UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS PROFESIONALES

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

"PAPEL FISIOLOGICO DE LOS PEPTIDOS OPIOIDES ENDOGENOS EN EL CONTROL DEL CICLO ESTRAL EN LA CERDA: ESTUDIO RECAPITULATIVO"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

ROSA GARCIA SANCHEZ

ASESOR: MVZ PhD. VICTOR OCTAVIO FUENTES HERNANDEZ

MEXICO, D. F. 1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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

No. página

INTRODUCCION..... 1
PEPTIDOS OPIOIDES ENDOGENOS (POE)..... 3
A. Participación de la Adenohipófisis..... 4
B. Clasificación de los péptidos opioides endógenos.... 5
C. Distribución regional de los POE..... 7
RECEPTORES OPIOIDES..... 8
A. Clasificación de los receptores opioides..... 9
DIVERSAS ACTIVIDADES DE LOS POE Y AGONISTAS OPIACEOS .. 11
PEPTIDOS OPIOIDES ENDOGENOS Y SUS ANALOGOS..... 14
NIVELES DE POE Y SU CORRELACION CON LA SECRECION DE GONADOTROPINAS Y ESTEROIDES SEXUALES..... 17
A. Influencia de los PO exógenos sobre la secreción de gonadotropinas..... 18
B. Cómo afectan los opioides la secreción de gonadotropinas..... 19
PAPEL FISIOLOGICO. A. Etapa prepúber y pubertad..... 22
B. Mecanismos neuroendócrinos de la pubertad..... 24
INFLUENCIA OPIOIDE EN EL CICLO ESTRAL..... 26
POE Y NEURONAS OXITOGENICAS..... 36
A. Circunstancias fisiológicas de la interacción opioide-oxitocina..... 38
B. Influencia opioide durante el parto y la lactación...39
CONCLUSIONES..... 46
Cuadro 1..... 49
Figura 1..... 50
Figura 2..... 51
Figura 3..... 52
LITERATURA CITADA..... 53

RESUMEN

GARCIA SANCHEZ ROSA. Papel fisiológico de los péptidos opioides endógenos en el control del ciclo estral en la cerda. Estudio Recapitulativo. (Bajo la dirección de: MVZ. PhD. Víctor Octavio Fuentes Hernández).

En el presente trabajo de tesis se presenta el análisis de la revisión retrospectiva de artículos científicos referentes a los péptidos opioides endógenos y su influencia en el proceso reproductivo de diversas especies animales haciendo enfasis en la especie porcina.

Considerando que la productividad de las granjas porcinas depende considerablemente de la fertilidad del pie de cría, es importante establecer un eficiente programa de servicios respaldado por un método eficaz de detección del celo; por lo que es necesario el conocimiento de todo el proceso del ciclo estral de la cerda.

Con este objetivo se analizó el papel que ejercen las β-endorfinas durante del ciclo estral, para el mejor entendimiento de este proceso y por la posible aplicación de los antagonistas opioides para el control artificial del estro, pero particularmente de la ovulación.

PAPEL FISIOLOGICO DE LOS PEPTIDOS OPIOIDES ENDOGENOS EN EL CONTROL DEL CICLO ESTRAL EN LA CERDA: ESTUDIO RECAPITULATIVO.

INTRODUCCION

El éxito de las granjas productoras de cerdos depende considerablemente del rendimiento productivo del pie de cría. El monto de las ganancias o pérdidas en la porcicultura, en cualquier sistema de explotación se ve influenciado en gran parte por la frecuencia de partos al año y el número de lechones destetados; por lo que el funcionamiento normal del aparato reproductor de la cerda y el valor de su vida comercial se refleja en la productividad debida a su fertilidad. (46,126)

Si se considera que puede perderse hasta un 10% de la producción potencial a causa de una reducción en el número de camadas al año, es una muy buena razón para buscar solucionar las causas que la pueden provocar, las cuales son de diversos tipos: nutricionales, zootécnicos, estacionales, genéticos e infecciosos y algo determinante es el programa de servicios o manejo reproductivo.(55)

Muy especialmente, el programa de servicios -ya sea monta natural o inseminación artificial- debe estar respaldado por un método eficaz de detección del celo para determinar el momento más apropiado de darle a la cerda el servicio; para ello es necesario el conocimiento de todo el proceso del ciclo estral, las variaciones hormonales dentro

de éste, los cambios anatomofisiológicos y sobre todo el aspecto conductual de la hembra.

Todo este conocimiento aplicado a la práctica, es de gran utilidad para asegurar la fertilización y mejorar la fertilidad; inclusive puede controlarse el momento de la ovulación y, adicionalmente, corregir situaciones que afecten la presentación espontánea del ciclo estral, como podría ser el anestro en cerdas prepúberes -el cual se manifiesta como la ausencia del ciclo antes de los 8-9 meses de edad-, en las que se ha detectado altas concentraciones de ß-endorfinas que inhiben la secreción de gonadotropinas. (10,42)

Sin embargo, el parámetro más afectado y de mayor incidencia es el intervalo destete-estro, alterado por la persistencia del anestro lactacional que se caracteriza por una elevada concentración de prolactina y muy baja de hormona luteinizante, lo cual se debe a la influencia del sistema opiodérgico endógeno sobre la secreción de gonadotropinas en la cerda y en otras especies animales como la rata, la borrega, la vaca e, incluso la mujer. (10,21,83,91)

PEPTIDOS OPIOIDES ENDOGENOS (POE)

Los péptidos opioides endógenos son un grupo de péptidos que se localizan en diferentes tipos de tejidos del organismo animal, predominando en el encéfalo y, en menor cantidad, en otros órganos como el páncreas, sistema nervioso autónomo (SNA), médula oblongada y plexos nerviosos, médula adrenal, tubo gastrointestinal, y las gónadas. (17,22,29,34,45,51)

Su nombre se debe a que estos compuestos ejercen actividades semejantes a los opiáceos o derivados del opio, como la morfina en algunas acciones. Sin embargo, con la identificación de diferentes compuestos endógenos, la nomenclatura de éstos no ha sido muy clara, en consecuencia se utilizan diferentes términos para designarlos, entre ellos se encuentran endorfinas, encefalinas, endomorfinas, endopéptidos, péptidos opioides endógenos, opioides encefálicos, neuropéptidos. El de encefalinas, cuyo significado es "en el cerebro", debe aplicarse a los productos identificados por Huges. Met-encefalina y Leu-encefalina. El término endorfinas viene de endo=en el interior, y morfina por su actividad semejante a la de la morfina, se utiliza sobre todo para designar a los péptidos de cadena larga. (15,28,33)

Los péptidos opioides se han clasificado en 3 grupos en base al precursor del que provienen:

* Endorfinas ó ß-endorfinas; derivados de la ß-LPH o ß-lipotropina que proviene de la proopiomelanocortina o POMC.

* Encefalinas; derivado de la proencefalina antes denominada proencefalina A.

* Dinorfinas; proviene de la prodinorfina anteriormente conocida como proencefalina B. (ver figura 1)

Recientemente se le ha denominado Sistema Opioide Endógeno a todo este grupo de células capaces de sintetizar los precursores o que poseen los mecanismos enzimáticos, esencialmente para hidrolizar los sitios de unión peptídica y así transformarlos en péptidos activos, los cuales se encuentran diseminados en todo el organismo animal. (22,25,37,60,72)

A. Participación de la hipófisis.

La glándula hipófisis, anteriormente llamada pituitaria, de las especies animales, excepto el hombre, parece poseer un lóbulo intermedio aparte del lóbulo anterior o adenohipófisis y el lóbulo posterior o neurohipófisis; el cual se encarga de producir derivados de la POMC junto con algunas células del lóbulo anterior llamadas corticotropas.

Las células de la adenohipófisis producen principalmente ACTH (hormona adrenocorticotrópica) y ß-LPH (beta-lipotropina), una parte de esta última es transformada en gama-lipotropina y en beta-endorfina, MSH y fragmentos de otras endorfinas.

Respecto a su función en la producción de hormonas reproductivas, la adenohipófisis tiene a su cargo producir principalmente gonadotropinas u hormonas gonadotropas, las cuales son la hormona foliculo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), además prolactina (PRL) y relaxina.(30,33)

B. Clasificación de los péptidos opioides endógenos.

La ß-endorfina es un derivado de la hormona hipofisiaria ß-LPH que se forma de la porción C terminal de la POMC, ya que la secuencia completa de ésta en el sitio de enlace de la célula ADN o ARN codifica el mensaje para sintetizar la proteina especifica, dado que la proopiomelanocortina contiene una secuencia Met-encefalina en la extremidad N-terminal que conserva la ß-endorfina y la cual está ausente en las encefalinas. La ß-endorfina es uno de los péptidos de mayor importancia; está formado por 31 aminoácidos y es considerado como un neurotransmisor o neuromodulador, y se localiza principalmente en la adenohipófisis y el encéfalo.(22,28,59) También se ha aislado la ß-endorfina 1-127 que es una forma acetilada, la cual es prácticamente inactiva en los receptores opioides,

esta forma acetilada actúa como un antagonista y evita el estado de analgesia producido por la ß-endorfina, parece ser que la ß-endorfina 1-127 tiene la propiedad de inhibir la actividad eléctrica de las neuronas. (29,99)

Las encefalinas son dos pentapéptidos que fueron aislados de la glándula pituitaria del cerdo por Hughes et al. en 1975. Sus estructuras son las siguientes:

Met-encefalina H-tyr-gly-gly-phe-met (OH) o metionina encefalina.

Leu-encefalina H-tyr-gly-gly-phe-leu (OH) o leucina encefalina.

Hughes postuló que la estructura de la primera se derivaba de los residuos 61-65 de la ß-lipotropina, por lo que se pensaba que las ß-endorfinas y las encefalinas provenían del mismo precursor, sin embargo, posteriormente pudo aislarse la proencefalina que se localiza principalmente en las células cromafines productoras de las catecolaminas en la médula adrenal, además del encéfalo. (33,60)

Las dinorfinas son 2 péptidos de diferente tamaño, la primera, dinorfina A de 17 aminoácidos posee una secuencia C-terminal de la Leu-encefalina y la segunda, formada por 32 aminoácidos se ha denominado dinorfina B. (25,58)

C. Distribución regional de los péptidos opioides endógenos.

En el encéfalo existen 3 tipos de neuronas secretoras de péptidos opioides endógenos (25) y cada tipo celular produce una de las tres moléculas precursoras de éstos. Las neuronas productoras de proencefalina se encuentran diseminadas en todo el encéfalo, pero las que producen proopiomelanocortina tienen sus cuerpos celulares en los núcleos arcuatos y se proyectan al tálamo y parte del tallo encefálico. Las neuronas productoras de prodinorfina se localizan principalmente en el hipotálamo, sistema límbico y en el tallo encefálico. (24,70)

Las encefalinas se encuentran en las pequeñas neuronas ampliamente distribuidas en el cuerpo estriado, área preóptica y piso ventral del hipotálamo, núcleos arcuato y supraquiasmático, en fibras preganglionares y postganglionares y también en el tubo gastrointestinal sobre todo en la región antral del estómago.

Las endorfinas, referidas colectivamente como β-endorfinas, están más restrigidas en su distribución; se encuentran altos niveles de éstas en los lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis y bajos niveles en el tálamo e hipotálamo. Waldraw, en 1980 encontró que los niveles de β-endorfinas en sangre portal hipofisiaria del mono son hasta 100 veces mayores que en plasma venoso periférico, lo que sugiere un papel neurohormonal de este péptido. (33,120) Por otro lado, Sharp et al. encontraron una elevada concentración de β-endorfinas en el semen de humano (104).

