



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

**EFFECTO DE LA APLICACIÓN INTRAUTERINA DE DIOSMINA
EN EL RETORNO DE LA CICLICIDAD DE VACAS LECHERAS
POST PARTO**

CRISTIAN AGUSTIN VARGAS VELASCO

Trabajo de Titulación modalidad: Proyectos de Investigación y Desarrollo, presentado ante el
Instituto de Posgrado y Educación Continua de la ESPOCH, como requisito parcial para la
obtención del grado de:

**MAGÍSTER EN REPRODUCCIÓN ANIMAL MENCIÓN
REPRODUCCION BOVINA**

RIOBAMBA – ECUADOR

DICIEMBRE 2022

©2022, Cristian Agustín Vargas Velasco

Se autoriza la reproducción total o parcial con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de autor.



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

EL TRIBUNAL DE TRABAJO DE TITULACIÓN CERTIFICA QUE:

El **Trabajo de Titulación modalidad Proyectos de Investigación y Desarrollo**, titulado: Efecto de la aplicación intrauterina de diosmina en el retorno de la ciclicidad de vacas lecheras post parto, de responsabilidad del señor Cristian Agustín Vargas Velasco ha sido prolijamente revisado y se autoriza su presentación.

Ing. Paula Alexandra Toalombo Vargas Ph.D.

PRESIDENTE

Dr. Miguel Ángel Gutiérrez Reinoso M. Sc.

DIRECTOR

Lic. Manuel García Herreros Ph. D.

MIEMBRO

Ing. Manuel Enrique Almeida Guzman M. Sc.

MIEMBRO

Riobamba, diciembre de 2022

DERECHOS INTELECTUALES

Yo, **Cristian Agustín Vargas Velasco** declaro que soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en el **Trabajo de Titulación modalidad Proyectos de Investigación y Desarrollo**, y que el patrimonio intelectual generado por la misma pertenece exclusivamente a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

CRISTIAN AGUSTIN VARGAS VELASCO

No. Cédula: 050306553-4

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD

Yo, **Cristian Agustín Vargas Velasco**, declaro que el presente **Trabajo de Titulación modalidad Proyectos de Investigación y Desarrollo**, es de mi autoría y que los resultados del mismo son auténticos y originales. Los textos constantes en el documento que provienen de otra fuente están debidamente citados y referenciados.

Como autor, asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este proyecto de investigación de maestría.

CRISTIAN AGUSTIN VARGAS VELASCO

No. Cédula: 050306553-4

DEDICATORIA

Con todo mi cariño dedico esta tesis a mi familia, por ser mi mayor inspiración y apoyo para superarme día a día.

Cristian.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a la vida y a Dios, por tener la oportunidad de estar en este mundo, y en especial a mis padres.

De igual manera agradezco a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, a sus maestros, y también a todos los profesionales que estuvieron brindándome siempre sus aportes, conocimientos y apoyo incondicional para culminar el presente trabajo de titulación. “Gratitud que llevaré siempre en mi corazón”.

Cristian.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	xvii
ABSTRACT.....	xviii

CAPÍTULO I

1.	INTRODUCCIÓN	
1.1	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
<i>1.1.1</i>	<i>Situación del problema.....</i>	<i>2</i>
<i>1.1.2</i>	<i>Formulación del problema.....</i>	<i>3</i>
1.2	Justificación de la investigación.....	3
1.3	Objetivos	4
<i>1.3.1</i>	<i>General</i>	<i>4</i>
<i>1.3.2</i>	<i>Específicos</i>	<i>4</i>
1.4	Hipótesis	4
1.5	Identificación de variables	4
<i>1.5.1</i>	<i>Variable Independiente:</i>	<i>4</i>
<i>1.5.2</i>	<i>Variables dependientes</i>	<i>4</i>

CAPÍTULO II

2.	MARCO TEÓRICO.....	6
2.1	Vulva, vestíbulo y vagina	6
2.2	Ovarios y útero	6
2.3	Mecanismo hipotalámica, hipofisiaria y ovárica	7
2.4	Dinámica folicular	8
<i>2.4.1</i>	<i>Reclutamiento.....</i>	<i>8</i>
<i>2.4.2</i>	<i>Selección</i>	<i>8</i>
<i>2.4.3</i>	<i>Dominancia</i>	<i>8</i>
2.5	Fisiología de la reproducción del bovino hembra.....	9
<i>2.5.1</i>	<i>Ciclo Estral.....</i>	<i>9</i>

2.5.1.1	Fases del ciclo Estral	10
2.5.1.2	Órganos reguladores del ciclo estral	12
2.5.1.3	Hormonas que participan en el ciclo estral	12
2.6	Parto	15
2.6.1	<i>Fisiología del parto</i>	16
2.6.2	<i>Fisiología del post-parto</i>	16
2.7	Periodo de Transición	17
2.7.1	<i>Nutrición y condición corporal en el periodo de transición</i>	17
2.7.2	<i>Cambios metabólicos y fisiológicos durante el periodo de transición</i>	18
2.8	Puerperio.....	19
2.8.1	<i>Primera fase uterina postpartal</i>.....	19
2.8.2	<i>Segunda fase uterina postpartal</i>.....	19
2.8.3	<i>Puerperio precoz</i>.....	20
2.8.4	<i>Puerperio intermedio</i>	20
2.8.5	<i>Puerperio post ovulación o total</i>.....	20
2.9	Modificaciones fisiológicas durante el puerperio	20
2.9.1	<i>Restablecimiento de la forma del cérvix</i>.....	20
2.9.2	<i>La involución uterina</i>	21
2.10	Factores que influyen en la prolongación del anestro posparto	22
2.10.1	<i>Edad</i>.....	22
2.10.2	<i>Amamantamiento</i>	22
2.10.3	<i>Estacionalidad</i>	22
2.10.4	<i>Producción de leche</i>.....	22
2.10.5	<i>Patología uterina</i>	22
2.10.5.1	<i>Quiste folicular</i>.....	23
2.10.5.2	<i>Quiste luteínico</i>	23
2.10.5.3	<i>Cuerpo lúteo quístico</i>	23
2.11	Balance Energético Negativo (BEN).....	23
2.11.1	<i>Adaptación al balance energético negativo</i>.....	24
2.11.2	<i>Indicadores metabólicos del estado energético de la vaca lechera</i>	24
2.11.2.1	<i>Glucosa</i>	24
2.11.2.2	<i>Ácidos grasos libres (NEFAs) y triglicéridos</i>	25
2.11.2.3	<i>β-hidroxibutirato (BHB)</i>.....	25
2.12	Importancia del análisis de NEFAS y BHB	25

2.13	Determinación de BHB en sangre	26
2.14	Flavonoides	27
2.14.1	<i>Distribución</i>	27
2.14.2	<i>Estructura química</i>	27
2.14.3	<i>Características físicas</i>	28
2.14.4	<i>Actividades flavonoides</i>	28
2.14.4.1	<i>Actividad antioxidante.....</i>	28
2.14.4.2	<i>Protección de las capilares, función anticoagulante (anti-hemorragia).....</i>	28
2.14.4.3	<i>Quelación de los metales pesados</i>	28
2.14.4.4	<i>Influencia sobre el crecimiento y la proliferación celular.....</i>	28
2.14.4.5	<i>Influencia sobre la expresión genética</i>	29
2.14.4.6	<i>Función antibacteriana y antiviral.....</i>	29
2.15	Investigaciones realizadas sobre flavonoides.....	29

CAPÍTULO III

3.	METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	32
3.1	Localización y duración del experimento	32
3.2	Unidades experimentales.....	32
3.3	Factores de inclusión	33
3.4	Factores de exclusión.....	33
3.5	Materiales, equipos, e instalaciones.....	33
3.5.1	<i>Materiales</i>	33
3.5.2	<i>Equipos</i>	34
3.5.3	<i>Insumos</i>	34
3.5.4	<i>Tipo de investigación</i>	34
3.6	Método de investigación.....	34
3.7	Tratamientos y diseño experimental	34
3.8	Mediciones experimentales	36
3.9	Procedimiento experimental	36
3.9.1	<i>Selección de los animales</i>	36
3.9.2	<i>Diagnóstico de los animales previos a la aplicación de los tratamientos.....</i>	37
3.9.3	<i>Aplicación de los tratamientos.....</i>	37
3.9.3.1	<i>Técnica de campo.....</i>	37

3.9.3.2	<i>Análisis estadístico</i>	38
3.10	Metodología de evaluación	40
3.10.1	<i>Tamaño de los ovarios mm.</i>	40
3.10.2	<i>Tamaño del folículo dominante mm.</i>	40
3.10.3	<i>Tamaño de folículo preovulatorio mm.</i>	40
3.10.4	<i>Tamaño del cuerpo lúteo mm.</i>	40

CAPÍTULO IV

4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	41
4.1	Estado fisiológico de las vacas <i>Holstein mestizas</i> en pre y post-parto del grupo control y tratamiento (25 - 15 días pre-parto / 5 - 10 días post-parto).	41
4.1.1	<i>Peso, Kg.</i>	41
4.1.2	<i>Condición Corporal</i>	42
4.1.3	<i>BHB (Betahidroxitirato)</i>	43
4.1.4	<i>Diámetro del ovario derecho, mm.</i>	43
4.1.5	<i>Diámetro del ovario izquierdo, mm.</i>	44
4.1.6	<i>Folículos ovario derecho e izquierdo, mm.</i>	45
4.1.7	<i>Número de folículos del ovario izquierdo</i>	45
4.1.8	<i>Tamaño folículos del ovario izquierdo y derecho, mm.</i>	46
4.1.9	<i>Cuerpo lúteo del ovario derecho e izquierdo</i>	47
4.1.10	<i>Involución uterina, %</i>	48
4.1.11	<i>Grosor del endometrio, mm.</i>	48
4.1.12	<i>Longitud y diámetro del cérvix, cm.</i>	49
4.2	Estado fisiológico de las vacas <i>Holstein mestizas</i> tras la aplicación del tratamiento (20 a 25 días post-parto)	51
4.2.1	<i>Peso</i>	51
4.2.2	<i>Condición corporal</i>	51
4.2.3	<i>BHB (Betahidroxitirato)</i>	51
4.2.4	<i>Diámetro ovario derecho e izquierdo, mm</i>	52
4.2.5	<i>Número de folículos del ovario derecho e izquierdo, n.</i>	52
4.2.6	<i>Tamaño folículos ovario derecho e izquierdo, mm.</i>	53
4.2.7	<i>Cuerpo lúteo ovario derecho e izquierdo, n.</i>	54
4.2.8	<i>Tamaño cuerpo lúteo ovario derecho e izquierdo, mm.</i>	55

4.2.9	<i>Involución uterina, %</i>	55
4.2.10	<i>Grosor del endometrio, mm</i>	56
4.2.11	<i>Longitud del cérvix, cm</i>	56
4.2.12	<i>Diámetro del cérvix, mm</i>	56
4.2.13	<i>FSH (UI/L)</i>	57
4.2.14	<i>LH (UI/L)</i>	57
4.2.15	<i>Progesterona (ng/ml)</i>	57
4.3	Estado fisiológico de las vacas <i>Holstein</i> mestizas sobre grupo control (a) y tratamiento (b) a los 35 y 45 días post-parto	58
4.3.1	<i>Peso</i>	58
4.3.2	<i>Condición corporal</i>	58
4.3.3	<i>BHB (betahidroxibutirato)</i>	59
4.3.4	<i>Diámetro ovario derecho, mm</i>	59
4.3.5	<i>Diámetro ovario izquierdo, mm</i>	60
4.3.6	<i>Número de folículos ovario derecho</i>	60
4.3.7	<i>Tamaño de folículos del ovario derecho, mm</i>	60
4.3.8	<i>Número de folículos en el ovario izquierdo</i>	61
4.3.9	<i>Tamaño de los folículos del ovario izquierdo, mm</i>	61
4.3.10	<i>Involución uterina</i>	61
4.3.11	<i>Grosor del endometrio</i>	62
4.3.12	<i>Longitud del cérvix</i>	62
4.3.13	<i>Diámetro del cérvix</i>	62
4.3.14	<i>FSH (UI/L)</i>	63
4.3.15	<i>LH (UI/L)</i>	63
4.3.16	<i>Progesterona (ng/ml)</i>	63
4.3.17	<i>Días abiertos</i>	63
CONCLUSIONES		65
RECOMENDACIONES		66
GLOSARIO		
BIBLIOGRAFÍA		
ANEXOS		

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-2:	Hormonas que participan en el ciclo estral.....	13
Tabla 1-3:	Condiciones meteorológicas del Cantón Píllaro.....	32
Tabla 1-4:	Comportamiento fisiológico de las vacas Holstein mestizas vacas pre-parto (25 a 15 días) y post-parto (5 a 10 días) previo a la aplicación de los tratamientos.	50
Tabla 2-3:	Esquema del experimento	35
Tabla 2-4:	Comportamiento fisiológico de las vacas Holstein mestizas post-aplicación del tratamiento (20 a 25 días post parto)	56
Tabla 3-4:	Niveles hormonales en las vacas sujetas a la aplicación de Diosmina durante los días 20 a 25 post-parto.....	57
Tabla 4-4:	Resultados aplicación de diosmina en vacas post parto durante los 35 a 40 días post parto	63

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-2.	Mecanismo de comunicación hipotálamo- hipófisis	7
Figura 2-2.	Representación del esquema de la dinámica folicular del ciclo estral	9
Figura 3-2.	Estructura base de los flavonoides	28

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1-3.	Protocolo de desarrollo del experimento	39
Gráfico 2-4.	Condición corporal en vacas pre- y post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.	42
Gráfico 3-4:	Contenido de betahidroxibutirato mol/l en vacas pre- y post-parto previo a la aplicación de los tratamientos	43
Gráfico 4-4.	Diámetro del ovario derecho mm en vacas pre- y post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.	44
Gráfico 5-4.	Ovario izquierdo (mm) en vacas post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.	44
Gráfico 6-4.	Número de folículos presentes en el ovario derecho en vacas post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.	45
Gráfico 7-4.	Número de folículos del ovario izquierdo en vacas pre- y post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.	46
Gráfico 8-4.	Tamaño de folículos del ovario izquierdo (mm) en vacas post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.	46
Gráfico 9-4.	Tamaño del folículo en el ovario derecho (mm) en vacas post-parto previo a la.	47
Gráfico 10-4.	Porcentaje de involución uterina (%) en vacas post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.	48
Gráfico 11-4.	Grosor del endometrio (mm) en vacas post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.	49
Gráfico 12-4.	Comportamiento de la longitud del cérvix (cm) en vacas pre-parto y post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.	49
Gráfico 13-4.	Diámetro del cérvix (mm), en vacas pre-parto y post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.	50
Gráfico 1-4.	Comportamiento del peso en vacas pre-parto y post-parto previo a la aplicación de los tratamientos	41
Gráfico 14-4.	Número de folículos (n) presente en el ovario derecho e izquierdo en vacas post-parto.	53
Gráfico 15-4.	Tamaño de folículos en ovario derecho e izquierdo (mm) en vacas post-parto.	54
Gráfico 16-4:	Número de cuerpos lúteos en ovario derecho e izquierdo (n) en vacas post-parto.	54
Gráfico 17-4.	Tamaño del cuerpo lúteo (mm) en ovario derecho e izquierdo en vacas post-parto.	55

ÍNDICE DE ANEXOS

- ANEXO A.** EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA APLICACIÓN INTRAUTERINA DE DIOSMINA EN EL RETORNO DE LA CICLICIDAD DE VACAS LECHERAS POST-PARTO

RESUMEN

El objetivo principal fue evaluar el efecto de la Diosmina (D) intrauterina sobre el retorno de la actividad ovárica y ciclicidad en vacas lecheras post parto (PP), se desarrolló en la hacienda El Carbón, en vacas Holstein mestizas, de 3 a 6 años, con condición corporal mayor a 2.5; libres de patologías reproductivas, se utilizó el grupo control (A) y grupo D:1500mg (B). Se evaluó mediante la Prueba de hipótesis Chi Cuadrado ($P < 0.05$); y para variables continuas t-Student al ($P < 0.05$) y ($P < 0.01$), con análisis de correlación de Pearson. Los resultados obtenidos en el estado fisiológico de las vacas a los 25 días pre parto y a los 5-10 días PP del A y B , no muestran diferencias estadísticas en las variables estudiadas; a los 20 a 25 días PP, no se observan diferencias estadísticas en parámetros de estudio, a excepción del grosor del endometrio ($P \leq 0,05$) de 20.57 (A) y 23.59 (B); a los 35 y 40 días PP, presentaron diferencias significativas ($P \leq 0,05$), en el peso, tamaño folículos ovario derecho e izquierdo, FSH (UI/L) y diferencias altamente significativas ($p \leq 0,01$) en % involución uterina (IU) y días abiertos (DA), reportando valores de 570.26 kg; 7.67; 6.59; 21.81; 95.73 y 59.16, respectivamente. Con una mayor correlación negativa entre IU y DA de -0,69. Se concluye que la Diosmina intrauterina actúa en el retorno a la ciclicidad estral, teniendo un efecto positivo sobre el útero y ovarios.

PALABRAS CLAVES:

<DIOSMINA> <ACTIVIDAD OVÁRICA> < CICLICIDAD ESTRAL> <ÚTERO> <OVARIOS>
<HOLSTEIN MESTIZAS>

ABSTRACT

The main objective was to evaluate the effect of intrauterine Diosmin (D) on the return of ovarian activity and cyclicity in postpartum dairy cows (PP), developed in El Carbón farm, in Holstein mestizo cows, from 3 to 6 years old, with body condition score greater than 2.5; free of reproductive pathologies, the control group (A) and group D: 1500mg (B) were used. It was evaluated using the Chi Square Hypothesis Test ($P < 0.05$); and for continuous variables t-Student ($P < 0.05$) and ($P < 0.01$), with Pearson's correlation analysis. The results obtained in the physiological state of the cows at 25 days before calving and at 5-10 days PP of A and B, do not show statistical differences in the variables studied; At 20 to 25 days PP, no statistical differences were observed in study parameters, except for the thickness of the endometrium ($P \leq 0.05$) of 20.57 (A) and 23.59 (B), and the level of LH (IU/L) ($P \leq 0.05$) of 53.65 and 5.82 for A and B, respectively; at 35 and 45 days PP, they presented significant differences ($P \leq 0.05$) in weight, size of right and left ovarian follicles, FSH (IU/L) and highly significant differences ($p \leq 0.01$) in % involution uterine (UI) and days open (DA), reporting values of 570.26 kg; 7.67; 6.59; 21.81; 95.73 and 59.16, respectively. With a greater negative correlation between UI and DA of -0.69. It is concluded that intrauterine Diosmin acts on the return to estrous cyclicity, having a positive effect on the uterus and ovaries.

KEYWORDS:

<DIOSMINA> <OVARIAN ACTIVITY> <ESTRAL CYCLICITY> <UTERUS> <OVARIES>
<HOLSTEIN MESTIZAS

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

La leche proveniente de la ganadería bovina representa una de las actividades con mayor importancia económica en la Sierra. Sin embargo, la eficiencia de tal actividad se logra si el manejo técnico, la alimentación, el manejo sanitario y el mejoramiento genético son óptimamente implementados en el hato ganadero. La rentabilidad se logra adecuadamente cuando el ganadero produce leche en mayor cantidad y con un menor intervalo de días entre lactancias tomando en cuenta que la reproducción es el eje fundamental para la rentabilidad del productor, puesto que lo recomendable técnicamente será tener una cría por vaca al año. Por otro lado, el periodo del puerperio es una etapa muy crítica, ya que se establece que el animal pasa por un periodo de anestro fisiológico para lo cual se debe lograr en la brevedad posible que la vaca retorne a un proceso activo reproductivamente hablando. Hay que considerar que el anestro que sucede después del parto tiene relación con el Balance Energético Negativo (BEN), así como también con las condiciones sanitarias del útero y la actividad hormonal a nivel ovárico.

Durante el periodo post parto los problemas de tipo reproductivo son frecuentes (Gutiérrez-Reinoso et al., 2015). La recuperación reproductiva post parto influye mucho para mantener la productividad de las vacas lecheras. Las vacas en post parto pueden disminuir su fertilidad por un efecto antagónico entre el tiempo del anestro y una eficiente involución uterina, dando lugar a un menor porcentaje en la presencia del celo y por ende de gestación. Entre otros factores se asocian el estrés por el proceso del parto como tal, aspectos medioambientales y sistemas de producción (Mee, 2012).

Como estrategia sanitaria, la utilización de dispositivos intrauterinos para prevenir enfermedades a nivel del útero en el puerperio se puede considerar como una alternativa viable en distintas condiciones de explotación de los hatos. Aunque en el mercado existen productos con el principio activo adecuado, no se han obtenido los resultados esperados (Silvestre et al., 2009).

Considerando que la formula química de los tratamientos usados requieren periodos de retiro prolongados, se crea la necesidad de crear nuevas alternativas terapéuticas inocuas y que tengan la capacidad de mejorar la eficiencia reproductiva, para lo cual los flavonoides se presentan como una alternativa viable en el lapso post parto en vacas.

Se han descrito distintas características derivadas de la acción de los flavonoides como principio activo, tales como por ejemplo la funcionalidad antibacteriana, antiviral, antioxidante,

antihistamínica, anticoagulante y quelante metabólico (Peluso et al., 2015). Además, estudios mencionan que los flavonoides influyen en el incremento, la proliferación celular y la apoptosis, gracias a su influencia en la expresión génica sobre la transcripción primordialmente influyendo en la actividad de las proteínas kinasas y en procesos de carácter antiinflamatorio (Serafín et al., 2010).

Además de las propiedades farmacológicas descritas sobre los flavonoides, existe poca información que permita conocer su efecto durante el puerperio en vacas, por tanto se ha planteado el uso experimental en un hato bovino (Hacienda El Carbón) en el que se han observado anestros prolongados probablemente generados por un balance energético negativo, junto por el efecto de la altitud elevada. Planteamos la presente investigación con el objetivo de evaluar el efecto de los flavonoides (Diosmina) en vacas lecheras post parto con la finalidad de mejorar el estatus reproductivo disminuyendo el tiempo de retorno de la ciclicidad sexual.

1.1 Planteamiento del problema

1.1.1 Situación del problema

Uno de los pilares para mejorar la eficiencia reproductiva de la ganadería lechera es conseguir una producción ideal, es decir, obtener un ternero por vaca al año. Después de una gestación de alrededor de 280 días, quedan alrededor de 80 días para que la vaca quede gestante nuevamente. En dicho lapso de tiempo el anestro es un limitante de la involución uterina, además de diversos inconvenientes asociados a la actividad reproductiva que no favorecen una involución uterina idónea. Se ha descrito que durante la gestación y a partir del parto las vacas lecheras tienen cambios fisiológicos que desfavorecen el reinicio temprano de la actividad ovárica necesaria para la manifestación de estro, la ovulación y la nueva concepción (Stahringer, R., 2006).

La mayor parte de los hatos lecheros en Ecuador desarrollan la producción en pisos climáticos elevados ubicadas en la Zona de la provincia de Pichincha. En este ambiente la involución uterina tiende a producirse en un tiempo superior a los 30 días, no cumpliendo el nivel óptimo de 21 a 30 días. Este hecho posiblemente se debe a factores asociados a la altitud y a la nutrición, que desencadena alteraciones en el balance energético. Estos factores extrínsecos e intrínsecos no permiten la recuperación del endometrio y retorno de la ciclicidad a su debido tiempo, generando una alteración en los parámetros reproductivos tales como el incremento de los días abiertos y bajas tasas de concepción, entre otros. Consecuentemente se ha descrito que la ciclicidad tardía en vacas lecheras puede llevar a pérdidas económicas importantes en las producciones (Muñoz, D., 2011).

De acuerdo a lo descrito anteriormente, el impacto económico que tiene el anestro postparto en las explotaciones lecheras es fundamental para mantener la rentabilidad en los diferentes sistemas de producción láctea. Por tanto, es prioritario trabajar en alternativas para disminuir este período de espera voluntario. La aplicación de un tratamiento experimental alternativo mediante la aplicación de flavonoides cítricos que tiene como principio activo a la diosmina, podría disminuir el tiempo de espera voluntario post-parto, generando estímulo en la contracción miometrial, aumentando la vasoconstricción y el drenaje linfático, así como actuando como bacteriostático influyendo sobre proliferación y el desarrollo celular, facilitando el reinicio de la actividad ovárica.

