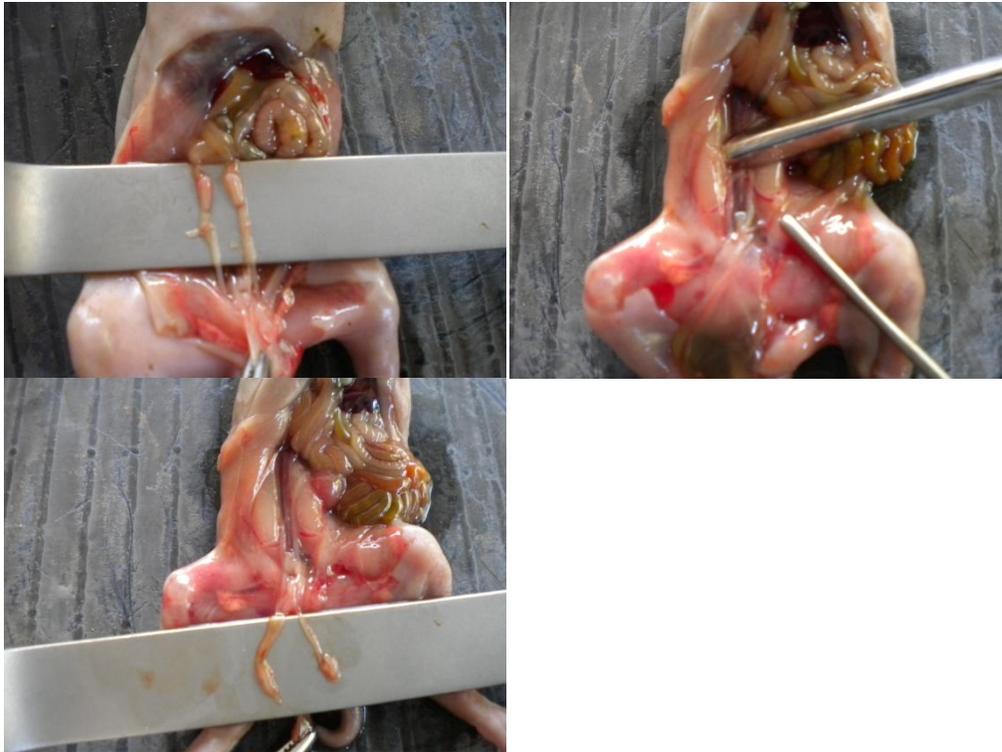


Imagen 3. Reconocimiento sexual postmortem. Gazapo (G) (1): 3 primeras fotos, G (2): 2 fotografías, G (3): 3 fotografías, G (4): 1 fotografía, G (5): 2 fotografías y G (6): 2 fotografías. Se hace la aclaración de que todos los gazapos presentaban el ligamento de los testículos.

Estudios previos sugieren que el tratamiento con hormonas pueden estimular a las hembras para manipular el sexo de la progenie antes de la ovulación. Por ejemplo, los tratamientos crónicos con corticosterona, en aves han estimulado sesgos significativos hacia la descendencia femenina (Pinson et al 2011). Se uso dexametasona (DEX) y la proporción sexual global en grupos de ratas fue sesgada hacia las hembras ligeramente [52% hembras contra 48% de machos (Cameron et al 2007)]. No debiera compararse resultados de conejos con los anteriormente obtenidos en ratas, debido a que la mayoría de los roedores de laboratorio (rata, ratón, hámster) presentan generalmente un máximo de actividad nocturna. Sin embargo, se puede constatar que solamente un tercio de los artículos publicados se han realizado durante el periodo de oscuridad del roedor (J. 1991).

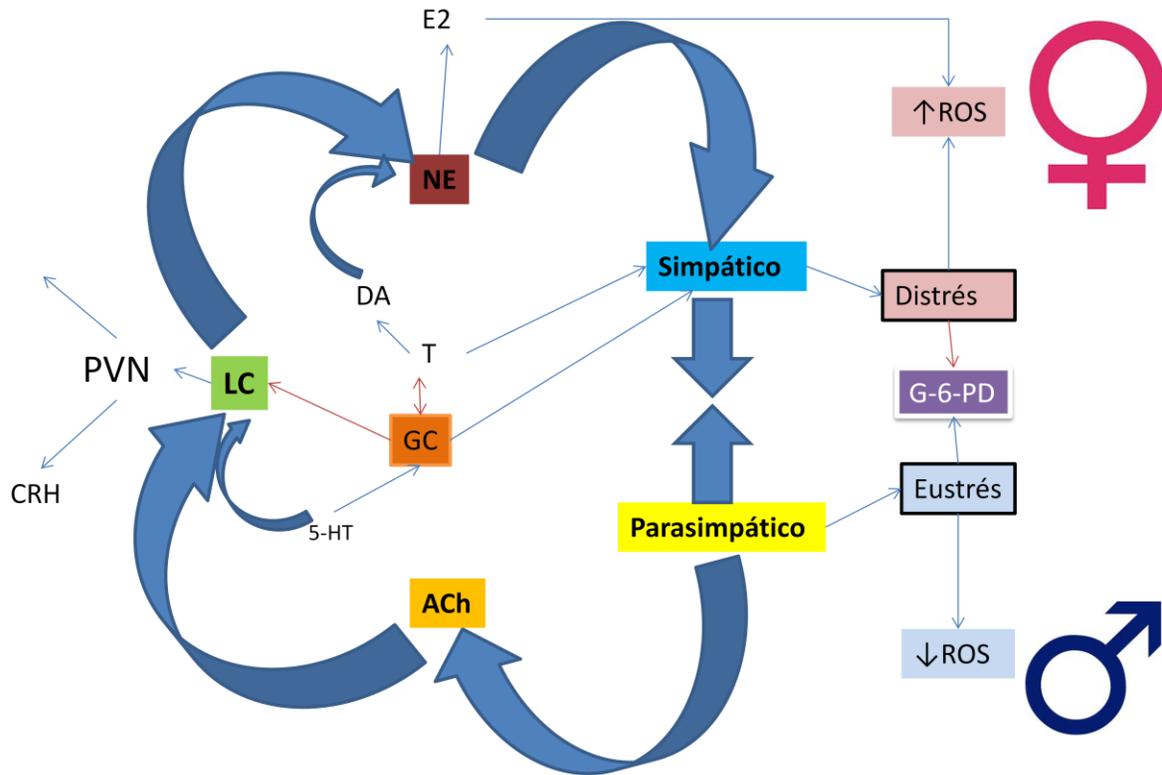


Ilustración 8. Esquema final sobre los principales factores que sesgan la proporción sexual en mamíferos. (LC) locus coeruleus; (PVN) núcleo paraventricular; (GC) glucocorticoides; (CRH) hormona liberadora de corticotropina; (NE) norepinefrina; (ROS) especies reactivas de oxígeno ó radicales libres y (ACh) acetilcolina.

CONCLUSIONES

Las situaciones estresantes pueden experimentalmente ser, por ejemplo, por privación de alimentos o la infusión fisiológica de sustancias (Hänsel et al. 1992) Durante la reducción enzimática para producir energía, se forman radicales libres de oxígeno, una combinación de antioxidantes como la acetilcisteína, β -caroteno E, vitaminas y ácidos grasos esenciales han demostrado directamente reducir los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) seminales (Tremellen 2008). El glutatión reducido (GSH) es importante para contrarrestar la acción de los peróxidos tóxicos potenciales (Murray et al. 2007). La G-6-PD-reducida es una enfermedad hereditaria involucrada en la producción de NADPH, que mantiene el glutatión y proteínas en estado reducido cuando los eritrocitos son sometidos a estrés oxidante (Lim et al. 2005). El NADPH actúa preferentemente con enzimas

que catalizan reacciones anabólicas, suministrando electrones ricos en energía para sintetizar moléculas ricas en energía (Alberts et al. 2004)

La acción por parte del Butofosfan con complejo B12, se deja abierta a futuras investigaciones, los datos que podrían ayudar son, por ejemplo que, Lichtman (et al. 2003) reporta un procesamiento inadecuado de la bilirrubina en el hígado inmaduro de bebés con enfermedad de G-6-PD-deficiente. Y Dauschies (et al. 2009) reporta significativas disminuciones de ácidos grasos libres y de bilirrubina, en combinación con concentraciones más altas de glucosa, en bovinos tratados con el compuesto catosal®.