Las dinorfinas tienen una distribución similar a las encefalinas; sin embargo, hay evidencias de que los péptidos opioides en general coexisten en neuronas terminales con otras hormonas y neurotransmisores, por ejemplo con la oxitocina y la vasopresina en la neurohipófisis de la rata.(17,30) Del mismo modo las encefalinas son generadas y almacenadas con catecolaminas en las vesículas cromatínicas de la médula adrenal y en tros sitios como la médula espinal, médula oblongada, plexos nerviosos, riñón, células adiposas, tubo gastrointestinal y órganos sexuales, tanto del macho como de la hembra (32,59,60,92,107,116)

RECEPTORES OPIOIDES

Parvizi, N. en 1988 publica su investigación sobre la ontogenia de los receptores opioides encéfalicos del cerdo, y aunque el mecanismo de secreción gonadotrófica es un fenomeno multifactorial en esta especie, Parvizi observa que la acción inhibitoria de las β endorfinas sobre la liberación de hormona luteinizante (LH) se hace evidente entre los 95-105 días de desarrollo fetal. Sin embargo, este autor -en un trabajo anterior-, habia demostrado que la proencefalina-A y la proencefalina-B pueden medirse en el encéfalo porcino desde el dia 35 de vida fetal. Para esta investigación, él obtuvo encéfalos de fetos de diferentes

edades y encontró que en fetos de 32 días el número de receptores opioides era bajo, sin embargo entre los 90-110 días mostraban un incremento sustancial sin encontrar diferencia entre ambos sexos. Parvizi concluye que los receptores opioides no pueden medirse, hasta después de la aparición de los opioides encefálicos.(87)

Se han identificado receptores específicos para opiaceos exógenos dentro del encéfalo, médula espinal, sistema nervioso autónomo, plexo mientérico, tubo gastrointestinal, corazón, riñón, conducto deferente, páncreas, células adiposas, linfocitos y glándulas adrenales. Estos receptores muestran estereoespecificidad para la morfina y sus agonistas, lo que sugiere que su actividad fundamental es la de interactuar con un opioide endógeno.(23,32)

A. Clasificación de los receptores opioides.(23,81,87,92,99)

Los primeros tres receptores fueron identificados y nombrados de acuerdo a la afinidad de éstos a ciertas drogas morfinomiméticas, por lo que los μ o mu son afines a la morfina, los k o kappa muestran afinidad a la ketociclazocina y los sigma afines a la droga SKF-10047 o análogo de las encefalinas. Estos receptores pueden ser activados con fármacos agonistas de la morfina o por el contrario ser bloqueados con antagonistas.

Receptores mu

De este grupo existen 2 subtipos, los μ1 y μ2, los primeros poseen alta afinidad a la morfina y codeina, y son receptores especificos para encefalinas y β-endorfinas que al acoplarse a ellos, producen un estado de analgesia. Mientras que la activación de los μ2 puede provocar depresión respiratoria y emesis.

Las dinorfinas al interactuar con este tipo de receptores tiene efecto agonista.

Por otro lado los μ y delta receptores que se localizan en las neuronas entéricas inhiben la actividad peristáltica del tubo gastrointestinal.

También se ha observado que el antagonista opioide naloxona a bajas dosis bloquea ambos receptores.

Receptores delta

Tienen gran afinidad por las encefalinas y al ser activados producen depresión cardiovascular y respiratoria principalmente y, como se menciona antes, su localización en neuronas entéricas provoca la inhibición de la peristalsis, de ahí que ejerzan una actividad antidiarréica. Estos receptores se encuentran involucrados en el shock cardiovascular mientras que los mu no.

También pueden ser bloqueados con la naloxona, sin embargo se necesitan dosis elevadas, aunque no es de utilidad para el tratamiento de shock cardiovascular.

Receptores kappa

Los agonistas capaces de estimular a estos receptores producen sedación, principalmente las dinorfinas. Y se han encontrado en corteza cerebral y en el conducto deferente en donde se ha visto que induce las contracciones.(57)

Receptores sigma

Recientemente se ha encontrado otro tipo de receptores denominados sigma.

Estos se concentràn en el hipocampo y al ser activados se observa la dilatación de la pupila ocular, incremento de la frecuencia respiratoria y velocidad del pulso. En animales morfino-dependientes provoca abstinencia.

Por otro lado, este tipo de receptores es insensitivo a la acción de la naloxona, es decir, este antagonista opioide no muestra afinidad por los receptores sigma.

Con respecto a la existencia de subtipos, no se han encontrado más que para los del tipo mu.

DIVERSAS ACTIVIDADES DE LOS POE Y AGONISTAS OPIACEOS

A nivel del sistema nervioso central, la actividad principal de los opiáceos es producir un estado de analgesia, aliviando el dolor sin bloquear la actividad motora ni la conciencia. En ratas se ha observado que provocan catalepsia, sin embargo en el cerdo provocan un efecto estimulante. La morfina y sus derivados naturales o sintéticos son moléculas que poseen afinidad por los

receptores específicos opioides, y el comportamiento farmacológico en las diversas especies de animales domésticos se divide en dos categorías:

1. células morfínicas que producen sedación como en la rata, el cobayo y el conejo.

2. células morfínicas que producen excitación como en el equino, bovino, pequeños rumiantes y porcinos. (25,29,60)

No obstante, en todas las especies el efecto analgésico es importante.

Y entre las influencias de los péptidos opioides endógenos en los mecanismos fisiológicos se encuentran la hipotensión a partir de la dilatación de vasos sanguíneos periféricos, depresión de la secreción de ácido clorhídrico y la motilidad gástrica; afectan la secreción biliar y pancreática y alteran los mecanismos termorreguladores. Y entre sus efectos neuroendocrinos está la inhibición de la liberación de la GnRH y el factor liberador de corticotropina (CRF).(49,89)

También se ha observado la liberación de β-endorfinas, al igual que de hormona adrenocorticotropica (ACTH) en la sangre durante diferentes estados de estrés, lo cual supone ser un mecanismo de adaptación a éste. La liberación simultánea de un analgésico como las β-endorfinas junto con la ACTH y la liberación de catecolaminas como la dopamina, adrenalina y noradrenalina, inducen al individuo en peligro a responder con rapidez y fuerza. (27) Otro efecto que se ha visto es provocado por situaciones de estrés, es la

interrupción de la ovulación, el cual se ha podido contrarrestar con la administración de antagonistas opiáceos. (56)

Por otro lado, en el proceso de parto, se observa un incremento en las concentraciones de ß-endorfinas, por lo que se les ha considerado como un antídoto natural para el dolor y el estrés del parto. (64,68,82)

Con respecto a las dinorfinas, se ha postulado que se encuentran involucradas en el equilibrio de agua y iones en el proceso de parto y durante la lactación, al mismo tiempo que las ß-endorfinas controlan el patrón hormonal de esta etapa. Las dinorfinas parecen participar también en otros procesos como los ritmos circadianos y la inmunidad. (17,73,74,79,96,101,113,117,121)

Los péptidos opioides endógenos probablemente también tengan cierto papel en la conducta de la ingestión de alimentos y en el metabolismo energético de éstos, ya que se ha visto que los antagonistas opioides incrementan el gasto de energía y pueden interrumpir la hibernación de ciertas especies, inducen pérdida de peso, y previenen el exceso de alimentación y la obesidad producida por el estrés. (27,31)

El estado de analgesia producido por la electroacupuntura es también mediado por la secreción de ß-endorfinas. (4,26,32,70)

También se ha observado que hay un incremento en la secreción de ß-endorfinas durante el sueño y en el momento de la muerte (comunicación personal del Dr. Manriquez investigador del Instituto Nacional de Neurologia).

PEPTIDOS OPIOIDES ENDOGENOS Y SUS ANALOGOS

Los análogos de los péptidos opioides endógenos se han obtenido por la modificación bioquimica de los POE, por ejemplo del pentapéptido Met-encefalina que inhibe la liberación de LH, del cual se han obtenido la D-ala2-Met-encefalinamida, D-ala2-MePhe4-Met (Ø)5-Ø1-encefalina y el D-Met2-Pro2-encefalinamida.

De la misma manera, los agonistas opiáceos son obtenidos a partir de la morfina, y son fármacos que al ocupar los receptores opioides los activan y desencadenan efectos similares a los provocados por la morfina o lo péptidos opioides endógenos.

Un cambio en su estructura puede hacer de un agonista un antagonista para uno o más receptores opioides, y la modificación más común es la sustitución del grupo N-metilo, que es típico de los agonistas opiaceos mu, por una fracción mucho más grande. Ejemplos de este tipo de sustitución son la morfina transformada en nalorfina, el levorfanol en levalorfan y la oximorfona en naloxona o naltrexona; cabe mencionar que algunos conservan sus acciones agonistas para ciertos receptores como los kappa y ejercen actividad

antagonista en los mu, como el caso de el levalorfan y la nalorfina.

El nalmefene es un antagonista especifico de receptores mu, relativamente puro y se considera más potente que la naloxona. Una clasificación breve de estos, es la siguiente: (22,25,28,29,33,59,60,99,124)

Antagonistas puros: naloxona, naltrexona, diprenorfina, GPA 2613, GPA 1043.

Agonistas parciales: nalorfina, pentazocina, buprenorfina, ciclazocina y levalorfan.

Agonistas puros: normorfina, morfina y metadona.

Existen antagonistas no peptidicos de muy reciente elaboración, los cuales son bastante selectivos para alguno de los 3 tipos de receptores:

Cipridina; especifica de receptores mu

Naltrindol; especifico de receptores delta

Norbinaltorfimina; especifico de receptores kappa

Con respecto a los antagonistas, es preciso recordar que las primeras evidencias del papel fisiológico de los opioides endógenos sobre la liberación de gonadotropinas se obtuvieron gracias a la utilización del antagonista opioide y opiáceo naloxona (N-allilnoroximorfona hidroclorida), que actúa por competencia en los receptores y es considerado un antagonista puro, desprovisto de acciones agonistas, aunque algunos investigadores mencionan que a dosis elevadas puede mostrar propiedades agonistas.

La naloxona se ha utilizado en la mayoria de las investigaciones para dilucidar la actividad de los péptidos endógenos, sin embargo algunos investigadores como Siegel et al. utilizaron diferentes antagonistas (naltrexona, SDZ 210-096 y naloxona) y concluyeron que la estimulación de la naloxona sobre la secreción de hormona luteinizante es de muy corta duración y sólo puede ser utilizada por vía parenteral. Sin embargo, la naltrexona muestra ser menos potente, su actividad es de menor duración y pierde capacidad de estimulación al ser administrada repetidamente. Y por el contrario el SDZ 210-096 mantiene su efectividad y es potencialmente superior a la naloxona y la naltrexona y puede ser administrada per os. (50,61,80,108,112,119,125,)

Por otro lado, Simpkins et al. utilizaron el nalmefene (6-desoxi-6-metileno-naltrexona), el cual se clasifica como un potente antagonista opioide de larga duración e incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica, pero determinaron que su efecto sobre las concentraciones de hormona luteinizante no es tan marcado como el de la naloxona. (109)

Además existen otras sustancias opioides las cuales se presentan en el cuadro No.1.

NIVELES DE PEPTIDOS OPIOIDES ENDOGENOS Y SU CORRELACION CON LA SECRECION DE GONADOTROPINAS Y ESTEROIDES SEXUALES.

