

11664

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

EVALUACION DE DOS TRATAMIENTOS, SOMATOTROPINA
RECOMBINANTE BOVINA (rBST) Y NALOXONA (Nx) SOBRE LA
ACTIVIDAD OVARICA EN CABRAS CRIOLLAS EN EL PERIODO
POSPARTO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

EN PRODUCCION ANIMAL

(OVINOS Y CAPRINOS)

P R E S E N T A

HILDA LAURA SANDOVAL RIVERA

ASESOR: M en C. ARTURO A. TREJO GONZALEZ.

m. 345247



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.

AGRADECIMIENTOS

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO:

Por ser la Máxima Casa de Estudios y brindarme la gran oportunidad de formar parte de ella, por ser el lugar de donde egresan los mejores profesionistas del país y tener el compromiso de enaltecer su prestigiado nombre, siempre con el enorme orgullo de ser universitario y entregarme tu conocimiento universal y tu libre cátedra.

“Por mi raza hablara el espíritu”

A LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN:

Que observo en cada momento el anhelo de poder terminar en sus aulas una carrera profesional y posteriormente un posgrado, cobijándonos de estudio y preparación en esta facultad.

A LA CÁTEDRA DE REPRODUCCIÓN Y GENÉTICA DE OVINOS Y CAPRINOS:

Por el apoyo recibido para llevar a cabo el presente trabajo. A todo el personal por su valiosa colaboración en el mismo.

A LOS MIEMBROS DEL JURADO:

Dr. Javier Valencia Méndez, Dr. Salvador Romo García, Dr. Guillermo Oviedo Fernández, Dr. Octavio Mejía Villanueva; por sus valiosos comentarios, que enriquecieron el trabajo de tesis, y en particular a mi asesor M. C. Arturo A. Trejo González, por su amistad y cooperación desinteresada.

GRACIAS

A DIOS:

Por haberme dado una vida llena de bendiciones y darme la alegría de realizar una más de mis metas.

A MIS PADRES:

Por estar a mi lado en todo momento que los he necesitado, apoyándome en todas las situaciones que hasta el momento han pasado por mi vida.

A GABRIEL:

Hijo, se que en estos momentos estas muy pequeño para entenderme, pero eres la cosa más maravillosa que me ha sucedido en la vida, espero que algún día llegues a este momento y si no siempre tendrás mi apoyo incondicionalmente. Te quiero.

A ADRIAN, ILEANA Y YARAVÍ:

Por ser parte de mi vida y estar a mi lado cuando los necesito. Por darme esa sobrina tan maravillosa, quien con su alegría me contagia las ganas de vivir.

A TI:

Que aunque no mencione tu nombre, sabes que a ti me refiero, que ya sea bien o mal me diste los momentos más felices y el mayor tesoro de mi vida y que de una u otra forma estas presente en nuestras vidas.

A LA PROFESORA MARIA EUGENIA OCHOA LARIOS:

Por ser la persona que me motivo desde mi etapa de bachillerato en el CCH Vallejo, primero a terminar una carrera profesional y después a continuar estudiando; con su entusiasmo y ejemplo.

A LUCIA DIAZ DE JESÚS Y AMPARO MENDEZ VELÁSQUEZ

Por ser mis abuelas y a quienes quierc.

Esta tesis se la quiero dedicar a la memoria de mis abuelos:

JOEL RIVERA RAMÍREZ Y JERÓNIMO SANDOVAL QUIRARTE

A quienes tendré siempre en mi corazón y espero algún día volver a verlos.

INDICE

TEMAS	PAGINAS
RESUMEN	1
1. INTRODUCCION	
1.1. Importancia de las cabras en México	2
1.2. Relación entre reproducción y producción animal	3
2. REVISIÓN DE LA LITERATURA	
2.1. Anestro posparto y estacionalidad reproductiva	5
3. INTERACCION DE LOS PEPTIDOS OPIOIDES ENDOGENOS (POE) EN LA FISIOLÓGÍA REPRODUCTIVA	8
3.1. Efecto de los opioides endógenos en el periodo posparto	9
3.2. Uso de la Naloxona en la reproducción	10
4. LA HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH) O SOMATOTROPINA	11
4.1. Efectos metabólicos de la somatotropina	11
4.2. La hormona del crecimiento y su papel en la reproducción de la hembra	12
4.3. La somatotropina y factores del crecimiento	16
4.4. Hormona del crecimiento y factor de crecimiento tipo insulina (IGF-I) durante el periodo posparto	17
4.5. Somatotropina recombinante bovina	18
5. RADIOINMUNOANALISIS (RIA)	18
6. OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECIFICOS	23
7. MATERIAL Y METODOS	24
8. RESULTADOS	26
9. DISCUSIÓN	33
10. CONCLUSIONES	36
11. LITERATURA CITADA	37

INDICE DE FIGURAS, GRÁFICAS Y CUADROS

	PAGINAS
FIGURA 1. Efectos de la GH en el sistema reproductor de la hembra	20
FIGURA 2. Papel de la GH en la gametogénesis	21
FIGURA 3. Control de la producción de andrógenos en las células de la teca por el IGF-I en sinergia con LH	22
GRÁFICA 1. Niveles de progesterona en cabras tratadas con Naloxona Durante el anestro posparto	27
GRÁFICA 2. Niveles de progesterona en cabras pertenecientes a el grupo testigo durante el anestro posparto	28
GRÁFICA 3. Niveles de progesterona en cabras tratadas con GH Durante el anestro posparto	29
GRÁFICA 4. Relación de estrógenos y progesterona en una cabra tratada con GH durante el anestro posparto	30
CUADRO 1. Tamaño del ovario, número de folículos y tamaño de Folículos	31
CUADRO 2. Comportamiento reproductivo posparto en cabras tratadas con Naloxona y GH	32

RESUMEN

Sandoval R. H. L.

EVALUACION DE DOS TRATAMIENTOS, SOMATOTROPINA RECOMBINANTE BOVINA (rBST) Y NALOXONA (Nx) SOBRE LA ACTIVIDAD OVÁRICA DE CABRAS CRIOLLAS EN EL PERIODO POSPARTO.

Asesor: Trejo, G. A.

El presente estudio se realizó con la finalidad de evaluar el efecto de dos tratamientos, uno con somatotropina recombinante bovina (rBST) y otro con naloxona (Nx), sobre la actividad ovárica de cabras criollas encastadas con nubia en el periodo posparto.

Los tratamientos se asignaron aleatoriamente en grupos de 6 cabras elegidas al azar. A el grupo testigo no se le aplicó ningún fármaco. Al grupo de naloxona, se le aplicó clorhidrato de naloxona (laboratorio Sigma-Aldrich), se utilizó en una concentración de 100 mg por 500 ml de solución salina fisiológica, se aplicó a cada hembra por vía subcutánea una dosis de 2 mg repartida en dos aplicaciones, una en la mañana y otra en la tarde. En el grupo de GH, se utilizó somatotropina recombinante bovina (Lactotropina de 500mg, laboratorio Elanco) a una concentración de 500 mg en 500 ml de solución salina fisiológica. Se aplicó a cada cabra por vía subcutánea, 5 mg de rBST (5 ml) una sola dosis aplicada por la mañana. La aplicación de los tratamientos inicio en el 8° día posparto y durante 60 días consecutivos. Se tomaron muestras de sangre una vez al día, cada tercer día a los tres grupos experimentales hasta cumplir los 60 días de aplicación del medicamento, con el objetivo de determinar las concentraciones plasmáticas de progesterona y estrógenos mediante radioinmuno-análisis de fase sólida.

Al día 35 posparto, coincidiendo con la involución uterina, se realizó un examen con un equipo de ultrasonografía en tiempo real con un transductor lineal en posición transrectal de 5 MHz, a tres cabras de cada grupo, para evaluar el crecimiento folicular en los ovarios, tomando las medidas de las estructuras observadas. A los 60 días posparto se expusieron a semental para observar el comportamiento estral de las cabras, así como empadrarlas. Se realizó un segundo examen con equipo de ultrasonografía, para el diagnóstico de gestación al día 25 posdestete. Las cabras se observaron hasta el siguiente parto y se estableció el intervalo entre partos y el número de cabritos nacidos. No se encontraron diferencias significativas para el tamaño de ovarios, el número de folículos y el tamaño folicular para cada uno de los tratamientos. En cuanto a días abiertos e intervalo entre partos tuvieron diferencia significativa en función con el tratamiento con GH, mientras que la prolificidad fue mayor en el grupo testigo que en los dos grupos tratados, pero la diferencia no fue significativa.

En el grupo tratado con GH, fueron las que al parecer presentaron tempranamente una elevación en la curva de progesterona.

Los resultados de la presente investigación no muestran la factibilidad de mejorar la presentación de la ovulación mediante la aplicación de la naloxona, aunque se observó que este grupo presentó mejor porcentaje de prolificidad comparada con el grupo tratado con GH.

En el presente estudio los resultados fueron hasta cierto punto alentadores. Aunque por el tamaño de muestra está indicado ser prudentes en su interpretación.

EVALUACION DE DOS TRATAMIENTOS, SOMATOTROPINA RECOMBINANTE BOVINA (rBST) Y NALOXONA (Nx) SOBRE LA ACTIVIDAD OVÁRICA DE CABRAS CRIOLLAS EN EL PERIODO POSPARTO.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Importancia de las cabras en México.

Las cabras han sido particularmente útiles para el hombre principalmente por su adaptabilidad a las condiciones ambientales variables y los regímenes de alimentación. La cabra se encuentra ampliamente distribuida en el país, gran parte del territorio nacional es apto para la producción caprina.

En 2002 México, contaba con aproximadamente 9,130,350 de cabezas de caprinos (CEA-SAGARPA, 2002). Estas cabras se encuentran distribuidas en el país principalmente en tres regiones, las que albergan al 84.6% de la población total (Arbiza, 1998).

- 1.- Zona norte: Nuevo León, Coahuila, Chihuahua, Durango, Zacatecas y San Luis Potosí.
- 2.- Zona centro: Jalisco, Querétaro, Michoacán.
- 3.- Zona sur: Hidalgo, Puebla, Estado de México, Oaxaca y Guerrero.

Dentro de estas zonas las cabras son explotadas generalmente bajo condiciones difíciles de crianza, debido a que se utilizan sistemas de trashumancia y pastoreo extensivo, donde existen pocos programas de selección genética, por lo que la mayoría de los caprinos están sujetos a una selección natural. Aunque también existen zonas donde se ha tecnificado la producción caprina para producir leche (Mellado, 1991; Peláez, 1998).

Ahora bien, con el conocimiento cada vez más amplio de la fisiología de la reproducción y con el descubrimiento de las hormonas a principios del siglo XX, y la síntesis en el laboratorio de estas hormonas, se abren perspectivas en el control de los procesos reproductivos con el fin de mejorar la producción caprina.

Aun falta mucho por hacer con respecto a la explotación de estas especies. Un impulso apropiado y tecnología aplicada a las cabras, permitirá saltar los obstáculos que retrasan y no posibilitan su crecimiento como cualquier especie productiva para el

hombre. Hulet (1979), identificó como los principales factores que limitan la reproducción de los pequeños rumiantes los siguientes:

BAJA TASA DE PARICIONES,
ESTACION DE CRÍA RESTRINJIDA.
ANESTRO POSTPARTO PROLONGADO.
PUBERTAD TARDIA
MUERTE PERINATAL.

Aunque han transcurrido 25 años desde la publicación de Hulet y a pesar de que existen avances en estos rubros, siguen siendo vigentes como frenos a la producción en cabras y ovejas.

La ganadería caprina en México representa una alternativa para la alimentación humana por sus múltiples ventajas y sus bajos costos de inversión inicial, poco espacio para su explotación y capacidad de aprovechar alimentos que otras especies animales domésticas no pueden utilizar (Mellado, 1991; Mayen, 1995; Silva 1995).

1.2. Relación entre reproducción y producción animal

La reproducción es un proceso complejo que debe ocurrir coordinado con las condiciones medioambientales como la estación del año, disponibilidad alimenticia, régimen social, entre otras. La selección natural ha provisto a los mamíferos con un sistema neuroendocrino que les ha permitido desarrollar la homeostasis bajo diversas condiciones ambientales, los caprinos al igual que otras especies tienen una reproducción de tipo estacional con el fin de que sus crías nazcan en la primavera cuando las condiciones ambientales sean favorables para la supervivencia (Gordon, 1999; Jainudeen y Hafez 2000). La mayoría de las cabras comienzan con su estación reproductiva a finales del verano o principios de otoño cuando la longitud de los días comienza a disminuir, permitiendo la captación de menos horas luz por parte de los animales (Malpaux *et al.* 1996). Se ha demostrado que el fotoperíodo es el principal factor ambiental que influye en el inicio de la estación reproductiva (Delgadillo, 1990).

Los principales factores que intervienen en la producción de leche caprina determinando así la eficiencia reproductiva del rebaño son: la actividad reproductiva estacional, época de parto, el inicio de la pubertad, intervalo entre partos y el número de crías nacidas (Trejo y Soto, 1992; Trejo, 1994).

Dichas circunstancias han conducido al hombre a buscar posibles soluciones para controlar algunos de estos factores, como el manejo y control de la presentación de estros mediante el uso de hormonas exógenas (Trejo, *et al.* 1988; Trejo, 1993), el "efecto macho" (Godfrey, R. W., *et al.* 1998; Álvarez y Zarco, 2001), manejo de las horas luz-oscuridad (Delgadillo, 1990), el uso de implantes de melatonina (Jainudeen y Hafez 2000), por lo que en el

presente trabajo se estudiarán los efectos de la naloxona y la rBST sobre la actividad ovárica posparto en cabras criollas para lograr reducir el intervalo entre partos, obtener un mayor número de crías, y permitir una producción láctea más uniforme a lo largo del año.

El conocimiento de los factores que controlan la actividad ovárica, lo que permitirá desarrollar métodos más precisos para el control de los ciclos reproductivos en los animales domésticos, en particular a la cabra. El intervalo entre partos y el primer celo posparto, así como el número de crías nacidas y el mejoramiento en la etapa de lactancia, son parámetros reproductivos de vital importancia ya que de su magnitud y mejoramiento, depende la vida productiva del animal así como el rendimiento económico esperado por el productor. Con base a lo anterior se diseñó el presente trabajo para estudiar los efectos de la hormona de crecimiento y la Naloxona sobre la actividad ovárica posparto con la intención de reducir los días abiertos en cabras criollas.

2. REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1 Anestro posparto y estacionalidad reproductiva

La lactancia es la continuación natural del evento culminante de una reproducción exitosa: el nacimiento de una cría viva. El inicio y la manutención de la lactancia y de los ciclos estrales son procesos altamente demandantes en energía. Debido entonces a que los procesos biológicos que son esenciales para la secreción de leche compiten con otras funciones y en especial con aquellas que conducen al primer estro posparto y la fertilidad, la comprensión de los fenómenos de interdependencia entre la lactación y la reproducción son esenciales para optimizar la eficiencia reproductiva del rebaño y maximizar las ganancias para el productor (Lindsay, 1988; Gordon, 1999).

El objetivo de maximizar las ganancias se ve enfrentado al problema que a mayor producción de leche, es menor el desarrollo y la eficiencia reproductiva. El menor desarrollo reproductivo se puede medir de varias formas: tasa de fecundación, intervalo interparto, y el número de crías nacidas. Todos ellos están en alguna medida relacionados con la capacidad de la hembra para ovular después del parto. Esta capacidad para ovular puede postergarse más allá de lo que se espera desde el punto de vista de la eficiencia económica (Gall, 1981; Recabarrén, 2001).

A continuación se analizarán algunos de los aspectos fisiológicos endocrinos que conducen a la primera ovulación posparto y aquellos factores asociados con la lactancia que influirían en el control neuroendocrino de la ovulación y que influyen en la capacidad de la hembra para ovular después del parto.

El periodo posparto se ha definido por diferentes autores como el regreso del organismo materno a una condición de no-preñez, en otras palabras el lapso de tiempo que transcurre desde el momento de parto hasta que la actividad ovárica cíclica reinicia, (Gordon, 1999; Jainudeen y Hafez, 2000). Los cambios que ocurren en la hembra, durante el periodo posparto comprenden la involución uterina y el reinicio de la actividad ovárica. La restauración del útero a su talla en estados de no preñez y su función anterior al parto depende de las contracciones miométriales provocadas por una constante liberación de prostaglandinas (PGF 2α), ayudando así a la eliminación de bacterias patógenas y apatógenas, que invaden el útero vía cervix, el cual permanece abierto, estas bacterias proliferan en un medio favorable, siendo eliminadas mediante un mecanismo de defensa que incluye una infiltración masiva de linfocitos (Jainudeen y Hafez, 2000). Los datos reportados en la literatura dicen que la involución uterina se completa desde el punto de vista macroscópica de 20 a 24 días posparto, observándose un revestimiento de las carúnculas por epitelio hacia el día 28 posparto (Jainudeen y Hafez, 2000).

La capacidad reproductiva después del parto depende de que el útero regrese a su tamaño normal con la regeneración del epitelio uterino; posteriormente la actividad ovárica dará inicio acompañada de un comportamiento estral, el cual deberá ser

sincronizado por una ovulación (Gordon, 1999). Aunque en ovinos es común que se presenten ovulaciones silenciosas, sin la presencia de conducta estral, atribuidas a cuerpos lúteos hipofuncionales o de vida media corta, (Pijoan, 1984; Bartlewski, *et al.* 1999^{a y b}), o a las grandes cantidades de estrógenos circulantes, al momento del parto, seguidos de la retirada de progesterona, mantenida durante la preñez (Shelton, 1978). Después del parto los ovarios entran en un periodo quiescente, y el retorno a la actividad cíclica depende de la temporada y tiempo de lactación (Lindsay, 1988; Gordon, 1999; Rubianes, 2000).

