



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**EL USO DE LA NALOXONA EN LA TERAPIA DE
LOS QUISTES FOLICULARES DE LA VACA LECHERA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Médico Veterinario Zootecnista

P R E S E N T A:

GABRIEL ERNESTO PALLAS GUZMAN

ASESOR: MVZ VICTOR OCTAVIO FUENTES



MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

RESUMEN.....	2
INTRODUCCION.....	3
HIPOTESIS.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	8
RESULTADOS.....	10
DISCUCION.....	11
CONCLUSIONES.....	14
BIBLIOGRAFIA.....	15
CUADROS.....	18

RESUMEN

PALLAS GUZMAN GABRIEL ERNESTO: "El uso de la Naloxona en la terapia de los quistes foliculares en la vaca lechera".

Asesor: MVZ Victor Octavio Fuentes Hernández.

Considerado como causa principal de los quistes foliculares en la vaca lechera, una deficiencia en la liberación de la Hormona Luteinizante (LH), y puesto que se ha reconocido la interacción de las endorfinas (Beta endorfina) en la regulación a nivel de Sistema Nervioso Central de la liberación de "LH", se postula el uso de antagonistas específicos de estas endorfinas (Naloxona), como factores capaces de modificar este estímulo, permitiendo un incremento en la liberación de LH.

Durante el experimento se emplearon 40 vacas Holstein con presencia de quistes foliculares, conformadas en dos grupos de 20 c/u; el primero fué tratado con un análogo del GnRH (Gonadorelin) a una dosis de 5ml IM, y el segundo grupo fué tratado con Naloxona a una dosis de 5 mg IM cada 12 hrs. durante tres días.

En los resultados se encontró una respuesta satisfactoria en el primer grupo de 65%, y para el segundo grupo de un 90%; a la comparación estadística por la "Prueba de Diferencia Entre Dos Proporciones", existió una diferencia entre los dos grupos favorable del tratamiento con Naloxona.

INTRODUCCION

Dentro de la producción lechera, el manejo reproductivo del hato representa uno de los factores más importantes para mantener un nivel constante de vacas en ordeño, ya que mientras más eficiente sea este manejo, se tienden a mejorar los parámetros tales como: días abiertos, intervalo entre partos, número de servicios por concepción etc. los cuales repercuten directamente en la producción de leche.

Uno de los problemas que es común que se presente dentro de las explotaciones lecheras intensivas; es la incidencia de quistes foliculares en las vacas, éstos alteran e incrementan entre otros parámetros, el número de días abiertos y el de vacas desechadas por problemas reproductivos. (17)

La presentación de esta afección es más comun en vacas lecheras altas productoras, durante los primeros meses de lactación y es mayor su incidencia conforme avanza el número de partos. (31,15,17)

Estudios previos mencionan una incidencia en la presentación de foliculos quísticos del 12.3% de las vacas durante el posparto. (25) Y se ha mencionado que existe la posibilidad de que un gran número de los animales con esta afección se

pueden recuperar espontáneamente sin recibir ningún tratamiento. (31)

Algunos autores mencionan que en nuestro país, la presentación de esta alteración puede afectar de un 5% a un 10% de las vacas lecheras, (12) mientras que otros mencionan que existe una incidencia de un 5% hasta un 20%. (17)

Las vacas que presentan este padecimiento generalmente se reconocen por estados de ninfomanía o anestro, aunque ocasionalmente se pueden observar estros cuyos patrones de comportamiento aparentemente son normales pero su duración es menor y su frecuencia mayor; calificando usualmente a estas vacas dentro del grupo denominado de repetidoras. (27,29,12,19)