1.1.2 *Formulación del problema*

¿Existe algún efecto debido a la aplicación de Diosmina sobre la morfometría uterina, desarrollo folicular, involución uterina y retorno a la ciclicidad en vacas lecheras post-parto en pisos climáticos elevados?

1.2 Justificación de la investigación

El periodo puerperal en el bovino de leche es determinante para el desarrollo de los procesos reproductivos futuros como: el regreso a la ciclicidad e índice de retorno a celo y la tasa de gestación. Por consiguiente, la aplicación de tratamientos alternativos intrauterinos preventivos podría ser una solución probable para minimizar los inconvenientes reproductivos a lo largo del lapso puerperal en ambientes de altitud elevada. Pese a haber sido probados diferentes tratamientos a lo largo del tiempo los resultados hasta la fecha no han sido satisfactorios. Generalmente dichos tratamientos están basados en la administración de antibióticos de origen químico-industrial los cuales tienen la posibilidad de generar residuos en leche y carne. El uso indiscriminado de antibióticos industriales puede afectar la salud humana, así como también la economía del productor.

1.3 Objetivos

1.3.1 General

- Evaluar el efecto de la aplicación de Diosmina (flavonoides) post-parto a nivel uterino y determinar el retorno de la actividad ovárica y ciclicidad en vacas lecheras.

1.3.2 Específicos

- Evaluar la morfometría del aparato reproductor (cérvix, útero y ovarios) pre y post-tratamiento de Diosmina en vacas lecheras.
- Evaluar los niveles de Betahidroxibutirato y condición corporal en el período de pre y post-parto en vacas lecheras.
- Determinar si la aplicación de Diosmina favorece en la involución uterina y el retorno de la ciclicidad en vacas lecheras post-parto.

1.4 Hipótesis

Durante el periodo puerperal la aplicación intrauterina de diosmina estimula la involución uterina y favorece el tiempo de retorno a la ciclicidad para reducir el tiempo de espera voluntario en vacas lecheras.

1.5 Identificación de variables

1.5.1 Variable Independiente:

- Tratamiento con diosmina, mg.

1.5.2 Variables dependientes

- Presencia o ausencia de celo sobre los 30 días post parto.
- Grado o porcentaje de involución uterina (%).
- Tamaño y número de folículos (mm).
- Cuerpo lúteo presencia/ ausencia.
- Morfometría ovárica (mm).
- Morfometría uterina (mm).

- Morfometría del cérvix (mm).
- Niveles de P4, LH y FSH (ng/mL).
- Niveles de Betahidroxibutirato (mmol).
- Condición corporal.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Vulva, vestíbulo y vagina

Alvarado, C. (2008), indica que la vulva tiene labios gruesos y arrugados. Muestra comisuras agudas (la ventral forma un ángulo bastante agudo) y cierto número de pelos largos. El orificio uretral externo se encuentra a 10-12 centímetros de la comisura ventral y posee una grieta longitudinal de unos 2.5 cm. Abajo del mismo existe un saco ciego, el divertículo suburetral que mide alrededor de 3.5 cm. de longitud. Las glándulas vestibulares más grandes permanecen ubicadas en los muros laterales de la vulva, abajo del constrictor de la misma, y miden 5.3 cm. de longitud y alrededor de 15 cm. de anchura. Cada una tiene 2 o 3 conductos que se abren en una pequeña bolsa de la membrana mucosa. Este fondo de saco se abre en el suelo de la vulva a unos 3 a 4 cm. por fuera y por detrás del orificio uretral externo.

Según, Alvarado, C. (2008), las glándulas vestibulares menores están en todo el surco ventral medio. En el piso del vestíbulo se encuentra el orificio del divertículo suburetral. El orificio uretral es una grieta pequeña en el lado craneal del cuello del divertículo.

El himen es rudimentario y marca el límite entre la vagina y el vestíbulo. En postura lateral se sitúan las aberturas del conducto deferente vestigial y los conductos de Gartner. Las glándulas vestibulares primordiales se abren a partir de los muros laterales del vestíbulo alrededor de 2.5 cm. caudales al orificio uretral. El glande del clítoris es rudimentario y difícilmente visible en el vestíbulo. El cuerpo del clítoris, no obstante, es extenso y sinuoso. La vagina tiene forma tubular, es de paredes finas y enteramente flexible midiendo 25 a 30 cm. de longitud.

2.2 Ovarios y útero

Barona, F. (2017), reporta que los ovarios funcionan como glándulas exocrinas y endócrinas, siendo exocrina la delegada de la producción de óvulos y endócrina la producción de hormonas sexuales.

El útero se conforma por el cuerpo del útero y los cuernos uterinos. El cuerpo del útero mide alrededor de 4 a 6 cm., mientras que los cuernos uterinos (izquierdo y derecho), poseen una longitud de 30 a 45 cm. uniéndose en la parte más distal a los oviductos.

La función primordial que tiene el útero es el traslado de los espermatozoides hasta el lugar donde se realizará la fecundación por medio de cuerpos ciliares. Además, se ocupa de la regulación del cuerpo lúteo por medio de la producción de Prostaglandina. También su tejido secretor se ocupa de generar leche uterina la cual sirve para nutrir al embrión en la primera fase de gestación. A nivel uterino se encuentran de 100 a 120 carúnculas las cuales poseen función conectora para la placenta a lo largo de la gestación. Finalmente, la pared del útero ayuda a la expulsión del feto y loquios tras el parto debido a su composición por una fuerte masa muscular (Barona, 2017).

2.3 Mecanismo hipotalámica, hipofisiaria y ovárica

Jiménez, A. (2016) menciona que todos los órganos se comunican entre sí mediante dos vías: la vía sanguínea y la neuronal. La primera traslada componentes liberadores realizados en el hipotálamo hasta el lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis) por medio de una red capilar compleja localizada a este nivel y que ayuda al paso de sustancias a partir de la eminencia media (en el hipotálamo) hasta la adenohipófisis sin pasar por la circulación general.

Además, crea un flujo retrógrado de sustancias adenohipofisiarias estableciendo una retroalimentación de onda corta hacia el hipotálamo. Esta red de vasos sanguíneos se conoce como el sistema porta hipotalámico-hipofisiario. La otra vía se apoya en la proyección directa de terminales axónicas a partir del hipotálamo hasta el lóbulo siguiente de la hipófisis (neurohipófisis), donde se liberan sus productos de forma directa a la circulación general (Figura 1-2).

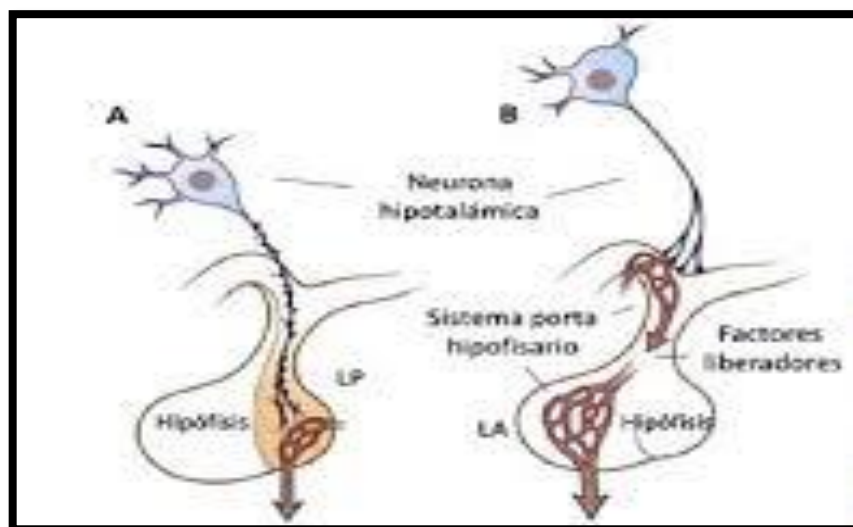


Figura 1-2. Mecanismo de comunicación hipotálamo- hipófisis

Fuente: Jiménez, A. (2016).

2.4 Dinámica folicular

Loeza, D. (2012) indica que la dinámica folicular se trata de un proceso de aumento y desarrollo de los folículos antrales que crea el desarrollo del folículo preovulatorio. Cada onda de desarrollo folicular genera las próximas etapas continuas: reclutamiento, selección y dominancia.

A continuación, se describe la dinámica folicular:

2.4.1 Reclutamiento

Tovio, A. (2012) señala que las ondas foliculares se ven ejercidas a partir de un pico mínimo de FSH, donde todos los folículos que crecen como cohorte poseen receptores específicos para la FSH y están sujetos a esta gonadotropina para desarrollarse. En este periodo, los folículos en incremento no poseen un número suficiente de receptores de LH para responder a una estimulación de tipo LH, por lo cual esta etapa de aumento se considera FSH dependiente.

2.4.2 Selección

Rojas, C. (2017) reporta que por causas desconocidas, solamente es seleccionado un folículo dominante de la cohorte reclutada por el bajo pico de FSH. Una característica definitoria del folículo dominante parece ser su mayor capacidad para la producción de estradiol. Este consigue que los receptores de LH ayuden a que siga creciendo en el ámbito de niveles bajos de FSH mientras las ondas crecientes de LH siguen aumentando.

2.4.3 Dominancia

Rojas, C. (2017) describe que una vez seleccionado el folículo, el incremento, la actividad estrogénica y el tiempo de vida de un folículo dominante es controlado por el pulso de la LH. De esta forma, cualquier cambio en el patrón de secreción de la GnRH y, por consiguiente, en el de la LH, va a tener un marcado impacto sobre el aumento constante del folículo dominante y su ovulación. Ahora se conoce que la mayor frecuencia de los pulsos de LH observados tras los tratamientos con progestágenos, extiende el lapso de dominancia de este folículo entre 2-7 días hasta más de 14 días, lo cual podría perjudicar la futura fertilidad del ovocito (Figura 2-2).

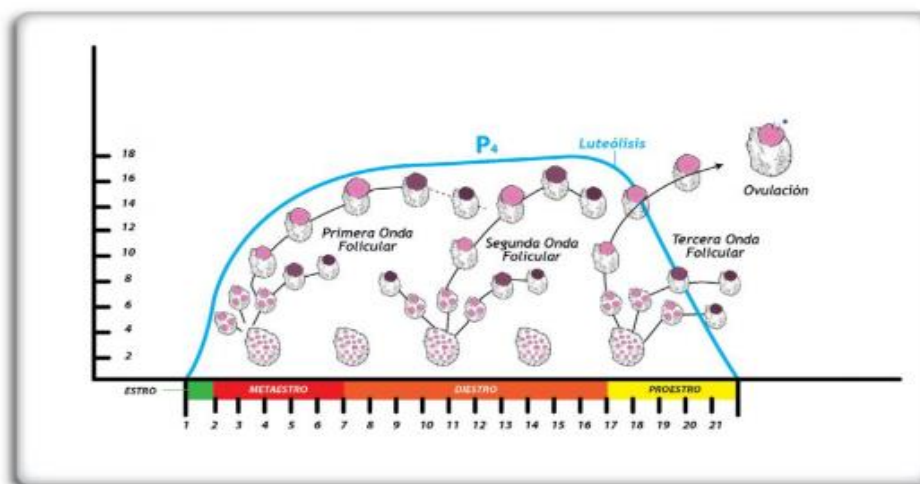


Figura 2-2. Representación del esquema de la dinámica folicular del ciclo estral

Fuente: Rojas, C. (2017).

2.5 Fisiología de la reproducción del bovino hembra

2.5.1 Ciclo Estral

Galina, C. (2008) reporta que las hembras a lo largo de la vida reproductiva muestran ciclos estrales como una secuencia de eventos ováricos y endocrinos que poseen como finalidad la llegada de la ovulación, el apareamiento y la gestación. Manteca, X. (2009) menciona que la actividad cíclica reproductiva se inicia entre los 12 -15 meses en el ganado lechero bovino. En los bovinos el periodo estral tiene una duración media de 21 días en las vacas y 20 días en las vaconas, considerándose normal entre 18 y 24 días. Sin embargo, los ciclos que se inician en el post-parto temprano son más cortos, aproximándose a los 15 días. Klein, B. (2014) subraya que un periodo estral se inicia con la receptibilidad sexual y concluye con el siguiente estro.

Si luego de la cópula se consigue la fecundación los ciclos estrales se ven interrumpidos por un anestro fisiológico. Adicionalmente, eventos patológicos como infecciones reproductivas, persistencia corporal lúteo (CL), malnutrición y estrés, pueden provocar la inhibición de los ciclos estrales. En el lapso del periodo estral los ovarios padecen una secuencia de cambios que finalizan con la ovulación y la expulsión de un ovocito preparado para ser fecundado por un espermatozoide y llevar a cabo el desarrollo embrionario temprano.

Dichos cambios permanecen regulados por distintas hormonas procedentes de diversos órganos (hipotálamo, hipófisis, ovarios y útero). El periodo estral de la vaca no es dependiente de la estación del año, siendo comúnmente poliéstrica, con actividad cíclica frecuente. Los factores

externos que controlan el periodo estral son el fotoperiodo, la lactancia, la nutrición e la interacción animal (Galina, 2008).

2.5.1.1 Fases del ciclo Estral

Busch, W., y Waberski, D. (2007) describen que, dentro del periodo de 21 días, el proestro dura entre 1-3 días, el estro de 8 a 24 horas, el metaestro entre 2- 4 días y la etapa intermedia (diestro) entre 12-14 días. En el 65% de las hembras, la diferencia entre celos es de 19-24 días, habiendo un celo renovado al cabo de 3 y 18 días en alrededor de un 15% de las hembras, siendo un porcentaje semejante al cabo de 24 días.

El periodo estral se divide en 4 fases:

a. Proestro

Sequeira, L. (2013), define este período como el lapso de tiempo comprendido entre el inicio de la luteolisis y el inicio del celo, en el cual se lleva a cabo el desarrollo folicular. Esta etapa se inicia una vez que pasa la regresión del cuerpo lúteo del periodo anterior y las concentraciones de progesterona disminuyen. Aquí se incrementa la producción de estradiol e inhibina secretados por los folículos que empezaron su desarrollo a lo largo del diestro. Esta fase se caracteriza por el incremento de la frecuencia de los pulsos de secreción de la hormona luteinizante (LH) que conducen a la maduración final del folículo ovulatorio y al aumento de estradiol, lo cual desencadena el estro (Hernández, 2012).

La creciente producción de estrógenos foliculares inicia la preparación para el apareamiento (Galina, 2008). La duración del proestro está definida por el nivel de desarrollo del folículo a los 3 días. El desenlace de esta fase coincide con el principio de la receptibilidad sexual. Los indicios que se generan son: olfateo a otros animales, alejamiento del rebaño, edematización de la vulva, congestión de la mucosa y liberación de un mucus semidenso y opalescente grisáceo. En esta etapa las hormonas producidas por el ovario provocan el aumento de tamaño del útero, oviductos, vagina y crecimiento del folículo dominante.

b. Estro

Hernández, J. (2012) describe a esta fase como la fase de receptibilidad sexual o también llamada de calor, donde la hembra busca activamente al macho, acepta el apareamiento (Galina, 2008). Esta fase se caracteriza por el aumento de las concentraciones de estradiol producido por el

folículo preovulatorio y por la ausencia de un cuerpo lúteo (Hernández, 2012). Tiene una duración de 8 a 24 horas y puede estar influida por factores extrínsecos (ambientales) e intrínsecos del animal.

Durante el estro existe un conjunto de síntomas fisiológicos y de comportamientos que preceden a la ovulación. El reflejo de inmovilidad, hinchazón vulvar, mucosa vaginal hiperémica, secreción vaginal transparente, intranquilidad, frotamientos con la barbilla, flemen, lamidos, empujones, luchas, montar a otros animales, lordosis, reducción en la ingesta de alimento y/o bajada de la producción de leche son algunas sintomatologías frecuentes (Hernández, 2012).

Valencia, J. y Galina, C. (2014) reportan que la hormona fundamental a lo largo de esta fase son los estrógenos, causantes de inducir el comportamiento sexual. Además, el estradiol crea cambios fisiológicos con el fin de atraer al macho para la realización de la cópula. A lo largo de esta fase ocurren espasmos a nivel uterino con el fin de promover el transporte de los gametos para que pueda darse la fecundación. Los signos del estro, acostumbra ser interpretados incorrectamente. De todos los signos, el reflejo de inmovilidad (quietud del animal una vez que se produce la monta) es una indicación fiable del celo.

c. Metaestro

Hernández, J. (2012) describe esta fase como la fase que comprende el lapso de tiempo desde que finaliza el celo hasta la formación del cuerpo lúteo. Tras la ovulación se lleva a cabo la formación del cuerpo lúteo. Esta etapa dura alrededor de 4 días y los indicios que se observan son: vulva plegada y flujo sanguinolento más o menos oscuro (hemorragia proestral) más frecuente en las vaquillas que en las vacas. A lo largo del metaestro las concentraciones de progesterona empiezan a incrementarse hasta conseguir niveles mayores de 1 ng/ml, instante desde el cual se estima que el cuerpo lúteo alcanzó la madurez. El instante en que la concentración de progesterona es mayor a 1 ng/ml se toma como referencia fisiológica para determinar el final del metaestro y el principio del diestro.

d. Diestro

Hernández, J. (2012) describe que a lo largo del diestro el cuerpo lúteo se desarrolla aumentando la concentración de progesterona hasta la desaparición del cuerpo lúteo de no haber fecundación. Es fase con mayor duración del periodo estral, siendo generalmente de 12 a 14 días. A lo largo de esta fase el cuerpo lúteo preserva su plena funcionalidad, lo cual se refleja en concentraciones sanguíneas de progesterona superiores a 1 ng/ml. Después de 12-14 días de exposición a la

progesterona el endometrio empieza a producir prostaglandina (PGF2 α) de forma pulsátil, la cual acaba con la desaparición del cuerpo lúteo y con el diestro.

Proaño, L. (2013) argumenta que el cuerpo lúteo pierde su funcionalidad una vez que la concentración de progesterona desciende de 1 ng/ml, acabando el diestro y empezando el proestro. Los síntomas que se generan son: silencio sexual, vulva plegada, mucosa vestibular de color rosado pálido, desaparición del brillo del área y la humedad (órganos sin flujo). Los elevados niveles de progesterona en sangre pueden llegar hasta los 6 a 10 ng/ml en caso de haber fecundación y gestación, aunque solamente durará 10 a 12 días si no la hubo. Además de la categorización del periodo estral descrita anteriormente, existe otra que divide al periodo en dos etapas: la prostestacional (lútea) y la estrogénica (folicular).

2.5.1.2 Órganos reguladores del ciclo estral

Proaño, L. (2013) señala que el ciclo estral está regulado por una compleja interrelación neuroendócrina, coordinada por el eje hipotálamo-hipófisis-ovario-útero y mecanismos intraováricos que establecen una dinámica folicular que permite obtener un folículo maduro capaz de ovular generando de esta forma, un ovocito capaz de ser fecundado. El hipotálamo y la pituitaria anterior secretan hormonas proteicas y peptídicas que controlan la actividad gonadal. La adenohipófisis produce hormona folículo estimulante (FSH), luteinizante (LH) y prolactina, las cuales controlan los procesos reproductivos.

2.5.1.3 Hormonas que participan en el ciclo estral

Hormonas implicadas en la reproducción, su origen, función principal y estructura química.

Tabla 1-2: Hormonas que participan en el ciclo estral

Hormona	Origen	Función principal	Estructura Química
GnRH	Hipotálamo	Estimula la liberación de FSH y LH por parte de la hipófisis	Péptido (10 aminoácidos)
FSH	Hipófisis anterior	Hembra: estimula el desarrollo y la maduración de los folículos Macho: estimula la espermatogénesis	Glicoproteína (>200 aminoácidos)
LH	Hipófisis anterior	Hembra: estimula la maduración de los folículos. Induce la formación y el mantenimiento del cuerpo lúteo en el ovario Macho: estimula la producción de testosterona.	Glicoproteína (>200 aminoácidos)
Estrógenos (17β estradiol)	Ovario (granulosa del folículo)	Induce el comportamiento propio del celo. Estimula la descarga preovulatoria de LH	Esteroide
Inhibina	Hembra: ovario (granulosa) Macho: testículo (células de Sertoli)	Inhibe la secreción hipofisaria de FSH (efecto de retroalimentación)	Péptido
Progesterona	Ovario (cuerpo lúteo)	Prepara al endometrio para la nidación de un embrión. Mantiene la gestación. Disminuye la secreción de GnRH, impidiendo así nuevas ovulaciones	Esteroide
Prostaglandina F2α	Útero	Regresión del cuerpo lúteo	Ácido liposoluble

Fuente: Acuña, V. (2006).

a. Hormonas liberadoras de gonadotrofinas (GnRH)

Esta hormona induce la liberación de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo estimulante (FSH).

b. Hormona folículo estimulante (FSH)

Acuña, V. (2016) expone que la FSH en las hembras estimula el incremento y maduración de los folículos a nivel ovárico e interviene, junto con la LH, estimulando la síntesis de estradiol en los folículos en desarrollo. Dichos folículos son conjuntos celulares que rodean a un ovocito denominados folículos de Graaf. Las células de la granulosa son las que tienen receptores para la FSH y generan además de estradiol otra hormona llamada inhibina que actuará junto con el estradiol suprimiendo la liberación de FSH hipofisaria. La vida media de la FSH es de 2 – 5 h.

El aumento en los niveles de FSH preovulatorios parece estar controlado por los mismos mecanismos que determinan el pico de LH, o sea, un estímulo de la secreción de la GnRH causado por un feedback positivo con los estrógenos ováricos. Se crea un segundo crecimiento en los niveles de FSH cerca de 24 h después del pico de LH. Este aumento se ha vinculado con el aumento de los folículos del periodo siguiente. Este segundo crecimiento de la FSH no está controlado por los mismos mecanismos que el preovulatorio. En esta situación la GnRH parece no tener impacto, siendo la desaparición de los niveles negativos ováricos (principalmente inhibina y estradiol) producida por la ovulación lo cual posibilita un crecimiento tónico de la FSH (Acuña, 2016).

c. Hormona luteinizante (LH)

Echeverría, A. (2016) expone que la LH estimula la síntesis de androstenediona a partir del colesterol. El estradiol lleva a cabo una retroalimentación positiva sobre el hipotálamo y la hipófisis, aumentando la frecuencia paralela de los pulsos de GnRH, induciendo un pico de LH que estimula la maduración del folículo, la producción de estradiol y la ovulación. La LH además apoya la formación y la funcionalidad temprana del cuerpo lúteo.

d. Estrógenos (17β estradiol)

Acuña, V. (2016) describe que los estrógenos son sintetizados en el folículo ovárico y son los causantes del comportamiento sexual actuando sobre el sistema nervioso central del animal. Además, poseen acción sobre otros órganos del aparato reproductivo como son las trompas de Falopio, el útero, la vagina y la vulva. Los estrógenos poseen un efecto de retroalimentación positiva sobre el hipotálamo produciendo la liberación de GnRH que paralelamente inducirá la liberación de FSH y LH en la hipófisis anterior. Los estrógenos ejercen un impacto positivo a nivel uterino con la contracción de las fibras musculares lisas del útero. Uno de los más importantes efectos del estradiol es la inducción de los signos propios del celo. El celo puede describirse como los signos comportamentales y físicos que indican a los demás animales que la hembra está en la etapa fértil de su periodo reproductivo.

e. Inhibina

Echeverría, A. (2016) reporta que la inhibina es una hormona producida por el folículo y que participa en el mecanismo de regulación de la secreción de FSH y tiene un impacto de retroalimentación negativa sobre la hipófisis anterior reduciendo la secreción de ésta.

f. Prostaglandinas

Acuña, V. (2016) menciona que la prostaglandina deriva de metabolitos producidos por el ácido araquidónico mediante la vía metabólica conocida como la vía de la ciclooxigenasa. Entre ellos puede mencionarse la $PGF2\alpha$, sustancia con actividad marcada sobre el control del periodo estral. La $PGF2\alpha$ es responsable de inducir la luteolisis hacia el desenlace del diestro o gestación. Una vez que son producidas en la segunda mitad de la gestación, promueven la regresión luteal con lo que generan una disminución de la concentración de la progesterona plasmática e impulsan las contracciones del miometrio conjuntamente con la oxitocina ocasionando la muerte fetal.

g. Oxitocina

Echeverría, A. (2016) describe a la oxitocina como “un nonapéptido sintetizado por las neuronas magno-celulares hipotalámicas, localizadas en el núcleo supraóptico y paraventricular, almacenándose en la neurohipófisis”. La oxitocina es el más potente estimulador de la contracción uterina conocido. La sensibilidad del miometrio a la oxitocina se incrementa previamente y a lo largo del parto y este incremento es regulado por la concentración de receptores de oxitocina.

h. Progesterona (P4).