Las primeras demostraciones de los efectos del fotoperíodo sobre la reproducción se llevaron a cabo desplazando ovejas del hemisferio norte al hemisferio sur, o sometiendo a las hembras, contenidas en cámaras fotoperiódicas, a regímenes luminosos que reproducían las variaciones del fotoperíodo del hemisferio sur. En ambos casos, la estación sexual se atrasaba seis meses presentándose siempre después del solsticio de verano. Por lo que se llegó a la conclusión de que el fotoperíodo es uno de los factores más importantes que interviene en la regulación de la actividad reproductiva (Chemineau, *et al.* 1992; Forcada *et al.* 2000^a). Las cabras poseen un patrón reproductivo estacional; como se mencionó anteriormente, se cree que esto obedece a la selección natural ejercida sobre un gran número de generaciones que habitaron en regiones donde el clima y la nutrición variaban de acuerdo a épocas anuales, (Malpaux *et al.* 1996; Chemineau *et al.* 2003). Dicha estacionalidad, en la reproducción, permite que los nacimientos ocurran al final del invierno o principios de primavera, cuando las condiciones climáticas suelen ser las más favorables para su supervivencia y desarrollo. En general, la época reproductiva de la cabra ocurre al final del verano y principios de otoño cuando las horas luz comienza a decrecer (Pijoan, 1984; Malpaux *et al.* 1996).

En los caprinos, así como en otros mamíferos la información del fotoperíodo es recibida vía retina y transmitida en varias etapas por vía nerviosa a la glándula pineal a través de las neuronas simpáticas postganglionares. Considerando que la glándula pineal no posee proyecciones nerviosas, las funciones fisiológicas son ejercidas por medio de la principal hormona secretada por esta glándula, que es la melatonina, dicha hormona participa en la regulación de la secreción del Factor Liberador de Gonadotropinas (GnRH), controlando de forma indirecta la liberación de gonadotropinas (LH, FSH)-, traduciendo los efectos del fotoperíodo en las funciones reproductivas (Malpaux *et al.* 1996; Forcada, *et al.* 2000^b).

En la incidencia en la presentación de estros en cabras criollas, se encontró que es mayor la concepción en los meses de mayo a octubre acentuándose en los meses de agosto y septiembre, determinando así la presentación de celos en los meses finales de verano y principios del invierno, cuando las horas luz comienza a disminuir, distribuyéndose finalmente la época de pariciones a finales de invierno hasta la primavera. Tanto en ovejas como en cabras el inicio del proceso de la capacidad reproductiva suele comenzar en el hemisferio norte, en el tiempo de transición del mes de agosto, al contrario en el equinoccio de invierno es cuando estos animales se encuentran con mayor o menor cantidad en anestro (Pijoan, 1984; Trejo, 1986; Chemineau y Delgadillo, 1994; Malpaux *et al.* 1996).

Al igual que en las ovejas se ha demostrado en las cabras el efecto estacional es causado por cambios en la sensibilidad hipotalámica al mecanismo de retroalimentación negativa de los estrógenos, los cuales son responsables de la liberación de pulsos de la hormona luteinizante (LH), (Chemineau *et al* 1988).

La estacionalidad reproductiva se caracteriza por la capacidad de la hembra de regular la liberación pulsátil de la LH, así como la frecuencia y amplitud apropiada para lograr tanto una fase lútea como una fase folicular de un ciclo estral. Cuando estos pulsos no pueden ser generados y modulados, la hembra entra en periodo de anestro, el cual se caracteriza por pulsaciones regulares, pero muy infrecuentes de LH (Bronson y Heideman, 1994). Algunos autores (Shelton, 1990; Trejo, 1994) señalan que puede existir un efecto confundido entre el anestro de tipo estacional con el anestro posparto, alargando así el intervalo entre partos.

Nett (1987), en una revisión acerca de funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, propone un modelo para los cambios en el proceso de recuperación de dicho eje en el posparto. Esta etapa ocurre de la 2ª a la 5ª semana posparto y los principales cambios son: la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), tiene una pulsación infrecuente, un pulso por cada 4 u 8 horas, lo que permite una síntesis efectiva de hormona luteinizante, debido al amplio intervalo entre pulsaciones; solo poca cantidad de hormona LH de nueva formación es liberada, acumulándose en la hipófisis.

La magnitud de los picos de LH depende de la cantidad de esta misma hormona almacenada, por lo tanto los pulsos de LH al principio de la fase son insuficientes para inducir a la maduración folicular, posteriormente la elevación en la concentración de LH ha llegado a niveles normales dentro de la hipófisis, lo que permite un crecimiento folicular y por consiguiente un aumento en la liberación de estrógenos producidos por dichos folículos. Los estrógenos resultantes, estimulan receptores en el hipotálamo y en la hipófisis anterior, provocando un aumento en la sensibilidad de los tejidos y una retroalimentación positiva.

La retroalimentación positiva de estrógenos resulta en pequeños aumentos de las concentraciones circulantes en cortos periodos de GnRH (y consecuentemente de LH), en contraste con los prolongados periodos y las altas concentraciones de estrógenos al final de la gestación que provoca una retroalimentación negativa poderosa. Al final de esta etapa se incrementa la frecuencia de liberación de GnRH, con los consecuentes aumentos en las pulsaciones de LH, permitiendo un buen desarrollo folicular y resultando en una ovulación posparto.

Al principio del anestro, cuando las pulsaciones de GnRH son espaciadas, la síntesis de LH es uniforme y comienzan a elevarse los niveles de esta hormona en la hipófisis, efectos como el estímulo de amamantamiento y factores estresantes medioambientales parecen no tener influencia, mientras que al final de esta etapa, cuando la retroalimentación positiva de los estrógenos provoca el incremento en las pulsaciones de GnRH, el amamantamiento y los factores estresantes medioambientales parecen afectar la liberación de dicha hormona.

Tales eventos permiten la liberación de péptidos opiáceos internos (principalmente β -Endorfina), los cuales inhiben la liberación de GnRH desde el hipotálamo, adicionalmente a esto los antiopioides ejercen una acción estimuladora de la secreción de gonadotropinas (Trejo, 1994).

Este efecto regulador de los opioides endógenos sobre la liberación de las gonadotropinas fue descubierto aproximadamente hace 30 años. Mathis (1970) efectúa una exhaustiva revisión de los efectos sobre la conducta sexual de los adictos a la heroína. Así se observa que esta adicción provoca en las mujeres severas anormalidades en el ciclo menstrual y en los hombres se presenta disminución del deseo sexual y de la ejecución del acto sexual, mientras que el orgasmo, la erección penéana y la eyaculación espontánea están entre los signos del síndrome de abstinencia a esta droga.

3. INTERACCIÓN DE LOS PÉPTIDOS OPIOIDES ENDÓGENOS (POE) EN LA FISIOLÓGÍA REPRODUCTIVA

Desde la década de los 70, se sabe que los seres vivos poseen sus propias morfina. El descubrimiento de estas sustancias fue precedido por la descripción de receptores opioides específicos.

La presencia de sustancias parecidas a la morfina en el seno del SNC esta respaldada por una gran cantidad de evidencias experimentales. Por ejemplo diversos investigadores coinciden en que los POE participan en el control que regula secreción de LH de acuerdo al estado fisiológico del animal, influyendo en el control de la conducta sexual y la expresión de los eventos endocrinos que permiten la manifestación del estro; y de alguna manera intervienen en la conducta reproductiva ya que al parecer regulan de manera directa la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) a nivel hipotalámico y controlan el patrón de secreción de la hormona LH y por lo tanto comportamiento reproductivo (Bicknell, 1985; Cosgrove, *et al.* 1993; Fuentes y Pailas, 1994; Okrasa, *et al.* 1995; Guajardo, *et al.* 1997).

Estos POE producen sus acciones a través del reconocimiento de receptores específicos, hasta la fecha se han caracterizado cinco subtipos de receptores que han sido denominados como μ (μ), delta (γ), Kappa (k), sigma (σ), epsilon (ϵ). Estudios farmacológicos han demostrado que aunque existe selectividad sobre receptores, esta no es completa, por ejemplo, la β -endorfina además de reaccionar con su receptor épsilon también reconoce a los receptores μ y delta.

La interacción de los POE y la fisiología de la reproducción sugiere una estrecha relación entre ambas. A estas sustancias se les denominó de forma genérica como endorfinas e inmediatamente después del descubrimiento de las mismas sustancia morfina en el cerebro, se hizo evidente la importancia de estudiar como se regula la secreción de las hormonas relacionadas con la reproducción (Arce, *et al.* 1991; Fuentes *et al.* 1997; Honaramooz, *et al.* 2000).

En el caballo, los opioides endógenos participan en la regulación de las funciones reproductivas. Los opioides inhiben al GnRH en las hembras durante la fase lútea tanto como en la estación anovulatoria de las hembras como en el descanso sexual de los machos (Aurich, *et al.* 1996). Los opioides inhiben la GnRH en hembras cíclicas que están tratadas con estradiol y progesterona y esto regulado por el umbral de los esteroides. En el anestro, los opioides inhibidores de la secreción de la LH, pueden ser activados por una baja concentración de estrógenos o ser independientes de factores ováricos. Existe un incremento en la liberación de β -endorfina dentro de la circulación portal hipofiseal, como respuesta del amamantamiento. Los mecanismos por medio de los cuales actúa la prolactina para inhibir la secreción del factor liberador de GnRH, no han sido bien comprendidos. La reducción de la liberación de GnRH en la hiperprolactinemia podría ser el resultado de la secreción dentro del hipotálamo de una sustancia que inhibe presinápticamente la liberación de GnRH, un candidato muy estrecho es la β -endorfina, ya que este péptido opioide ha demostrado inhibir presinápticamente la liberación de GnRH (Brooks, *et al.* 1986^{a y b}; Aminski, *et al.* 2000). Además la administración de un antisinérgico opioide, como la naloxona, ha demostrado un incremento en la liberación de LH (Armstrong, *et al.* 1988; Stanfield, *et al.* 1988; Arreguín, *et al.* 1995; Dueñas *et al.* 2001).

3.1 EFECTO DE LOS OPIOIDES ENDOGÉENOS EN EL PERIODO POSPARTO

En trabajos recientes se ha demostrado que la relación madre-cría es una requisito característico para que se de la anovulación posparto. En hembras bovinas que son forzadas a amamantar un becerro extraño, sufren de los mismos cambios neuroendocrinos que ocurren con el destete: un rápido incremento en la frecuencia de los pulsos de LH, desarrollo de un folículo preovulatorio, ovulación e inicio de la ciclicidad ovárica. La formación de un vínculo maternal por la hembra, más la interacción física de la cría en la región inguinal (manipulación oral del flanco, o amamantamiento) parece ser el responsable de los cambios neurales que crean el estado anovulatorio. Esto incluye un incremento en la sensibilidad hipotalámica a la retroalimentación negativa del estradiol y a un incremento en el tono opioide que causa la supresión de GnRH y LH (Galina, 2002; Keisler, 2002; Williams, 2002).

Por otro lado el amamantamiento puede mantener los niveles elevados de prolactina, esta hormona originalmente fue considerada como la causa principal del anestro, sin embargo se han reunido pocas evidencias de ello. La administración de bloqueadores de receptores a opioides, como la Naloxona suele resultar en un incremento de la secreción de LH y un decremento de la prolactina, aunque en borregas este factor puede ser observado tanto en hembras con amamantamiento o sin amamantamiento posparto; sugiriendo que esta respuesta está más relacionada a efectos posteriores de altos niveles de prolactina durante la gestación (Szafranska y Tilton, 1995; Dueñas *et al.* 2001).

Diversos investigadores coinciden en que los opioides endógenos participan en un control que modula la secreción de LH de acuerdo al estado fisiológico de la hembra medicada, influyendo en el control de la conducta sexual y la expresión de los eventos

endocrinos que permiten la manifestación del estro (Fuentes y Pailas, 1994; González *et al.* 1994; Hidalgo y Fuentes, 1994; Sánchez *et al.* 1994; Lozano, *et al.* 1998).

3.2. USO DE LA NALOXONA EN LA REPRODUCCION

La naloxona es un antisinérgico opioide semi-sintético el cual difiere estructuralmente de la oxymorfina solo en que el grupo metilo del átomo de nitrógeno que es remplazado por un grupo alil.

Su mecanismo de acción se basa en la existencia de múltiples subtipos de receptores opiáceos repartidos por el SNC, y cada uno es mediador de diferentes efectos de los péptidos opiáceos. Aparentemente, la naloxona desplaza a los POE de todos estos tipos de receptores por que posee una estructura química similar a los POE, e inhibe competitivamente sus acciones, produciendo el antagonismo de las acciones opiáceas.

Esto ha servido de modelo experimental para entender los mecanismos neurofisiológicos de la reproducción animal (Meyer *et al.* 1984; Ruiz, 1994; Fuentes, 1995).

La naloxona se ha aplicado en ovejas y cabras (Fuentes, 1989; Weesner *et al.* 1989; García, *et al.* 1995; Fuentes *et al.* 1990, 1997); en bovinos (Fuentes y Pailas, 1994); en monos (Foltin, 1989), donde ha demostrado tener capacidad antisinérgico específica de los receptores microandofinergicos, observándose que produce una liberación de hormona luteinizante (LH) (Kimes y London, 1989; Limonta *et al.* 1989), efectos que se han demostrado en la rata (Cicero *et al.* 1986), observado también en la oveja (Standfield *et al.* 1988), y en primates (Martenaz *et al.* 1984), incluyendo el hombre (Maggi *et al.* 1985; Defeo *et al.* 1986; Petraglia *et al.* 1986; Reid *et al.* 1986; Seki *et al.* 1986).

Sin embargo, se ha podido observar que cuando las dosis son demasiado elevadas se han presentado fallas en el efecto liberador de LH en algunos experimentos en donde diferentes animales son premedicados con diversas hormonas esteroidales y naloxona durante diferentes estaciones del año (Spencer y Whitehead, 1986; Horton y Clarck, 1988; Yang *et al.* 1989), mientras que cuando se manipulan las concentraciones biológicas de melatonina, se observa también que la presencia de esta no afecta la capacidad de liberación de LH por el efecto de la naloxona en la oveja (Yang *et al.* 1988). Esto hace resaltar que la naloxona puede ejercer un efecto antisinérgico a dosis bajas, pero cuando se administra a grandes dosis se le debe atribuir un efecto sinérgico.

Lo anterior se respalda con las observaciones hechas en el humano a dosis únicas de 0.4 a 0.8 mg administradas por vía IM o IV, antagonizan los efectos de la morfina y sus derivados durando de una a cuatro horas. Pero cuando la naloxona se utiliza en grandes dosis (24 mg/kg) en el humano se reportan mareos, malestar general y cefalea, lo que permite observar su efecto sinérgico (Jaffe y Martín, 1989).

Estudios realizados en bovinos (Greg *et al.* 1986), en cerdos (Barb *et al.* 1986), en

ovejas y cabras (Fuentes y Peraza, 1988; Fuentes, 1989; Fuentes y Ruiz, 1989; Fuentes *et al.* 1990, 1991, 1998, 2001), fundamentan la posibilidad de que las endorfinas sean moduladoras del comportamiento sexual. En los estudios realizados se ha demostrado que existen opioides en el hipotálamo que inhiben la secreción de la LH durante el intervalo posparto y que en ovejas y bovinos son localizados dentro del hipotálamo con vecindad de neuronas hipofisiotrópicas (Malven *et al.* 1986). Con estos hallazgos se postuló por Castillo y Fuentes (1986), que los opioides antagonizan la liberación de gonadotropinas, efecto que se ejerce a nivel de los receptores microendofinérgicos del hipotálamo de manera específica. Así mismo Leishing y Jackson (1987) y Leishing *et al.* (1990); encontraron que estos péptidos se involucran en la estimulación de la secreción de la prolactina (PRL) y la somatotropina (GH).

4. LA HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH) O SOMATOTROPINA

La somatotropina es una proteína lineal simple, compuesta de 191 aminoácidos y producida por la hipófisis anterior (Grodsky, 1979), su peso molecular es de 22 kDa y su estructura cuaternaria está formada por 4 hélices. Desde el punto de vista funcional tiene 2 dominios, somatogénico y el lactogénico (Van der Walt, 1994). No obstante que existe especificidad de géneros biológicos, se ha visto experimentalmente que las hormonas de crecimiento de algunas especies tienen actividad biológica en especies diferentes a la propia, como en el caso de la hormona bovina que estimula el crecimiento en ratas y ovejas.

La somatotropina, en forma general, actúa sobre la síntesis de proteínas, incrementando la retención de nitrógeno y de fósforo en el organismo, aumentando el transporte de los aminoácidos hacia el exterior de la célula, y estimulando la síntesis de los ácidos nucleicos. Además, la hormona del crecimiento estimula la hidrólisis de los triglicéridos del tejido adiposo, o sea que aumenta la movilización de las reservas del tejido adiposo (Martín, 1976; McCutcheon & Bawnan, 1986). Estimula también la gluconeogénesis en el hígado, aumentando el aporte de glucosa a la circulación, y por lo tanto a las células, y finalmente ayuda a la retención de sodio, potasio, magnesio y cloro (Turner y Bagnara, 1993).

4.1 EFECTOS METABÓLICOS DE LA SOMATOTROPINA

La somatotropina a nivel fisiológico general tiene un efecto importante sobre el metabolismo tanto de los carbohidratos así como de los lípidos. Los cambios en estas rutas metabólicas dependen tanto de la especie como del manejo general y nutricional (Van der Walt, 1994).

Dichos efectos incluyen un aumento de la gluconeogénesis hepática, con la consecuente reducción de la síntesis de grasa por parte del tejido adiposo (lipogénesis) y la

remoción de los depósitos corporales de grasa (Lipólisis) (Martín, 1976). Estos fenómenos resultan en un incremento a nivel circulatorio de las concentraciones de glucosa como de ácidos grasos no esterificados.

Los aumentos en los niveles circulantes de glucosa posiblemente provocados por la somatotropina, son detectados a nivel hipotalámico por los centros glucodetectores, como una referencia de la disponibilidad energética la cual podría tener un efecto sobre la frecuencia de liberación del GnRH, y por tanto en la secreción de la LH (Dutorur, *et al.* 1997).

Otro de los efectos sobre el metabolismo de los lípidos, es que la Hormona del crecimiento recombinante bovina (rBST) puede modificar las concentraciones circulantes de las lipoproteínas de alta (HDL), y baja densidad (LDL) dependiendo tanto de la especie como del tipo de dieta suministrado (Van der Walt, 1994). La importancia de estas lipoproteínas radica en que, en rumiantes, son la principal fuente plasmática del colesterol, precursor necesario para la síntesis de esteroides por las células lúteas, por lo que un aumento en sus concentraciones circulantes podría favorecer la mayor producción de progesterona.