Los quistes foliculares se definen como la presencia de estructuras ováricas de 2 cm de diámetro o más, sin ovulación ni formación de un cuerpo luteo; siendo el resultado de alteraciones endócrinas de las cuales se considera como causa principal una deficiencia en la liberación del pico preovulatorio de la Hormona Luteinizante (LH), lo cual presumiblemente se origina a nivel hipotalámico por una disminución en la liberación o en la producción del Factor Liberador de Gonadotropinas (GnRH), esto apoyado en el hecho de que al determinar la concentración del contenido del GnRH en el hipotálamo, se ha

observado que ésta es menor en vacas con quistes foliculares que en las vacas normales. Así también se ha observado que estas estructuras sufren cambios cíclicos debido a una alteración en su desarrollo, por lo que entran en regresión pero no ovulan. (12,16,8,17,9,8,)

Por lo anterior se puede suponer que el desarrollo de los quistes es el resultado de un desequilibrio endócrino que afecta al eje hipotálamo-hipófisis-gonadas, puesto que se inhibe a los elementos neurales responsables de la síntesis o liberación del GnRH. (8)

Por otro lado, se ha respaldado experimentalmente la interacción de las endorfinas o morfina cerebrales, como hormonas neuroendócrinas importantes para la modulación a nivel hipotalámico de la conducta sexual y de la secreción de GnRH y LH. (10,23,11,7,28)

Los opioides endógenos pueden modular la secreción de LH a nivel del Sistema Nervioso Central y de glándula pituitaria, en la cual se ha encontrado el opioide endógeno conocido como Beta-endorfina; el cual al ser administrado por vía parenteral tienen la capacidad de inhibir la secreción de LH. (4,7,30)

Se ha observado que la concentración de este opioide aumenta durante la gestación en vacas y también en el

período prepuberal en becerros Holstein, es decir en etapas fisiológicas caracterizadas por un anestro. (2,24)

Ahora bien, dentro de los tratamientos establecidos para que las vacas regresen a su estado reproductor normal se ha buscado restituir la falta de LH, a través de la aplicación de Hormonas exógenas como GnRH, Hormona coriónica Humana (HCG), y otros elementos análogos, basándose en el hecho de que la hipófisis responde a la aplicación de GnRH con la liberación de LH. Se calcula que las vacas con quistes ováricos que son tratadas con estos productos, el 80% responde satisfactoriamente presentando un estro fértil de los 18 a 24 días después de aplicar el tratamiento. (6,12,16,29,18,19,20)

Considerando que los productos neurosecretores como la Beta-endorfina, son reguladores de la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas, entonces el uso de los medicamentos antagonistas específicos de estas sustancias opiáceas, pueden modificar éste estímulo liberador de hormonas gonadotrópicas permitiendo que se liberen estas en las cantidades necesarias para permitir la expresión de estros fértiles. (5,7)

Si se bloquean a los receptores opiáceos utilizando el antagonista narcótico Naloxona, entonces provocará un incremento considerable en la liberación de LH, lo cual se

ha demostrado en estudios previos tanto en cabras , ovejas, vacas y becerros(14,24,30,10,11,28), asimismo en estudios in vitro de células de pituitaria de cerdo.(4)

Siendo la naloxona un antagonista de la morfina (Opioide),derivado de la noroximorfina,al cual se añade un drupo N-anil;tiene afinidad por los receptores opiáceos: Micro ; inhibiendo a la morfina u otros opioides. Sus efectos se pueden observar inmediatamente despues de su aplicación.Siendo metabolizada en el hígado por Conjugación Glucoronica.La duración de su efecto es de aproximadamente 4 hr.siendo su vida media en plasma de aproximadamente 1 hr.Es completamente metabolizada en menos de 24 hrs.(15)

HIPOTESIS

Se postula que el uso de la naloxona como estimulante indirecto de la liberación de LH,sea eficaz en el tratamiento de vacas con quistes foliculares.

Pues el uso de éste producto promueve una competencia por los receptores ocupados por la Beta-endorfina quien inhibe la secreción de "LH".

MATERIAL Y METODOS

Se emplearon 40 vacas Holstein ,procedentes de la" Pequeña Propiedad Solima",ubicada en el municipio de Matamoros Coahuila ,proximo a Torreón. Situado a 25 grados 32 minutos (Latiyud Norte),103 grados 27 minutos (Longitud Oeste),a una altura de 1130m sobre el nivel del mar.Clíma Semidesertico-seco ,con una temperatura media anual de 20.4 grados centigrados y una precipitación anual de 150mm.La realización del trabajo experimental fué durante los meses de enero-abril.

Para la selección de las vacas que formaron parte del experimento,no se considero:edad,número de parto,ni nivel productivo. Unicamente fue nescesaria la presencia de quistes foliculares ;lo cual fue determinado por medio de palpación rectal en vacas repetidoras , con presentación de estros irregulares o en estado de anestro.

Con este número de casos,se conformaron 2 grupos experimentales de 20 animales cada uno;el primer grupo fue tratado con Gonadorelin (análogo de la GnRH "Fertagil") , una sola aplicación de 5ml por via intramuscular ,como tratamiento habitual para este problema dentro del establo.

El segundo grupo experimental, fué tratado con Naloxona, a una dosis de 5 mg por via intramuscular.cada doce horas

durante tres días (6 aplicaciones totales), como tratamiento alterno.

La obtención de resultados, se basó en la evaluación a los 8 días de aplicado el tratamiento de las estructuras ováricas encontradas através de palpación rectal, buscando la desaparición de los quistes y la prescencia posterior de un cuerpo lúteo o de una fosa de ovulación. Asignando a los casos en los cuales se elimina el quiste una calificación de positivo al tratamiento [+], y en los cuales este persiste una calificación de negativo al tratamiento [-].

Una vez obtenidos los resultados, estos se compararon entre sí, para buscar una diferencia que pueda o no ser significativa a travez de una "Prueba de Diferencia Entre dos Proporciones" (22). Pues la prueba de "Ji cuadrada" es util cuando los datos son de caracter numérico, sin embargo en el presente trabajo los resultados arrojados son de caracter nominal por lo que la prueba más adecuada es "Diferencia entre Proporciones".

RESULTADOS

La respuesta a los tratamientos, fué obtenida a los ocho días postratamiento através de la evaluación por palpación rectal ,arrojando los siguientes resultados.

Dentro del primer grupo tratado con Gonadorelin (GnRH);se encontró que de las 20 vacas tratadas que presentaban quiste folicular,trece de ellas tuvieron una respuesta favorable (+).mientras que en siete de ellas aún persistía la estructura folicular (-),lo cual indica que la efectividad del tratamiento fué de un 65%.

En el segundo grupo de vacas tratadas con Naloxona;se encontró que de las 20 tratadas en diesiocho de ellas existió una respuesta favorable al tratamiento,mientras que en las dos restantes prevalecía la estructura quística,lo cual indica que la efectividad del tratamiento fué de un 90%.(Cuadro 1)

Al realizar el analisis y comparación de los resultados de los dos grupos ,buscando una diferencia estadística entre ambos através de la "Prueba de Diferencia Entre Dos Proporciones",se puede observar que ésta existe,ya que la obtención de $Z=2.016$ es mayor que la $Z_{\alpha/2}= 1.96$. De lo cual se puede deducir una mayor eficacia en el tratamiento con Naloxona.(Cuadro 2)

DISCUSION

En la búsqueda de los casos clínicos de vacas que presentaran signología de quiste folicular, se encontró que un gran porcentaje de estos, son cuadros de anestro, el cual se reporta de un 73% de los animales con esta afección en otros estudios realizados(1).

Puesto que las alteraciones en la ovulación de los animales por deficiencia en la liberación de "LH", ya sea formación de quistes o retraso en la ovulación, son uno de los principales problemas en la reproducción de la vaca lechera se necesario asentar la influencia que tiene la condición corporal de los animales en la común presentación de estas alteraciones; ya que las vacas con mayor predisposición a sufrir estas alteraciones en su función reproductiva, son vacas de alta producción; y con una pobre condición corporal(26). Lo cual provoca un estado de "Eustress", el cual puede llegar a provocar falta en la liberación ó una liberación no suficiente de la LH. Quizás producida por un bloqueo por la β -endorfina, la cual se puede hallar elevada en casos de estrés, como es el caso del parto o de hipoglicemia durante la gestación en humanos (3,13).

Es importante el mencionar que los animales que no respondieron a alguno de los tratamientos, en su mayoría el

desfasamiento entre alta producción y baja condición corporal era más acentuado.

Siendo que el resultado de el tratamiento de Gonadorelin (GnRH) arrojó una efectividad del 65%, este coincide con resultados de tratamientos con diversos hormonales, los cuales varían desde un 40% hasta un 85%; Entre estos se hallan GnRH, LH, PMSG, HCG y algunos análogos. Incluso en trabajos comparativos previos entre algunos de estos productos, no se encuentra una diferencia estadística entre su distinta efectividad. (20,1)

Actualmente uno de los tratamientos alternativos, es el uso de la Progesterona por medio de dispositivos e implantes. Su uso es común en animales que no reponen a los tratamientos convencionales, se sugiere que actúa de dos formas, provocando una regresión del quiste mediante la supresión del apoyo hormonal que este recibe, o bien luteinizándolo, para que de esta forma se pueda eliminar mediante la aplicación de un luteolítico. (1)

Una vez considerando que dentro de los tratamientos convencionales con hormonales en la terapia de quistes no existe una diferencia; y demostrando en el presente trabajo que la Naloxona tuvo una mayor eficacia en comparación al tratamiento hormonal usado, por existir una diferencia estadística en favor, se puede argumentar que el resultado

de la terapia con Naloxona debido a sus características de acción podría ser una alternativa a elegir y que presenta un mayor grado de efectividad.

Aunque antes de poder concluir afirmativamente y con un 100% de seguridad la eficacia del producto, se debe poner a consideración los siguientes puntos, para que sirvan de partida en futuros estudios que confirmen las conclusiones del presente trabajo:

A) Dentro de las Vacas tratadas con Naloxona, en las cuales la estructura folicular permanecía a la revisión postratamiento, aparentemente éste se hallaba en proceso de luteinización. Esto se podría confirmar, a través de la medición de niveles de progesterona principalmente.

B) Realización de un monitoreo hormonal de los animales con quiste, antes, durante y después de el tratamiento, para observar variaciones de :LH, Progesterona, β -endorfina y Estrogenos, teniendo un perfil de causa-efecto en el tratamiento con naloxona.

C) Realizar una comparación económica entre los diversos tratamientos.

CONCLUSIONES.

1.-La presencia de opioides endógenos como reguladores de la actividad reproductiva, esta presente en casos de exigencia energética o de situaciones de "eustress" .

2.-Las alteraciones ovulatorias como causa de fallo en la reproducción, incluida la formación de quistes foliculares, se pueden atribuir a una falla en la liberación de "LH" ocasionada por un bloqueo a nivel hipotalámico por los opioides endógenos (Beta-endorfina).

3.-El antagonista opiáceo Naloxona ,actua desbloqueando la actividad reproductiva causada por la β -endorfina.

4.-El uso de la Naloxona como terapia de los quistes foliculares, es más efectiva que el uso convencional de hormonales, ya que ocasiona una respuesta del propio organismo aumentando los niveles de "LH"

LITERATURA CITADA.

- 1.-Arthur G.H., Noakes D.E., Pearson H.: "Reproducción y Obstetricia Veterinaria". Ed Interamericana .1991 .México .
- 2.- Aurich J.E., Dobrinski I., Hoppen H.O. and Grunert E. "B-Endorphin and met-enkephalin in plasma of cattle during pregnancy, parturition and the neonatal period" J.Reprod.Fert. (1990)89, 605-612.
- 3.-Aurich J.E., Dobrinski I., Hoppen H.O., and Grunert E. "Stimulation or release of β -endorphin and oxytocin by prostaglandin F $_{2\alpha}$ in cattle at parturition" J.Reprod.Fert. (1993)97, 161-166.
- 4.-Barb C.R, Barrett 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).
- 5.-Bicknell R.J. and Leng G. : "Endogenous opiates regulate Gonadocorticotin but not vasopressin secretion from the neurohypophysis" Nature Vol 298:161-162 (1982).
- 6.-Brown J.L., Schoenemann H.M. and Reeves J.J.: "Effect of FSH treatment on LH and FSH receptors in chronic cystic-ovarian-diseased dairy cows". J.Anim.Sci. 62:1063-1071 (1986).
- 17.-Cesselin.F.: "Les endomorphines (I)" Recueil Méd. Vet. 162:1311-1319 (1986).
- 8.-Cook D.L., Parfet J.R., Smith C.A., Moss G.E., Youngquist R.S. and Garverick H.A. : "Secretory Patterns of LH and FSH during development and hypothalamic and hypophysial characteristics following development of steroid-induced ovarian follicular cysts in dairy cattle" J.Reprod.Fert. 91:29-28 (1991).
- 9.-Cook D.L., Smith C.A., Parfet J.R., Youngquist E.M. and Garverick H.A. : "Fate and turnover rate of ovarian follicular cysts in dairy cattle" J.Reprod.fert. 90:37-46 (1990).
- 10.-Falcones J., Chan E.C., Madsen G., Thomson M. and Smith R. "Secretion of β -endorphin into the maternal evaluation by uteroplacental tissues in responses to hipoglycaemie stress". J.of Endocrinology. 118 R5-R8 (1988).
- 11.-Fuentes H.V.O. : "La manipulación de la conducta sexual del macho en un hato de cabras alpinas. Memorias del V Congreso Nacional AZTECA. México D.F. 1988.26-27. AZTECA México(1988).

12.-Fuentes H.V.O. y Peraza C. : "El uso de la naloxona y la progesterona para adelantar la época de empadre en la cabra alpina". Memorias del V congreso Nacional AZTECA. México D.F. 1988 .24-25. AZTECA México D.F. (1988).

13.-Galina C., Saltiel A., Valencia J. , Otros: "Reproducción de los animales domesticos" Ed. Limusa , México 1988.

14.-García Llampallas O. "El efecto de la naloxona sobre la presentación del estro al destete en la cerda" Tesis de licenciatura. Fac. Med. Veterinaria y Zoot. UNAM México D.F. 1989.

15.-Goodman .Gilman A. : "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics" Ed Mac Millan .New York.1992.

16.-Hafez E.S. "Reproducción e inseminación artificial". Ed. Interamericana (4a ed) México 1984.

17.-Hernández Ledezma J.J., Arenas A., Lozano F., Fernández de C. L.: "Factores asociados con la presentación de quistes ovaricos en ganado lechero". Téc. Pec. Méx. 47 (1984).

18.-Hernández Ledezma J.J., Garverick R.G. and Brown E.M.: "Gonadotropin releasing hormone treatment of dairy cows with ovarian cysts. III. Steroids in ovarian follicular fluid and ovarian cyst fluid". Theriogenology. vol17 no 6 1982.

19.-Kesler D.J., Garverick H.A., Caudle A.B., Elmore R.S., Youngquist R.S. and Bierschwal C.J. : "Reproductive hormone and ovarian changes in cows with ovarian cysts". J Dairy Sci 63:166-170 (1980).

20.-Kittok R.J., Britt J.H. and Convey E.M.: "Endocrine response after GnRH in luteal phase cows with ovarian follicular cysts". J. Anim. Sci. 17 (4) 1978.

21.-Landeta Muñoz Lucina Angelica "Incidencia de quistes foliculares posrecoleccion en vacas y vaquillas de razas lecheras superovuladas y comparación de tres compuestos hormonales para su tratamiento". Tesis de Licenciatura .Fac. Med. Veterinaria y Zootecnia. UNAM .Mexico D.F. 1992.

22.-Levine Richar I. : "Estadística para Administradores". Ed. Prentice Hall. México 1988

23.-Luce Dofy Barbe "las hormonas del hipotalamo". Mundo Cientifico .5(43)1989, 4-12.

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

25.-Morrow D.A., Roberts S.J., McEntee K. and Gray H.G. "Postpartum Ovarian Activity and Uterine Involution in Dairy Cattle" J.A.V.M.A. (1988) 149 (n212).

26.-Nessan J.K. and King G.K. : "Relationship of peripheral estrogens and testosterone concentrations to sexual behavior in normal and cystic cows" Med. Vet. Jour. 22:9-11 (1981).

27.-Patton R.A., Bucholtz H.F., Schmidt M.K. "Body Condition Scoring- a management tool" Dep. of Animal Science, Michigan State University (1988).

28.-Rosano Lopez M.A. "El efecto de la naloxona sobre la receptibilidad sexual de la coneja Nueva Zelanda". Tesis de licenciatura. Fac. Med. Veterinaria y Zoot. México D.F. 1991.

29.-Salisbury G.W., Van Demark N.L., Lodge J.R. : "Fisiología de la reproducción e inseminación artificial de los bovinos". Ed Acribia, Zaragoza España 1978.

30.-Schulz R., Wilhelm A., Martin K., Gramsch C. and Herz A. "B-Endorphin and dinorphin control serum luteinizing hormone level in immature female rats". Nature 294 :757-759 (1981)

31.-Whitmore L., Tyler W.J. and Casida L.E. "Incidence of cystic ovaries in Holstein-Friesian cows" Med. Vet. Jour. 22 (1981)

CUADRO 1

GRUPO 1		GRUPO 2	
VACA	RESULTADO	VACA	RESULTADO
1	+	1	+2
2	+	2	+
3	-	3	+
4	+	4	+
5	+	5	+
6	-	6	+
7	-	7	+
8	+	8	-
9	+	9	+
10	-	10	+
11	-	11	+
12	+	12	+
13	+	13	+
14	-	14	+
15	+	15	-
16	+	16	+
17	-	17	+
18	+	18	+
19	+	19	+
20	+	20	+
20	13 +	TOTAL	20 18+
	7 -		2-
65%	PORCENTAJE		90%

CUADRO 2

$$N1 = 20$$

$$X1 = 18$$

$$\hat{p}_1 = 0.9$$

$$\hat{q}_1 = 0.1$$

$$Z_{\alpha/2} = 1.96$$

$$N2 = 20$$

$$X2 = 13$$

$$\hat{p}_2 = 0.65$$

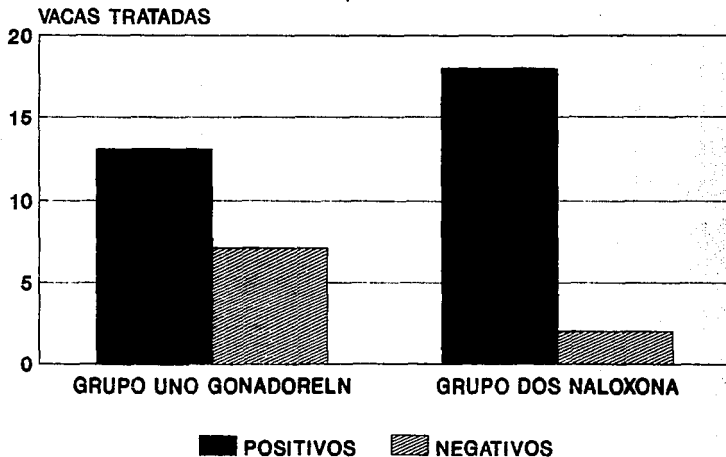
$$\hat{q}_2 = 0.35$$

$$\alpha = 0.5$$

$$Z = \frac{\hat{p}_1 - \hat{p}_2}{\sqrt{\frac{\hat{p}_1 \hat{q}_1}{N1} + \frac{\hat{p}_2 \hat{q}_2}{N2}}}$$

$$Z = 2.016 > Z_{\alpha/2} = 1.96$$

RESULTADO A TRATAMIENTOS COMPARACION



CUADRO 3