

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

USO DEL ACETATO DE MELENGESTROL SOLO O COMBINADO
CON ECG, Y EN TRATAMIENTOS CON PROSTAGLANDINAS
PARA LA SINCRONIZACIÓN ESTRAL Y OVULATORIA DE
CABRAS LECHERAS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA

PRESENTA

RAMÍREZ MAGAÑA AMÉRICA

ASESOR

DR. LORENZO ÁLVAREZ RAMÍREZ

México D.F

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

DEDICATORIA

A mis padres:

María Socorro Magaña Arroyo

y

Luís Ramírez Jara

Quienes con su amor, apoyo, confianza y dedicación incondicional me han impulsado para lograr todas las metas que me he propuesto, y me motivan para ser mejor cada día, gracias por ser los mejores padres. .

A mi Hermana:

Xóchitl Ramírez Magaña

Quien siempre me apoya e impulsa para terminar todo lo que me propongo y se preocupa por mi futuro.

A mi Amigo

Dr. Lorenzo Álvarez Ramírez

El cual desde que empecé a trabajar ha sido más que un asesor, es un amigo incondicional que confía en mí, me apoya, cuida, motiva y me estimula para ser mejor cada día, gracias por todo.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por todo el cariño y apoyo, sin los cuales hubiese sido muy difícil llegar a este punto de mi vida.

A mis profesores, los cuales han contribuido a lo largo de mi formación académica para lograr lo que hasta ahora es mi meta mas preciada.

A los Médicos y Amigos de la Policía Montada.:

Jesús A. Rosas Lezama

José de Jesús Rosiles Téllez.

Juan Carlos Valencia Ortiz

Víctor Álvarez Ramírez

Samuel Briones

Por la confianza y el apoyo que me han brindado desde hace 7 años que han pasado volando, gracias por cuidarme y enseñarme a valerme por mi misma

A mis amigos:

MVZ. Emmanuel Airy Lara Castro Gracias por hacer que mi vida sea feliz y confiar en mi para entregarme tu cariño y amor.

MVZ. Ildeberto Sánchez Herrera, por haberme apoyado durante toda la carrera para seguir adelante y no rendirme.

MVZ. Manuel Flores García, Gracias por el apoyo y cariño con el que me has tratado todos estos años.

Mónica Laguna Suárez, Sabes que has sido mas que una amiga, una hermana es la mejor palabra que encuentro.

Marina, Mariana, Edith, Daniel Yatziry, Yazmín, Rosario Amaya, Yolanda, Lorena Ramón, Fernando, Alfredo Ricardo Quienes me han apoyado en dediciones importantes y han estado a mi lado en la buenas y malas.

A los integrantes del CEIPSA, gracias por el apoyo que me han brindado.

CONTENIDO

	Página
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVO	8
HIPOTESIS	8
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	9
MATERIAL Y MÉTODOS	29
RESULTADOS	32
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	39
REFERENCIAS	40
CUADROS	59
FIGURAS	60

RESUMEN

Ramírez Magaña América. Uso del Acetato de Melengestrol solo o combinado con eCG, y en tratamientos con prostaglandinas para la sincronización estral y ovulatoria de cabras lecheras (Bajo la asesoría de: Dr. Lorenzo Álvarez Ramírez).

Con el objetivo de evaluar la respuesta al uso de acetato de melengestrol (MGA) con y sin gonadotropinas (eCG) o en tratamientos de 6 días combinado con prostaglandinas, se realizaron dos experimentos con cabras lecheras adultas durante su estación reproductiva. En el experimento 1, el grupo MGA₉ (n=15) recibió 0.22mg de MGA durante 9 días, el grupo MGA₉eCG (n=15) recibió el mismo tratamiento y una inyección de 150UI de eCG, el grupo testigo (T, n=12) no recibió tratamiento. En el experimento 2, el MGA fue otorgado durante 6 días y se aplicaron 10mg de prostaglandina al final (MGA₆Pg, n=15), el grupo testigo (T, n=12) no recibió tratamiento. Diariamente se detectó la conducta estral y se determinaron los niveles de progesterona plasmática. Se utilizaron las pruebas exacta de Fisher, ji cuadrada y anova. En el experimento 1, la respuesta estral fue superior ($p < 0.05$) en los grupos tratados (93 vs 41%), pero ocurrió en intervalos similares ($p > 0.05$). La respuesta ovulatoria fue similar entre grupos (66, 66 y 91% para MGA₉eCG, MGA₉ y T respectivamente; $p > 0.05$), el intervalo a la ovulación fue menor en los grupos MGA₉ (2.3 ± 0.2) y MGA₉eCG (2.4 ± 0.2) que en el T (3.4 ± 0.2 , días \pm ee; $p = 0.007$). En el experimento 2, la respuesta estral (93 vs 83%) y ovulatoria (86 vs 91%) fue similar (MGA₆Pg y T respectivamente), el intervalo al estro tendió ($p = 0.052$) a ser menor en el grupo tratado (74.2 ± 10.8) que en el T (108.7 ± 12.8 , h \pm ee). El intervalo a la

ovulación fue menor ($p=0.001$) en el grupo tratado (2.6 ± 0.3) que en el T (4.4 ± 0.3 , días \pm ee). Se concluye que, en cabras lecheras durante su estación reproductiva, 1) el uso sólo de MGA por nueve días incrementa la presentación de estros y acelera la ocurrencia de la ovulación, 2) el uso de MGA durante seis días combinado con una inyección de prostaglandina es capaz de acelerar la presentación del estro y la ovulación.

INTRODUCCIÓN

La cabra doméstica es una especie poliéstrica estacional, lo que implica que presenta varios ciclos estrales únicamente en una estación determinada del año. Dicha estacionalidad reproductiva está gobernada principalmente por el fotoperiodo, de forma que la actividad reproductiva se inicia cuando la duración del día se reduce (Legan y Karsch, 1979; Martin, 2003; Holtz, 2005). Así, en el hemisferio norte la mayor parte de las hembras se encuentra en fase anovulatoria (ausencia de estro y ovulación, anestro) durante la primavera y el verano, pero inician sus ciclos sexuales cuando la luz del día decrece (otoño). La estacionalidad reproductiva resultante es una medida de adaptación que permite a los animales nacer en época en la que las condiciones ambientales favorecen su viabilidad (Lindsay, 1991), y aunque en condiciones naturales presentan una característica genética favorable desarrollada por la selección animal, desde el punto de vista productivo es un obstáculo para incrementar la frecuencia de pariciones y provoca que la disponibilidad de leche durante el año no sea constante, traduciéndose en una estacionalidad productiva que no permite al productor contar con cantidades importantes de leche y derivados en el momento en que el mercado incrementa su demanda y se hace más interesante (Alvarez, 2005). Ante esta situación, los productores normalmente pierden la oportunidad de participar con sus productos en un mercado que exige un abasto constante de leche y sus derivados durante el año.

Para combatir la limitación mencionada se han desarrollado diversas estrategias que en la actualidad permiten inducir la actividad reproductiva del rebaño. Una de las más populares consiste en la utilización de progestágenos,

productos químicos de función similar a la progesterona que permiten inducir la actividad ovárica fuera de la estación natural de apareamiento; un ejemplo lo representan los dispositivos vaginales, su presentación en esponjas para ser aplicados por dicha vía (Chrono-Gest®, Intervet México; CIDR – DEC-Manufacturing, Pfizer® México) es, probablemente la forma más extendida en que se utilizan en esta especie (Wheaton *et al.*, 1993; Menchaca y Rubianes, 2004; Freitas *et al.*, 2004).

Los programas de sincronización estral en ovejas y cabras se basan en la manipulación tanto de la fase lútea como folicular del ciclo estral. Algunas estrategias de manipulación incluyen la extensión de la fase lútea mediante la administración de progesterona exógena, al igual que su acortamiento promoviendo la lisis del cuerpo lúteo existente (Wildeus, 1999). Las técnicas exitosas suelen resultar en sincronizaciones estrechas con niveles de fertilidad aceptables tanto con monta natural como con inseminación artificial; para lograr esto último con mayor éxito, los tratamientos suelen ser combinados con gonadotropinas (Wildeus, 1999; Freitas *et al.*, 2004), lo que permite respuestas estrales más rápidas, un mayor grado de sincronización estral y ovulatorio y mayores tasas de preñez y ovulatorias (Freitas y Salles, 2000 -citado por Freitas *et al.*, 2004-; Menchaca y Rubianes, 2004). Las ventajas de la sincronización estral convierten a estas estrategias en la base de programas de inseminación artificial y transferencias embrionarias con fines de mejoramiento genético acelerado. En general, todos los progestágenos disponibles para la especie pueden ser utilizados tanto en programas de inducción (fuera de estación reproductiva y/o con animales no cíclicos), como de sincronización (dentro de la estación reproductiva y/o con animales ciclando).

Por otra parte, la utilización de cualquier estrategia encaminada a la inducción de la actividad reproductiva mediante progestágenos requiere del uso de gonadotropina coriónica equina (eCG) al finalizar el tratamiento con el progestágeno (Freitas *et al.*, 2004; Menchaca y Rubianes, 2004); la gonadotropina en estos casos tiene un papel primordial al proveer del estímulo gonadotrópico necesario después del progestágeno, ello induce el desarrollo folicular y permite mayores respuestas estrales y ovulatorias en intervalos mas cortos (Freitas *et al.*, 2004; Menchaca y Rubianes, 2004). En ovejas, se sabe que el porcentaje de hembras que logra iniciar su actividad sexual se reduce considerablemente cuando no se aplica la gonadotropina mencionada (Umberger *et al.*, 1994). Lo anterior representa una limitante fuerte al uso de productos vaginales ya que, al alto precio de los dispositivos conteniendo el progestágeno (\$55-\$65 por dispositivo aproximadamente), tiene que agregarse el costo también elevado de la eCG (20% - 40% del total por animal) y su no fácil obtención por el productor. En cabras existe poca información sobre el uso del MGA en la sincronización estral y ovulatoria, además, la información sobre su uso sin eCG es también limitada.

En la búsqueda de alternativas eficaces y económicas al uso de los progestágenos de aplicación vaginal, otro progestágeno cuenta con características importantes. El acetato de melengestrol (MGA sus siglas en inglés), un progestágeno que ha sido utilizado en forma oral como promotor del crecimiento (Schiffer *et al.*, 2004) por su capacidad de inhibir la conducta sexual en rumiantes, parece una alternativa ideal en ovejas (Quispe, 1989) y cabras (Chávez, 1990; Cervantes, 1991; Trujillo, 1992). Es uno de los progestágenos más potentes por vía oral (Zimbelman, 1963), y utilizado en

dosis de 0.11 a 0.30 mg/animal/día durante periodos de 9-14 días ha demostrado ser capaz de inducir el estro y la ovulación sincronizada cuando se combina con eCG, prostaglandinas y/o el efecto macho (Quispe, 1989; Cervantes, 1990; Trujillo, 1992; Daniel *et al.*, 2001).

Además de su eficacia, similar a la de los dispositivos vaginales mencionados arriba (Jabbar *et al.*, 1994; Daniel *et al.*, 2001), el tratamiento con MGA cuenta con la ventaja de tener un costo 10 veces menor. Se ha afirmado, sin embargo, que el uso de esta estrategia representa algunos inconvenientes, como el hecho de que la sincronización lograda en la respuesta no es similar a la lograda con los dispositivos vaginales (Chávez, 1990; Cervantes, 1991; Trujillo, 1992), además de que en cabras puede resultar difícil asegurar el consumo requerido por cada individuo del grupo durante el periodo de tratamiento, aspectos estrechamente relacionados con requerimientos de mano de obra y las características (estructura social y física) del grupo de animales a tratar. En estas aparentes dificultades prácticas para su aporte, el uso de tratamientos cortos podría ser ventajoso dado que reduciría el número de ocasiones en que se tendría que distribuir en comederos.

En cabras durante su estación reproductiva, el MGA ha sido utilizado en combinación con agentes luteolíticos (prostaglandina) en esquemas en que el progestágeno es otorgado por periodos de 9 días (Trujillo, 1992), lo que no representa mayores ventajas prácticas. En esta especie se sabe que para que dicha combinación sea eficaz, el periodo de uso del progestágeno puede reducirse hasta por 5 días (Freitas *et al.*, 2004). Ello implicaría ventajas al

ahorrar producto y reducir las actividades relacionadas con el mezclado y distribución diaria del tratamiento.

En ovejas, la progesterona (CIDR) y progestágenos distintos al MGA (FGA, MAP) han sido utilizados en tratamientos cortos combinados con prostaglandina (Menchaca y Rubianes, 2004). El uso de dichos productos por periodos de 6 días permite la inducción del estro hasta en el 95% de las hembras (Ungerfeld y Rubianes, 1999) y fertilidades de hasta 87% (Viñoles *et al.*, 2001). En el presente estudio, el primer experimento nos permitió evaluar el uso de MGA en tratamientos de 9 días combinado o no con una inyección de eCG en cabras lecheras durante su estación reproductiva. En el segundo experimento se evaluó el uso de MGA por periodos de 6 días combinado con una inyección de prostaglandinas al final del tratamiento en cabras lecheras durante su estación reproductiva.

OBJETIVOS

Evaluar, en cabras lecheras durante su estación reproductiva, la respuesta estral y ovulatoria al uso de MGA por periodos de 9 días solo o combinado con eCG.

Evaluar, en cabras lecheras durante su estación reproductiva, la respuesta al uso combinado de MGA en tratamientos de 6 días y una inyección de prostaglandina.

HIPÓTESIS

En cabras durante su estación sexual, el uso de MGA solo (sin eCG) permite sincronizar eficazmente el estro y la ovulación.

En cabras durante su estación sexual, el uso combinado de MGA por periodos cortos (6 días) y una inyección de prostaglandina permite sincronizar eficazmente el estro y la ovulación.

Revisión bibliográfica

Fisiología de la reproducción. El generador de pulsos de LH y su control

El proceso reproductivo de los mamíferos está marcado por periodos alternados de actividad e inactividad sexual. Por un lado se encuentran los cambios asociados a las etapas del estro y diestro del ciclo estral. Por otro lado se encuentra la alternancia de actividad e inactividad sexual asociada con cambios en la estación (Clarke y Cummins, 1982).

