

11621
21



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"EL CONTROL OPIODERGICO DEL CLORHIDRATO DE
NALOXONA SOBRE LOS MECANISMOS REPRODUCTIVOS
EN LOS ANIMALES DOMESTICOS
(ESTUDIO RECAPITULATIVO)".

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
ARMANDO ENRIQUEZ GARCIA

ASESOR: M. C. JOSE GABRIEL RUIZ CEPVANTES
COASESOR: MVZ MARIA DE LOS ANGELES RUIZ RIVERA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO.

2003.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
P R E S E N T E

ATN Q. Ma del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el artículo 23 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted lo siguiente: A T E N D I E N D O

"El Control Opiodérgico del Estomatodonto de Baloxona Boba con Mecanismos Reproductivos en los Animales Domésticos (Estado Recapitulativo)".

que presenta el casante Armando Enriquez García, con número de cuenta 09011012-2 para obtener el título de Médico Veterinario Zootecnista.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Mex. a 15 de Julio de 2003.

PRESIDENTE MVZ. Ruperto Javier Hernández Calderas

VOCAI M.C. José Gabriel Ruiz Cervantes

SECRETARIO DR. A. Enrique Esperón Sumano

PRIMER SUPLENTE M.C. María Magdalena Guerrero Cruz

SEGUNDO SUPLENTE MVZ. Eusebio Valentín Villalobos García

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por abrir sus puertas a todas las personas que desean estudiar y forjarse como personas profesionales.

A mis padres y hermanos quienes me apoyaron para terminar este proyecto.

A mi honorable jurado:

En especial al M. C. José Gabriel Ruiz Cervantes y MVZ María De Los Ángeles Ruiz Rivera por su paciencia y esmero para la realización de este trabajo.

Agradezco de corazón todas las ayudas y muestras de afecto y amistad que recibí y con quien pase ratos agradables al igual que amargos en esta etapa. Gracias Amigos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

"Hay momentos en la vida en los que extrañas tanto a algunas personas, que quisieras sacarlas de tus sueños y envolverlas en un abrazo.

Ten la suficiente felicidad que te haga dulce, los suficientes tropiezos que te hagan fuerte, la suficiente tristeza que te haga humano y la suficiente esperanza que te haga feliz.

La mayoría de la gente feliz no necesariamente tiene lo mejor de cada cosa; ellos solamente toman lo mejor de las cosas que aparecen a lo largo de su camino.

La felicidad existe para aquellos que lloran, aquellos que les duele, aquellos que han buscado, aquellos que han tropezado; porque solamente ellos pueden apreciar la importancia de las personas que han tocado sus vidas.

La vida comienza con una sonrisa, crece con un beso y termina con una lágrima.

El futuro brillante estará basado siempre en un pasado olvidado; no puedes continuar con tu vida hasta que dejes escapar tus fracasos del pasado y los dolores de corazón.

Gracias Chabela por que fuiste y eres a toda madre....

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE.

Resumen	1
Introducción	2
Objetivos.....	3
Revisión bibliográfica.....	4
Antecedentes históricos.....	4
Función de los péptidos opioides endógenos.....	4
Clasificación de los péptidos.....	4
Receptores múltiples de opioides.....	6
Receptores mu.....	6
Perfiles de las acciones de los opioides.....	7
Efectos neuroendócrinos.....	7
Características de la naloxona.....	8
Uso de la naloxona y su efecto en la hormona LH en machos.....	13
Uso de la naloxona y su efecto en la testosterona.....	13
Uso de la naloxona y la libido.....	14
Uso de la naloxona para la inducción al estro.....	15
Naloxona más progestágenos para la inducción al estro.....	15
Naloxona más progestágenos y hormonas gonadotrópicas, para la inducción al estro.....	16
La naloxona y su efecto en la LH.....	16
Efecto de la naloxona más estrógenos en la LH.....	18
Efecto de la naloxona y prostaglandinas en la LH.....	18
Efecto de la naloxona más progestágenos más estrógenos en la LH.....	18
Efecto de la naloxona más progestágenos más liberadores de gonadotropinas en la LH.....	19
Inducción a la ovulación.....	19
Uso de la naloxona y su efecto en la fertilidad.....	20
Efecto de la naloxona en la prolificidad.....	21
Uso de la naloxona y efecto en la prolactina.....	22
Conclusiones.....	24
Bibliografía.....	25

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN.

Con la finalidad de recopilar información sobre el papel de los péptidos opioides endógenos (POE) sobre el comportamiento reproductivo en las especies domésticas al aplicar Clorhidrato de Naloxona (Nx) en distintas fases del ciclo estral y épocas del año, se tomaron los casos más representativos en cuanto a resultados obtenidos sobre el comportamiento de dicha sustancia en machos y hembras en las distintas especies domésticas; efecto en las distintas hormonas como la testosterona, la hormona luteinizante (LH), la folículo estimulante (FSH), la prolactina (PRL), inducción al estro, entre otros. Se consideró el origen de los POE en el hipotálamo, área preóptica, eminencia media y lóbulo nervioso de la pituitaria, quienes forman tres familias: la propiomelanocortina (POMC), proenkefalina B y prodinorfina que actúan a través de sitios de unión de receptores opioides kappa (κ), delta (δ), mu (μ) y otros no identificados. Cualesquiera de las tres familias pueden estar involucrada con la inhibición de la liberación de la LH, ya que no se ha podido demostrar especificidad por algún POE responsable del mecanismo fisiológico. Se ha podido determinar que al aplicar Nx (antagonista de los receptores μ) sobre estos receptores junto con los ligandos fisiológicos podrían ser los mediadores de la inhibición de la liberación tónica de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), disminuyendo así la liberación pulsátil de la LH. Por otro lado diversos trabajos indican que aunque los POE y la GnRH se encuentran en áreas hipotalámicas, sin embargo los POE de las tres familias parecen ser secretadas por neuronas diferentes a las GnRH. Finalmente en distintas especies animales se ha visto que los cambios en la concentración de esteroides en el plasma sanguíneo ocasionan cambios en el contenido de los POE en el hipotálamo y en el sistema porta hipotálamo-hipofisiario. De tal manera que en las neuronas secretoras de B-endorfina se han encontrado receptores de progesterona y de estradiol, por lo que estos esteroides pueden alterar los contenidos de los POE en el hipotálamo y en el sistema porta hipotálamo-hipofisiario. Finalmente en relación a la liberación de testosterona la cual esta regulada por los niveles de LH no existen suficientes trabajos que indiquen el mecanismo regulador en las diferentes épocas del año y momentos de la aplicación de la Nx sobre los POE.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1. 0 INTRODUCCIÓN.

Una de las piedras angulares para la supervivencia en cualquier especie es su reproducción, resulta fácil entender que de ella no solo depende la perpetuación de los individuos, sino que además debe representar un beneficio para el criador (Arbiza, 1986). Una de las fases del ciclo reproductivo importante para las especies es el estro que en las cabras dura de 24 a 48 horas. Esta duración es influida por la raza, la edad, la estación del año y la presencia del macho (Haféz, 2002; Intervet; 1998).

Las cabras y ovejas de las zonas templadas presentan un proceso de estacionalidad en su ciclo reproductivo, así como otras especies domésticas utilizadas por el hombre, se ha observado diversos problemas impiden una tasa adecuada de reproducción. Hoy en día, una diversa variedad de estudios se afanan en encontrar mejores formas para incrementar la eficiencia reproductiva de las especies domésticas en la industria animal, entre las que destacan, la aplicación de hormonas exógenas y/o endógenas, los efectos por el uso de machos, métodos genéticos o fisiológicos y manipulaciones del medio ambiente (Chemineau *et al.*, 1992).