4.2 LA HORMONA DEL CRECIMIENTO Y SU PAPEL EN LA REPRODUCCIÓN DE LA HEMBRA

La hormona del crecimiento, como su nombre sugiere, es indispensable para el crecimiento y el desarrollo, sin embargo, también está involucrada en los procesos de diferenciación sexual y maduración en la pubertad y participa en la esteroidogénesis gonadal, la gametogénesis y la ovulación (Carrillo y Granados, 2000). También tiene un papel adicional en el embarazo y la lactación. Estas acciones se reflejan directamente en las acciones endocrinas de la GH pituitaria o son mediadas por la inducción de la producción de IGF-I hepático o local. Sin embargo, la GH también es producida en las gónadas, placenta y tejidos mamarios, puede actuar por las vías parácrina o autócrina para regular procesos que son estratégicamente regulados por la GH pituitaria. El concepto de que la GH es un modulador importante de la reproducción de la hembra es el enfoque que se le ha dado recientemente (Darendeliler, *et al.* 1990; Andres, *et al.* 1991; Cochran, *et al.* 1999).

Aunque, desde hace tiempo el eje somatotrópico y el gonadotrópico se ha estudiado su relación durante el crecimiento y maduración sexual (Simpson *et al.* 1991), hasta ahora, el papel de la GH en la reproducción se ha descrito por medio de estudios experimentales los cuales sugieren que la GH modula la esteroidogénesis, la gametogénesis y la diferenciación gonadal así como secreción de las gonadotropinas y su sensibilidad a estas (Zachmann, 1992). Se ha propuesto también el papel placentar y de la glándula mamaria sobre la secreción de GH (Mol *et al.* 1996, Alsat *et al.* 1997).

Además, mientras, estas acciones son efectuadas en el papel endocrino de la GH pituitaria, también realizan las acciones locales autócrinas o parácrinas de la GH producidas en tejidos reproductores (figura 1).

Acciones ováricas

Estudios experimentales que se ejecutaron *in vivo* sugieren que la GH actúa en el ovario para afectar la gametogénesis y la esteroidogénesis. La interpretación de estos estudios *in vivo* es, sin embargo, complicada por el incremento en la circulación del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1) resultante de la administración de GH *in vivo* y la comprobación de la habilidad del IGF-1 para estimular la actividad ovárica (Adashi *et al.* 1985). La administración de GH exógena resulta en una situación artificial en la cual tanto la GH como el IGF-1 se aumentan, considerando que el incremento fisiológico del IGF-1 normalmente resulta en una disminución de la producción de GH pituitaria. *In vivo* la respuesta es de este modo semejante al reflejo parcial de la acción del IGF-1 hepático inducido por la GH. Numerosos estudios *in vivo* determinaron el hallazgo del RNAm del GHR y la proteína en las células ováricas, sugiere, sin embargo, que las acciones ováricas directas de la GH proporciona una importante modulación de las funciones dependientes e independientes de las gonadotropinas (Brozos, *et al.* 1999).

Foliculogénesis y gametogénesis

La producción de gametos viables y la producción adecuada de esteroides requiere de una serie de eventos que ocurren en el folículo (Fig. 2) y dentro del ovocito. El efecto de la GH sobre la maduración del folículo y del gameto tiene un papel primordial en la fertilidad.

Foliculogénesis temprana

La GH juega un papel particularmente importante en el inicio del desarrollo folicular independiente de la hormona folículo estimulante (FSH) (Fig.2), puesto que se observó que el pico de actividad está ligada a la GH durante la foliculogénesis temprana en folículos porcinos (Quesnel, 1999) y en los ovarios de peces (Gómez *et al.* 1998). Estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren que la GH estimula el crecimiento y evita la atresia en folículos pequeños que se desarrollan durante todo el ciclo estral. En donde la administración de GH *in vivo* incrementa el número de folículos pequeños en vacas (Gong *et al.* 1991; 1993) y en yeguas (Cochran *et al.* 1999). Estudios *in vitro* en ratones inmaduros, también muestran un efecto estimulador de la GH sobre el desarrollo de folículos preantrales y la proliferación de las células foliculares en ratones inmaduros que es sinérgico con FSH y por lo tanto independiente de IGF-1 (Kumar *et al.* 1997; Lucy *et al.* 1993,1998; Kobayashi *et al.* 2000). Otros estudios en ovarios de coneja demostraron que el IGF-1 está implicado en la foliculogénesis temprana, en el

crecimiento folicular y el incremento intraovárico del IGF-I en una acostumbrada coordinación seguida de la administración de GH (Yoshimura *et al.* 1993, 1994). Otros factores de crecimiento ovárico, como la activina, puede también mediar las acciones de la GH, puesto que la foliculostatina, la cual se une e inactiva a la activina, bloquea el efecto estimulador de la GH en el crecimiento folicular preantral de muridos (Liu *et al.* 1998). La GH puede así ser particularmente importante en el reclutamiento de folículos e iniciar el crecimiento del ovocito.

Foliculogénesis tardía y luteinización

La GH actúa en conjunción con las gonadotropinas para estimular estados tardíos de foliculogénesis y luteinización (Fig. 2). Tanto la GH como las gonadotropinas son requeridas para evitar la atresia de folículos grandes (>2 mm) seguida de la hipofosectomía en oveja (Eckery *et al.* 1997). La GH juega un papel en la selección folicular, la GH se liga a los sitios en las células de la granulosa de la cerda en folículos atrésicos perdidos (Quesnel, 1999) y el desarrollo impar de los folículos dominantes en vacas GH-deficientes (Chase *et al.* 1998). La administración de GH *in vivo* similarmente incrementa el número de folículos grandes en cerdas (De La Sota *et al.* 1993, Lucy *et al.* 1995) y en ratas enanas GH-deficientes (Ozawa *et al.* 1996), el número de cuerpos lúteos en vacas (Lucy *et al.* 1992) y en ratas transgénicas GH (Danilovich *et al.* 2000). El efecto estimulador de la GH sobre el número y tamaño folicular, se refleja en el incremento de la proliferación celular y en menor grado en la luteinización de las células de la granulosa en humanos (Ovesen *et al.* 1994) pero también es indicativo del efecto supresor de la GH sobre la apoptosis (Eisenhauer *et al.* 1995, Sirotkin & Makarevich 1999, Danilovich *et al.* 2000). La GH puede aumentar la supervivencia folicular y la proliferación celular por potencialización de la acción de la LH. La deficiencia de GH está asociada con la disminución de la expresión del gene de los receptores de LH (Advis *et al.* 1981). El efecto foliculogénico de la GH es mínimo en las células de la granulosa luteinizadas de humanos, dependiente de la FSH e independiente del IGF-I (Ovesen *et al.* 1994, Ovesen, 1998).

Maduración de los ovocitos

Un importante papel de la GH en el desarrollo de los ovocitos es el indicado por la relación entre las concentraciones de GH folicular y la madurez del ovocito humano (Mendoza *et al.* 1999). Los ovocitos recolectados de folículos con altas concentraciones de GH en el fluido antral son más fértiles que aquellos de folículos con concentraciones bajas de GH, y entre ovocitos fertilizados, la concentración intrafolicular de GH está inversamente relacionada al subsiguiente fracaso de la segmentación y disfunciones morfológicas en la implantación del embrión (Mendoza *et al.* 1999). En contraste, la prolactina, la LH, la interleucina-1 y el factor de necrosis tumoral-alfa son incalculables componentes en el desarrollo del ovocito (Mendoza *et al.* 1999). Mendoza *et al.* (1999), concluyó que la elevación temprana en la concentración de GH en folículos antrales pequeños es benéfico para la calidad del ovocito, para mejorar o actuar en sinergia con

el proceso de desarrollo controlado por las gonadotropinas. Por lo tanto, la fertilización en ovocitos bovinos *in vitro* es incrementado por la incubación con GH (Izadyar *et al.* 1998).

La GH mejora la calidad del ovocito por la aceleración y coordinación de la maduración citoplasmática y nuclear. Esta posibilidad surge por la gran proporción de ovocitos bovinos que manifiestan la marcada maduración citoplasmática (por ejemplo, la habilidad de descondensar la cromatina espermática y formar coronas de espermatozoides (Hyttel *et al.* 1989) en poblaciones celulares tratadas con GH (Izadyar *et al.* 1997, 1998). La maduración nuclear es similarmente elevada por la GH, ovocitos bovinos tratados con GH completan la meiosis I rápido y pasan por la segmentación del cigoto y dan la formación del blastocisto más frecuentemente que los ovocitos no tratados (Van der Westerlaken *et al.* 1994, Izadyar *et al.* 1996, 1998). Este efecto de la GH es dependiente del AMPc y la presencia de acúmulos celulares pero es independiente del IGF-I (Bever *et al.* 1989, Zuelke & Brackett, 1993, Izadyar *et al.* 1997, 1998, Kolle *et al.* 1998). El RNAm para la GH y la proteína, además no ha sido detectado en los ovocitos de folículos secundarios o terciarios de ovario bovino (Kolle *et al.* 1998). Así, la acción directa en el ovocito si parece ser diferente. La GH también estimula, la maduración nuclear en ovocitos de zorra, rata, coneja y cerda; sin embargo, es menor en ratas. El acúmulo celular de IGF-I parece ser el mediador y no el AMPc (Hagen & Graboski 1990, Yoshimura *et al.* 1993, 1994, Apa *et al.* 1994, Kalous *et al.* 1998).

Ovulación

La GH juega un papel no esencial pero facilita la ovulación. Por ejemplo, aunque la GH sola no puede causar la ovulación en la oveja (Davis *et al.* 1990), en cerdas (Gilbertson *et al.* 1991) o en conejas (Yoshimura *et al.* 1993), las gonadotropinas inducen la ovulación en ovario de coneja y es significativamente mejorada por la co-administración con GH (Yoshimura *et al.* 1994).

Además, la fertilidad es reducida pero no inhabilitada en ratones (Bartke, 1999). En tal caso, otras hormonas semejantes a la GH, particularmente la prolactina, pueden compensar la falta de acción de la GH (Bartke, 1999). La GH facilita la ovulación por el incremento de la sensibilidad a las gonadotropinas y por reducción de la incidencia de apoptosis en folículos ováricos preovulatorios. El incremento del número de cuerpos lúteos y el número reducido de folículos atrésicos en ovarios de ratón transgénico expresando GH apoya este punto de vista (Danilovich *et al.* 2000). La sobre expresión de GH en estos ratones están correlacionada con un incremento en el número de ovocitos liberados durante cada ovulación (Danilovich *et al.* 2000). Se ha visto que tratamientos con IGF-I suprimen la fragmentación apoptótica del DNA en folículos preovulatorios, esta acción de la GH es a través del IGF-I (Danilovich *et al.* 2000). La GH también facilita la ovulación por un incremento de la síntesis de plasminógeno tisular activo, el cual activa la proteasa sérica requerida para la ruptura de la cápsula ovárica. El momento de la ovulación es GH-dependiente, siendo retardada cuando hay deficiencia de está (Bartke *et al.* 1999).

Se concluye que la GH en la producción de gametos viables, modula la foliculogénesis temprana gonadotropina-independiente y la foliculogénesis tardía gonadotropina-dependiente por un incremento en la proliferación celular y la inhibición de la atresia. El IGF-I ovárico y hepático parece estar involucrado en algunas, pero no en todas estas acciones en muchas especies. Como resultado de estas acciones gametogénicas y foliculogénicas, se demuestra la influencia de la GH en la fertilidad.

Esteroidogénesis

La producción de hormonas esteroideas por las células ováricas, es esencial para el reclutamiento folicular, la maduración de los ovocitos, la ovulación, la función del cuerpo lúteo, el mantenimiento y la implantación de el blastocisto y la regulación del eje hipotálamo-pituitario-gonadal. La esteroidogénesis es un prerrequisito para el éxito de la reproducción. Además la LH y la FSH son los reguladores primarios de la esteroidogénesis ovárica, la GH también modula la producción de los esteroides ováricos (Figura 3).

4.3. LA SOMATOTROPINA Y LOS FACTORES DE CRECIMIENTO

Muchos de los efectos metabólicos de la somatotropina se llevan a cabo de manera directa pero otros los realiza de manera indirecta a través de las somatomedinas, las cuales son producidas principalmente en el hígado, por estimulación de la somatotropina (Martín, 1976; Cohick *et al.* 1987; Davis *et al.* 1987).

Las somatomedinas o factores de crecimiento, son proteínas, de peso molecular menor a 30,000 Daltones, las cuales actúan principalmente como hormonas parácrinas o autócrinas en diferentes tejidos (Davis *et al.* 1994; Monget y Monniaux, 1995).

Se ha sugerido que diversos factores de crecimiento tienen un potencial papel regulador de la función ovárica en los mamíferos (Davis *et al.* 1994). Hay evidencia de que al menos 4 familias de factores de crecimiento tienen esta posible función (Spicer *et al.* 1994; Spicer y Echtenkamp, 1995; Gong, *et al.* 1996; Hamilton, *et al.* 1999). Los factores de crecimiento parecidos a la insulina (IGF-I, IGF-II), el factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento y transformación con actividad alfa (EGF/TGF- α), los factores del crecimiento de los fibroblastos, ácidos y básicos (aFGF, bFGF), y la superfamilia de factores de crecimiento y transformación con actividad alfa y beta (TGT- α , TGT- β) (Hill, 1989).

Los factores de crecimiento parecidos a la insulina I y II (IGF-I, IGF-II), son polipéptidos con peso molecular de alrededor de 7,500 Daltones, el IGF-I tiene 70 aminoácidos y 67 el IGF-II, teniendo similitud estructural y funcional con la insulina (Hill, 1989). El IGF-I es un importante mediador de crecimiento que se produce en respuesta a la hormona del crecimiento, mientras que el IGF-II es menos dependiente. Debido a que tanto en los tejidos uterinos como en sus secreciones se han encontrado estos factores de crecimiento, así como por su capacidad para mediar el crecimiento y

diferenciación celular, estos factores pueden actuar sobre el útero materno y/o el desarrollo embrionario, para iniciar o ampliar la comunicación entre el embrión y la madre durante el proceso de reconocimiento de la gestación (Simmnen *et al.* 1993).

Además de sus posibles efectos sobre el desarrollo embrionario, los factores de crecimiento también podrían favorecer la reproducción mediante sus efectos en los órganos del aparato genital materno, ya que tanto el útero como los oviductos, ovarios, folículos ováricos y cuerpos lúteos, presentan receptores para los factores de crecimiento (Perks *et al.* 1999). En las células oviductales de borrega se ha observado que durante todas las fases de ciclo estral existe la presencia de receptores para IGF-II (Leeuwenberg *et al.* 1993).

Estudios en ratas han demostrado que los IGF-I, EGF, TGF-a y TGF-b participan en un sistema intra ovárico cuya función es controlar la supervivencia de las células foliculares a través del bloqueo del proceso de apoptosis, evitando así la atresia (Tilly y Furuta, 1993). De igual manera los IGF-I estimulan en forma dependiente la proliferación de las células de la granulosa de folículos en caprinos (Belh y Pandey, 1999), así como de folículos pequeños, medianos y grandes de bovinos. Al actuar en presencia de FSH o LH, los IGF-I sinergizan su acción, para estimular la proliferación de las células de la granulosa de los folículos pequeños; esta acción no ha sido observada en los folículos medianos o grandes (Webb *et al.* 1993).

Una de las formas en que se pueden incrementar indirectamente los niveles circulantes de IGF-I es a través de la aplicación de rBST (somatotropina recombinante bovina), ya que los niveles de IGF-I se incrementan notoriamente dentro de las 48 h posteriores a la aplicación de la rBST (Gong, 1993). Diversos estudios han demostrado que la aplicación exógena de hormona de crecimiento bovina tiene un efecto sobre varias funciones reproductivas. Eckery *et al.* (1993), al aplicar somatotropina recombinante bovina a 6 borregas hipofisectomizadas por un periodo de 12 días y a una dosis de 80 µg/kg, seguido por eCG (gonadotropina coriónica equina) al octavo día se logró el desarrollo folicular y la ovulación en el 80 % de las borregas tratadas, con lo cual se sugiere que la somatotropina juega un papel importante en el mantenimiento de la sensibilidad de los folículos a las gonadotropinas, mientras que la administración de la gonadotropina sola no fue capaz de inducir el desarrollo folicular en las ovejas hipofisectomizadas (De la Sota *et al.* 1993).

4.4 HORMONA DEL CRECIMIENTO Y FACTOR DE CRECIMIENTO TIPO INSULINA (IGF-I) DURANTE EL PERIODO POSPARTO

Durante el periodo de lactancia normal, la mayor producción de leche está asociada a los niveles sanguíneos elevados de GH. En vacas se ha encontrado que aquellas de alta producción tienen niveles endógenos más altos que las vacas de baja producción (Butler, 1989; Nevel, 1993). Los efectos lipolíticos y diabetogénicos de la GH permiten una mayor disponibilidad de precursores para la síntesis de la leche. Los niveles elevados de GH *per se* o indirectamente por sus efectos en los metabolitos pueden influir en el centro generador de pulsos (CGP) de GnRH. Desde este punto de vista, el

funcionamiento de la GH no puede separarse de la IGF-I, ya que la GH promueve la síntesis y secreción de IGF-I por el hígado y otros tejidos (Allrich, 1994). Sin embargo, durante el balance energético negativo que se produce durante la lactancia temprana, ya que durante este periodo la función mamaria tiene prioridad metabólica sobre la función ovárica; por lo que se produce un desacoplamiento del eje somatotrópico (GH-IGF-I) y a pesar de altos niveles sanguíneos de GH hay bajas concentraciones plasmáticas de IGF-I. Este desacoplamiento neural del eje no se observa cuando los animales en balance negativo son tratados con GH recombinada exógena. El IGF-I plasmático podría ser también una señal metabólica (Lucy, 1993; Burton, 1994; Fuston, 1995). Experimentos en animales de laboratorio, han mostrado un efecto estimulador de la IGF-I sobre la secreción de GnRH. Es posible entonces que durante el balance energético negativo; al existir una baja concentración de IGF-I, el CGP de GnRH está inhibido, pero al recuperarse el balance energético, y por consiguiente al aumentar los niveles plasmáticos de IGF-I, el CGP comienza a activarse para desencadenar posteriormente una mayor frecuencia de pulsos de GnRH (McGuire, 1992; Sharma, 1994).