Echeverría, A. (2016) menciona que es la hormona generada por el cuerpo lúteo. A nivel de hipotálamo crea un “feedback” negativo sobre el control de la actividad tónica de la secreción de GnRH. En el miometrio inhibe los espasmos permitiendo que se lleve a cabo la gestación y generando en el cérvix la formación de un tapón compuesto por un mucus denso y opaco. La P4 es secretada por las células luteínicas del cuerpo lúteo, por la placenta y por la glándula suprarrenal. Prepara al endometrio para la implantación del embrión y el mantenimiento de la gestación. La regulación de la secreción de la progesterona en bovino es estimulada principalmente por la LH.

2.6 Parto

Narváez, J., y Lazo, H. (2008) consideran que se trata de un proceso fisiológico donde el útero gestante libera al feto y sus anexos fuera del organismo materno, pasando a otra fase del desarrollo en el cual el neonato es capaz de vivir fuera del ambiente uterino.

2.6.1 Fisiología del parto

Cunningham, J. y Klein, B. (2009) describen que el feto experimenta estrés debido a una insuficiente nutrición y oxigenación por parte de la placenta, además de que la cavidad intrauterina se torna limitada en relación al tamaño del feto. Dichos componentes inducen a una maduración apresurada del hipotálamo fetal aumentando la secreción de cortisol fetal que conducen a la síntesis y liberación de $\text{PGF2}\alpha$ de las glándulas endometriales, la cual junto a la oxitocina causa la contracción del miometrio y la dilatación del cérvix para poder expulsar al feto al exterior.

El parto consta de tres fases: La primera comienza con la dilatación del cérvix en la que el feto se orienta hacia el orificio interno del cérvix y la actividad miometrial aumenta por la acción de $\text{PGF2}\alpha$ y la oxitocina. Esta fase se alarga entre 2 a 3 horas en multíparas y entre 4 a 6 horas en primíparas. Durante la segunda se produce la expulsión del feto por el canal pélvico provocando que la presión abdominal aumente (contracciones) que constituye la fuerza primordial para que se complete la expulsión del feto. Su duración se encuentra entorno a las 2 y 10 horas. La tercera comprende la expulsión de las membranas fetales, debido a que los espasmos uterinos persisten y expulsan la placenta, pudiendo en la mayor parte de las vacas durar en promedio unas 6 – 8 horas posteriores al parto (Cunningham, J. y Klein, B.,2009).

2.6.2 Fisiología del post-parto

Morales, J. (2012) describe que una hembra para que quede gestante tiene que pasar fundamentalmente por dos eventos: la involución del útero y la recuperación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (H-H-O). La involución uterina ocurre comúnmente durante 4 a 5 semanas desde el parto (Morrow et al., 1969).

Zhang et al. (2010) reportaron que las vacas que presentaban una involución uterina más rápida tenían un intervalo entre parto y primera ovulación (IPO) más corto que las vacas que presentaron involución uterina retardada. Esto coincide con lo ya reportado por Kindahl et al., (1992). Melendez et al., (2004) observaron que las vacas con un menor tamaño del cuerno uterino presentaban una mayor tasa de concepción.

2.7 Período de Transición

Baek, J. (2012) define transición como el periodo que va desde las 3 semanas antes del parto hasta 3 semanas post-parto donde ocurren cambios endocrinológicos en la hembra durante el periparto y durante la lactogénesis. A lo largo de este período de tiempo el animal debería adaptarse a las nuevas condiciones metabólicas y fisiológicas que le exigen el paso de un estado de gestación a un estado de no gestación y producción de leche. En esta etapa además se producen cambios en el aparato digestivo que facilitan la habituación a las nuevas alteraciones productivas y posibles patologías del periparto tales como la cetosis, desplazamiento abomasal, retención de placenta, mastitis, metritis, hipocalcemia, reducción de la producción y del rendimiento reproductivo.

2.7.1 Nutrición y condición corporal en el periodo de transición

Hernández, R., y Díaz, T. (2011) mencionan que los cambios hormonales y físicos que se producen en la vaca en transición disminuyen el consumo de alimento en las 24 horas post-parto, un momento en el cual las necesidades de glucosa circulante son mayores, así como la demanda tisular de amino-ácidos, ácidos grasos de cadena extensa y calcio intercambiable. Uno de los agravantes más importantes en el período de transición es la reducción en el consumo de alimentos durante las últimas semanas de gestación aumentando el requerimiento de nutrientes para el desarrollo fetal y el inicio de la síntesis láctea. Los requerimientos energéticos de la gestación tardía son un 30 a 50% más que los requerimientos de mantenimiento.

Roche, J. (2006) estima que la condición corporal es un parámetro diagnóstico de la proporción de reservas corporales de la vaca. No obstante, la condición corporal al parto en vacas lecheras no debería ser inferior a 2,75 ni superior a 3,5. Se pudo observar que una vez que las vacas poseen un bajo porcentaje de reservas corporales hay una enorme posibilidad de padecer patologías y desordenes metabólicos, fracaso reproductivo y reducción en la producción de leche.

Del mismo modo, vacas con alta condición corporal poseen problemas para quedar gestantes, así como una mayor predisposición a sufrir desordenes en el desarrollo de la glándula mamaria, resultando en una baja productividad. La condición corporal al parto y su pérdida al principio de la lactación afectan de manera directa la producción de leche, la aptitud reproductiva y la existencia de patologías metabólicas post-parto (Roche, J., 2006).

Estudios recomiendan que durante los primeros 30 días post-secado, en lactaciones de 305 días, se deberían proporcionar dietas balanceadas de energía (1,25 Mcal ENL/kg MS), y que los 20

días anteriores al parto se debería incrementarse el suplemento energético (1,54 Mcal ENL/kg MS) en los sistemas lecheros pastoriles (Roche, J., 2006).

2.7.2 Cambios metabólicos y fisiológicos durante el periodo de transición

Esposito, G. et al. (2013) explica que el primer cambio que enfrenta la vaca es un repentino crecimiento de los requerimientos nutricionales para la producción de leche. En el momento en que la ingesta de materia seca y abastecimiento de nutrientes quedan limitados por la capacidad del rumen provoca que las reservas corporales se movilizan para cubrir las necesidades de la producción de leche resultando en un balance energético negativo.

Esposito, G. et al. (2013) subraya que la inflamación y la respuesta inmune son las causantes de los desórdenes metabólicos en la vaca en transición debido a que sus mediadores inflamatorios inducen de manera directa disturbios metabólicos. Además, ciertas hormonas metabólicas y sus receptores sufren modificaciones respecto a su concentración en el peri-parto, como por ejemplo cambios en la vía hormonal de la vía GH-insulina-IGF-I-glucosa.

La demanda de nutrientes en el último período de la gestación es, en cierta medida, compensados por el tejido adiposo mientras que el músculo se encuentra en un estado de resistencia a la insulina. Una vez que la sensibilidad a los agentes lipolíticos aumenta a partir de las reservas maternas hacia la placenta, la demanda de glucosa post-parto conduce a una reducción de la insulina circulante en la lactación temprana con lo que el balance energético negativo (BEN) disminuye el IGF-I y eleva las concentraciones de GnRH que influye directamente en los procesos de lipólisis y gluconeogénesis (Esposito, G. et al., 2013).

Los bajos niveles circulantes de IGF-I atrasan la primera ovulación post-parto. Hay varias hormonas que influyen directa o de forma indirecta en el periparto. La leptina participa en el balance energético y se correlaciona con la disminución de la condición corporal que paralelamente está relacionada con la primera ovulación post-parto. No obstante, la leptina permanece a niveles bajos, aunque el balance energético mejore. La progesterona se conserva alta en la gestación disminuyendo en el momento del parto acompañada por un transitorio aumento de los estrógenos y los glucocorticoides. Dichos cambios hormonales disminuyen la ingesta de materia seca y promueven cambios metabólicos que favorecen la movilización de las reservas de grasa (Esposito, G. et al., 2013).

Meikle, A. et al. (2006) afirman que la inflamación post-parto está regulada por la expresión génica inmune y mitocondrial creando un aumento de los requerimientos energéticos acentuando

el balance energético negativo debido a la insuficiencia de carbohidratos y el aumento de la producción de ácidos grasos no esterificados (NEFA) y cuerpos cetónicos (BHB) a nivel hepático. Este hecho junto con el BEN contribuye al desarrollo de hígado graso que es considerado como elemento perjudicial a la salud durante el parto. La alta concentración de BHB y acetoacetato disminuyen las tasas de β -oxidación, gluconeogénesis, y el ácido cítrico en los hepatocitos.

2.8 Puerperio

Monroy, M. (2015) reporta que se trata de un proceso fisiológico producido en el útero cuando este órgano se recupera de las transformaciones sufridas durante la gestación. Las modificaciones consisten en la expulsión de los loquios, la involución del útero y la regeneración del endometrio. El puerperio finaliza con el primer estro postparto en el cual se restaura la ciclicidad. Para ello la involución anatómica e histológica uterina necesita completarse y además el eje hipotálamo - hipófisis - gonadal debe funcionar correctamente para permitir el estro, ovulación, concepción, formación del cuerpo lúteo y gestación.

El flujo de loquios comienza principalmente a los 3 días siguientes al parto y continúa incluso hasta el día 10. Las vacas sanas poseen su primer estro a partir del día 15 post-parto, el segundo alrededor del día 32 ó 33 post-parto y los siguientes estros se regularizan en ciclos de 21 días. La palpación rectal puede no ser la mejor técnica para detectar anomalías en la involución uterina a lo largo de los primeros 14 días post-parto y de aquí la necesidad de realizar tests vaginales y examen con espéculo vaginal. Casi toda la involución uterina identificable macroscópicamente se completa a los 25 - 30 días post-parto, aunque los cuernos uterinos tienen la posibilidad de palparse más gruesos o más pastosos de lo usual hasta el día 35 - 40.

Santos, J. y Kozicki, L. (2015) describen que en el desarrollo fisiológico del puerperio se distinguen dos grandes fases:

2.8.1 Primera fase uterina postpartal

Fase conocida como alumbramiento o decíduación, se considera como la finalización verdadera del parto.

2.8.2 Segunda fase uterina postpartal

Narváez, J., y Lazo, H. (2008) explican que a lo largo de esta etapa el útero regresa a su situación normal para llevar a cabo una nueva preñez por medio de la supresión, ruptura y reabsorción

decidual, reduciéndose el volumen uterino. Esta etapa se divide en tres subfases: puerperio temprano o precoz, puerperio intermedio y puerperio post-ovulatorio o total.

2.8.3 *Puerperio precoz*

Nogueira, C. et al. (2014) menciona que este periodo se inicia con la expulsión del feto y la placenta, prolongándose hasta los 14 días postparto, donde el tracto reproductivo sufre cambios funcionales y estructurales tales como la disminución de su tamaño, incluyendo ligamentos sacrociáticos y la arteria uterina. En esta fase la hipófisis consigue la capacidad de respuesta a la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH).

2.8.4 *Puerperio intermedio*

Nogueira, C. et al. (2014) indican que este periodo comprende desde el día 15 hasta la primera ovulación. En el ganado lechero *Bos taurus* ocurre en torno al día 25 postparto, aunque este período es bastante variable debido a que la edad, el estado nutricional, la población microbiana uterina e inclusive la mamogénesis son determinantes en la primera ovulación.

2.8.5 *Puerperio post ovulación o total*

Narváez, J. y Lazo, H. (2008) señalan que esta fase comprende desde la primera ovulación hasta los 45 días postparto, no obstante, puede extenderse hasta los 52 – 56 días ya que la involución de los cuernos es distinta. Se caracteriza por el retorno del útero a su condición usual pre-gestacional y reinicio de la ciclicidad ovárica.

2.9 *Modificaciones fisiológicas durante el puerperio*

2.9.1 *Restablecimiento de la forma del cérvix*

Dobson, C. (2009), menciona que el útero y el cérvix muestran una mayor actividad muscular después del parto que se va reduciendo paulatinamente entre las 42 y 78 horas postparto. No obstante, la involución del cérvix es más lenta que la del útero, siendo el diámetro del cérvix a los 15 días postparto mayor que el grosor de los cuernos uterinos. El proceso de involución del cérvix se inicia durante las 4 -16 horas postparto con la disminución progresiva de la luz cervical, sin embargo, los anillos y pliegues todavía no se han reconstruido y posibilitan el pasaje de solo 2 dedos a través del lumen cervical. A los 7 días post-parto se observa una lenta reducción del lumen del cérvix y se observa la existencia de los anillos y pliegues, pero difícilmente se puede introducir

un dedo. Entre los 10 – 14 días post-parto se observa una nueva reapertura del cérvix que principalmente coincide con la primera ovulación, y los anillos y pliegues permanecen del todo formados completándose todo el proceso a los 25 – 30 días post-parto.

2.9.2 *La involución uterina*

Monroy, M. (2015) define que la involución uterina es el regreso del útero a su tamaño habitual tras la expulsión del feto y de la placenta. La involución necesita de 25 a 50 días para completarse, y comprende una reducción del tamaño uterino, contracción de las carúnculas y epitelización del endometrio. La reducción del tamaño empieza velozmente tras el parto. A lo largo de los primeros 10 días post-parto es relativamente lenta comparado con su reducción entre los días 10-14 postparto.

La reducción inicial se debe en parte a los espasmos uterinos generados por la oxitocina, que ocurren cada 3-4 min a lo largo del primer día y que suelen persistir hasta el tercer día postparto. Una vez que se realiza la palpación rectal, el útero postparto normal debe tener demarcaciones o estrías longitudinales gracias a la importante reducción de su tamaño. Los neutrófilos y macrófagos son los primordiales causantes de la fagocitosis de bacterias y desperdicios, que habitualmente aparecen en el segundo día postparto. Las secreciones uterinas del puerperio normal tienden a ser mezclas de moco y sangre, siendo mayor la proporción moco. La sangre vinculada con la involución uterina se observará en las secreciones uterinas (Monroy, M., 2015).

Bromfield et al., (2015), manifiestan que existen factores que atrasan la involución uterina, como por ejemplo distocia, hipocalcemia, retención de placenta, metritis y endometritis. Estas alteraciones son importantes debido a que provocan subfertilidad en las vacas lecheras. Sin embargo, las bacterias que colonizan el útero liberan endotoxinas que son absorbidas por medio de la pared uterina, llegando al plasma sanguíneo entre el día 1 y 12 post-parto manteniéndose hasta el día 27 post-parto.

Una vez que las bacterias ascienden en el tracto genital intrauterino, liberan lipolisacáridos, citolisina y piolisina, activando las células del endometrio que tienen receptores especializados “Toll-like receptors” (TLRs), lo que inicia la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral (FNT), interferón γ , IL-6, IL-1 β y quimiocinas IL-8, óxido nítrico y prostaglandina E2 que orquestan la movilización células inmunitarias al útero (neutrófilos y macrófagos) (Bromfield et al., 2015).

2.10 Factores que influyen en la prolongación del anestro posparto

2.10.1 Edad

López, M. (2011) describe que la fertilidad disminuye a medida que se incrementa la edad de la vaca a partir de los 7 años de vida, probablemente por una influencia mayor de inconvenientes a lo largo del parto y del puerperio.

2.10.2 Amamantamiento

Las vacas que amamantan a sus crías muestran el primer celo post-parto alrededor un mes después de que la vaca no amamanta a su cría.

2.10.3 Estacionalidad

El efecto adverso que puede tener la estación del año sobre la fertilidad puede inducir al anestro. Probablemente este impacto sea por el bajo grado nutricional durante el lapso de sequía, primordialmente en vacas sometidas a pastoreo constante.

2.10.4 Producción de leche

La incidencia más grande del anestro pasa principalmente entre los 5 y 45 días posparto, que coincide con el aumento en la producción lechera.

2.10.5 Patología uterina

Fernández, M. (2009) afirma que el anestro se puede dar como el resultado de la permanencia del cuerpo lúteo, causado por estados patológicos que involucren la totalidad del útero tales como, por ejemplo: piometra, maceración fetal, momificación, etc...

La existencia del cuerpo lúteo, aparentemente causa el bloqueo de la acción de un componente luteolítico, presumiblemente la $PG\alpha_2$, de procedencia uterina.

Los problemas ováricos que producen anestro, se refieren casi exclusivamente, a los quistes de este tipo que se identifican y se clasifican de la siguiente manera:

2.10.5.1 *Quiste folicular*

Lluén, B. (2009) expone que el quiste folicular es bastante común en el ganado lechero. Probablemente su etiología sea un fracaso del eje hipotalámico-hipofisiario en cuanto a la producción de factores de liberación de la hormona luteinizante en porción suficiente para crear la ovulación. Actualmente se estima que la patogénesis del quiste folicular implica un síndrome multiglandular. La manifestación clínica del quiste es el anestro, con ciclos cortos e irregulares.

2.10.5.2 *Quiste luteínico*

Lluén, B. (2009) detalla que el quiste luteínico es de menor incidencia que el anterior y se muestra muchas veces a lo largo del posparto. Conlleva un fracaso en la ovulación y un defecto parcial de la luteinización. La manifestación clínica de este quiste es el anestro, y al hacer la palpación rectal el quiste puede llegar a 30 mm de diámetro o incluso más.

2.10.5.3 *Cuerpo lúteo quístico*

Fernández, M. (2009) menciona que no se estima patológico debido a que no altera el desarrollo del periodo estral, ni el proceso de ovulación. Su regresión es espontánea.

2.11 Balance Energético Negativo (BEN)

Bicalho, M. et al., (2016) describe al BEN como la diferencia energética entre las necesidades del animal y los aportes del alimento. En las últimas semanas de gestación la demanda energética por el feto en desarrollo y la síntesis de calostro se incrementan. Concomitantemente a este hecho se produce una reducción en la ingestión de materia seca dando lugar al balance energético negativo (BEN).

La vaca intentará compensar la deficiencia energética movilizandoo sus reservas a partir de la grasa del cuerpo pudiendo suceder algunos inconvenientes patológicos (cetosis, hígado graso, hipocalcemia, movimiento del abomaso) y reproductivos (metritis, endometritis y anestros). La movilización de las grasas incrementa los ácidos grasos no esterificados (AGNE o NEFA) utilizados por el hígado que son empleados como fuente de energía. Una vez que la concentración de los NEFAS en la circulación se dispara dan lugar a la formación de cuerpos cetónicos y triglicéridos en el hígado predisponiendo al animal mostrar un estado de cetosis y/o síndrome de hígado graso.

2.11.1 Adaptación al balance energético negativo

Mcart, J. (2013) indica que el NEB ocurre una vez que las necesidades energéticas para la producción de leche no tienen la posibilidad de ser cubiertas por la ingesta diaria. Desde el parto existe una reducción de la producción de insulina por parte del páncreas lo cual disminuye la incorporación de la glucosa debido a la insensibilización celular a la insulina (tejido adiposo y músculo). Este hecho junto con el estado transitorio de resistencia a la insulina, se asocia con un aumento en la sensibilidad del tejido adiposo a las catecolaminas y una abundante respuesta lipolítica, empleando la glándula mamaria glucosa adicional para la producción de leche.

En respuesta la reducción de la glucosa disponible se produce un crecimiento en los procesos de lipólisis liberando NEFAS a la circulación sanguínea siendo utilizados como fuente de combustible por diversos tejidos como los músculos, glándula mamaria, o captado por el hígado el cual reduce un 15 - 20% de los NEFAS de la sangre logrando ser oxidados para conseguir energía, o parcialmente oxidados para crear cuerpos cetónicos, que son convertidos en triglicéridos y transportados por lipoproteínas de baja densidad hacia el tejido adiposo o almacenados como triglicéridos (Mcart, J. 2013).

Mcart, J. (2013) define que la concentración de NEFAs y BHB en la sangre forman parte de la adaptación al balance energético negativo durante la lactancia temprana. No obstante, las concentraciones altas de NEFAS o BHB indican un exceso de BEN que se relaciona con la afección de la salud y la reducción de la producción disminuyendo además la funcionalidad del sistema inmunitario.

2.11.2 Indicadores metabólicos del estado energético de la vaca lechera

Duque, M. et al. (2011) apunta que el bienestar de las vacas lecheras y el beneficio que ellas proporcionan se mejora sustancialmente al conocer los componentes que desencadenan las patologías peripartales. El análisis de los factores hematobioquímicos específicos posibilita evaluar, diagnosticar y prevenir trastornos metabólicos, además de conocer el estado nutricional de los animales siendo la glucosa y los lípidos (triglicéridos, NEFAS, colesterol y cuerpos cetónicos, en especial β -hidroxibutirato) los primordiales metabolitos analizados.

2.11.2.1 Glucosa

Duque, M. et al. (2011) manifiesta que la glicemia es regulada por un eficiente control endócrino, manteniendo la concentración constante y sin dependencia de factores asociados a la dieta

teniendo como referencia 2,5 a 4,6 mmol/l. Sin embargo, se han observado animales hipoglucémicos en la lactancia temprana que posiblemente ya que no son aptos para contrarrestar el déficit energético propio durante este período de tiempo.

2.11.2.2 *Ácidos grasos libres (NEFAs) y triglicéridos*

Kessler, E. et al. (2014) describen que los ácidos grasos libres reflejan la movilización de las reservas energéticas. Sus niveles poseen una alteración elevada a lo largo del día, dependiendo del tiempo que el animal se encuentre sin ingerir alimento. Otros factores que influyen son el medio ambiente o el estrés. No obstante, se estima que los valores típicos se encuentran en menos de <1.0mmol/L. En cuanto a los triglicéridos, son el primordial elemento de los depósitos en el tejido adiposo. La concentración triglicéridos sanguíneos se reduce con la deficiencia energética y paralelamente se depositan en el hígado generando su incremento en tejido graso. La concentración de triglicéridos cambia junto con la fase de lactación y los cambios de la glándula mamaria. Investigaciones han mostrado que valores superiores a $0,22\pm 0,01$ mmol/L a las tres semanas pre-parto hasta 0,11 mmol/L a la semana pre-parto, seguido de un incremento este valor hasta 0,13 mmol/L a la semana postparto.

2.11.2.3 *β -hidroxibutirato (BHB)*

Duque, M. et al. (2011) menciona que el BHB son cuerpos cetónicos productos en el metabolismo de los glúcidos y lípidos, que están formados a partir de los ácidos grasos de la dieta y del tejido graso corporal. Los ácidos grasos de cadena larga se movilizan desde las reservas y son convertidos en acetoacetato en el hígado y luego en BHB. El valor referencial en preparto es de <0,5 mmol/l y en lactación <1,0 mmol/l.

2.12 Importancia del análisis de NEFAS y BHB

Leblanc, S. (2010) explica que las concentraciones de NEFA y BHB muestran la adaptación del organismo al balance energético negativo. Las concentraciones de NEFAS reflejan el nivel de movilización de la grasa de las reservas, mientras que el BHB refleja el grado de oxidación de las grasas en el hígado.

Los cuerpos cetónicos son el metabolito intermedio de la oxidación no concluida de los ácidos grasos mediante el acetil CoA que se incrementa una vez que el abastecimiento de NEFAS (movilización del tejido adiposo) supera la capacidad del hígado para terminar la oxidación. Altas concentraciones de NEFAS (>0,4 mmol/l) en los 10 días pre-parto están asociadas con el peligro

de aumentar el desplazamiento abomasal, retención de placenta y pérdida de la producción en los primeros meses de lactación.