El aspecto clave en la regulación del proceso reproductivo es el que se refiere al generador de pulsos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), mecanismo central encargado de procesar las señales externas e internas, y de producir el patrón pulsátil de GnRH (Clarke y Cummins, 1982; Karsch *et al.*, 1984). Dado que la hipófisis secreta LH en respuesta al GnRH, cada pulso de GnRH es seguido por un pulso de secreción de LH hipofisiaria. Se sabe que la frecuencia pulsátil de LH cambia dramáticamente durante las fases del ciclo estral y durante la transición estacional (Karsch *et al.*, 1984), mostrando periodos identificables de mayor o menor actividad.

Regulación del generador de pulsos de GnRH/LH durante el ciclo estral

En la estación reproductiva, los pulsos de LH ocurren con una frecuencia baja (1-4 pulsos cada 24 horas) durante la fase lútea del ciclo estral. En ese momento, la baja frecuencia de los pulsos de LH se debe al efecto inhibitorio sobre el hipotálamo de la progesterona secretada por el cuerpo lúteo

(Goodman y Karsch, 1980). La baja frecuencia de los pulsos permite que los niveles de LH disminuyan hasta valores no detectables entre un pulso y otro. En consecuencia, no se produce el estímulo gonadotrópico necesario para lograr un desarrollo folicular avanzado y un aumento sostenido en la secreción de estradiol, por lo que el estro y la ovulación no se presentan. Con la lisis del cuerpo lúteo los niveles de progesterona descienden y dejan de inhibir al hipotálamo, por lo que la frecuencia de secreción tónica de LH aumenta progresivamente hasta alcanzar un pulso por hora como mínimo, lo que permite la maduración folicular y un incremento sostenido en la secreción de estradiol. Llegado el momento, el incremento progresivo en los niveles circulantes de estradiol ejerce un efecto de retroalimentación positiva sobre el hipotálamo e hipófisis, provocando las descargas preovulatorias de GnRH y LH (McNeilly *et al.*, 1982). Durante el pico preovulatorio de LH, la frecuencia de los pulsos de GnRH aumenta tanto que da la impresión de que su carácter pulsátil se interrumpe, para ser sustituido por un incremento sostenido en los niveles basales (Karsch *et al.*, 1984; Karsch *et al.*, 1992; Garaty *et al.*, 1995). La importancia de este incremento de la frecuencia de los pulsos se ha demostrado en experimentos en los que la repetida administración de LH o GnRH estimula un aumento en los niveles de estradiol que culmina en el pico de LH y la ovulación (Legan, 1982; McLeod *et al.*, 1982; McNeilly *et al.*, 1982). Dentro de la estación reproductiva, los ciclos se continúan mientras se mantenga una alta frecuencia en los pulsos de GnRH (McNatty *et al.*, 1982) cada vez que las concentraciones de progesterona disminuyan al final de la fase lútea.

La utilización de animales ovariectomizados (OVX) ha permitido estudiar el papel de los esteroides ováricos en el control de la ovulación durante el ciclo estral. La ovariectomía durante la fase lútea aumenta la frecuencia y la amplitud de los pulsos de LH (Goodman y Karsch, 1980); en dichos animales, la administración de progesterona evita el incremento en la frecuencia sin alterar la amplitud de los pulsos (Martin *et al.*, 1983a, 1983b). La administración de estradiol durante la época reproductiva en animales ovariectomizados bajo tratamiento con progesterona reduce la amplitud de los pulsos, posiblemente debido a un efecto directo sobre la respuesta de la hipófisis al GnRH (Goodman y Karsch, 1980). Cuando se administra sólo, el estradiol provoca una inhibición inicial seguida por un aumento masivo en las concentraciones séricas de LH, comparable al pico preovulatorio en los individuos intactos (Martin *et al.*, 1983a, 1983b; Scaramuzzi *et al.*, 1971). Así, durante la época reproductiva la frecuencia en los pulsos de LH es modulada principalmente por la progesterona, que actúa a nivel cerebral para prolongar el intervalo entre las descargas de GnRH, mientras que el estradiol por una parte limita la amplitud de los pulsos de LH al reducir la respuesta hipofisiaria al GnRH, y por otra parte constituye la señal ovárica indispensable para inducir la descarga preovulatoria de LH una vez que ha iniciado la fase folicular del ciclo (Karsch *et al.*, 1992).

Otra de las funciones importantes de la progesterona es la de preparar a los centros cerebrales de la conducta para responder ante la presencia del estradiol, de modo que el estro solo se manifiesta en aquellas hembras expuestas al estradiol que han sido previamente expuestas a la progesterona por un periodo de 10-12 días (Karsch *et al.*, 1980). Debido a este requerimiento de exposición previa a la progesterona, la primera ovulación en la vida o en la

estación reproductiva del animal no se acompaña de conducta estral (Karsch *et al.*, 1980).

Después de la regresión del último cuerpo lúteo de la estación reproductiva no se vuelve a presentar conducta estral debido a que no hay una elevación sostenida de las concentraciones de estradiol (Legan *et al.*, 1985), ya que la actividad pulsátil de LH no alcanza la frecuencia observada durante la fase folicular normal (por lo menos un pulso por hora). La disminución en la frecuencia de los pulsos de LH durante la estación de anestro se debe a que en esa época el hipotálamo se hace más sensible a la retroalimentación negativa del estradiol, por lo que dicha hormona por sí sola es capaz de inhibir el generador de pulsos (Martin *et al.*, 1983a, 1983b). En consecuencia, la LH es insuficiente para inducir la madurez folicular y se establece el estado de anestro (Karsch *et al.*, 1984). La elevada sensibilidad del hipotálamo a la retroalimentación negativa de los estrógenos se mantiene toda la época de anestro, para volver a reducirse al inicio de la siguiente estación reproductiva. De esta manera, las transiciones entre la estación reproductiva y el anestro son una consecuencia directa de los cambios en la frecuencia del generador de pulsos de GnRH/LH (Karsch *et al.*, 1984).

Regulación ambiental del generador de pulsos de GnRH/LH

Además de ser controlado por los esteroides ováricos, el generador de pulsos de LH puede ser regulado por una gran variedad de factores ambientales. Especial atención han recibido el fotoperiodo y los fenómenos sociales.

La primera evidencia de que el ciclo anual de reproducción de la oveja es controlado por factores ambientales fue dada por Marshall (1937), quien

observó cambios en la ocurrencia del anestro y la estación reproductiva cuando los animales fueron transportados a localidades diferentes a través del Ecuador. Desde entonces, una gran cantidad de estudios ha demostrado que el fotoperiodo es el principal factor ambiental que controla la estación reproductiva de los pequeños rumiantes (Legan y Karsch, 1980), induciendo al anestro durante los días largos e iniciando la estación reproductiva en los días de menor duración. Del mismo modo, en cabras existe evidencia que confirma el papel prioritario del fotoperiodo en la regulación de la estacionalidad reproductiva (Valencia *et al.*, 1986; Delgadillo *et al.*, 1999).

El proceso de traducción de la información del fotoperiodo en un mensaje hormonal es el siguiente: la retina capta las variaciones que ocurren en el fotoperiodo y la señal es transmitida por vía nerviosa a la glándula pineal en varias etapas. De la retina, la señal llega al núcleo supraquiasmático (NSQ) por medio de la vía monosináptica retino-hipotalámica; del NSQ la señal pasa al núcleo paraventricular (NPV) y a los ganglios cervicales superiores, para ser transportada finalmente a la glándula pineal. La glándula pineal convierte la señal nerviosa en hormonal mediante la secreción de melatonina (Legan y Karsch, 1979). La duración de la secreción elevada de melatonina, proporcional a la longitud de la noche, puede ser interpretada como inductora o inhibitoria. La melatonina actúa en el hipotálamo mediobasal para regular la secreción pulsátil de GnRH (Lincoln y Maeda, 1992; Malpoux *et al.*, 1993; Malpoux *et al.*, 1998). Así, en la oveja el patrón de secreción de melatonina durante los días cortos estimula al generador de pulsos de GnRH, mientras que el patrón de días largos lo inhibe (Bittman *et al.*, 1983; Bittman y Karsch, 1984; Yellon *et al.*, 1985). Aunque se ha demostrado un efecto directo del fotoperiodo sobre el

generador de pulsos de GnRH/LH en ausencia de esteroides gonadales (Goodman *et al.*, 1982), parece poco probable que la melatonina actúe de manera directa sobre las células productoras de GnRH para provocar la transición de la estación reproductiva a la de anestro y viceversa.

La demostración de una variación estacional dramática en la sensibilidad del hipotálamo a la retroalimentación negativa del estradiol fue una de las observaciones clave para lograr parte del avance actual en el conocimiento de la estacionalidad reproductiva (Legan *et al.*, 1977). En ovejas OVX, las concentraciones séricas de LH no varían durante el año, manteniéndose siempre elevadas debido a una alta frecuencia de secreción, mientras que en las hembras OVX tratadas con estradiol la LH muestra niveles no detectables durante la época correspondiente a la estación de anestro. Esta variación estacional en la sensibilidad a la retroalimentación negativa del estradiol es controlada por el fotoperiodo (Legan y Karsch, 1980). En resumen, los efectos del fotoperiodo sobre la actividad reproductiva de la oveja son mediados por cambios en la sensibilidad hipotalámica a la retroalimentación negativa del estradiol, lo que se refleja en cambios en la frecuencia y amplitud de los episodios de secreción de LH; durante el anestro, este efecto inhibitorio se debe, en gran parte, a la capacidad del estradiol para deprimir la secreción pulsátil de GnRH/LH a nivel hipotalámico, mientras que su efecto estimulatorio consiste en la pérdida de dicha capacidad durante la estación reproductiva (Karsch *et al.*, 1984).

Hasta el momento no se han encontrado receptores para estradiol en las neuronas productoras de GnRH (Herbison *et al.*, 1993; Lehman y Karsch, 1993), lo que implica que el papel del esteroide sobre la actividad de dichas

neuronas debe estar mediado por sistemas neuronales intermediarios sensibles a su efecto. Así, se acepta que los esteroides controlan la regulación de la secreción pulsátil de LH, sea de manera positiva durante la descarga preovulatoria o negativa en la fase lútea y el anestro estacional, a través de sistemas neuronales intermediarios (Meyer y Goodman, 1986). Puesto que la administración de un antagonista de opioides incrementa la frecuencia en los pulsos de LH durante la fase lútea, el efecto inhibitorio de la progesterona sobre la frecuencia de los pulsos de GnRH podría estar mediado por neuronas productoras de opioides (Brooks *et al.*, 1986; Whisnant y Goodman, 1988; Horton *et al.*, 1989; Currie *et al.*, 1991). Del mismo modo, el efecto inhibitorio del estradiol sobre la frecuencia pulsátil de LH durante el anestro estacional parece estar mediado por neuronas dopaminérgicas, que actúan a nivel de la eminencia media para inhibir la secreción de GnRH (Thiéry *et al.*, 1989; Curlewis *et al.*, 1991; Thiéry, 1991). En esta época, el estradiol activa la producción de dopamina a través de la tirosina hidroxilasa (enzima de limitación para la síntesis de catecolaminas) a nivel del núcleo A15 (área retroquiasmática lateral) (Gayrard *et al.*, 1994). Se ha visto que tanto la destrucción del sistema dopaminérgico A15 (Thiéry *et al.*, 1989; Havern *et al.*, 1994) como la administración de un antagonista de la dopamina durante el anestro incrementan la pulsatilidad de LH (Meyer y Goodman, 1985); se sabe también que los implantes de estradiol en el núcleo A14/A15 durante el anestro estacional inhiben la secreción pulsátil de LH (Lehman *et al.*, 1996; Gallegos-Sánchez *et al.*, 1997). Ello puede ser debido a que la actividad catecolaminérgica de ambos núcleos se incrementa durante los días largos y su efecto es reforzado por el esteroide (Thiéry, 1991; Gayrard *et al.*, 1992;

Thiéry *et al.*, 1995). Además, la alfa-metil-paratirosina (inhibidor de la tirosina hidroxilasa) estimula la secreción pulsátil de LH en la eminencia media de ovejas ovariectomizadas tratadas con estradiol y expuestas a fotoperiodos inhibitorios (Bertrand *et al.*, 1998). Por lo tanto, la dopamina se encuentra implicada en la inhibición de la secreción de LH durante el anestro estacional o cuando el animal está expuesto a días largos constantes (Thiéry *et al.*, 2002). En contraste, durante la estación reproductiva, la dopamina parece tener un efecto estimulador sobre el pico preovulatorio de LH, ya que la administración de un antagonista de receptores dopaminérgicos D₂ (pimozide) bloquea su presentación (Curlewis *et al.*, 1991; Thiéry y Martin, 1991).

Dado que la administración de antagonistas noradrenérgicos (fenoxibenzamina) logra incrementar la secreción de LH en el anestro estacional de hembras intactas, también se ha involucrado a la noradrenalina en la regulación fotoperiódica de la reproducción (Deaver y Dailey, 1982; Meyer y Goodman, 1985). En el momento del pico de GnRH se eleva el tono noradrenérgico en el área preóptica (Scott *et al.*, 1999). Puesto que las células noradrenérgicas contienen receptores para estradiol y responden a la administración del esteroide, podrían responder de forma directa a su presencia (Simonian *et al.*, 1998; Scott *et al.*, 1999).

La serotonina participa también en el control fotoperiódico de la secreción de LH. Los antagonistas de la serotonina (ciproheptadina, ketaserina) inducen un aumento del número de pulsos de LH en ovejas OVX expuestas a fotoperiodos largos e implantadas con estradiol (Whisnant y Goodman, 1990; Le Corre y Chemineau, 1993).

Al acercarse la estación reproductiva, el efecto inhibitorio del estradiol sobre el generador de pulsos de LH está disminuido y la transición a la actividad sexual es mediada por un incremento en la frecuencia de los pulsos de LH (I'Anson y Legan, 1988). Al establecerse la época de reproducción, la progesterona toma el control y se encarga de regular la actividad del generador de pulsos de LH (Goodman y Karsch, 1980).

Además del fotoperiodo, las relaciones sociales y la estimulación feromonal pueden influir sobre la función del generador de pulsos de LH. El ejemplo más notable lo representa la inducción de la ovulación en hembras anéstricas mediante el efecto macho (Martin *et al.*, 1986; Chemineau, 1987). Aunque participan otros estímulos sensoriales (Cohen-Tannoudji *et al.*, 1986; Pearce y Oldham, 1988), el efecto macho está mediado en parte por estimulación feromonal (Knight *et al.*, 1983). Las feromonas que median el fenómeno pueden ser producidas por las glándulas sudoríparas de la piel (Knight y Lynch, 1980), y su producción es controlada por andrógenos.

Los machos inducen la ovulación al alterar la secreción tónica de LH en las hembras anéstricas (Martin *et al.*, 1983a, 1983b). La frecuencia de secreción tónica de LH aumenta rápidamente después de la introducción del macho (Chesworth y Tait, 1974; Martin *et al.*, 1980; Martin *et al.*, 1983a, 1983b), lo que resulta en crecimiento folicular (Atkinson y Williamson, 1985). El mecanismo por el cual las feromonas incrementan la secreción tónica de LH no está del todo claro, pero algunos datos sugieren que interrumpen la retroalimentación negativa del estradiol (Martin *et al.*, 1983b). Es probable que las feromonas supriman la actividad de las neuronas catecolaminérgicas inhibitorias,

permitiendo el aumento en la frecuencia de secreción de LH, bloqueando así la acción del fotoperiodo largo.

Control de la reproducción en el ganado caprino

Las tasas reproductivas de los animales domésticos se maximizan cuando las hembras se cruzan por primera vez en la oportunidad más temprana y se vuelven a cruzar casi inmediatamente después de cada parto. El anestro que se asocia con el inicio retrasado de la pubertad disminuye la tasa reproductiva de los animales jóvenes debido al retraso de su entrada en los lotes de reproducción, a su vez, en animales adultos la estación de anestro representa un reto a solucionar para iniciar los ciclos de las hembras y su gestación (Alvarez, 2005).

En los animales que presentan periodos de anestro fisiológico como la cabra, se puede hablar de dos formas de control del ciclo estral. La primera, durante los periodos de inactividad ovárica y función hipofisiaria disminuida (el tratamiento pretenderá reactivar dichas funciones) se denomina *inducción del estro*. El segundo caso, cuando los animales están ciclando normalmente y se agrupan los periodos de estro en lapsos cortos para facilitar el manejo, se conoce como: ***Sincronización del estro***

El control de la reproducción en los caprinos presenta varias ventajas: permite elegir con anticipación el periodo de los partos y ajustar dicho periodo a la producción forrajera o al sistema de crianza y la disponibilidad de otros recursos. Permite también la adaptación al mercado, donde la demanda de productos lácteos o de carne es casi constante durante todo el año, mientras que la producción de estos es muy estacional. También, con la reducción del periodo de tiempo en que ocurren los partos se permite reducir la mortalidad

perinatal y constituir lotes homogéneos de animales para la alimentación en grupo, así como facilitar su comercialización. Se logra además acortar el intervalo entre partos y se hace factible la preparación de programas de cría intensiva. Se logra, en conclusión, reducir los periodos de inactividad reproductiva en los animales (Alvarez, 2005).

En los animales lecheros, como en las razas productoras de carne, el control de la reproducción permite disminuir los periodos improductivos antes de la pubertad o durante los anestros posparto y estacional, además de optimizar la prolificidad.

Diferentes técnicas pueden ser empleadas en las cabras para controlar la reproducción. Dichas técnicas van desde la utilización del fenómeno socio-sexual conocido como “efecto macho”, hasta la manipulación del fotoperiodo y el uso de una variedad de productos hormonales con el fin de afectar la función endocrina reproductiva del animal y facilitar la ocurrencia del estro y la ovulación.

Técnicas de inducción al estro y ovulación

Para inducir la ovulación de hembras en anestro se debe estimular la madurez de un folículo, de manera que una oleada natural de hormona luteinizante (LH) cause la ovulación. En la mayor parte de los casos, se producirá una secreción natural de LH como resultado de una retroacción positiva a la secreción de estrógenos por el folículo en desarrollo. El estro normalmente no ocurre en los rumiantes cuando la ovulación es inducida con gonadotropinas únicamente. En estas especies, el estro se presenta en general solo después de que la hembra se ha expuesto a un periodo de administración de progesterona elevada o progestágeno sintético. De ahí que resulta relativamente frecuente en cabras la

presentación de las denominadas “ovulaciones silenciosas”, en donde la conducta de celo no es aparente en ningún momento. Este fenómeno es más frecuente en el primer ciclo estral de la temporada reproductiva de las primaras.

A continuación se mencionan algunas de las técnicas más conocidas que han resultado eficaces en el control reproductivo del ganado caprino:

Administración de hormonas exógenas

La inducción de la ovulación mediante uso de hormonas se basa en el uso de progestágenos para semejar la fase lútea normal.

Acetato de Fluorogestona (FGA) + eCG. Dentro de los progestágenos conocidos, el acetato de fluorogestona (FGA por sus siglas en inglés;) en combinación con eCG (gonadotropina coriónica equina) representa el método de inducción más conocido hasta el momento en caprinos. Las esponjas intravaginales conteniendo FGA (ChronoGest®, Intervet), contienen entre 30-45 mg del producto; se aplican a la hembra y permanece intravaginal por 9-14 días (Kusina *et al.*, 2000). Al momento en que se retira la esponja se aplica una inyección intramuscular de eCG con el objetivo de estimular el desarrollo folicular. La dosis de eCG es muy difícil de generalizar, la más adecuada será la que provea de una fertilidad máxima sin provocar superovulación. Las dosis pueden variar de 100 UI en cabras lecheras jóvenes hasta 600 UI en cabras adultas lactantes. De una manera muy general puede decirse que durante el anestro “profundo” o cuando la producción láctea es abundante, se debe usar una dosis más elevada (dentro del rango) de eCG. Por ejemplo, se utilizan 100 UI más durante el anestro profundo que durante el periodo de transición y cuando las cabras producen más de 3.5 kg de leche por día que cuando

producen menos. Entre un 80 y un 100% de animales que manifiestan estro con ovulación son observados en un lapso de 24-48 horas después de la aplicación de la eCG.

Otro de los progestágenos que se ha llegado a utilizar de manera intravaginal y con buenos resultados (en esponjas), pero que no tiene la misma disponibilidad para el productor en nuestro país, es el **acetato de medroxi-progesterona** (MAP; Motlomelo *et al.*, 2002; Romano, 2004). Su uso es similar al del FGA.

CIDR (Controlled Internal Drug Releasing) + eCG. Con el mismo objetivo que las esponjas que contienen FGA, y con resultados similares, se han empezado a utilizar los dispositivos intravaginales conocidos como CIDR's (dispositivo interno de liberación controlada de droga; Carlson *et al.*, 1989). El dispositivo es un depósito de 0.33 gramos de progesterona natural que se libera continuamente hasta su retiro. Su uso consiste en aplicarlo intravaginalmente por un periodo de 12-14 días. La mayoría de las hembras tratadas mostrará celo en aproximadamente 24-48 horas después de su retiro. La mayoría de los reportes existentes al momento indican una eficiencia inductiva y sincronizadora semejante a la de las esponjas al utilizarlos por un periodo de 12 días (Carlson *et al.*, 1989; Rhodes y Nathanielsz, 1988; Ainsworth y Downey, 1986; Hamra *et al.*, 1989; Wheaton *et al.*, 1993). El dispositivo cuenta con algunas ventajas con respecto a las esponjas vaginales, como son el hecho de que el material no produce reacción alguna, eliminándose la acumulación de moco maloliente y adherencias. Además, su aplicación y remoción son, por mucho, más sencillas y menos traumáticas para la cabra. El grado de retención (permanencia del dispositivo intravaginalmente) es semejante al de las esponjas (Wheaton *et al.*, 1993). Aunado a lo anterior,

existe la posibilidad de usar el dispositivo en una segunda ocasión para la sincronización o inducción (Oliveira *et al.*, 2001), lo que puede hacerlo más atractivo.

Norgestomet. El norgestomet (Crestar®, Intervet) es un producto comúnmente usado en la sincronización estral de bovinos y ha sido utilizado con éxito también en cabras. El producto comercial consta de un implante conteniendo el progestágeno (norgestomet), y una inyección con valerato de estradiol y norgestomet. El programa de su uso consiste en la colocación del implante (1.2-2 mg de norgestomet) al tiempo que se inyecta una combinación del valerato de estradiol (1.25-2.5mg) y norgestomet (0.75-1.5mg); 9 u 11 días después, el implante es retirado y la respuesta estral inicia a partir de las primeras 24 horas posteriores (Freitas *et al.*, 1997; Mellado y Valdéz, 1997; Kusina *et al.*, 2000; Mellado *et al.*, 2000; Oliveira *et al.*, 2001). En cabras, el implante puede ser colocado subcutáneamente en la base de la oreja o en la superficie ventral de la cola (East y Rowe, 1989).

Acetato de Melengestrol (MGA) +eCG. El acetato de melengestrol (MGA), es un progestágeno que ha sido utilizado en forma oral como promotor del crecimiento (Schiffer *et al.*, 2004) y por su capacidad de inhibir la conducta sexual en rumiantes su uso como inductor-sincronizador de estros y ovulaciones se ha extendido (Chávez, 1990; Cervantes, 1991; Trujillo, 1992; Quispe *et al.*, 1994; Perry *et al.*, 2005).

Las dosis utilizadas de este progestágeno son de 0.11-0.30 mg/animal/día durante periodos de 9-14 días. Durante la estación no sexual, se observan buenos resultados al utilizarlo en dosis de 0.22 mg por un tiempo de 9 días. Al

igual que con el FGA, al retirar el tratamiento se suele aplicar una inyección de eCG. Los resultados se observan a partir de las 48-72 horas.

El MGA es, posiblemente, el progestágeno más potente por vía oral en rumiantes (Zimbelman, 1963; Wildeus, 1999; Whitley y Jackson, 2004). Ha mostrado ser eficaz en la inducción y/o sincronización del estro y ovulación en ovejas, cabras y vacas, utilizado en dosis de 0.125mg en una o dos aplicaciones al día.

Estimulación socio-sexual. Efecto macho. Aunque el fotoperiodo puede ser el mejor medio para predecir el momento más adecuado del año para la reproducción, no informa al animal sobre la disponibilidad de pareja sexual y con ello de la conveniencia de “activarse” reproductivamente. En ausencia de la información fotoperiódica, los animales pueden utilizar información social para iniciar la actividad reproductiva en el momento apropiado del año (Wayne *et al.*, 1989). Las relaciones sociales y la estimulación feromonal pueden influir sobre la función del generador de pulsos de LH; el ejemplo más notable lo representa la inducción de la ovulación en hembras anéstricas mediante el efecto macho (Martin *et al.*, 1986; Chemineau, 1987), fenómeno que consiste en que el contacto de las hembras anéstricas con un macho sexualmente activo resulta en la ovulación de la mayoría de las primeras. Los machos inducen la ovulación al alterar la secreción tónica de LH en las hembras anéstricas (Martin *et al.*, 1983a, 1983b). La frecuencia de secreción tónica de LH aumenta rápidamente después de la introducción del macho (Chesworth y Tait, 1974; Martin *et al.*, 1980; Martin *et al.*, 1983a, 1983b), lo que resulta en crecimiento folicular (Atkinson y Williamson, 1985).

Aunque participan otros estímulos sensoriales (Cohen-Tannoudji *et al.*, 1986; Pearce y Oldham, 1988), el efecto macho está mediado en parte por estimulación feromonal (Knight *et al.*, 1983). Las feromonas que median el fenómeno pueden ser producidas por las glándulas sudoríparas de la piel (Knight y Lynch, 1980), y su producción es controlada por andrógenos. El mecanismo por el cual las feromonas incrementan la secreción tónica de LH no está del todo claro, pero algunos datos sugieren que interrumpen la retroalimentación negativa del estradiol (Martin *et al.*, 1983b). Es probable que las feromonas supriman la actividad de las neuronas catecolaminérgicas inhibitorias, permitiendo el aumento en la frecuencia de secreción de LH, bloqueando así la acción del fotoperiodo largo.

El desarrollo del efecto macho como una estrategia eficaz para inducir la actividad reproductiva en la especie se explica mediante razones de tipo evolutivo. En condiciones naturales, el contacto con los machos se restringe casi de manera exclusiva a la estación natural de apareamiento (Fabre-Nys *et al.*, 1993); al inicio de esta época se hace necesario que la mayor cantidad posible de hembras estén receptivas y queden gestantes, asegurándose con ello un tiempo corto entre el primero y el último parto del grupo. El iniciar la actividad reproductiva en el momento en que lo hace la mayor parte del grupo tiene un significado funcional debido a las consecuencias favorables que resultan de la sincronización del rebaño, principalmente al permitir la protección más eficiente de los recién nacidos; el efecto macho contribuye enormemente a lograr tal sincronización.

Por otro lado, las interacciones sociales hembra-hembra juegan un papel importante en la regulación del momento en que inicia la actividad reproductiva

de diversas especies (Drickamer, 1984; Gangrade y Dominic, 1981; Delcroix *et al.*, 1990; Alvarez y Zarco, 2001), y en condiciones naturales podría estar jugando un papel de apoyo al efecto macho al mejorar la sincronía en el inicio de la estación reproductiva.

Puesto que en especies como la cabra las hembras compiten por la prioridad del contacto con el macho (Fabre-Nys *et al.*, 1993; Alvarez *et al.*, 2003), resulta lógico que las primeras en responder con ovulación y con una conducta estral más intensa sean las hembras dominantes (Alvarez *et al.*, 2003; Alvarez *et al.*, 2007), en tal caso, las hembras dominantes que responden al efecto macho actuarían, después, como las bioestimuladoras ideales en el efecto hembra.

Las hembras jóvenes que se hallan cerca de la pubertad se pueden inducir a ciclar exponiéndolas a machos sexualmente maduros durante la época de transición entre la estación de anestro y la estación reproductiva. Así, la introducción de machos cabríos unas cuatro a seis semanas antes del inicio de la estación normal de reproducción, inducirá, al menos, la ovulación en las dos terceras partes de las hembras. Los estros se empiezan a presentar en un rango de tiempo que puede ir de los 3 hasta los 15 días después de que el macho fue introducido. Es importante mencionar que se requiere de un aislamiento previo de los sexos, es decir, para que se observen mejores resultados, las hembras deberán permanecer sin contacto de ningún tipo (vista, tacto, olfato, sonido) con el macho a utilizar por lo menos durante un periodo de 2 meses previo al momento en que se introduce al semental al corral de las hembras; lo anterior permite evitar el fenómeno conocido como “habitación” que reduce los efectos de la estimulación masculina en las hembras.

Dentro de los fenómenos de bioestimulación, falta por determinar si el efecto reportado recientemente de las hembras en estro sobre las anéstricas (“efecto hembra”; Walkden-Brown *et al.*, 1993, Alvarez *et al.*, 1999) puede ser utilizado de una forma rutinaria y económica en el control reproductivo de la cabra. Hasta el momento, dicho efecto ha demostrado ser efectivo en la inducción del estro fértil de una manera sincronizada en una proporción de animales que puede ir desde 60% (Walkden-Brown *et al.*, 1993), hasta 80% (Alvarez *et al.*, 1999).

En la práctica caprina, el fenómeno socio-sexual manifiesta un enorme potencial para reducir los costos económicos y ambientales del manejo reproductivo sin alterar la eficacia. Los métodos hormonales desarrollados con el fin de controlar la actividad reproductiva en la especie han demostrado una excelente eficiencia, sin embargo, cuentan con la desventaja de no estar fácilmente disponibles para el productor y con un alto precio. La utilización adecuada del efecto macho ha demostrado que tiene una eficiencia similar a la de cualquier estrategia hormonal, combinado con alguna de dichas estrategias (esponjas vaginales, dispositivo CIDR, etc.) se logra reducir de forma importante el costo de los tratamientos, y la información apunta a que la cantidad de progestágenos y gonadotropinas en los tratamientos inductores-sincronizadores se puede disminuir de manera significativa sin afectar negativamente las características de la respuesta.

Cuando se utilizan combinados con progestágenos, los estímulos socio-sexuales (efecto macho, efecto hembra) aceleran la presentación de la respuesta estral (Romano, 2002), lo que sugiere fuertemente que tal estímulo puede reemplazar a la eCG. Ante la importante tendencia actual de restringir el

uso de productos hormonales en la producción animal (Martin *et al.*, 2004), la exploración de este potencial en el fenómeno resulta interesante.

Técnicas de sincronización del estro y ovulación

La sincronización de calores es una de las herramientas que se pueden utilizar para aprovechar al máximo el periodo reproductivo de la cabra. Dicho método mejora notablemente los resultados del empadre al inicio de la estación reproductiva, permitiendo al productor una mejor adaptación a las condiciones del mercado.

Progestágenos + eCG. Los progestágenos mencionados antes tienen también un papel sincronizador del ciclo estral en la cabra. Su utilización como sincronizadores (dentro de la estación sexual) solo difiere de cuando se les utiliza como inductores (fuera de la estación sexual), en que el tiempo de administración puede ser mayor (hasta 14-16 días) con el objetivo de cubrir la fase lútea completa del ciclo. En su uso de este modo debe considerarse, sin embargo, que prolongar el tiempo de exposición al progestágeno afecta negativamente la fertilidad de los animales tratados (Hawk y Echterkamp, 1973; Quispe *et al.*, 1994).

Prostaglandinas y análogos sintéticos. La prostaglandina F₂ es el sincronizador por excelencia gracias a su capacidad luteolítica. Sin embargo, no induce la regresión lútea antes del día 4 del ciclo, por lo que una sola inyección no permite controlar el momento de la ovulación en la totalidad de las hembras tratadas. Son capaces de inducir la lisis del cuerpo lúteo sólo después del día 5 y hasta el día 16 del ciclo; se hace necesario entonces, aplicar una segunda inyección de 8-15 días (11 días) después de la primera. Las dosis

varían de 125 µg hasta 10mg por inyección (Bretzlaff et al., 1981; Mellado et al., 1994; Lassala et al., 2004), dependiendo del tipo de prostaglandina (cloprostenol, luprostirol, dinoprost trometamina) y la vía de administración seleccionada (intramuscular, subcutánea, subcutánea-intravulvar). Los animales son observados en celo desde las 24-48 horas después de la segunda inyección. La eficiencia llega a ser de hasta el 100% de hembras con actividad ovárica, dependiendo de si las hembras tratadas se encontraban durante el diestro. Progestágenos + prostaglandinas.

El hecho de que en ocasiones se encuentran animales con cuerpo lúteo activo después de haber recibido tratamiento a base de progestágenos, creó la idea de utilizar la combinación de un progestágeno con un luteolítico. Así, el progestágeno tendrá su acción ya mencionada y los cuerpos lúteos que no sufran regresión durante ese tiempo serán destruidos al administrar la prostaglandina. En la combinación de ambos productos, los progestágenos se utilizan de la forma ya mencionada, con la diferencia de que ya no se hace necesaria la administración de la eCG al final del tratamiento. En trabajos en que se ha utilizado el acetato de melengestrol y la prostaglandina se logró obtener una respuesta del 100% de animales ciclando sincronizadamente en un periodo de 24 a 48 horas después de la aplicación de prostaglandinas F_2 • (Trujillo, 1992).

La mayor ventaja de combinar los progestágenos con la prostaglandina es, probablemente, el hecho de que el periodo de uso de los primeros se puede reducir de manera significativa. Así, una inyección del luteolítico luego de 5-6 días de uso de los progestágenos permite obtener resultados excelentes (Freitas *et al.*, 2004).

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Centro de Enseñanza Práctica e Investigación en Producción y Salud Animal (CEPIPSA), de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM, ubicado en la Ciudad de México (2760 msnm, 19°13•N, 99°8•W). El protocolo fue autorizado por el Comité Interno para el Cuidado y Uso de Animales Experimentales. En los meses de septiembre y octubre, época que coincide con la actividad reproductiva del rebaño utilizado (Arriaga, 2002) se realizaron dos experimentos con cabras adultas (3-4 años de edad) de razas lecheras durante su séptimo mes de lactación. En el experimento 1, el grupo MGA₉ (n=15) estuvo formado por cabras que recibieron 0.22mg de MGA en el alimento diariamente durante 9 días; el grupo MGA₉eCG (n=15) se formó por cabras que recibieron el tratamiento anterior y al final fueron inyectados con 150 UI de eCG; el grupo testigo (T, n=12) no recibió tratamiento alguno y se mantuvo alejado de los demás grupos.

En el experimento 2, el grupo MGA₆Pg (n= 15) recibió 0.22mg de MGA en el alimento diariamente durante 6 días y al final recibió una inyección de 10mg de prostaglandina (dinoprost trometamina, Lutalyse[®], Pfizer[®] Salud Animal México), el grupo testigo (T, n=12) no recibió tratamiento alguno y se mantuvo alejado del grupo tratado. En ambos experimentos, el MGA se otorgó en un total de 200g de concentrado, administrados durante la ordeña para tener un mayor control del consumo; las cabras testigo recibieron las mismas cantidades de concentrado sin el progestágeno. El manejo sanitario y alimenticio fue similar en todos los animales. En cada experimento se consideró como el día 0

a aquel en que se terminó el tratamiento con MGA y se aplicaron las inyecciones correspondientes.

Para verificar la condición reproductiva de todos los animales, durante los tratamientos se determinaron los niveles de progesterona en muestras sanguíneas tomadas cada 3 días, y después de los tratamientos durante 9 días consecutivos iniciando en el día 4. Las muestras de sangre fueron tomadas mediante punción yugular utilizando tubos Vacutainer® heparinizados, fueron centrifugadas inmediatamente y el plasma obtenido se congeló hasta su análisis mediante radioinmunoanálisis de fase sólida utilizando un *kit* comercial (DPC, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles Cal., USA; Srikandakumar *et al.*, 1986). Para evaluar la respuesta ovulatoria se calculó el día de la ovulación restando 3 al día en que los niveles de progesterona rebasaron 1ng/ml (de Castro *et al.*, 1999; Orita *et al.*, 2000). Diariamente se detectó la presencia de actividad estral con la ayuda de un macho con mandil, dicha detección se realizó con una frecuencia de dos veces por día durante 20 días luego de terminados los tratamientos; posteriormente, la detección se realizó cada 24 horas. Ello se continuó hasta pasados 40 días desde el fin de los tratamientos. Cuando se detectó el estro en una hembra, se procedió a dar servicio mediante monta natural con machos de fertilidad probada y asegurando al menos dos montas por cabra. Dos meses después de las montas registradas se realizó el diagnóstico de gestación a los 58-60 días desde la monta mediante ultrasonografía.

Análisis de datos. Las variables medidas fueron calculadas del modo que sigue: Porcentaje de animales en estro (número de hembras que presentan

estro en los primeros 10 días del experimento / total de las hembras en el grupo), intervalo al estro (horas transcurridas desde que termina el tratamiento hasta que se presenta el estro, duración del estro (horas transcurridas desde que la hembra es receptiva al macho hasta que deja de serlo), porcentaje de animales ovulando (número de hembras con niveles de progesterona mayores a 1 ng/ml durante al menos un par de muestras consecutivas / total de hembras en el grupo), intervalo a la ovulación (número de días transcurridos desde que termina el tratamiento hasta que se presenta la ovulación), porcentaje de fertilidad (número de hembras gestantes / total de hembras en el grupo). Se comparó entre grupos el número de animales ovulando y en estro, el intervalo a la ovulación y al estro, así como la fertilidad. Las variables expresadas como promedios se analizaron mediante análisis de varianza (PROC GLM), las expresadas como porcentaje o número de animales se evaluaron con las pruebas *ji* cuadrada y exacta de Fisher (PROC FREQ; SAS, 1999). Los valores de *p* menores o iguales a 0.05 se consideraron como significativos, los valores entre 0.051 y 0.10 se consideraron como tendencias. Algunos resultados se expresan como media \pm error estándar (ee).

RESULTADOS

EXPERIMENTO 1.

Luego de finalizados los tratamientos, el 93% (12/15) de las cabras presentó estro en el grupo MGA₉eCG, 93% (14/15) en el MGA₉, y 41% (5/12) en el testigo. El porcentaje de animales en estro fue menor en el grupo testigo que en los otros grupos ($p < 0.05$, cuadro 1, figura 1).

El intervalo al estro fue similar entre grupos (MGA₉eCG: 178.7 ± 46.4 , testigo: 80.2 ± 14.2 , MGA₉: 113.3 ± 24.6 , $p > 0.05$, cuadro 1).

La duración del estro fue similar entre grupos (MGAeCG: 32 ± 2.8 ; MGA₉: 29.7 ± 2.6 ; testigo: 34.7 ± 3.1 , horas \pm ee, $p > 0.05$).

En las figuras 2, 3 y 4 se muestran los valores individuales de progesterona en las cabras del grupo MGA₉, MGA₉eCG y testigo respectivamente. De acuerdo a los niveles de progesterona durante el periodo de muestreo, el porcentaje de hembras con ovulación fue similar en todos los grupos (66% (10/15), 91% (11/12), 66% (10/15) para MGA₉eCG, testigo y MGA₉ respectivamente, $p > 0.05$, cuadro 1, figura 5).

El intervalo a la ovulación en el grupo testigo fue mayor que en los grupos MGA₉ y MGA₉eCG (3.4 ± 0.24 , 2.3 ± 0.26 y 2.4 ± 0.26 respectivamente, días \pm ee, $p < 0.007$, cuadro 1). El intervalo a la ovulación en los grupos con MGA fue similar ($p > 0.05$).

Al ultrasonido (58-60 días desde la monta), los grupos MGA₆eCG y MGA₆ presentaron la misma fertilidad (93% (14/15), $p>0.05$). El grupo testigo no recibió montas.

EXPERIMENTO 2.

El 93% (14/15) de las cabras presentó estro en el grupo MGA₆Pg y el 83% (10/12) lo hizo en el grupo testigo ($p>0.05$, cuadro 1, figura 6).

El intervalo al estro tendió ($p=0.052$) a ser menor en el grupo MGA₆Pg (74.2±10.8) que en el testigo (108.7±12.8, horas, media±ee, cuadro 1). La duración del estro fue similar entre grupos (34.7±3.4 vs. 39.1±2.9, testigo y MGA₆Pg respectivamente, $p>0.05$).

En la figura 7 se muestran los valores individuales de progesterona en las cabras del grupo MGA₆Pg. El porcentaje de hembras ovulando fue similar en ambos grupos (91% (11/12) y 86% (13/15) para el testigo y MGA₆Pg respectivamente, $p>0.05$, cuadro 1, figura 8).

El intervalo a la ovulación fue menor en el grupo con tratamiento MGA₆Pg que en el testigo (2.6±0.33 vs. 4.4±0.36 respectivamente, días±ee, $p=0.001$, cuadro 1).

El 93% (14/15) de las hembras del grupo MGA₆Pg resultó gestante al ultrasonido. El grupo testigo no recibió montas.

DISCUSIÓN

EXPERIMENTO 1

La respuesta estral obtenida con el uso del MGA fue significativamente mayor a la del grupo testigo. El 60% de las hembras sin tratamiento no mostró conducta estral durante el estudio, a diferencia del 7% en los grupos recibiendo el progestágeno por 9 días con o sin eCG (cuadro 1). El uso del progestágeno para incrementar la cantidad de hembras en estro luego de su retiro está ampliamente documentado en la literatura y su eficacia ha sido probado desde hace décadas en ovejas (Zimbelman, 1963). Las mismas diferencias en conducta estral entre animales tratados y no tratados se han encontrado en ovejas (Safranski *et al.*, 1992; Jabbar *et al.*, 1994; Quispe *et al.*, 1994; Daniel *et al.*, 2001) y cabras (Cervantes, 1990; Trujillo, 1992) tratadas con MGA u otros progestágenos (Kusina *et al.*, 2000).

El uso de 150 UI de eCG no mejoró el porcentaje de cabras en estro. En ovejas anéstricas, Umberger *et al.* (1994) encontraron que la administración sola de MGA por periodos de 10 días resulta en bajos porcentajes de animales en estro luego de la introducción del macho, sugiriendo que se requiere de un estímulo gonadotrópico luego del progestágeno; sin embargo, Knights *et al.* (2001) no encontraron diferencia en la respuesta estral entre animales tratados y no tratados con FSH luego de 5 días de uso del dispositivo CIDR. Con el fin de sustituir el uso de la eCG y seguir contando con buenos resultados, otros autores han utilizado inyecciones de estradiol (Powell *et al.*, 1996) o el efecto macho (Rajamahendran *et al.*, 1993; Umberger *et al.*, 1994) luego del

progestágeno. Los resultados de nuestro estudio no coinciden con los de Umberger *et al.* (1994) debido aparentemente a que se realizó en una estación diferente y con animales cíclicos. En ovejas y cabras, se sabe que durante la estación sexual de la especie, el uso de progestágenos sin gonadotropinas puede arrojar buenos resultados (Rajamahendran *et al.*, 1993), y que en los meses de julio y agosto en el hemisferio norte, el uso de eCG no es indispensable, por lo que la utilización sola de progestágenos resulta en estros y fertilidades aceptables (Rajamahendran *et al.*, 1993). Así, la eCG no parece necesaria luego del progestágeno en ambas especies dentro de la estación reproductiva. El intervalo al estro en nuestro estudio en los animales tratados es similar a lo encontrado por Jackson *et al.* (2006) en cabras Boer tratadas con 0.25 mg /día de MGA por periodos de 10 días.

En cabras Angora, Ritar *et al.* (1984) encontraron que la administración de PMSG era necesaria para obtener una respuesta ovulatoria satisfactoria luego del progestágeno vaginal en ambas estaciones. Nuestros resultados difieren con lo encontrado por dichos autores en la estación reproductiva, debido probablemente a diferencias en la condición de anestro de las hembras.

El intervalo al estro no fue afectado por el tratamiento; los estros presentados en los grupos recibiendo MGA y el testigo ocurrieron a intervalos similares. Aunque numéricamente mayores en los animales recibiendo el progestágeno, se presentó una alta variación dentro de ambos grupos, lo que provocó un comportamiento estadístico similar al grupo testigo. Se sabe que, comparado con el uso de otros progestágenos, la respuesta estral y ovulatoria se retrasa luego de tratamientos con MGA (Jabbar *et al.*, 1994; Daniel *et al.*, 2001). La

alta variación observada en los intervalos al estro luego de terminados los tratamientos a base de MGA se han asociado a diferencias individuales en la eliminación del progestágeno del organismo (Kojima *et al.*, 1995).

Dado que el MGA puede acumularse en el tejido adiposo y liberarse a velocidades variables entre individuos (Neff, 1983, citado por Kojima *et al.*, 2000), la condición corporal y la cantidad total consumida afectarían su eliminación y en consecuencia el momento del estro y ovulación en los animales tratados. Además, cuando se promueve la ovulación de la primera oleada folicular luego del fin del tratamiento (con inyecciones de GnRH), se incrementa el grado de sincronización (Kojima *et al.*, 2000), lo que indica que el estado del desarrollo folicular en la oleada en turno también influye en el tiempo a la respuesta estral.

A diferencia de lo obtenido con el porcentaje de animales con conducta estral, el porcentaje de animales con ovulación fue similar entre grupos. Ello puede explicarse mediante el hecho de que la conducta estral fue registrada durante todo el experimento luego del progestágeno, lo que permitió el registro de animales aun cuando manifestaran el celo varios días después, mientras que la ovulación se monitoreó mediante los cambios en los niveles de progesterona solo en los primeros 10 días desde el fin del tratamiento. Así, en varios animales la ovulación no se pudo registrar durante el periodo de muestreo (figura 2 -cabras 312, 57, 415-, figura 3 -cabras 273, 4034, 420-) debido a que esto sucedió en fechas posteriores. Todo lo anterior puede ser resultado de la duración elegida (9 días) para la administración del progestágeno sin la utilización de un luteolítico. En casos como los de las cabras referidas arriba, los valores altos de progesterona desde antes de terminar el tratamiento

indican que el cuerpo lúteo continuó su actividad luego del retiro del MGA, razón por la que no se les incluyó como animales ovulando. Dichos animales sí fueron registrados en estos días después de terminados los muestreos sanguíneos. El número de hembras ovulando en nuestro estudio coincide con lo encontrado por Safranski *et al.* (1992) en ovejas anéstricas.

Contrario a lo anterior, y como indicativo de un efecto positivo sobre la sincronización de la ovulación, el intervalo calculado a la ovulación fue menor, en los animales que recibieron el MGA, sugiriendo una ovulación anticipada por efecto del progestágeno. El principio por el cual funcionan los progestágenos consiste en su efecto de simulación del diestro; los niveles elevados de la progesterona en dicha fase del ciclo estral (o del progestágeno durante su administración), inhiben la secreción de gonadotropinas (LH) evitando la maduración folicular, la conducta estral y la ovulación. Una vez retirado el progestágeno, el efecto negativo sobre la secreción de LH desaparece y se permite la maduración folicular y la ovulación en tiempos cortos (Karsch *et al.*, 1980; Karsch *et al.*, 1982; Karsch *et al.*, 1997).

El uso de eCG tampoco modificó el comportamiento de esta variable, tanto el grupo que recibió la gonadotropina como el que recibió solo el progestágeno ovularon en intervalos similares. Estos resultados son similares a los encontrados por Umberger *et al.* (1994) en ovejas anéstricas luego de tratamientos a base de MGA solo o combinado con gonadotropinas (eCG y hCG).

Al final del experimento, ambos grupos recibiendo MGA presentaron altas tasas de fertilidad. Solo un animal de cada grupo experimental no fue gestado. Estos resultados son superiores a los encontrados por Jackson *et al.* (2006) en

cabras y Umberger *et al.* (1994) en ovejas. Los resultados en fertilidad en este experimento son iguales a lo encontrado con otras estrategias de manipulación reproductiva (Oliveira *et al.*, 2001).

EXPERIMENTO 2

Aunque el porcentaje de hembras con estro y ovulación fue igual al grupo testigo, la administración de una inyección de prostaglandina luego de 6 días de MGA aceleró la presentación del estro y la ovulación, sugiriendo una mayor sincronización (cuadro 1). En los tratamientos tradicionales, los progestágenos se usan por periodos similares a la duración del cuerpo lúteo (desde 11 hasta 19 días) sin importar en que momento del ciclo estral se encuentre el animal al iniciar el tratamiento. Usados de ese modo, los progestágenos sincronizan eficazmente el estro y la ovulación pero suelen afectar negativamente la fertilidad en el primer estro desde el tratamiento (Johnson *et al.*, 1996; Viñoles *et al.*, 2001). Como alternativa se han probado tratamientos de menor duración (5 a 9 días) que no provocan el mismo efecto sobre la fertilidad en cabras (CIDR, MAP, FGA: Rubianes *et al.*, 1989; Menchaca y Rubianes, 2004; Menchaca *et al.*, 2006;) y ovejas (CIDR: Knights *et al.*, 2001; Dixon *et al.*, 2006; MAP: Christenson, 1976; Beck *et al.*, 1993; Ungerfeld y Rubianes, 1999). Nuestros resultados en porcentaje de animales en estro y ovulando coinciden con lo reportado por los autores mencionados.

La fertilidad obtenida en el grupo MGA₆Pg fue similar a la reportada en ovejas luego de 5 días de utilización del dispositivo CIDR, seguido de un par de inyecciones de prostaglandina (Dixon *et al.*, 2006), una inyección de FSH o el progestágeno solo (Knights *et al.*, 2001).

Se sabe que el periodo mínimo necesario de exposición a la progesterona para incrementar la respuesta estral y reducir la presentación de ciclos cortos, es de entre 3 y 5 días (Knights *et al.*, 2001). Al parecer, exposiciones más prolongadas no ofrecen ventajas importantes, sobre todo cuando se introduce un macho al corral de las hembras. Cuando el progestágeno es utilizado por vía oral, reducir el periodo en que se utiliza implica ventajas extra, como racionar la mano de obra; si el progestágeno es el MGA, además se contaría con el beneficio de su bajo costo.

CONCLUSIONES

Se concluye que la utilización de acetato de melengestrol por 9 días incrementa la presentación de estros y acelera la ocurrencia de la ovulación en cabras lecheras durante su estación reproductiva. El uso de eCG no representó ninguna ventaja ni mejoró la respuesta comparado con el uso del progestágeno sólo.

Además, el uso del acetato de melengestrol durante 6 días acompañado de una inyección de prostaglandina (dinoprost trometamina, 10mg), es capaz de acelerar la presentación del estro y la ovulación en porcentajes altos de hembras durante su estación reproductiva.

REFERENCIAS

Ainsworth L, Downey BR. A controlled internal drug-release dispenser containing progesterone for control of the estrous cycle of ewes. *Theriogenology* 1986;26:847–856.

Alvarez L, Ducoing A, Zarco L, Trujillo GAM. Conducta estral, concentraciones de LH y función lútea en cabras en anestro estacional inducidas a ciclar mediante el contacto con cabras en estro. *Vet. Mex.* 1999;30:25–31.

Alvarez L, Zarco L. Los fenómenos de bioestimulación sexual en ovejas y cabras. *Vet. Mex.* 2001;32:117-129.

Alvarez RL, Martin GB, Galindo F, Zarco L. Social dominance of female goats affects their response to the male effect. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 2003;84:119-126.

Alvarez RL, Zarco L, Galindo F, Blache D, Martin GB. Social rank and response to the “male effect” in the Australian Cashemere goat. *Anim. Reprod. Sci.* 2007;In press.

Alvarez RL. Aspectos del comportamiento y bioestimulación sexual en caprinos. Memorias de la XX Reunión Nacional sobre Caprinocultura. Culiacán, Sinaloa, México, Octubre 5, 6 y 7 de 2005.

Arriaga AYI. Efecto de la aplicación olfativa de moco cervical y orina de hembras en estro, así como del vellón de macho cabrio sobre la secreción de

LH el reinicio de la actividad reproductiva de cabras anestrícas (tesis de licenciatura). México, DF: Universidad Nacional Autónoma de México, 2002.

Atkinson S, Williamson P. Ram-induced growth of ovarian follicles and gonadotrophin inhibition in anoestrous ewes. *J. Reprod. Fertil.* 1985;73:185-189.

Beck NFG, Davies B, Williams SP. Oestrus synchronization in ewes: the effect of combining a prostaglandin analogue with a 5-day progestagen treatment. *Anim. Prod.* 1993;56:207-210.

Bertrand F, Viguie C, Picard S, Malpoux B. Median eminence dopaminergic activation is critical for the early long day inhibition of luteinizing hormone secretion in the ewe. *Endocrinology* 1998;139:5094-5102.

Bittman EL, Dempsey RJ, Karsch FJ. Pineal melatonin secretion drives the reproductive response to daylength in the ewe. *Endocrinology* 1983;113:2276-2283.

Bittman EL, Karsch FJ. Nightly duration of pineal melatonin secretion determines the reproductive response to inhibitory day length in the ewe. *Biol. Reprod.* 1984;30:585-593.

Bretzlaff KN, Ott, RS, Weston PG, Hixon JE. Doses of prostaglandin F₂ effective for induction of estrus in goats. *Theriogenology* 1981;16:587-591.

Brooks AN, Lamming GE, Lees PD, Haynes NB. Opioid modulation of LH secretion in the ewe. *J. Reprod. Fertil.* 1986;76:698-708.

Caraty A, Antoine C, Delaleu B, Locatelli A, Bouchard P, Gautron JP, Evans NP, Karsch FJ, Padmanabhan V. Nature and bioactivity of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secreted during the GnRH surge. *Endocrinology* 1995;136:3452-3460.

Carlson KM, Pohl HA, Marcek JM, Muser RK, Wheaton JE. 1989. Evaluation of progesterone controlled internal drug release dispensers for synchronization of estrus in sheep. *Anim. Reprod. Sci.* 1989;18:205-218.

Cervantes MJ. Utilización el acetato de melengestrol y acetato de fluorogestona para la inducción de estros en cabras prepúberes y en cabras adultas durante la estación de anestro (tesis de licenciatura). México, DF: Universidad Nacional Autónoma de México, 1991.

Chávez GL. Utilización del acetato de melengestrol y acetato de fluorogestona solos o combinados con gonadotropina sérica de yegua preñada para la sincronización de estros en cabras lecheras (tesis de licenciatura). México, DF: Universidad Nacional Autónoma de México, 1990.

Chemineau P. Possibilities for using bucks to stimulate ovarian and oestrus cycles in anovulatory goats - a review. *Livest. Prod. Sci.* 1987;17:135-147.

Chesworth JM, Tait A. A note on the effect of the presence of rams upon the amount of luteinizing hormone in the blood of ewes. *Anim. Prod.* 1974;19:107-110.

Christenson RK. Effect of short-term progestogen treatment on induction of estrus and lambing in anestrus ewes. *J. Anim. Sci.* 1976;43:795-801.

Clarke IJ, Cummins JT. The temporal relationship between gonadotropin releasing hormone (GnRH) and luteinizing hormone (LH) secretion in ovariectomized ewes. *Endocrinology* 1982;111:1737-1739.

Cohen-Tannoudji J, Locatelli A, Signoret JP. Non-pheromonal stimulation by the male of LH release in the anoestrous ewe. *Physiol. Behav.* 1986;36:921-924.

Curlewis JD, Naylor AM, McNeilly AS. Evaluation of a possible role for dopamine D1 and D2 receptors in the steroid-dependent suppression of LH secretion in the seasonally anoestrous ewe. *J. Neuroendocrinol.* 1991;3:387-391.

Currie WD, Cook SJ, Rawlings NC. LH secretion in ovariectomized ewes: effects of morphine and ovarian steroid interaction with naloxone during the breeding season and anestrus. *Canadian J. Anim. Sci.* 1991;71:333-334.

Daniel JA, Sterle SW, McFadin-Buff EL, Keisler DH. Breeding ewes out-of-season using melengestrol acetate, one injection of progesterone, or a controlled internal drug releasing device. *Theriogenology* 2001;56:105-110.

de Castro T, Rubianes E, Menchaca A, Rivero A. Ovarian dynamics, serum estradiol and progesterone concentrations during the interovulatory interval in goats. *Theriogenology* 1999;52:399-411.

Deaver DR, Dailey RA. Effects of dopamine, norepinephrine and serotonin on plasma concentrations of luteinizing hormone and prolactin in ovariectomized and anestrus ewes. *Biol. Reprod.* 1982;27:624-632.

Delcroix IR, Mauget R and Signoret JP. Existence of synchronization of reproduction at the level of the social group of the European wild boar (*Sus scrofa*). J. Reprod. Fertil. 1990;89:613-617.

Delgadillo JA, Cañedo GA, Chemineau P, Gillaume D, Malpoux B. Evidence for an annual reproductive rhythm independent of food availability in male creole goats in subtropical northern Mexico. Theriogenology 1999;52:727-737.

Dixon AB, Knights M, Pate JL, Lewis PE, Inskoop EK. Reproductive performance of ewes after 5-day treatment with intravaginal inserts containing progesterone in combination with injection of prostaglandin F2•. Reprod. Dom. Anim. 2006;41:142-148.

Drickamer LC. Seasonal variation in acceleration and delay of sexual maturation in female mice by urinary chemosignals. J. Reprod. Fertil. 1984;72:55-58.

East NE, Rowe JD. Subcutaneous progestin implants versus intravaginal sponges for dairy goat estrus synchronization during the transitional period. Theriogenology 1989;32:921-928.

Fabre-Nys C, Poindron P and Signoret JP. Reproductive behaviour. In: Reproduction in Domesticated Animals (World Animal Science B 9). Edited by GJ King. Elsevier Science Publishers B.V. 1993.

Freitas VJF, Baril G, Saumande J. Estrus synchronization in dairy goats: use of fluorogestone acetate vaginal sponges or norgestomet ear implants. Animal Reproduction Science 1997;46:237244.

Freitas VJF, Salles MGF. Adaptation of eCG (equine Chorionic Gonadotrophin dose for estrus synchronization of dairy goats raised in Northeast Brazil: preliminary results. In 'Proceedings of the 7th International Conference on Goats, Tours, France'. (Eds. L Gruner and Y Chebert) pp. 465–466. (Institut de l'élevage and INRA: Paris, France, 2000).

Freitas VJF, Rondina D, Lopes Júnior ES, Teixeira DIA, Paula RNO. Hormonal treatments for the synchronisation of oestrus in dairy goats raised in the tropics. *Reprod. Fertil. Devel.* 2004;16:415-420.

Freitas VJF. Hormonal treatments for the synchronisation of oestrus in dairy goats raised in the tropics. *Reprod. Fertil. Devel.* 2004;16:415-420.

Gallegos-Sánchez J, Delaleu B, Caraty A, Malpaux B, Thiéry JC. Estradiol acts locally within the retrochiasmatic area to inhibit pulsatile luteinizing-hormone release in the female sheep during anoestrus. *Biol. Reprod.* 1997;56:1544-1549.

Gangrade BK and Dominic CJ. Role of contact stimuli in oestrous cycle irregularities in unisexually grouped mice. *Indian J. Exp. Biol.* 1981;19:645-646.

Gayard V, Malpaux B, Thiéry JC. Oestradiol increases the extracellular levels of amine metabolites in the ewe hypothalamus during anoestrus – a microdialysis study. *J. Endocrinol.* 1992;135:421-430.

Gayard V, Malpaux B, Tillet Y, Thiéry JC. Estradiol increases tyrosine hydroxylase activity of the A15 nucleus dopaminergic neurons during long days in the ewe. *Biol. Reprod.* 1994;50:1168-1177.

Goodman RL, Bittman EL, Foster DL, Karsch FJ. Alterations in the control of luteinizing hormone pulse frequency underlie the seasonal variation in estradiol negative feedback in the ewe. *Biology of Reproduction* 1982;27:580-589.

Goodman RL, Karsch FJ. Pulsatile secretion of luteinizing hormone: Differential suppression by ovarian steroids. *Endocrinology* 1980;107:1286-1290.

Hamra AH, McNally JW, Marcek JM, Kristin M, Carlson, Wheaton JE. Comparison of progesterone sponges, cronolone sponges and controlled internal drug release dispensers on fertility in anestrous ewes *Anim. Reprod. Sci.* 1989;18:219-226.

Havern RL, Whisnant CS, Goodman RL. Dopaminergic structures in the ovine hypothalamus mediating estradiol negative feedback in anestrous ewes. *Endocrinology* 1994;134:1905-1914.

Hawk HW, Echternkamp SE. Uterine contractions in the ewe during progestagen regulated oestrus. *J. Reprod. Fertil.* 1973;34:347-349.

Herbison AE, Robinson JE, Skinner DC. Distribution of estrogen receptors-immunoreactive cells in the preoptic area of the ewe: co-localization with glutamic acid decarboxylase but not LHRH. *Neuroendocrinology* 1993;57:751-759.

Holtz W. Recent developments in assisted reproduction in goats. *Small Rumin. Res.* 2005;60:95-110.

Horton RJE, Francis H, Clarke IJ. Seasonal and steroid-dependent effects on the modulation of LH secretion in the ewe by intracerebroventricular administered μ -endorphin or naloxone. *J. Endocrinol.* 1989;122:509-517.

l'Anson H, Legan SJ. Changes in LH pulse frequency and serum progesterone concentration during the transition to breeding season in ewes. *J. Reprod. Fertil.* 1988;82:341-351.

Jabbar G, Umberger SH, Lewis GS. Melengestrol acetate and norgestomet for the induction of synchronized estrus in seasonally anovular ewes. *J. Anim. Sci.* 1994;72:3049-3054.

Jackson DJ, Fletcher CM, Keisler DH, Whitley NC. Effect of melengestrol acetate (MGA) treatment or temporary kid removal on reproductive efficiency in meat goats. *Small Ruminant Res.* 2006;66:253-257.

Johnson SK, Dailey RA, Inskeep EK, Lewis PE. Effect of peripheral concentrations of progesterone on follicular growth and fertility in ewes. *Domest. Anim. Endocrinol.* 1996;13:69-79.

Karsch FJ, Bittman EL, Foster DL, Goodman RL, Legan SJ and Robinson JE. Neuroendocrine basis of seasonal reproduction. *Rec. Progress Horm. Res.* 1984;40:185-232.

Karsch FJ, Bowen JM, Caraty A, Evans NP, Moenter SM. Gonadotropin-releasing hormone requirements for ovulation. *Biol. Reprod.* 1997;56:303-309.

Karsch FJ, Legan SJ, Ryan KD, Foster DL. Importance of estradiol and progesterone in regulating LH secretion and estrous behaviour during the sheep estrous cycle. *Biol. Reprod.* 1980;23:4004-413.

Karsch FJ, Suzanne M Moente, Caraty A. The neuroendocrine signal for ovulation. *Anim. Reprod. Sci.* 1992;28:329-341.

Knight TW, Lynch PR. The pheromones from rams that stimulate ovulation in the ewe. *Proc. of the Aust. Soc. Anim. Prod.* 1980;13:74-76.

Knight TW, Tervit HR, Lynch PR. Effects of boar pheromones, ram's wool, and the presence of bucks on ovarian activity in anovular ewes early in the breeding season. *Anim. Reprod. Sci.* 1983;6:129-134.

Knights M, Maze TD, Bridges PJ, Lewis PE, Inskeep EK. Short-term treatment with a controlled internal drug releasing (CIDR) device and FSH to introduce fertile estrus and increase prolificacy in anestrous ewes. *Theriogenology* 2001;55:1181–1191.

Kojima FN, Chenault JR, Wehrman ME, Bergfeld EG, Cupp AS, Werth LA, Mariscal V, Sanchez T, Kittok RJ, Kinder JE. Melengestrol acetate at greater doses than typically used for estrous synchrony in bovine females does not mimic endogenous progesterone in regulation of secretion of luteinizing hormone and 17 β -estradiol. *Biol. Reprod.* 1995;52:455–463.

Kojima FN, Salfen BE, Bader JF, Ricke WA, Lucy MC, Smith MF, Patterson DJ. Development of an estrus synchronization protocol for beef cattle with short-

term feeding of melengestrol acetate: 7-11 synch. *J. Anim. Sci.* 2000;78:2186-2191.

Kusina NT, Tarwirei F, Hamudikuwanda H, Agumba G, Mukwena J. A comparison of the effects of progesterone sponges and ear implants, PGF₂alpha, and their combination on efficacy of estrus synchronization and fertility of Mashona goat does. *Theriogenology* 2000;53:1567–1580.

Lassala A, Hernández-Cerón J, Rodríguez-Maltos R, Gutiérrez CG. The influence of the corpus luteum on ovarian follicular dynamics during estrous synchronization in goats. *Anim. Reprod. Sci.* 2004;84:369-375.

Le Corre S, Chemineau P. Control of photoperiodic inhibition of luteinizing hormone secretion by dopaminergic and serotonergic systems in ovariectomized Ile-de-France ewes supplemented with oestradiol. *J. Reprod. Fertil.* 1993;97:367-373.

Legan JS, Karcsh JF. Neuroendocrine regulation of the estrous cycle and seasonal breeding in the ewe. *Biol. Reprod.* 1979;20:74-85.

Legan SJ, Goodman RL, Ryan KD, Foster DL, Karsch FJ. Can the transition into anoestrus in the ewe be accounted for solely by insufficient tonic LH secretion? *J. Endocrinol.* 1985;106:55-60.

Legan SJ, Karsch FJ, Foster DL. The endocrine control of seasonal reproductive function in the ewe: a marked change in response to the negative feedback action of estradiol on luteinizing hormone secretion. *Endocrinology* 1977;101:818-824.

Legan SJ, Karsch FJ. Photoperiodic control of seasonal breeding in ewes: modulation of the negative feedback action of estradiol. *Biol. Reprod.* 1980;23:1061-1068.

Legan SJ. Induction of ovulation in anestrus ewes by modulation of synthetic GnRH pulse frequency. *Biol. Reprod.* 1982;45:317-328.

Lehman MN, Durham DM, Jansen HT, Adrian B, Goodman RL. Dopaminergic A14/A15 neurons are activated during estradiol negative feedback in anestrus, but not breeding season, ewes. *Endocrinology* 1996;137:4443-4450.

Lehman MN, Karsch FJ. Do GnRH, tyrosine hydroxylase and μ -endorphin-immunoreactive neurons contain estrogen receptors? A double-label immunocytochemical study in the Suffolk ewe. *Endocrinology* 1993;133:887-895.

Lincoln GA, Maeda KI. Reproductive effects of placing microimplants of melatonin in the mediobasal hypothalamus and preoptic area in rams. *J. Endocrinol.* 1992;132:201-215.

Lindsay DR. Reproduction in the sheep and the goat. In: Cupps TP, editor. *Reproduction in domestic animals*. San Diego (Ca): Academic Press Inc., 1991.

Malpoux B, Daveau A, Maurice F, Gayrard V, Thiéry JC. Short days effects of melatonin on luteinizing hormone secretion in the ewe: evidence for central sites of action in the mediobasal hypothalamus. *Biol. Reprod.* 1993;48:752-760.

Malpoux B, Daveau A, Maurice-Mandon F, Duarte G, Chemineau P. Evidence that melatonin acts in the premammillary hypothalamic area to control

reproduction in the ewe: presence of binding sites and stimulation of luteinizing hormone secretion by in situ microimplants delivery. *Endocrinology* 1998;139:1508-1516.

Marshall FHA. On the change over in the oestrous cycle in animals after transference across the equator, with further observations on the incidence of the breeding seasons and the factors controlling sexual periodicity. *Proc. of the Royal Soc. of London (Ser B)* 1937;122:413-428.

Martin GB, Milton JTB, Davidson RH, Banchero Hunzicker GE, Lindsay DR, Blache D. Natural methods for increasing reproductive efficiency in small ruminants. *Anim. Reprod. Sci.* 2004;82-83:231-245.

Martin GB, Oldham CM, Cognié Y, Pearce DT. The physiological response of anovulatory ewes to the introduction of rams - a review. *Livest. Prod. Sci.* 1986;15:219-247.

Martin GB, Oldham CM, Lindsay DR. Increased plasma LH levels in seasonally anovular Merino ewes following introduction of rams. *Animal Reproduction Science* 1980;3:125-132.

Martin GB, Scaramuzzi RJ, Lindsay DR. Effect of the introduction of rams during the anoestrous season on the pulsatile secretion of LH in ovariectomized ewes. *J. Reprod. Fertil.* 1983b;67:47-55.

Martin GB. Interacción genotipo-ambiente en el control neuroendocrino del sistema reproductivo en pequeños rumiantes. *Memorias del III Curso*

Internacional de Fisiología de la Reproducción en Rumiantes; 2003 septiembre 23-26; Texcoco (Edo de Méx) México.

Martin GB, Scaramuzzi RJ, Henstridge JD. Effects of oestradiol, progesterone and androstenedione on the pulsatile secretion of luteinizing hormone in ovariectomized ewes during spring and autumn. *J. Endocrinol.* 1983a;96:181-193.

McLeod BJ, Haresign W, Lamming GE. The induction of ovulation and luteal function in seasonally anoestrous ewes treated with small-dose multiple injections of GnRH. *J. Reprod. Fertil.* 1982;65:215-221.

McNatty KP, Ball K, Gibb M, Hudson N, Thurley DC. Induction of cyclic ovarian activity in seasonally anoestrous ewes with exogenous GnRH. *J. Reprod. Fertil.* 1982;64:93-96.

McNeilly AS, O'Connell M, Baird DT. Induction of ovulation and normal luteal function by pulsed injection of luteinizing hormone in anestrus ewes. *Endocrinology* 1982;110:1292-1299.

Mellado M, Alemán R, Orozco FJ, Uribe G. Effect of prostaglandin F₂ dosage and route of administration on estrus response in Criollo goats under range conditions. *Small Rumin. Res.* 1994;14:205-208.

Mellado M, Olivas R, Ruiz F. Effect of buck stimulus on mature and pre-pubertal norgestomet-treated goats. *Small Ruminant Res.* 2000;36:269-274.

Mellado M, Valdéz R. Synchronization of estrus in goats under range conditions treated with different doses of new or recycled norgestomet implants in two seasons. *Small Rumin. Res.* 1997;25:155-160.

Menchaca A, Miller V, Salveraglio V, Rubianes E. Endocrine, luteal and follicular responses after the Short-Term Protocol to synchronize ovulation in goats. *Anim. Reprod. Sci.* 2006:In press.

Menchaca A, Rubianes E. New treatments associated with timed artificial insemination in small ruminants. *Reprod. Fert. Devel.* 2004;16:403-413.

Meyer SL, Goodman RL. Neurotransmitters involved in mediating the steroid-dependent suppression of pulsatile luteinizing hormone secretion in anoestrus ewes: effects of receptors antagonists. *Endocrinology* 1985;116:2054-2061.

Meyer SL, Goodman RL. Separate neural systems mediate the steroid-dependent and steroid-independent suppression of tonic luteinizing hormone secretion in the anoestrous ewe. *Biol. Reprod.* 1986;35:562-571.

Motlomelo, KC, Greyling JPC, Schwalbach LMJ. Synchronisation of oestrus in goats: the use of different progestagen treatments. *Small Rumin. Res.* 2002;45:45-49.

Neff AW. Analytical methods for MGA[®] (melengestrol acetate). In: *Anabolics in Animal Production (Public Health Aspects, Analytical Methods and Regulation)*. Office International des Epizooties, Paris, France. 1983, pp 457–485.

Oliveira MAL, Guido SI, Lima PF. Comparison of different protocols used to induce and synchronize estrus cycle of Saanen goats. *Small Rumin. Res.* 2001;40:149-153.

Orita J, Tanaka T, Kamomae H, Kaneda Y. Ultrasonographic observation of follicular and luteal dynamics during the estrous cycle in Shiba goats. *J. Reprod. Dev.* 2000;46:31-37.

Pearce GP, Oldham CM. Importance of non-olfactory ram stimuli in mediating ram-induced ovulation in the ewe. *J. Reprod. Fertil.* 1988;84:333-339.

Perry GA, Welshons WV, Bott RC, Smith MF. Basis of melengestrol acetate action as a progestin. *Dom. Anim. Endocrinol.* 2005;28:147-161.

Powell M, Kaps M, Lamberson W, Keisler D. Use of melengestrol acetate-based treatments to induce and synchronize estrus in seasonally anestrous ewes. *J. Anim. Sci.* 1996;74:2292–2302.

Quispe QT. Estudio sobre el uso del acetato de melengestrol para la sincronización e inducción de estros en ovejas (tesis de doctorado). México, DF: Universidad Nacional Autónoma de México, 1989.

Quispe T, Zarco L, Valencia J, Ortiz A. Estrus synchronization with melengestrol acetate in cyclic ewes. Insemination with fresh or frozen semen during the first or second estrus post treatment. *Theriogenology* 1994;41:1385-1392.

Rajamahendran R, Raniowski J, ravindran V. Effects of PMSG and ram contact on the reproductive performance of progestagen-treated ewes during breeding and anestrus seasons. *Small Ruminant Res.* 1993 ; 10:341-347.

Rhodes L, Nathanielsz PW. Comparison of a controlled internal drug release device containing progesterone with intravaginal medroxyprogesterone sponges for estrus synchronization in ewes. *Theriogenology* 1988;30:831–836.

Ritar AJ, Maxwell MC, Salamon S. Ovulation and LH secretion in the goat after intravaginal progestagen sponge-PMSG treatment. *J. Reprod. Fertil.* 1984;72:559–563.

Romano JE. Does in proestrus-estrus hasten estrus onset in does estrus synchronized during breeding season. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 2002;77:329-334.

Romano JE. Synchronization of estrus using CIDR, FGA or MAP intravaginal pessaries during the breeding season in Nubian goats. *Small Ruminant Research*, 2004;55:15-19.

Rubianes E, de Castro T, Kmaid S. Estrous response after a short progesterone priming in seasonally anestrus goats. *Theriogenology* 1989;49:356(abstr.).

Safranski TJ, Lamberson WR, Keisler DH. Use of melengestrol acetate and gonadotropins to induce fertile estrus in seasonally anestrus ewes. *J. Anim. Sci.* 1992;70:2935-2941.

SAS. User`s guide. Statistics. SAS. Institute Inc., Cary N.C., USA, 1999.

Scaramuzzi RJ, Tillson SA, Thorneycroft IH, Caldwell BV. Action of exogenous progesterone and estrogen on behavioural oestrus and luteinizing hormone levels in the ovariectomized ewe. *Endocrinology* 1971;88:1184-1189.

Schiffer B. Mobility of the growth promoters trembolone and melengestrol acetate in agricultural soil: column studies. *Science of the Total Environment* 2004;326:225-237.

Scott CJ, Pereira AM, Simmons DM, Ing HH, Rawson JA, Clarke IJ. Estrogen receptors in the brainstem of female sheep: relationship to noradrenergic cells and projecting to the medial preoptic area. *J. Neuroendocrinol.* 1999;11:745-755.

Simonian SX, Delaleu B, Caraty A, Herbison AE. Estrogen receptor expression in brainstem noradrenergic neurons of the sheep. *Neuroendocrinology* 1998;67:392-402.

Srikandakumar A, Ingraham RH, Ellsworth M, Archbald LF, Liao A, Godke RA. Comparison of a solid-phase, no extraction radioimmunoassay for progesterone with an extraction assay for monitoring luteal function in the mare, bitch and cow. *Theriogenology* 1986;26:779-793.

Thiéry JC, Chemineau P, Hernández X, Migaud M, Malpoux B. Neuroendocrin interactions and seasonality. *Dom. Anim. Endocrinol.* 2002;23:87-100.

Thiéry JC, Gayrard V, Le Corre S, Viguie C, Martin GB, Chemineau P, Malpoux B. Dopaminergic control of LH secretion by the A15 nucleus in anestrus ewes. *J. Reprod. Fertil.* 1995;(Suppl 49):285-296.

Thiéry JC, Martin GB, Tillet Y, Caldani M, Quentin M, Jamain C, Ravault JP. Role of hypothalamic catecholamines in the regulation of LH and prolactin secretion in the ewe during seasonal anoestrus. *Neuroendocrinology* 1989;49:80-87.

Thiéry JC, Martin GB. Neurophysiological control of the secretion of gonadotrophin-releasing hormone and luteinizing hormone in the sheep - A review. *Reprod. Fertil. Develop.* 1991;3:137-173.

Thiéry JC. Monoamine content of the stalk-median eminence and hypothalamus in adult female sheep as affected by daylength. *J. Neuroendocrinol.* 1991;3:407-411.

Trujillo GAM. Sincronización de estros en cabras lecheras con acetato de melengestrol combinado con prostaglandina F2 alfa (tesis de licenciatura). México, DF: Universidad Nacional Autónoma de México, 1992.

Umberger SH, Jabbar G, Lewis GS. Seasonally anovulatory ewes fail to respond to progestogen treatment in the absence of gonadotropin stimulation. *Theriogenology* 1994;42:1329-1336.

Umberger SH, Jabbar G, Lewis GS. Seasonally anovulatory ewes fail to respond to progestogen treatment in the absence of gonadotropin stimulation. *Theriogenology* 1994;42:1329-1336.

Ungerfeld R, Rubianes E. Effectiveness of short-term progestogen priming for the induction of fertile oestrus with eCG in ewes during late seasonal anoestrus. *Anim. Sci.* 1999;68:349-353.

Valencia J, González JL, Díaz J. Actividad reproductiva de la cabra criolla en México en el examen postmortem del aparato genital. *Vet. Mex.* 1986;17:177-180.

Viñoles C, Forsberg M, Banchemo G, Rubianes E. Effect of long-term and short-term progestagen treatment on follicular development and pregnancy rate in cyclic ewes. *Theriogenology* 2001,55:993–1004

Wheaton EJ, Carlson MK, Windels FH, Johnston JL. CIDR: A new progesterone-releasing intravaginal device for induction of estrus and cycle control in sheep and goats. *Anim. Reprod. Sci.* 1993;33:127-141.

Whisnant CS, Goodman RL. Effects of an opioid antagonist on pulsatile luteinizing hormone secretion in the ewe vary with changes in steroid negative feedback. *Biol. Reprod.* 1988;39:1032-1038.

Whisnant CS, Goodman RL. Further evidence that serotonin mediates the steroid-independent inhibition of luteinizing hormone secretion in anestrous ewes. *Biol. Reprod.* 1990;42:656-661.

Whytley NC, Jackson DJ. An update on estrus synchronization in goats: a minor species. *J. Anim. Sci.* 2004;82(suppl.)E279-E276.

Wildeus, S. Current concepts in synchronization of estrus: sheep and goats. In: *Proc. of the American Soc. Anim. Sci.* 1999; Available at: www.asas.org/JAS/symposia/proceedings/0016.pdf. Mayo 2007.

Yellon SM, Bittman EL, Lehman MN, Olster DH, Robinson JE, Karsch FJ. Importance of duration of nocturnal melatonin secretion in determining the

reproductive response to inductive photoperiod in the ewe. *Biol. Reprod.* 1985;32:523-529.

Zimbelman RG. Inhibition of estrus in ewes with oral progestogens. *J. Anim. Sci.* 1963;22:868 (Abstr.).

Tratamiento	Estro		Ovulación	
	%	Intervalo* (horas±ee)	%	Intervalo* (días±ee)
<i>Experimento 1</i>				
MGA ₉	93 ^a	113.3±24.6 ^a	66 ^a	2.4±0.26 ^a
MGA ₉ eCG	93 ^a	178.7±46.4 ^a	66 ^a	2.3±0.26 ^a
Testigo	41 ^b	80.2±14.2 ^a	91 ^a	3.4±0.24 ^b
<i>Experimento 2</i>				
MGA ₆ Pg	93 ^a	74.2±10.8 ^a	86 ^a	2.6±0.33 ^a
Testigo	83 ^a	108.7±12.8 ^b	91 ^a	4.4±0.36 ^b

*Medido desde el retiro del MGA. MGA₉, animales tratados con 0.22mg/día/9 días; MGA₉eCG, 0.22mg/día/9 días + 150UI eCG; MGA₆Pg, 0.22mg/día/6 días + 10mg prostaglandina; Testigo, sin tratamiento; ^{a,b} Literales diferentes indican diferencia estadística (p<0.05) dentro de la columna y el experimento. ee, error estándar.

Cuadro 1. Porcentaje de animales en estro y con ovulación, intervalos al estro y la ovulación en cabras tratadas con acetato de melengestrol por 9 y 6 días combinado con eCG y prostaglandinas respectivamente.

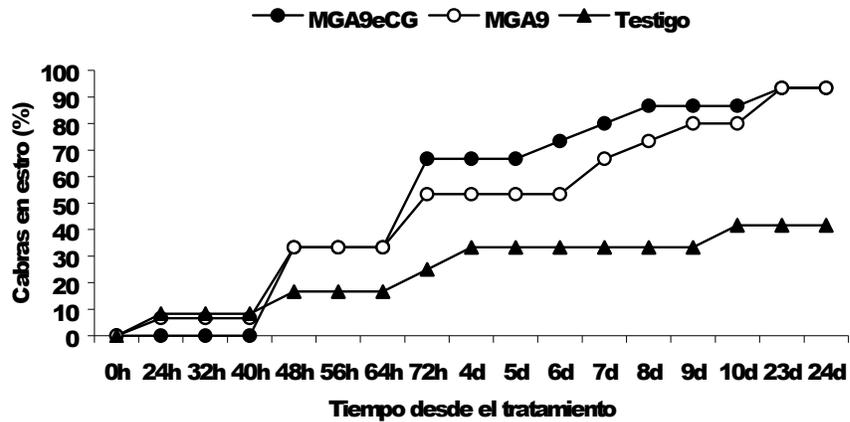


Figura 1. Porcentaje acumulado de cabras en estro en el experimento 1 horas (h) y días (d) después de terminado el tratamiento. Los grupos que recibieron acetato de melengestrol por 9 días con (MGA₉eCG, n=15) o sin (MGA₉, n=15) gonadotropina coriónica equina presentaron un mayor número de hembras en estro que el grupo testigo (n=12) sin recibir tratamiento alguno.

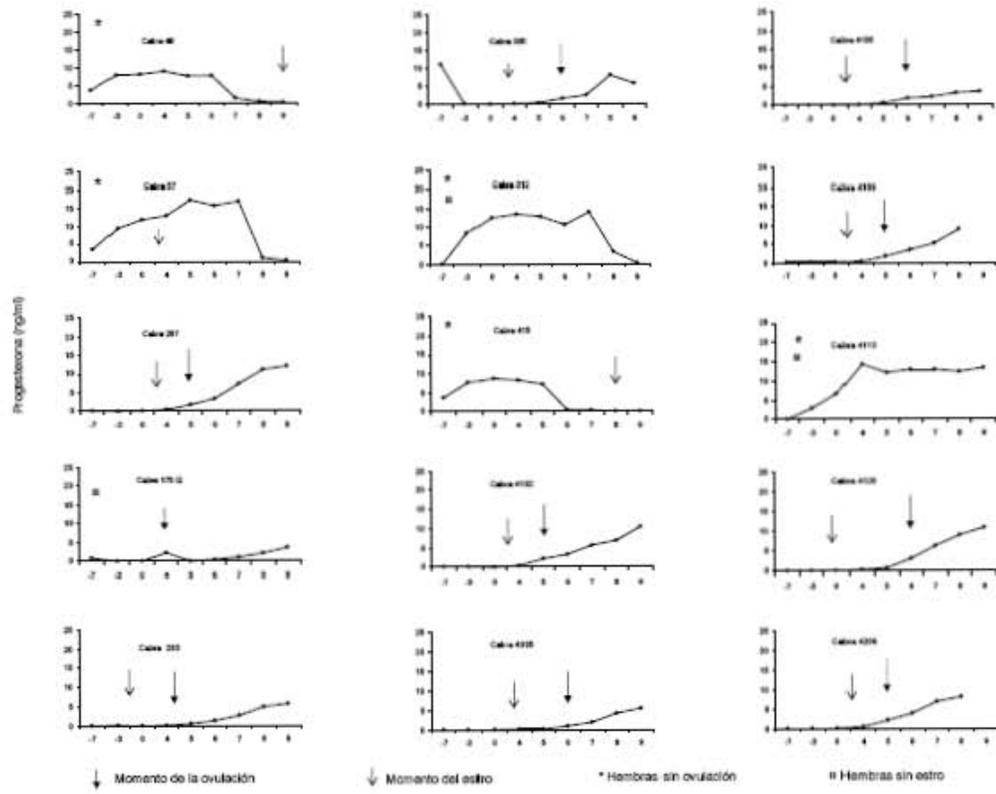


Figura 2. Valores de progesterona en cada una de las cabras del grupo MGA9 antes y después del tratamiento.

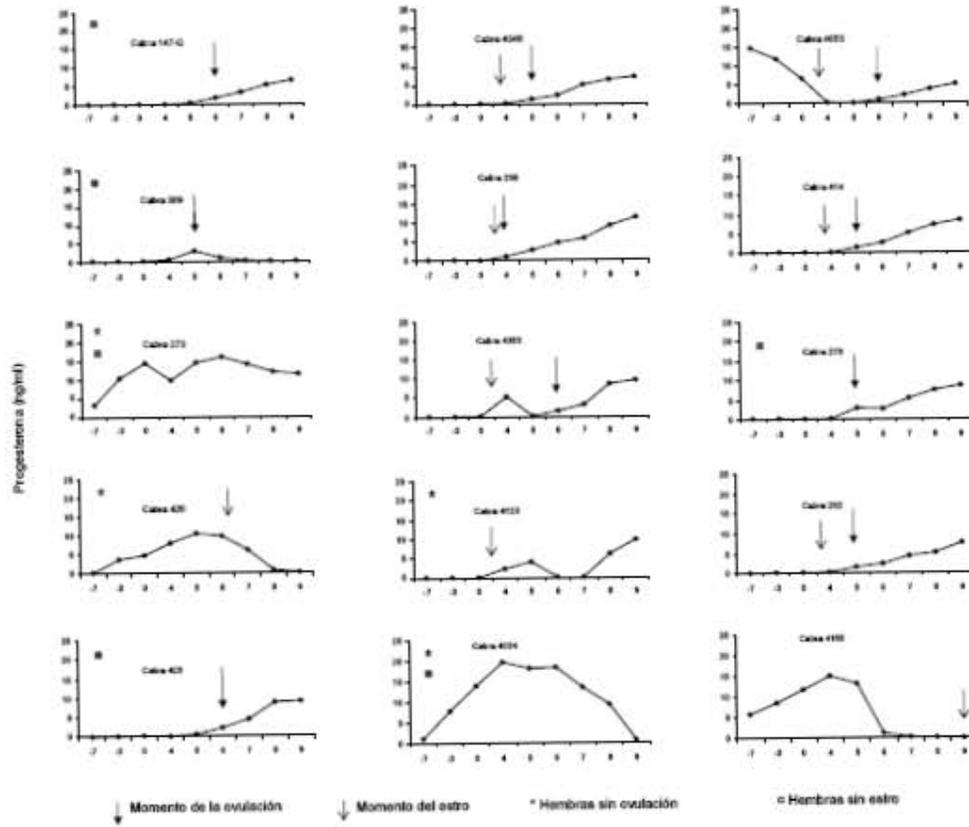


Figura 3. Valores de progesterona en cada una de las cabras del grupo MGA3eCG antes y después del tratamiento.

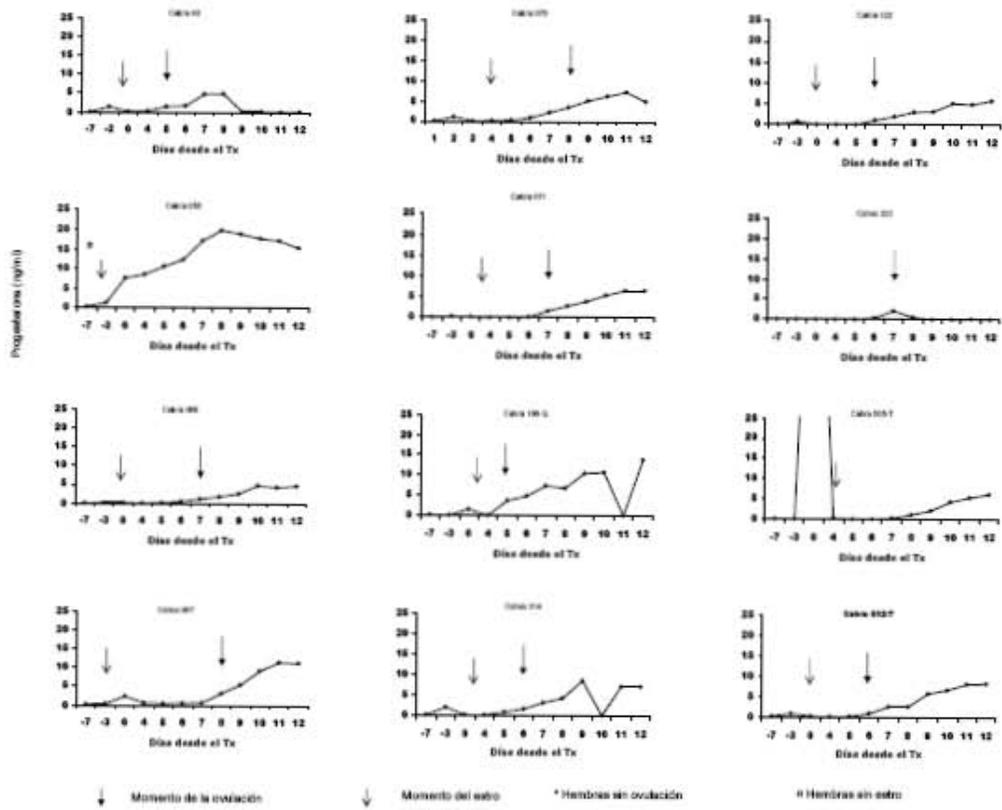


Figura 4. Valores de progesterona en cada una de las cabras del grupo Tardío antes y después del tratamiento.

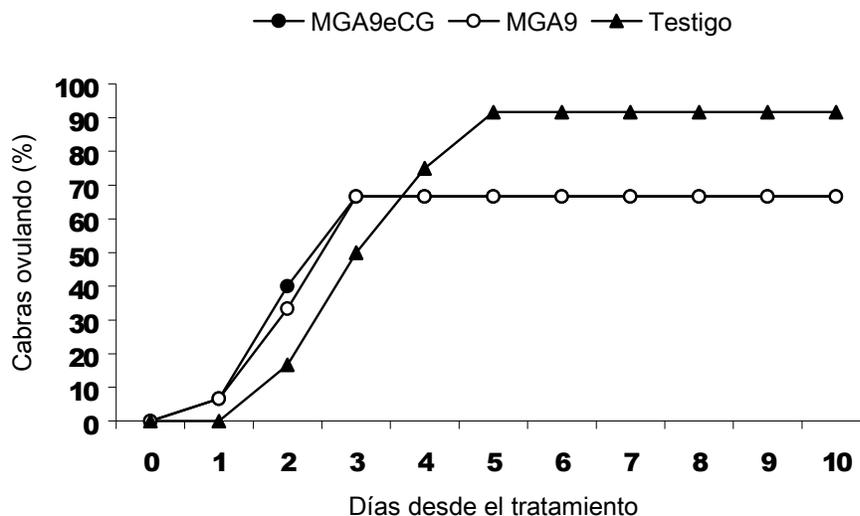


Figura 5. Porcentaje acumulado de cabras con ovulación en cada uno de los tratamientos del experimento 1. El porcentaje de animales ovulando fue similar entre hembras testigo (n=12) y tratadas con MGA por 9 días con (MGA₉eCG, n=15) y sin (MGA₉, n=15) gonadotropina coriónica equina.

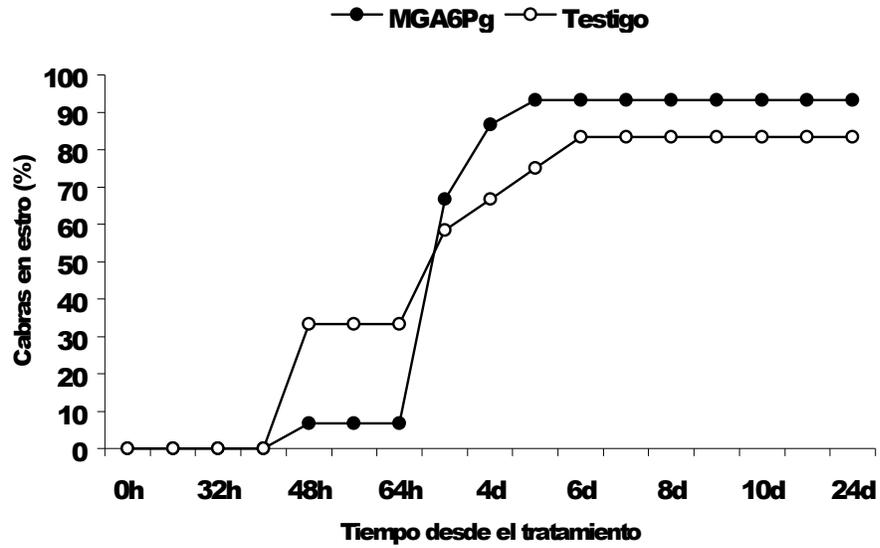


Figura 6. Porcentaje acumulado de cabras en estro en el experimento 2. El grupo que recibió acetato de melengestrol por 6 días y una inyección de 10mg de prostaglandina (MGA₆Pg, n=15) presentó el mismo porcentaje de hembras en estro pero en un menor intervalo que el grupo testigo (n=12) sin recibir tratamiento alguno.

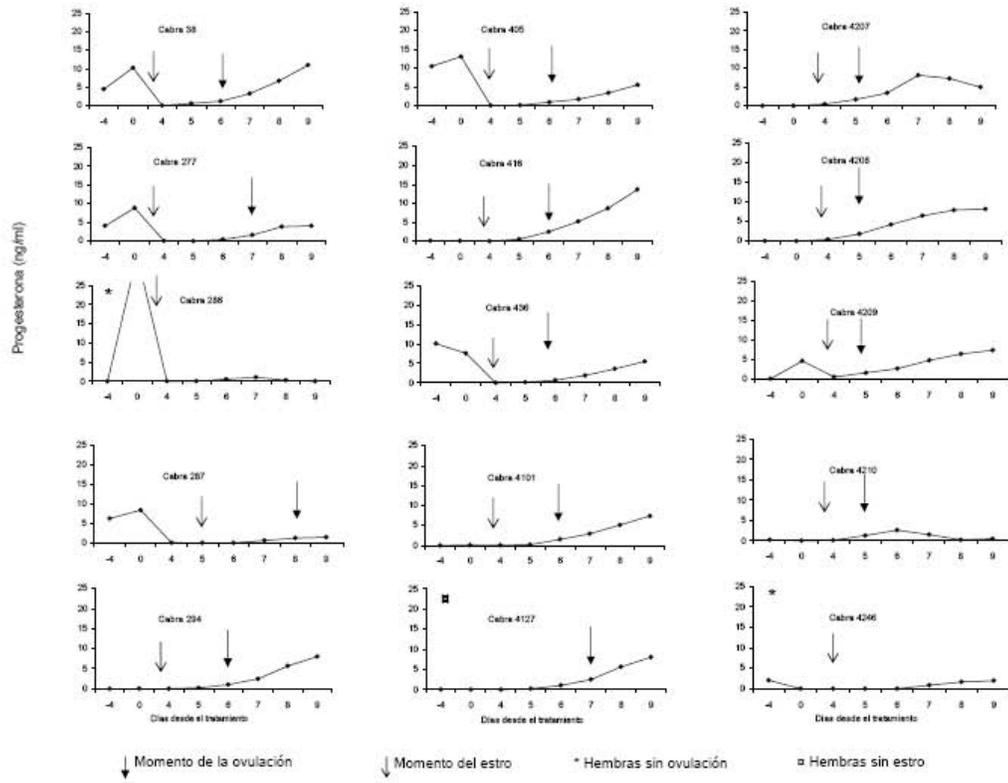


Figura 7. Valores de progesterona en cada una de las cabras del grupo MGA_{Pg} antes y después del tratamiento.

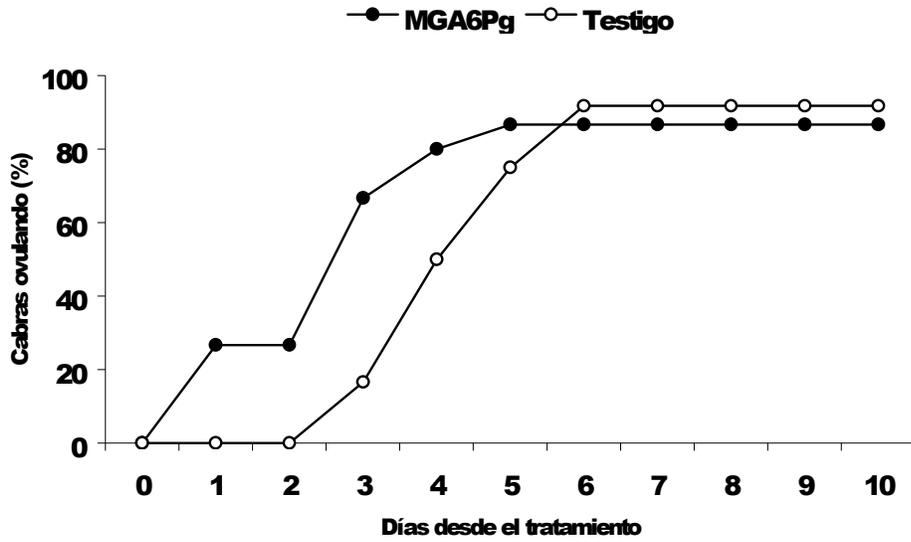


Figura 8. Porcentaje acumulado de cabras con ovulación en cada uno de los tratamientos del experimento 2. El porcentaje de animales ovulando fue similar entre hembras testigo (n=12) y tratadas con MGA por 6 días y una inyección de prostaglandina (MGA₆Pg, n=12), pero el grupo tratado lo hizo anticipadamente.