4.5. SOMATOTROPINA RECOMBINANTE BOVINA

La rBST fue aislada de extractos de pituitarias de bovinos. Sin embargo, fue muy limitada su producción por lo limitado del abastecimiento de glándulas pituitarias; este conocimiento tuvo que esperar hasta que el desarrollo de la biotecnología permitiera la producción de somatotropina en cantidades importantes para uso comercial.

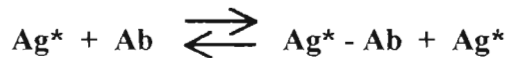
Durante la última década se han desarrollado una serie de nuevas tecnologías, como la técnica de recombinación del ácido desoxirribonucleico (DNA); esta técnica permite obtener material genético (DNA) de animales para luego recombinarlo con el de microorganismos, lo cual capacita a estos últimos para sintetizar proteínas de origen animal. Como resultado de la aplicación de la recombinación de DNA se ha producido la rBST. Esta técnica permite producir cantidades prácticamente ilimitadas de rBST, que facilita su utilización en diferentes especies con fines reproductivos, entre otros (Gallardo, 1999).

5. RADIOINMUNOANÁLISIS (RIA)

El RIA es una técnica de análisis que combina la sensibilidad con la que pueden medirse las radiaciones nucleares, con la especificidad de las reacciones inmunológicas entre un antígeno y un anticuerpo.

Por medio del RIA se pueden cuantificar sustancias presentes en el organismo en concentraciones sumamente pequeñas. Dichas sustancias pueden ser hormonas, enzimas, esteroides, péptidos, vitaminas, medicamentos y drogas, pero lo más interesante es que dicha medición se logra aun cuando se encuentren presentes otras sustancias casi idénticas, sin que estas interfieran en la medición.

El método de RIA se basa en la formación del complejo antígeno-anticuerpo y utiliza el principio de la técnica de dilución isotópica y la ley de acción de masas. Si a una cantidad dada de un antígeno (Ag) se le agrega una pequeña cantidad del mismo pero marcado con un radioisótopo (Ag*) y ambos se hacen reaccionar con su anticuerpo (Ab) estando este último en concentración limitada, Ag y Ag* competirán por unírsele:



Si la concentración de Ab en relación con Ag* es suficientemente pequeña y se va incrementando la cantidad de Ag, la oportunidad de Ag* para unirse a Ab será cada vez menor; es decir la fracción unida Ag* - Ab tendrá cada vez menos radiactividad.

La fracción unida (*U*) se separa por algún método químico apropiado, como puede ser la precipitación con polietilenglicol o con un segundo anticuerpo, o bien por decantación, cuando el primer anticuerpo está unido al tubo de ensayo o a pequeñas esferas. Una vez separada, se mide su contenido de radiactividad y se grafica el valor de *U/L* contra concentración de Ag siendo *L* la radiactividad de la fracción libre cuyo valor se obtiene al restar la de la fracción unida de la total agregada al tubo de ensayo (Lezama-Carrasco, 1997).

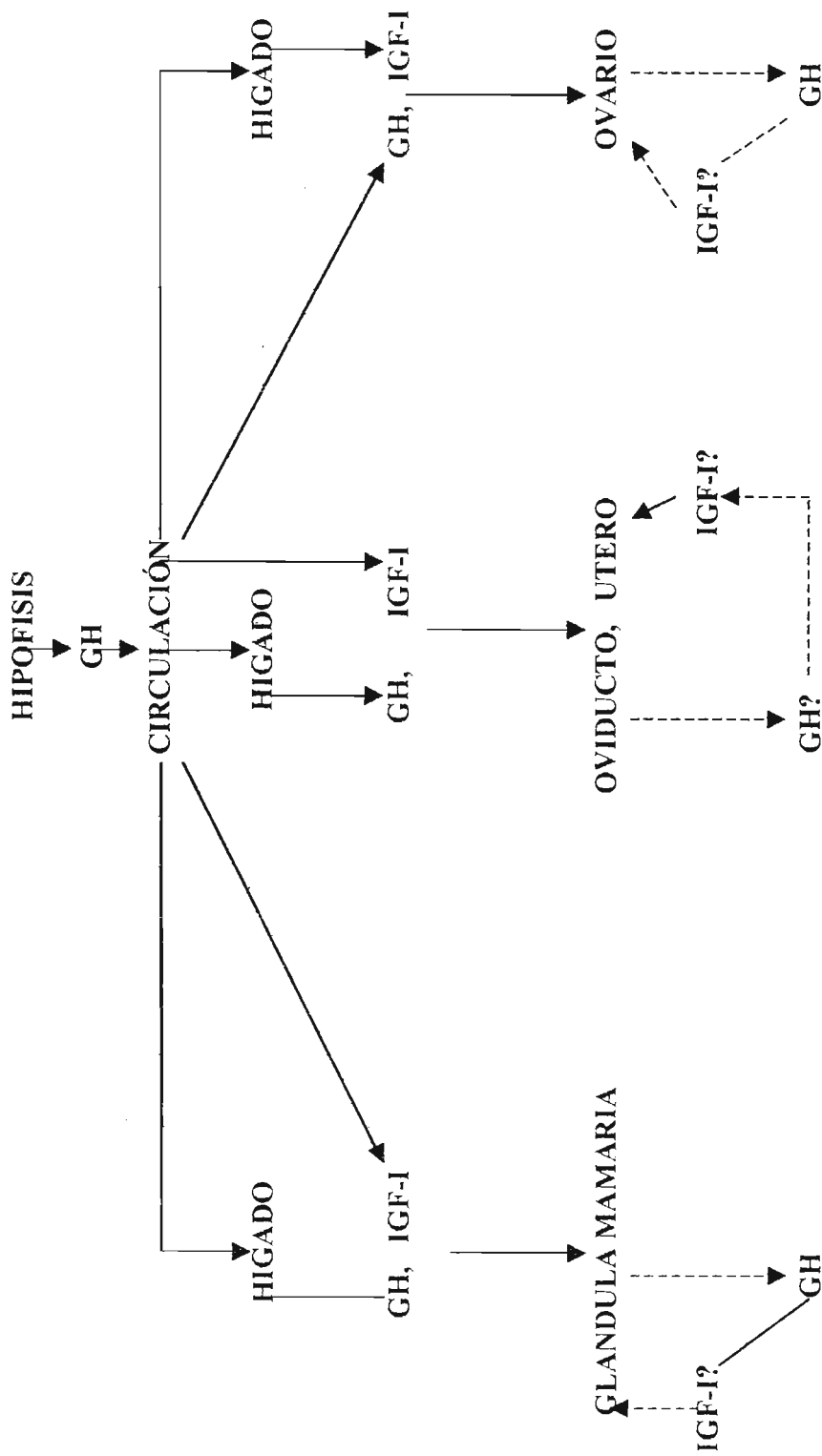
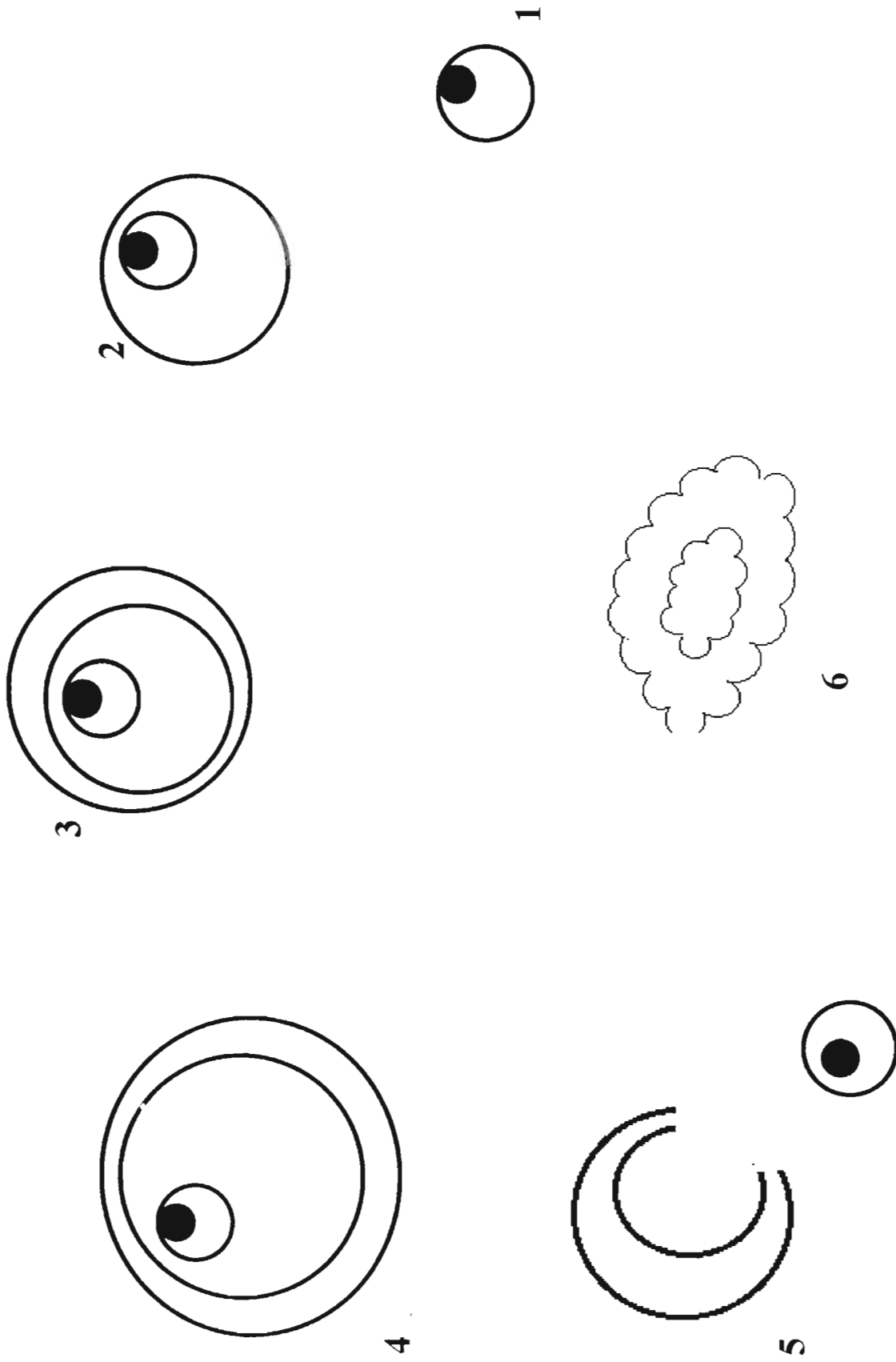


FIGURA 1. Efectos de la GH en el sistema reproductor de la hembra. La GH pituitaria estimula la producción de IGF-I hepático y tanto la GH como el IGF-I hepático actúan estimulando a glándula mamaria, ovario, útero y/u oviducto (líneas continuas). Al parecer la GH también es producida en glándula mamaria, placenta, ovario y tal vez en oviducto, actuando directamente o de forma local por el IGF-I sobre la función reproductiva. (líneas discontinuas). La GH pituitaria y el IGF-I hepático pueden estar participando en el mantenimiento de la función ovárica (Modificado de Hull and Harvey, 2001).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



OVULACIÓN **LUTEINIZACIÓN** **PROLIFERACIÓN**

FIGURA 2. Papel de la GH en la gametogénesis. Folículo primario (1) desarrolla aun folículo preantral (2) y posiblemente a folículos antrales pequeños (3), independientemente de la FSH. Un cierto número de estos folículos pequeños (2, 3) pasan a formar folículos antrales maduros dependientes de FSH (4) antes de la ovulación (5) o apoptósis (tomado de Hull and Harvey, 2001)

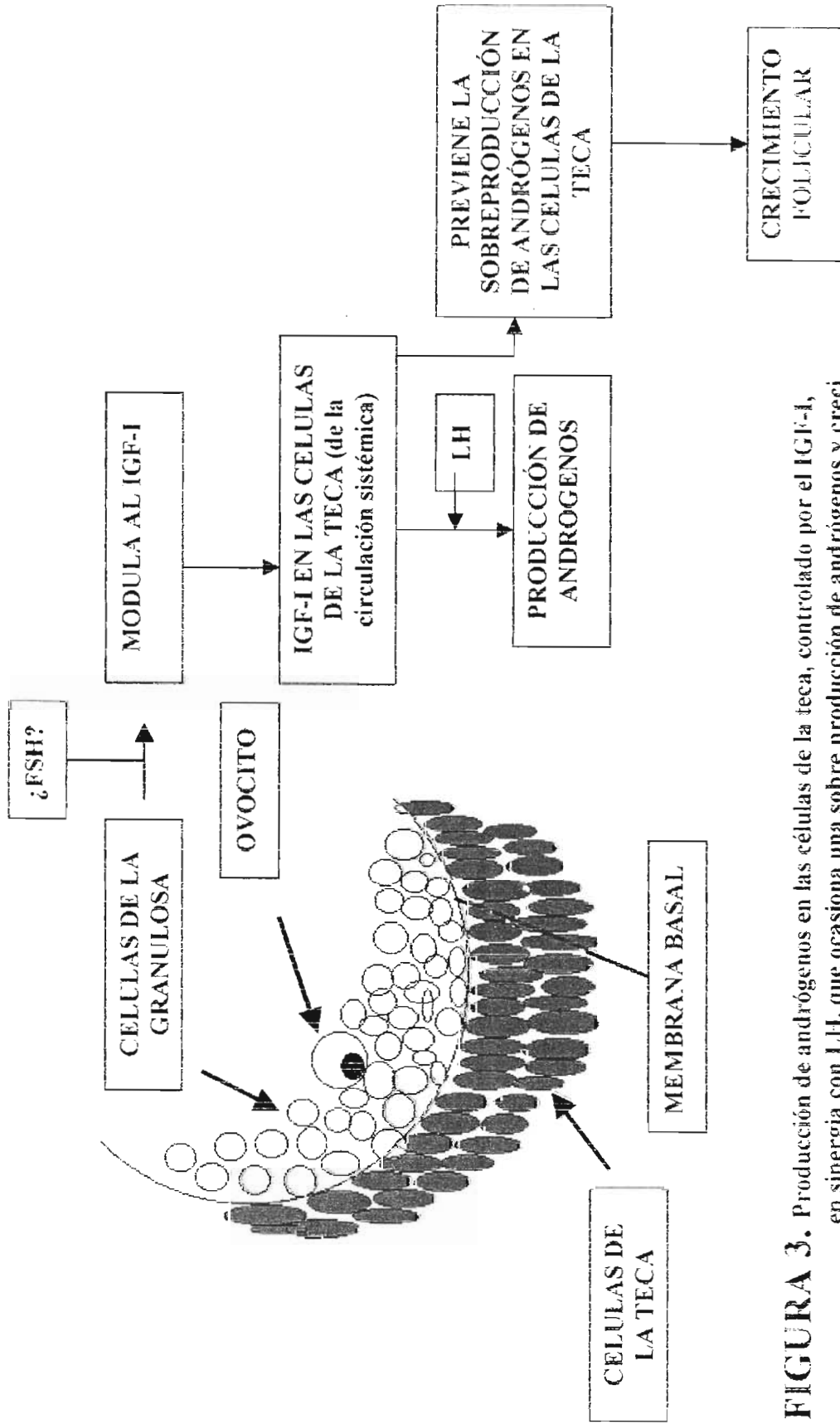


FIGURA 3. Producción de andrógenos en las células de la teca, controlado por el IGF-I, en sinergia con LH, que ocasiona una sobre producción de andrógenos y crecimiento folicular (tomado de Wang and Chard, 1999).

6. OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECIFICOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de dos tratamientos, uno con somatotropina recombinante bovina (rBST) y otro con naloxona (Nx), sobre la actividad ovárica de cabras criollas encastadas con Nubia en el periodo posparto.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ❑ Estudiar el tamaño ovárico, así como, el tamaño y número de folículos.
- ❑ Evaluar los niveles séricos de estrógenos y progesterona.
- ❑ Estimar los días abiertos.
- ❑ Evaluar intervalo entre partos y la prolificidad

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7. MATERIAL Y METODOS.

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Reproducción Animal y en el Módulo de la Cátedra de Reproducción y Genética en Ovinos y Caprinos de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, cuya ubicación geográfica es: 19° 14' latitud norte y 99° 14' longitud poniente a 2250 msnm, en el kilómetro 2.5 de la carretera Cuautitlán - Teoloyucan, en el Estado de México (Blanca *et al.* 1975).

Se utilizaron 18 cabras adultas entre 4 y 6 años de edad, de fenotipo criollo encastadas ½ con raza Nubia, recién paridas en los meses de abril y mayo del 2001 con sus crías.

Las cabras se dividieron al azar por edad y peso en tres grupos experimentales, de la siguiente manera:

1. Grupo testigo, sin ningún tratamiento hormonal.
2. Grupo con Naloxona (1 mg por la mañana y 1 mg por la tarde).
3. Grupo con somatotropina recombinante bovina (rBST) 5mg/día.

Al grupo testigo no se le aplicó ningún fármaco. En el grupo tratado con naloxona, se usó clorhidrato de naloxona (Laboratorio Sigma-Aldrich) a una concentración de 100 mg por 500 ml de solución salina fisiológica y se mantuvo en refrigeración hasta el momento de aplicación. Se aplicó a cada hembra por vía subcutánea una dosis de 2 mg repartida en dos aplicaciones, una en la mañana y otra en la tarde de 1 mg iniciando a los 8 días posparto y durante 60 días consecutivos.

La somatotropina recombinante ovina (Lactotropina de 500mg, laboratorio Elanco), se utilizó en una concentración de 500 mg en 500 ml de solución salina fisiológica y se mantuvo en refrigeración hasta el momento de la aplicación. Se aplicó a cada cabra del grupo experimental por vía subcutánea 5 mg de rBST (5 ml), iniciando a los 8 días posparto y durante 60 días consecutivos, una sola dosis aplicada por la mañana.

