



158  
2er

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

EL EFECTO DEL ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA,  
SUERO DE YEGUA GESTANTE Y EL ANTAGONISTA OPIOIDE ICI 2534  
SOBRE LA CAPACIDAD OVULATORIA DE LA BORREGA  
SOUTHSUFFOLK X RAMBOUILLET, DURANTE SU EPOCA DE EMPADRE.

## **T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**  
PRESENTA:

**JORGE MURILLO SALGADO**

**ASESOR: M. V. Z. VICTOR O. FUENTES**

**MEXICO, D. F.**

**1988**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## CONTENIDO

	<u>Página</u>
RESUMEN .....	1
INTRODUCCION .....	2
MATERIAL Y METODOS .....	5
(Cuadro 1)	
RESULTADOS .....	8
(Cuadro 2)	
DISCUSION .....	10
CONCLUSIONES .....	12
LITERATURA CITADA .....	13

## RESUMEN

MURILLO SALGADO, JORGE. El efecto del acetato de medroxiprogesterona, suero de yegua gestante y el antagonista opioide ICI 2534 sobre la capacidad ovulatoria de la borrega Southsuffolk X Rambouillet, durante su época de empadre (bajo la dirección de: Víctor O. Fuentes).

Se observó que después de la medicación con MAP intravaginal, PMSG e ICI 2534 (naloxona) las borregas Southsuffolk X Rambouillet presentaron un 100% de estros y fueron montadas con un macho fértil. En el grupo que se medicó con MAP, PMSG y una dosis de naloxona (0.4 mg) de 20 borregas se presentó celo y aceptación de machos en el 100%. Después de la laparoscopia se observó que su frecuencia ovulatoria fue de 1.2 en promedio. En el grupo que recibió solo MAP y PMSG sin la adición del opioide (n=20) la presentación de celos fue de 95% y su frecuencia ovulatoria fue de 1.2 en promedio. El grupo de borregas (n=20) que recibió MAP y PMSG adicionado de 4 dosis de naloxona cada 12 horas, la presentación de celos fue de 100% y la frecuencia ovulatoria fue de 1.2. En el grupo control se observó solo una incidencia de celos (4/20) y una tasa ovulatoria de 1.1. Las diferencias en las tasas ovulatorias derivadas del tratamiento complementado con naloxona no fueron significativas entre los grupos experimentales y entre el control.

## I N T R O D U C C I O N

Una de las determinantes de la producción animal es la capacidad reproductiva de los animales, por lo tanto, si éstos pueden reproducirse de manera continua, entonces su capacidad productiva es más eficiente y en consecuencia de mayor utilidad para cubrir las necesidades alimenticias de una sociedad en aumento constante, como es la humana.

Algunas especies animales presentan patrones reproductivos continuos, como en el caso de la vaca, marrana, coneja y gallina. Entre las que no pueden presentar conductas reproductivas continuas destacan la yegua, la borrega y el hamster (8).

En el caso particular de la borrega es bien conocida su conducta reproductiva, es decir, presenta un periodo de estro y otro de anestro. En las especies que presentan esta característica; el anestro funcional estacionario que expresan no es más que un reflejo de su evolución filogenética, porque a través de su evolución, han desarrollado mecanismos que les permiten sincronizar su comportamiento reproductivo con los fenómenos naturales de las estaciones del año y la accesibilidad de alimentos (8).

Es decir, que la borrega tiende a concebir durante la parte final del otoño y durante el inicio del invierno, para que sus crías nazcan durante el inicio de la primavera o al final de ésta y el inicio del verano, de esta manera se supone que la accesibilidad de alimento para sostener los requerimientos fisiológicos de la madres es suficiente y puede llenar sus necesidades energéticas para mantener a su cría, sobre todo en razas europeas.

Lo anterior quiere decir que si la oveja no queda gestante durante la estación del año preestablecida para que pueda sincronizar su parto con las condiciones óptimas del medio ambiente, entonces queda vacfa (no gestante) por periodos prolongados, esperando a que se establezcan las condiciones ambientales necesarias para reiniciar su producción y concepción o sea hasta la -

siguiente época de empadre (5,6,8,11,13,14).

Muchos investigadores han ideado métodos basados en prácticas de manejo o - tratamientos hormonales que permitan la inducción del comportamiento sexual reproductivo (estro) en la borrega, durante épocas o estados fisiológicos - que por sus características de especie no se hace evidente.

El tratamiento utilizando hormonas progestacionales y gonadotróficas, ya se ha utilizado aunque con éxito relativo en muchas partes del mundo (1,4,5,6, 7,10,17,21). También se ha utilizado la manipulación del fotoperíodo (22,- 23,24,26), la administración de melatonina en la dieta por inyección (15), - y el "efecto macho" sobre el hato, de tal manera que se separa el semental- del rebaño por períodos de 30 o más días, para luego reintroducirlo y esti- mular la presentación del estro y evitar el anestro prolongado post destete (11,12,19,20). Sin embargo, los resultados son muy relativos y costosos, - presentándose además una incidencia elevada de celos silenciosos.

Con las Investigaciones de Fuentes y Castillo (9) y Castillo y Fuentes ( 2 ) se desarrolla un método que permite manipular el comportamiento sexual de - la borrega durante la época de anestro estacional y de anestro lactacional, lo cual permite que el intervalo entre partos se acorte y que los animales- sean programados de tal manera que su parto se suceda durante las épocas - más favorables del año o que se pueda prevenir el acoplo de alimento para - complementar su nutrición y permitir que su parto se realice en cualquier - época del año.

En este método se utiliza la naloxona, un antagonista opioide, para comple- mentar el efecto de MAP y de PMSG sobre la conducta sexual de la oveja. El antagonista opioide es específico para los receptores microendorfinérgicos- en el hipotálamo (1), los cuales están relacionados con la liberación de LH y de FSH (16,18) y probablemente con los mecanismos relacionados con la fa- cilitación sexual (libido) (25). Se ha observado que el antagonista opioide

naloxona al ser administrado ya sea por infusión intravenosa continua - - (10 mg/kg) o en dosis única (0,4 mg), provoca un incremento en los pulsos - - secretores de LH, asegurando un estímulo directo al ovario y la presenta - - ción de estro.

Por lo anteriormente expuesto se consideró de interés estudiar el efecto de la naloxona sobre la tasa ovulatoria de las ovejas, cuando se utiliza en - conjunto con MAP y PMSG para la inducción o la sincronización del estro. Esto quiere decir, que es posible que la administración de naloxona como - complemento para asegurar la presentación de estro inducido con MAP y PMSG, podría provocar un incremento en la tasa ovulatoria de las borregas medica das.

El objetivo de este experimento fue determinar el porcentaje ovulatorio de borregas medicadas con una combinación de acetato de medroxiprogesterona, - suero de yegua gestante y un antagonista opiode (naloxona), durante la - época de empadre.

## MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 80 borregas adultas multíparas Southsuffolk X Rambouillet con un peso aproximado de 40 kg en explotación semiextensiva durante la época de empadre. El experimento fue realizado en el Valle de Toluca, en la Ex-hacienda Canaleja, a una altura de 2,500 m sobre el nivel del mar, con un clima templado frío, precipitación pluvial de 1000 a 1500 mm y una humedad relativa de 65-70%.

Del hato se seleccionaron 80 borregas que previamente presentaron por lo menos dos estros evidentes; una vez completado el grupo se distribuyeron al azar en cuatro lotes de 20 ovejas cada uno, para ser medicados de la siguiente manera:

El lote A (n=20) fue medicado de acuerdo al método ideado por Castillo y Fuentes (2), como sigue: Se implantó esponja intravaginal que contenía 45 mg de acetato de medroxiprogesterona (MAP), la cual permaneció en el canal vaginal por 12 días; al final de este período se retiró la esponja y en forma simultánea se aplicaron 500 U.I. de suero de yegua gestante (PHSG) y 0.4 mg de naloxona.

El lote B (n=20) recibió el mismo tratamiento que el lote A, pero el antagonista opiáceo no fue administrado.

Al lote C fue medicado igual que al lote B, pero el antagonista opiáceo naloxona en dosis de 0.4 mg fue administrado cuatro veces cada 12 horas, iniciando su aplicación al retirar la esponja.

El lote D (n=20) recibió el mismo tratamiento que el grupo A, pero los medicamentos fueron substituídos por solución salina fisiológica, y en consecuencia fue considerado como el lote testigo (Cuadro 1).

Para observar el comportamiento de estro se utilizaron machos marcadores, los cuales fueron introducidos al hato dos veces al día, una hora por la ma



ñana y una hora por la tarde (8 a 9 y 15 a 16 horas).

Para determinar el número de ovulaciones por grupo, se contaron los cuerpos lúteos utilizando un laparoscopio. La laparoscopia se realizó entre los 8- y los 14 días después de la presentación del estro.

Los resultados fueron sujetos a un análisis de varianza.

CUADRO 1      DÓISIS DE FARMACOS UTILIZADOS EN LOS LOTES  
EXPERIMENTALES Y TESTIGO

LOTE	No.DE ANIMALES	TRATAMIENTO
A	20	45 mg (MAP)* en esponja intravaginal (12 días). 500 U.I. (PMSG)* intramuscular al 12o. día. 0.4 mg (NALOXONA)* dosis única intramuscular al 12o. día.
B	20	45 mg (MAP) en esponja intravaginal (12 días). 500 U.I. (PMSG) intramuscular al 12o. día.
C	20	45 mg (MAP) en esponja intravaginal (12 días). 500 U.I. (PMSG) intramuscular al 12o. día. 4 dosis de 0.4 mg (NALOXONA) c/12 Hrs., a partir del 12o. día.
D (Testigo)	20	Solución salina fisiológica en esponja intravaginal (12 días). Solución salina fisiológica 2ml intramuscular al 12o.día.

\* (MAP): ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA.

\* (PMSG): SUERO DE YEGUA GESTANTE.

\* (NALOXONA): ICI 2534 ANTAGONISTA OPIOIDE.

## R E S U L T A D O S

Se puede observar en el cuadro 2 que el grupo A (n=20) que además de la modificación con MAP y con PMSG recibió una dosis de naloxona (0.4 mg) el número de celos presentados fue de 100%, es decir, todos los animales del grupo presentaron un comportamiento de estro y aceptaron al macho dándose dos montas una matutina y otra vespertina. Cuando se realizó la laparoscopia se observó que la frecuencia ovulatoria fue de 1.2 en promedio con una desviación estandar de 0.2.

En el lote B que solamente recibieron MAP y PMSG se observó que la frecuencia ovulatoria fue de 1.2 en promedio con una desviación estandar de 0.3 y el total de borregas que entraron en calor fue de 95% (19/20).

En el lote C (n=20) que fue medicado con MAP y PMSG complementado con 4 dosis de naloxona de 0.4 mg i.m. se observó que el 100% de los animales medicados entraron en celo y fueron servidos con machos fértiles. Después de la laparoscopia se observó que la frecuencia ovulatoria fue de 1.2 en promedio con un error estandar de 0.2.

El Lote D (n=20) que fungió como grupo control presentó solo un 20% de celos y su tasa ovulatoria fue de 1.1 en promedio con un error estandar de 0.15.

CUADRO 2.- EL EFECTO DEL ICI 2534 SOBRE LA FRECUENCIA OVULATORIA DE LA BORREGA SOUTHSUFFOLK X RAMBOUILLET SINCRONIZADOS CON ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA (MAP) Y SUERO DE YEGUA GESTANTE (PHSG).

	TRATAMIENTO	No.DE BORREGAS EN ESTRO	( $\bar{x}$ ) OVULATORIO *
Grupo A (n=20)	MAP + PHSG + Naloxona 0.4 mg .	20/20	1.2 $\pm$ 0.2
Grupo B (n=20)	MAP + MPSG	19/20	1.2 $\pm$ 0.3
Grupo C (n=20)	MAP + PHSG + Naloxona 4 Dosis de 0.4 mg .	20/20	1.2 $\pm$ 0.2
Grupo D (n=20)	Testigo	4/20	1.1 $\pm$ 0.15

\* Diferencia no significativa de tasas ovulatorias (entre los grupos experimentales y el grupo testigo).

## DISCUSION

Uno de los objetivos de este experimento fue observar la acción de la naloxona sobre la capacidad ovulatoria de las ovejas, en las cuales se sincronizó el estro utilizando progesterona y suero de yegua preñada. En este tratamiento se hace una simulación de la cama hormonal endógena de la oveja, lo cual provoca el estro (2,8,9). Aunque ya se conoce que la combinación de progesterona con suero de yegua gestante puede inducir estro en esta especie; método que se usa en muchas partes del mundo (22); se complementa este tratamiento con la presencia de la naloxona que es un antagonista opioide que interfiere a nivel hipotalámico con los receptores microendógenos, facilitando la conducta sexual y la maduración folicular (2,8,9).

La naloxona promueve un incremento en la secreción de LH y de FSH endógenos (16). Este efecto podría en un momento dado aumentar la capacidad ovulatoria de la oveja. Sin embargo, en este experimento no se observó diferencia alguna al complementar la sincronización con MAP y con PMSG, utilizando un antagonista opioide (naloxona). Es probable que esta falla para estimular un mayor número de ovulaciones sea debido a que las ovejas se encontraban en una situación hormonal endógena que las hiciera más refractarias a los estímulos hormonales, porque ya están funcionando al óptimo (8,9,18). Una situación similar se ha observado cuando se estimula a la oveja a secretar LH y FSH endógenas durante diferentes épocas del año (3,5,13); es decir: en las épocas del otoño y de invierno se pueden observar respuestas liberadas de gonadotrofinas muy marcadas, pero durante el final de la primavera y el inicio del verano las respuestas son menos confiables. Esto hace posible sugerir que la cama hormonal de la oveja se va modificando de acuerdo a los cambios ambientales, de tal manera, que su sistema de retroalimentación para el control de la actividad de su eje hipotalámico hipofisiario-gonadal,

tenga siempre una susceptibilidad cambiante modulada por el ambiente (8).