Zarrin, M. et al. (2017) reportan que una vez que las concentraciones de BHB permanecen entre 1,2 y 1,4 mmol/l en la primera o segunda semana post-parto pueden dar lugar a desplazamientos del abomaso, metritis, cetosis clínica, endometritis subclínica y mastitis, perjudicando además la producción de leche. Además, altas concentraciones de BHB afectan el metabolismo de los carbohidratos disminuyendo la concentración de la glucosa debido a una disminución en el proceso de gluconeogénesis.

Leblanc, S. (2010) explica que la existencia de cetosis en el pre- y post-parto reducen el desempeño reproductivo en al menos 2 meses. Vacas con BHB en leche $>$ a 0,1mmol/l en la primera semana post-parto poseen más peligro de no ovular hasta las 9 semanas postparto (63 días posparto). Vacas que presentan cetosis en las primeras semanas de lactación poseen menos probabilidades de quedar gestantes en la primera inseminación y además se extiende el intervalo de días abiertos. En actuales estudios se pudo observar que al proporcionar 300ml de dextrosa al 50% vía endovenosa junto con un abastecimiento de 300ml de propilenglicol vía oral, disminuyen de manera significativa el BHB.

Leblanc, S. (2010) detalla que la concentración de NEFAs comienza a elevarse a los 2 - 4 días pre-parto hasta alrededor de los tres días post-parto. Sin embargo, el aumento es mayor en vacas que experimentaron patologías metabólicas previas. El BHB muestra el nivel de cuerpos cetónicos predominantes en la sangre y es estable. Hay algunas alteraciones de concentraciones de BHB durante el día y con la ingesta de alimentos. Los cuerpos cetónicos se excretan por la orina, teniendo mayor concentración que en la sangre. Se estima que en las primeras semanas post-parto se puede determinar la cetosis subclínica. Además, el BHB podría elevarse de forma falsa debido a hemólisis en las muestras de sangre y los resultados de NEFAs pueden ser imprecisos.

2.13 Determinación de BHB en sangre

Iwersen, M. et al. (2009) sugiere que la determinación de BHB es más precisa más estable a pesar de que este mismo metabolito podemos detectarlo en la leche y en la orina (cuatro veces más que en la sangre). La mayoría de los exámenes para BHB comerciales tienen el propósito de identificar el Aceto-acetato y el nivel de disminución de la acetona tanto en leche como en orina por medio de colorimetría. El nivel de BHB en sangre se puede obtener además mediante espectrofotometría.

2.14 Flavonoides

Cartaya, O. (2001) define los flavonoides como un conjunto extenso de compuestos polifenólicos caracterizados por una composición benzo- γ -pirano, los cuales permanecen extensamente distribuidos en el reino vegetal y se hallan en las plantas vasculares, a modo de glicósidos. Los flavonoides son muy importantes para el desarrollo y buen manejo de las plantas debido a que trabajan como atrayentes de animales en la oviposición, así como agentes protectores contra la luz UV o contra la infección por organismos fito-patógenos. Además, dichos compuestos presentan características en relación con la salud humana, debido a su actividad antioxidante.

2.14.1 Distribución

Gutiérrez, I. (2015) señala que los flavonoides son metabolitos secundarios exclusivamente de origen vegetal, y su presencia en el reino animal se debe a la ingestión de las plantas. Son abundantes en áreas jóvenes de éstas que estén expuestas al sol, ya que esto favorecerá su síntesis, es decir, se encontrará en mayor proporción en frutos, flores y hojas.

2.14.2 Estructura química

Gutiérrez, I. (2015) detalla que todos los flavonoides se originan por una ruta biosintética mixta a través de la vía del ácido shikímico y la de los polipéptidos. Se sintetizan a partir de flavononas derivadas a su vez de chalconas provenientes de la vía fenilpropanoide (Figura 3-2). Su formación tiene lugar a partir de los aminoácidos aromáticos fenilalanina y tirosina y también de unidades de acetato. Químicamente son compuestos de bajo peso molecular que comparten un esqueleto común de difenilpiranos (C6-C3-C6), compuesto por dos anillos de fenilo (A y B) ligados a través de un anillo C de pirano (heterocíclico).

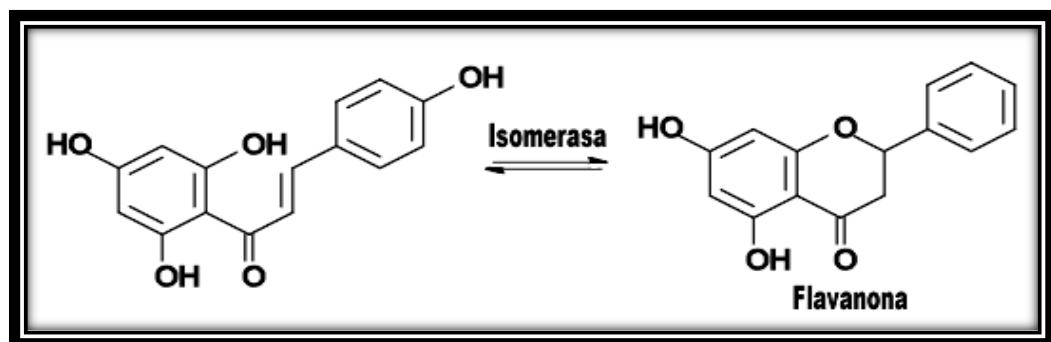


Figura 3-2. Estructura base de los flavonoides

Fuente: Gutiérrez, I. (2015)

2.14.3 *Características físicas*

Martínez, A. (2013) indica que los flavonoides son sustancias sólidas cristalizadas de color blanco o amarillento. Sus heterósidos solubles en agua caliente, alcohol y disolventes orgánicos polares, siendo insolubles en los apolares. Sin embargo, cuando están en estado libre son poco solubles en agua, pero son solubles en disolventes orgánicos más o menos oxigenados, dependiendo de su polaridad. Además, son sustancias que se oxidan más rápidamente que otro tipo de sustancias, motivo por el cual se consideran como antioxidantes.

2.14.4 *Actividades flavonoides*

2.14.4.1 *Actividad antioxidante*

Gutiérrez, I. (2015) define que los flavonoides tienen una función antioxidante directa (*in vitro*) que es mucho más potente que otros antioxidantes como la vitamina C, la vitamina E o el glutatión. Esta función de antioxidante probablemente está relacionada con la estructura de polifenoles. De qué medida esta capacidad antioxidativa juega un papel en el cuerpo todavía es un objeto de discusión científica.

2.14.4.2 *Protección de las capilares, función anticoagulante (anti-hemorragia)*

Clemente, H. (2012) señala que muchos flavonoides poseen propiedades que fortalecen las paredes de los vasos sanguíneos. Por esto uno de los síntomas característicos de deficiencia de flavonoides es la sensibilidad a desarrollar hemorragias.

2.14.4.3 *Quelación de los metales pesados*

Alarcón, R. (2012) menciona que iones de metales tales como los del hierro y cobre pueden catalizar la producción de radicales libres. Se ha visto que la potencia antioxidativa *in vitro* de los flavonoides se debe a la capacidad de ligarse con los iones de los metales (quelación). Se cuestiona si también es el caso *in vivo*, porque en los seres vivos el hierro y el cobre se encuentran unidos con proteínas. De este modo la capacidad de participar en reacciones que generan radicales libres está limitada.

2.14.4.4 *Influencia sobre el crecimiento y la proliferación celular*

Clemente, H. (2012) manifiesta que el crecimiento y la proliferación celular están regulado por los factores de crecimiento. En el momento en que el factor de crecimiento se une al receptor de

la membrana celular se inicia una serie de acontecimientos intracelulares. Varias investigaciones *in vitro* han comprobado que los flavonoides ejercen su influencia sobre el crecimiento y la proliferación celular mediante la inhibición o el bloqueo completo de la fosforilación.

2.14.4.5 *Influencia sobre la expresión genética*

Alarcón, R. (2012) señala que los flavonoides funcionan como reguladores de la expresión génica y ejercen influencia sobre la actividad de los factores de la transcripción, fosforilando o no fosforilando las proteínas señal. Los factores de la transcripción son proteínas que regulan la expresión de varios genes. De esta manera los flavonoides juegan un papel en varios procesos celulares importantes tales como el crecimiento, la proliferación y la apoptosis (muerte celular).

2.14.4.6 *Función antibacteriana y antiviral*

Rusznayak, S. (2013) describe que los flavonoides pueden funcionar como antibióticos, evitando la proliferación de los microorganismos tales como bacterias y virus. Las procianidinas del *Vaccinium myrtillus* (arándano) y del cranberry (arándano agrio) inhiben la función de las bacterias infecciosas de las vías urinarias. También se ha comprobado un efecto antiviral de diversos flavonoides contra el virus de la gripe.

2.15 Investigaciones realizadas sobre flavonoides

Determinación de la eficacia de extracto de propóleo (flavonoides) aplicado intrauterinamente en el puerperio en vacas de tercer parto de la Hacienda Pasochoa, Cantón Mejía.

Uquilla, J. (2015) al realizar una investigación con el uso de extracto de propóleo (flavonoides) aplicado intrauterinamente en el puerperio en vacas de tercer parto de la Hacienda Pasochoa, cantón Mejía, donde el objeto de estudio fue “evaluar la efectividad de los flavonoides utilizados en tres concentraciones diferentes sobre el tiempo normal del puerperio bovino”. Se seleccionaron 20 vacas entre 4-6 años en la etapa post-parto y fueron ubicadas aleatoriamente en los tratamientos. El tratamiento I consistió en administrar vía intra-uterina flavonoides (20 ml al 10%) realizando un lavado intra-uterino con el producto mencionado a los 10 días post-parto previo control ginecológico.

Los tratamientos II y III fueron similares solo que variando la concentración de flavonoides, siendo el tratamiento II 20 ml de flavonoides al 25% y el tratamiento III 20 ml de flavonoides al 45%. Los controles para obtención de datos se realizaron por ultrasonografía a los 15 y 21 días

post-parto. El tratamiento II fue el que mejores resultados obtuvo: longitud de cérvix con una media de 5.8 cm a los 21 días, 5.67 mm para el grosor y 32.2 mm de diámetro de la pared.

El tratamiento II fue el que obtuvo mejores resultados para útero con: 18.94 mm para diámetro de la pared uterina y 6.75 mm para grosor de la pared a los 21 días post-parto. Para ovarios los mejores resultados se obtuvieron de los tratamientos I y III con 36.28 mm de largo y 25.27 mm de ancho. Además, los ovarios presentaron entre 2 y 3 folículos superiores a 9 mm presentando las vacas celos entre 28 – 37 días post-parto. Los resultados del presente estudio muestran mejoría en la involución uterina acortando los días de puerperio, disminuyendo los días abiertos y mejorando el desempeño reproductivo en los animales tratados (Uquilla, J., 2015).

Efecto de la aplicación de los flavonoides sobre la involución uterina en el puerperio bovino, en la hacienda – sociedad agropecuaria Callo - Mulaló.

Barahona, F. (2017) evaluó el efecto de la aplicación de flavonoides al 45% sobre la involución uterina durante el puerperio bovino en una población de 25 bovinos de leche de raza *Holstein friesian* tomados bajo criterios de exclusión e inclusión. 20 conformaron el grupo experimental y 5 el grupo control. La metodología utilizada en este estudio fue la medición en base a ultrasonografía del diámetro de cérvix, pared de cérvix, útero, pared de útero y ovarios al día 10 y 21 posparto para dictaminar el porcentaje de involución uterina, también se realizó citología endometrial para encontrar géneros bacterianos en el útero.

Los datos fueron tabulados en Excel® y analizados en Stata®, donde se estudió medidas de tendencia central, posteriormente se realizó t de Student, en el interior de cada grupo para comparar las medidas al día 10 post-parto con el día 21 post-parto. El grupo control presentó una disminución de diámetro de cérvix de 1.26cm, pared de cérvix de 0.32cm, útero de 0.74cm y pared de útero de 0.14cm y aumentó el diámetro de ovario derecho de 0.62cm, ovario izquierdo de 0.50cm, y porcentaje de involución uterina 28%. En el grupo experimental disminuyó diámetro de cérvix 0.85cm, pared de cérvix 0.72cm, útero 2.39cm y pared de útero 0.46cm y aumentó el diámetro del ovario derecho 0.40cm, ovario izquierdo 0.64cm y porcentaje de involución uterina 38.75%; (Barahona, F., 2017).

Finalmente se realizó una ANOVA para comparar entre grupos mediante el p valor de las estructuras, el cuál demostró que no existieron diferencias significativas para el diámetro de cérvix con 0.463, útero 0.329, pared de útero 0.988, ovario derecho 0.210 y ovario izquierdo 0.902. Sin embargo, se encontraron diferencias significativas para diámetro de pared de cérvix con 0.016 y porcentaje de involución uterina con 0.000 formando subgrupos en los cuáles el grupo

control formó el subgrupo a1 y el experimental el subgrupo b1. Finalmente se acepta la hipótesis nula ya que los flavonoides no influyeron en la involución ovárica y de cérvix, sin embargo, los flavonoides influyeron significativamente en la involución uterina rechazando la hipótesis nula (Barahona, F., 2017).

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 Localización y duración del experimento

La investigación se desarrolló en la provincia de Tungurahua en la hacienda El Carbón, ubicada en el cantón Píllaro parroquia La Matriz, sector Tunguipamba (Tabla 1-3).

Tabla 1-3. Condiciones meteorológicas del Cantón Píllaro

Parámetros	Valores Promedios
Temperatura °C	19
Humedad relativa%	50
Precipitación mm	90
Altitud msnm	2400
Longitud W	-78.54676.
Latitud S	-117.414

Fuente: Plan de ordenamiento territorial "PDOT" del Cantón Píllaro (2019).

Elaborado por: Vargas, C. (2022)

La investigación tuvo una duración de 120 días, distribuidos en chequeos ginecológicos, aplicación de tratamientos y control, así como en las prácticas de observación.

3.2 Unidades experimentales

En la presente investigación se utilizaron 30 vacas de la raza Holstein mestiza de alta cruce. Las vacas fueron seleccionadas en función a las siguientes características:

- Animales de edad comprendida entre los 3 y 6 años.
- Condición corporal mayor a 2.5 (en una escala de 1 a 5).
- Libres de patologías reproductivas tales como: quistes luteínicos, quistes foliculares, metritis, endometritis, neumovagina, urovagina.
- Vacas con 25 días pre-parto.

3.3 Factores de inclusión

- Vacas Holstein
- Post-parto
- Pre-parto
- Folículo dominante
- Folículo preovulatorio
- Cuerpo lúteo

3.4 Factores de exclusión

- Enfermedades reproductivas
- Días de lactancia

3.5 Materiales, equipos, e instalaciones

3.5.1 *Materiales*

- Manga de manejo
- Cinta bovinométrica.
- Catéter para lavados uterinos
- Registros
- Jeringas
- Agujas
- Guantes ginecológicos
- Guantes de látex
- Overol
- Botas
- Libreta de apuntes
- Esferos
- Regla
- Lancetas (agujas vacutainer)
- Tirillas para medición de betahidroxibutirato

3.5.2 Equipos

- Ecógrafo
- Cámara fotográfica
- Computador
- Equipo de medición de betahidroxibutirato

3.5.3 Insumos

- Diosmina (flavonoide)

3.5.4 Tipo de investigación

El desarrollo de la investigación se ajustó a una investigación de tipo experimental que consistió en la aplicación de Diosmina (tratamiento) para determinar su efecto sobre la ciclicidad en vacas Holstein mestizas.

3.6 Método de investigación

La presente investigación abordó un método longitudinal mediante la recolección de datos en un tiempo determinado para determinar los cambios en las variables.

3.7 Tratamientos y diseño experimental

En la presente investigación se utilizaron 2 grupos experimentales: grupo n° 1= grupo control y grupo n° 2= grupo tratamiento Diosmina (1500mg) con 15 repeticiones por cada tratamiento, en la que cada vaca representa una unidad experimental. Se empleó la prueba t Student para muestras pareadas y Chi Cuadrado para variables categóricas. El esquema del experimento que se utilizó en la presente investigación se muestra en la Tabla 2-3.

Tabla 2-3: Esquema del experimento

Tratamiento	Código	Repeticiones	T.U.E	N° animales/tratamiento
Sin Diosmina	A	15	1	15
Diosmina 1500 mg	B	15	1	15
Total de vacas				30

T.U.E: Tamaño de la unidad experimental.

Elaborado por: Vargas, C. (2022)

Los resultados experimentales se evaluaron mediante los siguientes procesos estadísticos:

- Prueba de hipótesis para variables categóricas, según Chi Cuadrado ($P < 0.05$).
- Prueba de hipótesis para variables continuas, según t Student al ($P < 0.05$) y ($P < 0.01$).
- Análisis de correlación de Pearson para determinar la relación existente entre las variables estudiadas.

Para la determinación de los límites de significancia se utilizaron procedimientos estadísticos correspondientes a la distribución t Student, como se describe a continuación:

$$t_{cal} = \frac{\bar{d}}{Sd} = \frac{(\bar{X} A - \bar{X} B)}{Sd (\bar{X} A - \bar{X} B)}$$

$$SdX = \frac{(\sum D^2 - (\sum D)^2 / n)}{n (n - 1)}$$

$$Sd = \sqrt{SdX}$$

Dónde:

t cal= Valor calculado de t de Student

\bar{d} = diferencias entre medias

D = Diferencia entre valores

$Sd\bar{X}$ = desviación estándar diferencias entre las medias.

A = Promedios con la utilización de tratamiento control sin diosmina

B= Promedios con la aplicación de diosmina

D= Diferencia entre Valores Para la determinación de los límites de significancia de las variables categóricas se utilizaron procedimientos estadísticos correspondientes a la prueba X2, como se describe a continuación:

$$X2_{Cal} = \frac{o1 - e1}{e1} + \frac{o2 - e2}{e2} + \frac{o3 - e3}{e3} \dots \dots \dots + \frac{o4 - e4}{e4}$$

X2 Cal = Valor calculado de "Chi - cuadrado "

O_n = observados

e_n = Valores esperados

3.8 Mediciones experimentales

Para el análisis de los resultados obtenidos en la presente investigación se utilizaron las siguientes mediciones experimentales:

- Grado o porcentaje de involución uterina, %
- Tamaño y número de folículos, mm
- Cuerpo lúteo (presente)
 - a) Numero de cuerpo lúteo, n°
 - b) Tamaño de cuerpo lúteo, mm

- Morfometría ovárica, mm
 - a) Diámetro ovario derecho e izquierdo, mm
 - b) Largo ovario derecho e izquierdo, mm
 - c) Ancho ovario derecho e izquierdo, mm

- Morfometría uterina, mm
 - a) Diámetro del útero, mm
 - b) Diámetro de la pared del útero, mm

- Morfometría del cérvix, mm
 - a) Diámetro del cérvix, mm
 - b) Diámetro pared del cérvix, mm
 - c) Largo del cérvix, mm

- Niveles de concentración hormonal: progesterona-P4 (ng/ml) , LH (UI/l) y FSH (UI/l)
- Niveles de Betahidroxibutirato, mmol
- Condición corporal pre y post-parto (escala 1 a 5)

3.9 Procedimiento experimental

3.9.1 Selección de los animales

Para la selección de los animales se describió anteriormente las características que deben reunir: se consideraron animales que presentaron un buena condicional corporal, con una edad comprendida entre los 3-6 años y libres de patologías reproductivas.

3.9.2 Diagnóstico de los animales previos a la aplicación de los tratamientos

Se realizó el diagnóstico ecográfico de los animales para determinar la morfometría ovárica de las siguientes estructuras: folículos y cuerpo lúteo.

Todos los animales que presentaron algún tipo de alteración en el tracto reproductivo fueron descartados y no ingresaron en del experimento. Se seleccionaron ecográficamente a los animales que tenían un cuerpo lúteo entre 25 a 30 mm y un folículo dominante entre 8 a 10 mm (fase de desviación).

3.9.3 Aplicación de los tratamientos

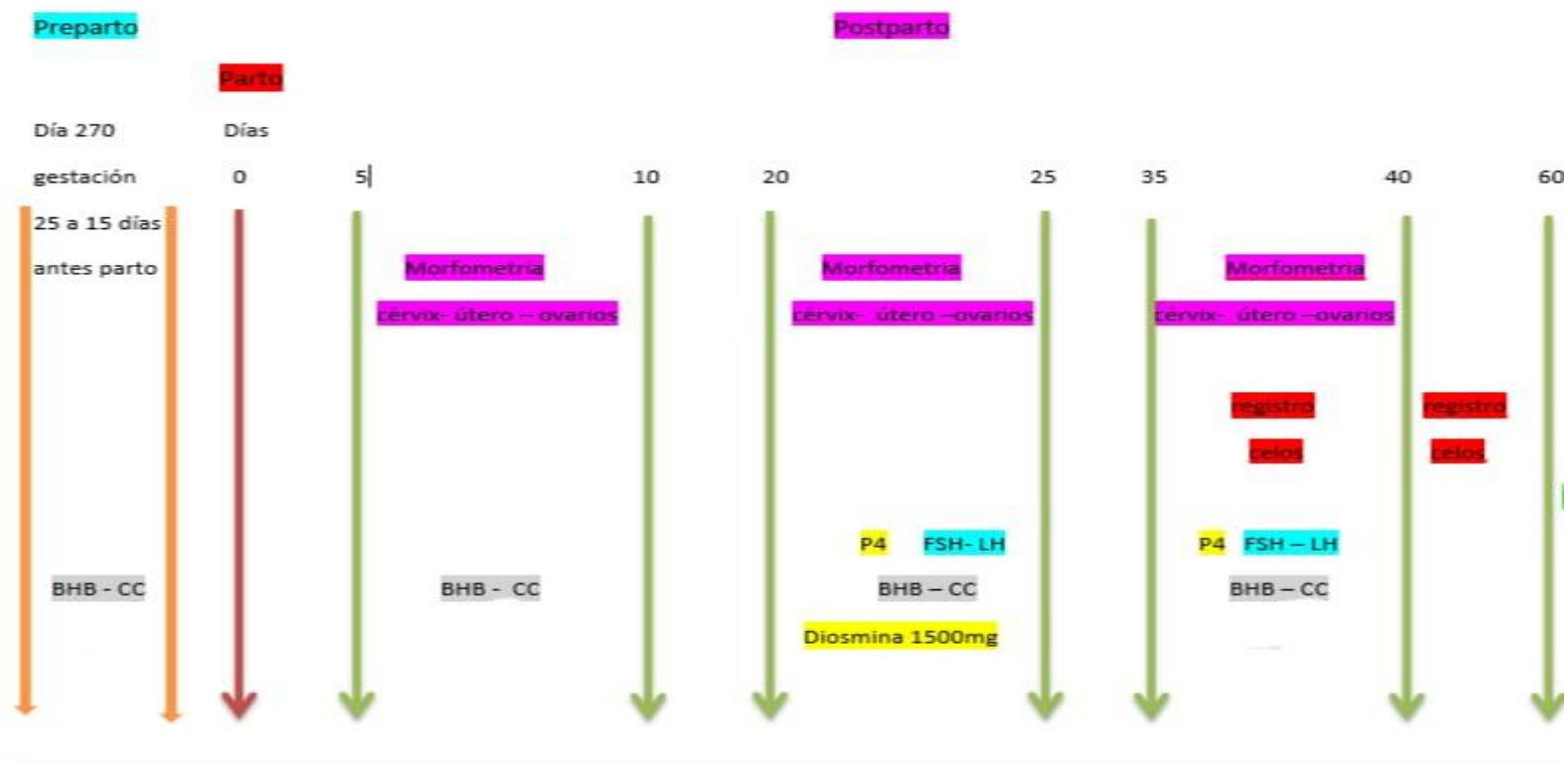
3.9.3.1 Técnica de campo

- Día 25-15 pre-parto se realizó la evaluación de la CC de las 30 vacas correspondientes al grupo control y al tratamiento. Calificando un rango 1 a 5, se tomó en cuenta para la investigación a las vacas que cumplieron una CC, entre 3,25 y 3,75.
- Por animal se tomó una gota de sangre a las 30 vacas para medir los niveles de betahidroxitirato moles/litro.
- Día 5-10 post-parto se realizó ecografía a las 30 vacas realizando las siguientes mediciones; Útero: diámetro del útero (mm), pared del útero (mm) y porcentaje o grado de involución uterina (%); Cérvix: diámetro del cérvix (mm), pared del cérvix (mm) y la longitud del cérvix (mm); Ovarios: diámetro ovario derecho e izquierdo (mm), largo y ancho del ovario derecho e izquierdo (mm).
- Por animal se extrajo de las 30 vacas una gota de sangre para medir los niveles de betahidroxitirato moles/litro.
- Se evaluó la condición corporal calificando en un rango de 1 a 5.
- Día 20-25 post-parto se realizó la segunda medición de cada indicador mediante el uso de ecografía a los grupos A y B; Útero: diámetro del útero (mm), pared del útero (mm) y porcentaje o grado de involución uterina (%); Cérvix: diámetro del cérvix (mm), pared del cérvix (mm) y longitud del cérvix (mm); Ovarios: diámetro ovario derecho e izquierdo (mm), largo y ancho del ovario derecho e izquierdo (mm).
- Se extrajo de cada vaca una muestra de 8 -10 ml de sangre de la vena coccígea para evaluar el contenido de progesterona, LH y FSH. Una gota de sangre por cada animal se usó para medir la cantidad de betahidroxitirato moles/litro.