Se tomaron muestras de sangre una vez al día cada tercer día a los tres grupos experimentales hasta cumplir los 60 días de aplicación del medicamento. La sangre se centrifugó a 3000 rpm durante 15 minutos, inmediatamente después de ser obtenida, para obtener el suero y dividirlo en dos alícuotas para almacenarlo en tubos eppendorf de 1.5 ml, adicionándoles 5µl de solución saturada con azida de sodio como conservador y posteriormente se mantuvieron a -20°C hasta su procesamiento por RIA.

La β-endorfina como varios péptidos opioides del sistema nervioso, se van acumulando de una forma continua antes de tener un efecto, este periodo se estima de 35 a 60 días (Forcada, *et al.* 2000), además el destete en el presente trabajo se realizó a los 60 días.

Para la determinación hormonal de estrógenos y progesterona se realizó en el laboratorio de reproducción animal de la FMVZ de la UNAM, se utilizó un kit comercial utilizando Iodo125 (I^{125}) como fuente de radiación (ICN Pharmaceuticals, Inc. Costa Mesa, CA.), con errores intraensayo de 15% y 10% respectivamente.

Al día 35 posparto, coincidiendo con la involución uterina (Gordon, 1999), se realizó un examen con un equipo de ultrasonografía en tiempo real con un transductor lineal en posición transrectal de 5 MHz (sensor/intensidad), a tres cabras de cada grupo, para evaluar el crecimiento folicular en los ovarios, tomando medidas de las estructuras observadas.

A los 60 días posparto, se destetaron las cabras y se expusieron al semental, para observar el comportamiento sexual de las cabras así como empadraslas.

Se realizó un segundo examen con equipo en ultrasonografía de tiempo real para el diagnóstico de gestación al día 25 posdestete.

Las cabras se observaron y se estimaron los días abiertos como el tiempo transcurrido del parto a la gestación. Para referirnos como la prolificidad, dividiendo el número de crías entre las cabras expuestas.

El manejo nutricional de los animales se realizó en corrales donde se les administro alfalfa achicalada *ad libitum* y 250 gr de concentrado comercial con 14% de proteína (ovejitina, Hacienda).

7.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Para evaluar el intervalo entre partos se utilizó una prueba de análisis de varianza de una vía, usando para la diferencia entre medias la prueba de Duncan de acuerdo al siguiente modelo:

$$Y_{ij} = \mu + T_i + E_j$$

Donde:

Y = intervalo entre partos en días

μ = media poblacional constante

T_i = efecto del i-ésimo tratamiento (j = control, naloxona, GH)

E_j = Error aleatorio asociado a cada observación

- Para el número de cabritos nacidos o fertilidad absoluta se utilizó una prueba de hipótesis entre proporciones independientes mediante la distribución de "Z" (Johnson, 1980).

8.- RESULTADOS

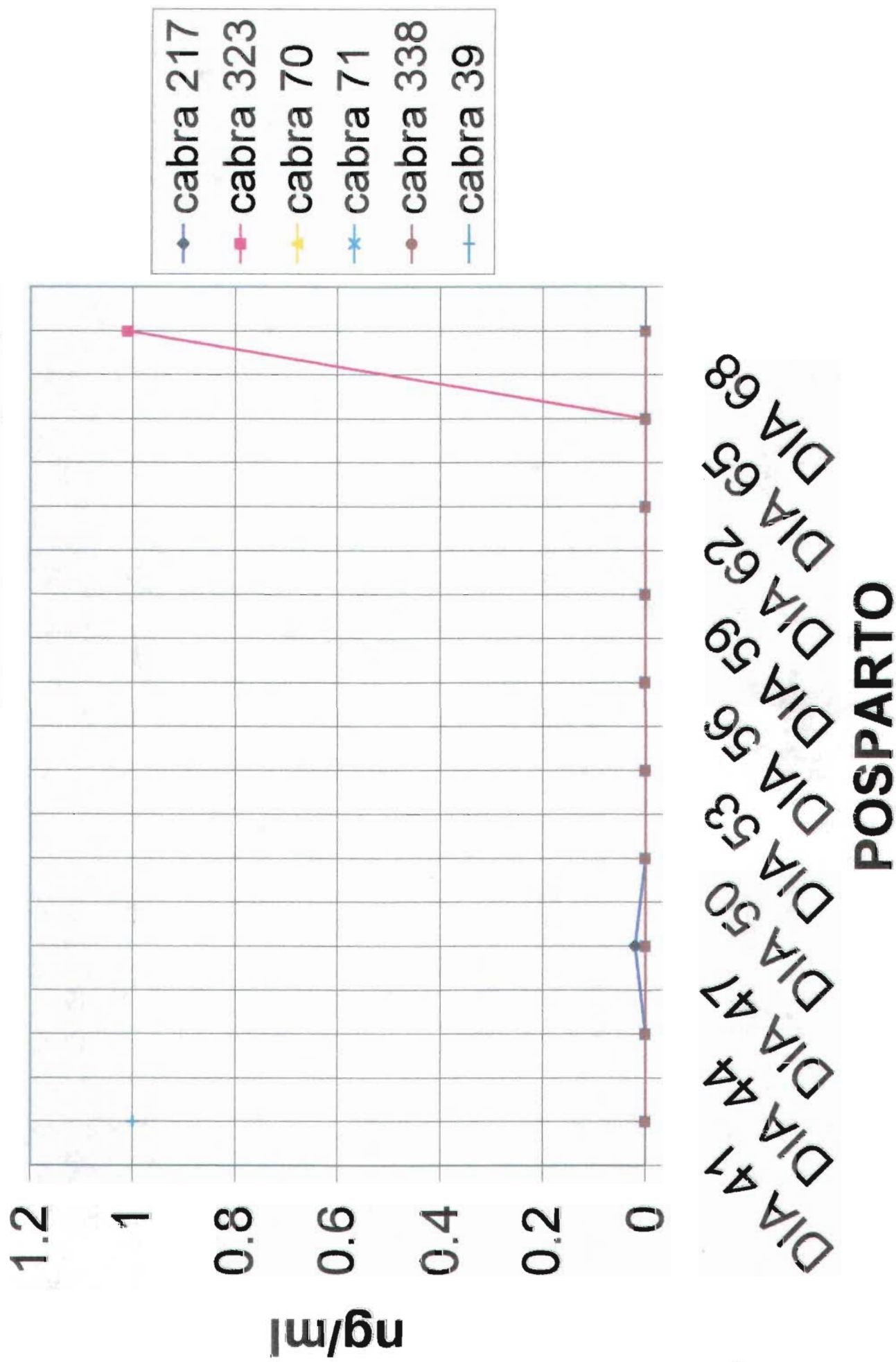
En la Gráfica 1 se presentan niveles de progesterona en el suero de cabras tratadas con naloxona y de las cuales, en dos se obtuvieron valores de concentración hormonal y se observa que en el día 65 posparto se eleva la progesterona, comparada con la curva del grupo testigo (Gráfica 2), se observa algo similar pero la progesterona se eleva en el día 59, formando un cuerpo lúteo aparentemente normal, mientras que en el tratamiento con GH se aprecia un incremento desde el día 50 (Gráfica 3).

En la Gráfica 4, se aprecian los niveles de progesterona y estrógenos en la cabra 9 tratada con GH que se utilizó como modelo ya que explica de mejor forma lo observado en el grupo con GH. Se nota que la curva de estrógenos precede a la de progesterona en aproximadamente 6 días empezando los estrógenos a los 44 días posparto y la progesterona a los 50 días posparto.

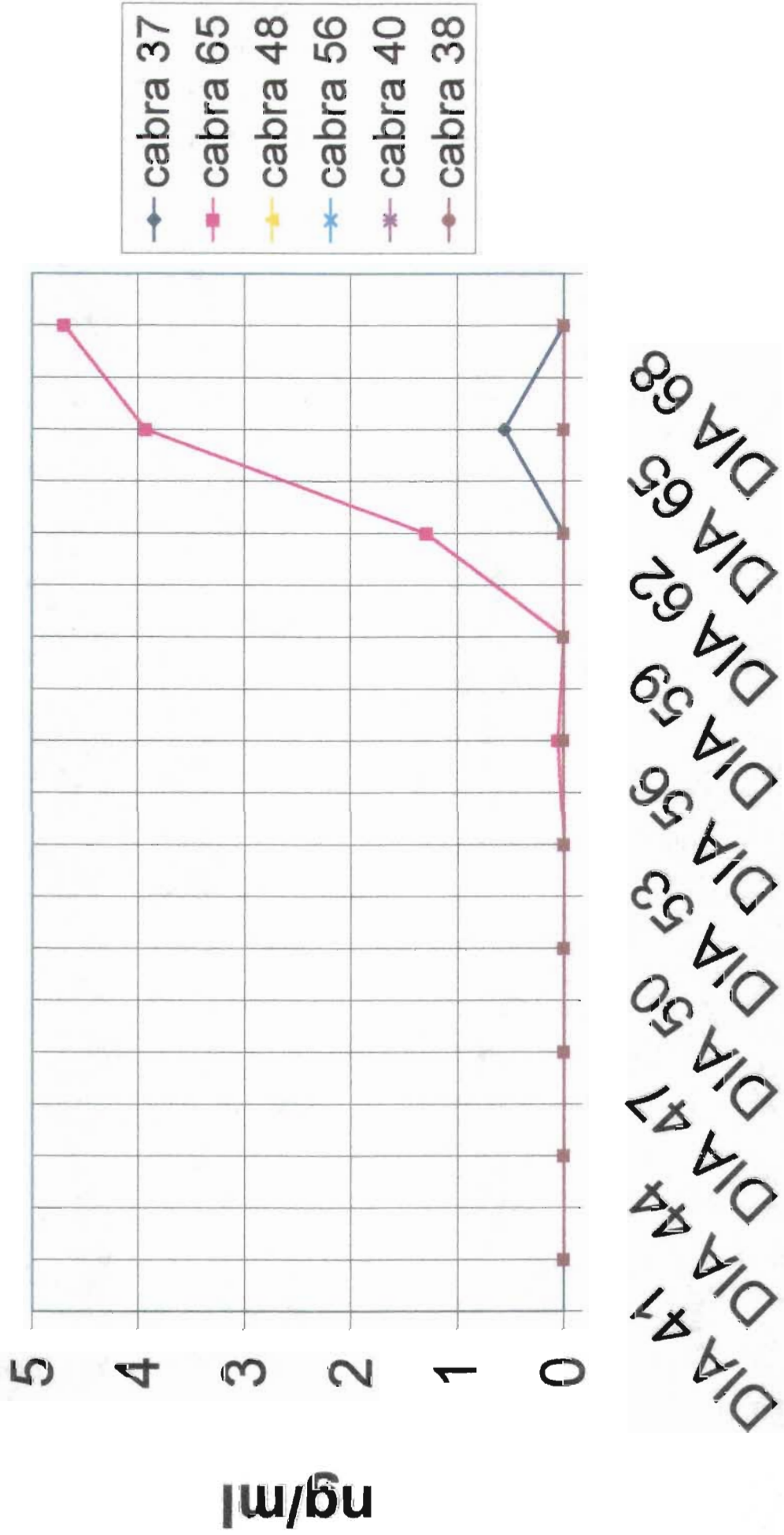
En el Cuadro 1 se presentan el tamaño de los ovarios, el número de folículos y el tamaño folicular para cada uno de los tratamientos y para estas características no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

En el Cuadro 2 se anotan los días abiertos, intervalo entre partos y la prolificidad y se nota que tanto días abiertos como intervalo entre partos tuvieron diferencia significativa en función del tratamiento con GH ($p < 0.5$), mientras que la prolificidad fue mejor en el grupo testigo que en los dos grupos tratados, pero la diferencia no fue significativa.

Gráfica 1. Niveles de progesterona en cabras tratadas con naloxona durante el anestro posparto

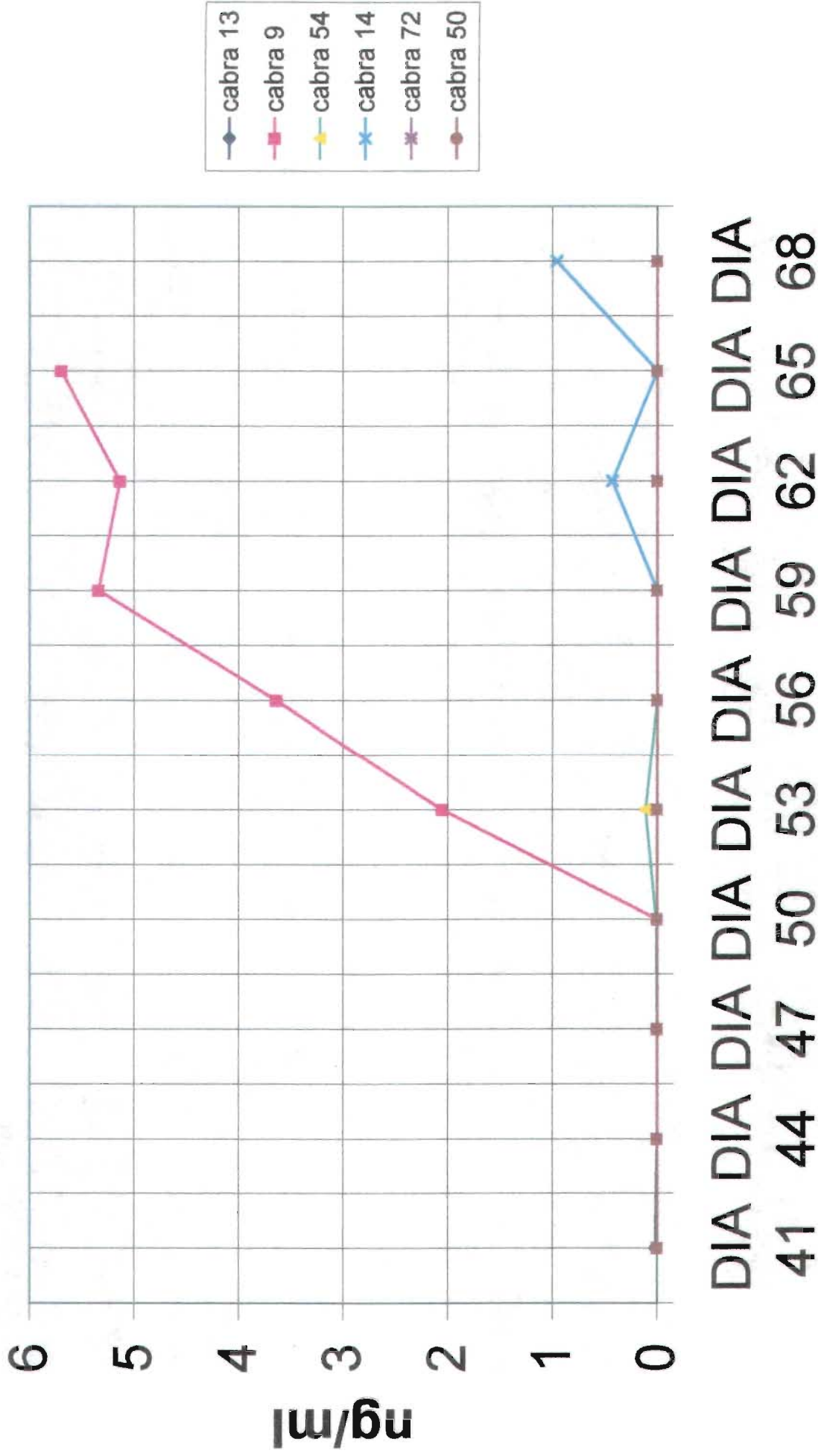


Gráfica 2. Niveles de progesterona en cabras pertenecientes al grupo testigo durante el anestro posparto



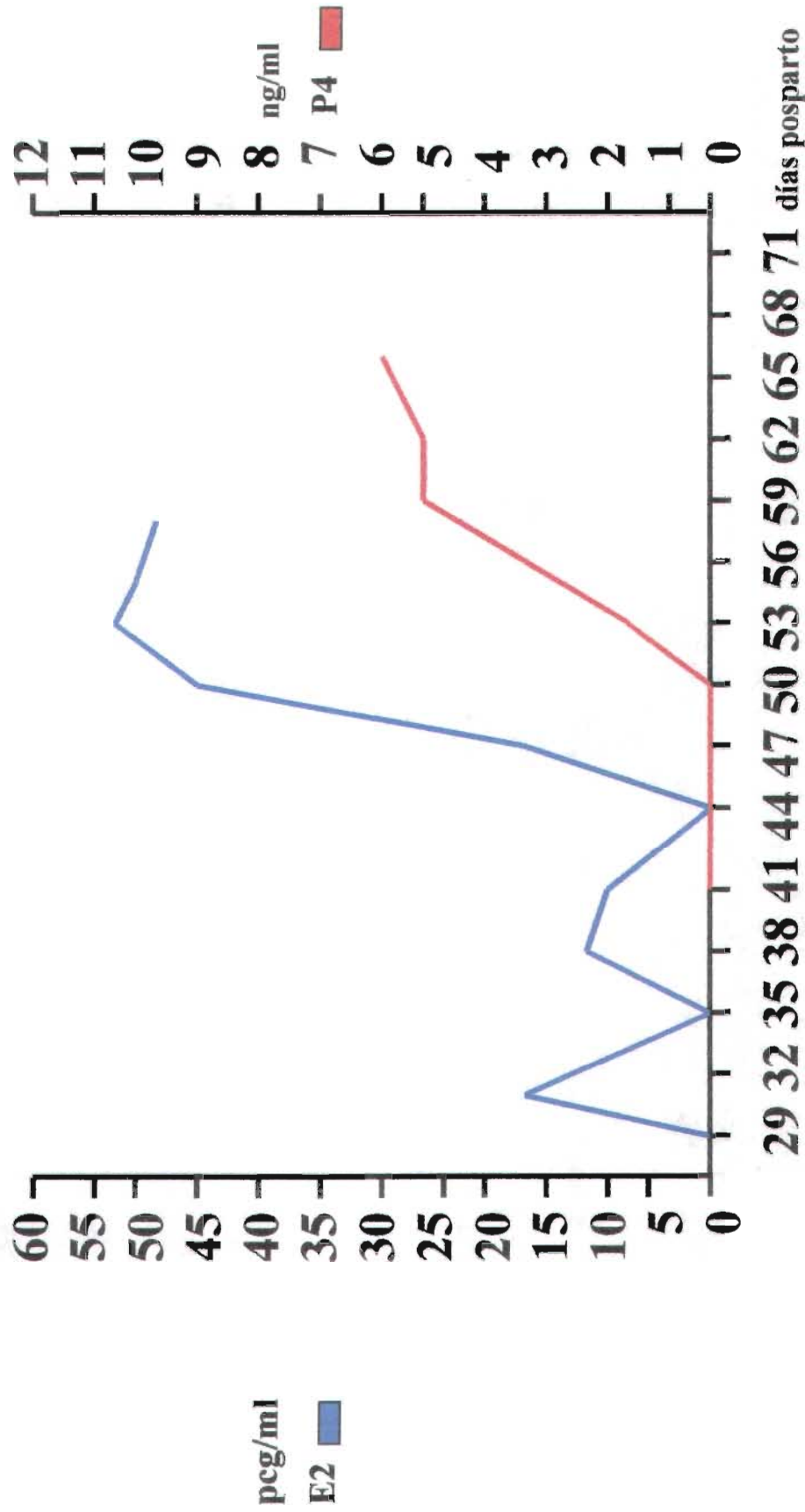
POSPARTO

Gráfica 3. Niveles de progesterona en cabras tratadas con GH durante el anestro posparto