Uno de los métodos más utilizado para comprobar que los péptidos opioides endógenos se encuentran envueltos en el control de la secreción de gonadotropinas es la variación en las concentraciones de éstos, principalmente en el encéfalo, durante los diferentes estados endocrinos del ciclo estral; ya que se ha encontrado un incremento de la concentración de Met-encefalina por la mañana del proestro y al medio día una marcada elevación de la prolactina, lo que sugiere que el incremento de éstos durante el proestro es el estimulo que conduce a la liberación de prolactina y posteriormente su declinación permite el incremento de las concentraciones de hormona luteinizante.(10,24,40)

Las concentraciones de β-endorfinas medidas en la circulación portal hipofisiria en monos, fueron mucho mayores que las encontradas en la circulación sistémica (Waldraw et al. 1980). Posteriormente, estos mismos autores demostraron que la administración de estradiol y progesterona estimula la liberación de β-endorfinas; pues encontraron que las concentraciones basales en monos hembras ovariectomizadas fueron de 133 pg/ml y después de la administración aguda de estrógenos no hubo variación, sin embargo al administrarlos de forma crónica durante 3 semanas encontraron elevados los niveles en 2 de los 4 sujetos sometidos a experimentación, con valores de 341 pg/ml y 733 pg/ml respectivamente; y después de la administración

crónica de progesterona los niveles de ß-endorfinas fueron de 1610±192 pg/ml.(120)

A. Influencia de los péptidos opiáceos exógenos sobre la secreción de gonadotropinas

El efecto de los derivados opiáceos y de la morfina o de otros narcóticos había sido estudiado desde antes del descubrimiento de los péptidos opioides endógenos. Barraclough en 1955 demostró que la morfina inhibía la ovulación al ser administrada al final del proestro en la rata, al evitar la ola preovulatoria de LH e incluso de FSH. Sin embargo, la morfina no actúa directamente a nivel hipofisiario sino a nivel hipotalámico suprimiendo la liberación de GnRH. (28,35,69)

B. Cómo afectan los opioides la secreción de gonadotropinas.

Existe la hipótesis de que los péptidos opioides endógenos ejercen sus efectos a nivel neuroendocrino por la interacción con otros sistemas neurotransmisores, lo cual se basa en la distribución de los receptores opioides y ciertos neurotransmisores, principalmente la dopamí ı, serotonina y noradrenalina.(1,22,28,53,62,84)

Dopamina

Se ha observado que la administración de morfina reduce la concentración de dopamina en la eminencia media y el hipotálamo. A este respecto, Heijna et al. en 1991 hicieron un trabajo experimental para determinar si los receptores

opioides median la liberación de neurotransmisores como la dopamina y la noradrenalina a nivel de hipotálamo medio basal *in vitro* y aunque este tipo de estudios no permite determinar la regulación fisiológica del sistema opiodérgico *in vivo*, sus resultados sugieren que existe una influencia inhibitoria de los opioides endógenos, específicamente dinorfinas, en la liberación de dopamina. En estudios anteriores, estos investigadores habían determinado que los opioides endógenos tienen la capacidad de reducir la conversión de dopamina en el hipotálamo medio basal y/o en la eminencia media y además la concentración de dopamina en el plasma hipofisiario *in vivo*. Con sus investigaciones, Heijna *et al*. también concluyeron que la dopamina tiene efectos inhibitorios sobre la prolactina, hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y la hormona del crecimiento (STH) y un efecto estimulatorio sobre la secreción de hormona luteinizante y hormona liberadora de gonadotropinas por lo que la actividad de los opioides podría ser a través de la dopamina.(53)

Serotonina

La serotonina es considerada como un neurotransmisor inhibitorio de la secreción de gonadotropinas, ya que ejerce una reducción en la liberación de hormona luteinizante al ser administrada en el tercer ventrículo de ratas ovariectomizadas; por otro lado, se ha observado que un tratamiento a base de opiáceos da como resultado un incremento en la concentración de este neurotransmisor.

Adrenalina y Noradrenalina

En esta relación de neuronas adrenérgicas y noradrenérgicas, los efectos opioides se asocian con las neuronas productoras de GnRH. La regulación monoamina de la secreción de gonadotropinas es compleja, pero existen evidencias del efecto directo de la noradrenalina y adrenalina en la excitación y facilitación para la secreción de GnRH lo que conduce al pico preovulatorio de hormona luteinizante (LH).(1)

Las neuronas noradrenérgicas ejercen un efecto estimulatorio sobre la secreción de gonadotropinas. Después de la administración de morfina se observa un decremento de la liberación de noradrenalina (NA) de los nervios terminales del encéfalo, lo cual puede contrarrestarse con un tratamiento a base de un agonista noradrenérgico llamado clonidina, ya que después de su administración se incrementa la secreción de hormona luteinizante. En base a lo anterior, Kalra et al. postularon un modelo de interacción por medio de una sinápsis axo-axónica entre las neuronas productoras de péptidos opioides y neuronas productoras de catecolaminas para controlar la secreción de GnRH y por ende la de gonadotropinas.(62) (ver figuras 2 y 3)

Adicionalmente se ha observado que la activación de los α 2-adrenoreceptores, con noradrenalina exógena por ejemplo, estimula la liberación de neuropéptidos, sin embargo la producción de éstos inhibe también la liberación de dopamina por activación de los kappa receptores opioides. (53) Por el

contrario, los bloqueadores α-adrenérgicos e inhibidores de la síntesis de la noradrenalina previenen la liberación de LH en el plasma, ésto ha podido observarse con la administración de naloxona, lo que respalda la suposición de que los opioides endógenos actúan por medio de la supresión de la noradrenalina, también se ha demostrado que la administración de morfina y metencefalina inhiben la liberación de noradrenalina y con la administración de un antagonista como la naloxona aumenta la liberación de noradrenalina. (22,28,84)

Otros investigadores que respaldan ésto son Berkenbosh et al. quienes en 1983 observaron que las catecolaminas adrenalina y noradrenalina participan en el control de la secreción de ACTH, α-MSH y β-endorfinas. (17)

Sin embargo, debemos tener en cuenta que además de la interacción de el sistema noradrenérgico y el opiodérgico, intervienen también los esteroides gonadales que establecen una retroalimentación negativa, lo cual ha podido comprobarse mediante la castración o bien las ovariohisterectomía de los animales y la medición de los niveles hormonales. (20,52,54,120)

PAPEL FISIOLOGICO

Ahora, si integramos toda la actividad neuroendócrina con la influencia de los esteroides gonadales como son los estrógenos y la progesterona, podemos entender mejor todo el proceso sexual conocido como ciclo estral o ciclo estrual, e incluso si definimos la importancia o la influencia de estos péptidos en diferentes situaciones o estados fisiológicos como la pubertad, el ciclo estral, el parto, la lactación y el estro postdestete, el papel de éstos será mucho más claro.

A. Etapa prepúber y pubertad.

Podemos llamar periodo prepúber al tiempo de inactividad ovárica o testicular según sea el sexo, por lo que el animal es incapaz de reproducirse, sin embargo, la liberación de gonadotropinas en esta etapa es continua pero no en la cantidad ni frecuencia suficiente para inducir el desarrollo folicular ni de espermatozoides.

La pubertad es el resultado de los ajustes graduales entre el incremento de la actividad gonadotrópica y la capacidad de las gónadas para iniciar la gametogénesis y esteroidogénesis.

Particularmente en la cerda existen diversos factores que influyen el inicio de la pubertad y la madurez sexual, entre ellos: la raza, estación del año, exposición del verraco, alojamiento y grado de confinamiento, nutrición y salud general.(46,47,55,126)

La pubertad en la cerda ocurre generalmente a los 6 ó 7 meses de edad, cuando alcanza un peso corporal entre 100-110 kg.

Con respecto a la raza; las Landrace, Large White o Yorkshire y la Hampshire resultan ser más precoces que las otras, es decir alcanzan más pronto su pubertad.

Por otro lado se ha visto, que el grado de confinamiento reduce hasta en un 10 a 15% la presentación del estro, y el alojamiento en grupos reducidos de 2 ó 3 cerdas o grupos demasiado grandes (50 por corral) retrasa la presentación del primer estro.

El efecto del verraco es significativo si se le acerca a medida que se encuentra más cerca de la pubertad, entonces habrá un efecto estimulatorio en la presentación del ciclo estral e incluso la sincronización de las cerdas del grupo.

Por otro lado, el aspecto nutricional también es muy importante ya que se ha comprobado que dietas bajas en la inclusión de proteina cruda retrasa el crecimiento y, por ende la pubertad; adicionalmente, un estado de enfermedad que provoque en el animal anorexia y debilidad, es obvio que retrasará la presentación del primer celo.

Por otra parte, es importante recordar que en el macho, los mecanismos que conducen a la pubertad son similares, y la participación del sistema opioide interno también se ve involucrado, así lo postula Trudeau et al. quienes observan que al administrar morfina en cerdos machos prepúberes se

ven suprimidos los niveles de FSH (Hormona folículo estimulante) y elevados los niveles de prolactina.(119)

B. Mecanismos neuroendócrinos de la Pubertad.

Al inicio de la pubertad, las concentraciones de gonadotropinas se elevan debido al incremento tanto en amplitud como en frecuencia de los pulsos periódicos de la hormona liberadora de gonadotropinas o GnRH. Dentro de las investigaciones más destacadas a este respecto está la de Blank et al. quienes postularon la influencia de los péptidos opioides endógenos en la maduración sexual de la rata; estos autores observaron que en la rata hembra la concentración de LH aumenta con la administración del antagonista opioide naloxona, por lo que concluyen que los opioides endógenos intervienen en los eventos endócrinos que conducen a la pubertad, especialmente las ß-endorfinas y dinorfinas como lo comprobó Schulz et al.(24,103). Por su parte en otras especies, incluyendo la humana, se ha encontrado un efecto similar con la administración del antagonista. (90)

Por otro lado Lutz et al. en 1984 investigan los mecanismos que conducen a la pubertad en la cerda mediante la medición de las concentraciones de LH y estrógenos antes de la presentación de su primer celo; ellos observaron que al acercarse la pubertad se incrementaban las concentraciones séricas de LH y estrógenos como consecuencia del incremento en la frecuencia y la disminución de la

amplitud de los pulsos secretorios de LH, lo que conduce a la presentación del ciclo estral.(75)

En 1986, Oliart et al. buscan esclarecer el mecanismo por el cual los POE modulan la actividad de la unidad hipotálamo-hipofisiaria en ratas (machos y hembras) en diferentes etapas de madurez sexual. Con la utilización de la naloxona en la etapa prepúber, lograron inhibir a los opioides endógenos, lo que condujo a un incremento en las concentraciones séricas de LH y FSH, lo cual fue más marcado en las hembras. Este incremento de gonadotropinas se vió acompañado de la depleción de los receptores hipofisiarios para GnRH, lo que confirma que el papel modulador del sistema opioide endógeno se da sobre las neuronas productoras de GnRH durante la pubertad. (85) Lo anteriormente expuesto, coincide con Kawahara et al (63,71) y en otras especies como el bovino. (76)

Particularmente en la cerda, Barb et al. estudiaron la influencia de los opioides endógenos en todas las etapas reproductivas de la cerda, y durante la pubertad ellos evalúan el papel de éstos sobre la secreción de LH en 8 cerditas prepúberes, con este fin utilizan el antagonista opioide naloxona a 3 diferentes dosis y observan que todas las dosis de naloxona incrementaron las concentraciones séricas de LH, por un bloqueo de los receptores opioides; estos autores concluyeron que la modulación de la secreción de LH en el encéfalo es independiente del ovario de la cerda (14)

REGULACION OPIOIDE EN EL CICLO ESTRAL

El control de los procesos reproductivos en los mamiferos incluye estimulos externos e internos por la regulación nerviosa (hipotálamo-hipófisis) y organos genitales; el sistema hipotálamo-hipofisiario tiene el papul central en este proceso multifactorial. El hipotálamo se localiza en el diencéfalo y constituye la unión entre el sistema nervioso central, sistema nervioso autónomo y sistema hormonal.

Los factores hipotalámicos en la hembra, particularmente el factor liberador u hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) provoca la liberación de hormonas gonadoestimulantes o gonadotropinas (FSH y LH) de la adenohipófisis.

La hormona .foliculo estimulante o FSH se encarga de inducir el desarrollo folicular en los ovarios y la hormona luteinizante es determinante para la ovulación; Y además ambas estimulan la producción de estrágenos y progesterona por el ovario.

La manifestación visible de la regulación neuroendócrina del proceso reproductivo es el ciclo estral o estrual de las hembras. La cerda doméstica no tiene una estación especifica para reproducirse, como otras hembras domésticas (yegua, oveja y cabra); es decir, es fértil durante todo el año por lo que se clasifica como poliéstrica continua o no estacional, y sus ciclos estrales tienen una duración aproximada de 21 días (18-23), los cuales comienzan

inmediatamente después de aparecer la pubertad y continuan durante toda la vida de la cerda, interrumpiéndose únicamente por la gestación y la lactación.

De acuerdo a los cambios ováricos, el ciclo estral de la cerda puede dividirse en 5 fases, que -considerándolas cronológicamente- serian las siguientes:

1- establecimiento de la fase lútea

2- regresión lútea

3- fase folicular temprana

4- fase folicular tardia y secreción de gonadotropinas

5- periodo periovulatorio (incluyendo la fase lútea temprana)

1. Establecimiento de la fase lútea.

El mantenimiento de la funrión lútea parece dictar el control lógico del ciclo estral. El incremento en la secreción de progesterona se observa generalmente en los dias 3 a 4 del ciclo, considerando como dia cero cuando la cerda se encuentra en calor o celo, y aunque existe una considerable variabilidad en el tiempo de máxima concentración circulante, parecen permanecer elevados hasta el dia 13 ó 15 del ciclo, a partir de este momento los niveles periféricos declinan rápidamente. Aunque esto es relativo porque la progesterona puede ser secuestrada en la grasa corporal de la cerda. La progesterona circulante es producida principalmente por el cuerpo lúteo del ciclo, por

lo que este mismo parece ser el responsable del efecto luteotrópico (36,46,47)

Para el inicio de esta etapa son determinantes los episodios de hormona luteinizante que preceden la elevación de la progesterona. En recientes trabajos de investigación también se ha observado que la prolactina (PRL) participa en el control de la actividad lútea, al mismo tiempo la influencia de los péptidos opioides se observa al mantener su concentración elevada, lo cual tiene un papel estimulatorio en el secreción de prolactina.