El hipotálamo recoge la información relativa al bienestar interno del organismo y, a su vez, utiliza gran parte de esta información para controlar la secreción de numerosas hormonas hipofisarias de gran importancia general (Guyton y Hall 2007). La amígdala, su estimulación produce los mismos efectos de la estimulación directa del hipotálamo (Guyton y Hall 2007). Cualquier neurotransmisor con actividad fosforiladora o desfosforiladora (especialmente el glutatión) podrá regular el estado de sensibilidad a la ACh, así como las propiedades funcionales de las neuronas amigdalinas (Castro-Sierra et al 2006). El glutatión (GSH) es un tripéptido presente en concentraciones elevadas dentro del los eritrocitos, su función fundamental es proteger a la célula contra la acción de agentes oxidantes endógenos y exógenos, mantener la estabilidad de la membrana, mantenimiento de la estructura de la hemoglobina, en la síntesis de proteínas en los reticulocitos, así como preserva la integridad de algunas enzimas y proteínas de la membrana (Estrada et al. 1999). Por lo tanto, se propone investigar a futuro si el uso de fósforos orgánicos contribuye a regular la sensibilidad a la ACh en el locus coeruleus (ver ilustración 8), y corroborar si produce menor estimulación del PVN y, posiblemente, el decremento en la secreción de CRH y de GC.

Es necesario extender la investigación a muestras más representativas y realizar las pruebas de laboratorio necesarias dentro de las que podrían estar: monitoreo de pH y análisis de hormonas en sangre por radioinmunoanálisis (RIA). Sin

embargo, los resultados obtenidos en el estudio preliminar satisfacen los objetivos propuestos y abren camino hacia futuras investigaciones sobre el tema.

BIBLIOGRAFÍA

Bahat A., Caplan S. R. and Eisenbach M. 2012. Thermotaxis of Human Sperm Cells in Extraordinarily Shallow Temperature Gradients Over a Wide Range. PLoS ONE 7[7]: e41915. Doi:10.1371/journal.pone.0041915.

Bayer.com.mx. Catosal: mecanismo de acción demostrado de forma molecular. Disponible en: <http://www.bayer.com.mx/bayer/cropscience/bcsmexico.nsf/id/-3B46BE-8F0442B42EC1257A0100557A59>. Consultado el 17 de Mayo del 2012.

Valenzuela Francisco J., Henry E. Reynolds, Claudia Torres-Farfán, Auristela Rojas, Guillermo J. Valenzuela y María Serón-Ferré. 2012. Melatonina inhibe la respuesta de cortisol a ACTH. Posible mediación a través del gen reloj PER1. Rev chil endocrinol diabetes 5[1]: 6-12.

Bétry Cécile, Adeline Etiévant, Chris Oosterhof, Bjarke Ebert, Connie Sanchez y Nasser Haddjeri. 2011. Role in the Antidepressant Response. Pharmaceu 4: 603-629.

E. Pinson Sara, Christina M. Parr, Jeanna L. Wilson, and Kristen J. Navara. 2011. Physio and Biochem Zoo 84[3]: 292-298.

Hunter Ronald H. F., P. Coy, J. Gadea, and D. Rath. 2011. Considerations of viscosity in the preliminaries to mammalian fertilisation. J Assist Reprod Genet 28: 191-197.

Martinez-Arguelles Daniel B., Theodore Guichard, Martine Culty, Barry R. Zirkin, and Vassilios Papadopoulos. 2011. In Utero Exposure to the Antiandrogen Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate Decreases Adrenal Aldosterone Production in the Adult Rat. Biol of reprod 85: 51-61

Saigí Ullastre Ignasi y Antonio Pérez Pérez. 2011. Hiperglucemia inducida por glucocorticoides. *Semin Fund Esp Reumatol* 12[3]: 83-90.

Álvarez Álvarez Aimée M., Roberto M. González Suárez y Miguel A. Marrero Falcón. 2010. Papel de la testosterona y el cortisol en el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cuba Endocrin* 21[1]: 80-90.

Bosco Vidal Enzo. 2010. ¿Qué debe saber un médico veterinario de los neurofarmacos? 1er encuentro de Neurología Veterinaria del Cono Sur. Disponible en: <http://www.campusveterinariosenweb.com/course/view.php?id=99>

Duval Fabrice, Félix González y Hassen Rabia. 2010. Neurobiología del estrés. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 48[4]: 307-318.

Echeverría Fernández Maite. 2010. Función medular adrenal en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa-. Universidad Complutense de Madrid, Departamento de Pediatría. Tesis presentada para optar al grado de doctor en medicina, Madrid, España.

Gardner Daniel K., Mark G. Larman, y George A. Thouas. 2010. Sex-related physiology of the preimplantation embryo. *Mol Hum Reprod* 16[8]: 539-547.

La Jornada Periódico. 2010. Crisis baja tasa de natalidad en Estados Unidos. Domingo 9 de Agosto Pp: 26.

Lee Saebom, Jeong Jaehoon, Kwak Yongdo and Sang Ki Park. 2010. Depression research: where are we now? *Molecular Brain* 3:8. Disponible en <http://www.molecular-brain.com/content/3/1/8>

Navara Kristen J. 2010. Programming of offspring sex ratios by maternal stress in humans: assessment of physiological mechanisms using a comparative approach. *Comp Physiol B*. doi: 10.1007/s00360-010-0483-9.

Xiao Lin, Chunzhi Feng y Yizhang Chen. 2010. Glucocorticoid Rapidly Enhances NMDA-Evoked Neurotoxicity by Attenuating the NR2A-Containing NMDA Receptor-Mediated ERK1/2 Activation. *Mol Endocrinol* 24(3): 497-510.

Zhao D., D. McBride, S. Nanadi, H. A. McQueen, M. J. McGrew, P. M. Hocking, P. D. Lewis, H. M. Sang y M. Clinton. 2010. Somatic sex identity is cell autonomous in the chicken. *Nat* 464: 237-242. Doi:10.1038/nature08852.

Barrera Sánchez Lina María y José Luis Porras Vargas. 2009. Correlación entre fertilidad y el pH uterino de vacas Holstein suplementadas con levadura de cerveza. *Ciencia y Agricultura*, 7[1]: 63-70.

Cameron EZ, Dalerum F. 2009. A Trivers Willard Effect in Contemporary Humans: Male Biased Sex Ratios among Billionaires. *PLoS ONE* 4(1): e4195. Doi:10.1371/journal.pone.0004195.

Cornwallis Charlie K. and Emily A. O'Connor. 2009. Sperm: seminal fluid interactions and the adjustment of sperm quality in relation to female attractiveness. *Proc R Soc B* 276: 3467-3475.

Cunningham James G. and Bradley G. Klein. 2009. *FISIOLOGÍA VETERINARIA*. 4^a ed. Traducido por Elsevier. Barcelona, España.

Daugshies Arwid, Manfred Fürll, Bernd-Alois Tenhagen y Rudolf Staufenberg. 2009. Wirkungen von Catosal® auf den Allgemeinzustand und den Stoffwechsel bei Kühen nach linksseitiger Dislocatio abomasi sowie bei Kühen im peripartalen Zeitraum. *Universität Leipzig*, P. p: 1-137

De la Prada F. J., A. M. Prados, A. Tugores, A. Obrador, and M. J. Pascual. 2009. Alcalosis metabólica e hipopotasemia inducida en el diagnóstico de hipertensión arterial vasculorrenal. *Nefrología* 29[1]: 81-94.

Ibáñez Talegón, Miguel y Anzola Delgado, y Bernadette. 2009. GUÍA FARMACOLÓGICA DE LAS BENZODIACEPINAS EN EL TRATAMIENTO DE DESORDENES RELACIONADOS CON LA ANSIEDAD EN PERROS. *Rev Complut de Cienc Vet* 3[1]: 62-71.

Tizard Ian R. 2009. *Introducción a la Inmunología Veterinaria*. 8^{va} ed. Elsevier, Barcelona, España.

Martin-Coello Juan, Hernán Dopazo, Leonardo Arbiza, Juan Ausió, Eduardo R. S. Roldan and Montserrat Gomendio. 2009. Sexual selection drives weak positive selection in protamine genes and high promoter divergence, enhancing sperm competitiveness. *Proc R Soc B* 276: 2427-2436.

Navara Kristen J. 2009. Humans at tropical latitudes produce more females. *Biol. Lett.* Doi: 10.1098/rsbl2009.0069

Pierce B. N., I. J. Clarke, A. I. Turner, E. T. A. Rivalland and A. J. Tilbrook. 2009. Cortisol disrupts the ability of estradiol-17 β to induce the LH surge in ovaries-tomized ewes. *Domestic Animal Endoc* 34[4]: 202-208.

Ramírez Alfredo R., Maite A. Castro, Constanza Angulo, Laura Ramió, M. Monserrat Rivera, Mauricio Torres, Teresa Rigau, Joan E. Rodríguez-Gil, and Ilona I. Concha. 2009. The Presence and Function of Dopamine Type 2 Receptors in Boar Sperm: A possible Role for Dopamine in Viability, Capacitation, and Modulation of Sperm Motility. *Biol Reprod* 80: 753-761.

Uller Tobias, Johan Hollander, Lee Astheimer and Olsson. 2009. Sex-specific developmental plasticity in response to yolk corticosterone in an oviparous lizard. *J Exper Biol* 212: 1087-1091.

Abdul-Razzak Khalid K., Enaam M. Almomany, Mohamad K. Nusier, D. Ahmad obediat y Ahmad Salim M. 2008. Antioxidant vitamins and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in full-term neonates. *Ger Med Sci* 6, ISSN 1612-3174.

Álvarez Lorenzo. 2008. Efectos negativos del estrés sobre la reproducción en animales domésticos. *Arch Zootec* 57: 39-59.

Arroyo Agustín. 2008. Sexado del semen una nueva herramienta para la producción de carne. *Rev AnGus Bs. As.*, 241: 37-39.

Boyle CD. 2008. Recent advances in the discovery of 11beta-HSD1 inhibitors. *Curr Opin Drug Discov Devel* 11(4): 495-511.

Campagne Daniel M. 2008. El estrés ¿en qué momento del tratamiento médico de la infertilidad debe tratarse? *Papel Psicol* 29[2]: 197-204.

Golombek Diego A. 2008. El amor en los tiempos de la ciencia. *Rev Digital Uni* 9[11], ISSN: 1067-6079. Publicado en <http://www.revista.unam.mx/vol.9/num11/art89-/int89.html>

Noam Yoav, Wytse J. Wadman, and Johannes A. van Hooft. 2008. On the voltage-dependent Ca^{2+} block of serotonin 5-HT₃ receptors: a critical role of intracellular phosphates. *J Physiol* 586[15]: 3629-3638.

Oren-Benaroya R., R. Orvieto, A. Gakamsky, M. Pinchasov and Eisenbach. 2008. The sperm chemoattractant secreted from human cumulus cells is progesterone. *Hum Reprod* 23[10]: 2339-2345.

Ruetti Eliana, Alba Mustaca y Mariana Bentosela. 2008. Memoria emocional: efectos de la corticosterona sobre los recuerdos. *Rev Latinoamericana Psicol* 40[3]: 461-474.

Rutkowska Joanna and Alexander V. Badyaev. 2008. Meiotic drive and sex determination: molecular and cytological mechanisms of sex ratio adjustment in birds. *Phil Trans R Soc B* 363: 1675-1686.

Samuels E. R. y E. Szabadi. 2008. Functional Neuroanatomy of the Noradrenergic Locus Coeruleus: Its Roles in the Regulation of Arousal and Autonomic Function Part 1: Principles of Functional Organisation. *Curr Neuropharmacol*, 6(3): 235-253.

Tremellen Kelton. 2008. Oxidative stress and male infertility a clinical perspective. *Hum Reprod Update* 14[3]: 243-258.

Becú de Villalobos Damasia. 2007. Diferenciación sexual del cerebro Genética vs. Epigenética. *Medicina (Buenos Aires)* 67: 397-402.

Cameron Elissa Z., Patrick R. Lemons, Philip W. Bateman y Nigel C. Bennett. 2007. Experimental alteration of litter sex ratios in a mammal. *Proc R. Soc. B* 275: 323-327. Doi: 10.1098/rspb.2007.1401

Darszon Alberto. 2007. Canales, iones y cómo el espermatozoide interpreta los mensajes del óvulo. *Biotechnol* 14[3]: 29:42.