- Se realizó la evaluación de la condición corporal usando la escala de 1 a 5. Posterior a esto se aplicó a infusión uterina 15 vacas correspondientes al grupo tratamiento B de 1500 mg de diosmina, diluida en 20 ml de solución fisiológica.
- Día 35-40 se realizó la tercera medición ecográfica a las 30 vacas; Útero: diámetro del útero (mm), pared del útero (mm) y porcentaje o grado de involución uterina (%). Cérvix: diámetro del cérvix (mm), pared del cérvix (mm) y longitud del cérvix (mm); Ovarios: diámetro ovario derecho e izquierdo (mm), largo y ancho del ovario derecho e izquierdo (mm).
- Se observó la presencia o ausencia de celo y se extrajo de cada vaca una muestra de 8 - 10 ml de sangre de vena coccígea para evaluar el contenido de P4, FSH y LH. Además, se empleó una gota de sangre de cada vaca (30 vacas) para medir la concentración de betahidroxibutirato moles/litro. Se evaluó la condición corporal usando un rango o escala de 1 a 5. Se registraron los celos de las vacas en este periodo, tal como se ilustra en el Gráfico 1-4.

3.9.3.2 Análisis estadístico

Los resultados experimentales por efecto del uso de diosmina en vacas post-parto fueron analizados con la ayuda del paquete estadístico INFOSTAT 2019 EEUU.



Nota: CC= condición corporal escalas de 1 a 5; BHB= betahidroxibutirato moles/litro; P4=progesterona ng/ml.; FSH= hormona foliculo estimulante; LH= hormona luteinizante

Gráfico 1-3. Protocolo de desarrollo del experimento

3.10 Metodología de evaluación

En la presente investigación se realizaron diferentes mediciones para las cuales se aplicaron las siguientes metodologías:

3.10.1 *Tamaño de los ovarios mm.*

Esta variable fue evaluada el día 1 previo a la sincronización y el día de la inseminación artificial por el método de ultrasonografía, donde se midió el diámetro de los ovarios (derechos e izquierdos).

3.10.2 *Tamaño del folículo dominante mm.*

Previo al programa de sincronización y mediante el uso de ultrasonografía se realizó un barrido lateral de derecha a izquierda en cada ovario para identificar el diámetro folicular (> 8 mm).

3.10.3 *Tamaño de folículo preovulatorio mm.*

El día de la inseminación artificial a tiempo fijo con la ayuda del ecógrafo se procedió a medir el diámetro del folículo preovulatorio en los animales tratados con gonadotropina coriónica equina y los del grupo control.

3.10.4 *Tamaño del cuerpo lúteo mm.*

El tamaño del cuerpo lúteo se registró previo a la sincronización mediante el uso de ultrasonografía con la finalidad de incorporar animales que tengan un diámetro del cuerpo lúteo entre 25 a 30 mm.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Estado fisiológico de las vacas *Holstein mestizas* en pre y post-parto del grupo control y tratamiento (25 - 15 días pre-parto / 5 - 10 días post-parto).

4.1.1 *Peso, Kg.*

El peso de las vacas pre-parto a los 25 días presento un promedio de 626,87 kg en los 2 grupos de evaluación, mientras que a los 5 -10 días las vacas registraron un promedio de 590,10 kg (Gráfico 1-4). En los grupos A y B se observa una leve pérdida de peso al acercarse al momento del parto que podría ocurrir debido a un efecto fisiológico de estrés pre-parto, reflejado en la Tabla 1-4.

Varios autores han señalado la importancia que tiene en el momento del parto (Richards; Wettemann y Schoenemann, 1989), el peso así como al momento del parto (Short et al., 1990; Butler y Smith, 1989; Dunn y Moss, 1992; Castillo et al., 1997; Wrigth; Rhind y White, 1992) sobre la eficiencia reproductiva de las vacas, pero no se han reportado los coeficientes de determinación relacionados con estas características.

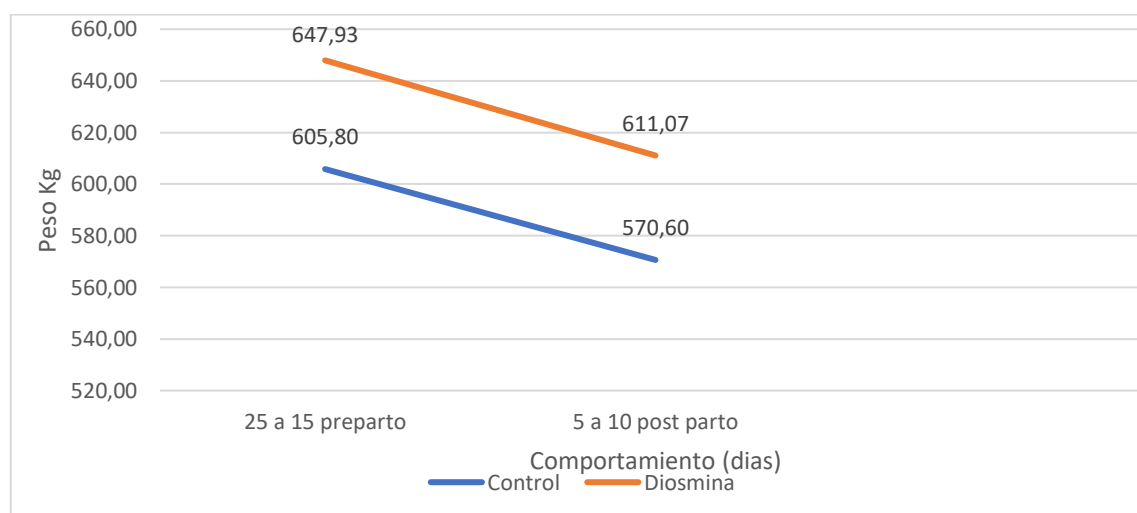


Gráfico 1-4. Comportamiento del peso en vacas pre-parto y post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.

Realizado por: Vargas, C. (2022)

4.1.2 Condición Corporal

La condición corporal (CC) de los grupos control (A) y tratamiento- diosmina (B), durante los 25 días del pre-parto reflejó un promedio de 3,6 puntos, y en los 5 a 10 días del periodo post-parto se observó un promedio de 3,25 puntos de CC (Grafico 2-4). Se observa en los dos grupos una reducción de la CC de 0,4 y de 0,25 puntos respectivamente (Tabla 1-4).

Andresen, S. (2008) observó que el incremento de la condición corporal durante el pre-parto induce una reducción en el consumo de MS. Creemos que se debe tratar de mantener la condición corporal entre 3.50 y 3.75 (máximo 4.0) hasta el momento del parto. Es conveniente que el nivel de carbohidratos no fibrosos en la ración pre-parto esté en 34-35% porque favorece un buen consumo de MS. Por el contrario, el consumo de MS desciende con el aumento de la grasa en la ración. En nuestro estudio se observa una disminución de la condición corporal tanto en el grupo control como en el tratamiento, consideramos que es una condición fisiológica normal.

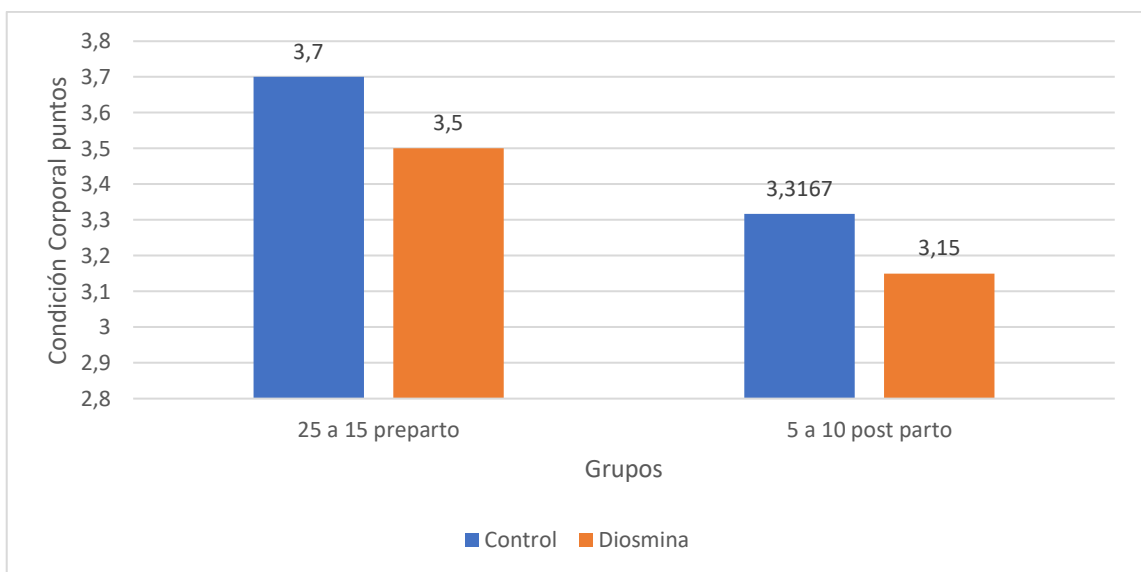


Gráfico 2-4. Condición corporal en vacas pre- y post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.

Realizado por: Vargas, C. (2022)

4.1.3 BHB (Betahidroxibutirato)

El contenido de betahidroxibutirato durante los 25 días pre-parto registro medias de 1,04 mol/l para el A (control) y Diosmina (B). Durante los 5 a 10 días post-parto se observó una media de 1,20 mol/l (Gráfico 3-4; Tabla 1-4).

En la vaca lechera se producen 3 tipos de cuerpos cetónicos: El Acetoacetato, la acetona y el ácido beta-hidroxibutirato (BHB). En condiciones fisiológicas los cuerpos cetónicos se utilizan como sustrato energético. Sólo cuando la producción de cuerpos cetónicos supera la demanda se manifiesta la cetosis clínica como patología relevante (Ramón, G., 2000).

.

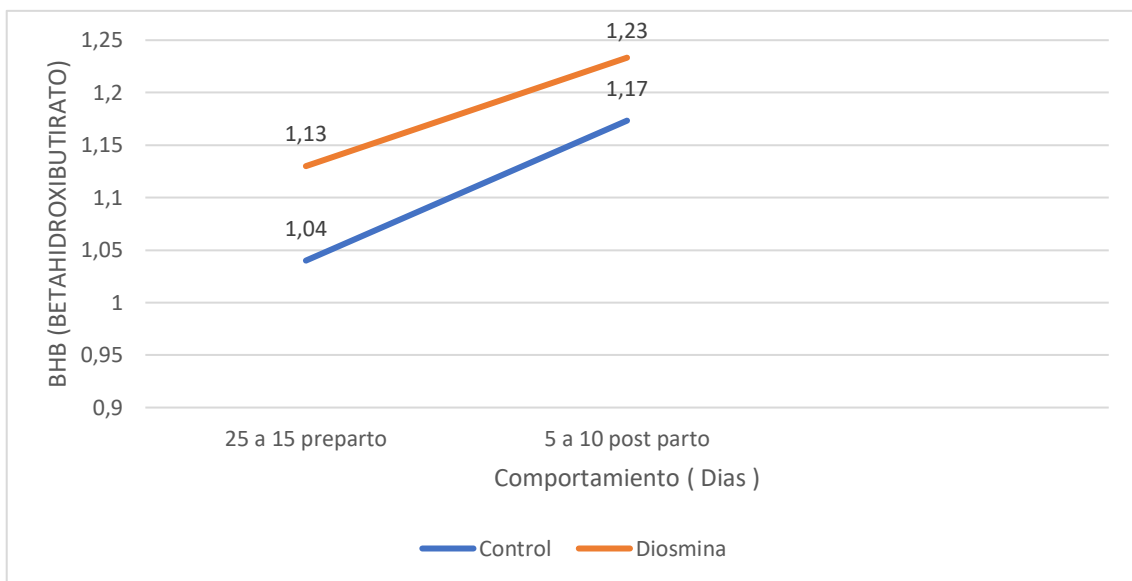


Gráfico 3-4: Contenido de betahidroxibutirato mol/l en vacas pre- y post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.

Realizado por: Vargas, C. (2022)

4.1.4 Diámetro del ovario derecho, mm.

Durante los días 5 a 10 del post-parto se observó una media de 12,83 y 12,33 mm en el tamaño del ovario derecho para los grupos control (A) y tratamiento (B), respectivamente (Gráfico 4-4; Tabla 1-4).

Existen numerosas pruebas que indican que en la vaca el ovario derecho es más activo que el ovario izquierdo, tal como lo muestran los trabajos de Fincher, Erdheim, Arthur, Belling y otros, citados por Roberts et al. (2008). En estos informes indicaron que alrededor del 60% de las gestaciones ocurren en el cuerno derecho y el 40% en el izquierdo.

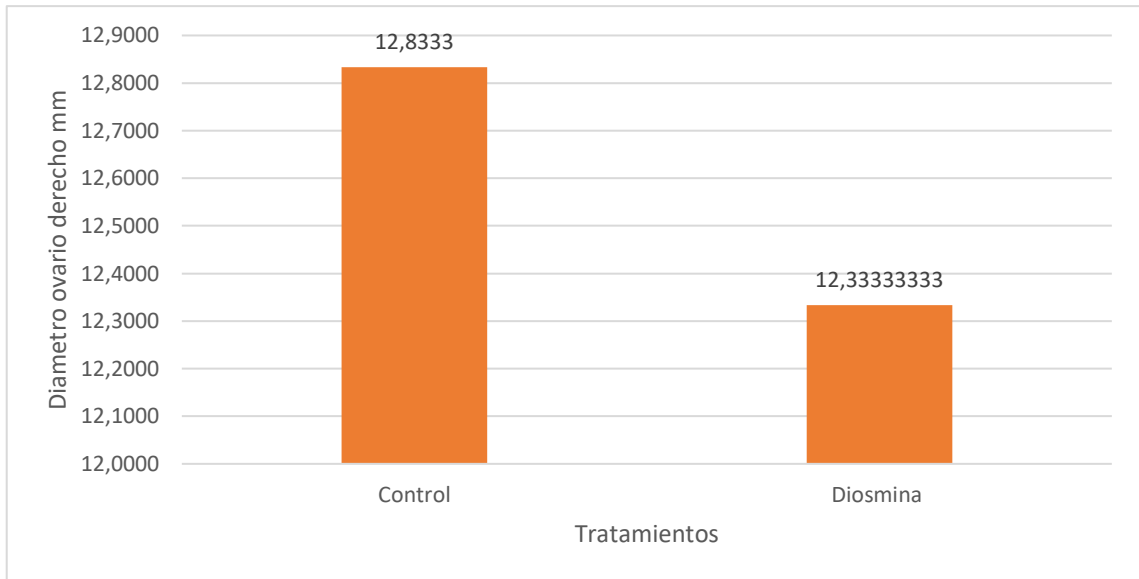


Gráfico 4-4. Diámetro del ovario derecho mm en vacas pre- y post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.

Realizado por: Vargas, C. (2022)

4.1.5 *Diámetro del ovario izquierdo, mm.*

El diámetro del ovario izquierdo en vacas post-parto antes de la aplicación de los tratamientos presentó medias de 10,93 y 11,1 mm para el grupo control (A) y Diosmina (B), respectivamente durante los días 5 a 10 del post-parto (Gráfico 5-4; Tabla 1-4).

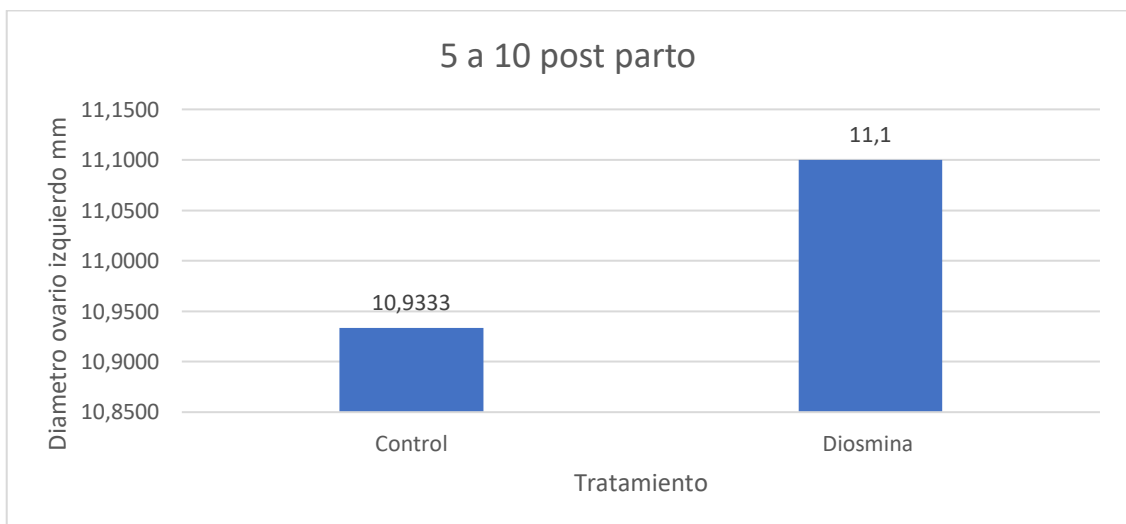


Gráfico 5-4. Ovario izquierdo (mm) en vacas post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.

Realizado por: Vargas, C. (2022)

4.1.6 *Folículos ovario derecho e izquierdo, mm.*

El número de folículos presentes en el ovario derecho durante los días 5 a 10 del post-parto fue de 1,73 y 1,70 folículos en los grupos control (A) y de tratamiento (B), respectivamente (Grafico 6-4; Tabla 1-4).

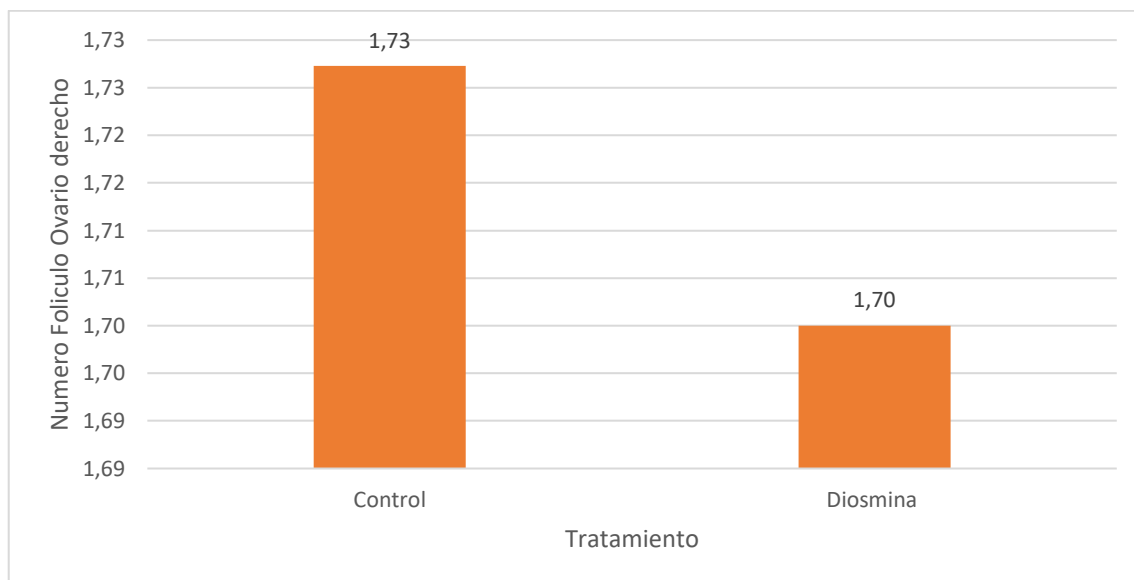


Gráfico 6-4. Número de folículos presentes en el ovario derecho en vacas post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.

Realizado por: Vargas, C. (2022)

4.1.7 *Número de folículos del ovario izquierdo*

El número de folículos presentes en el ovario izquierdo durante los días 5 a 10 del post-parto fue de 1,22 y 2,00 folículos en los grupos control (A) y tratamiento (B), respectivamente (Grafico 7-4; Tabla 1-4).

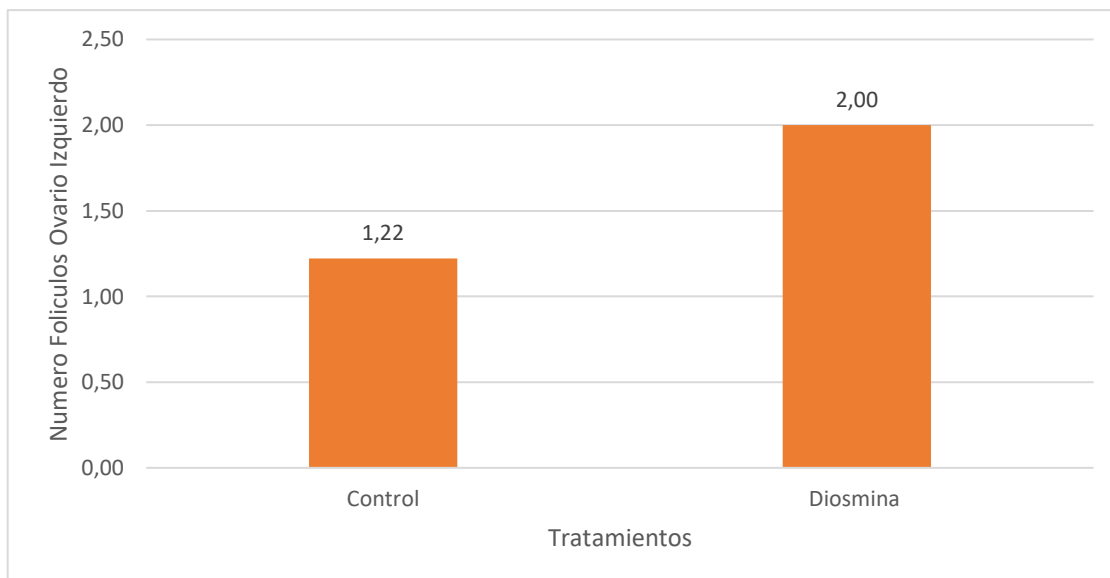


Gráfico 7-4. Número de folículos del ovario izquierdo en vacas pre- y post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.

Realizado por: Vargas, C. (2022)

4.1.8 *Tamaño folículos del ovario izquierdo y derecho, mm.*

El tamaño del folículo del ovario izquierdo en los días 5 a 10 post-parto fue de 4,56 y 5,30 mm en los grupos control (A) y tratamiento (B), respectivamente (B). Gráfico 8-4 y Tabla 1-4.

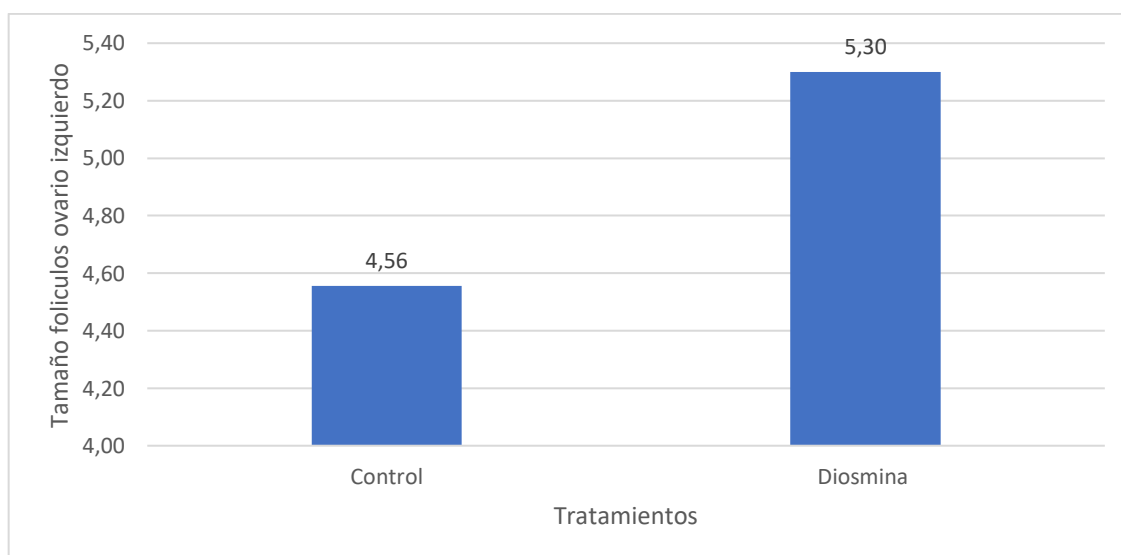


Gráfico 8-4. Tamaño de folículos del ovario izquierdo (mm) en vacas post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.

Realizado por: Vargas, C. (2022)

El tamaño del folículo del ovario derecho en los días 5 a 10 post-parto fue de 4,41 y 4,75 mm en el grupo control (A) y tratamiento (B), respectivamente (Grafico 9-4; Tabla 1-4). La dinámica folicular post-parto se inicia con el reclutamiento de la primera onda folicular, y se ha relacionado su mayor o menor funcionalidad con eventos como: el balance energético, el número de folículos en cada onda folicular, el diámetro máximo alcanzado por el folículo dominante, período parto-primera ovulación y la cantidad de progesterona producida por el primer cuerpo lúteo. Estos eventos parecen depender de la cantidad de nutrientes ingeridos y de la capacidad homeorrética de las vacas (Lucy et al., 1993; Senatore et al., 1996; Beam y Butler, 1997; Staples et al., 1998).

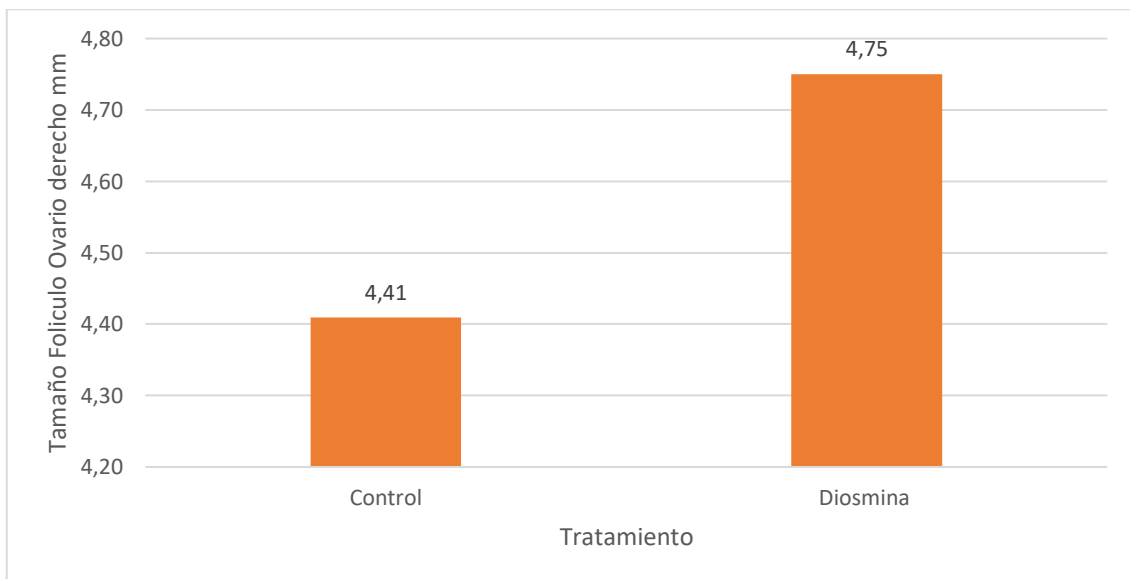


Gráfico 9-4. Tamaño del folículo en el ovario derecho (mm) en vacas post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.

Realizado por: Vargas, C. (2022)

4.1.9 *Cuerpo lúteo del ovario derecho e izquierdo*

No se observaron estructuras respecto al número de cuerpos lúteos presentes en el ovario derecho durante los días previos a la aplicación de los tratamientos (5 a 10 días post-parto), lo cual podría obedecer a que las vacas se encuentran en un periodo muy temprano del puerperio y los cambios en los patrones de secreción de hormonas se encuentran con una actividad baja.

4.1.10 *Involución uterina, %*

En los días 5 a 10 post-parto las vacas de los grupos control (A) y Diosmina (B), registraron valores de 22,33 y 21,40% de involución uterina (Gráfico 10-4; Tabla 1-4). Durante este periodo y hasta el día 15 post-parto, la involución y el tono uterino aumentaron coincidiendo con la presencia de la primera onda folicular, lo cual favorece la expulsión de loquios a través del cuello uterino.

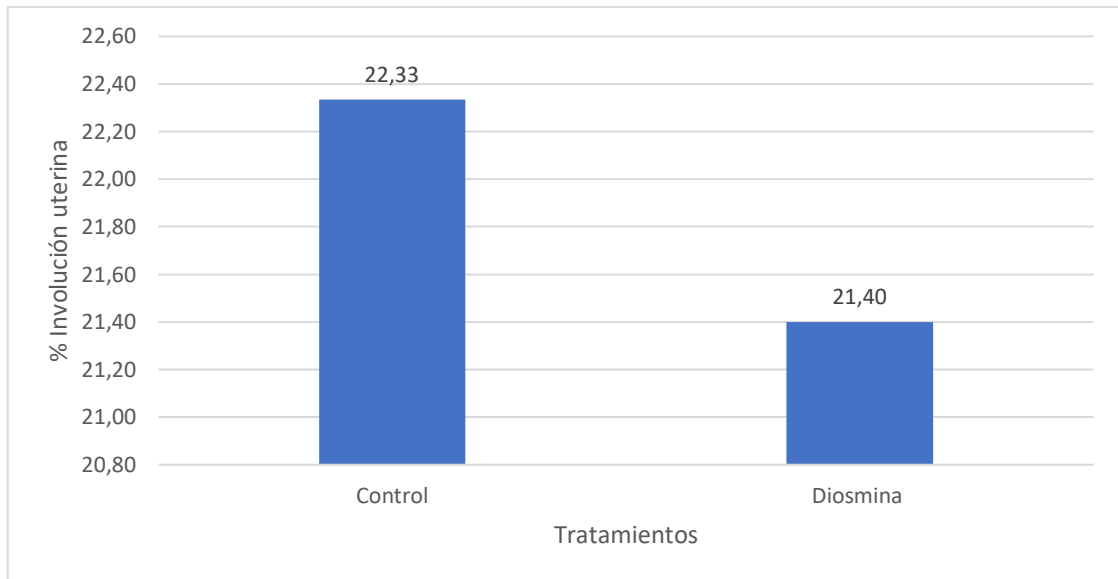


Gráfico 10-4. Porcentaje de involución uterina (%) en vacas post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.

Realizado por: Vargas, C. (2022)

4.1.11 *Grosor del endometrio, mm.*

El grosor del endometrio durante los días 5 a 10 post-parto fue de 34,13 y 34,97 mm en los grupos control (A) y de Diosmina (B), respectivamente (Gráfico 11-4; Tabla 1-4). En esta etapa del puerperio temprano aún se observan las paredes del útero con un diámetro mayor. La disminución del diámetro de las paredes uterinas es progresiva y se debe completar al día 21 post-parto. Sin embargo, si el diámetro de las paredes uterinas no disminuye podría deberse a una respuesta inadecuada e insuficiente de reparación endometrial.

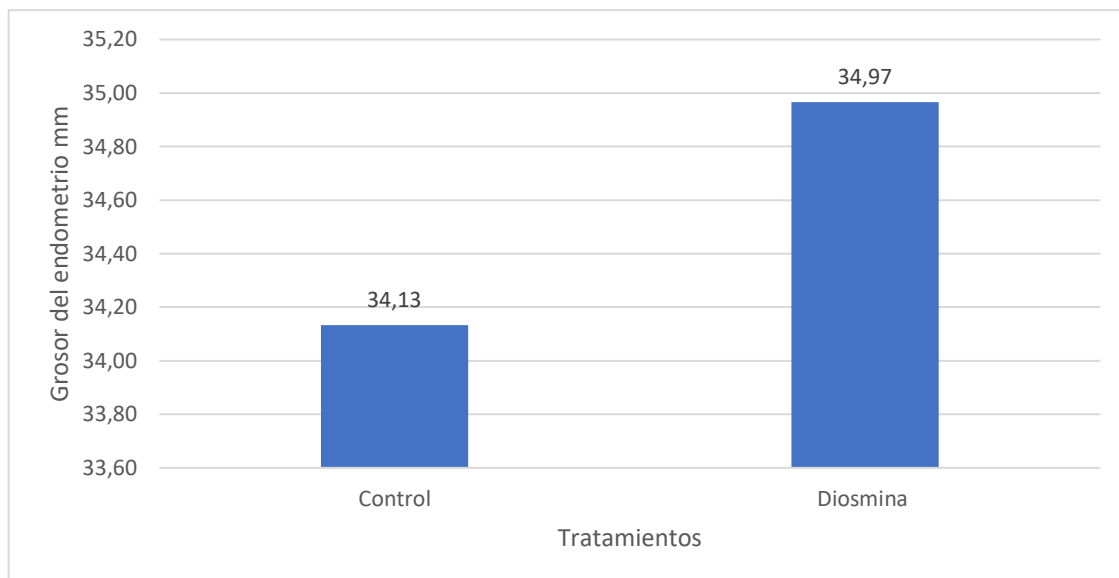


Gráfico 11-4. Grosor del endometrio (mm) en vacas post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.

Realizado por: Vargas, C. (2022)

4.1.12 Longitud y diámetro del cérvix, cm.

La longitud del cérvix en los grupos control (A) y de diosmina (B) durante los días 5 a 10 post-parto fue de 13,40 y 13,33 cm (Gráfico 12-4; Tabla 1-4). Estas medidas se encuentran dentro de los tamaños normales publicados.

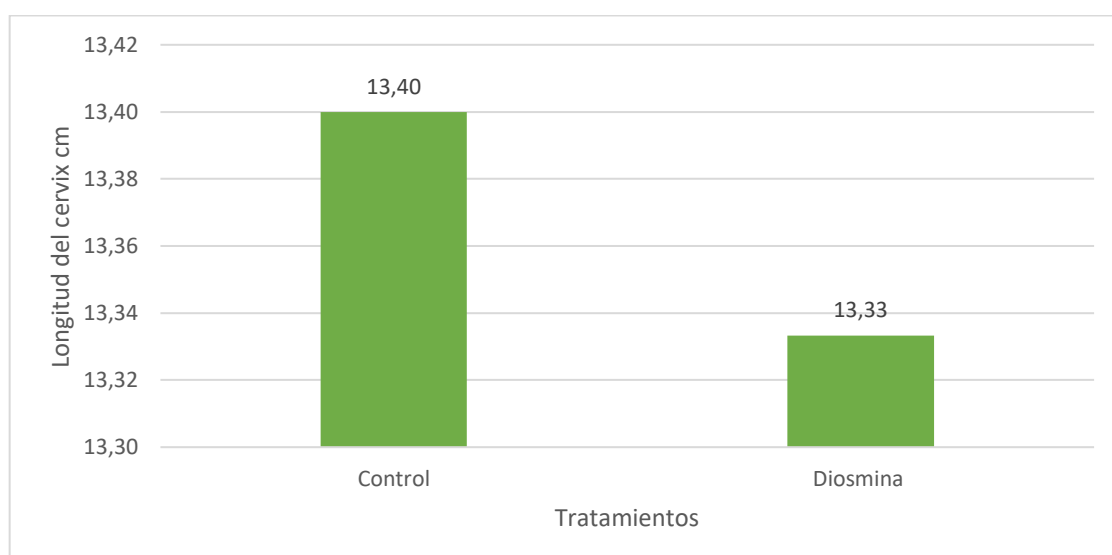


Gráfico 12-4. Comportamiento de la longitud del cérvix (cm) en vacas pre-parto y post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.

Realizado por: Vargas, C. (2022)

La variable diámetro del cérvix para los grupos experimentales control (A) y de Diosmina (B) durante los días 5 a 10 post-parto fue de 7,37 y 7,63 mm (Grafico 13-4).

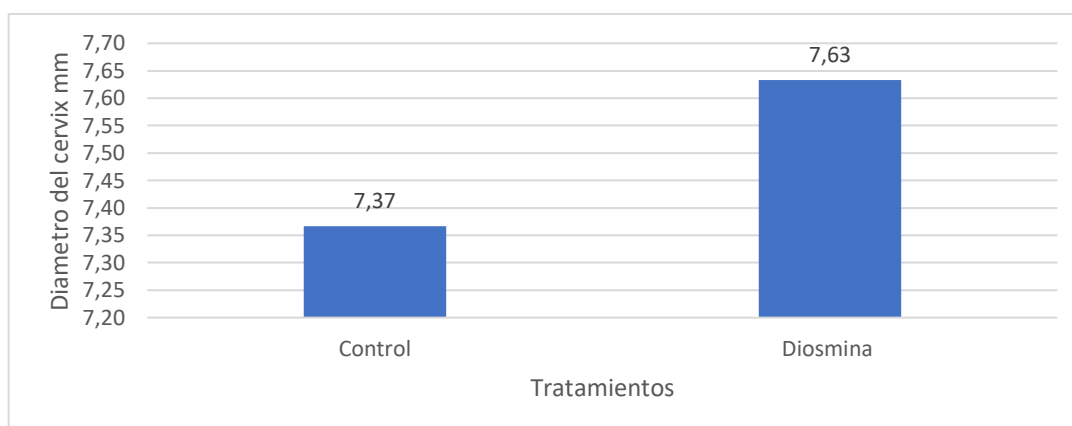


Gráfico 13-4. Diámetro del cérvix (mm), en vacas pre-parto y post-parto previo a la aplicación de los tratamientos.

Realizado por: Vargas, C. (2022)

Tabla 1-4: Comportamiento fisiológico de las vacas Holstein mestizas vacas pre-parto (25 a 15 días) y post-parto (5 a 10 días) previo a la aplicación de los tratamientos.

Variable	Control	Diosmina	Promedio	Probabilidad	Significancia
Peso Pre-parto (25 a 15 días)	605,8	647,93	626,87	0,04	*
Peso Post-Parto (5 a 10 días)	570,6	611,07	590,84	0,04	*
Condición Corporal Preparto (25 a 15 días)	3,7	3,5	3,60	0,009	*
Condición Corporal Postparto (5 a 10 días)	3,31	3,15	3,23	0,05	*
BHB (BETAHIDROXIBUTIRATO) Preparto (25 a 15 días)	1,04	1,13	1,09	0,18	NS
BHB (BETAHIDROXIBUTIRATO) Postparto (5 a 10 Días)	1,17	1,23	1,20	0,3	NS
Diámetro Ovario Derecho mm	12,83	12,33	12,58	0,38	NS
Diámetro Ovario Izquierdo mm	10,93	11,1	11,02	0,46	NS
Folículos Ovario Derecho mm	1,27	1,33	1,30	0,36	NS
Folículos Ovario Izquierdo mm	0,73	0,67	0,70	0,43	NS
Tamaño Folículos Ovario Izquierdo mm	4,56	5,3	4,93	0,11	NS
Tamaño Folículos Ovario Derecho mm	4,41	4,75	4,58	0,47	NS
Involución Uterina %	22,33	21,4	21,87	0,33	NS
Grosor del Endometrio mm	34,13	34,97	34,55	0,06	NS
Longitud Cérvix cm	13,4	13,33	13,37	0,45	NS
Diámetro del Cérvix cm	7,37	7,63	7,50	0,26	NS

Realizado por: Vargas, C. (2022)

P > 0,05: no existen diferencias significativas.

P < 0,05: existen diferencias significativas.

P < 0,01: existen diferencias altamente significativas.

NS: No significativo

** Altamente significativo.

4.2 Estado fisiológico de las vacas *Holstein mestizas* tras la aplicación del tratamiento (20 a 25 días post-parto)

4.2.1 *Peso*

Respecto al peso de los animales se observó que no existieron diferencias significativas entre los grupos control (A) y tratamiento (B; uso de Diosmina) con valores de 558,53 y 599,67 kg, respectivamente (Tabla 2-4).

4.2.2 *Condición corporal*

No se observaron diferencias significativas respecto a la condición corporal en los días 25 a 30 post-aplicación de los tratamientos, siendo los valores de CC 3,13 y 3,17 puntos para las vacas del grupo A (control) y Diosmina (B), respectivamente (Tabla 2-4).

En EE. UU, Grigera y Bargo (2005) describieron que la escala más utilizada para medir la condición corporal en vacas es de 1 a 5 puntos (1 = flaca, 5 = gorda; Ferguson et al., 1994). Al parto la condición corporal óptima debe ser de 3,50 no debiendo perder más de un punto de score en los primeros 60 días de lactación. En nuestro trabajo observamos que la condición corporal es adecuada y se mantiene en el rango óptimo del post-parto para vacas lecheras.

Uno de los principales problemas en sistemas de producción con altos niveles de intensificación es la sobrealimentación y como consecuencia el exceso de peso al parto. Así, las vacas que paren con sobrepeso presentan un mayor balance energético negativo. Esto induce una mayor movilización de grasas corporales que no pueden ser completamente metabolizadas por el hígado. Por tanto, el funcionamiento hepático se afecta aumentando las posibilidades de cetosis clínica o subclínica. Por tanto, se debe evitar estados corporales superiores a 3,5 al parto para evitar problemas metabólicos como la cetosis y patologías reproductivas (Buble Sergio,2014).

4.2.3 *BHB (Betahidroxibutirato)*

El contenido de Batahidroxibutirato en las vacas post-parto del grupo control (A) y post-tratamiento (B) no presentaron diferencias significativas con valores fueron de 1,09 y 1,11 para A y B, respectivamente (Tabla 2-4).

Es importante indicar que el aumento sérico de ácido β -hidróxi-butírico (BHBA) está relacionada con la producción de cuerpos cetónicos en el hígado.

Según Geishauser, T. Duffield, T. (2001) la cetosis subclínica se puede presentar a partir del parto con un aumento de cetonas (ácido beta-hidroxibutírico) en la leche, principalmente durante los dos primeros meses post-parto coincidiendo con la mayor movilización de reservas de la vaca al tener necesidades energéticas más elevadas durante este período. Sin embargo, posteriormente a este período el riesgo de cetosis subclínica disminuye de forma significativa, desapareciendo prácticamente a los cuatro meses del parto. En nuestro trabajo observamos que el BHB se encuentra en niveles adecuados, por tanto, podemos sugerir que el balance energético negativo en los grupos tanto control como del tratamiento no determinó un posible efecto negativo que incida en el proceso de involución uterina.

4.2.4 *Diámetro ovario derecho e izquierdo, mm*

El tamaño del ovario derecho durante los días 25 a 30 post-parto fue de 18,03 y 18,27 mm para los grupos control (A) y Diosmina (B), respectivamente (Tabla 2-4).

Para la variable diámetro del ovario izquierdo en las vacas post-parto se reportaron medias de 14,65 y 14,65 mm para el grupo control y Diosmina, respectivamente (Tabla 1-4). Podemos observar que el diámetro del ovario derecho de los grupos control y tratamiento no presentaron diferencias significativas, sin embargo, el tamaño es relativamente pequeño y podría estar asociado al anestro post-parto y balance energético negativo de la vaca lechera.

4.2.5 *Número de folículos del ovario derecho e izquierdo, n*

El número de folículos presentes en el grupo control en el ovario derecho e izquierdo durante los días 25 a 30 post-parto fue de 1,77 y 1,80, respectivamente, mientras que para el grupo de Diosmina los animales presentaron valores de 2,14 y 1,69 para el número de folículos del ovario derecho e izquierdo, respectivamente. (Gráfico 14-4). Observamos que no existen diferencias significativas entre grupos respecto al ovario derecho e izquierdo. Además, el número de folículos es menor. En esta etapa post-parto, pese a que los ovarios siguen desarrollando ondas foliculares sucesivas, éstas presentan atresia del folículo dominante. Sin embargo, podemos exponer que en esta etapa aun el número de folículos subordinados son menores por efectos del anestro post-parto fisiológico.

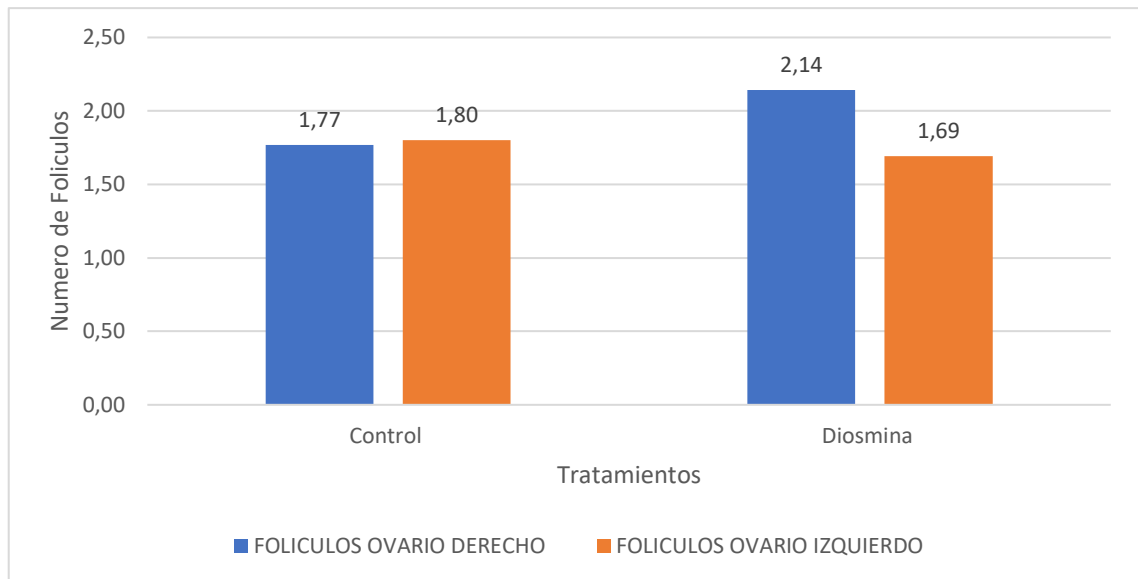


Gráfico 14-4. Número de folículos (n) presente en el ovario derecho e izquierdo en vacas post-parto.

Realizado por: Vargas, C. (2022)

4.2.6 *Tamaño folículos ovario derecho e izquierdo, mm.*

El tamaño del folículo ovárico derecho en los días 20 a 25 post-parto fue de 7,50 y 6,43 mm para los grupos control y de Diosmina, respectivamente. El tamaño promedio del folículo en el ovario izquierdo fue de 5,35 y 6,58 mm para los grupos control y Diosmina tal y como se ilustra en el Gráfico 15-4.

Buble, S. (2014) indica que una onda de crecimiento folicular involucra el desarrollo sincrónico de un grupo de folículos individualmente identificables a partir de un diámetro de 4 mm, que ocurre al mismo tiempo en los dos ovarios. Estos eventos se dan en condiciones de ciclicidad durante esta etapa del post-parto, pese a que los ovarios continúan desarrollando sucesivas ondas foliculares se produce atresia de los folículos dominantes.

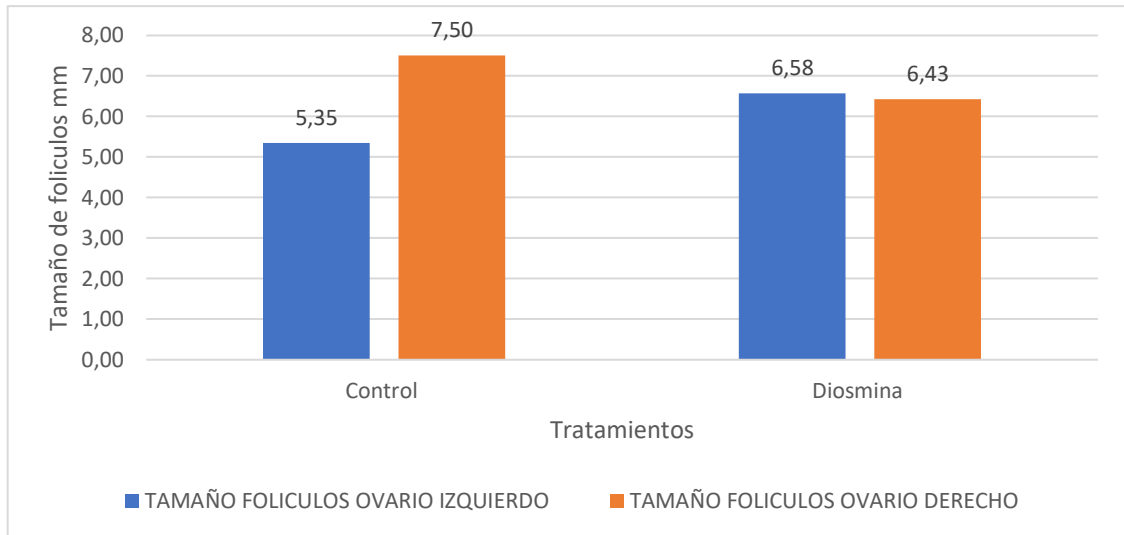


Gráfico 15-4. Tamaño de folículos en ovario derecho e izquierdo (mm) en vacas post-parto.

Realizado por: Vargas, C. (2022)

4.2.7 *Cuerpo lúteo ovario derecho e izquierdo, n.*

Durante los días 20 a 25 post-parto no se observó la presencia de cuerpo lúteo tanto en el ovario derecho como en el izquierdo en el grupo tratamiento (B) mientras que en el grupo control (A) se observó la presencia del cuerpo lúteo en ovario derechos e izquierdo, respectivamente (Gráfico 16-4).

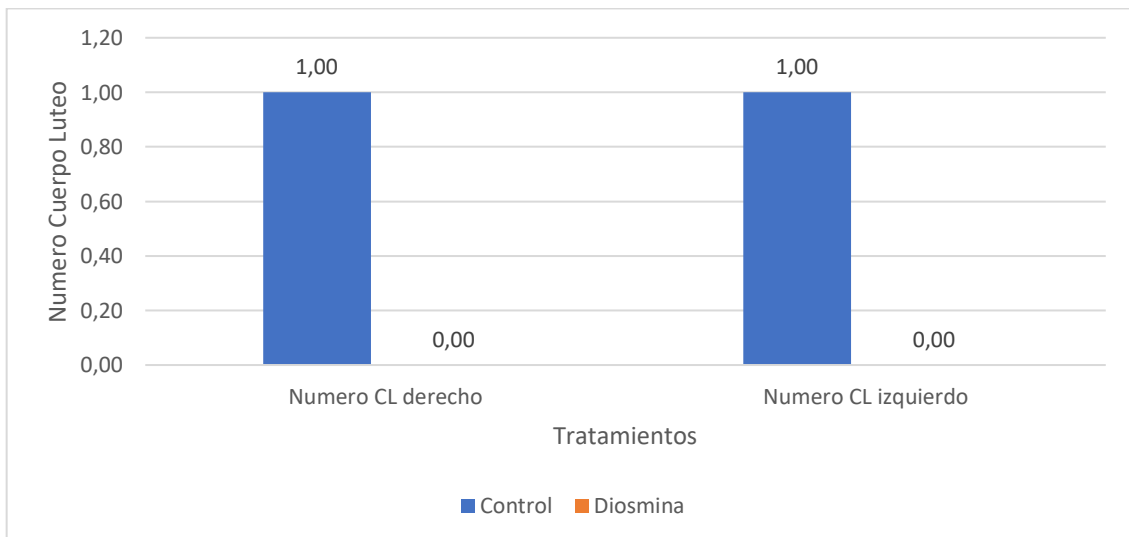


Gráfico 16-4: Número de cuerpos lúteos en ovario derecho e izquierdo (n) en vacas post-parto.

Realizado por: Vargas, C. (2022)

4.2.8 *Tamaño cuerpo lúteo ovario derecho e izquierdo, mm.*

El tamaño del cuerpo lúteo presente en el ovario derecho e izquierdo fue de 20 y 12 mm, respectivamente para el grupo control (Gráfico 17-4). La presencia de cuerpo lúteo en esta etapa del puerperio indica que la actividad del folículo ovárico fue adecuada porque hubo ovulación del folículo dominante. Esto indicaría que la actividad del eje hipotálamo-hipofisiario gonadal se ha reactivado.

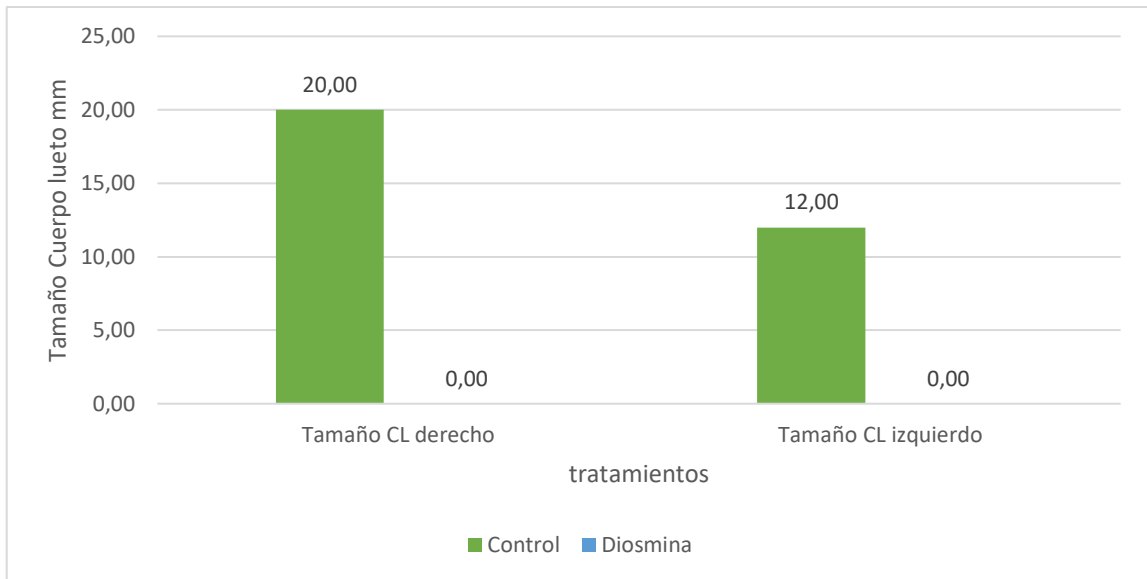


Gráfico 17-4. Tamaño del cuerpo lúteo (mm) en ovario derecho e izquierdo en vacas post-parto.

Realizado por: Vargas, C. (2022)

4.2.9 *Involución uterina, %*

El porcentaje (%) de involución uterina durante los días 20 a 25 post-parto, no presentó diferencia significativa entre los grupos control y tratamiento donde los valores fueron de 69 y 67,33%, respectivamente (Tabla 2-4).

En la involución uterina participan varios factores, por ejemplo, PGF2a, estrógenos (E2), y oxitocina. Se ha descrito que las concentraciones de PGF2a después del parto tiene una asociación negativa con el tiempo de involución uterina. Sin embargo, los niveles de estrógenos (E2) secretados por los folículos ováricos antes de la primera ovulación favorecen la contracción del miometrio y el inicio de la involución uterina.

4.2.10 Grosor del endometrio, mm.

Los valores obtenidos fueron de 20,57 y 23,59 mm para los grupos control y tratamiento (Diosmina), respectivamente (Tabla 2-4). Pese a que el grupo control presentó una reducción del grosor del endometrio respecto al grupo tratamiento, se observa una ralentización de la involución óptima. Esto posiblemente se deba a un efecto de balance energético negativo y al factor de altitud elevada que aumenta el gasto energético de la vaca.

4.2.11 Longitud del cérvix, cm.

La longitud del cérvix en los grupos control (A) y de diosmina (B) durante los días 20 a 25 días post-parto no presentó diferencias estadísticas con medias de 12,67 y 12,33 cm, respectivamente (Tabla 2-4). Se observa que la longitud del cérvix no presenta diferencias entre grupos. Sin embargo, el cérvix es una estructura que nos podría indicar el grado de involución uterina en una vaca post-parto. Pese a que la involución completa del útero se presenta entre los 30 y 45 días, el cérvix es un componente fundamental para completar este proceso.

4.2.12 Diámetro del cérvix, mm.

El diámetro del cérvix en los grupos control (A) y uso de diosmina (B), no presentó diferencias estadísticas a los 25 y 30 días post-parto (Tabla 2-4). Fisiológicamente e histológicamente la involución del cérvix se debe esencialmente a la reabsorción del edema tisular y a una reducción de los tejidos musculares. Sin embargo, este evento es importante para que el proceso se cumpla adecuadamente en un tiempo estimado de no mayor a 45 días.

Tabla 2-4: Comportamiento fisiológico de las vacas Holstein mestizas post-aplicación del tratamiento (20 a 25 días post parto)

Variable	Control	Diosmina	Promedio	Probabilidad	Significancia
Peso	558,53	599,67	579,1	0,0809	NS
Condición Corporal	3,13	3,17	3,15	0,7512	NS
BHB (Betahidroxibutirato)	1,09	1,11	1,1	0,9340	NS
Diámetro Ovario Derecho mm	18,03	18,27	18,15	0,9990	NS
Diámetro Ovario Izquierdo mm	14,65	14,65	14,65	0,2541	NS
Grosor del Endometrio	20,57	23,59	22,07	0,0016	**
Involución Uterina	69,00	67,33	68,16	0,3535	NS
Longitud del Cérvix	12,67	12,33	12,5	0,4168	NS
Diámetro Del Cérvix	5,33	5,57	5,45	0,3443	NS

Fuente: Vargas, C. (2022)

P > 0.05: no existen diferencias significativas.

P < 0.05: existen diferencias significativas.

P < 0.01: existen diferencias altamente significativas.

NS: No significativo

** Altamente significativo

4.2.13 FSH (UI/L)

El contenido de la hormona folículo estimulante (FSH) durante los días 25–30 post-parto no presentó diferencias estadísticas observando valores de 27,36 y 64,31 UI/l para el grupo control (A) y para el grupo tratamiento (B), respectivamente (Tabla 3-4).

4.2.14 LH (UI/L)

El contenido de la hormona luteinizante (LH) durante los días 25–30 post-parto no presentó diferencias estadísticas con medias de 53,65 y 51,82 UI/l para el grupo control (A) y para el grupo de vacas donde se aplicó Diosmina (B) (Tabla 3-4). Buble Sergio (2014) menciona que tras el parto los niveles de FSH aumentan drásticamente mientras que los niveles de LH son muy bajos. Esto produce el desarrollo de la primera onda folicular entre los días 2 a 7 post-parto debido al agotamiento de las reservas de LH en la hipófisis anterior. Estas reservas se restablecen y se incrementan gradualmente a partir del día 15 al 30 post-parto.

4.2.15 Progesterona (ng/ml)

La concentración de progesterona durante los días 25–30 post-parto no presentó diferencias estadísticas observando un promedio de 3,14 ng/ml con medias de 3,75 ng/ml en el grupo control

(A) y de 2,53 ng/ml en el grupo de tratamiento Diosmina (B) (Tabla 3-4). Se observaron diferencias numéricas en los niveles de progesterona entre los grupos. En el grupo control los niveles más altos podrían estar asociados a la presencia de un cuerpo lúteo correspondiente a una fase media luteal del ciclo estral.

Tabla 3-4: Niveles hormonales en las vacas sujetas a la aplicación de Diosmina durante los días 20 a 25 post-parto.

Variable	Control	Diosmina	Promedio	Probabilidad	Significancia
FSH (UI/l)	27,36	64,31	45,83	0,0608	NS
LH (UI/l)	53,65	51,82	52,73	0,454	NS
PROGESTERONA					
(ng/ml)	3,75	2,53	3,14	0,5103	NS

Realizado por: Vargas, C. (2022)

P > 0.05: no existen diferencias significativas.

P < 0.05: existen diferencias significativas.

P < 0.01: existen diferencias altamente significativas.

NS: No significativo

** Altamente significativo.

4.3 Estado fisiológico de las vacas vacas *Holstein mestizas* sobre grupo control (a) y tratamiento (b) a los 35 y 45 días post-parto

4.3.1 *Peso*

Los valores de peso del grupo control y tratamiento presentaron diferencias significativas ($P \leq 0,05$) observando un mayor peso en el grupo del tratamiento con diosmina con 610,66 kg y en el grupo control 570,26 kg. (Tabla 4-4). Estas diferencias significativas de peso entre los grupos podrían deberse al gasto energético en el periodo puerperal asociado a la altitud elevada, asociada a los niveles de producción de leche vaca/día. Además, en esta etapa las vacas están en el pico de producción, lo cual aumenta el gasto energético y consecuentemente se produce una mayor pérdida de peso.

4.3.2 *Condición corporal*

La condición corporal en las vacas *Holstein Mestizas* no presentó diferencias estadísticas ($p \geq 0,05$). En las vacas del grupo tratamiento (diosmina) se observó una condición corporal con un promedio de 3,11 puntos mientras que en el grupo control se observó una media de 3,11 (Tabla 4-4). La condición corporal de los grupos en esta etapa del puerperio se mantiene en los límites

inferiores aceptables. Posiblemente esta condición corporal aún se deba al balance energético negativo.

Es importante mencionar que una vaca con una condición corporal de 1 es considerada emaciada, 2. delgada, 3. promedio, 4. grasosa y 5. obesa. Esto determina a que las vacas en buen estado corporal movilicen sus reservas sin presentar problemas metabólicos y que se vea afectado su desempeño reproductivo. Sin embargo, vacas flacas con pocas reservas corporales, requieren de una mayor suplementación para evitar pérdidas excesivas de peso y la consecuentemente una reducción de la eficiencia productiva y reproductiva, López, F. (2006). Además, una condición delgada inferior a 3 puntos en el post-parto temprano retarda la involución uterina y el retorno a la ciclicidad.

4.3.3 BHB (betahidroxibutirato)

Los niveles de BHB no presentaron diferencias estadísticas ($P \geq 0,05$) entre los grupos control y tratamiento. Los promedios observados fueron de 1.10 y 1.40 mol/l respectivamente, con un promedio de 1.21 mol/l para el total de animales utilizados en el estudio (Tabla 4-4).

Los valores de referencia de los cuerpos cetónicos en el pre-parto en vacas lecheras son de <0.5 mmol/L y en la lactancia <1.0 mol/L siendo el nivel óptimo para vacas en lactancia ≤ 1.2 mmol/L. (Hincapié, J., 2012).

Fisiológicamente la vaca mantiene los valores basales de BHB producto de la fermentación ruminal. Sin embargo, el valor mayor de BHB en las vacas al inicio de la lactación refleja lipomovilización, mientras que valores bajos de BHB reflejan menor lipomovilización. Se ha observado que la concentración de β -hidroxibutirato está relacionada directamente con la tasa de movilización de reservas lipídicas en momentos de déficit energético y es el indicador más usado para determinar dicho balance, siendo de mayor utilidad en los casos en que la demanda de glucosa por el organismo es crítica como al inicio de la lactancia y al final de la gestación (Campos et al., 2007).

4.3.4 Diámetro ovario derecho, mm.

Las medias del diámetro del ovario derecho de los grupos control y tratamiento no presentaron diferencias estadísticas postratamiento ($P \geq 0,05$). Sin embargo, el grupo de tratamiento presentó el mayor diámetro con 20 mm siendo menor en el grupo control con 19,93 mm (Tabla 3-4).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio difieren de lo reportado por Zarniento, F. (2016), quien describe que el tamaño de los ovarios al día 45 del puerperio presentaban medias entre 25 a 30 mm. Estas diferencias observadas respecto a las medidas de nuestro estudio podrían variar en función de múltiples factores, sin embargo, el tamaño de los ovarios no siempre es indicativo de ciclicidad. Creemos que el tamaño del ovario está acorde al estado reproductivo de las vacas de nuestro estudio.

4.3.5 *Diámetro ovario izquierdo, mm.*

El diámetro del ovario izquierdo post-tratamiento en los grupos de estudio no presentó diferencias estadísticas ($p \geq 0,05$) siendo el mayor diámetro observado en el grupo control con 18,56 mm y el menor en el grupo tratamiento con 17,01 mm (Tabla 4-4).

Los resultados obtenidos difieren de lo reportado por Zarniento, F. (2016). Sin embargo, el tamaño del ovario obtenido en el estudio se mantiene dentro del rango acorde al estado reproductivo y productivo de los animales.

4.3.6 *Número de folículos ovario derecho*

Los resultados obtenidos respecto al número de folículos presentes en el ovario derecho de los grupos control y tratamiento no presentaron diferencias estadísticas ($p \geq 0,05$) siendo los valores de 2 y 1,4 folículos para los ambos grupos, respectivamente (Tabla 4-4). La presencia de folículos en el ovario nos indica que la ciclicidad del ovario se está activando.

4.3.7 *Tamaño de folículos del ovario derecho, mm.*

Respecto al tamaño de folículos en el ovario derecho se observaron diferencias estadísticas entre los grupos control y tratamiento ($P \leq 0,05$). En las vacas del grupo control se observó un tamaño menor con 6,33 mm, mientras que fue mayor en el grupo tratamiento con un valor de 9 mm, (Tabla 4-4).

El tamaño de los folículos nos indica el curso del estatus reproductivo de las vacas del experimento. Por tanto, aquellos folículos mayores a 8 mm, serían folículos dominantes preovulatorios. De acuerdo a su tamaño, los folículos se clasifican en primarios o preantrales, (menores a 4 mm), secundarios o antrales (de 4 a 9 mm) y terciarios o de Graaf (mayores a 9 mm). El número de folículos que pueden llegar a madurar va de 1 a 2 (Rangel et al., 2009).

Es importante indicar que los folículos subordinados en cada onda incrementan su tamaño alcanzando el mayor de ellos un diámetro de 8 mm con una pequeña fase estática y de regresión (Ginther et al., 1989). Sin embargo, cuando el folículo dominante alcanza 8,5 mm y el subordinado 7,2 mm, los niveles de FSH son insuficientes para estimular los folículos subordinados y se atresian (Ginther et al., 2000). El folículo dominante alcanza un tamaño superior a los demás (mayor a 10 mm de diámetro).

4.3.8 *Número de folículos en el ovario izquierdo*

El número de folículos en el ovario izquierdo no mostró diferencias estadísticas entre los grupos ($p > 0,05$), sin embargo se observaron diferencias entre los grupos siendo el mayor valor de 1,72 en el grupo tratamiento y menor valor en el grupo control con 1,33 folículos (Tabla 4-4). La presencia de folículos en esta etapa del puerperio de la vaca nos indica que existe una activación del eje hipotálamo-hipofisiario. Por tanto, el retorno a la ciclicidad se evidencia por la presencia de folículos.

Posiblemente exista un efecto positivo de la diosmina sobre el ovario. Por sus efectos farmacológicos la diosmina mejora el flujo sanguíneo, por tanto, es probable que haya un mejor aporte de flujo sanguíneo hacia el ovario y dispare su activación.

4.3.9 *Tamaño de los folículos del ovario izquierdo, mm.*

Se observaron diferencias estadísticas en el tamaño de los folículos del ovario izquierdo de los grupos control y tratamiento ($p \leq 0,05$). La media del grupo control fue de 5,33 y del grupo tratamiento de 7,85 mm (Tabla 4-4). Se observa un mayor tamaño de los folículos del grupo tratamiento, correspondiendo a un folículo dominante. Este evento nos indicaría que efectivamente existe una reactivación de la ciclicidad en el grupo tratamiento respecto al grupo control. Por tanto, el uso de diosmina podría ejercer un efecto de modulación y regulación de la ciclicidad en las vacas tratadas. Este efecto podría acortar el tiempo de espera voluntario y mejorar índices reproductivos tales como la tasa de gestación y el intervalo entre partos en futuras gestaciones.

4.3.10 *Involución uterina*

Se observaron diferencias significativas entre los grupos control y tratamiento respecto a la involución uterina entre los días 35 y 45 post-parto ($p \leq 0,01$). La mejor respuesta se observó en el grupo tratamiento respecto al control obtenido una involución del 98,08% y 92,66%, respectivamente. Estos resultados en principio nos permiten inferir que la Diosmina aplicada en

el periodo post-parto podría mejorar/acelerar la involución in uterina. Por lo tanto, consideramos que si acortamos el tiempo de involución uterina en vacas lecheras podremos evitar futuros problemas reproductivos que regularmente se presentan en esta etapa.

4.3.11 Grosor del endometrio

Respecto al grosor del endometrio entre los grupos control y tratamiento no se observaron diferencias estadísticas ($p \geq 0,05$) existiendo únicamente diferencias numéricas entre las medias de los grupos. Se observó que el mayor grosor lo presentó el grupo control con 13,76mm y el menor valor se observó en el grupo de tratamiento con 12,73 mm (Tabla 4-4). La restructuración del aparato reproductor en las vacas post-parto es determinante para el retorno a la ciclicidad. Por tanto, el diámetro o grosor de las paredes del endometrio es importante para que el útero involucone adecuadamente y esté preparado para la siguiente gestación.

Existen factores de crecimiento que modulan el crecimiento y proliferación celular. Para ello se inician una serie de acontecimientos intracelulares para restablecer la estructura del endometrio (Álvarez, 2006). Estos eventos son claves para una óptima involución uterina y retorno a la ciclicidad.

4.3.12 Longitud del cérvix

En cuanto a la longitud del cérvix no se observaron diferencias estadísticas entre las medias de los grupos control y tratamiento ($P > 0,05$), presentando medias de longitud de cérvix de 11,66 y 11,86 cm en el grupo control y tratamiento, respectivamente. (Tabla 4-4). La longitud del cérvix en esta etapa del puerperio en vacas lecheras es adecuada y está acorde a lo reportado en la literatura.

4.3.13 Diámetro del cérvix

El diámetro del cérvix no registro diferencias estadísticas ($P > 0,05$) entre las medias de los grupos control y tratamiento, siendo de 5,03 mm para el grupo control y de 4,96 mm para el grupo de tratamiento (Tabla 4-4). Consideramos que el cérvix es una estructura importante en la involución uterina y que en la medida en que se produzca una adecuada involución del aparato reproductor de la vaca el cérvix podría ser un indicativo de óptima y no optima involución uterina.

4.3.14 FSH (UI/L)

Se observó que los niveles de concentración de la hormona folículo estimulante en los grupos control y tratamiento presentaron diferencias estadísticas ($P \leq 0.05$), siendo de 4,53 UI/l y de 21,81 UI/l para los grupos control y tratamiento, respectivamente (Tabla 4-4). Los niveles observados de FSH nos sugieren que existe una reactivación de la ciclicidad. Probablemente las vacas se encuentren en fase lútea tardía y temprana, debido a las diferencias entre los grupos.