POSPARTO

Grafica 4. Relación de estrógenos y progesterona en una cabra tratada con GH durante el anestro posparto



CUADRO 1. Tamaño de ovario, número y tamaño de folículos en cabras durante posparto.					
Tratamiento	n	Tamaño del ovario (cm) promedio	Número de folículos promedio	Tamaño de los folículos (mm) promedio	
Testigo	3	1.57	1.66	0.26	
naloxona 2mg/día/60 días	3	1.37	1.00	0.16	
GH 5mg/día/60 días	3	1.34	0.667	0.16	
No existieron diferencias significativas entre grupos (P>0.05)					

CUADRO 2. Comportamiento reproductivo posparto en cabras tratadas con naloxona y hormona del crecimiento					
Tratamientos	n	Dosis mg/día	Días abiertos	Intervalo entre partos en días	Porcentaje de prolificidad nacidos/expuestas
Testigo	6	0 mg	88 ± 5.42 a b	234 ± 5.9 a	183 b
naloxona	6	2 mg	100.8 ± 5.94 b	248 ± 6.4 b	140 b
GH	6	5 mg	81.5 ± 5.42 a	230 ± 5.9 a	133 b
Letras diferentes en las columnas representan diferencias significativas entre grupos (P<0.05)					

9. DISCUSIÓN

Se han probado diferentes métodos para controlar la reproducción de las cabras en el periodo posparto (Ruíz *et al.* 1994; Silva, 1995; Álvarez y Zarco, 2001), siendo utilizados con resultados variables. Por otro lado, la persistencia de este periodo de aparente baja actividad ovárica debida al fotoperíodo en conjunción con el posparto, causado principalmente por un bloqueo de las gonadotropinas hipofisarias FSH y LH, dicho bloqueo está influenciado por la lactación desapareciendo en gran medida cuando los cabritos se retiran al día del nacimiento (González *et al.* 1983). Este bloqueo está mediado principalmente por la prolactina, existe una retroalimentación negativa sobre la GnRH y el proceso es complejo (Bonzena *et al.* 1995), también participa la melatonina (Contestabile, 1990), así como, los péptidos opiáceos, especialmente la β -endorfina (Fuentes *et al.* 1991, Fuentes *et al.* 1994)), por lo que la actividad ovárica posparto puede ser modificada con la aplicación de hormonas y fármacos, como son la GH y la naloxona.

El tratamiento de naloxona en este trabajo, no fue capaz de inducir una ovulación temprana en las cabras. Aunque la dosis de naloxona fue relativamente baja, está se aplicó desde el octavo día posparto y durante un periodo relativamente largo de 60 días en forma continua. Con está dosis Fuentes *et al.* (2001), lograron incrementos en la LH de ovejas durante la estación de anestro. Incluso el grupo testigo tuvo mejor prolificidad que el de naloxona o GH, por lo que la naloxona no tuvo efecto aparente sobre la actividad ovárica de las cabras de este experimento, si bien todas parieron, el mejor intervalo entre partos correspondió al de las cabras tratadas con GH y al grupo testigo.

La aplicación de naloxona en diversas especies domésticas ha demostrado tener una actividad antiopioide específica de los receptores microendofinérgicos, provocando la liberación de la hormona luteinizante o LH (Fuentes, 1994)) aunque existen trabajos en los cuáles la naloxona no fue capaz de bloquear el efecto de la lactación en cerdas (De Rensis, *et al.* 1998), ni de estimular la secreción de gonadotropinas en ovejas (Currie *et al.* 1991). Se ha confirmado la presencia de los opioides en el hipotálamo que inhiben la secreción de LH durante el intervalo posparto y que en ovejas y bovinos son localizados dentro del hipotálamo junto a las células hipofisarias. Diversos investigadores coinciden en que los opioides endógenos participan en un control que modula la secreción de LH de acuerdo al estado fisiológico de la hembra medicada, influyendo en el control de la conducta sexual y la expresión de los eventos endocrinos que permiten la manifestación del estro (Fuentes y Pailas, 1994; González *et al.* 1994; Sánchez *et al.* 1994).

La hormona del crecimiento tiene varios efectos sobre la reproducción de la hembra tanto en forma directa como indirecta, ya que se ha visto que los niveles elevados de GH *per se* o indirectamente por sus efectos en los metabolitos puede influir en el centro generador de pulsos (CGP) de GnRH. A su vez que actúa a través del IGF-I que es producido por el hígado y otros tejidos por la estimulación de la GH, existen receptores para la IGF-I en el útero, oviductos, ovarios, folículos. En los folículos estimula la proliferación del células de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

la granulosa, así como de la teca para la producción de estrógenos en folículos antrales. También forma parte de un sistema intraovárico que controla la supervivencia de las células foliculares, bloqueando el proceso de apoptosis, evitando la atresia folicular.

Los resultados de la presente investigación muestran que no existe la factibilidad de mejorar la presentación de la ovulación mediante la aplicación de la naloxona, ya que ésta actúa sobre la secreción de LH y por lógica afecta la tasa de ovulación, sin embargo, no se observó que este grupo presentara mejor porcentaje de prolificidad comparada con el grupo tratado con GH.

La hormona del crecimiento recombinante bovina, puede actuar a nivel del hipotálamo favoreciendo la secreción de GnRH o a nivel ovárico a través de los factores de crecimiento favoreciendo el desarrollo folicular. En el presente trabajo al parecer adelantó la ovulación en 15 días con respecto a el grupo de naloxona, lo que pudiera sugerir un efecto directo sobre el generador de pulsos de GnRH, coincidiendo con lo encontrado con Bertke *et al.* (1999). Sin embargo no afectó el número de cabritos nacidos, lo que se correspondió con el número y tamaño de los folículos obtenidos por ultrasonido el día 25 posdestete, después de completarse la involución uterina, aunque se menciona que la GH estimula el crecimiento folicular y evita la atresia (Yoshimura *et al.* 1994), en este trabajo no se apreció ese efecto. La GH fue capaz de adelantar la actividad ovárica posparto lo cual se manifestó sobre la reducción significativa del intervalo entre partos con respecto a el grupo de naloxona.

En el caso del grupo tratado con GH fueron las que presentaron más tempranamente una elevación en la curva de progesterona y fue el grupo en donde se encontró un acortamiento del periodo entre partos debido a que la GH produce una activación de la hormona luteinizante, de la hormona liberadora GnRH (Bartke *et al.* 1999). Así como por su efecto sobre la foliculogénesis temprana, ya que estimula el crecimiento y evita la atresia en folículos pequeños, además de que aunque no tiene un papel esencial, si facilita la presentación de la ovulación (Yoshimura *et al.* 1994).

Una cabra del grupo testigo, presenta una elevación de progesterona entre los días 60 al 69, coincidiendo con lo mencionado por Pijoan, (1984), lo que sugiere la aparición de un ciclo estral corto, sin embargo, aunque la cabra estuvo en contacto con el macho no se produjo una gestación.

En varios trabajos se ha observado que los opioides ha mostrado afectar la actividad ovárica posparto (Fuentes *et al.* 1994) . sin embargo existen trabajos en donde no tienen influencia (Currie, *et al.* 1991). El hecho de que algunos trabajos muestren efectos de los péptidos opioides sobre el ovario y otros no sugiere que si bien son rutas metabólicas del ovario no son las principales por lo menos en el posparto, ya que en este experimento no

mostró mejorar el intervalo entre partos en comparación con el grupo testigo y el grupo tratado con GH.

10. CONCLUSIONES

- La naloxona en dosis de 2 mg/día/60 días no fue capaz de reducir el intervalo entre partos ni de aumentar la tasa ovulatoria en cabras durante el anestro posparto.
- La mayoría de las cabras no respondió a los tratamientos, por lo que sus ovarios se encontraban estáticos y los niveles de progesterona y estrógenos se mantuvieron en cero.
- En discordancia con trabajos realizados en México, la naloxona no redujo ni el intervalo entre partos ni aumentó la prolificidad.
- La GH en dosis de 5 mg/día/60 días al parecer acortó el intervalo entre partos pero no incremento el número de crías nacidas en cabras durante el anestro posparto.
- La GH tiene efecto sobre la actividad ovárica en cabras, sin embargo, los pobres resultados encontrados en este trabajo se pueden explicar por la superposición del anestro de lactación o posparto y el anestro estacional.
- En el futuro deberán estudiarse los niveles endógenos de prolactina y β -endorfina para explicar fisiológicamente que ocurre con las cabras criollas en el posparto.

II. LITERATURA CITADA.

- Adashi, E.Y.; Resnic, C.E.; D'Ercole, A.J.; Svoboda, M.E. y Van Wyk, J.J. (1985) Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocr. Rev.* 6 400-420.
- Advis, J.P.; White, S.S. y Ojeda, S.R. (1981) Activation of growth hormone short loop negative feedback delays puberty in the female rat. *Endocr.* 108 1343-1352.
- Allrich, R.D. (1994) Endocrine and neural control of estrus in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 77: 2738-2744.
- Alsat, E.; Guibourdenche, J.; Luton, D.; Frankenne, F. y Evain-Brion, D. (1987) Human placental growth hormone. *Am. J. Obst. Gynecol.* 177 1526-1534.
- Álvarez, R. L., Zarco, Q. L. A. (2001) Los Fenómenos de Bioestimulación Sexual en Ovejas y Cabras. *Vet. Méx.* 32 (2).
- Aminski, T.K., Iawrys, G.S., Ogacka, I.B. Rzala, J.P. (2000) The physiological role of β -endorphin in porcine ovarian follicles. *Reprod. Nutr. Dev.* 40, 63 – 75. INRA, EDP. Sciences.
- Andres, C.J.; Green, M.L.; Clapper, J.A.; Cline, T.R. y Diekman, M.A. (1991) Influence of daily injections of porcine somatotropin on growth, puberty, and reproduction in gilts. *J. Anim. Sci.* 69 3754-3761.
- Apa, R.; Lanzone, A.; Miceli, F.; Mastrandea, M.; Caruso, A.; Mancuso, S. y Canipari, R. (1994). Growth hormone induces in vitro maturation of follicle- and cumulus-enclosed rat oocytes. *Moll. and Cell. Endocr.* 106 207-212.
- Arbiza, A.S.I., (1998). Situación actual de los recursos genéticos caprinos en México. Memorias del Tercer Foro de Análisis de los Recursos Genéticos. Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural. México, D.F.: 108 – 119.
- Arce, M.C. y Garcia 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 de Caprinocultura AZTECA, UAM; Unidad Xochimilco, México D.F..
- Armstrong, J.D., Kraeling, R.R. y Britt, J.H. (1988) Effects of naloxone or transient weaning on secretion of LH and prolactin in lactating sows. *J. Reprod. Fert.* 83, 301-308.
- Arreguín, A. J.A., Villa-Godoy, A., Montaña-Bermudez, M., Villagómez-Amezcuca, M. E., Roman, P. H. y Cárdenas, L. M. (1995). Interacción de la Naloxona con la progesterona y el estradiol, durante el anestro posparto en las vacas cebu. *Tec. Pec. Mex.* Vol. 33. No.2.
- Aurich, J., E., Hoppen, H., O. y Aurich, Chr. (1996) Endogenous opioid and reproductive function in the horse. *Anim. Reprod. Sci.* 42, 119 - 129.
- Barb, C.R., Kraeling, R.R. Rampacek, G.B., Whisnat C.S. (1986) Opioid and lutealising hormone secretion in the postpartum lactating sow. *Biol. Reprod.* 35:368.
- Bartke, A.; Chandrashekar, V.; Turyn, D.; Steger, R.W. Debeljuk, L.; Winters, T.A.; Mattison, J.A.; Danilovich, N.; Croson, W; Wernsing, D.R. y Kopchick, J. (1999) Effects of growth hormone overexpression and growth hormone resistance on neuroendocrine and reproductive functions in transgenic and knock-out mice. *Proceed. Soc. Experim. Biol. Medic.* 222 113-123.
- Bartlewski, P.M., Beard, A.P., Rawlings, N.C. (1999) Ovarian function in ewes during the transition from breeding season to anoestrus. *Anim. Repr. Sci.* 57, 51 – 66.

- Bartlewski, P.M., Beard, P., Rawling, N.C. (1999^b) Ovarian function in ewes at the onset of the breeding season. *Anim. Repr. Sci.* 57, 67 – 88.
- Behl, R., Pandey, R.S. (1999) Effect of recombinant insulin-like growth factor-I on caprine granulosa cell steroidogenesis, in vitro. *Small Rum. Res.* 33 165 – 169.
- Bevers, M.M.; Van Tol, H.T. y de Loos, F.A.M. (1989) Protein patterns in immature bovine oocytes incubated with S- methionine in either medium or medium with dobutyryl cyclic AMP or follicular fluid. Proceeding of the 12ht International Congress of Anim. Reproduction, The Hage 1 312-314 (Abstract.).
- Bicknell, R., J. (1985) Endogenous opioid peptides and hypothalamic neuroendocrine neurones *J. of Endocr.* 107, 437 – 446.
- Blanca, M.B.; Rosello C.F.; Espriu, S.R.; Fernández, P.A. y Zacarías A.G.. (1975) "Panorama socioeconómico del área de influencia de la Escuela Nacional de Estudios Profesionales Cuauttlán Universidad Nacional Autónoma de México. 86 pp.
- Bozena S., Tilton J. E. Short-term (1995) Inhibition of prolactin secretion by naloxone treatment in the pregnant gilt. *Anim. Reprod. Sci.* 39 59-69.
- Bronson, F. H., Heideman, P. D. (1994) Seasonal regulation of reproduction in mammals. En: Knobil, E., Nelly, J. D., editores. *The Physiology of Reproduction*. 2a ed New York. Raven Press: 541 – 584.
- Brooks, A.N., Haynes, N.B., Yang, K. and Lamming, G.E. (1986^a) Ovarian steroid involvement in endogenous opioid modulation of LH secretion in seasonally anoestrous mature ewes. *J. Reprod. Fert.* 76, 709 – 715.
- Brooks, A.N., Lamming, G.E., Haynes, N.B. (1986^b) Endogenous opioid peptides and the control of gonadotrophin secretion. *Res. in Vet. Sci.* 41, 285 – 299.
- Brozos, C.N., Sarasis, Ph., Boscós, C. Kuriakis, S.C., Alexopoulos, C. (1999) The effect of bovine somatotropin (bST) administration on reproduction, progesterone concentration during lactation and LH secretion during estus, in dairy ewes. *Anim. Reprod. Sci.* 56, 177 –187.
- Burton, J.E., McBride, B.W., Block, E. Glimm, D.R., Kennelly, J.J. (1994) A review of bovine growth hormone. *Can. J. Anim. Sci.* 74: 167-201.
- Butler, W.R., Smith, R.D. (1989) Interrelationships between energy balance and postpartum reproductive function in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 72:767-783.
- Carrillo, C., J., A. Y Granados, R., M., I. (2000) Efecto de la Hormona del Crecimiento Recombinante sobre la Actividad Reproductiva en Cabras Prepuberes. Tesis de licenciatura. F.E.S. – C. UNAM.
- Castillo, G.J. y Fuentes H.V.O. (1986) El efecto de la progesterone, gonadotropina sérica de yegua gestante y el ICI 2355 sobre el comportamiento sexual de la borrega criolla. Reunion de Investigación Pecuaria. México. P. 169.
- Chase, C.C., Kirby, C.J., Hammond, A.C., Olson, T.A., y Lucy, M.C. , (1998) Patterns of ovarian growth and development in cattle with a growth hormone receptor deficiency. *J. of Anim. Sci.* 76, 212-219.
- Chemineau, P., Baril, G., Delgadillo, J. (1992) Control hormonal de la reproducción en el caprino. Memorias del IX Congreso Nacional Caprino. Monterrey Nuevo León. México: 143-164.

- Chemineau, P. y Delgadillo, J.A. (1994) Neuroendocrinología de la reproducción en el caprino. *Rev. Latín. Peq. Rum.* Vol. I, No. 2, 85 – 101.
- Chemineau, P., Morello, H., Delgadillo, J. A., Malpoux, B. (2003) Estacionalidad reproductiva en pequeños rumiantes: mecanismos fisiológicos y técnicas para la inducción de una actividad sexual contra estación. Tercer Congreso de la Asociación Latinoamericana de Especialistas en Pequeños Rumiantes y Camélidos Sudamericanos (ALEPRYCS). Viña del Mar, Chile.
- Chemineau, P., Pelletier, J., Guerin, Y., Colas, G., Revault, J. P. Toure, G., Almeida, G., Thimonier, J., Ortavant, R. (1988) Photoperiodic and ruin treatments for the control of seasonal reproduction en sheep and goats. *Reprod. Nutr. Develop.* 28: 409 – 422.
- CEA. Centro de Estadística Agropecuaria. (2002) SAGARPA.
- Cicero, T.J., Aleem, A., Meyer, E.R., Schmoeker, P.F y Miller, B.T. (1986) Opiate withdrawal – induced hiposensitivity to Naloxone a effects on serum luteinizing hormone in the male rat. *J. Pharm. Exp. Therap.* 238 (3) 1063 – 1070.
- Cochran, R.A.; Leonardi-Cattolica, A.A.; Sullivan, M.R.; Kincaid, L.A.; Leise, B.S.; Thompson, D.L. y Godke, R.A. (1999) The effects of equine somatotropin (eST) on follicular development and circulating plasma hormone profiles in cyclic mares treated during different stages of the estrous cycle. *Domest. Anim. Endocr.* 16 57-67.
- Cobick, W.S.; Clemmons, D.R. (1993) "The insulin-like growth factor" *Annu. Rev. Physiol.*, 55: 131
- Contestabile, O.I.,(1990) Uso de la melatonina para reducir el intervalo entre partos en caprinos. Tesis de Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan. Sin publicar.
- Cosgrove, J.R., De Rensis, F. Foxcroft, G.R. (1993) Opioidergic pathways in animal reproduction: Their role and effects of their pharmacological control. *Anim. Repr. Sci.* 33, 373 – 392.
- Currie, W.D. y 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
- Danilovich, N.; Bartke, A. y Winters, T.A. (2000) Ovarian follicle apoptosis in bovine growth hormone transgenic mice. *Biol. Reprod.* 62 103-107.
- Darendeliler, F. Hindmarsh, P.C.; Preece, M.A.; Coz, L. y Brook, C.G.D. (1990) Growth hormone increases rate of pubertal maturation. *Acta Endocrinologica* 122 414-416.
- Davis, S. R., Gluckman, P. D., Hart, I.C. y Henderson, H.V. (1987) Effects of injection growth hormone or thyroxine on milk production and blood plasma concentration of insulin-like growth factor I and II in dairy cows. *J. Endocr.* 114: 17.
- Davis, S.R., May, J.V., Keel, B.A. (1994) "Mechanisms of hormone and growth factor action in the bovine corpus luteum" *Therio.* 45 : 1351 - 1380
- Davis, S.R ; Smith, J.F. y Gluckman, P.D. (1990) Effects of growth hormone injections on ovulation rate in ewes. *Reprod., Fertil. Develop.* 2 173- 178.
- Delgadillo, J. A.(1990) Abolition des variations saisonniers de l'activité sexuelle chez le bouc par des traitements photoperiodiques. These Doc. Univ. Montpellier, 119.
- De LaSota, R.L., Lucy, M.C.; Staples, C.R.; Thatcher, W.W. (1993) "Effect of recombinant bovine somatotrophin in ovarian function in lactating and no lactating dairy cows" *J. Dairy Sci.* 76: 1002 - 1013.

- De Rensis, F., Cosgrove, J.R. y Foxcroft, G.R. (1998) Ontogeny of the opioidergic regulation of LH and prolactin secretion in lactating sow I: failure of naloxone to antagonize suckling-induced changes in LH and prolactin secretion in early lactation, irrespective of pattern of administration. *J. Reprod. Fert.* 112, 79-85.
- Defeo, M.L., Maggi, M., Guardabasso, V., Rodbard, D., Delitala, G., Fazzi, V., Genazzani, A. D., Faccinetti, F. And Forti, . 1986) Naloxone administration does not effect gonadotrophin secretion in a gonadal men either basally or during testosterone treatment. *J. Clin. Endoc. Metabol.* 63 (1) 257 – 260.
- Dueñas, S. M. C., Cervantes, R. M. T., Escobedo, A. J. C., González, G.E. y Trejo, G.A. (2001) Niveles de LH en cabras criollas tratadas con Naloxona durante el anastro posparto. II Congreso Latinoamericano de Especialistas en Pequeños Rumiantes y Camélidos Sudamericanos XI Congreso Nacional de Producción Ovina. Mérida, Yucatán. México.
- Dutorur, A., Briart, N., Guillaume, V., Magnan, E., Cataldi, M., Sauze, N. y Oliver, C. (1997) Another view of GH neuroregulation: lessons from the sheep. *Europ. J. Endocr.* 136, 553 – 565.
- Eckery, D.C., Moeller, C.L., Nett, T.M., and Sawyer. H.R. (1997) Localization and quantification of binding sites for follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, growth hormone and insulin like-growth factor I in sheep ovarian follicle. *Biol. Reprod.* 57, 507-513.
- Eckery, D.C., Moeller, C.L., Nett, T.M., Sawyer, H.R. (1993) Recombinant bovine somatotropin (rBST, Sometribove) maintains the sensitivity of ovarian follicles to gonadotropins in hypophysectomized ewes. *Biol. Reprod. (Supl. 1)*: 143.
- Eisenhauer, K.M., Chun, S.Y., Bilibg, H., and Hsueh, A.J. (1995) Growth hormone suppression of apoptosis in preovulatory rat follicles and partial neutralization by insulin like-growth factor binding protein. *Biol. Reprod.* 53, 13-20.
- Foltin, R.W. (1989) Effects of anorectic drugs on the topography of feeding behavior in baboons. *J. for Pharmacology Experimental Therio.* 249 (1) 101 – 109.
- Forcada, F., Abecia, J. A., Zarazaga, L. A. (2000^a) Importancia del fotoperiodo en la regulación de la actividad reproductora. *Ovis*. Noviembre 71: 13 – 23.
- Forcada, F., Abecia, J. A., Zúñiga, O., Martino, A. (2000^b) Posibilidades de aplicación práctica de la melatonina en el control de la actividad reproductora en el ganado ovino. *Ovis*. Noviembre 71: 37 - 47
- Forcada, F.; Abecia, J. A., (2000^c). Control de la actividad reproductiva del ovino. Departamento de Producción Animal y Ciencia De los Alimentos. Universidad de Zaragoza. Artículo publicado en *Mundo Ganadero*. N° 122 Mayo. P. 62 - 64.
- Fuentes, V.O., Sánchez, V., Rosiles, R. Fuentes, P.I. (2001) The effect of low doses of naloxone on the preovulatory surge of LH and on the onset and duration of oestrus in the ewe with induced oestrus during the non-breeding season. *Anim.Reprod. Sci.* 65: 225-230.
- Fuentes, H. V.O. Ruiz, S.H. (1989) El efecto de la naloxona sobre la capacidad ovulatoria de la cabra alpina. Memorias del VI Congreso Nacional de Caprinocultura AZTECA.
- Fuentes, H.V. (1989) Effect of naloxone, nalabuphine, progesterone and pregnant mare's serum gonadotropin on sexual behaviour of ewes. *Vet. Rec.* 124, 274 – 276.

- 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 de Azteca, UAM. Unidad Xochimilco, México. D.F. pp. 47 -49.
- Fuentes, H.V.O. (1997) La influencia de los opioides endógenos sobre la reproducción bovina. Memorias del Curso Avances en Farmacología Aplicada en la Clínica Bovina. UNAM. 77 - 80.
- Fuentes, V. O. Y Pailas, G. (1994) El efecto de la naloxona sobre la secreción pulsátil de LH en vaca Holstein con quiste folicular. Congreso Panamericano de Medicina Veterinaria, México, p.286.
- Fuentes, V.O. (1989) Effect of naloxone, nalbuphine, progesterone and prenat mare's serum gonadotrophin on the sexual behaviour of ewes. *Vet. Rec.* 124, 274 - 276.
- Fuentes, V.O. y Peraza, C. (1988) El uso de la Naloxona y la progesterona para adelantar la época de empadre en la cabra alpina. V Congreso Nacional AZTECA,
- Fuentes, V.O., Arco, C. Y Ponce, M.H. (1990) Efecto de la Naloxona sobre la secreción pulsátil de LH en la cabra. Memorias del Congreso Nacional de Caprinocultura AZTECA 5-8 de Diciembre Universidad Autónoma de Sinaloa.
- Fuentes, V.O., González, H., Sánchez, V., García, A. y Fuentes, P. (1998) The effect of naloxone on the duration of Oestrus ovulation rate and oestradiol 17 β in crossbred ewes with induced oestrus during seasonal anoestrus. *Small Rum. Res.* 29: 89-92.
- Fuentes, V.O., Sánchez, V., Payas, G., González, H. y Zarco, L. (1995) El efecto de la Naloxona sobre la frecuencia ovulatoria de ovejas criollas con estro inducido. XVIII Congreso Nacional de Buiatria.
- Fuentes, N.O. y Castillo, G.J. (1986) El efecto de la progesterona, gonadotropina sérica de yegua gestante y nalbufina sobre el comportamiento sexual de la borrega criolla. Reunión de Investigación Pecuaria, México. P. 16.
- Funston, R.N., Roberts, A.J., Hixon, D.L., Hallford, D.M., Sanson, D.W., Moss, G.E. (1995) Effect of acute glucose antagonism on hypophyseal hormones and concentrations of insulin-like growth factor (IGF-I) and IGF-I binding proteins in serum, anterior pituitary and hypothalamus of ewes. *Biol. Reprod.* 52:1179-1186.
- Galina, C.S., (2002) Manejo Reproductivo de los Bovinos Productores de Carne, Sistemas de Empadre Utilizados en el Trópico. Memorias del IX Curso Internacional de Reproducción Bovina. FMVZ - UNAM., p. 11 - 22
- Gall, C., (1981) Goat Production. Academic Press. London. : 312 - 322.
- Gallardo, B. H. L. (1999) Hormonas de crecimiento recombinantes. VII Congreso Nacional de Biotecnología y Bioingeniería. IV Congreso Latinoamericano de Biotecnología y Bioingeniería. ULIEG, Departamento de bioquímica de la Facultad de Medicina, UANL. México.
- García, C.J., Pérez, M.S.C., Gómez, R.N.M., Garcia, Q.J.H., Guajardo, H.J., Salas, V.A. y Perera, M.G. (1995) Efecto de la naloxona y GnRH en la liberación de LH durante estro inducido de cabras jóvenes. Memorias del Congreso Internacional en Producción Caprina. Pp. 52 -52.
- Gregg, D.W., Moos, G.E., Hudgens, R.E. Malven, P.U. (1986) Endogenous and opioi modulation of luteizing hormone an prolactin secretion in postpartum ewes and cows. *J.Anim. Sci.* 63:838.

- Gilbertson, J., Kirkwood, R.N., and Thacker, P.A. (1991) Timing of growth hormone injections and reproduction in gilts. *Can. J. of Anim. Sci.* 71, 717-723.
- Godfrey, R.W., Gray, M.L., and Collins, J.R. (1998) The Effect of the Ram on Uterine Involution and Luteal Function During the Postpartum Period of Hair Sheep Ewes in the Tropics. *J. Anim. Sci.* 76: 3090-3094.
- Gómez, J.M., Loir, M., and Le Gac, F. (1998) Growth hormone receptors in testis and liver during spermatogenic cycle in rainbow trout (*Oncorhynchus myleiss*). *Biol. Reprod.* 58 483-491.
- Gong, G.J.; Bramley, T.A.; Webb, R. (1991) "The effect of recombinant bovine somatotrophin on ovarian function in heifers. Follicular population and peripheral hormones. *Biol. Reprod.*, 45: 941 – 949.
- Gong, G.J.; Bramley, T.A.; Webb, R. (1993) "The effect of recombinant bovine somatotrophin on ovarian follicular growth and development in heifers" *J. Reprod. Fert.* 97:247
- Gong, J.G., Campbell, B.K., Bramley, T.A. Webb, R. (1996) Treatment with recombinant bovine somatotrophin enhances ovarian follicle development and increases the secretion of insulin-like growth factor-I by ovarian follicles in ewe. *Anim. Repr. Sci.* 41, 13 – 26.
- González, H., Sánchez, V., Fuentes, O.V. (1994) El efecto de la Naloxona en dosis mínimas (0.25mg – 0.5 mg) sobre la secreción pulsátil de prolactina en la borrega criolla en su época de anestro. Congreso Panamericano de Medicina Veterinaria, Acapulco, México. P. 286.
- González, S. C. (1983) Comportamiento reproductivo de las razas locales de rumiantes en el trópico americano. Reunión Internacional de Pointe-Pitre, Guadeloupe (F.W.I.) Paris, Francia. Institut National de la Recherche Agronomique. P. 1 – 84.
- Gordon, I. (1999) "Cap. 6 More frequent lambing in sheep" en *Controlled Reproduction in Sheep and Goats*. Cabi Publishing. Vol. 2 pp. 177 – 186.
- Grodsky, M.G. (1979) Chemistry and functions of the hormones: II. Pituitary and hypothalamus. En *Review of Physiological Chemistry*. Ed. By: Harper, H.A., Rodwell, V.W., Mayes, P.A. Lange Medical Publications. Los Altos California. 556 – 568.
- Guajardo, H.I., Garcia, C.J., Gómez, R.N.M., Huerta, C.J.M., Olivares, S.E., Perera, G. y Salas, V.A. (1997) Efecto de la GnRH y Naloxona sobre la liberación de LH en cabras durante el anestro estacional. XII Reunión Nacional sobre Caprinocultura.
- Hagen, D.R and Graboski, R.A. (1990) Effect the porcine pituitary growth hormone (pGH) on cytoplasmic maturation of porcine oocytes *in vitro*. *J. Anim. Sci.* 68 446.
- Hamilton, T.D., Vizcarra, J.A., Wetteman, R.P., Keefer, B.E. y Spicer, L.J. (1999) Ovarian function in nutritionally induced anoestrous cows: effect of exogenous gonadotrophin-releasing hormone *in vivo* and effect of insulin and insulin-like growth factor I *in vitro*. *J. Repr. Fert.* 117, 179 – 187.
- Hatfield, P., G., Shawn, R., W., y Fitzgerald, J., A. (2000) Effect of naloxone on intake and growth hormone concentration in lactating and non-lactating ewes. *Small Rum. Res.* 35, 21 – 27.

- Hidalgo, Z.A. y Fuentes, H.V. (1994) El efecto de la Naloxona sobre los niveles sanguíneos de estradiol en la borrega criolla con estro inducido durante la época de descaso sexual. Congreso Panamericano de Medicina Veterinaria, Acapulco, México. P. 286.
- Hill, D.J. (1989) Growth factors and their cellular actions. *J. Reprod. Fertil.* 85, 723 – 734.
- Honaramooz, R.K., Chandolia, R.K., Beard, A.P. and Rawling, N.C. (2000) Opioidergic, dopaminergic and adrenergic regulation of LH secretion in prepubertal heifers. *J. Reprod. Fert.* 119, 207 – 215.
- Horton, R.J. y Clarke, I.J. (1988) Lack of effect of morphine or naloxone on the oestrogen-induced oestrus in anoestrus ewes. *J. Endocr.* 119:89-93.
- Hudgens, E.R. (1987) "Reproduction in Sheep" *Shepherd* 32 (9) 14 – 16
- Hulet, C.V., (1979). Improving reproductive efficiency in sheep. En. *Beltsville Symposia in Agricultural Research. 3. Animal Reproduction.* ed. John Wiley & Sons. U.S.A.: 31-38.
- Hull, K. L. and Harvey, S. (2001) Growth hormone: roles in female reproduction. *J. Endocr.* 168 : 1 – 23.
- Hyttel, P., Greve T and Callesen, H. (1989) Ultrastructural aspects of oocyte maturation and fertilization in cattle. *J. of Reprod. Fertil. Supple.* 38 35-47.
- Izadyar, F., Colenbrander, B. & Bevers, M.M. (1996) *In vitro* maturation of bovine oocytes in the presence of growth hormone accelerates nuclear maturation and promotes subsequent embryonic development. *Moll. Reprod. Develop.* 45 372-377.
- Izadyar, F., Colenbrander, B. & Bevers, M.M. (1997) Stimulatory effect of growth hormone on *in vitro* maturation of bovine oocytes is exerted through cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate signaling pathway. *Biol. Reprod.* 57 1484-1489.
- Izadyar, F., Hage, W.J., Colenbrander, B. & Bevers, M.M. (1998) The promotory effect of growth hormone on the developmental competence of *in vitro* matured bovine oocytes is due to improved cytoplasmic maturation. *Moll. Reprod. Develop.* 49 444-453.
- Jaffe, J.H. y Martin, W.R. (1989) Opioid analgesics an antagonist. *The Pharmacological Bases of Therapeutics.* Chapter 22, sixth edition. McMillan Publishing Co. N.Y. USA: 494-534.
- Jainudeen M.R. y Hafez, E.S.E., (2000). Ovejas y cabras. En. *Reproducción e inseminación artificial en animales.* 6a. ed. Editorial Interamericana. México. 329-340.
- Jonsson, J., (1988) *Estadística elemental.* Ed. trillas México.
- Kalous, J., Nagyova, E., Sutovsky, P., King, W.A. & Motlik, J. (1998) Effects of follicle-stimulating hormone, bovine somatotrophin and okadaic acid on cumulus expansion and nuclear maturation of blue fox oocytes *in vitro.* *Zygote* 6 299-309.
- Kaminski, T., Okrasa, S., Bogacka, I., Siawrys, G. and Przala, J. (2001) Porcine theca cells produce β -endorphin and change steroidogenesis in response to opioid agonist. *Acta Vet. Hungarica.* 49 (3) 319 – 329.
- Keisler, D. H., (2002) Understanding and Managing the Condition of Anestrus. *Memorias del IX Curso Internacional de Reproducción Bovina FMVZ – UNAM.*, p.183 – 190
- Kimes, A.S. y London, E.D. (1989) Glucose utilization in the rat brain during chronic morphine treatment and naloxone precipitated morphine withdrawal. *J. Pharmol. Exp. Therap.* 248 (2), 538 – 545.

- Kobayashi, J., Mizunuma, H., Kakuchi, N., Liu, X., Andoh, K., Abe, Y., Yokota, H., Yamada, K., Ibuki, Y. & Hagiwara, H. (2000) Morphological assessment of the effect of growth hormone on preantral follicles from 11 - day - old mice in an *in vitro* culture system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 268 36-41.
- Kolle, S., Sinowatz, F., Boie, G. & Lincoln, D. (1998) Developmental changes in the expression of the growth hormone receptor messenger ribonucleic acid and protein in the bovine ovary. *Biol. of Reprod.* 59 836-842.
- Kumar, T.R., Wang, Y., Lu, N. & Matzuk, M.M. (1997) Follicle stimulating hormone in required for ovarian follicle maturation but not male fertility. *Nature Genetics* 15 201-204.
- Leeuwenberg, B.R., Hurst, P., McNatty, K.P. (1993) Expression of insulin-like growth factor - I (IGF-I) in sheep ovary. *Biol. Reprod. Suppl.* 1 abst. 184.
- Leishing, L.S. y Jackson, G.L. (1987) Effect of photoperiod and morphine on plasma prolactin concentration and thyrotropin releasing hormone secretion in the ewes. *Neuro Endocr.* 46:461.
- Leishing, L.S., Rund, L.A., Thompson, F.N., Mahaffey, M.B., Chang, W.J., Byerley, D.J., Kiser, T.E. (1990) Serum prolactin and growth hormone responses to naloxone and intracerebral ventricle morphine administration in heifers. *J. Anim. Sci.* 68:1656.
- Lezama-Carrasco, J. (1997) Radiofarmacia y Radioinmunoanálisis, Educación Química, Facultad de Química UNAM, Vol. 8 No. 1 Enero-Marzo, pp. 17 - 21
- Lindsay, D. (1988) Breeding the flock. Modern research and reproduction in sheep. Inkata Press. Melbourne, Sidney.
- Limonta, P., Dondij, D., Maggi, R., Martin, L. And Piva, F. (1989) Neonatal organization of the brain opiod system controlling prolactin and luteinizing hormone secretion. *Endocr.* 124 (2), 681 - 685
- Liu, X., Andoh, K., Yokota, H., Kobayashi, J., Abe, Y., Yamada, K., Mizunuma, H. & Ibuki, Y. (1998) Effects of growth hormone, activin, and follistatin on the development of preantral follicle from immature female mice. *Endocr.* 139 2342-2347.
- Lozano, J.M., Forcada, F. Y Abecia, J.A. (1998) Opioidergic and nutritional involvement in the control of luteinizing hormone secretion of postpartum Rasa Aragonesa ewes lambing in the mid-breeding season. *Anim. Repr. Sci.* 52, 267 - 277.
- Lucy, M.C., Thatcher, W.W., Savio, D.J., Danet-Desnoyers, G., Moser, M.T., Badinga, L., Simmen, F.A. & Collier, R.J. (1992) Effect of bovine somatotropin on ovarian follicles, corpora lutea, and embryos during early pregnancy in cattle. *J. of Anim. Sci.* 70 (Suppl 1) 271 (Abstract).
- Lucy, M.C., Thatcher, W.W., Collier, R.J., Simmen, F.A., Ko, Y., Savio, D.J. & Badinga, L. (1995) Effect of bovine somatotropin on conceptus, uterus, and ovary during maternal recognition of pregnancy in cattle. *Domestic Anim. Endocr.* 12 73-82.
- Lucy, M.C., Boyd, C.K., Koenigfeld, A.T. & Okamura, C.S. (1998) Expression of somatotropin receptor messenger ribonucleic acid in bovine tissues. *J. Dairy Sci.* 81 1889-1895.
- Lucy, M.C., Amorim, C.A., Rodriguez, A.P.R., Figueiredo, J.R., Bão, S.N., Silva, J.R.V. y Goncalves, P.B.D. (1999) Study of preantral follicle population in situ and after mechanical isolation from caprine ovaries at different reproductive stages. *Anim. Repr. Sci.* 56, 223 - 236.

- Lucy, M.C., De la Sota, R.L., Staple, C.R., Thatcher, W.W. (1993) Ovarian follicular populations in lactating dairy cows treated with recombinant bovine somatotropin (Somatotrove) or saline on fed diets differing in fat content and energy. *J. Dairy Sci.* 76:1014-1027.
- Maggi, M., Defeo, M.L., Manuelli, M. Delitala, N. Y Forti, G. (1985) Naloxone administration does not effect gonadotrophine secretion in male patients with insolated hypogonadotrophic-hypogonadism. *Acta Endocr.* 109, 153 – 157.
- Malpoux, B., Viguié, J.C., Chemineau, P. (1996) Contrôle Photopériodique de la Reproduction. *INRA Prod. Anim.*, 9 (1), 9 – 23.
- Malven, P.E., Parfet, R., Gregg, D.W. Moss, R.E. (1986) Relationships among concentration of four opioid neuropéptidos and luteizing hormone-releasing hormone in neural tissues of beef cows following early weaning. *J. Anim. Sci.* 62:723.
- Martenaz, N.D. Vellucci, S.V., Keverne, E.B. y Hebert, J. (1984) A-endorphin level in the cerebrospinal fluid of male talapoi monkeys in social groups related to dominance status and the luteinizing hormone response to naloxone. *Neurosci.* 18 (3) 651 – 658.
- Martin, C.R. (1976) *Textbook of Endocrine Physiology.* Oxford University Press, New York.
- Mayen, M. (1995) *Explotación Caprina.* Editorial Trillas México.
- McCutcheon, S.N. y Bauman, D.E. (1986) Effect of pattern of administration of bovine growth hormone on lactational performance of dairy cows. *J. of Dairy Sci.* 69, 38.
- McGuire, M.A., Vicini, J.L., Bauman, D.E., Eenhuizen, V.V. (1992) Insulin-like growth factors and binding proteins in ruminants and their nutritional regulation. *J. Anim. Sci.* 70:2901.
- Mellado, B., M. (1991) *Producción de Caprinos en Pastoreo.* Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro, pp. 2 – 9, 413.
- Mendoza, C., Cremades, N. Ruiz-Requena, E., Martínez, F., Ortega, E., Bernabecu, S. & Tesarik, J. (1999) Relationship between fertilization results after intracytoplasmatic sperm injection, and intrafollicular steroid, pituitary hormone and cytokine concentrations. *Human Reprod.* 14 628-635
- Mol, J.A., Van Garderen, E., Rutteman, G.R. & Rijnberk, A. (1996) New insights in the molecular mechanisms of progestin-induced proliferation of mammary epithelium: induction of the local biosintesis of growth hormone (GH) in the mammary glands of dog, cat, and humans. *J. of Steroid Biochemistry and Moll. Biol.* 57 67-71.
- Meyer, F., Jawetz, E. y Goldfien, A. (1984) *Farmacología Clínica 5ª. Ed. Manual Moderno S.A. México, D.F.* pp. 261 – 264.
- Mongel, P. and Monniaux, D. (1995) Growth factors and control of folliculogénesis. *J. Reprod. and Fertil. Suppl.* 49, 321 – 333.
- Monniaux, D., Mongel, P., Besnard, N., Huet, C. and Pisselet, C. (1997). Growth factors and antral follicular development in domestic ruminats. *Therio.* 47; 3-12.
- Nebel, R.L. McGilliard, M.L. (1993) Interactions of haigh milk yield and reproductive performance in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 76:3257-3268.
- Nett, T.M., (1987) Function of hypothalamic-hypophyseal axis during the postpartum period in ewes and cows. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 34, 201 – 213.

- Okrasa, S., Kalamarz, H., Ziecik, A.J. (1995) Gonadotrophin-releasing hormone release in vitro from the stalk median eminence of cyclic and ovariectomized gilts in response to naloxone or morphine. *Anim. Reprod. Sci.* 40 151-163.
- Ovesen, P. (1998) Synergistic effects of growth hormone and insulin-like growth factor - I on differentiation and replication of cultures human luteinized granulosa cells. *Acta obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 77 487-491.
- Ovesen, P., Ingerslev, J., Orskov, H. & Ledet, T. (1994) Effects of growth hormone on steroidogenesis, insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 production and DNA synthesis in cultured human luteinized granulosa cells. *J. Endoc.* 140 313-319.
- Ozawa, K., Mizunuma, H., Ozawa, H., Ibuki, Y. (1996) Recombinant human growth hormone acts on intermediate sized follicles and rescues growing follicles from atresia. *Endocrine J.* 43: 87 - 92
- Parvizi, N. (2000) Neuroendocrine Regulation of gonadotropins in the male and female. *Anim. Repr. Sci.* 60 - 61, 31 - 47.
- Peláez, V.J.H. (1998). Bases para la evaluación de los recursos genéticos caprinos en México. Memorias del tercer foro de Análisis de los recursos Genéticos. Secretaría de Agricultura y Ganadería y Desarrollo Rural. México, D.F.: 129 - 134.
- Perks, C.M., Peters, A.R., Wathes, D.C. (1999) Follicular and luteal expresión of insulin-like growth factors I and II and the type I IGF receptor in the bovine ovary. *J. Reprod. Fert.* 116, 157 - 165.
- Petraglia, F., Bernasconi, S., Lughetti, L., Loche, S., Romanini, F., Facchinetti, F., Marcellini, C., and Genazzani, R. (1986) Naloxone induced luteinizing hormone secretion in normal precocious and delayed puberty. *J. Clin. Endoc. Metabol* 63 (5) 1112 - 1116.
- Pijoan, A.J. (1984) "Aspectos endocrinos en diversas fases reproductivas de las ovejas. 1. Ciclo estral; 2. Anestro estacional; 3. Anestro post-parto" *Vet. México* 14 (4) 229 - 246.
- Quesnel, H. (1999) Localization of binding sites for IGF-I, insulin and GH in the sow ovary. *J. of Endocr.* 163 363-372.
- Rawlings, N.C. y Churchill, I.J. (1990) Effect of naloxone on gonadotrophin secretion at various stage of development in the ewe lamb. *J. Reprod. Fert.* 89, 503 - 509.
- Recabarren E.S. (2001) "Secreción de Hormona del Crecimiento (GH) o Somatotropina" Laboratorio de Fisiología y Endocrinología Animal F.M.V, Universidad de Chile.
- Reid, R.L., Greenway-Coates, A. and Hahn, P.M. (1986) Oral glucose tolerance during the menstrual cycle in normal woman and woman with alleged premenstrual hypoglucosemic attacks: effects of naloxone. *J. Clin. Endocr. Metabol.* 62 (6) 1167 - 1172.
- Roberts, S.J. (1979) "Veterinary Obst. and genital disease (Theriogenology)" 2a. ed. Edit: Ithaca U.S.A.
- Rubianes, E. (2000) Avances en el conocimiento de la fisiología ovárica de los pequeños rumiantes y su aplicación para el manejo reproductivo. *Acta de Fisiología* 6, 93 - 103.
- Ruiz, G.B., López, E., Esperon, V. Fuentes y Galina, M. (1994) Sincronización e inseminación de cabras en época de aparente anestro, con cuatro tratamientos con FGA, PMSG y dosis varias de naloxona. Resultados preliminares. Memorias de la

- VII Reunión de Avances en Investigaciones Agropecuarias. TROPICO ' 94. Colima, México, 140 – 143.
- Sánchez, P.V., Fuentes, V. O. Y González, H. (1994) El efecto de la Naloxona en dosis única de 0.2, 0.4 y 100 mg. Aplicada por vía intramuscular sobre la secreción pulsátil de LH en borrega criolla mexicana durante su época de aiestro. Congreso Panamericano de Medicina Vet.. Acapulco, Mexico. Pp. 287
- Seki, K., Kato, K. and Shimá; K. (1986) Paralelism in the luteizing hormone responses to opioid and dopamine antagonist in hyperprolactinemic woman with pituitary microadenoma. *J. Clin. Endocr. Metabol.* 63 (5) 1225 – 1228.
- Sharma, B.K., Vandehaar, M.J., Ames, N.K. (1994) Expresión of insulín-like growth factor-I in cows at different stages of lactation and in late lactation cows treated with somatotropin. *J. Dairy Sci.* 77:2232-2241.
- Shelton, M. (1978) Reproduction and Breeding of Goats. *J. Dairy Sci.* 61 (7): 994.
- Shelton, K., DeAbreu, G., Hunter, M.G., Parkinson, T.J., Lamming, G.E. (1990) Luteal inadequacy during the early luteal phase of subfertile cow. *J. Reprod. Fert.* 90:1
- Silva, P.E. (1995) Caracterización de la reproducción de las cabras lecheras en empadre continuo e inducción o sincronización del estro con progestágenos en diferentes épocas, servidas con monta natural e inseminación artificial. Tesis de Doctorado, Posgrado Interinstitucional en Ciencias Pecuarias. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad de Colima, México.
- Simmen, R.C.M., Ko, Y., Simmen, F.A. (1993) Insulin-like growth factors and blastocyst development. *Therio.* 39, 163 – 175.
- Simpson. R.B., Armstrong, J.D., Harvey, R.W., Miller, D.C., Heimer, E.P. & Campbell, R.M. (1991) Effect of active immunization against growth hormone-releasing factor on growth and onset of puberty in beef heifers. *J. of Anim. Sci.* 69 4914-4924.
- Sirotkin, A.V. & Makarevich, a.v. (1999) GH regulates secretory activity and apoptosis in cultured bovine granulosa cells through activation of the cAMP/protein kinase A system. *J. of Endocr.* 163 317-327.
- Spencer, G.M. y Whitehead, S.A. (1986) A comparison of the effects of gonadal steroids on naloxone-induced LH secretion in gonadectomized rats. *J. Endocr.* 110, 327-334.
- Spicer, L.J. (1994) Role of growth factors in ovarian follicular steroidogenesis. *J. Anim. Sci.* Vol. 72 Suppl. 1, 544.
- Spicer, L.J., Echtenkamp, S.E. (1995) The ovarian insulin-like growth factor system with an emphasis on domestic animal. *Domestic Anim. Endocr.* 12, 223 – 245.
- Stanfield, S.C., Knight, P.G., Howlws, C.M. and Cunningham, F.J. (1988) Endogenous opioid peptide modulation of LH secretion in ewe lamb: possible involvement of 5-hydroxytryptamine. *J. Endocr.* 116, 403 – 411.
- Szafranska. B. Y Tilton, J.E. (1995) Short-term inhibition of prolactin secretion by naloxone treatment in the pregnant gilt. *Anim. Reprod. Sci.* 39, 59 – 69.
- Tilly, J.L., Furuta, I. (1993) A role for IGF-I in FSH-mediated suppression of apoptosis in cultured rat ovarian follicles. *Biol. Reprod.* Suppl. 1, 99.
- Trejo, G.A. (1986). Control de la reproducción caprina. En: Producción de Caprinos. AGT Editor S.A. México.: 242-274.
- Trejo. G.A. (1993) Estacionalidad reproductiva en el ganado caprino. Memorias del Seminario Nacional sobre Producción y Comercialización de Ganado Caprino. Facultad de Medicina Vet. y Zootecnia. Universidad Autónoma de Nuevo León.

- Asociación Mexicana de Producción Caprina A.C. Monterrey, Nuevo León. 10 a 14 de noviembre de 1993.: 24-30.
- Trejo, G.A. (1994). Anestro posparto y/o de lactación en ovinos. Memorias del Curso de Actualización en Ovinos. Facultad de Medicina Vet. y Zootecnia. Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, Estado de México. 22 a 25 de marzo de 1994.: 98-116.
- Trejo, J.L., Trejo, C., Reyes, G., Soto, G., Sánchez, P., y Benitez, G. (1988) Comparación de varios tratamientos a base de gonadotropina para inducir el estro en cabras lecheras inseminadas con semen congelado. Memorias del Congreso Interamericano de Producción Caprina. Torreon, Coah. México. Pp. 132 – 189.
- Trejo, G.A. y Soto, G.R. (1992). Algunos aspectos tecnológicos aplicados a la reproducción ovina. Memorias del Foro Ovino II Exposición Internacional del Borrego y de la Lana. Asociación Mexicana de Criadores de Ovinos A.C. Asociación Mexicana de Técnicos Especialistas en Ovinos A.C. Texcoco, Estado de México. 13 a 14 de noviembre de 1992.: 39-52
- Turner, D.C. and Bagnara, J.T. (1993) "General Endocrinology" 6th ed. W.B. Saunders, Philadelphia
- Van der Walt, J.G. (1994) "Somatotrophin Physiology - a review. S. - Afr. Tydskr. Veck. 24, 1:8
- Van der Westerlaken, I. A., Van der Schans, A., Eyestone, W. H., Boer, H. A. (1994) Kinetics of first polar body extrusion and the effect of time stripping of the cummulus and time of insemination of developmental competence of bovine oocyte. *Therio.* 42: 361 – 370.
- Wang, H-S y Chard, T. (1999) IGF-I and IGF-binding protein in the regulation of human ovarian and endometrial function. *J. Endocr.* 161, 1 – 13.
- Webb, R., Gong, J.G., Bramley, T.A. (1993) Role of growth hormone and intrafollicular peptides in follicle development in cattle. *Therio.* 41, 25 – 30.
- Weesner, G.D., Trout, W.E. y Malven, P.V. (1989) Especific binding of naloxone to ovine brain tissue: comparasion of brain regions an endocrin states. *J. and. In Sci.* 67, 1532.
- Williams, G. L. (2002) Management of Postpartum Reproduction in the Suckled Beef Cow. Memorias del IX Curso Internacional de Reproducción Bovina. FMVZ – UNAM., p. 1 – 5.
- Yang, K., Haynes, N.B., Lamming, G.E. and Brooks, A.N. (1988) Ovarian steroid hormone involvement in endogenous opioid modulation of LH secretion in mature ewes during the breeding and non-breedin seasons. *J Repr. Fert.* 83, 129 – 139.
- Yang, K. P., Lamming, G. E., Haynes, N.B. and Brooks, A. N. (1989) Failure of melatonin to influence endogenous opioid effects on LH secretion in the anoestrous ewe. *J Repr. Fert.*
- Yoshimura, Y., Nakamura, Y., Koyama, N., Iwashita, M., Adashi, T. & Takeda, Y. (1993) Effects of growth hormone on follicle growth, oocyte maturation, and ovarian steroidogenesis. *Fertil. Steril.* 59 917-923
- Yoshimura, Y., Iwashita, M., Karube, M., Oda, T., Akiba, M., Shiokowa, S., Andoh, M., Yoshinaga, A. & Nakamura, Y. (1994) Growth hormone stimulates follicular development by stimulating ovarian production of insulin-like insulin growth factor-I. *Endocr.* 135 887-894.

- Zachunman, M. (1992) Interrelation between growth hormone and sex hormones – physiology and therapeutic consequences. *Horm. Res.* 38 1-8.
- Zuelke, K.A. & Beckett, B.G. (1993) Increased glutamine metabolism in bovine cumulus cell-enclosed and denuded oocytes after *in vitro* maturation with luteinizing hormone. *Biology Reprod.* 48 815-820.