Tal sería el caso de este experimento en el cual observamos que la naloxona no provoca cambios en la tasa ovulatoria de las ovejas sincronizadas en la época de empadre, es decir, cuando de una forma normal está presentando estros de manera continua, lo cual puede hacer posible que se sugiera que la secreción endógena de opioides que estimulan a los receptores microendógenos hipotálamicos no se están secretando en las cantidades que corresponderían a la época de anestro o de lactación postparto. Así encontramos que la diferencia que existe entre los grupos experimentales y el lote testigo no es estadísticamente significativa (cuadro 1), resultados similares reportan investigadores que han empleado métodos hormonales y de manejo, con el objeto de optimizar la reproducción en ovinos, y mejorar su explotación, como ya se ha hecho referencia. Sin embargo, en lo que se refiere a la inducción y presentación de estro, se pudo observar que aparte del 100% de calores que se detectaron, se comprobó el gran efecto de refuerzo de la naloxona al administrarse en 2 dosis diferentes con el MAP y PMSG, pudiéndose constatar en la práctica que las hembras adicionadas con el antagonista opioide manifestaban un celo muy evidente en presencia de los machos marcadores y presentaron estro más rápidamente (entre 12 y 24 Hrs. después de la primera dosis de naloxona) en relación a los grupos que recibieron solo MAP y PMSG, lo que podría representar ventajas en grandes explotaciones.

Sería interesante repetir la medicación en diferentes épocas del año; con el fin de comprobar que los mecanismos de retroalimentación negativa en el hipotálamo puedan presentar diferentes niveles de sensibilidad a la manipulación hormonal.

## CONCLUSIONES :

Durante la época de empadre en que se realizó el experimento (Junio y Julio de 1986) no se observaron cambios en la tasa ovulatoria de ovejás Southsuffolk X Rambouillet cuando se medicaron con MAP, PMSG e ICI 2534. Sin embargo, se pudo observar una marcada inducción y sincronización de estro en los grupos que fueron adicionados con el antagonista opioide, lo que sugiere su utilización en razas que presentan mayor anestro estacional y durante el anestro lactacional, lo cual haría posible reducir el intervalo entre partos y lograr una mayor eficiencia y productividad del ganado ovino.

Por último cabe mencionar que resulta sumamente económico la aplicación de este tratamiento, ya que la inversión se recuperaría ampliamente al obtener mayor número de crías, durante la vida productiva de la borrega, lo que redundará en mayores ingresos y beneficios económicos, sobre todo en explotaciones progressistas. Cabría mencionar también que los medicamentos utilizados son distribuidos por los Laboratorios Dupon (ICI 2534 o naloxona), UP John (Acetato de medroxiprogesterona) e Intervet (Suero de yegua gestante).

Lo que permite su accesibilidad en el momento que se requiera.

## LITERATURA CITADA

1. Barb, C.R., Krallin, R.R., Rampacek, G.B. and Whismant, C.S.: Opioid inhibition of luteinizing hormone secretion in the postpartum lactating sow. Biol. Reprod. 35: 368-371 (1986).
2. Castillo, G.J. y Fuentes, V.O.: El efecto de la progesterona, gonadotropina sérica de yegua gestante y el ICI 2355 sobre el comportamiento sexual de la borrega criolla. Memorias, Reunión de Investigación-pecuaria en México, 169 (1986).
3. Dawe, S.T.: Effects of weaning and treatment with progestagen-PMSG or progestagen-OBG on fertility of the post-partum ewe. In: Reproduction in Sheep. Eds. Lindsay, D.R. and Pearce, D.T. 322-334. Cambridge Univ. Press. (1986).
4. Dobson, H.: Effects of chronic treatment with a Gn-RH agonist on estrus behaviour and on the secretion LH and progesterone in the ewe. Theriogenology 24: 1-11 (1984).
5. Echterkamp, S.E. and Lunstra, D.F.: Causes for decreased fertility in out of season mated ewes. Theriogenology 10: 65-71 (1978).
6. English, J., Poulton, A.L., Avedt, J. and Symons, A.M.: A comparison of the efficiency of melatonina treatments in advancing oestrus in ewes. J. Reprod. Fert. 77: 321-327 (1986).
7. Fuentes V.O.: Relación entre la aparición del estro sincronizado con acetato de medroxiprogesterona y el servicio en la oveja. Vet. Méx., 9: 159-162 (1979).
8. Fuentes, V.O.: Capítulo II, Fisiología de la Reproducción. En Fisiología Veterinaria Ed. V.O. Fuentes. México (1986).



9. Fuentes, V.O. y Castillo, G.J.: El efecto de la progesterona, gonadotropina sérica de yegua gestante y nalbufina sobre el comportamiento sexual de la borrega criolla. Memorias, Reunión Nacional de Investigación Pecuaria en México, 165 (1986).
10. Fukui, M., Kobayashi, M., Kojima, N. and Ono, H.: Effect of time of PMSG and fixed time Gn-RH injections on estrus incidence and fertility in physiologically different ewes pre-treated with progestogen impregnated vaginal sponges during the nonbreeding season. Theriogenology, 24: 631-641 (1985).
11. Hall, D.G., Fogarty, N.M. and Gilmour, A.R.: Seasonality of ovulation and estrus, and the ram effect in poll dorset ewes. Theriogenology, 25: 450-461 (1982).
12. Rulet, C.V., Shupe, W.L., Ross, T. and Richards, W.: Effects of nutritional environment and ram effect on breeding season on range sheep. Theriogenology, 25: 317-323 (1986).
13. Hunter, G.L.: Increasing the frequency of pregnancy in the sheep. I, some factors affecting rebreeding during the post-partum period. Anim. Breed. Abstr. 36: 346-378 (1968).
14. Karsh, F.J.: Endocrine and environmental control of oestrus cyclicity in sheep. In: Reproduction in sheep. Eds. Lindsay, D.R. and Pearce, C.T. 10-15 Cambridge Univ. Press (1984).
15. Karsh, F.I., Bittman, E.L., Robinson, J.E., Yellow, S.H., Wayne, N.L., Olster, D.H. and Kaynard, A.H.: Melatonin and photorefractoriness: Loss of response to the melatonin signal leads to seasonal reproductive transition in the ewe. Biol. Reprod. 34: 265-274 (1986).

16. Malven, P.V., Bossut, F.B. and Dickman, M.A.: Effects naloxona and -  
electro acupunture treatment on plasma concentration of LH in sheep.  
J. Endoc. 101: 75-80 (1984).
17. Mc. Leod, B.J. and Haresign, W.: Response of seasonally anoestrus ewes  
to six hours periods of Gn-RH infuslon administered on six consecutive  
days. Therlogenology 21: 791-801 (1984).
18. Parvisi, N. and Ellendorf, F.: Beta endorphin alter lutealinzig hormone  
secretion via the amigdala but through the hypothalamus. Nature 286: -  
812-813 (1980).
19. Pearce, D.T. and Olman, C.M.: The ram effect, its mechanism and -  
application to the management of sheep. In: Reproduction in sheep, -  
Eds. Lindsay, D.R. and Pearce, D.T., 26-34 Cambridge Univ. Press -  
(1984).
20. Rawlings, N.C., Jeffcoate, I, A., Savage, N.C., Stenart, D.H.K. and -  
Stenart, L.H.M.: The effect of season and thecnique of sinchronization  
on the induction of lambing in the ewe in a comercial setting. -  
Therlogenology 19: 665-675 (1983).
21. Rhind, S.M., Robnson, J.J., Chesworth, J.M. and Phillippo, M.: Effects  
of season, lactation and plane of nutrition on the reproductive -  
performance and associated plasma LH and progesterone profiles in -  
hormonally treated ewes. J. Reprod. Fert. 58: 127-137 (1980).
22. Robnson, J.E., Wayne, N.L. and Karsch, F.J.: Refractoriness to -  
inhibitory day length initiate breeding season of the Suffolk ewe. Biol.  
Reprod. 32: 1024-1030 (1985).

23. Slyter, A.L., Rogen, R.D. and Schanbacher, B.C.: Use of controlled - photoperiod to induce out of season breeding in ewes. Theriogenology - 25: 609-606 (1986).
24. Vessely, J.A.: Induction of lambing every eight months hormonal - - - treatment. Anim. Prod. 21: 165- 174 (1975).
- 25, Wiesenfeld-Halling, Z. and Soderten, P.: Spinal opiates effect sexual-behaviour in rats. Nature 309: 17 (1984).
26. Yeates, N.T.M.: The breeding season of sheep with particular reference to its modification by artificial means using light. J. Agric. Sci.: Camb. 39: 1-42 (1949).