El medio ambiente de las zonas tropicales con menos variación de horas luz al día, permite en el caso de las cabras y ovejas que habitan estas regiones procrear y parir prácticamente en cualquier época del año (Jainundeeen y Haféz, 1987). Por otro lado se reporta que las altas temperaturas y la falta de alimento limitan la actividad sexual, siendo la mejor época para la reproducción después de la estación lluviosa (Mackenzie, 1980; García y Gall, 1981).

Otros autores, se han interesado y estudiaron los efectos de los POE con actividad opiácea denominados en forma general como endorfinas las cuales inhiben la secreción pulsátil de la GnRH (Brooks *et al.*, 1986; García *et al.*, 1990). Así sustancias como la Nx (antagonista opiácea) al ser suministrada provoca en los individuos tratados se incremente su nivel de gonadotropinas plasmáticas. Con base en esas observaciones, se ha utilizado a la Nx, como modelo para tratar de conocer con mayor exactitud los mecanismos reguladores de la fisiología de la reproducción en el sistema nervioso central (SNC) de diferentes especies domesticas (Horton *et al.*, 1989; Currie and Rawbings, 1989; Zavala, 1998; Fuentes y Peraza, 1988; Gady, 1991; Ruiz, 1996; Aurich, *et al.*, 1995; Pedrón *et al.*, 1996).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.0 OBJETIVOS.

- ❖ Recopilar información en relación a los efectos de los péptidos opioides endógenos y el control opiodérgico del clorhidrato de naloxona relacionados con el comportamiento reproductivo en especies domésticas.
- ❖ Analizar los datos obtenidos de los compuestos antes mencionados y con base a ello dar recomendaciones sobre su uso.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3. 0 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

3. 1 Antecedentes históricos.

Desde hace más de 30 años, se ha estudiado el efecto fisiológico de los POE en el organismo, su distribución en el SNC y sistema nervioso periférico (SNP), además de sus receptores. Se ha comprobado la existencia de diversos receptores, entre ellos, los reguladores de liberación de gonadotropinas (Fuentes, 1997). Este mecanismo se ha visto implicado en la modulación y liberación de la Hormona luteinizante (LH) durante el ciclo estral y el periodo de la prepubertad (Brooks *et al.*, 1986). En general se considera que los opioides suprimen la secreción de gonadotropinas en el caso de individuos drogadictos y adictos a la heroína (Fuentes, 1997).

3. 2 Función de los POE.

En la función neurotransmisora se ven involucrados varias docenas de péptidos; estos, son compuestos orgánicos que se encuentran en la mayoría de los tejidos vivos, con múltiples funciones biológicas. Se clasifican como polímeros de aminoácidos y tienen una menor masa que las proteínas. Sus efectos, son diversos, además de constituir un sistema de comunicación. Así la transmisión peptídica parece diferir de la provocada por otros transmisores pues son péptidos liberados a partir de sus precursores en las terminaciones nerviosas su acción finaliza con su metabolismo (Goodman y Gilman, 1996; Foster, 1993).

3. 3 Clasificación de los péptidos.

Se han identificado tres familias distintas de péptidos:

- ❖ Endorfinas.
- ❖ Enkefalinas.
- ❖ Dinorfinas.

Cada familia deriva de un polipéptido precursor diferente y tienen una distribución anatómica característica. En la actualidad se designan con los nombres proencefalina

(proencefalina A), POMC y prodinorfina (proencefalina B). Las encefalinas pentapeptídicas (leucina-encefalina y metionina-encefalina) fueron los primeros péptidos opioides descubiertos y ahora se sabe que derivan de un precursor grande, pro-encefalina A, ésta se aisló del tejido cerebral en 1975 por Hughes y Kosterlith (Foster, 1993; Roger y Randall, 1993).

Las dinorfinas constituyen la última familia descubierta en 1982 por Fishli y derivan de un precursor conocido como proencefalina B o prodinorfina (Carsolio, 1995; González, 1995; Goodman y Gilman, 1996).

Las endorfinas y las encefalinas, tienen entre otras propiedades el ser analgésicas, producen placer y euforia por ello, estas sustancias han despertado un gran interés, y se ha comprobado que sus niveles de concentración aumentan en el cerebro como respuesta a estímulos producidos por la comida, la audición de la música favorita y algunas otras actividades generalmente relacionadas con el placer. El nombre de estos neuropéptidos endógenos, se deriva de su afinidad por los mismos receptores en el SNC del opio y sus derivados. Hace tiempo se sabe como algunos alcaloides (opio, morfina y heroína) ejercen poderosos efectos sobre la relajación del SNC (Carsolio, 1995; Cedric *et al.*, 1993; Conn *et al.*, 1996; Wesley *et al.*, 1994).

Estos efectos placenteros han conducido al hombre a usar opiáceos narcóticos, tales como el opio, la morfina y la heroína, para estimular tales receptores. Las dosis repetidas de opiáceos provocan cambios compensatorios en el metabolismo neuronal, de modo que la eliminación del opiáceo deja al SNC en un estado en el cual el sujeto experimenta un malestar extremo hasta obtener una nueva dosis del opiáceo. A esta dependencia inducida metabólicamente se le denomina adicción (Hidalgo, 1995; Roger y Randall, 1993).

En cambio los péptidos derivados de la prodinorfina y de la proencefalina se hallan distribuidos por todo el SNC, y en muchos casos se les encuentra juntos. Aunque cada

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

familia de péptidos suele estar localizada en grupos diferentes de neuronas, en ocasiones se expresa más de una familia dentro de la misma neurona (Wesley *et al.*, 1994).

Hoy se sabe que la morfina, codefina y morfínanos relacionados se encuentran de manera natural en los tejidos del mamífero y suelen estar en forma conjugada o fijos en proteínas. De tal manera que se han descrito en ratas las vías metabólicas hepáticas que podrían lograr la síntesis de morfina (Goodman y Gilman, 1996).

3. 4 Receptores múltiples de opioides.

Se sabe que la membrana superficial de algunas neuronas contienen receptores opioides. Esta clase de receptores se une normalmente a las encefalinas y endorfinas producidas por el SNC, solo de manera secundaria y por coincidencia se unen a los opiáceos narcóticos, moléculas alcaloideas derivadas de las plantas y que no están relacionadas químicamente con los opioides producidos de manera natural (Cedric *et al.*, 1993; Foster, 1993).

Existen varios subtipos de receptores opioides, cada uno con afinidad diferente para los opiáceos administrados por vía exógena y los endógenos con actividad y funciones fisiológicas distintas:

Delta.	δ	Épsilon.	ϵ
Mu.	μ	Sigma.	σ
Kappa.	κ		

(Cedric *et al.*, 1993, Roger y Randall, 1993; Goodman y Gilman, 1996).

3. 5 Receptores Mu (μ).

La mayor parte de los opioides utilizados en clínica son relativamente selectivos por los receptores μ , esto refleja su semejanza con la morfina. Algunos fármacos en particular los agonistas y antagonistas mixtos, interactúan con más de una clase de receptor en las dosis clínicas ordinarias. Son de interés particular las acciones de estos fármacos, puesto que

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

pueden actuar como agonistas en un receptor y antagonistas en el otro (Cedric *et al.*, 1993. Goodman y Gilman, 1996).

Los receptores μ se definieron al principio por su afinidad con la morfina. No se han establecido otros ligandos endógenos para este receptor, pero varios de los péptidos opioides interactúan con los receptores μ . La β -endorfina tiene gran afinidad en estos receptores que también poseen gran afinidad por las encefalinas. Como ya se dijo, diversos grupos de investigación han identificado morfina endógena en el encéfalo, lo que plantea la posibilidad de que pueda ser el ligando natural de este sitio. (Goodman y Gilman, 1996).