Con respecto a lo mencionado en el párrafo anterior, Barb et al. en 1986, investigaron la influencia del sistema opioide endógeno en la modulación del ciclo estral de la cerda. Estos investigadores utilizaron 14 cerdas sexualmente maduras, las cuales habían presentado 1 o más ciclos estrales regulares (18-22 días), a las que administran 1 mg/kg de peso vivo del antagonista opioide naloxona. Barb et al. observaron que la administración de naloxona alteró las concentraciones de LH incrementándolas, y por el contrario las concentraciones de prolactina disminuyeron hasta en un 50% en todas las cerdas que se encontraban en su fase lútea de su ciclo; con estos resultados, concluyeron que los POE inhiben la secreción de LH y de prolactina sólo durante la fase lútea del ciclo estral y sugieren que los POE pueden estar envueltos también en el sistema de retroalimentación negativa de la progesterona. (2,12,19,40,86,88)

2. Regresión lútea

En contraste con otras especies, las prostaglandinas encargadas de la luteólisis no pueden actuar antes del día 12 en la cerda, debido a que no hay suceptibilidad de este mecanismo en las etapas tempranas del ciclo. Al mismo tiempo, se presenta un decremento dramático de los receptores de LH libres, y por el contrario, hay un incremento de los receptores ocupados lo que se asocia con un decremento del cuerpo lúteo. Esto confirma la teoría del cuerpo lúteo dependiente de LH, pues al disminuir la cantidad de receptores para LH disminuye también la secreción de progesterona, lo que ocurre entre el día 13 y 15 del ciclo. Aunque al mismo tiempo, el estímulo luteolítico del útero activa la producción de prostaglandinas locales. Durante esta fase aún se encuentran elevadas las concentraciones séricas de prolactina. Sin embargo, se inicia la secreción de gonadotropinas estimulantes del crecimiento folicular y la esteroidogénesis (FSH y LH), dando comienzo la siguiente fase. (55,68,118)

3. Fase folicular temprana

Aunque la secuencia adoptada en esta revisión sugiere que la fase folicular puede separarse de la fase lútea, esto no es tan marcado. En esta etapa se aceleran lo cambios ocurridos en el desarrollo continuo de folículos en el tiempo de la formación del antro y el crecimiento folicular hasta llegar a ser un folículo de Graff preovulatorio.

Dentro del folículo, el número de receptores LH en las células de la granulosa se incrementa hasta 100 veces, al mismo tiempo que la magnitud de LH y el AMP cíclico responde con un decremento en la secreción de prostaglandinas. La secreción de progesterona por las células de la granulosa y la conversión de andrógenos a estrógenos es mucho mayor, lo cual ocurre en semejanza con otras especies. (39,91,93,95,123,124,126)

4. Fase folicular tardía y secreción de gonadotropinas

En esta fase el folículo alcanza su mayor tamaño por lo que las células de la granulosa incrementan su secreción de estrógenos.

Con el incremento en los niveles sanguíneos de estrógenos, se establece una retroalimentación negativa con la GnRH del hipotálamo, disminuyendo principalmente la secreción de FSH y por el contrario se observa una retroalimentación positiva sobre la secreción de LH.

En esta fase, las concentraciones de estrógenos producen cambios en el tracto reproductivo de la cerda, particularmente en el útero aumenta la vasrularización aunado a un incremento en la secreción y una rápida multiplicación del endometrio y de la mucosa, aumenta también el tono y la motilidad del miometrio. Exteriormente se produce una hiperemia local y edematización vulvar, con trasudación de agua y sales, lo cual resulta significativo en la detección del celo.

Por otro lado, existe la participación opioide por medio de un decremento de las concentraciones de β-endorfinas encefálicas, lo que facilita el incremento de la secreción de hormona luteinizante y la receptibilidad sexual. Particularmente la conducta de estro de la cerda se observa cuando ésta busca la atención del macho, con un gruñido suave y ritmico, y si éste se encuentra cerca husmea alrededor de él, principalmente en su cabeza y sus genitales.

La mejor respuesta de una cerda receptiva es la inmovilidad, lo que requiere de estímulos olfatorios y auditivos por parte del semental o verraco, por su llamado o por la respuesta a las feromonas presentes en la saliva y el líquido prepucial del macho. Esta respuesta determina el momento ideal para que la cerda sea servida, se ha considerado que 12 horas después es el tiempo apropiado.

5. Periodo periovulatorio y ovulación

En esta fase, la adenohipófisis secreta grandes cantidades de LH, sin embargo el pico de LH se presenta 36 a 44 horas antes de que ocurra la llamada cascada de ovulación de la cerda, la cual puede durar entre 6 y 8 horas. A ésto se debe que se recomiende inseminar o dar monta natural a la cerda casi al final de su celo, para asegurar la fertilización de los óvulos liberados.

Debo mencionar que esta separación en etapas o fases del ciclo está basada principalmente en la estructura

ovárica que persiste en esa etapa del ciclo y las hormonas que predominan. Sin embargo, existe otra clasificación que también se aplica a otras especies. Estas son estro, metaestro, diestro y proestro, las primeras dos fases que yo menciono en esta revisión abarcarían el metaestro y el diestro, y su duración se considera de 12 días. La tercera fase o fase folicular temprana corresponde al proestro y la cuarta fase al estro, y la última fase -cuando ocurre la ovulación- ya forma parte del metaestro, en el caso de la cerda. (42,45,126)

El objetivo particular de este trabajo de investigación es el de reconocer el papel que juegan los péptidos opioides endógenos en el control del ciclo estral de la cerda, sin embargo, la cantidad de estudios realizados en esta especie es limitada, y éstos se han proyectado principalmente en roedores por lo relativamente fácil de someterlos a experimentación, y en el humano por su aplicación terapéutica en diversas situaciones patológicas del ciclo sexual.

La influencia de los opioides endógenos en la reproducción humana fue investigada por Quigley y Yen en 1980. Ellos administraron naloxona 1.6 mg cada hora durante 4 horas consecutivas a mujeres ciclando normalmente; sin embargo, encontraron que la naloxona no tuvo ningún efecto considerable sobre la liberación de LH en la fase folicular temprana del ciclo, pero apreciaron un aumento significativo en la secreción de esta hormona durante la fase folicular

tardía y sobre todo en la fase lútea, al mismo tiempo observaron que los estrógenos y la progesterona ejercen un incremento en la retroalimentación de la actividad de los péptidos opioides y el sistema hipotálamo-hipofisiario. (93,98) Por otro lado, se ha visto que en el hombre con prolactinemia, los niveles séricos de ß-endorfinas son muy elevados. (100)

Por su parte Snowden et al. estudiaron la regulación opioide sobre la secreción hipofisiaria de FSH, LH y PRL, y midieron los niveles de éstas en 6 mujeres normales que se encontraban en fase folicular y lútea (días 8-9 y 21-23, respectivamente), las que recibieron 10 mg de naloxona vía intravenosa; estos autores observaron que la naloxona no alteró significativamente los niveles de FSH, LH ni PRL plasmáticos durante la fase folicular, sin embargo durante la fase lútea los niveles de LH se incrementaron significativamente de los niveles basales (10.0±1.0 a 20.8±3.0 mIU/ml); no obstante, los de FSH no sufrieron ninguna variación, esto coincide con el resultado de trabajos similares, en donde se han encontrado concentraciones elevadas de péptidos opioides endógenos en la región de la eminencia media (9,66,77,94,111), en el ser humano parece ser que la liberación de GnRH está envuelta con la de otras aminas biógenas al igual que en otras especies, como ya fue mencionado en páginas anteriores. (11,16,27,31,53,61,62)

Sin embargo, la influencia opioide ha sido investigada en otras especies animales, como ovinos, caprinos, equinos y bovinos con respecto a éstos, diversos trabajos de investigadores como Ebling, Fuentes, Gordon, Whisnant y otros coinciden en señalar que los efectos de los péptidos opioides endógenos sobre la actividad reproductiva resaltan la interacción que existe entre el sistema nervioso central y la función ovárica, haciendose más evidente al interrelacionarse con el medio ambiente, la condición general del animal y el comportamiento sexual de éstos, lo cual puede corroborarse mediante la medición de los niveles de gonadotropinas endógenas en relación a la concentración de endorfinas (5,6,41,43,48,51,54,102,106,122).

Regresando a la influencia de los opioides en el cerdo, Barb et al. estudiaron también la modulación opioide en la secreción de LH in vitro, utilizando naloxona y ß-endorfinas sobre cultivos primarios de células pituitarias o hipofisiarias, con ello encontraron que la administración de ß-endorfinas induce la supresión de la secreción de LH y al administrar la naloxona se observó un incremento en la liberación de esta hormona lo cual parece deberse al bloqueo de los receptores opioides.(11) Esto coincide con los estudios de Morley et al. quienes años atrás habían observado algo similar.(81)

Por otro lado, Esbenshade et al. estudian la interacción hipotalámica-hipófisis y opioides en la presentación del estro en la cerda, y contrario a lo

obtenido por Cox et al encuentran que la administración de GnRH sola, no incrementa la concentración de LH, sin embargo, la administración de estrógenos conduce a la presentación del estro, pero con el suministro de morfina observan que aunque se presenta el estro, éste es de una duración considerablemente menor que con los otros tratamientos. (45)

PEPTIDOS OPIOIDES Y NEURONAS OXITOGENICAS.

La base anatómica de la actividad de los opioides endógenos sobre la inhibición de la secreción de gonadotropinas está determinada por el contenido de éstos y otras homonas como la oxitocina en las mismas neuronas. Las neuronas magnocelulares de oxitocina producen conjuntamente vasopresina (ADH) y se consideran un modelo de las neuronas neuroendócrinas peptidérgicas en los mamíferos. (ver figuras 2 y 3)

El gran tamaño de estas células y su organización dentro de distintos núcleos hipotalámicos, particularmente los núcleos supraóptico y paraventricular y en las fibras terminales de la neurohipófisis, han permitido su estudio, y aunque es bastante conocida la actividad o función de la oxitocina, su relación con los péptidos opioides endógenos es aún algo reciente.

En diversos estudios se ha observado que la morfina administrada en forma aguda, provoca una reducción de la eyección de la leche. Es decir, la morfina o bien los péptidos opioides endógenos tienen un efecto inhibitorio sobre los axones o terminales secretorias en la neurohipófisis, lo que conduce a la inhibición de la secreción de oxitocina.(7,22,82)

En las vías de los núcleos supraóptico (SO) y paraventricular (PA) hacia la neurohipófisis y en las neuronas cuya función es almacenar oxitocina, se han encontrado encefalinas. Sin embargo, en las neuronas donde

es almacenada la hormona antidiurética o vasopresina se han encontrado principalmente dinorfinas, las cuales se liberan al momento de despolarizarse la glándula.

Recientemente se ha observado que en la neurohipófisis los receptores opioides son predominantemente kappa, encontrándose una pequeña población de receptores mu y muy pocos delta. Ya que los relacionados con la liberación de oxitocina son principalmente los de tipo kappa y mu, y no los delta.

También se han encontrado péptidos opioides endógenos en los pituicitos y aún en los espacios intersinápticos por lo que se ha postulado que sean también un mecanismo de inhibición de la liberación de oxitocina.

Por otro lado, se ha observado que aunque existe el efecto inhibitorio de los opioides endógenos, la liberación de oxitocina no se afecta durante el estímulo de la succión.