Guyton Arthur C. and John E. Hall. 2007. *Tratado de Fisiología Médica*. 11^a ed. Elsevier, Madrid, España.

Martín-García E., S. Darbra y M. Pallaès. 2007. Implicación de los neuroesteroides en la conducta normal y patológica. *Rev Neurol* 44[11]: 661-676.

Mucio Ramírez José Samuel. 2007. La neuroquímica del estrés y el papel de los péptidos opioides. REB 26[4]: 121-128.

Murray Robert K., Daryl K. Granner y Victor W. Rodwell. 2007. Harper Bioquímica Ilustrada. 17^a ed. Manual Moderno, S. A. DE. C. V., México, D. F.

Owen Dawn y Stephen G. Matthews. 2007. Repeated maternal glucocorticoid treatment affects activity and hippocampal NMDA receptor expression in juvenile guinea pigs. *Physiol* 578.1: 249-257.

Thompson M. R., P. D. Callaghan, G. E. Hunt, J. L. Cornish y I. S. McGregor. 2007. Arole for oxytocin and 5-HT_{1A} receptors in the prosocial effects of 3,4 methylenedioxymethamphetamine (“ecstasy”). *Neuroscie* 146: 509-514.

Castro-Sierra Eduardo, Fernando Chico Ponce de León y Alison Portugal Rivera. 2006. Neurotransmisores del sistema límbico. Amígdala. Segunda parte. *Salud Mental* 29[1]: 51-55.

Sumano López Héctor S. y Luis Ocampo Cambreros. 2006. Farmacología Veterinaria. 3^{ra} ed. McGraw-Hill interamericana, México, D.F.

Curtis J. T. y Z. Wang. 2005. Glucocorticoid receptor involvement in pair bonding in female prairie voles: the effects of acute blockade and interactions with central dopamine reward systems. *Neuros* 134: 369-376.

Eskiocak S., A. S. Gozen, S. B. Yapar, F. Tavas, A. S. Kilic and M. Skiocak. 2005. Glutathione and free sulphhydryl content of seminal plasma in healthy medical students during and after exam stress. *Human Reprod* 20[9]: 2595-2600.

Kapoor Amita y Stephen G. Matthews. 2005. Short periods of prenatal stress affect growth, behavior and hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity in male guinea pig offspring. *Physiol* 566.3: 967-977.

Lim F., T. Vulliamy y S. H. Abdalla. 2005. An Ashkenazi Jewish woman presenting with favism. *Clin Pathol* 58(3): 317-319.

Nakanishi S. T., Cope T. C., M. M. Rich, Carrasco D. I., Pinter M. J. 2005. Regulation of motoneuron excitability via motor endplate acetylcholine receptor activation. *Neurosci* 25(9): 2226-2232.

Zhu Meng-Yang, Wei-Ping Wang, Abiye H. Iyo, Gregory A. Ordway and Kwang-Soo Kim. 2005. Age-associated changes in mRNA levels of Phox2, norepinephrine transporter and dopamine β -hydroxylase in the locus coeruleus and adrenal glands of rats. *Neurochem* 94: 824-838.

Alberts Bruce, Alexander Johnson, Juan Lewis, Martin Raff, Keint Roberts y Peter Walter. 2004. *Biología Molecular de la Célula*. 4ª ed. Ediciones Omega S. A., Barcelona, España.

Croxatto A. Horacio y María Elena Ortiz S. 2004. MECANISMOS DE ACCIÓN DEL LEVONORGESTREL EN LA ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA. *Rev Chil Obstet Ginecol* 69[2]: 157-162.

Fisher Helen. 2004. *POR QUÉ AMAMOS*. Traducido por Victoria E. Gordo del Rey. Madrid, España.

Roldán Eduardo R. S. y J. Julián Garde. 2004. Biotecnología de la reproducción y conservación de especies en peligro de extinción. Pp. 307-338 en Gomedio Monserrat. *Los Retos Medio Ambientales del Siglo XXI*. Ed. Fundación BBVA. Bilbao, España.