Aunque se han desarrollado agonistas muy selectivos para los receptores μ , los antagonistas han sido de utilidad máxima para definir los efectos farmacológicos de estos. La morfina es el agonista más conocido, inhibe la secreción de GnRH y actúa de manera directa sobre estos receptores. Se relaciona directamente con la secreción de la GnRH (Ebling y Lincoln, 1985).

3. 6 Perfiles de las acciones de los opioides.

En el ser humano, el perfil de las interacciones de los receptores de sustancias opioides se deduce de observaciones clínicas y de extrapolaciones prudentes de sus propiedades farmacológicas en los animales. La morfina y otros agonistas de los opioides del tipo de la morfina producen analgesia primordialmente por interacción con los receptores μ de los opioides. Otras consecuencias de la activación de los receptores μ son la depresión respiratoria, miosis, reducción de la motilidad gastrointestinal y sensación de bienestar (euforia) (Goodman y Gilman, 1996; Martín, 1993).

3. 7 Efectos neuroendocrinos.

La morfina actúa a nivel del hipotálamo, inhibiendo la descarga de la GnRH, con lo que disminuye las concentraciones circulantes de LH, FSH, adenocorticotrópica (ACTH) y β -

endorfina. Como resultado de las concentraciones disminuidas de hormonas tróficas hipofisarias, disminuyen las concentraciones de testosterona y cortisol en el plasma (Ebling y Lincoln, 1985; Brookst *et al.*, 1986; Goodman y Gilman, 1996).

La administración de agonistas μ incrementa la concentración de prolactina (PRL) en el plasma, tal vez al reducir la inhibición dopaminérgica de su secreción, aunque algunos opioides intensifican la secreción de hormona del crecimiento, la administración de morfina o de β -endorfina ejerce poco efecto en la concentración de la hormona en plasma. Se realizaron observaciones en pacientes bajo efectos de la metadona, en la mujer y se concluyó que el empleo intermitente de heroína normaliza los ciclos menstruales que se hubieran trastornado; en tanto en el varón, se encontraron las concentraciones circulantes de LH y testosterona dentro de los límites normales (Goodman y Gilman, 1996). Por otro lado se efectuó una exhaustiva revisión sobre la conducta sexual de los adictos a la heroína; observando en las mujeres adictas, severas anomalías en el ciclo menstrual y en los hombres disminución del libido, mientras que el orgasmo, la erección y eyaculación espontánea, se presentaban como signos de abstinencia (Fuentes, 1997).

Las propiedades farmacológicas de los antagonistas son de suma importancia para entender el mecanismo de los opioides endógenos, por ejemplo cuando se administra un agonista opioide como la morfina en pequeñas dosis de 1 mg en ovejas, se observó que es capaz de inhibir la descarga de la GnRH en su época reproductiva, pero cuando se aplica un antagonista como la Nx a dosis de 0.4 a 0.8 mg/kg intravenosa o intramuscularmente, son capaces de revertir esta acción (Ebling y Lincoln, 1985, Brookst *et al.*, 1986).

3. 8 La Naloxona (Nx).

La Nx es un antagonista de los opioides y bloquea selectivamente las acciones de endorfinas en los receptores- μ en el hipotálamo. Estos receptores están directamente relacionados con la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

liberación y secreción de GnRH. La nx a bajas dosis incrementa significativamente la liberación de LH (Fuentes, 1997).

3. 8. 1 Características de la Nx.

La Nx, que es capaz de revertir todos los efectos de la morfina y los fármacos afines. sus características son:

3. 8. 2 Nombre genérico: Clorhidrato de (HCL) naloxona.

3. 8. 3 Origen y química.- Es un derivado de la tabaina (alcaloide de la morfina) cuya fórmula química es 17 -alín -4,5 alfa epoxi -3,4 -dihidromorfina -beta -ona. Es un compuesto cuaternario de peso molecular 327.37. Se constituye de varios núcleos aromáticos y en la practica se presenta bajo la forma de HCl de Nx (C19H22CIN04); es soluble en agua y alcohol e insoluble en éter. Se presenta como polvo blanquecino con un PK de 7.94 . Su punto de ebullición es de 177 a 180 y su pH es de 3 a 4 (Young, 1999; Vademecum Vallory 2000).

3. 8. 4 Acción farmacológica: Se cataloga como un antagonista puro de los derivados del opio. en la técnica anestésica -neuroleptoanalgesia- bloquea el efecto de un derivado de la morfina el Fentanyl. Se ha utilizado también en trabajos experimentales donde se ha postulado que en diferentes especies domésticas ejerce bloqueo de los POE (Carsolio, 1995; Young and Magnum 1999; Vademecum Vallory 2000).

3. 8. 5 Farmacocinética: No ejerce efecto por vía bucal. se metaboliza tan rápidamente en su primer paso por el hígado que tiene cincuenta veces menos potencia que la administrada por vía parenteral; cuando se administra por vía intramuscular (IM) su distribución en los tejidos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

es de 6 a 7 veces mayor que en el plasma, donde su vida media es de aproximadamente una hora; continuando con su distribución hasta llegar al SNC donde se le ha localizado en gran cantidad en receptores μ aunque también se ha sugerido que puede ser captada por receptores κ y δ . Su efecto dura aproximadamente 4 horas. Poco se conoce de su biotransformación, pero se sabe que se metaboliza en el hígado conjugando con el ácido glucorónico. Se elimina por orina en aproximadamente 24 horas (Conn *et al.*, 1996; Young and Mágnun 1999; Vademecum Vallory 2000; Rang y Dale, 1992).

3. 8. 6 Farmacodinamia: Su mecanismo de acción es uno de los ejemplos más notable del antagonismo en la medicina, sin embargo cuando se administra en ausencia de un agonista se le considera inerte en relación al bloqueo de fármacos derivados de la morfina, por ejemplo cuando se administra subcutáneamente de 12 a 24 mg suele producir una ligera somnolencia o signos sin importancia clínica, por el contrario cuando se administra a un sujeto tratado con morfina o muchos de sus derivados, su efecto antagonista puro anula los efectos de los agonistas casi por completo en 1 o 2 minutos (Briggs *et al.*, 1998; Young and Mágnun 1999; Vademecum Vallory 2000).

3. 8. 7 Ejerce otras acciones farmacológicas como:

- Disminuye la liberación enzimática por parte de los lisosomas y péptidos depresores del miocardio.
- Mejora indirectamente la calidad y cantidad del transporte del oxígeno, incrementando la sensibilidad de los barorreceptores.
- Incrementa los niveles de cortisol y catecolaminas en el plasma.
- Se une a los receptores μ , impidiendo la acción de los POE en la liberación de gonadotropinas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Se une a los receptores β endofinérgicos impidiendo la acción de la morfina y la mayoría de sus derivados.
- Compite con los receptores μ que se consideran como mediadores de la analgesia supraespinal, la depresión respiratoria, la endorfina y la dependencia física.
- Compite con los receptores κ , que se consideran mediadores de la analgesia espinal y la sedación.
- Compite con los receptores δ , que controlan la estimulación respiratoria y vasomotora.
- Es más efectiva como antagonista de los efectos agonista μ que de los κ o de los δ (Briggs *et al.*, 1998; Goodman y Gilman, 1990; Young y Mágnun 1999; Vademecum Vallory 2000; Rang y Dale, 1992).

3. 8. 8 Posología y Vías de Administración: En la clínica humana para realizar un efecto antagonista, de los opioides, se usa de 0.4 a 0.8 mg/kg. La dosis mínima en cabras para generar un efecto de bloqueo sobre los receptores μ es de 10 mg dosis total, aplicando 2 medias dosis cada 12 horas. (Vademecum Vallory 2000; Rang and Dale, 1992).