4.3.15 LH (UI/L)

En los niveles de concentración de la hormona luteinizante no se observaron diferencias estadísticas ($P \geq 0,05$), siendo los valores de las medias del grupo control 1,1 UI/l y del grupo tratamiento de 0,43 UI/l. (Tabla 4-4). Los niveles de LH se encuentran bajos debido a que es una hormona de vida media corta, presentando el pico más elevado cercano a la ovulación. Además, observamos que los niveles de FSH están elevados por tanto es consecuente a que la LH se encuentre en niveles más bajos.

4.3.16 Progesterona (ng/ml)

Respecto a los niveles séricos de progesterona (ng/ml) de los grupos control y tratamiento no se observaron diferencias estadísticas ($P > 0,05$). Únicamente se observaron diferencias numéricas entre las medias de los grupos siendo el mayor valor de 5,29 ng/ml en el grupo control, de 4,55 ng/ml en el grupo tratamiento, (Tabla 4-4). La progesterona presente en esta etapa del puerperio es importante, ya que nos indica que los animales han reactivado su ciclicidad. Estos valores sanguíneos corresponden a la etapa luteal. Por tanto, es evidente que los animales reactiven su ciclicidad, presentando folículos dominantes, seguido de ovulación y desarrollo de un cuerpo lúteo.

4.3.17 Días abiertos

Respecto a los días abiertos en los grupos control y tratamiento se observaron diferencias estadísticas ($P \leq 0.01$). Los valores fueron de 71,66 días abiertos, y de 46,66 días abiertos en los grupos control y tratamiento, respectivamente (Tabla 4-4). Probablemente la reducción de los días abiertos en el grupo tratamiento se deba a que el retorno a la ciclicidad fue más temprano que en el grupo control. Este evento podría haber ocurrido por la presencia de folículos dominantes con crecimiento progresivo hacia la ovulación. Se infiere que los flavonoides intrauterinos utilizados habrían mejorado el estatus e involución del aparato reproductor de las vacas del grupo

tratamiento posiblemente gracias a las propiedades farmacológicas de la diosmina. Por tanto., la reducción de los días abiertos post-parto mejoraría la eficiencia reproductiva y productiva de las vacas en estudio.

Autores como Nieto (2011) indican que el promedio ideal para que la vaca quede gestante tras el parto es de 50 a 99 días calificando a este período de tiempo como excelente, sin embargo, los rangos aceptables de días abiertos van de 90 a 130 días en hatos lecheros (Tabla 4-4).

Tabla 4-4: Resultados aplicación de diosmina en vacas post parto durante los 35 a 40 días post parto

Variable	Control	Diosmina	Promedio	Probabilidad	Significancia
Peso	570,26	610,66	590,46	0,044	*
CONDICION CORPORAL	3,11	3,11	3,11	0,500	NS
BHB (BETAHIDROXIBUTIRATO)	1,08	1,34	1,21	0,050	NS
DIAMETRO OVARIO DERECHO mm	19,93	20	19,965	0,484	NS
DIAMETRO OVARIO IZQUIERDO mm	18,56	17,01	17,785	0,254	NS
FOLICULOS OVARIO DERECHO	2	1,4	1,7	0,062	NS
TAMAÑO FOLICULOS OVARIO DERECHO	6,33	9	7,665	0,039	*
FOLICULOS OVARIO IZQUIERDO	1,33	1,71	1,52	0,096	NS
TAMAÑO FOLICULOS OVARIO IZQUIERDO	5,33	7,85	6,59	0,043	*
INVOLUCIÓN UTERINA	92,66	98,08	95,73	0,0001	**
GROSOR DEL ENDOMETRIO	13,76	12,73	13,245	0,877	NS
LONGITUD DEL CERVIX	11,66	11,86	11,76	0,266	NS
DIAMETRO DEL CERVIX	5,03	4,96	4,995	0,390	NS
FSH (UI/L)	4,53	39,09	21,81	0,015	*
LH (UI/L)	1,1	0,4393	0,76965	0,091	NS
PROGESTERONA (ng/ml)	5,29	4,55	4,92	0,384	NS
DIAS ABIERTOS	71,66	46,66	59,16	0,001	**

Realizado por: Vargas, C. (2022)

Prob. >0,05: no existen diferencias estadísticas.

Prob. <0,05: existen diferencias estadísticas.

Prob. <0,01: existen diferencias altamente estadísticas

CONCLUSIONES

- La morfometría del cérvix, útero y ovarios en vacas lecheras presentó diferencias post-aplicación intrauterina de Diosmina a los 20-25 días post-parto. La variable grosor del endometrio fue la más afectada.
- El parámetro condición corporal (CC) y el nivel de betahidroxibutirato (BHB) en vacas lecheras post—parto tratadas con Diosmina intrauterina no se vieron afectados.
- La aplicación de Diosmina intrauterina en vacas lecheras post-parto mejoró el retorno a la ciclicidad.

RECOMENDACIONES

- La utilización de la Diosmina, ayuda a mejorar el proceso de involución uterina y retorno de la ciclicidad en vacas lecheras en condiciones de altitud elevada, por lo cual se recomienda su aplicación en semovientes lecheros.
- Es recomendable impulsar la aplicación de Diosmina en el manejo de los hatos lecheros del país que asocien parámetros reproductivos, productivos y factores ambientales.
- La aplicación de Diosmina puede ser recomendable en vacas post-parto mejorando los rendimientos económicos debido a la disminución los días abiertos post-parto.

GLOSARIO

ADENOHIPOFISIS: La adenohipófisis produce la hormona del crecimiento (GH), la prolactina (PRL), la hormona adenocorticotrópica (ACTH), la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la hormona folículo-estimulante (FSH), la hormona luteinizante (LH).

ANESTRO: Se puede definir como el período después del parto durante el cual las vacas no muestran señales conductuales de estro.

ANOVA (Análisis de la Varianza): Es una fórmula estadística que se utiliza para comparar las varianzas entre las medias (o el promedio) de diferentes grupos.

BEN (Balance Energético Negativo): En las últimas semanas de gestación la demanda energética por el feto en desarrollo y la síntesis de calostro se incrementan. Concomitantemente a este hecho se produce una reducción en la ingestión de materia seca dando lugar al balance energético negativo (BEN).

BHB (hidroxibutirato) El BHB son cuerpos cetónicos productos en el metabolismo de los glúcidos y lípidos, que están formados a partir de los ácidos grasos de la dieta y del tejido graso corporal.

CARÚNCULA: Estas carúnculas son el punto de conexión para la placenta (cotiledón fetal) durante la gestación. Las carúnculas y los cotiledones forman una estructura compleja y bien vascularizada llamada placentoma.

CINASAS: Son un tipo de enzimas que modifican otras moléculas (sustratos), mediante fosforilación. De ese modo, los sustratos son activados y en algunos casos desactivados.

DECIDUAL: Es el endometrio del útero de una vaca gestante. Es la capa funcional del endometrio que se separa del resto del útero tras el parto. Las tres regiones de que consta la decidua se denominan de acuerdo con su relación con el lugar de implantación del embrión

DIESTRO: Es la etapa más larga del ciclo y se caracteriza por la presencia de un cuerpo lúteo. Si la gestación no se establece, el endometrio secreta prostaglandina $F2\alpha$ ($PGF2\alpha$) lo que induce a la luteólisis, reiniciándose así un nuevo ciclo estral.

DISTOCIA: Es un tamaño anormalmente grande o una posición que dificultan el parto.

EDEMATIZACIÓN: Son un signo que aparece en muchas enfermedades y se manifiesta como una hinchazón de los tejidos blandos debida a la acumulación de líquido en el compartimento intersticial.

EFICIENCIA: Hace referencia a la necesidad de menores asignaciones de factores para la producción de un determinado nivel de bienes y servicios.

EPITELIZACIÓN: Proceso mediado por los queratinocitos, la función de dichas células es la de regenerar una barrera contra la infección y la pérdida hidroelectrolítica.

ESTRO: El estro es el periodo de aceptación de la cópula y tiene una duración de 8 a 18 horas. Durante el metaestro ocurre la ovulación y se desarrolla el cuerpo lúteo. El diestro es la etapa más larga del ciclo y se caracteriza por la presencia de un cuerpo lúteo.

ESTRÓGENOS: Son hormonas sintetizadas en el folículo ovárico y son los causantes del comportamiento sexual actuando sobre el sistema nervioso central del animal.

FLAVONOIDES: Protegen el epitelio intestinal de los daños oxidativos, reducen la intensidad de la respuesta inflamatoria y modulan las poblaciones bacterianas, mejorando la composición de la microbiota intestinal.

FOTOPERIODO: Es la regulación de la fisiología o desarrollo en respuesta a la duración del día. El fotoperiodo permite que algunas especies de plantas floreen.

FSH (HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE): FSH en las hembras estimula el incremento y maduración de los folículos a nivel ovárico e interviene, junto con la LH, estimulando la síntesis de estradiol en los folículos en desarrollo.

GnRH (HORMONA GONADOTROPINA): Esta hormona induce la liberación de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo estimulante (FSH).

INHIBINA: La inhibina es una hormona producida por el folículo y que participa en el mecanismo de regulación de la secreción de FSH y tiene un impacto de retroalimentación negativa sobre la hipófisis anterior reduciendo la secreción de ésta.

LH (HORMONA LUTEINIZANTE): LH estimula la síntesis de androstenediona a partir del colesterol además apoya la formación y la funcionalidad temprana del cuerpo lúteo

LÓBULO: Parte redondeada y saliente apreciable por separado en ciertos órganos, como los pulmones, el cerebro o el hígado.

METAESTRO: Periodo de desarrollo del cuerpo luteo (cuerpo rubrum). Podríamos considerar el proestro y el estro como la fase de predominio folicular y el metaestro y el diestro como la fase de predominio luteal del ciclo ovárico.

NEFAS (Ácidos grasos libres) y triglicéridos: Describen que los ácidos grasos libres reflejan la movilización de las reservas energéticas. Sus niveles poseen una alteración elevada a lo largo del día, dependiendo del tiempo que el animal se encuentre sin ingerir alimento.

OPALESCENTE: Los reflejos que emite cuando es alcanzado por la luz se los denomina opalescencia.

OXITOCINA: Nonapéptido sintetizado por las neuronas magno-celulares hipotalámicas, localizadas en el núcleo supraóptico y paraventricular, almacenándose en la neurohipófisis

PGF_{2α}, (PROSTAGLANDINA): La prostaglandina juega un papel muy importante en el mecanismo de expulsión de la placenta después del parto. Las vacas que presentaron

retención de placenta tuvieron una menor concentración de $\text{PGF2}\alpha$ en los cotiledones en comparación con las vacas sin retención de placenta

PROESTRO: El proestro inicia cuando las concentraciones de progesterona del ciclo anterior han caído debido a que se desencadenó la regresión del cuerpo lúteo (CL); y termina cuando inicia la conducta de receptibilidad sexual.

PROGESTERONA (P4): Es la hormona generada por el cuerpo lúteo. A nivel de hipotálamo crea un “feedback” negativo sobre el control de la actividad tónica de la secreción de GnRH.

PROSTAGLANDINAS: La prostaglandina deriva de metabolitos producidos por el ácido araquidónico mediante la vía metabólica conocida como la vía de la ciclooxigenasa.

PUERPERIO: Período que comprende desde el final del parto hasta la aparición de la primera menstruación. En este tiempo se desarrollan simultáneamente multitud de cambios fisiológicos en la mujer con la finalidad de retornar gradualmente al estado pre gravídico y establecer la lactancia.

QUELANTE: Los quelantes se usan para extraer metales tóxicos del cuerpo. También están en estudio para el tratamiento de cáncer.

Son dos glándulas secretoras diminutas situadas a cada lado de la apertura de la vagina.

Normalmente no son palpables y con frecuencia no son visibles.

TÓNICO: Refiere a aquello que fortalece, refuerza u otorga vigor.

BIBLIOGRAFÍA

- Acuña, V. (2016), Reproducción Animal. *Intervet México*: Interamericana [En línea]. Recuperado de: http://www.sinervia.com/library_files/503416277_Compendio%20Reproduccion%20Animal%20Intervet.pdf
- Alarcón, R. (2012). Estudio químico de propóleos. Chile: Universidad austral de Chile.
- Alvarado Cerezo, AE. (2008). Efecto de la aplicación de solución salina fisiológica para el tratamiento de metritis purulenta en vacas lecheras. *Tesis Lic Med.Vet.* Guatemala, GT,USAC/FMVZ.25p.
- Auquilla, J. (2015). Determinación de la eficacia de extracto de propóleo (flavonoides) aplicado intrauterinamente en el puerperio en vacas de tercer parto de la hacienda Pasochoa, Cantón Mejía (Tesis), Recuperado de: <http://repositorio.utc.edu.ec/bitstream/27000/2819/1/T-UTC-00343.pdf>.
- Baek, J. (2012). Transición de la vaca lechera. Nuevos criterios nutricionales que desafían nuestros paradigmas. *Sitio Argentino de Producción Animal*, 11.
- Barona, F. (2017). efecto de la aplicación de los flavonoides sobre la involución uterina en el puerperio bovino, en la hacienda – Sociedad agropecuaria Callo – Mulaló (Tesis). Recuperado: <file:///C:/Users/DELL/Downloads/yes%20%20puerperio%20flavonoiedes-unlocked.pdf>.
- Bicalho, M. L., Marques, E. C., Gilbert, R. O., y Bicalho, R. C. (2016). The association of plasma glucose, BHBA, and NEFA with postpartum uterine diseases, fertility, and milk production of Holstein dairy cows. *Theriogenology* (PII: S0093-691X(16)30455-1), 38 pp.
- Bromfield, J. J., Santos, J. E. P., Block, J., Williams, R. S., y Sheldon, I. M. (2015). Uterine infection: Linking infection and innate immunity with infertility in the highproducing dairy cow. *Journal of Animal Science*, 93(5), 2021–2033. doi: 10.2527/jas.2014-8496.
- Busch, W., y Waberski, D. (2007). Manual de inseminación artificial de los animales domésticos y de explotación zootécnica. Zaragoza, España: ACRIBIA.
- Cartaya, O. (2001). Flavonoides: características químicas y aplicaciones, *Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal* Recuperado: <http://www.redalyc.org/html/1932/193215009001/>.
- Clemente, H. (2012). *Tratado de apicultura*. España: omega.
- Cunningham, J. y Klein, B. (2009). *Fisiología Veterinaria* (4). Madrid, España: Elsevier.
- Dobson C. (2009). Uterine involution in the dairy cow: Comparative study between organic and conventional Dairy Cows (Tesis de maestría). Massey University, Palmerston North,

- New Zealand. Disponible en:
<http://mro.massey.ac.nz/bitstream/handle/10179/1272/02whole.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Duque, M., Olivera, M., y Rosero, R. (2011). Metabolismo energético en vacas durante la lactancia temprana y el efecto de la suplementación con grasa protegida. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, 24, 74-82. Recuperado de: <http://rccp.udea.edu.co>
- Echeverría, A. (2016). Endocrinología Reproductiva: Prostaglandina F2 α en vacas. *REDVET* [En línea]. – Recuperado: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>.
- Enriquez, M. (2017), “Comparación de la ozonoterapia y tratamiento alopático sobre la endometritis subclínica en vacas Holstein mestizas en periodo postparto” (Tesis). Recuperado:
<http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/27373/1/Tesis%20Enriquez%20Maldonado.pdf>.
- Esposito, G., Irons, P. C., Webb, E. C., y Chapwanya, A. (2013). Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows. *Animal Reproduction Science*. Recuperado de:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.anireprosci.2013.11.007>
- Fernández, M. (2009). El ciclo estral de la vaca. Editorial SERVET. Zaragoza, España.
- Galina, C. (2008). Reproducción de animales domésticos. México: Limusa.
- Gutiérrez, I. (2015). Desarrollo de plataformas bacterianas para la biosíntesis de polifenoles. Recuperado de:
http://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/10651/32567/6/TFM_IgnacioGutierrezdelRio.pdf
- Gutierrez, M. et al (2016). Aplicación intrauterina de flavonoides en vacas lecheras puerperales: involución del tracto reproductivo y fertilidad en ambientes de altitud elevada. Recuperado:
http://spermova.pe/site2/files/Revistas/Rev.%206%20Vol.%202/08-mGutierrez-Reinoso_2016-2.pdf.
- Hernández, J. (2012). Fisiología Clínica de la Reproducción de Bovinos Lecheros. México: DCV F.
- Hernández, R., y Díaz, T. (2011). Las grasas sobrepasantes y su efecto sobre la actividad productiva y reproductiva en ruminantes. In C. González, M. Madrid, y E. Soto, *Innovación y Tecnología en la Ganadería Doble Propósito* (pp. 333-343). Astro Data S.A.
- Jiménez, A. (2016). El ciclo estral bovino. regulación neuroendocrina. *Sitio Argentino de Producción Animal*. Recuperado: http://www.produccion-animal.com.ar/informacion_tecnica/inseminacion_artificial/246-El_Ciclo_Estral.pdf.

- Kessler, E. C., Gross, J. J., Bruckmaier, R. M., y Albrecht, C. (2014). Cholesterol metabolism, transport, and hepatic regulation in dairy cows during transition and early lactation. *Journal of Dairy Science*, Vol. 100(No. 9), 1-10.
- Klein, B. (2014). Fisiología Veterinaria. Barcelona, España: *Elsevier Saunders*.
- Leblanc, S. (2010). Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *Journal of reproduction and development.*, 56, 29-35.
- Lluén, B. (2009). Causas de infertilidad en Vacas Lecheras. Sistema de Revisiones en Investigación Veterinaria de San Marcos Sirivs. Universidad Nacional de Cajamarca. Disponible en: http://www.unmsm.edu.pe/veterinaria/files/infertilidad_lluen.pdf.
- Loeza, D. (2012). Manual de diagnóstico de gestación en hembras bovinos a través de palpación transrectal y ultrasonografía. Universidad Veracruzana Sitio web: <http://cdigital.uv.mx/bitstream/123456789/30873/1/LoezaDeloya.pdf>.
- López, M. (2011). Informe del proyecto de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de ingeniero agropecuario. Recuperado: <https://repositorio.espe.edu.ec/bitstream/21000/5139/1/T-ESPE-IASA%20I-004588.pdf>.
- Manteca, X. (2009). Etología veterinaria. Barcelona, España: Multimédica Ediciones Veterinarias.
- Martínez, A. (2013). *Flavonoides*. Colombia: facultad de química de la Universidad de Antioquia.
- Mcart, J., Nydam, D., Oetzel, G., Overton, T., y Ospina, P. (2013). Elevated non-esterified fatty acids and β -hydroxybutyrate and their association with transition dairy cow performance. *The Veterinary Journal*, 46.
- Meikle, A., Cavestany, D., Carriquiry, M., Adrien, M. L., Ruprechter, G., Rovere, G., Chilibroste, P. (2010). Endocrinología metabólica en la vaca lechera durante el período de transición y su relación con el reinicio de la ciclicidad ovárica. Retrieved Noviembre 08, 2017, from <http://www.fagro.edu.uy/~agrociencia/index.php/directorio/article/view/407>
- Monroy, M. (2015). Evaluación del uso de peróxido de hidrógeno al 3% para el tratamiento de metritis clínica en vacas. *Tesis*, Recuperado: <http://www.repositorio.usac.edu.gt/866/1/TESIS%20SOFI%20.pdf>
- Morales, J. (2012), Anestro posparto en vacas lecheras: tratamientos hormonales. Recuperado: <file:///C:/Users/DELL/Desktop/tesis%20cristian/188.pdf>.
- Muñoz, D. (2011), INFLUENCIA DE LA NUTRICION EN ANESTRO POSTPARTO BOVINOS DE LECHE, *Tesis*, Recuperado: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/3043/1/mv192.pdf>
- Narváez, J., y Lazo, H. (2008). Morfología ecográfica de los ovarios y cuernos uterinos en vacas Holstein Friesian en periodo puerperal (*Tesis de maestría*). Universidad de Cuenca.

- Nogueira, C., Maia, L., Landim, F., y Oba, E. (2014). Considerações a respeito do pós-parto em bovinos. *Veterinária e Zootecnia*, 21(1). Disponible en: <http://www.fmvz.unesp.br/rvz/index.php/rvz/article/view/418/514>.
- Proaño, L. (2013). Evaluación de tres protocolos de sincronización de celos, en la reproducción de vacas lactantes *Holstein Friesian*. Cadet, Tumbaco, Pichincha. *Tesis* Recuperado: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/7517/1/T-UCE-0004-49.pdf>.
- Roche, J. (2006). The effect of nutritional management of the dairy cow on reproductive efficiency. *Animal Reproduction Science*, 96, 282–296.
- Rojas, C. (2017). Efecto de la progesterona parenteral aplicada en el día 3 post inseminación artificial a tiempo fijo sobre la fertilidad de vacas de carne, *Tesis*, Recuperado: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/28400/1/Trabajo%20de%20Titulaci%C3%B3n.pdf>.
- Rusznayak.S. (2013). Flavonols as vitamins nature. USA: *ocean*.
- Santos, J., y Kozicki, L. (2015). The puerperium in dairy cows: ovarian activity, uterine involution and follicular dynamics. *Rev. Acad. Cienc. Anim*, (January). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/283459420_The_puerperium_in_dairy_cow_s_ovarian_activity_uterine_involution_and_follicular_dynamics.
- Sequeira, L. (2013). Compendio sobre reproducción animal. Managua: Universidad Nacional Agraria.
- Stahringer, R. (2006). Anestro posparto y pubertad en bovinos de cría. Recuperado de: <http://www.paraguayganadero.com/articulo.php?ID=158>
- Tovio, A. (2012). Factores relacionados con la dinámica. *Revista Spei Domus*, 8 (39).
- Valencia, J., y Galina, C. (2014). *Reproducción de animales domésticos* (3). México: Limusa.
- Zarrin, M., Grossen-Rösti, L., Bruckmaier, R. M., y Gross, J. J. (2017). Elevation of blood β -hydroxybutyrate concentration affects glucose metabolism in dairy cows before and after parturition. *Journal of Dairy Science*, 100 (3), 1-11.

ANEXOS

ANEXO A. EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA APLICACIÓN INTRAUTERINA DE DIOSMINA EN EL RETORNO DE LA CICLICIDAD DE VACAS LECHERAS POST-PARTO

	CONDICIO			DIAMETR	DIAMETR	%	GROSOR	LARG				LH	PROGESTERO
	N	BHB	(BETAHIDROXIBUTIRA	O	O OVARIO		DEL	O DEL	DIAMETR	FSH	NA (ng/ml)		
ANEXOS	PES	CORPORA	TO)	OVARIO	IZQUIERD	INVOLUCIO	ENDOMETRI	CERVI	O	DEL	FSH	LH	PROGESTERO
	O	L	TO)	DERECHO	O	N UTERINA	O	X	O	CERVIX	(UI/L)	(UI/L)	NA (ng/ml)
CONDICION CORPORAL	0,13												
BHB													
(BETAHIDROXIBUTIRATO)	-0,08	0,21											
DIAMETRO	0,47												
DERECHO	*	0,42**	-0,06										
DIAMETRO													
IZQUIERDO	0,14		-0,11	0,35*									
% INVOLUCION UTERINA	0,27	-0,03	0,21	-0,04	-0,03								
GROSOR DEL ENDOMETRIO	0,06	-0,05	0,17	0,25	0,19	-0,29							
LARGO DEL CERVIX	0,28	-0,19	-0,16	0,07	-0,06	0,17	*-0,41						
DIAMETRO DEL CERVIX	0,3	0,16	-0,2	0,42*	0,31	-0,06	-0,23	0,41*					
FSH (UI/L)	0,24	-0,25	0,04	-0,19	*-0,37	0,37*	-0,18	0,36	-0,1				
LH (UI/L)	-0,03	0,13	-0,08	-0,08	-0,17	-0,06	-0,07	0,03	-0,14	-0,09			
PROGESTERONA (ng/ml)	0,04	0,36*	-0,11	0,23	0,27	0,0001	0,01	0,0001	0,21	-0,16	0,003		
DÍAS ABIERTOS	-0,24	-0,01	-0,17	-0,02	-0,04	**0,69	0,09	-0,15	0,07	-0,24	0,03	-0,1	