Adeoya-Osiguwa S. A., S. Markoulaki, V. Pocock, S. R. Milligan and L. R. Fraser. 2003. 17β -Estradiol and environmental estrogens significantly affect mammalian sperm function. *Human Reprod* 18[1]: 100-107.

Flanagan Daniel E., Tata Keshavarz, Mark L. Evans, Sally Flanagan, Xiaoning Fan, Ralph J. Jacob, and Robert S. Sherwin. 2003. Role of Corticotrophin-Releasing Hormone in the Impairment of Counterregulatory Responses to Hypoglycemia. *Diabetes* 52: 605-613.

Gadea J. 2003. Los diluyentes de inseminación artificial porcina. *Spanish J of Agri Reseach* 1[2]: 17-27.

Lichtman Marshall A., Ernest Beutler, Thomas J. Kipps y William J. Williams. 2003. *Williams Manual of Hematology*. 6th Ed. McGraw-Hill Companies, Inc. United States of America.

Nakano I., Kobayashi T., Yoshimura M. y Shingyoji C. 2003. Central-pair-linked regulation of microtubule sliding by calcium in flagellar axonemes. *Cell Sci* 116: 1627-1636.

Audí Parera L. 2002. Fisiología de la diferenciación sexual. Pp. 1-42 en *Pharmacía Spain, Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica y J&C Ediciones Médicas* (Eds.). *Estados Intersexuales e Hipogonadismo*. Barcelona, España.

Bermúdez de la Vega José Antonio, Emilio Borrajo Guadarrama, Francisco Rivas Crespo y Manuel Ruiz-Echarri Zalaya. 2002. TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL CALCIO. En *Guías Diagnóstico-Terapéuticas en Endocrinología Pediátrica*. SEEP, España.

Boscan Pedro, Anthony E. Pickering y Julian F. R. Paton. 2002. The nucleus of the solitary tract: an integrating station for nociceptive and cardiorespiratory afferents. *Exp Physiol* 87(2): 259-266.

Forsling Mary L., John K. Fallon, Darshna Shah, Gary S. Tilbrook, A. David Cowan, Andrew T. Kicman y Andrew J. Hutt. 2002. The effect of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA, 'ecstasy') and its metabolites on neurohypophysial hormone release from the isolated rat hypothalamus. *Pharmacol* 135(3): 649-656.

Gil-Verona José Antonio, Juan Francisco Pastor, Félix De Paz, Mercedes Barbosa, José Angel Macías, María Antonia Maniega, Lorena Rami-González, Teresa Boget, e Inés Picornell. 2002. Psicobiología de las conductas agresivas. *Anal Psicol* 18[2]: 293-303.

Moschos Stergios, Jean L. Chan y Christos S. Mantzoros. 2002. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Esteril* 77[3]: 433-444.

Patrat C., C. Serres, and P. Jouannet. 2002. Progesterone Induces Hyperpolarization after a Transient Depolarization Phase in Human Spermatozoa. *Biol Reprod* 66: 1775-1780.

Popova N. K. y Amstislavskaya T. G. 2002. Involvement of the 5-HT (1A) and 5-HT (1B) serotonergic receptor subtypes in sexual arousal in male mice. *Psychoneuroendocrinol* 27 (5): 609-18.

Roder Josep D y Rosa Oliver. 2002. *Manual de Toxicología Veterinaria*. Ed. Gráfica IN. Barcelona, España.

Laguna del Estal P. 2001. Bases del tratamiento con glucocorticoides. *Emergencias* 13:S2-S9.

Leal-Cerro Alfonso, Alfonso Soto, María Martínez A., C. Diéguez y Felipe F. Casanueva. 2001. Influence of Cortisol Status on Leptin Secretion. *Pituitary* 4: 111-116.

De Kloet E. Ronald, Saskia A. B. E. Van Acker, Rosana M. Sibug, Melly S. Oitzl, Onno C. Meijer, Kamal Rahmouni, and Wybren de Jong. 2000. Brain mineralocorticoid receptors and centrally regulated functions. *Kidney International* 57: 1329-1336.

Sapolsky Robert M., L. Michael Romero and Allan U. Munck. 2000. How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions. *Endocrine Reviews* 21[1]: 55-89.

Estrada del Cueto Marianela, Gisela Molina Matos, Alina Gutiérrez Campo y Graciela Pérez Diez de los Ríos. 1999. Enzimas de la biosíntesis del glutatión reducido (GSH). Valores normales y estudios de un paciente con deficiencia de GSH. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 15(1): 35-41.

González Gustavo F. 1999. Neuroendocrinología. *Rev Peru Endocrinol Metabol* 4[2]: 57-82.

Rodríguez Pastrana Héctor I. 1999. Aspectos reproductivos en los conejos. Colegio de Ciencias Agrícolas, Universidad de Puerto Rico.

Luukkaa Virve, Ullamari Pesonen, Ilpo Huhtaniemi, Aapo Lehtonen, Reijo Tilvis, Jaakko Tuomilehto, Markku Koulu y Risto Huupponen. 1998. *Clinic Endocrin Metabol* 83[9]: 3243-3246.

Calvar Cecilia, Susan I. Deutsch y Alberto D. Intebi. 1997. Síndrome de resistencia a los glucocorticoides. *Médico (B. Aires)* 57[2]: 247-250.

Chehab F. Farid, Khalid Mounzih, Roughua Lu y Mary E. Lim. 1997. Early Onset of Reproductive Function in Normal Female Mice Treated with Leptin. *Sci* 275[5296]: 88-90.

Pau K. Y., Y. J. Ma, J. H. Yu, S. P. Yang, N. Airhart, Spies H. G. 1997. Topografic comparison of the expression of norepinephrine transporter, tyrosine hydroxylase and neuropeptide Y mRNA in association with dopamine beta-hidroxylase neurons in the rabbit brainstem. *Brain Res Mol Brain Res* 48 (2): 367-81.

Barboni B., M. Mattioli and E. Seren. 1995. Influence of progesterone on boar sperm capacitation. *Journal of Endocrinol* 144: 13-18.

Thornhill Randy, Steven W. Gangestad and Randall Comer. 1995. Human female orgasm and mate fluctuating asymmetry. *Anim Behav* 50: 1601-1615.

Chemineau P. y Delgadillo J. A. 1993, Neuroendocrinología de la Reproducción en el Caprino. *Rev Cientific, FCV-LUZ* 3[2]: 113-121.

Hänsel Von A., H. Fuhrmann, H. P. Sallmann y W. Klee. 1992. Intravenöse Infusion flüchtiger Fettsäuren als Stoffwechselbelastungstest zur Überprüfung möglicher Butafosfanwirkungen auf den Energiestoffwechsel des Rindes. *Berl Münch Tierärztl Wschr* 105: 361-366.

J. A. 1991. Cronobiología y Experimentación Animal. *Reseach In Surgery*, suplemento 9: 10-24.

Blanco Bueno Pedro José. 1990. Manejo y control en las explotaciones cunícolas. *Mundo Gan* 6: 70-74.

Hunter R. H. F. and Nichol R. 1986. A preovulatory temperature gradient between the isthmus and ampulla of pig oviducts during the phase of sperm storage. J Reprod Fertil 77:599-606.

Jordan Ellen R., Thomas E. Chapman, Donald W. Holtan, and Lloyd V. Swanson. 1983. Relationship of Dietary Crude Protein to Composition of Uterine Secretions and Blood in High-Producing Postpartum Dairy Cows. J Dairy Sci 66: 1854-1862.

Cabrero Eugenio. 1980. Primeras jornadas cunicolas "BAIX EBRE". ADESCU 4: 21-29.

OMS Grupo Científico. 1971. REGULACIÓN ENDOCRINA DE LA GESTACIÓN HUMANA. Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos. Ginebra. N°471.

Tampion D. and R. A. Gibbons. 1963. Effect of pH on the swimming rate of bull spermatozoa. J Reprod Fertil 5: 249-258.

Ibancovich Camarillo José Antonio. ----. Manual de reanimación cardiopulmo-nar y cerebral en el perro y el gato. Ed. Alfil-Pfizer salud animal. Pp. 37-38.

Intramed. Acidosis y alcalosis metabólica. Pp. 1-6.

Disponible en http://www.intramed.net/sitios/librovirtual1/pdf/librovirtual1_27.pdf. consultado por última vez el 24-08-2012.