3. 8. 9 Vías de administración: Intravenosa (IV), intramuscular (IM) o subcutánea (SC).

3. 8. 10 Usos terapéuticos:

En pacientes con sobredosis de opiáceos, está indicado para revertir, parcial o totalmente, la depresión producida por narcóticos, incluyendo la respiratoria e inducida por narcóticos opiáceos (naturales o sintéticos) como dextropropoxifeno, difenoxilato y metadona.

Se usa como:

- Antídoto en la Neuroleptoanalgesia.
- Tratamiento de choque por hemorragias y por endotoxinas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Experimentalmente en casos de diarreas y vómito (disminuye el peristaltismo).
- Se usa conjuntamente la Meperina + Nx como coadyuvante en la anestesia con Pentobarbital sódico.
- Liberador de LH en ovejas (Goodman y Gilman, 1996; Rang y Dale, 1992; González *et al.*, 1994)

3. 8. 11 Reacciones adversas:

Los efectos adversos no son un problema real con dosis terapéuticas de Nx. Sin embargo, se han reportado en humanos mareos, malestar general y cefalea. En raras ocasiones hipertensión, arritmias cardíacas y edema pulmonar en pacientes a los que se les ha administrado Nx post-quirúrgicamente. Con poca frecuencia se han reportado convulsiones. La Nx puede precipitar un síndrome agudo de abstinencia, en pacientes adictos a los narcóticos (Goodman y Gilman, 1996; Rang y Dale, 1992)

Como se citó anteriormente, se piensa que los POE participan en la regulación de la secreción hipofisiaria a través de efectos inhibitorios tónicos sobre la carga de ciertas hormonas hipotalámicas, por lo tanto, la administración de Nx incrementa la secreción de hormona liberadora de gonadotropina y de factor liberador de corticotropina, e incrementa las concentraciones plasmáticas de LH, FSH y ACTH, lo mismo que de las hormonas producidas por sus órganos blanco (Brooks *et al.*, 1986; Fuentes 1997).

La Nx ha sido usada sola o en combinación con otros compuestos hormonales para producir diversos efectos al nivel de la reproducción de distintas especies domésticas. Las variables respuestas han sido los niveles hormonales de los individuos tratados, poniendo especial atención a la LH, FSH, prolactina en el caso de las hembras y niveles de testosterona, LH y FSH en cuanto a los machos. Otros efectos medibles han sido la presentación de celo y libido

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

en ambos sexos. En los párrafos siguientes se describen los principales trabajos y resultados sobre cada una de las variables tratadas, mencionando si es el caso los efectos reportados.

3. 9 Uso de la Nx y su efecto en la hormona LH en machos.

En un intento de manipular la fisiología de la producción de LH en el macho cabrío, Singh *et al.*, (2000) aplicó Nx a diferentes dosis para observar como se afectaba los niveles de esta hormona, mostrando que una dosis de 2 mg/kg aplicada endovenosamente se alteraba la respuesta, obteniendo un aumento del 247% superior a los niveles basales (0.44 – 1.53 ng/ml). García *et al.*, (1990) encontraron en machos cabríos, que al administrar 20 mg de Nx IM un efecto en la cantidad de LH la cual a su vez estimulo según este autor la secreción de andrógenos, esto provocó un aumento del eyaculado del 414% (0.153 – 0.787 ml).

Con respecto a carneros el uso de Nx ha dado diversos resultados, Ebling y Lincoln (1985) evaluaron la secreción de LH, administrando Nx en 4 dosis de 5 mg/kg endovenosamente en su ciclo reproductivo y observaron que la concentración de LH se elevó en un 108% (2.44 – 5.08 ug/l). Este mismo experimento fue realizado en época de anestro, la respuesta fue mínima, solo se elevó en un 11% (2.10 – 2.34 ug/l). Para los autores la Nx está implicada en la secreción de LH de manera más notable en su época reproductiva.

Jackson y Kuehl (2000) administraron la Nx por medio de infusiones en ovinos orquiectomizados a dosis de 1 mg/ kg por 4 horas y observaron que los niveles de la LH aumentaron en un nivel significativo, durante la época de anestro y en la época de empadre ($P < 0.01$).

3. 10 Uso de la Nx y su efecto en la testosterona.

En cuanto a la aplicación de Nx, se han utilizado diferentes dosis y vías de aplicación, dosis que varían de 0.5 mg a 15 mg intramuscular o subcutáneamente. Por vía intramuscular Ruiz *et*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

al., (1994); Fuentes *et al.*, (1997) y (1998); Rivas, (2000), aplicaron 0.5 mg de Nx cada 12 horas por un periodo de 15 días y observaron un aumento en las concentraciones séricas de testosterona, las cuales fueron variadas. Para Ruiz *et al.*, (1994) la elevación fue de un 160% (5 – 13 ng/ml); en los trabajos de Fuentes en un 269% (2.3 – 8.5 ng/ml) y 200% (2.5 – 7.5 ng/ml) respectivamente. Rivas (2000) observó un aumento del 200% (0.56 – 1.68 ng/ml), además en su trabajo Rivas (2000) utilizó un implante subcutáneo el cual permaneció por 15 días conteniendo 15 mg de Nx su efecto fue menor en comparación con la vía intramuscular ya que elevó en un 181% (0.64 – 1.80 ng/ml).

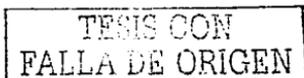
En ovinos, Fuentes *et al.*, (1997) utilizaron la Nx en dosis de 0.5 mg cada 12 horas por 3 semanas consecutivas, durante la época de anestro y reportaron que las concentraciones de testosterona se vieron afectadas, ya que aumentaron significativamente y cuando se dejó de administrar la droga los niveles volvieron a sus niveles basales.

Todos los autores concluyeron que la Nx aumenta los niveles séricos de la testosterona tanto en machos cabríos como carneros. Debe recalcar que las localidades y las condiciones fueron diversas, al igual la diferencia de razas y de edades.

3. 11 El uso de la Nx y la libido.

La Nx parece también afectar la libido, ya que Rivas (2000) corroboró lo dicho por Fuentes *et al.*, en 1997, ya que en los animales tratados con dicho fármaco, en machos cabríos, el número de montas aumento en un 116% (de 6 a 13 montas), además de presentar un olor característico. Observaron que los machos eran más activos sexualmente y no perdían interés en hembras que presentaban aparente anestro.

En conejos Alcazar en 1991, administro dosis de 0.25 y 0.5 mg de Nx IM cada 12 horas por 8 días, pero no observaron cambio alguno con su comportamiento del libido, aunque para la dosis de 0.25 mg logro aumentar el diámetro testicular ($P < 0.05$).



3. 12 Sincronización de ciclo estral.

3. 12. 1 Nx para la inducción al estro.

El uso de la Nx aplicada intramuscular puede tener una respuesta favorable para la inducción del estro. Gardy *et al.*, (1991) utilizó diferentes tratamientos de Nx (10 y 20 mg) aplicados por 8 días cada 24 horas y observaron una presencia de estros de 42 y 75% respectivamente. Cabe mencionar que los autores a la endoscopia, no observaron ningún signo de ovulación.

En vacas Rosete (2002) aplico dosis repetidas de Nx (500 mg) IM empezando el día 30, la inducción al estro fue menor ($P < 0.05$) en el grupo experimental que el grupo control (81 vs 143 días).

Rosado (1991) trabajo en conejas de la raza Nueva Zelanda, en donde aplicó dosis de Nx de 0.25 mg en 12 y 6 horas donde no observo cambio en el comportamiento sexual, lo que sugiere según este autor que esta especie no es ideal para conocer a fondo la acción de las endorfinas.