Con la administración de antagonistas opioides se ha observado un efecto estimulatorio sobre la secreción de oxitocina. (101)

A. Circunstancias fisiológicas de la interacción opioide-oxitocina.

El efecto inhibitorio de los opioides endógenos puede darse principalmente durante el proceso del parto y en la lactación, aunque este mecanismo puede también ser activado por ciertas condiciones que provoquen un estado de estrés al animal.

Adicionalmente a esta interacción opioide-oxitocina, no podemos olvidar la relación opioides-gonadotropinas-prolactina durante la lactación, y con relación a esta compleja interacción neurohormonal Shaw y Foxcroft observaron que al momento del destete de la camada, las concentraciones de FSH y LH se elevaron y las de prolactina descendieron, sin embargo, concluyeron que no sólo se debe a un efecto de las gonadotropinas y coinciden con lo estudiado por Cox et al. y Stevenson et al. quienes demuestran la influencia de los esteroides gonadales al evaluar las concentraciones de estrógenos, progesterona y LH durante toda la lactancia y después del destete, lo que los conduce a formular tres conclusiones(39,40):

1. La LH se ve suprimida durante los primeros dias de la lactancia (7 dias) y gradualmente va incrementándose con el avanze de ésta, alcanzando una concentración pico después del destete, sobre todo muy cerca de la presentación del estro.

2. Los estrógenos permanecen bajos, y se elevan sobre todo entre el momento del destete y el estro posterior y declinan después de la ovulación.
3. La progesterona se eleva trascendentalmente al final de la lactancia, y desciende cerca de la presentación del estro, para volver a incrementarse después de la ovulación.

Con respecto al desarrollo folicular, los foliculos ováricos se incrementan en número y diámetro al mismo tiempo que avanza la lactación lo que confirma que a pesar de que las concentraciones de gonadotropinas principalmente FSH y LH son bajas, se secretan en cantidades suficientes para permitir el desarrollo folicular necesario para el restablecimiento del ciclo estral en el periodo postdestete. (114,115)

B. Influencia opioide durante el parto y lactación.

Durante la gestación, los niveles de estrógenos y progesterona, esteroides adrenales y el lactógeno placentario se encargan de estimular el desarrollo de la glándula mamaria, sobre todo al final de ésta. Con el proceso del parto descienden abruptamente los niveles circulantes de esteroides ováricos y placentarios, lo que estimula la liberación de prolactina de la adenohipófisis, ésta última junto con la hormona del crecimiento (STH) y los corticoides adrenales son las principales hormonas que inician la lactación. Y aunque el patrón hormonal que se

observa en esta etapa es la inactividad ovárica, y los esteroides sexuales y gonadotropinas hipofisiarias son muy bajas, las elevadas concentraciones de prolactina se mantienen durante la lactancia, lo cual fue comprobado por Bevers et al (18) quienes midieron los niveles séricos de prolactina en cerdas lactando y también en el periodo postdestete. Mientras las cerdas estuvieron amamantando a sus lechones, los niveles de prolactina fueron de 8-30 ng/ml y al separar temporalmente a los lechones, cuando se regresaron a la madre, los niveles de prolactina se incrementaron con rapidez . (2,19,105,114,118,126)

Con respecto al proceso del parto, Newmann et al. lograron una investigación, la cual resulta la primera evidencia de que los péptidos opioides endógenos inhiben los mecanismos de secreción de la oxitocina del encéfalo durante el parto en la rata. Y observaron que con la administración de naloxona, la secreción de oxitocina en el área límbica y en neurohipófisis se incrementaba, y por ende el parto se aceleraba, lo que redujo la expresión máxima de la conducta materna o comportamiento maternal, dando como consecuencia un incremento en la mortalidad de los productos. Debido a lo expuesto, establecen la hipótesis de que los opioides endógenos juegan un papel importante durante el parto, facilitando la expresión de la conducta materna. Este estudio coincide con el de Russell et al quienes concluyen que la oxitocina es inhibida por los opiaceos. (81,101)

Por otra parte las β-endorfinas también se incrementan durante el proceso del parto y permanece elevada su concentración durante toda la lactancia, lo que fue observado por Mattioli et al. en 1986, quienes al medir niveles hormonales en la cerda lactante encontraron elevados los de prolactina y muy bajos los de LH. (13)

Entre las diversas causas de este patrón endócrino se encuentra el estímulo de la succión, el cual resulta una situación estresante que provoca el incremento de la producción de opioides en el sistema nervioso central, además de que la succión es un estímulo para la liberación de oxitocina por la neurohipófisis ,y del mismo modo, puede estimular la secreción de opioides endógenos y al incrementarse estos últimos establecen un retroalimentación positiva con la prolactina, lo que al mismo tiempo inhibe la secreción de LH.(97)

La lactancia es el resultado de la acción conjunta de las hormonas provenientes de la adenohipófisis, principalmente prolactina -como mencioné en anteriores párrafos-, que actúa sobre la glándula mamaria y también de la oxitocina proveniente de la hipófisis posterior, que actúa sobre las células mioepiteliales las cuales rodean a los alveolos y pequeños conductos.

La lactancia normal en la cerda tiene una duración variable, pudiendo ser desde 21, 28, 35 o hasta 45 días, lo cual depende del manejo y nivel de tecnificación de la explotación. Sin embargo, la duración de la lactancia

influye grandemente en la presentación del estro postdestete, lo que significa que la duración de ésta, alarga o hace más breve el ciclo productivo de la cerda que está integrado por el periodo de gestación, parto, lactancia y periodo al servicio efectivo. Cuando el periodo al servicio efectivo se prolonga y la cerda permanece en un estado de inactividad ovárica (anestro lactacional), por ende la presentación del celo se ha retrasado y el parámetro días destete a primer celo o a servicio efectivo es mayor, hará que la productividad de la cerda sea menor. Debido a ésto, se ha dado mayor atención al desarrollo de prácticas de manejo o bien de métodos farmacológicos para inducir el celo en cerdas que presenten un anestro lactacional e inclusive la administración de éstos fármacos en el momento del destete para acortar el periodo en que se presenta el celo, el cual se considera normal de 5 a 7 días.

Los diferentes métodos farmacológicos para inducir el celo se pueden resumir en:

1.- Factores liberadores de gonadotropinas (GnRH)

2.- Gonadotropinas hipofisiarias (FSH y LH)

3.- Gonadotropinas extrahipofisiarias (PMSG y HCG)

4.- Hormonas esteroides; estrógenos y progesterona

5.- Prostaglandinas

6.- Agentes inhibidores de prolactina; bromocriptina y carbengolina

7.- Antagonistas opioides; naloxona, naltrexona (ver cuadro No.1)

El objetivo de este tipo de tratamientos es el de incrementar la liberación de gonadotropinas, FSH y LH para inducir el desarrollo de folículos maduros y, simultáneamente la ovulación y la regresión del cuerpo lúteo para facilitar la receptilibidad sexual de la hembra; participando en alguna de las etapas que permitan el restablecimiento fisiológico del ciclo estral.

Con respecto al uso gonadotropinas o de factores liberadores de ellas, debemos recordar que durante el anestro lactacional la liberación de GnRH se encuentra inhibida, lo que impide la liberación de gonadotropinas. Sin embargo, el suero de yegua preñada (PMSG) o la gonadotropina coriónica humana (HCG) ejercen una actividad semejante a la FSH y LH respectivamente, por lo que poseen la capacidad para provocar los cambios endócrinos y el desarrollo folicular que conduzcan a un estro fértil, en las cerdas al momento del destete e incluso durante la lactación.

Cox y Britt en 1982 (38,40), administraron gonadotropinas durante el anestro lactacional de la cerda y demostraron que la administración pulsátil de éstas, superan los efectos inhibitorios de la lactación para permitir la presentación del estro, la ovulación e incluso la fertilización; esta investigación resultó ser una de las primeras evidencias de que la administración de GnRH sola, causa los cambios necesarios, ocupando sus receptores hipofisiarios que estimulan la liberación de gonadotropinas; en cuanto a los cambios ováricos, encontraron un gran

desarrollo folicular en las cerdas cuyas concentraciones de GnRH en hipotálamo medio basal, eminencia media y área portal hipofisiaria se habían incrementado.(39)

Por otro lado, la influencia de neurotransmisores adrenérgicos y dopaminérgicos junto con los esteroides gonadales han despertado mayor interés, así Kraeling et al. utilizan la bromocriptina para estimular la secreción de FSH y LH; la bromocriptina alcaloide semisintético del cornezuelo es un agonista dopaminérgico el cual estimula los receptores de dopamina, estos investigadores observan que al utilizarla en cerdas lactando, las concentraciones séricas de prolactina disminuyen, lo que comprueba que ésta es un potente depresor de la secreción de esta hormona. Sin embargo, las concentraciones de FHS y LH no mostraron variación, debido quizá a que el efecto dopaminérgico es complejo por la existencia de múltiples receptores envueltos en la liberación tónica y fásica de LH. Estas observaciones coinciden con las de otros autores, y no obstante, la utilización de los inhibidores de prolactina aún está en experimentación (53,61,65,110)

Por otro lado, el papel de los opioides y la utilización de sus antagonistas ha sido investigado por Armstrong et al. (7), quienes evalúan los efectos de la morfina en cerdas lactando y miden las concentraciones de LH y PRL e incluso el tiempo en que se presenta el celo postdeste. Estos autores observaron que la administración aguda de morfina bloquea los efectos del destete, es decir

la supresión del mecanismo del amamantamiento, ya que la activación de los receptores opioides con la morfina retrasó la presentación del estro. En otras palabras, la morfina (aún en ausencia del estímulo de la succión) activó los receptores de manera suficiente que bloqueó la secreción de LH, la cual sucede de manera natural al separar definitiva e incluso temporalmente a la camada de la cerda. Con posterioridad Armstrong et al. probaron la utilización de la naloxona para bloquear los efectos de los POE, y observaron que la administración de este antagonista opioide, causa un incremento en la frecuencia de la liberación episódica de LH similar a la que se observa con el destete. (6,7,8)

Por su parte, Barb et al. en 1986, también buscan determinar la influencia de los opioides endógenos durante la lactancia y en el retorno a estro, para ello utilizan 12 cerdas a las que administran 3 diferentes dosis de naloxona (1, 2 y 4 mg/kg de peso corporal) y obtienen muestras sanguíneas para ser sometidas a radioinmunoanálisis y determinar los niveles de LH. Barb et al. observan que las concentraciones séricas de LH antes del tratamiento con naloxona fueron de 0.41±0.04 ng/ml y posteriormente al tratamiento fueron de 0.65±0.08 ng/ml, aunque esto no resultó estadísticamente significativo. Sin embargo, el papel inhibitorio de los péptidos opioides endógenos sobre la secreción de LH durante la lactación ha sido comprobado por otros investigadores. (7,8,10,18,80,105)

CONCLUSIONES

De la evidencia obtenida en la recopilación retrospectiva de diversos trabajos de investigación en 10 años, se aprecia que los péptidos opioides endógenos tienen un papel en el control de la liberación de gonadotropinas, aunque más marcado sobre la hormona luteinizante en una gran variedad de especies animales como bovinos, ovinos, caprinos, equinos, roedores, primates (incluyendo el humano) y, particularmente el porcino.

El efecto que ejercen se da a través de la supresión de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), lo cual a su vez se debe a una interacción compleja entre ciertos neurotransmisores y esteroides sexuales. La influencia opioide se presenta en diferentes situaciones fisiológicas como:

1. Mecanismo de supresión de LH durante el periodo prepuberal.
2. Durante el ciclo estral, la liberación de LH está bajo el control de ciertas vías neuronales en las que se ven envueltos los opioides.
3. Los esteroides gonadales ejercen una retroalimentación negativa sobre la secreción de LH a través de rutas donde actuan neuronas opiodérgicas.
4. Los opioides pueden verse envueltos también en la regulación del fotoperiodo, lo cual es determinante para la presentación del ciclo estral, en especies reproductivamente estacionales como las ovejas, cabras y yeguas.

5. La influencia opioide también es significativa en el momento del parto al inhibir la secreción de oxitocina para regular el proceso del parto y facilitar la expresión de la conducta materna, sin olvidar el efecto analgésico que ejerce durante el mismo.

6. Y durante la lactancia, la liberación de opioides por el estimulo de la succión durante el amamantamiento, lo cual es otro mecanismo de inhibición en la secreción de gonadotropinas durante el anestro lactacional.

Toda esta influencia ejercida por los opioides endógenos es un tema de gran interes, puesto que su aplicación terapéutica ya es considerada sobre todo en la reproducción humana, en las anormalidades hipotalámicas que resultan en una variación en la liberación de LH, en la terapia de desórdenes postmenopaúsicos o de alteraciones estrogenodependientes del encéfalo. Sin embargo, en todas las situaciones donde pueda alterarse la secreción de LH es posible la utilización de antagonistas opioides, empero, lo más interesante es su utilización en el control del proceso de ovulación en las especies domésticas, asi como en la inducción del estro durante anestro lactacional, o inmediatamente después del destete o bien en el retraso de la pubertad, e incluso, simplemente para facilitar la expresión de la conducta de estro en cerdas que puedan cursar con un estro silencioso.

Sin embargo, estas posibles alternativas necesitan ser profundizadas para comprobar su utilidad, y poder llegar a considerar la aplicación de antagonistas opioides u opiáceos como un método para hacer más eficientes nuestros parámetros de fertilidad.

AFINIDAD RELATIVA DE DIVERSAS SUSTANCIAS OPIOIDES

OPIOIDES	ESPECIFICIDAD			ACCION
	μ	δ	κ	
Met-encefalina	+++			Agonista
DAGO	+++			Agonista
Trimu 5	+++			Agonista
FK 33824 (DAMME)	++			Agonista
Morfina	+			Agonista
Metcefamida				Agonista
DADLE				Agonista
DSLET		+		Agonista
DTLET		++		Agonista
DSTBULET		+++		Agonista
cDPen²-LPen°E(DPLPE)		+++		Agonista
cDPen²-DPen°E(DPDPE)		+++		Agonista
Naloxona	+			Antagonista
ICI 154129		+++		Antagonista
ICI 174864		+++		Antagonista
Naltrexona	±			Antagonista
CTOP				Antagonista
Dinorfina A¹ ¹⁷			+	Agonista
Dinorfina A1 11			+	Agonista
DProl6-Din1 11			++	Agonista
U.50 486			+++	Agonista
(-)etilcetociclazina				Agonista
(-)bremazocina				Agonista
Tifluadom			+	Agonista

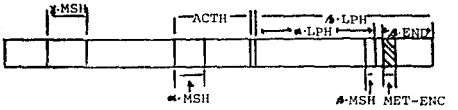
La afinidad a los receptores opioides ha sido evaluada en el encéfalo de la rata y el cuyo.

Tomado de Roques, B.P.: Pharmacologie des differentes classes de recepteurs opioides cerebraux. Rec. Med. Vet. 162:2 (1986)

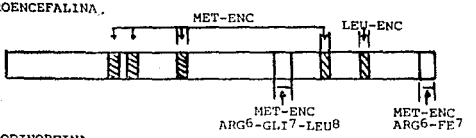
NOTA:
Figura 1; Ceeselin, F.: les endomorphines. Rec. Med Vet 162:12 (1986)
Figuras 2 y 3; Bicknell, R.J.: Endogenous opioid peptides and hypotalamic neuroendocrine neurones. J. Endocr. 107:437-456 (1985)

Figura No. 1

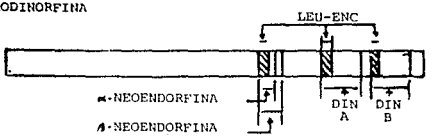
PRO-OPIOMELANOCORTINA



PROENCEFALINA.



PRODINORFINA

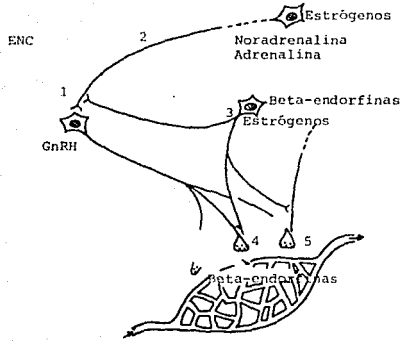


Representación esquemática de las proteinas precursoras de las tres familias de pêptidos opioides.

Abreviaturas.

ENC= Encefalina; DIN= Dinorfina; END= Endorfina
MSH= Hormona estimulante de los melanocitos;
ACTH= Hormona corticotropa
βLPH= Beta lipotropina

Figura No. 2



1.- En la región preóptica anterior del hipotálamo se encuentra los cuerpos celulares que producen GnRH.

2.- La actividad de ellas, es excitada o facilitada por la liberación de noradrenalina o adrenalina de las terminales neuronales del tracto ventral noradrenérgico.

ENC. La actividad secretoria de estas terminales es inhibida por opioides provenientes de otras neuronas encefálicas de origen desconocido o de...

3.- Proyecciones de neuronas productoras de beta endorfinas del núcleo arcuato.

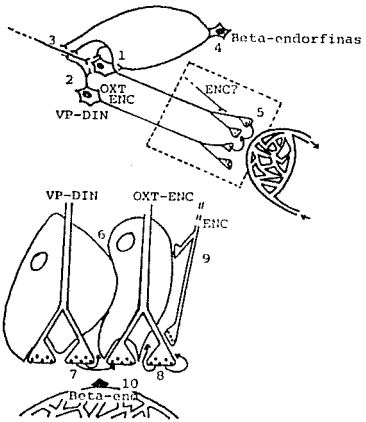
4.- Estas neuronas también pueden inhibir la secreción de GnRH en sus terminales.

5.- O bien por la vía de liberación de monoaminas que facilitan la secreción de GnRH, posiblemente dopamina.

Las beta-endorfinas procedentes de la glándula hipófisis también pueden influenciar las terminales de las neuronas productoras de GnRH.

Los esteroides gonadales pueden regular la liberación de GnRH actuando a través de la liberación de monoaminas o bien por neuronas productoras de opioides.

Figura No. 3



Péptidos opioides endógenos y neuronas oxitogénicas.

Arriba. Posibles vías por las que los POE pueden inhibir la actividad eléctrica de las neuronas productoras de oxitocina en el núcleo magnocelular.

1. Proencefalina (ENC) coproducida y liberada por las -- neuronas oxitogénicas.
2. Prodinorfina (DIN) coproducida en neuronas vecinas -- productoras de vasopresina (VP).
3. Beta-endorfinas liberadas de las proyecciones de neuronas arcuatas.
4. Los opioides por alguna de estas vías pueden actuar - directamente sobre las neuronas oxitogénicas o en las vías sinápticas aferentes.
5. Los opioides también pueden actuar sobre las terminales secretorias de la neurohipófisis.

Abajo. Posible acción de los opioides sobre la neurohipófisis.

6. Las terminales secretorias son rodeadas por pituicitos especializados y células astrocíticas gliales. Los pituicitos poseen receptores opioides y los opioides pueden ocuparlos y/o directamente en las terminales que inhiben la secreción de oxitocina.
7. Prodinorfina coproducida en las neuronas de vasopresina.
8. Proencefalina en células oxitogénicas, o de una inervación separada (9).
10. Beta-endorfinas de la hipófisis pueden modificar la secreción de las terminales neurohipofisiarias.

LITERATURA CITADA

1.- Akabori, A. and Barraclough, C.A.: Gonadotropin responses to naloxone may depend upon spontaneous activity in noradrenergic neurons at the time of treatment. Brain Res. 362: 55-62 (1986).

2.- Almond, G.W. and Disl, G.D.: Estradiol feedback inhibition of luteinizing hormone concentrations in the ewe. J. Anim. Sci. 68:1077-1084 (1990).

3.- Almeida, O.F.X. and Schulz, R.: Sexual differentiation of the luteinizing hormone response of neonatal rats to the narcotic antagonists naloxone: critical role of estrogen receptors. Biol. Reprod. 39:1006-1012 (1988).

4.- Anil, M.H., Fordham, D.P. and Rodway, R.G.: Plasma beta-endorphin increase following electrical stunning in sheep. Short comunication Biol. Reprod. 1990.

5.- Argo, C.M., Cox, J.E., Nanda, A.S. and Gray, J.: The effect of long days melatonin treatment on plasma testosterone, beta-endorphin and cortisol concentrations in pony stallions. J. Reprod. Fert. Abst. No. 4 (1989).

6.- Armstrong, J.D. and Johnson, B.H.: Agonist of endogenous opioid peptides suppress LH, and stimulate cortisol and growth hormone during the follicular phase in heifers. J. Endocr. 121:11-17 (1989).

7.- Armstrong, J.D., Kraeling, R.R. and Britt, J.H.: Morphine suppresses luteinizing hormone concentrations in transiently weaned sows and delays onset of estrus after weaning. J. Anim. Sci. 66:2216-2223 (1988).

8.- Armstrong, J.D., Kraeling, R.R. and Britt, J.H.: Effects of naloxone or transient weaning on secretion of LH, and prolactin in lactating sows. J. Reprod. Fert. 83: 301-308 (1988).

9.- Baranowska, B., Rozbicka, G., Jeske, W. and Abdel-Fattah, M.H.: The role of endogenous opiates in the mechanism of inhibited luteinizing hormone (LH) secretion in women with anorexia nervosa: the effect of naloxone on LH, Follicle-stimulating hormone, prolactin, and beta-endorphin secretion. J. Clin. Endocr. Metabol. 59: 412-416 (1984).

10.- Bart, G.R.: The role of endogenous opioid peptides in modulating luteinizing hormone and prolactin secretion in the pig. Diss. Abs. Int. 47:02 (1986).

11.- Barb C.R., Barnet, J.B., Wright, J.T., Kraeling, R.R. and Rampacek, G.B.: Opioid modulation of LH secretion by pig pituitary cells in vitro. J. Reprod. Fert. 90:213-219 (1990).

12- Barb, C.R., Kraeling, R.R. Rampacek, G.B. and Whisnant, C.S.: Influence of stage of the estrous cycle on endogenous opioid modulation of luteinizing hormone, prolactin and cortisol secretion in the gilt. Biol. Reprod. 35:1162 [illegible] (1986).

13.- Barb, C.R., Kraeling R.R., Rampacek, G.B. and Whisnant, C.S.: Opioid inhibition of luteinizing hormone secretion in the postpartum lactating sow. Biol. Reprod. 35: 368-371 (1986).

14.- Barb, C.R, Rampacek, G.B., Kraeling, R.R., Estienne, M.J., Faras, E., Estienne, C.E. and Whisnant, C.S.: Absence of brain opioid peptide modulation of luteinizing hormone secretion in the prepuberal gilt. Biol. Reprod. 39:603-609 (1988).

15.- Barkan, A., Begioni, S., Duncan, J., Papavasiliou, S. and Marshall, J.C.: Opioids modulate pituitary receptors for gonadotropin-releasing hormone. Endocrinology 112:1, 387-389 (1983).

16.- Belhadj, H., Besi, L.De. Bardin, C.W. and Thau, R.B.: The implication of opiates in the glucocorticoid-mediate inhibition of LH secretion in rats. J. Endocr. 122: 451-456 (1989).

17.- Berkenbosch, F., Vermes, I., Buijs, R.M. and Tilders, F.J.H.: Vasoppressin is not involved in the catecholamine-induced release of ACTH, alfa-MSH and beta-endorphin from the rat pituitary gland. Neuroendocrinology 37:117-121 (1983).

18.- Bevers, M.M., Willemse, A.H. and Kruip, A.M.: Plasma prolactin levels in the sow during lactatio and the postweaning period as measured by radioimmunoassay. Biol. Reprod. 19:628-634 (1978).

19.- Bevers, M.M., Willemse, A.H., Kruip, A.M. and Van de Wiel, D.F.M.: Prolactin levels and the LH-response to syrthetic LH-RH in the lactating sow. Anim. Reprod. Sci. 4:153-163 (1981).

20.- Bhanot, R. and Wilkinson, M.: Opiatergic control of LH secretion is eliminated by gonadectomy. Endocrinology 112:1, 399-401 (1983).

21.- Bhanot, R. and Wilkinson, M.: The inhibitory effect of opiates on gonadotrophin secretion dependent upon gonadal steroids. J. Endocr. 102: 133-141 (1984).

22.- Bicknell, R.J.: Endogenous opioid peptides and hypothalamic neuroendocrine neurones. J. Endocr. 107:437-446 (1985).

23.- Blank, M.S., Mam, D.R., Daugherty, D.T., Sridiran, R. and Murphy, J.R.: Central, stereoselective receptors mediate the acute effects of opiate antagonists on LH secretion. Life Sci. 39:17 1493-1499 (1986).

24.- Blank, M.S., Panerai, A.E., Friesen, H.G.: Opioid peptides modulate luteinizing hormone secretion during sexual maduration. Science 203:1169-1171 (1979).

25.- Booth, N.H.: Neuroleptoanalgesics. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. pp. 298-308 Edited by: Booth, N.H. Leslie, E. 6th ed. AMES IOWA 1988.

26.- Bossut, D.F.B., Stromberg, M.W. and Malven, P.V.: Electroacupuncture-induced analgesia in sheep: measurement of cutaneous pain thersholds and plasma concentrations of prolactin and beta-endorphin immunoreactivity. Am. J. Vet. Res. 47:669-675 (1986).

27.- Breazile, J.E.: Physiologic basis and consequences of distress in animals. J. Am. vet. med. Ass. 191:10, 1212-1215 (1987).

28.- Brooks, A.N., Lamming, G.E. Haynes, N.B.: Endogenous opioid peptides and the control of gonadotrophin secretion. Res. Vet. Sci. 41:285-297 (1986).

29.- Brunaud, M.: Effets pharmacologiques de la morphine et des morphiniques chez les animaux domestiques. Rec. Med. Vet. 162:12, 1421-1438 (1986).

30.- Caricedo, Lucinda., and Sanchez Franco.: Direct action of opioid peptides and naloxone on gonadotrophin secretion by cultured rat anterior pituitary cells. Life Sci. 38:7 617-625 (1986).

31.- Carson, R.C. and Wilkinson, M.: Seizure-induced delay of puberty in females rats: effects of age, stress and opioid antagonists. J. Endocr. 121: 229-238 (1989).

32.- Carstens, E.E.: Endogenous pain suppression mechanisms. J. Am. vet. med. Ass. 191:10, 1203-1206 (1987).

33.- Cesselin, F.: Les endomorphines. Rec. Med. Vet. 162:12, 1311-1319 (1986).

34.- Chiocchio, S.R., Parisi, M. N., Vitale, M.L. and Tramezzani, J.H.: Suckling-induced changes on vasoactive intestinal peptide concentrations in hypothalamic areas implicated in the control of prolactin release. Neuroendocrinology 54:77-82 (1991).

35.- Cicero, T.J., Aleem, A., Meyer, E.R., Schmoeker, P.F. and Miller,B.T.: Opiate withdraw induced hyposensitivity to naloxone effects on serum luteinizing hormone in the male rats. J. Pharm. Exp. Therap. 238:3 1063-1070 (1986).

36.- Clark, J.P., Dailey, R.A., Staigmiller, R.B., First, N.L., Chapman, A.B. and Casida, L.E.: Observed associations between corpora lutea and follicular development in swine ovaries during the estrous cycle. J. Anim. Sci. 41:6 1693-1699 (1975)

37.- Cook, C. B., Nippoldt, T.B., Kletter, G.B., Kelch, R.P. and Marshall, J.C.: Naloxone increases the frecuency of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia. J. Clin. Endocr. Metabol. 73:5 1099-1104 (1991).

38.- Cox, N.M. and Britt, J.H.: Pulsatile administration of gonadotropin releasing hormone to lactating sows: endocrine changes associated with induction of fertile estrus. Biol. Reprod. 27:1126-1137 (1982).

39.- Cox, N.M. and Britt, J.H.: Relationships between endogenous gonadotropin-releasing hormone, gonadotropins, and follicular development after weaning in sows. Biol. Reprod. 27:70-78 (1982).

40.- Cox, N.M. and Britt, J.H.: Pulsatile secretion of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone their relationship to secretion of estradiol and onset of estrus in weaned sows. Anim. Reprod. Sci. 12:201-211 (1986).

41.- Ebling, F.J.P. and Lincoln, G.A.: Endogenous opioids and the control seasonal LH secretion in Soay rams. J. Endocr. 107: 341-353 (1985).

42.- Ellendorf, F. and Parvizi, N.:The central nervous system and the control of pituitary hormone release in the pig. In: Control of pig reproduction. Edited by: Cole, D.J.A. and Foxcroft, G.R. First edition. 177-195 Butterworth S. 1982.

43.- El-Arab, M.A., Radwan, Y.M., Ismail, A.A., Sharawy, S.M., Labib, F. and El-Mougy, S.A.: Plasma beta-endorphin in buffaloes and cows with and without

retained placenta. Ind. J. Anim. Sci. 58:8, 918-920 (1988).

44.- Erdenburg, van F.J.C.M., Lugard-Kok, C.M.J.E., Dieleman, S.J., Bevers, M.M. and Swaab, D.F.: Influence of gonadectomy and testosterone supplementation on the postnatal development of the vasopressin and oxytocin-containing nucleus of the pig hypotalamus. Neuroendocrinology 54: 580-586 (1991)

45.- Esbenshade, K.L., Huff, B.G.: Involvement of hypotalamic compounds in the expression of estrus in the pig. Animal Reproduction Science 18:1-3 51-59 (1989).

46.- Evans, L.: Feromonas reproductivas en cerdos. En: Endocrinologia veterinaria y reproducción. Editado por: Mc Donald L.E. 4ta. ed. 436-447 Interamericana ,Mexico 1991.

47.- Foxcroft, G.R. and Van de Wiel, D.F.M.: Endocrine control of the oestrous cycle. In: Control of pig reproduction Edited by: Cole, D.J.A. and Foxcroft, G.R. Firs edition, 171-177,. Butterworth S 1982.

48.- Fuentes, V.O.: Effect of naloxone, nalbuphine, progesterone and pregnant mare's serum gonadotrophin on the sexual behaviour of ewes. Vet. Rec. 124:274-276 (1989).

49.- Gluckman, P.D., Henneberg, M.C., Kaplan, S.L., Hao Li, Choh., and Grumbach, M.M.: Hormone ontogeny in the ovine fetus. The effects of beta-endorphin and naloxone on circulating growth hormone, prolactin, and chorionic somatomammotropin. Endocrinology 107:1 76-79 (1980).

50.- Gonzalez C.M.I., Arizmavarreta, C., Martin, A.I., Treguerres, J.A.F., and Lopez. C.A.: Naltrexone does not reverse the inhibitory effect of chronic restraint on gonadotropin secretion in the intact male rat. Neuroendocrinology 54:447-453 (1991).

51.- Gordon, K., Renfree, M.B., Short, R.V. and Clarke, I.J.: Hypothalamo-pituitary portal blood concentrations of beta-endorphin during suckling in the ewe. J. Reprod. Fert. 79: 397-408 (1987).

52.- Hahn, E.F. and Fishman, J.: Castration affects male rat brain opiate receptor content. Neuroendocrinology 41:60-63 (1985).

53.- Heijna, M.H., Padt, M., Hogenboom, F., Schoffelmeer, N.M. and Mulder, A.H.: Opioid-receptor-mediated inhibition of (3H) Dopamine but not (3H)Noradrenaline

release from rat mediobasal hypothalamus slices. Neuroendocrinology 54:118-126 (1991).

54.- Horton, R.J.E., Francis, H. and Clarke, I.J.: Seasonal and steroid-dependent effects of the modulation of LH secretion in the ewe by intracerebroventriculary administered B-endorphin of naloxone. J. Endocr. 122: 509-517 (1989).

55.- Hughes, P.E. and Varley, M.A.: Reproducción del cerdo. Editado por Hughes, P.E. and Varley, M.A. Acribia España, 1984.

56.- Hulse, G., Coleman, G., Nicholas, J. and Greenwood, K.: Reversal of the anti-ovulatory action of stress in rats by prior administration of naloxone hydrochloride. J. Reprod. Fert. 66:451-456 (1982).

57.- Iyergan, S., Kim, H.S. and Wood. P.L.: Kappa opiate agonist modulate the hypothalamic-pituitary adrenocortical axis in the rat. J. Pharm. Exper. Therap. 238:2 429-436 (1986).

58.- Isse I-Cheng, Song.: Endogenous opioid withdrawal a mechanism for the postmenopausal hot flush. Diss. Abst. Int. 46:3 (1985).

59.- Jaffe, J.M. adn Martin, W.R.: Opioid analgesics and antagonists. In: The pharmacological basis of therapeutics. Edited by: Goddman, Gilman, A., Rall, T.W.. Nies, A.S. and Taylor, P. 485-521. 8th ed. vol. I. Pergamon Press Singapur 1991.

60.- Jenkins, W.L.: Pharmacologic aspects of analgesic drugs in animals: an overview. J.Am.Vet.Med.Ass. 191:10 1231-1240 (1987).

61.- Johnson, M.D. and Crowley, W.R.: Role of central serotonin systems in the stimulatory effects of ovarian hormones and naloxone on luteinizing hormone release in female rats. Endocrinology 11: 1180-1186 (1986).

62.- Kalra, P.S., Crowley, W.R. and Kalra, S.P.: Differential in vitro stimulation by naloxone and K+ of luteinizing hormone releasing hormone and catecholamine release from the hypothalamic of intact and castrated rats. Endocrinology 120: 178-185 (1987).

63.- Kawahara, Y., Fujino, T. and Nagata, Y.: The effect of endogenous opioid peptides on the regulation of gonadotrophins, prolactin and LH-RH release. Gynaec. Jpn. 38:8, 1311 (1986).

64.- Ko, C.H., Wheaton, D.G., McKenna, D.J., Whitmore, H.L., Gustafsson, B.K. and Smith, R.P.: Evaluation of beta-endorphin and naloxone on bovine uterine motility. Theriogenology 32:2, 493-500 (1989).

65.- Kraeling, R.R., Rampacek, G.B., Cox, N.M. and Kiser, T.E.: Prolactin and luteinizing hormone secretion after bromocryptine (CB-154) treatment in lactating sows and ovariectomized gilts. J. Anim. Sci. 54:1212-1220 (1987).

66.- Laura de Feo, M., Maggi, M., Guardabasso, V., Rodbard, D., Delitalo, G., Fazzi, V., Genazzani, A.D., Facchinetti, F., and Forti, G.: Naloxone administration does not affect gonadotrophin secretion in agonadal men either basally during testosterone treatment. J. Clin. Endocr. Metab. 63:1 257-260 (1986).

67.- Lee, S., Panerai, A.E., Bellabarba, D. Friesen, H.G.: Effect of endocrine modifications and pharmacological treatments on brain and pituitary concentrations of beta-endorphin. Endocrinology 107:1, 245-248 (1980).

68.- Li, W.I., Chen, C.L., Hansen, P.J. and Bazer, F.W.: Beta-endorphin in uterine secretions of pseudopregnant and ovariectomized, ovarian steroid-treated gilts. Endocrinology 121(3): 1111-1115 (1987).

69.- Lieblich, I., Baum, M.J., Diamond, P., Golblum, N., Iser, C. and Pick, C.G.: Inhibition of mating by naloxone or morphine in recently castrated, but not intact male rats. Pharm. Biogh. Behav. 22: 361-364 (1985).

70.- Limonta, P., Dondi, D., Maggi, R., Martini, L. and Piva, F.: Neonatal organization of the brain opioid systems controlling prolactin and luteinizing hormone secretion. Endocrinology 124:2 681-685 (1989).

71.- Lindblom, C., Forsberg, G. and Sodersten, P.: The effect of naloxone on sexual behavior in female rats depends on the site of injection. Neuroscience Letters 70: 97-100 (1986).

72.- Lolait, S.J., Tim, A.T., Dahl, D., Hadir, K.B.A., Toh, B.H. and Funder, J.W.: Neonatal rat hypothalamus cell culture: neuron subpopulations secrete immunoreactive beta-endorphin but not immunoreactive ACTH. Neuroendocrinology 37: 111-116 (1983).

73.- Lori, K.K. and Glass, J.D.: Effects of photoperiod, beta-endorphin, and naloxone on In Vitro secretion of testosterone in white-footed mouse (Peromyscus leucopus) testes. Biol. Reprod. 39: 203-212 (1988).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

74.- Lowenstein, P.R., Pereyra, E.N., González, S.C. and Cardinali, D.P.: Effect of naloxone on the nocturnal rise of rat pineal melatonin content. Eur. J. Pharm. 98:261-264 (1984).

75.- Lutz, J.B., Rampacek, G.B., Kraeling, R.R. and Pinkert, C.A.: Serum luteinizing hormone and estrogen profiles before puberty in the gilt. J. Anim. Sci. 58(3):686-691 (1984).

76.- Mac Donald, R.D., Peters, J.L. and Deaver, D.R.: Effect of naloxone on the secretion of LH in infantile and prepuberal Holstein bull calves. J. Reprod. Fert. 89:51-57 (1990).

77.- Maggi, M., Laura de Feo, M., Mannelli, M., Delitala, G. and Forti, G.: Naloxone administration does not affect gonadotropin secretion in male patients with isolated hypogonadotrophin releasing hormone. J. Endocr. 109:153-157 (1985).

78.- Malven, P.V., Bassut, D.F.B. and Diekman, M.A.: Effects of naloxone and electroacupuncture treatment on plasma concentrations of LH in sheep. J. Endocrinology 101: 75-80 (1984).

79.- Massotto, C. and Negro-Vilar, A.: Activation of gama-aminobutyric acid-beta-receptors abolishes naloxone stimulated LH release. Endocrinology 121:6 2251-2255 (1987).

80.- Mattioli, M., Conte, F., Galeati, G. and Seren, E.: Effect of naloxone on plasma concentrations of prolactin and LH in lactating sows. J. Reprod. Fert. 76:167-173 (1986).

81.- Morley, J.E., Baranetsky, N.G., Wingert, T.D., Carlson, H., Hershman, J.M. Melmed, S., Levin, S.R., Jamison, R., Weitzman, R., Chang, R.J. and Varner, A.A.: Endocrine effects of naloxone-induced opiated receptor blockade. J. Clin. Endocr. Metabol. 50:2 251-257 (1980).

82.- Newmann, I., Russell, J.A., Wolff, B. and Landgraf, R.: Naloxone increases the release of oxytocin, but not vasopressin, within limbic brain areas of conscious parturient rats: a push-pull perfusion study. Neuroendocrinology 54:545-551 (1991).

83.- Nieder, G.L. and Corder, C.N.: Effects of opiate antagonists on early pregnancy and pseudopregnancy in mice. J. Reprod. Fert. 65: 341-346 (1982).

84.- Nishibara, M., Hirama, H. and Kinura, F.: Interactions between the noradrenergic and opioid peptidergic systems in controlling the electrical activity of luteinizing hormone-releasing hormone pulse generator in ovariectomized rats. Neuroendocrinology 54: 321-326 (1991).

85.- Oliart, R.M., Escorza, A., Dominguez, R., Ulloa-Aguirre, A. y Larrea, F.: Effects of naloxone on pituitary gonadotropins through out sexual maturation in male and female rats. Rev. Invest. Clin. 38: 151-157 (1986).

86.- Parnet, P., Lenoir, V., Palkovits, M. et Kerldelhue: Variations des concentrations en GnRH, beta-endorphine et substance P. dans l'eminence mediane, le noyau arque et l'aire preoptique mediane, au cours du cycle estral chez la ratte. Ann. Endocr. 50:4-6 (1989).

87.- Parvizi, N.: Ontogeny of opiate receptor in the pig brain. In:Fetal and Neonatal development. Edited by: C.T. Jones 235-237 (1988).

88.- Parvizi, N. and Ellendorff, F.: Beta-endorphin alters luteinizing hormone secretion via the amygdala but not the hypothalamic. Nature 286(21):812-813 (1980).

89.- Patcher, V. K., Racke, K. and Almeida, O.F.X.: Adrenalectomy and experimental hipercorticalism modulate the basal corticotropin-releasing-hormone- and arginine-vasopressin stimulated release of hypothalamic beta-endorphin. Neuroendocrinology 54:111-117 (1991).

90.- Petraglia, F., Bernasconi, S., Iuhetti, L., Loche, S., Romanini, F., Facchinetti, F., Marcellini, C. and Genazzani, A.R.: Naloxone-induced Luteinizing hormone secretion in normal, precocious, and delayed puberty. J. Clin. Endocr. Metabol. 63:5 1112-1116 (1986).

91.- Petraglia, F., Porro, C., Facchinetti, F., Cicoli, C., Bertellini, E., Volpe, A., Barbieri, G.C. and Genazzani, A.R.: Opioid control of LH secretion in humans: menstrual cycle, menopause and aging reduce effect of naloxone but not of morphine. Life Sci. 38: 2103-2110 (1986).

92.- Pybus, A., Torda, T., Mc Quay, H.J. and Moore, R.A.: Opiates and sexual function. Nature 310:5979, 636 (1984).

93.- Quigley, M.E. and Yen, S.C.:The role of endogenous opiates on LH secretion during the menstrual cycle. J. Clin. Endocr. Metabol. 51:1 179-181 (1980).

94.- Rasmusser, D.D., Liu, J.H., Wolf, R.L., and Yen, S.S.C.: Endogenous opioid regulation of gonadotrophin-releasing hormone release from the human fetal hypothalamus in vitro. J. Clin. Endocr. Metabol. 57:5 881-884 (1983).

95.- Rawlings, N.C. and Churchill, I.J.: Effect of naloxone on gonadotrophin secretion at various stages of development in the ewe lamb. J. Reprod. Fert. 89:2 503-509 (1990).

96.- Reid, R.L., Greenaway, A. and Hahn, M.: Oral glucose tolerance during the menstrual cycle in normal women and women with alleged premenstrual hypoglycemic attacks: Effects of naloxone. J. Clin. Endocr. Metabol. 62:6 1167-1172 (1986).

97.- Rivier,C., Vale, W., Ling, N., Brown, M. and Guillemin, R.: stimulation in vivo of the secretion of prolactin and growth hormone by beta-endorphin. Endocrinology 100:238 (1977).

98.- Ropert, J.F., Quigley, M.E. and Yen, S.S.C.: Endogenous opiates modulate pulsatile luteinizing hormone release in humans. J. Clin. Endocr. Metabol. 52:3 583-585 (1981).

99.- Roques, B.P.: Pharmacologie des différentes clases de recepteurs opioides cerebraux. Rec. Med. Vet. 162:2, 1312-1331 (1986).

100.- Rubin, P., Swezey, S. and Blaschke, T.: Naloxone lowers plasma-prolactin in man. Lancet 1:1: 1293 (1979).

101.- Russell, J.A., Gosden, R.G., Humphreys, E.M., Cutting, R., Fitzsimons, N., Johnston, V., Liddle, S., Scott, S. and Stirland, J.A.: Interruption of parturition in rats by morphine: a result of inhibition of oxytocin secretion. J. Endocr. 121: 531-536 (1989).

102.- Scott, W.C., Havern, R.L. and Goodman, R.L.: Endogenous opioid supression of luteinizing hormone pulse frequency and amplitude in the ewe: hypothalamic sites of action. Neuroendocrinology 54: 587-593 (1991).

103.- Schulz, R., Wilhem, A., Martin, P.H., Gramsch, C. and Herz, A.: Beta-endorphin and dynorphin content of serum luteinizing hormone level in immature female rats. Nature 291:24-31 (1981).

104.- Sharp, B. and Pekary, A.E.: Beta-endorphin 61-91 and other beta-endorphin-immunoreactive peptides in human semen. J. Clin. Endocr. Metabol. 52:3 586-587 (1981).

105.- Shaw, R.J. and Foxcroft, G.R.: Relationships between LH, FSH and prolactin secretion and reproductive activity in the weaned sow. J. Reprod. Fert. 75:17-29 (1985).

106.- Shaw, F.D. and Tume, R.K.: Beta-endorphin and cortisol concentrations in plasma of cattle. (1990).

107.- Shu-Dong, T., Phillips, D.M., Halmi, N., Krieger, D. and Bardin, Wayne.: Beta-endorphin is present in the male reproductive tract of five species. Biol. Reprod. 27:755-764 (1982).

108.- Siegel, R.A. and Rovesz, L.: Effects of the novel opiate antagonist, SDZ 210-096, on luteinizing hormone secretion in the rat. Journal Pharmacol. Experim. Therap. 249:1, 264-270 (1989).

109.- Simpkins, J.W., Swager, D. and Millard, W.J.: Evaluation of the sites of opioid influence on anterior pituitary hormone secretion using a quaternary opiate antagonist. Neuroendocrinology 54: 384-390 (1991).

110.- Sirimathsinghji, D.J.S. and Martini, L.: Effects of bromocriptine and naloxone on plasma levels of prolactin, LH and FSH during suckling in the female rat: responses to gonadotrophin releasing hormone. J. Endocrinology 100: 175-182 (1984).

111.- Snowden, E.U., Khan-Dawood, F.S. and Yusoff, D.: The effect of naloxone on endogenous opioid regulation of pituitary gonadotropins and prolactin during the menstrual cycle. J. Clin. Endocr. Metabol. 59: 298-301 (1984).

112.- Spencer, G.M. and Whitehead, S.A.: A comparison of the effects of gonadal steroids on naloxone-induced LH secretion in gonadectomized rats. J. Endocr. 110: 327-334 (1986).

113.- Stahringer, R.C., Randel, R.D. and Neuendorff, D.A.: Effects of naloxone and animal temperament on serum luteinizing hormone and cortisol concentrations in seasonally anestrous brahman heifers. Theriogenology 34:2 393-402 (1990).

114.- Stevenson, J.S. and Britt, J.H.: Luteinizing hormone, total estrogens and progesterone secretion during lactation after weaning in sows. Theriogenology 14 (6):453-462 (1980).

115.- Stevenson, J.S., Cox, N.M. and Britt, J.H.: Role of the ovary in controlling luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and prolactin secretion during and

after lactation in pigs. Biol. Reprod. 24:341-353 (1981).

116.- Stone, B.A. and Seamark, R.F.: Steroid hormones in uterine washings and in plasma of gilts between days 9 and 15 after oestrus and between days 9 and 15 after coitus. J. Reprod. Fert. 75:209-221 (1985).

117.- Thornton, S.N. and Parrot, R.F.: Naloxone affects the release of cortisol, but not of vasopressin or oxytocin in dehydrated sheep. Acta Endocr. (Copenh) 120: 50-54 (1989).

118.- Threlfall, W.R., Martin, C.E., Dale, H.E., Anderson, R.R. and Krauss, G.F.: Pituitary prolactin and the oestrus cycle of cows. J. Reprod. Fert. 31:201-204 (1972).

119.- Trudeau, V.L., Meijer, J.C., van de Wiel, D.F.M., Bevers, M.M. and Erkens, J.H.F.: Effect of morphine and naloxone on plasma levels of LH, FSH, prolactin and growth hormone in the immature male pig. J. Endocr. 119:501-508 (1988).

120.- Wardlaw, S. L., Wehrenberg, W.B., Ferin, M., Antunes, J.L. and Frantz, A.G.: Effect of sex steroids on beta-endorphin in hypophyseal portal blood. J. Clin. Endocr. Metabol. 55:5 877-880 (1982).

121.- Warren, P.H. and Morse, W.H.: Environmental determinants of Enhanced sensitivity to the behavioral effects of naltrexone. J. Pharm. Exp. Therap. 248:2 546-551 (1989).

122.- Whisnant, C.S. and Goodman, R.L.: Effects of and opioid antagonist on pulsatile luteinizing hormone secretion in the ewe vary with changes in steroid negative feedback. Biol. Reprod. 39:1032-1038 (1988).

123.- Wiel, van de D.F.M., Koops, J.E.W., Vos, E. Van Landeghem, A.A.J.: Periastrous and midluteal time courses of circulating LH, FSH, Prolactin, Estradiol-17-beta and Progesterone in the domestic pig. Biol. Reprod. 24:227-273 (1981).

124. Wiesenfeld-Hallin, Z. and Sodersten, P.: Spinal opiates affect sexual behaviour in rats. Nature 300:7, 257-258 (1984).

125.- Wise, P. M., Dueker, E. and Wuttke, W.: Age-related alterations in pulsatile luteinizing hormone release: effects of long term ovariectomy, repeated pregnancies and naloxone. Biol. Reprod. 39:1060-1066 (1988).

126.- Wilson, E.O.: Sexual Behavior. In: Domestic Animal Behavior. Edited by: Houpt, K.A. and Wolski, T.R. 96-132 Iowa State University Press 1982.