3. 12. 2 Nx más progestágenos para la inducción al estro.

Por otro lado la Nx puede ser usada en combinación con otros fármacos, como los progestagenos tal y como lo hizo Fuentes y Peraza (1988) donde utilizó en cabras, la Nx en 3 dosis de 0.4 mg cada 12 horas en combinación con esponjas intravaginales las cuales contenían acetato de medroxiprogesterona (MAP) mismas que permanecieron por 15 días y fueron retiradas 24 horas antes del suministro de la Nx. Los resultados muestran que el 95% de las hembras tratadas fueron inducidas al estro.

Fuentes y Ruíz (1989) experimentaron en la misma especie con dosis de Nx 1 mg junto con la aplicación de esponjas intravaginales con MAP las cuales estuvieron por 18 días, la administración de Nx se realizó al sacar las esponjas y se repitió cada 12 horas mientras duro

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

el celo. Se observó un 90% de las hembras presentaron celo, en cambio el grupo control el 100%.

3. 12. 3 Nx más progestágenos y hormonas gonadotrópicas, para la inducción al estro.

Fuentes *et al.*, (1991) usaron en cabras la Nx (1 mg) en combinación con una esponja intravaginal que contenía MAP la cual se aplicó por 16 días y 24 horas antes de sustraer la esponja se aplicó 500 U. I. de gonadotropina en suero de yegua preñada (PMSG) y Nx; 3 aplicaciones cada 12 horas. Los resultados mostraron que 90% mostraron celo con el tratamiento contra el 80% del grupo control.

Ruiz *et al.*, (1994) quien utilizó en cabras la Nx a diferentes dosis (0.2 y 0.5 mg) en conjunto con esponjas intravaginales que contenían FGA que se colocaron por 12 días y se aplicó PMSG 24 horas antes de retirar las esponjas. Los resultados fueron muy variados el grupo control obtuvo el 100% de estros, una dosis de Nx de 0.2 mg y dos dosis de 0.5 mg de Nx, mostraron 83% de estros, con tres dosis de Nx de 0.5 mg, se presentó 50% de estros.

Cabe destacar que son pocos los autores que reportan si hay indicios de ovulación, tal como el caso de Gardy *et al.*, (1991).

3. 13 La Nx y su efecto en la LH.

Fuentes *et al.*, (1990) utilizaron a la Nx como un factor liberador de LH en una sola aplicación y observaron que dosis de 0.4 y 0.8 mg lograban una liberación y pulsación de LH de forma significativa. Gardy (1991) aplicaron diferentes dosis de Nx de 10 y 20 mg y observaron que a las que se les aplicó 10 mg por 8 días consecutivos cada 24 horas obtuvieron una mejor respuesta y lograron aumentar las concentraciones de la LH en un 21% (0.60 -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

0.73 ng/ml), la frecuencia también aumento en un 221% (0.28 – 0.90 ng/ml) y la amplitud se aumento en un 119% (0.72 – 1.58 ng/ml).

Estos autores observaron que la Nx, puede llegar a afectar la respuesta de la LH, en el caso de Fuentes con una sola dosis es capaz de alterar dicha hormona, mientras que para Gardy (1991) la estimulación debería de ser continua, pero debemos recalcar que las condiciones ambientales, las características del manejo, así como del propio animal fueron diversas.

En ovinos, Sánchez (1995) trabajo con diferentes dosis de Nx para observar la secreción pulsátil de la LH en su época de anestro, para lo cual utilizó ovejas criollas a las que administró 2 dosis de 0.25 y 0.4 mg IM cada 8 horas, pero no encontró una variación importante en la concentración de la LH.

Sin embargo Zhang and Zhang (1996) aplicaron Nx a dosis de 1.5 mg/kg en ovejas durante su fase folicular, los niveles de LH se incrementaron por acción del opioide con un ($P < 0.05$). El mismo resultado obtuvo Tortonese, (2000) quien utilizó la Nx y marcó una estimulación en el lanzamiento de la LH ($P < 0.01$). Una respuesta similar la obtuvo Currier and Rawlings (1989) que utilizaron en ovejas infusiones de Nx por 24 horas (0.5 mg/kg/hora) y evaluó su pulso y amplitud de la LH. Observaron un incremento del pulso del 236% y de la amplitud del 292% (0.25 a 0.84 y de 0.14 a 0.55 ng/ml). Arreguín *et al.*, (1995) utilizaron en vacas 3 aplicaciones de Nx (400 mg) IV cada 12 horas empezando el día 30 posparto, observando que solo en la primera aplicación de Nx la concentración media de la LH fue mayor al grupo control ($P < 0.02$). Rosete (2002) en la misma especie aplicó dosis repetidas de Nx (500 mg) IM aplicados el día 30. Este autor no observó cambios relevantes en la LH.

En cerdos, Rensis *et al.*, (1998 y 1999) utilizaron la Nx en cerdas lactando y en etapas de desarrollo folicular, a una dosis de entre 2 a 3.1 mg/kg y observaron que en ambas etapas la LH se elevó en los niveles plasmáticos ($P < 0.05$). Armstrong, *et al.*, (1988) utilizaron la Nx en infusiones intravenosas de 200 mg, en cerdas y se midieron las concentraciones de LH y se

compararon con un grupo control al cual se le aplicó solución salina. En los resultados se pudo observar que la frecuencia de liberación episódica de la LH se incrementa durante la infusión de la Nx la cual aumento un 317% (1.03 +/- 0.03 ng/ml); (4.3 +/- 0.8).

En conejos Rebollar *et al.*, (1997) aplicaron Nx 1.8 mg/kg y se examinaron los niveles de LH a distintos tiempos 60, 90 y 120 minutos. La Nx alcanzo su nivel máximo al mín. 60 (P<0.05).

3. 13. 1 Efecto de la Nx más estrógenos en la LH.

Horton *et al.*, (1988) aplicaron en ovejas una dosis de 50 ug de benzoato de estradiol seguidas por infusiones de 40 mg de Nx en 12 horas. Los resultados observados fueron que no se afectaron las concentraciones de la LH. Arreguín *et al.*, (1995) utilizaron aplicaciones de estrógenos (2 mg) al día 30 posparto y 3 aplicaciones de Nx (400 mg) intravenosamente con intervalo de 12 horas, pero no se observó cambio alguno en las concentraciones de LH.

3. 13. 2 Efecto de la Nx y prostaglandinas en la LH.

Para poder observar cambios a nivel de la LH García *et al.*, (1995) aplicaron 2 dosis de prostaglandinas (2 alfa (PGF2 α) 7 mg para sincronizar a cabras. Posteriormente aplicó 1 dosis de Nx (0.4 mg) IM, los resultados obtenidos se compararon con un factor liberador de GnRH y observaron que la Nx aumentó la liberación de LH en un 701% (0.59 – 4.73 ng/ml) y el factor liberador de GnRH aumentó en un 476% (0.59 – 3.40 ng/ml).

3. 13. 3 Efecto de la Nx más progestágenos más estrógenos en la LH.

En ovejas se ha utilizado la combinación de estas tres sustancias para lograr una respuesta a la liberación de LH, Brooks *et al.*, (1986) y Horton *et al.*, (1988) trataron ovejas ovariectomizadas los primeros colocaron un implante de progesterona más estrógenos, acompañándolas de una infusión de Nx 50mg/h/ IV y se les comparó con un grupo que solo

recibió la infusión de Nx a la misma dosis. Al obtener los resultados observaron que el grupo experimental incremento de manera considerable la concentración y la amplitud de la LH de 10 a 20 ng/ml en comparación con el grupo control que fue de 4 a 10 ng/ml. En este mismo trabajo los autores utilizaron Nx a nivel intracerebroventricular en las ovejas ovariectomizadas y tratadas con estrógenos y con implantes de progestágenos en la estación reproductivo y de anestro. Durante las 2 estaciones, la Nx no afecto la secreción de la LH. En ovejas que no se ovariectomizaron y que recibieron la misma cantidad de droga, se observó que la Nx incremento la frecuencia y concentración de la LH. En este experimento se demostró la habilidad de la Nx en combinación de esteroides para inducir la liberación de la LH.

Arreguín *et al.*, (1995) utilizaron 5 aplicaciones de progesterona (25 mg) empezando el día 26 posparto, 1 aplicación de estrógenos (2 mg) al día 30 y 3 aplicaciones de Nx IV con intervalo de 12 horas, no se observó cambio alguno en la LH.

3. 13. 4 Efecto de la Nx más progestágenos más liberadores de gonadotropinas en la LH. Fuentes y Ruiz (1989) utilizaron esta combinación de productos donde los progestágenos se aplicaron de 12 a 14 días intravaginalmente y se aplicaron de 250 a 500 U. I. de PMSG, además de la Nx a una dosis de 0.4 mg, en este trabajo se observo una respuesta favorable a la LH.

3.14 Inducción a la ovulación.

La tasa de ovulación promedio es de 1.2, aunque aumenta con la edad y alcanza el máximo a la edad de 3 a 6 años y luego declina gradualmente (Haféz, 2002). En cabras, la Nx se ha empleado para la inducción a la ovulación tal como es el caso de Fuentes y Ruiz (1989) experimentaron con dosis de Nx 1mg junto con la administración de esponjas intravaginales

que contenían MAP las cuales permanecieron por 18 días, la administración de la Nx se realizó al momento de sacar las esponjas y se repitió cada 12 horas mientras duro el celo, observándose una tasa ovulatoria del 1.9, en comparación con el grupo control que se observo la tasa ovulatoria del 1.2.

Fuentes *et al.*, (1994) sincronizaron ovejas criollas con MAP y PMSG y dos dosis de 1.0 mg de Nx IM y el grupo testigo solo recibió MAP y PMSG. Se observó que el grupo de Nx presentaron un promedio ovulatorio del 1.85 contra 1.5 del grupo control.

De León *et al.*, (1992) evaluaron el uso de la Nx como uniformador de cuerpos lúteos para la transferencia de embriones, en cabras. Se le aplicó un implante de Synchronate-B, el cual duró diez días. El día ocho se inició el programa de superovulación, aplicándose 18 mg de FSH dos veces al día durante cuatro días, el día once se les aplico PGF 2α intravaginal, 24 horas después de haber retirado el implante se detecto el celo y se procedió a dar varias montas aplicándose 0.5 mg de Nx o 0.4 mg de GnRH según el caso. Los resultados mostraron una diferencia ($P < 0.05$) entre los grupos tratados Nx (37 embriones) y con GnRH (12 embriones). En bovinos Rosete en el 2002 aplicó dosis repetidas de Nx (500 mg) IM administrados el día 30, pero ninguna vaca ovuló en los primeros 56 días.

En conejos Rebollar *et al.*, en 1997 aplicaron Nx (1.8 mg/kg) junto con GnRH (20 ng), se observo que alcanzaron una buena tasa de ovulación y se comparo con un grupo que solo recibió Nx (1.8 mg/kg), el cual solo el 25% lograron la ovulación.

3. 15 Uso de la Nx y su efecto en la fertilidad.

Galina *et al.*, (1991) con el objetivo de inducir estro fértil en cabras con la utilización de diversos tratamientos con MGA, conjuntamente con PMSG y con la aplicación de 0.2 mg de Nx. En grupos tratados con Nx se observó una fertilidad del 50%, en el grupo tratado con MGA una fertilidad del 26% y el grupo que recibió el tratamiento hormonal PMSG más Nx se

presentó un 70% de fertilidad. Se obtuvo una mayor fertilidad en tratamientos hormonales más Nx.

García *et al.*, (1991) utilizó la Nx en combinación con la PGF2 α en dosis de 5 mg; la primera dosis se administró intravaginal y una segunda dosis a los 10 días. Se aplicó una dosis de Nx de 20 mg a las 48 horas de la segunda aplicación de PGF2 α en donde se observó un 90% de partos en las hembras tratadas, contra un 63% del grupo control, pero no hubo diferencia en cuanto a la presencia de partos múltiples. El mismo autor en 1991 aplicó la Nx para observar la tasa de concepción en cabras sincronizadas con PGF2 α , la cual se aplicó 5 mg en 2 dosis con una diferencia de 10 días, intravaginalmente y al grupo experimental se le aplicó una dosis de 20 mg de Nx 48 horas después de la segunda aplicación de PGF2 α . Los resultados mostraron el grupo de Nx mostró 90% vs 65% de partos del grupo control.

Ruiz *et al.*, (1994) trataron con la Nx y una esponja que contenía FGA la cual se administró durante 12 días y una aplicación de PMSG 24 horas antes de retirar la esponja, más diferentes dosis de Nx; grupo uno recibió 1 dosis (0.2 mg); grupo dos recibió 2 dosis de (0.5 mg) y el grupo tres recibió 3 dosis (0.5 mg). Estos grupos empezaron su tratamiento 24 horas antes de retirarse las esponjas. No hubo una diferencia significativa entre los grupos tratados, y el grupo control que solo recibió la FGA y PMSG, pero se experimentó la posibilidad de producir una mejoría en el % de fertilidad, con el uso de esta sustancia.

3. 16 Efecto de la Nx en la prolificidad.

Fuentes *et al.*, (1991) experimentaron con la Nx 1 mg IM cada 12 horas, en combinación con una esponja intravaginal que contenía MAP la cual se aplicó por 16 días y 24 horas antes se sustruía a la esponja se aplicó 500 UI de PMSG. En este trabajo se pudo observar que la prolificidad en el grupo de Nx fue del 140% contra el control que fue del 60%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

García *et al.*, (1991) administró una dosis de 5 mg de PGF₂α intravaginalmente y una segunda dosis a los 10 días. Después se aplicó una dosis de Nx de 20 mg a las 48 horas de la segunda aplicación de PGF₂α en donde no se observó diferencia en cuanto a la presencia de partos múltiples.

3. 17 Uso de la Nx y efecto en la prolactina.

Singh *et al.*, (2000) utilizaron la Nx en machos cabrios a dosis de 1 a 2 mg por kg intravenosamente. En los resultados no observaron cambio alguno en los niveles de prolactina. Con el uso de la Nx se esperaba que bajarán los niveles de prolactina y por consecuencia sirviera para impulsar o liberar a las gonadotropinas.

La administración de la Nx en ovejas criollas en su época de anestro con dosis de 0.2 y 0.5 mg aplicadas IM en una sola dosis ha tenido resultados diversos ya que González *et al.*, (1994) observaron que no presentaron cambio alguno en los niveles de prolactina. Un año después González en 1995 en condiciones similares y con el mismo manejo observó que la concentración plasmática de la prolactina descendió.

La Nx también se ha usado en otras especies como es el caso de los cerdos en especial en hembras, las cuales a diferencia de la cabra y la oveja presentan ciclos continuos todo el año. Armstrong *et al.*, (1998) utilizó 200 mg de Nx por infusión intravenosa para observar su repercusión sobre la hormona de la prolactina y observó que bajó en un 92.9% (14 a 0.99 ng/ml).

Bozena *et al.*, (1993) experimentaron con cerdas gestantes y aplicaron 1 mg de Nx por kg de peso intravenosamente y observaron una reducción del 44% de los niveles de prolactina (22 a 14.6 ng/ml).

Rensis, *et al.*, (1998) aplicaron una dosis de Nx (3.1 mg/kg) el día 10 de lactancia. No se observó ningún efecto en los niveles plasmáticos.

Aurich, *et al.*, (1995) aplicaron en yeguas 0.5 mg/kg/IV de Nx en los meses de Abril y Junio para observar los niveles de prolactina, pero no se presentó cambio alguno. Los autores concluyeron que la Nx no afecta la liberación de prolactina en yeguas.

Aurich *et al.*, (1996) aplicaron en equinos machos Nx a una dosis de 0.5 mg/kg/IV y observaron que la estimulación de la prolactina fue significativa ($P < 0.05$) en los meses de Mayo, Agosto y Diciembre. En este mismo trabajo se estudiaron la liberación de prolactina, en equinos castrados, donde aplicaron Nx en conjunto con Buserelina (20 ug) y observaron que se liberó la prolactina ($P < 0.05$).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.0 Conclusiones.

La naloxona (HCL) ha servido para entender como se regula la liberación de hormonas hipotalámicas a nivel gonocitos, en especies domésticas que presentan un ciclo reproductivo estacional, donde nos indican que intervienen una serie de receptores, que dependiendo de su afinidad son capaces de inhibir la secreción de dichas hormonas.

Se le ha utilizado en diversas especies domésticas, en donde se observaron respuestas muy variables en cuanto a los resultados esperados, además de que las dosis de aplicación así como las vías de administración, también han sido muy variadas. Los trabajos más representativos y más completos son los realizados en cabras, donde parece ser que se obtuvieron resultados satisfactorios a diferencias de otras especies.

Aunque cabe resaltar que las condiciones también han sido muy variables.

Se ha buscado como afecta la Nx en las hormonas de la LH, FSH, testosterona y prolactina, en las diversas especies y situaciones, en donde la hormona más afectada por este fármaco, parece ser la testosterona y la LH.

La aplicación de pequeñas y repetidas dosis de Nx , con un mínimo de 10 días de aplicación ha tenido buenos resultados en machos cabrios y carneros donde se ha observado una buena respuesta en cuanto al incremento de la LH, la testosterona y la libido, siendo más efectiva durante la época de empadre.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. 0 Bibliografía.

1. Alcazar, N. A. 1991. Efecto de la naloxona sobre en diámetro testicular y la libido del conejo. Tesis de Licenciatura. FMVZ. UNAM, México.
2. Arbiza, A. S. 1986. Reproducción. Capitulo 5 en: reproducción de caprinos. Editorial AGT Editor S. A.
3. Armstrong, J. D., Kraclingt, R. R. and Britt, J. H. 1998. Effects of naloxone or transient weaning on secretion of LH and prolactin in lactating sows. *Journals of Reproduction & Fertility*.
4. Arreguín, A. J., Villa-Godoy, A., Montaña-Bermúdez, M., Villagoméz-Amescua, E., Roman-Ponce, H. Y Cárdenas, L. M. 1995. Interacción de la naloxona con la progesterona y el estradiol, durante el anestro posparto en las vacas cebú. *Técnica Pecuaria México*. 33 (2) 53-65.
5. Aurich, C., Burgmann, F., Hoppe, H., Wutke, W. and Aurich, J. C. 1996. Plasma prolactin concentrations in the horse response to opioid receptor blockade with naloxone and comparison of two prolactin assays systems. *Reproduction in Domestic Animals*. 30 (5) 279-287.
6. Aurich, C., Hoppe, H., Aurich, J. E. and Rath, D. 1995. Role of endogenous opioids for regulation of the oestrous cycle in the horse compative and equine reproductive endocrinology. *Reproduction in Domestic Animals*. 30 (4) 188-192.
7. Bozena, S. y James, E. Titon. 1993. Short-term inhibition of prolactin secretion by naloxone treatment in the pregnant gilt. *Animal Reproduction Science*. 39: 59-69.
8. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. 1998. *Drugs in pregnancy and lactation*. 5ª edition.
9. Brooks, A. N., Lamming, G. E. Haynes, N. B. 1986. Endogenous opioid peptides and the control of gonadotrophin secretion. *Research in Veterinary Science*. 41: 285-299.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10. Carsolio, P. R. 1995. Guía Profesional de Medicamentos. 5ª edición. México.
11. Cedric, M., Alan, Smith y M. Reynand. 1993. Farmacología Médica. Editorial Panamericana. Buenos Aires, Argentina.
12. Conn, D., Michael y G. F., Gebhart. 1996. Principios de Farmacología. 2ª edición. Editorial el manual moderno. México.
13. Currie, W. D. and Rawlings, N. C. 1989. Fluctuation in responsiveness of LH and lack of responsiveness of FSH to prolonged infusion of morphine and naloxone in the ewe. J. Reproduction Fertility. 86: 359-366.
14. Chemineau, P., Baril, G., Delgadillo, J. A. 1992. Control de la reproducción en el caprino. IX Congreso Nacional Caprino. Monterrey, Nuevo León, México. 54: 129-142.
15. De León, T. M., García, J., y Padilla, R. 1992. Efecto de la naloxona como uniformador de cuerpos luteos para transferencia de embriones. Memorias del IX Congreso Nacional Caprino. Monterrey Nuevo León, México. 87-91.
16. Ebling, F.J.P. y Lincoln G. A. 1985. Endogenous opioids and the control of seasonal LH secretion in Soay rams. Journal of Endocrinology Reproductive Biology Unit. Great Britain. 107: 341-353.
17. Foster, N. 1993. Farmacología Básica. 2ª edición. Editorial Acriba. España, Zaragoza.
18. Fuentes, H. O., Arce, C. y Ponce M. 1990. Efecto de la naloxona sobre la secreción pulsátil de LH en la cabra. Memorias del VII Congreso Nacional de Azteca. Culiacan Sinaloa México. 115-119.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

19. Fuentes, H. V. O. 1997. La influencia de los Opioides Endógenos sobre la reproducción bovina. Memorias de avances en farmacología aplicada en la clínica bovina. UNAM. México. 76-81.
20. Fuentes, H. V. y Peraza, C. 1988. El uso de la naloxona y la progesterona para adelantar la época de empadre en la cabra alpina. Memorias del V Congreso Nacional de Caprinocultura. México. 24-25.
21. Fuentes, H. V. y Ruiz, S. H. 1989. El efecto de la naloxona sobre la capacidad ovulatoria de la cabra alpina. Memorias del VI Congreso Nacional Azteca. Guadalajara Jalisco. México. 103-105.
22. Fuentes, H. V., Arce, M. C. y García, S. R. 1991. Efecto de la naloxona sobre la sincronización del estro y la fertilidad de la cabra alpina en época de anestro. Memorias del VIII Congreso Nacional Azteca. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco, México. 47-50.
23. Fuentes, V. O., Fuentes, A. and García, A. 1997. Chronic treatment with naloxone enhance libido in the male goat during anoestrous. Veterinary Record. 52: 141-143.
24. Fuentes, V. O., Fuentes, P. and García, A. 1998. The effect of naloxone on plasma concentrations of testosterone in male goats. Small Ruminant Reserch. 27 (2) 173-176.
25. Fuentes, V. O., Sánchez V., Pallas, G., González, H. y Zarco, L. 1994. Efecto de la naloxona sobre la frecuencia ovulatoria de ovejas criollas con estro inducido. XVII Congreso Nacional De Buiatría. UNAM, Mexico. 302-304.
26. Galina, H. M., Fuentes, V. y Silva, E. 1991. Efectos de dos tratamientos Naloxona y esponjas con progestágenos (MGA) en la fertilidad de cabras en aparente anestro. VIII Congreso Azteca. 80-85.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

27. García, C. J., Gómez, R. N. M. y Martínez, P. D. 1990. Efecto de la naloxona en la espermatogénesis de machos caprinos jóvenes. Memorias de la VII Reunión Nacional sobre caprinocultura. San Luis Potosí, México. 108-114.
28. García, C. J., Pérez, M. S., Gómez, R. N. M., García, Q. J., Guajardo, H. I., Salas, V. A., y Perera, M. G. 1995. Efecto de la naloxona y GnRH en la liberación de LH durante el estro inducido de cabras jóvenes. Congreso Internacional en Producción Caprina. Zacatecas, Zacatecas, México. 53-54.
29. García, C., Alardín, S., y Crespor, R. 1991. Efecto de la naloxona en la tasa de concepción de cabras sincronizadas con PGF2 alfa e inseminadas artificialmente con semen fresco diluido en leche bovino. Memorias del VII Congreso Nacional Caprino. Universidad Autónoma Metropolitana. México. 41-45.
30. García, O. and Giall, C. 1981. Goats in the Dry Tropics in Goat Production. Academic Press. London.
31. Gardy, J. B. 1991. Utilization de la Naloxone pour la Maitrice de la Reproduction Chez la Chevre. (Diplome D'études Supérieures Productions animaux en Régions Chaudes). Ecole Nationale Vétérinaire D'Alfort. Paris France.
32. González, R. H. 1995. Efecto de la naloxona sobre la secreción pulsátil de la prolactina en la borrega criolla en la época de anestro. Tesis para licenciatura. FMVZ. UNAM, México.
33. González, H., Fuentes, V. O., Sánchez, V., y García, A. 1994. El efecto de la naloxona sobre la secreción pulsátil de la prolactina en la borrega criolla. XVIII Congreso Nacional de Buiatría. México.
34. Goodman, S. L. y Gilman, A. 1996. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11ª Edición. Editorial Interamericana.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

35. Hafez, E. S. E. 2002. Reproducción e inseminación artificial en animales. 7ª Editorial Interamericana McGraw-Hill. México.
36. Hidalgo, Z. A. 1995. El efecto de la naloxona sobre los niveles de estradiol en borrega criolla con estro inducido, en anestro estacional. Tesis para licenciatura. FESC. UNAM, México.
37. Horton, R. J. E., Francis, H., Clarke, I. J. 1988. Seasonal and esteroide dependent effects on the modulation of LH secretion in the ewe by intracerebroventricularly administered B-endorphin or naloxone. *J. Of endocrinology*. 19 (1) 89-93.
38. Intervet. 1998. Compendio De Reproducción Animal. 3ª Edición. Laboratorios Intervet, México.
39. Jackson, G.L., Kuehl, D. E. 2000. Interactions of photoperiod, testosterone, and naloxone on GnRH and LH pulse parameters in the male sheep. *Domestic Animal Endocrinology*. 18 (1) 97-110.
40. Jainundeen, M. R. Y Hafez, E. S. E. 1987. Ovejas y cabras. Capítulo 14, en Reproducción e inseminación en animales. 5ª edición. Editorial El manual moderno. México.
41. Martin, W. R. 1993. Pharmacology of opioid. *Pharmacology Review*. England.
42. Mackensie, D. 1980. Goat Husbandry . 3th ed. Faber and Faber. London, England.
43. Palacios, G. E. 1989. Efecto de la progesterona y la naloxona sobre la conducta sexual de la borrega Suffolk en anestro estacional. Tesis para Licenciatura. FMVZ. UNAM. México, D. F.
44. Pedron, N. D., Calzada, L., Salazar, L., Fuentes, V. 1996. Effects of naloxone on serum testosterone in adult male Rabbits. *Archives of Andrology*. 37: 15-18.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

45. Rang, H. D. y M. M., Dale. 1992. Farmacología. Editorial Clamadas. Madrid. España.
46. Rebollar, P. G., Alvarino, J. M., Illera, J. C. y Silvan, G. 1997. Effect of gonadorelin and naloxone on induction of ovulation and plasma LH in rabbit. Revista Española de Fisiología y Bioquímica. 53 (2) 205-210.
47. Rensis de F., Foxcroft, G. R. and de Rensis F. 1999, Correlation between LH response to challenges with GnRH and naloxone during lactation, and LH secretion and follicular development after weaning in the sows. (Institute di Clinica Ostetrica Veterinaria. Parma, Italia). Animal-Reproduction-Science. 56 (2) 143-152.
48. Rensis de F., Quintavalla, F., Foxcroft, G. R. and de Rensis, F. 1998. Treatment of lactating sows with the dopaminé agonist Cabergoline: effects on LH and prolactin secretion and responses to challenges with naloxone and morphine. (Institute di Clinica Ostetrica Veterinaria, Parma, Italia). Animal Reproduction Science. 51 (3) 233-247.
49. Rivas, P. L. 2000. Efecto del clorhidrato de naloxona sobre los niveles de testosterona en machos cabríos en la época de descanso sexual. Tesis para Licenciatura. FESC. UNAM. México.
50. Roger, Eckert y David Randall. 1993. Fisiología Animal. 2a impresión. Editorial Interamericana. Madrid. España.
51. Rosado, L. M. A. 1991. Efecto de la naloxona sobre la susceptibilidad sexual de la coneja Nueva Zelanda. Tesis de Licenciatura. FMVZ. UNAM. México.
52. Rosete F. J. V. 2002. Efectos de la naloxona en aplicaciones repetidas sobre la liberación de la hormona luteinizante y la actividad ovárica postparto. Tesis de Maestría. FESC. UNAM. México.
53. Ruiz, C. G. 1996. Efecto de tres tratamientos hormonales sobre la inducción, sincronización fertilidad y prolificidad en cabras lecheras. Tesis de Maestría. U. de Col. México.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

54. Ruiz, G., López, B., Esperón, E., Fuentes, V. Y Galina M. 1994. Sincronización e inseminación de cabras en época de aparente anestro con cuatro tratamientos con FGA y dosis varias de naloxona. Resultados Preliminares. Trópico 96. Colima, México.
55. Sanchez, P. V. 1995. El efecto de la naloxona sobre la secreción pulsátil de LH en la borrega criolla durante la época de anestro. Tesis para Licenciatura. FMVZ. UNAM. México.
56. Singh, B; Dixit-VD; Singh, P; Georgie-GC; Dixit, VP. 2000. Effect of naloxone on the plasma levels of LH, FSH, prolactina and testosterone in Beetal bucks. Small Ruminant Research. 37 (2) 51-55.
57. Tortonese, D. J. 2000. Interaction between hypothalamic dopaminergic systems in the photoperiodic regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in sheep. Endocrinology. 140 (2) 750-759.
58. Vademecum Vallory 2000. Ediciones Médicas.
59. Wesley Goth, Clark; Craig Brater, D. y Alice R. Johnson. 1994. Goth's Medical Pharmacology. Editorial Mosly Times Mirror. España, Madrid.
60. Young T. E. y Mágnum, B. 1999. Neofax., A manual of drugs used in Neonatal Care. 12Th . Hadhelmed.
61. Zavala, A. M. 1998. Comportamiento reproductivo de la borrega polipay en sistemas de reproducción intensivo en el estado de aguascalientes. Tesis Doctoral. PICP- Aguascalientes. México.
62. Zhang, X. and Zhang, X. O. 1996. Opioid modulation of reproductive activity in female goats. Animal Husbandry and Aquaculture. College of Anhui agricultural University. Hefei 230036, China. 16 (1) 50-54.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN