



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**EFFECTO DE LA NALOXONA SOBRE LA CALIDAD SEMINAL  
Y LA LIBIDO EN MACHOS CABRÍOS**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

P R E S E N T A:

**NORBERTO FLORES PORCAYO**

ASESOR: DR. JUAN JESÚS RUIZ CERVANTES

COASESOR: DR. JOSÉ GABRIEL RUIZ CERVANTES

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO,

2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**A MIS PADRES**

Desde el hecho de haberme dado la vida.

**A MIS HERMANOS**

Por el cariño que siempre nos hemos tenido

**A MIS ESPOSA**

Por su tesón para la culminación de esta  
Tesis

**A LAS PERSONAS QUE ME  
ESTIMAN**

Por confiar en mí y estar siempre a mi  
lado.

**A LAS PERSONAS QUE NO CONFIARON EN MÍ**

Por enseñarme que con un poco de esfuerzo todo podemos lograr.

**A MIS PROFESORES**

Por haberme instruido para obtener los  
conocimientos que hasta ahora he logrado

**Y SOBRE TODO A DIOS**

Por permitirme seguir disfrutando de la vida.

# ÍNDICE

## INDICE

	Página
Resumen	1
1. Revisión Bibliográfica	2
1.1. Antecedentes	2
1.2. Estacionalidad Reproductiva	3
1.3. Fisiología Reproductiva.	4
1.4. Actividad Neuroendocrina Del Macho	5
1.5. Hormonas	7
1.6. Características del clorhidrato de naloxona	10
1.7. Investigación con Naloxona sobre la Actividad Reproductiva	13
1.8. Interacción de los Péptidos Opiodes Endógenos en la Fisiología Reproductiva	14
2. Objetivo	16
3. Hipótesis	17
4. Material y Métodos	18
4.1. Ubicación	18
4.2. Semovientes	18
4.3. Manejo y Alimentación	18
4.4. Tratamientos	19
4.5. Métodos Biológicos	19
4.6. Diseño Experimental	20
5. Resultados y Discusión	21
5.1. Libido	21
5.2. Calidad Seminal	21
5.2.1 Volumen	21
5.2.2 Potencial de hidrogeniones	22
5.2.3 Concentración	23
6. Conclusión	24
7. Bibliografía	25

# RESUMEN

## RESUMEN

Con la finalidad de valorar y comparar el efecto del clorhidrato de naloxona (Nx) por la vía intramuscular y mediante un implante subcutáneo, sobre la libido y la calidad seminal en 15 machos cabríos de la raza Alpino Francesa, durante la época de actividad sexual (otoño e invierno), Se formaron tres grupos en forma aleatoria de cinco individuos cada uno. Al grupo I se le aplicó 0.5 mg de clorhidrato de naloxona vía intramuscular cada 12 horas durante 15 días; al grupo II se medicó con un implante subcutáneo que contenía 15 mg de naloxona el cual permaneció durante 15 días; el grupo III sirvió como testigo al cual se le inyectó un mililitro de agua bidestilada por vía intramuscular durante 15 días cada 12 horas, las variables especificadas fueron: el tiempo de reacción a la primera monta (libido) y la calidad seminal (volumen, pH, concentración espermática) las variables fueron obtenidas durante intervalos semanales, con 4 muestreos antes de aplicar los tratamientos para caracterizar los parámetros estadísticos en cada grupo, 4 muestreos semanales durante los tratamientos y 4 muestreos después de los mismos, durante los meses de octubre, noviembre y diciembre, los resultados fueron analizados por un análisis de varianza (ANOVA) y por la prueba de Tukey. Los resultados para el tiempo de reacción fueron: grupo I  $33 \pm 3$ ; grupo II  $28 \pm 12$ ; grupo III  $29 \pm 5$ , donde no existió diferencia significativa ( $P < 0.05$ ) entre los grupos. El pH para el grupo I fue de  $6.71 \pm 0.08$ ; grupo II  $6.67 \pm 0.13$ ; grupo III  $6.64 \pm 0.16$ , sin diferencia significativa entre los grupos ( $P < 0.05$ ). La concentración para el grupo I, II y III fue de  $3014 \pm 73$ ,  $3001 \pm 117$ ,  $3033 \pm 67$  respectivamente, donde tampoco hubo diferencia significativa ( $P < 0.05$ ). De acuerdo a los resultados observados puede inferirse que la naloxona usada por las vías intramuscular o a través de un implante en dosis bajas y durante 15 días no modifica las variables estudiadas en el macho cabrío durante la época de actividad sexual.

# REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

## 1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 1.1. Antecedentes

La cabra fue uno de los primeros animales domesticados por el Hombre, aproximadamente 10 000 años. Los nómadas del Medio Oriente y de África tenían rebaños de cabras miles de años a.C.; lo comprueban los restos encontrados en el oeste central de Irán, oriente de China y en Silvacapra (India). Así mismo, restos descubiertos de las civilizaciones de Jericó (Israel) y Jarmo (Mesopotámia) muestran a los habitantes de estos lugares como consumidores de carne de cabra desde hace 7000 u 8000 años (Mayen, 1989). Las numerosas investigaciones realizadas en centros de estudios especializados han concluido que la domesticación de la cabra tuvo lugar en dos regiones, el Himalaya y Cachemira, las cuales fueron pobladas por la Cabra Falconieri, primera raza que se logró domesticar. Estos animales se cruzaron con cabras originarias de Europa y Asia y su descendencia se ha reunido bajo la clasificación de *Capra hircus* (cabra doméstica), que proceden de la *Capra aeyagrus*. (Lacerca, 1983). Sin embargo como lo cita French (1970), la clasificación de esta especie no es fácil.

A través del tiempo, la cabra ha demostrado gran resistencia y adaptabilidad para sobrevivir, aún en condiciones ecológicas desfavorables donde otras especies animales han desaparecido, no es raro entonces que la mayor parte de la producción caprina en el mundo se haya concentrado en zonas áridas y semiáridas y ha sido en los países subdesarrollados donde la cabra ha establecido su hábitat (Galina, 1995).

El censo mundial de cabras en el año 2004 era de 780 millones de cabezas de cabras ([http://www.aacrea.org.ar/economia/articulos/pdf/aaii\\_32\\_caprinos.pdf](http://www.aacrea.org.ar/economia/articulos/pdf/aaii_32_caprinos.pdf)), en México según el Censo el número de cabras fue de 9.1 millones (Fira, 1999) y sin embargo no es de las especies mas estudiadas en nuestro país, y se observa en las zonas tropicales un desarrollo lento, también en el noroeste de la República Mexicana, los productos caprinos como la carne y la leche presentan altibajos, los cuales están influenciados por el manejo de los apriscos (De Lucas y Arbiza, 2001).

## 1.2. Estacionalidad Reproductiva

La estacionalidad reproductiva es un fenómeno fisiológico de adaptación en especies silvestres para enfrentar los cambios estacionales de las condiciones climáticas, para que los partos se presenten durante el momento más favorable para la supervivencia de las crías. La domesticación ha conducido a una pérdida casi completa de la adaptación de las especies al medio ambiente como ha sucedido con los bovinos y porcinos; sin embargo especies como los ovinos, caprinos y equinos han retenido la capacidad de adaptación, dando como resultado una reproducción estacional, por lo que razas de ovinos y caprinos de regiones templadas y subtropicales son sexualmente activos durante el otoño e invierno, de manera que los nacimientos ocurren durante la primavera (Malpoux *et. al.*, 1996), lo anterior es una característica limitante en la producción de la especie caprina (Valencia y Bustamante, 1991; Galina y Silva, 1994).

Las variaciones estacionales de la actividad sexual de las hembras y los machos, provoca un periodo de casi el 70% del año de inactividad sexual. Causa del fotoperíodo que controla las variaciones de la conducta sexual en esta especie. Para modificar esta conducta se han propuesto tratamientos que permitan limitar los efectos de las horas luz. Entre los tratamientos propuestos, la manipulación de la luminosidad, asociada a la aplicación de melatonina ha resultado lo más efectivo debido a la reducción del periodo de reposo sexual y al aumento de la fertilidad de las hembras, además de la calidad seminal en los machos. No obstante que los machos pueden copular durante todo el año, el peso de los testículos, los valores de testosterona y gonadotropinas son mínimos de enero a mayo durante el anestro de la hembra (Chemineau *et. al.*, 1999). En Investigaciones en México, en cabras criollas o por lo menos con grado desconocido de mestizaje, observamos la presencia del estro de mayo a enero con un anestro estacional para la cabra lechera mas o menos profundo de enero a abril (Galina y Silva, 1983) citados por Galina (1992). Por otro lado en estudios de actividad ovárica en ganado criollo para carne sacrificado en rastro y de distintas procedencias, se observo actividad ovárica durante todo el año (Valencia y Bustamante, 1986) citados por Galina (1992).

### **1.3. Fisiología Reproductiva.**

La capacidad para efectuar la cópula y la presencia de espermatozoides fértiles en el macho cabrío ocurren entre 4 y 5 meses de edad. La estacionalidad reproductiva no es tan marcada en el macho como en la hembra, por lo que puede tener actividad sexual todo el año (Valencia y Bustamante, 1986). La disminución de las hrs. luz estimula la actividad reproductiva de los machos cabríos. Igualmente es estimulada, la síntesis y la liberación de la hormona luteinizante y la hormona folículo estimulante, resultando un incremento de la espermatogénesis y la producción de testosterona por el testículo (Corteel, 1975, Valencia y Bustamante, 1986).

El conocimiento de los mecanismos fisiológicos que regulan la actividad sexual y sus variaciones, es importante para comprender el funcionamiento de la reproducción de la hembra; esta información permite el uso de métodos más complejos para el control de la actividad sexual dando ventajas a los productores que la utilicen (Silva y Galina, 1995). Esta situación también puede ser aplicada para los machos de esta especie (Ruiz, 1998).

En el macho las características reproductivas también se ven influenciadas por la época del año. La nutrición es especialmente importante en la producción, calidad seminal e intensidad de la libido, por lo que los sementales deben recibir suplementación antes del empadre. También se ha demostrado el efecto del fotoperíodo sobre la actividad sexual del macho (Trejo, 1989).

El control de la reproducción en las cabras permite elegir la época de parición, reducir los periodos improductivos, optimizar el tamaño de la camada y finalmente incrementar la velocidad de la ganancia genética. El empadre natural, la elección del periodo de partos es de importancia por que debe ajustarse a la disponibilidad de forraje y a las condiciones microclimáticas. El efecto macho, un método eficiente y barato para inducir el estro y la ovulación, especialmente en las razas de estacionalidad corta, puede ser empleado satisfactoriamente para lograr una elevada fecundidad (Chemineau, *et. al.*, 1994).

En un trabajo realizado en la Comarca Lagunera, se determinó la concentración plasmática anual de testosterona y la libido en el macho Criollo. La concentración de la hormona fue alta de mayo hasta diciembre, una importante disminución se encontró de enero hasta abril, para volverse a incrementar en mayo; los resultados permitieron concluir que los machos de la región están influidos por el fotoperíodo y que los niveles plasmáticos de la testosterona y la libido es elevada de mayo a diciembre (Canedo *et. al.*, 1997).

#### **1.4. Actividad Neuroendocrina Del Macho Cabrío**

Dos ejes esenciales controlan la actividad reproductiva: el sistema nervioso central y el sistema endocrino. Existe una estrecha relación entre los órganos nerviosos superiores y las gónadas lo que forma el eje hipotálamo hipofisiario - gonadal (Ganong, 2000).

La actividad gonadal esta bajo el control del hipotálamo y de la pituitaria anterior (adenohipófisis o *pars distalis*). El hipotálamo es una estructura relativamente pequeña que se sitúa en la base media central del cerebro. El hipotálamo tiene agregados de neuronas que en conjunto se llaman núcleos, los cuales secretan hormonas peptídicas importantes para el manejo de la actividad pituitaria. La pituitaria responde a los péptidos hipotalámicos produciendo hormonas esenciales para el control de las gónadas. La adenohipófisis produce hormonas proteicas importantes para el control de la reproducción, sobre todo las gonadotropinas, la hormona foliculo estimulante y la hormona leuteinizante, también la prolactina, entre otras hormonas que incluye la del crecimiento, la adenocorticotrópica y la tirotrópica (TSH), el hipotálamo también regula el apetito y la temperatura e integra las funciones del sistema nervioso autónomo (Ruckebusch *et. al.*, 1994).

La hipófisis se encuentra localizada en la depresión ósea llamada silla turca del esfenoides y se divide en anterior (adenohipófisis) y posterior (neurohipófisis). El hipotálamo se conecta con la hipófisis por medio de dos vías; con la adenohipófisis mediante un sistema vascular formado por arterias y venas portales (sistema porta hipofisiaria) y con la neurohipófisis a través de una

conexión nerviosa. Parte de la actividad del hipotálamo consiste en producir factores liberadores e inhibidores y hormonas que regulan la actividad hipofisiaria (Ganong, 2000).

Desde el punto de vista reproductivo destaca la hormona liberadora de gonadotropinas, la cual controla la liberación de la hormona folículo estimulante y la hormona luteinizante. El hipotálamo también produce otra hormona importante en los eventos reproductivos; la oxitocina, la cual es transportada por vía nerviosa y se libera a nivel de la neurohipófisis (Frandsen, 1984; Hafez, 1989; Chemineau y Delgadillo, 1994).

La hormona liberadora de gonadotropinas es un decapeptido sintetizado en el hipotálamo. Esta hormona actúa esencialmente en las células de la glándula pituitaria llamadas gonadotropos, donde existen receptores específicos para esta hormona, los cuales son responsables de la síntesis y la liberación de las gonadotropinas. La respuesta de la hipófisis a la hormona liberadora de gonadotropinas depende de la relación entre la concentración plasmática de hormona luteinizante y estradiol. Se ha demostrado que las inyecciones repetidas de hormona liberadora de gonadotropinas aumentan la concentración de progesterona plasmática en las hembras y de testosterona en los machos (Ruckebush *et. al.*, 1994).

La Proteína ligadora de andrógenos promueve la acumulación de testosterona y dihidrotestosterona en concentraciones elevadas dentro de los túbulos seminíferos y así mismo en el intersticio de los testículos. Dentro de ellos las células blanco para la testosterona son las células mioideas peritubulares y las células de Sertoli, las cuales envuelven y dan respaldo a las células espermáticas en el desarrollo. La proteína conjugadora de andrógenos se encuentra desde los testículos hasta el epidídimo, donde estas hormonas influyen en el tránsito epididimal y ayudan a la maduración de espermatozoides (Cusnigham, 1999).

## 1.5. Hormonas

Los efectos de las hormonas en el macho empiezan con la secreción de los factores de liberación por el hipotálamo, que a su vez estimula la producción de hormonas de la adenohipófisis. El factor liberador de gonadotropinas en el macho empieza a ser secretado en el periodo prepuberal. La hormona folículo estimulante tiene como tejido blanco los testículos, en especial a los túmulos seminíferos. Aquí la hormona folículo estimulante estimula a la espermatogénesis y actúa por lo tanto de forma sinérgica con la testosterona y la hormona estimuladora de las células intersticiales a medida que progresa la edad se incrementa el desarrollo de los testículos. La hormona folículo estimulante estimula la espermatocitogénesis en especial a nivel de espermatocito secundario, para la maduración completa (espermiogénesis) es necesaria la acción de la testosterona y la hormona estimuladora de las células intersticiales y para la acción gonadotropina completa es necesaria la acción de ambas hormonas gonadotropinas, hormona folículo estimulante y la hormona estimulante de las células intersticiales (Sumano y Ocampo, 1997).

Se ha observado que al administrar la hormona liberadora de gonadotropinas por medio de infusión constante, sus receptores presentes en adenohipófisis, regulan en forma descendente la secreción de hormona luteinizante hasta llegar a cero, no obstante, si se le administra hormona liberadora de gonadotropinas en forma episódica con la frecuencia de una dosis por hora se estimula la secreción de hormona luteinizante. La hormona luteinizante y la hormona folículo estimulante influyen en la producción de esteroides sexuales por las gónadas y afecta la espermatogénesis, ovogénesis y ovulación. La hormona luteinizante estimula a las células de Leydig para secretar testosterona, esta hormona ejerce un efecto de retroalimentación inhibiendo la secreción de la hormona luteinizante, al actuar directamente sobre la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas del hipotálamo (Ganong, 2000).

La síntesis y liberación de la hormona folículo estimulante se encuentran controladas por la inhibina relacionada con concentraciones altas de estradiol. En el caso de la hormona luteinizante no está influenciada por inhibina en machos, su secreción es tónica. La hormona folículo estimulante estimula la producción de la

proteína ligadora de andrógenos e inhibina por las células de Sertóli. La proteína ligadora de andrógenos forma un complejo con andrógenos y es transportada junto con los espermatozoides hacia el epidídimo. Por otra parte la inhibina tiene un efecto de retroalimentación negativa sobre la secreción de la hormona folículo estimulante, pero no sobre la hormona luteinizante (Garner y Hafez, 1989).

La hormona luteinizante es una glucoproteína compuesta por una subunidad alfa y otra beta, con un peso molecular de 3000 daltons y una vida media de 30 min. Los niveles tónicos basales de la hormona luteinizante actúan con la hormona folículo estimulante para inducir los estrógenos. La hormona luteinizante se conjuga con los receptores de la membrana de las células de Leydig para secretar un esteroide, la testosterona. La hormona luteinizante actúa con la hormona folículo estimulante para inducir la secreción de estrógenos de los folículos de Graff agrandados; a la elevación preovulatoria de la hormona luteinizante se le atribuye la ruptura de la pared folicular y la ovulación. Se ha confirmado que la hormona luteinizante no es liberada de manera continua por la hipófisis y que es secretada en periodos breves en pequeños impulsos influenciada por la hormona de liberación hipotalámica, alternando periodos de reposo y registrando un nivel basal de aproximadamente 3 nanogramos por mililitro los impulsos se caracterizan por su amplitud que esta ligada a la cantidad de la hormona luteinizante liberada en el torrente sanguíneo. Los cambios bruscos de la hormona luteinizante estimulan las células de Leydig las cuales liberan testosterona al torrente sanguíneo; lo anterior se suscita después de cada impulso de la hormona luteinizante. La testosterona dura en sangre aproximadamente 100 min. Y regresa a sus niveles basales después de dos pulsos, la hormona folículo estimulante es secretada de una forma compleja en relación a la hormona luteinizante, aunque es posible identificar algunos pulsos, esta es secretada de manera más bien continua que pulsátil (Delgadillo, 1990).

La testosterona pertenece a la clase de los esteroides llamados andrógenos. En el macho los andrógenos los producen las células intersticiales o células de Leydig, con una cantidad reducida de esteroides producidas por la corteza suprarrenal. La testosterona se transporta en la sangre por una alfa globulina, del 97 al 99% de la testosterona circulante se encuentra unida a las proteínas, el

resto esta libre y entra en las células blanco, en las que una enzima, la 5 alfa-esteroide-reductasa en el citoplasma convierte a la testosterona en dihidrotestosterona que luego actúa en el receptor central. La testosterona activa las células blanco, para inducir los efectos de los andrógenos, la testosterona participa de manera directa en el crecimiento del pene, y glándulas accesorias y para el inicio y conversión de la espermatogénesis, conducta sexual (libido) y mantener las características sexuales secundarias (Hafez, 2004).

Las acciones anabólicas de la testosterona incluyen proliferación de la laringe y riñones así como también masa muscular, la testosterona explica los efectos bioquímicos tales como la retención de nitrógeno y anabolismo proteico, hematopoyesis, y supresión hepática de proteínas plasmáticas transportadoras (Ruckebusch, *et. al.*, 1994).

Se ha confirmado que existe una estrecha relación entre los niveles hormonales de testosterona, la espermatogénesis, el comportamiento sexual y el peso testicular, lo que muestra la actividad neuroendocrina, esto provoca las variaciones estacionales con relación a la actividad sexual en el macho cabrío, ya que el aumento de la hormona luteinizante en la amplitud de junio a julio y de frecuencia en septiembre, ocasiona el crecimiento testicular, provocando la liberación de testosterona; lo que estimula el comportamiento sexual e influye en la calidad del esperma. La época desencadena también cambios en la prolactina plasmática; los niveles de estos son elevados en primavera y verano disminuyendo en otoño e invierno (Delgadillo, 1990).

## 1.6. Características del Clorhidrato de naloxona

- a) **Nombre Genérico:** Clorhidrato de Naloxona
  
- b) **Origen y Química:** Derivado de la tabaina (alcaloide de la morfina) su formula es 17- $\alpha$ -4,5 apoxi-3,4-dihidromorfina-beta-ona. Es un compuesto cuaternario de peso molecular 327.37. Se constituye de varios núcleos aromáticos y esta disponible bajo la forma de clorhidrato de naloxona (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>4</sub>O) - ; es soluble en agua y alcohol e insoluble en éter. Con un PK de 7.94 y debe mantenerse entre 15 y 30 grados centígrados y protegerse de la luz. Su punto de ebullición es de 177 a 180 grados centígrados y su potencial de hidrogeniones es de 3 a 4 (Young y Mágnun, 1999).
  
- c) **Acción farmacológica:** Se le identifica como un antagonista puro derivado del opio. Se emplea en la técnica anestésica – neuroleptoanalgesia - donde bloquea el efecto del Fentanyl un derivado de la morfina. Se a utilizado en trabajos experimentales donde se a postulado que en diferentes especies domesticas ejerce un bloqueo de los péptidos opioides endógenos, provocando la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas en forma pulsátil, la cual ocasiona la liberación de la hormona luteinizante y la hormona folículo estimulante (Carsolio, 1995; Ruiz, 1999).
  
- d) **Farmacocinética:** No ejerce efecto por vía bucal; cuando se administra por vía intramuscular su distribución en los tejidos niveles 6 a 7 veces mayor que en el plasma; continuando con su distribución hasta llegar al sistema nervioso central donde se le ha localizado en gran cantidad en receptores microendofinérgicos o receptores  $\mu$ , aunque también se ha sugerido que puede ser captada por receptores  $\kappa$  y  $\delta$ . Su efecto dura aproximadamente 4 horas. Poco se conoce de su biotransformación, se sabe que se metaboliza en el hígado conjugándose con el acido glucorónico. Se elimina por orina en aproximadamente 24 horas (Conn *et. al.*, 1996).

e) **Farmacodinamia:** Su mecanismo de acción es uno de los ejemplos más notable del antagonismo en la medicina. Cuando se administra en ausencia de un agonista, se le considera inerte en relación al bloqueo de los fármacos derivados de la morfina. Por el contrario cuando se administra a un sujeto tratado con morfina o muchos de sus derivados, su efecto es de un antagonista puro, por lo que anula los efectos de los agonistas opioides casi por completo en uno a dos minutos (Young y Magnum, 1999).

f) **Ejerce otras acciones farmacológicas:**

- ❖ Disminuye la liberación enzimática por parte de los lisosomas y péptidos depresores del miocardio.
- ❖ Mejora indirectamente la calidad y cantidad del transporte del oxígeno, incrementando la sensibilidad de los barorreceptores.
- ❖ Incrementa los niveles de cortisol en el plasma.
- ❖ Se une a los receptores  $\mu$ , impidiendo la acción de los péptidos opioides endógenos en los procesos de liberación de los factores de liberación de gonadotropinas y las gonadotropinas mismas.
- ❖ Deprime el transporte de  $Ca^{++}$  y la actividad de la  $Ca^{++}$  ATPasa en el retículo endoplasmico disminuyendo la capacidad contráctil del miocardio.
- ❖ Se une a los receptores  $\beta$  endofinérgicos impidiendo la acción de la morfina y la mayoría de sus derivados.
- ❖ Compite con receptores  $\mu$  que se consideran como mediadores de la analgesia supraespinal, la depresión respiratoria, la endorfina y la dependencia física.
- ❖ Compite con los receptores  $\kappa$ , que se consideran mediadores de la analgesia espinal y la sedación.
- ❖ Compite con los receptores  $\delta$ , que controlan la estimulación respiratoria y vasomotora.
- ❖ El clorhidrato de naloxona es más efectivo como antagonista de los efectos agonistas  $\mu$  que de los  $\kappa$  o de los  $\delta$  (Sumano y Ocampo, 1997).

g) **Posología:** En la clínica humana para realizar un efecto antagonista, de los opioides, se utiliza de 0.4 a 0.8 miligramos por kilogramo de peso, la dosis mínima en cabras para generar un efecto de bloqueo sobre los receptores  $\mu$  es de 10 miligramos dosis total aplicando 5 miligramos cada 12 horas (Fuentes, 1992; Vademécum Vallory, 2000).

h) **Vías de administración:** Intravenosa, Intramuscular, o subcutánea.

i) **Usos terapéuticos:**

- ❖ En pacientes con sobredosis de opiáceos.
- ❖ Antídoto en la neuroleptoanalgesia.
- ❖ Tratamiento de choque por hemorragias y por endotoxinas.
- ❖ Trastornos cerebro vasculares como embolia – al parecer disminuye los efectos isquémicos regionales.
- ❖ En el coma no traumático y en la aerofagia del equino.
- ❖ Experimentalmente en casos de diarrea y vomito (disminuye el peristaltismo).
- ❖ Se ha usado conjuntamente con la Meperidina como coadyuvante en la anestesia con pentobarbital sódico.
- ❖ Experimentalmente en la inducción y sincronización de celos en las cabras.
- ❖ Liberador de la hormona luteinizante en ovejas.
- ❖ Preparación de vacas para la transferencia de embriones.
- ❖ En machos ovinos y caprinos para liberar la hormona estimuladora de las células intersticiales y testosterona en trabajos realizados en machos cabríos eleva la libido.

j) **Reacciones adversas:**

En humanos se reportan mareos, malestar general y cefalea.

k) **Presentación comercial:** Narcanti –0.4 miligramos, solución inyectable, Laboratorios ENDO, S.A. (Katzung, 1986; Fuentes, 1992; Ruiz y Fajardo, 1996; Sumano y Ocampo, 1997; Ruiz, 1998).

## 1.7. Investigación con clorhidrato de naloxona sobre la Actividad Reproductiva

Como comentamos, se ha confirmado que el clorhidrato de naloxona es un opioide antagonista de los narcóticos, capaz de revertir todos los efectos de la morfina y los fármacos afines (Meyers *et al.*, 1982; Katzung, 1986; Fuentes, 1992; Sumano y Ocampo, 1997).

Por otro lado diversos investigadores han utilizado el clorhidrato de naloxona experimentalmente para conocer los mecanismos que regulan la fisiología de la reproducción en el sistema nervioso central en diferentes especies domesticas, como **ovinos** (Gregg *et al.*, 1986; Horton *et al.*, 1989; Currie y Rawlings, 1989; González *et al.*, 1994; Sánchez *et al.*, 1995; Malven *et al.*, 1995; González *et al.*, 1995; Zavala *et al.*, 1998; Rawlings y Churchill, 1990), **Caprinos** (Fuentes y Peraza, 1988; Galina *et al.*, 1988; Fuentes y Ruiz, 1989; Gardy, 1991; García *et al.*, 1991; Guajardo *et al.*, 1995; Ruiz, 1996; Fuentes *et al.*, 1997; Fuentes *et al.*, 1998), **Bovinos** (Arreguin *et al.*, 1995), equinos (Aurich *et al.*, 1995; Aurich *et al.*, 1996b y c; Aurich *et al.*, 1997), **conejos** (Pedron *et al.*, 1996; Rebollar *et al.*, 1997), **cerdos** (Bozena y Tilton, 1995; Kotwica *et al.*, 1995; Okrasa *et al.*, 1995), **ratas** (Kim *et al.*, 1991; El-Sheltawi, M. *et al.*, 1995), **aves** (Peebles, *et al.*, 1997), **caninos** (Fuentes, 1991) y otras especies; quienes conjuntamente con otros investigadores se han interesado en conocer el papel que realizan los péptidos opioides endógenos.

La tabania es el precursor de varios agonistas opiáceos semisintéticos como la endorfina y antagonistas como el clorhidrato de naloxona. Desde los descubrimientos iniciales de los alcaloides en la historia de la química, numerosos compuestos con actividad opiácea tienen el mismo esqueleto y alteraciones moleculares relativamente pequeñas pueden cambiar drásticamente la acción de los compuestos, convirtiendo, un agonista en un antagonista o compuestos con ambos efectos. Las propiedades antagonistas están asociadas con el reemplazo del sustituyente metilo en el átomo de nitrógeno por radicales más grandes - alilo, en el caso de la nalorfina y clorhidrato de naloxona (Katzung, 1986 y 2004).

## 1.8. Interacción de los Péptidos Opioides Endógenos en la Fisiología Reproductiva

La presencia de sustancias parecidas a la morfina en el seno del sistema nervios central está respaldada por suficientes evidencias experimentales. Observaciones en pacientes bajo medicación con metadona o adictos a otros derivados del opio, sufren de anormalidades en sus funciones reproductivas así, en la mujer, el empleo intermitente de heroína normaliza o altera los ciclos menstruales, en el varón, no afecta las concentraciones circulantes de la hormona luteinizante y testosterona, pero puede alterar la libido (Reisine y Pasternak, 1996; Kania y Domanski, 1996). A estos productos naturales se les denominó en forma genérica como endorfinas, posteriormente, debido a su estructura química se les llamo péptidos opioides endógenos e inmediatamente después del descubrimiento de estos opioides en el cerebro, se hizo evidente la importancia de estudiar su mecanismo de acción en la modulación del dolor (Pasternak, 1993) y como es regulada la secreción de las hormonas relacionadas con la reproducción (Fuentes, 1997).

La morfina actúa a nivel del hipotálamo, inhibiendo la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas y el factor liberador de corticotropina (CRF), con lo que disminuye la concentración circulante de las hormonas; luteinizante, folículo estimulante y adenocorticotropa, y *B*-endorfina; estos dos últimos péptidos suelen liberarse de manera simultánea desde los corticotrofos de la hipófisis. Como resultado de las concentraciones disminuidas de hormonas tróficas hipofisarias, se disminuyen las concentraciones de testosterona y cortisol en el plasma (Reisine y Pasternak, 1996). Estos autores concluyeron que los péptidos opioides endógenos participan en la regulación de la secreción hipofisaria a través de efectos inhibidores tónicos sobre la descarga de ciertas hormonas hipotalámicas. Por tanto, la administración de clorhidrato de naloxona y naltrexona, incrementan la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas y del factor liberador de corticotropina, e incrementa las concentraciones plasmáticas de las hormonas luteinizante, hormona folículo estimulante y la hormona adenocorticotrópica, lo mismo que de las hormonas producidas por sus órganos blanco. Los antagonistas opioides no alteran de manera sostenida las concentraciones basales o inducidas

por estrés de prolactina plasmática en el varón; paradójicamente, el clorhidrato de naloxona estimula la descarga de prolactina en la mujer. Los antagonistas de los opioides aumentan las concentraciones plasmáticas de cortisol y catecolaminas que en condiciones normales acompañan al estrés o al ejercicio.

En el caballo, los opioides endógenos participan en la regulación de las funciones reproductivas. Los opioides inhiben la hormona liberadora de gonadotropinas en las hembras durante la fase lútea tanto como estación ovulatoria de las hembras como en el descanso sexual de los machos. Los opioides inhiben la hormona liberadora de gonadotropinas en las hembras cíclicas que están tratadas con estradiol y progesterona y esto regulado por una secuencia de los esteroides. En el anestro, los opioides inhibidores de la secreción de la hormona luteinizante, pueden ser activados por una baja concentración de estrógenos o ser independientes de factores ováricos. La regulación por un opioide de la secreción de prolactina, puede no ser detectado en las hembras con ovarios estáticos dependiendo de la época del año. En hembras ovariectomizadas tratadas previamente con estradiol y con estradiol plus mas progesterona activada es revertida por el clorhidrato de naloxona y es liberada la prolactina, este efecto se presenta también en los machos. Los mecanismos de los opioides son afectados por las hormonas gonadales bajo cambios estacionales por la hormona luteinizante y son activos en la época no reproductiva. Esto puede explicar un incremento en las concentraciones de la hormona luteinizante en el plasma y se puede ver en el principio de la estación reproductiva. La regulación de la secreción de prolactina por los opioides es evidente en los machos, pero los cambios estacionales no varían paralelamente en la regulación de la hormona luteinizante liberada (Aurich *et. al.*, 1996a).

**OBJETIVO**

## 2. OBJETIVO

Evaluar el efecto de la administración de dos tratamientos con clorhidrato de naloxona sobre la calidad seminal y la libido en machos cabríos en época de actividad sexual.

HIPÓTESIS

### 3. HIPÓTESIS

La libido y la calidad seminal en machos cabríos se modifican cuando se aplica clorhidrato de naloxona en la época de actividad sexual.

# MATERIAL Y METODOS

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. Ubicación

La presente investigación se desarrolló en el modulo de ovinos y caprinos ubicado en las instalaciones de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. Situado en el municipio de Cuautitlán Izcalli, Estado de México, localizado geográficamente entre las coordenadas 19° 41' 35" de latitud norte y 99° 11' 42" de longitud oeste y a una altitud de 2,240 metros sobre el nivel del mar. Geográficamente se encuentra a 2.5 Kilómetros al noroeste de la cabecera del municipio de Cuautitlán México; colinda al sur con el municipio de Teoloyucan y al oeste con el municipio de Tepetzotlán (INEGI, 2000).

El clima es templado y subhúmedo con lluvias en verano, sus temperaturas son uniformes en otoño e invierno, con vientos dominantes suaves al sureste, las temperaturas mínimas esporádicas, de diciembre a enero, van de 0 a 3° C bajo cero. La precipitación pluvial anual estimada es de 1,699.5 milímetros, la evaporación diaria es estimada en 4.43 milímetros (INEGI, 2000).

### 4.2. Semovientes

Se utilizaron 15 machos cabríos de la raza Alpino Francesa, con una edad promedio de 1 año de edad y un peso promedio de  $46.71 \pm 2.760$  Kg., en buen estado físico, fueron identificados con aretes de metal. En forma aleatoria se formaron tres grupos de cinco animales cada uno, los cuales fueron distribuidos en 3 corrales. Todos fueron desparasitados convencionalmente.

### 4.3. Manejo y Alimentación

A todos los grupos se proporcionó ensilado de maíz, alfalfa fresca y henificada *ad libitum*, así como 250 g de un concentrado comercial de la firma Purina México, con 14.0 % de proteína, 15.0 % de fibra, 2.5 % de grasa, 10.0 % de cenizas, 12.00 % de humedad y 46.5 % extracto libre de nitrógeno, además de agua fresca *ad libitum*.

#### 4.4. Tratamientos

Los tratamientos fueron tres, sus vías de aplicación y posología se describen a continuación.

- 1: Implante postauricular con 15 miligramos de clorhidrato de naloxona, el cual se mantuvo durante 15 días.
- 2: 0.5 miligramos de clorhidrato de naloxona por vía intramuscular cada 12 horas, durante 15 días.
- 3: Solución salina fisiológica al 0.9 % por vía intramuscular, siguiendo la misma rutina marcada para el grupo 2.

#### 4.5. Métodos Biológicos

Para medir las variables respuesta (libido, volumen, potencial de hidrogeniones y concentración) se utilizaron las técnicas que a continuación se describen.

**Libido.** Se valoró como tiempo de reacción en segundos, utilizando el siguiente procedimiento: se trazó una línea a una distancia de 2 metros de la hembra cuyo estro era manifiesto, una vez que la hembra estuvo a la vista del macho y a la distancia especificada, este se soltó registrando el tiempo (mediante un cronómetro) transcurrido desde que el macho rebasa la línea hasta el momento de obtener el eyaculado con la técnica de vagina artificial (Evans, G. y Maxwell, WMC, 1990).

**Volumen.** Se midió la cantidad del eyaculado en un tubo de ensayo graduado de cristal.

**pH.** Se utilizaron tiras reactivas indicadoras (Metrix LabsP) con escala de 0.0 a 14.0 y una sensibilidad de 0.2.

**Concentración.** Para determinar la concentración del eyaculado, una muestra de 0.01 ml de semen es diluido en 9.95 ml de una solución fisiológica con formaldehído (0.9 % de cloruro de sodio y 0.1 % de formaldehído, diluidos en

agua bidestilada). Una pequeña gota de la solución homogenizada se deposita con una pipeta Pasteur, en un hematocitómetro previamente preparado con su respectivo cubreobjetos. El conteo de las células se hace directamente con el microscopio a 400X. En el cuadro central se cuentan los espermatozoides que estén en cinco cuadros grandes, es decir, 80 pequeños cuadros, el resultado de este conteo se multiplica por  $10^7$ .

#### **4.6. Diseño Experimental**

Diseño experimental.

Se aplicó un diseño completamente al azar con tres grupos para evaluar el efecto de los tratamientos con respecto al testigo, de acuerdo con al modelo siguiente.

$$\Psi_{i\varphi} = \mu + \tau_i + \varepsilon_{i\varphi}$$

Donde:

$\Psi_{i\varphi}$  = Respuesta esperada.

$\mu$  = Media de la población.

$\tau_i$  = Tratamiento;  $i = 1, 2, 3$ .

$\varepsilon_{i\varphi}$  = Error experimental.

# RESULTADOS Y DISCUSIÓN

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. Libido

**Cuadro. 1** Libido (Tiempo de reacción a la 1<sup>o</sup> monta) obtenido en los caprinos tratados o no.

LIBIDO	PROMEDIO (segundos)	C. V.	N. S.
INYECCION	33 ± 3	9	--
IMPLANTE	28 ± 12	42	--
TESTIGO	29 ± 5	16	--

En La libido o tiempo de reacción, no se detectaron evidencias de que hubiese algún efecto por influencia del tratamiento o del momento de aplicación, sin embargo en la literatura Elwisky, *et. al.* (1973), reportaron un rango para esta variable de 41.4 hasta 465 segundos en los meses de agosto y junio respectivamente, en machos de la raza Damasco, en diferentes meses del año.

Lo que sugiere que puede haber un efecto multifactorial en la respuesta del o a la presencia de la hembra y su elevación de la libido.

### 5.2. Calidad Seminal

#### 5.2.1 Volumen

**Cuadro. 2** Volumen del semen (mililitro) recolectado en los caprinos tratados o no, mediante el sistema de vagina artificial.

VOLUMEN (mililitros)	PROMEDIO (mililitros)	C. V.	N. S.
INYECCION	0.98 ± 0.32	32.66	--
IMPLANTE	0.92 ± 0.16	17.27	--
TESTIGO	0.74 ± 0.04	5.81	--

Con referencia al volumen se ha observado un rango entre 0.1 a 1.5 mililitros, Hulet y Shelton (1980), citados por Arbiza (1986). Sin embargo, no se determinó cual de

las razas estudiadas presentó las cantidades volumétricas mayores. Así, al compararse el volumen más grande de este trabajo (0.98 mililitros), (cuadro 2), con la cifra mayor (1.5 mililitros) detectado por los autores en cuestión, los animales tratados por vía intramuscular solo alcanzaron 65.3 % del total de lo reportado por dichos autores. Otros autores han encontrado diferentes cifras, así los valores detectados por Hafez (2004) en diferentes razas (0.5 a 1.2 mililitros) o lo manifestado por Patel (1967) en machos jamnapari (0.815 mililitros), son cifras semejantes a las de este ensayo e inferir que no hubo efecto alguno no obstante los tratamientos utilizados. Hay que agregar que la recolección de muestras para este trabajo, se hizo con vagina artificial y en los trabajos de referencia, se utilizó el mismo método de recolección o el electroeyaculador por lo que pareciera que el método para obtener la muestra de semen influyó poco, además, el análisis de los resultados no arrojó diferencia significativa entre tratamientos.

### 5.2.2 Potencial de hidrogeniones

**Cuadro. 3** Potencial de Hidrogeniones obtenido en los caprinos tratados o no.

Potencial de Hidrogeniones	PROMEDIO	C. V.	N S.
INYECCION	6.71 ± 0.08	1.23	--
IMPLANTE	6.67 ± 0.13	1.927	--
TESTIGO	6.64 ± 0.16	2.41	--

Respecto al potencial de hidrogeniones, Patel, J. K. (1967), observó en 80 muestras un promedio de 6.5 en el potencial de hidrogeniones del semen de machos Jamnapari, en tanto que González (1977) obtuvo un potencial de hidrogeniones promedio de 6.6 en el mismo tipo de fluido. En ambos casos y aun cuando se efectuaron los experimentos en áreas diferentes, las cifras no mostraron variaciones mas allá de 0.11 cuando se comparan con el promedio del grupo tratado con inyección de este experimento (6.6 vs. 6.71), diferencia que no es significativa. Por lo cual se puede sugerir que el potencial de hidrogeniones en caprinos es muy semejante en condiciones de cría diferente. En cuanto a los tratamientos no mostraron diferencias entre ellos.

### 5.2.3 Concentración

**Cuadro. 4** Comparación de las Concentraciones Espermáticas (No. Espermatozoides por mililitro expresados como  $10^6$ ) recolectado en los caprinos tratados o no.

<b>CONCENTRACION</b> (No. Espermatozoides por mililitro)	PROMEDIO (X $10^6$ por mililitro)	C. V.	N S.
INYECCION	3014 $\pm$ 73	2.42	--
IMPLANTE	3001 $\pm$ 117	3.89	--
TESTIGO	3033 $\pm$ 67	2.20	--

La concentración utilizada como una forma de medir la calidad del semen, no se vio influenciada por los tratamientos (cuadro 4), por lo que no hubo diferencias significativas entre sus medias, sus promedios estuvieron dentro del rango esperado y conforme a los hallazgos de Hafez (2004), quien obtuvo para esta medida cifras de 2500 a 5000 X  $10^6$  espermatozoides.

Los resultados obtenidos en este experimento en comparación con los obtenidos por Ruiz en 1996, son contrarios, donde las variables estudiadas se vieron influenciadas por el opioide a excepción del potencial de hidrogeniones. Lo anterior sugiere que el opioide en cuestión influye sobre los receptores  $\mu$  en la época de reposo sexual, desencadenando la liberación de hormona liberadora de gonadotropinas, lo que provoca la liberación de gonadotropinas (hormona folículo estimulante y hormona luteinizante) lo que trae como consecuencia la elevación de testosterona y una mejora del espermiograma, lo que no sucedió en este trabajo, ya que los niveles de la hormona y la calidad del eyaculado no sufrieron cambios y se infiere que en la época de reposo sexual se puede romper la estacionalidad en esta especie, no así en la época de actividad sexual.

# CONCLUSIÓN

## 6. CONCLUSION

El uso de naloxona en caprinos, en época de estro natural, no influyó en las variables estudiadas (volumen, potencial de hidrogeniones, concentración y libido) en este trabajo.

# BIBLIOGRAFÍA

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Arbiza, S. A., 1986. Nutrición y Alimentación. En producción de caprinos Editor AGT S. A. México,
2. Arreguin, A. J., Villa – Godoy, A., Montaña – Bermudez, M., Villagómez – Amescua, E., Román – Ponce H., y Cárdenas, L. M. 1995. Interacción de la naloxona con progesterona y el estradiol, durante el anestro posparto en las vacas cebú. *Técnica Pecuaria México*, Vol. 33 No 2. 53 – 65.
3. Aurich, C., Burgmann, F., Hoppen, H. O., Wuttke, W., Hoppe, H., and Aurich, J. E. 1995. Plasma prolactin concentrations in the horse response to opioid receptor blockade with naloxone and comparison of two prolactin assay systems. *Reproduction in Domestic Animals*. 30: 5, 279 – 287.
4. Aurich, J. E., Hoppen, H. O. and Aurich, Ch. 1996a. Opioides Endógenos y la Función Reproductiva en el Caballo. *Science Animal Reproduction* 42. 119 – 129.
5. Aurich, Chr., Burgmann, F., and Hope, H. 1996b. Opioid regulation of luteinizing hormone and prolactin release in the horse – identical or independent endocrine pathways?. *Animal Science* 44. 127 – 134.
6. Aurich, J. E., Besognet, B., y Daels, P. F. 1996c. Evidence for opioidergic inhibition of oxytocin release in periparturient mares. *Teriogenology*. 46: 3, 387 – 396.
7. Aurich, C., Hoppe, H., Aurich, J. E. aurich, C., Aurich, J. E., And Rath, D. 1997. Role of endogenous opioids for regulation of the estrous cycle in the horse. *Comparative and equine reproductive endocrinology. Reproduction in Domestic Animals*. 30 : 4, 188 – 192.

8. Bozena, S. y Tilton, J. E. 1995. Short – term inhibition of prolactin secretion by naloxone treatment in pregnant kilt. *Animal Reproduction Science*. 39 : 59 – 59.
9. Canedo, F., Delgadillo, J. A., Melpaux, B., 1997. Concentración plasmática anual de la testosterona y la libido en el macho cabrio de la Comarca Lagunera. XII Reunión Nacional sobre Caprinocultura. Torreón Coahuila. 87 – 89.
10. Carsolio, P. R. 1995. Guía Profesional de Medicamentos. 5ª Edición. Universidad Nacional Autónoma de México. México.
11. Chemineau, P. y Delgadillo, J. A. 1994. Neuroendocrinología de la reproducción en el caprino. *Revista Latinoamericana de Pequeños Rumiantes*. Vol. 1 81 – 89.
12. Chemineau, P., G, Baril., J. C. Vallet and J. A. Delgadillo. 1994. Control de la Reproducción en la Especie Caprina: Interés Zootécnico y Métodos Disponibles. *Rev. Latamer Peq. Rum.*
13. Chemineau, P., Baril, G., Leboeuf, B., Maurel, M. C., Roy, F., Pellicer Rubio, M., Malpaux, B., Cognie, Y. 1999. Implications of recent advances in reproductive physiology for reproductive management of goats. *J. of Reprod. And Fer. S.* 54, 129 – 142.
14. Conn, D., Michel, G., y Gebhart, F. 1996. Principios de Farmacología. 2ª Edición. Edit. El Manual Moderno.
15. Corteel, J. M. 1975. Production of Semen by the Goat: seasonal variation en qualité and quanti of collected semen in relation of the age. *Journées de la Recherché ovine et caprine*. tome 1. 4 – 17.
16. Currie, W. D. and Rawlings, N. C. 1989. Fluctuation in responsiveness of LH and Lacked of responsiveness of FSH to prolonged infusion of morphine and naloxone in the ewe. *J. Reprod. Fert.* 86: 359 – 366.

17. Cusnighan, G. J. 1999. Fisiología Veterinaria 2ª Edición, Editorial McGraw – Hill Interamerica.
18. De Lucas, T. J. y Arbiza, S. I. 2001. La Leche Caprina y su Producción. 1ª Edición, Editorial Editores Mexicanos Unidos. México. 211.
19. Delgadillo, J. A. 1990. Abolition des variations saisonnerez de l' activité sexuelle chez le bouc par des traitements photopériodiques. Thèse Doctoral, Université Montpellier. 119.
20. El – Sheltawi, M., Essawy, S. A., El Rafey, G. A., Abd – El – Malak, G., y Makkar – NN. 1995. Effect of opioid antagonists on hormonal modulation and their relation to male reproduction. Animal Reproduction Research Institute, Zagazing University (Benha), Egypt.
21. Elwisky, A. B., Elwasaf, S. A., Elminskawi, F., y Omar, A. A. 1973. Monthly and seasonal variation in sexual activity of male goats. J. Anim Sc. (41) 7. p. 562 – 569.
22. Evans, G. y Maxwell, WMC. 1990. Inseminación Artificial de ovejas y cabras de Salamón, Editorial Acribia, S. A. Zaragoza (España).
23. FIRA, 1999. Revista de Fideicomisos Instituidos en Relación con la Agricultura. México.
24. Frandson, R. D. 1984. Aspectos Fisiológicos de la Reproducción en la Hembra. Capítulo 24. En: Anatomía y Fisiología de los Animales Domésticos. 1ª Edición. Editorial Interamericana, S. A. México. 293.
25. French, M. H. 1970. Observaciones sobre las Cabras. ONU, Agricultura y Alimentación. Roma, Italia.

26. Fuentes, H. V. O. 1991. Infertilidad en el Perro. El uso de la Naloxona en un caso clínico de infertilidad en un French Poodle Toy macho. *Veterinaria México.*, XXII: 2, 191 – 192.
27. Fuentes, H. V. O. 1992. *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. 2ª Edición, Editorial Interamericana Mc GRAW – HILL México. 115 – 126.
28. Fuentes, H. V. O. 1997. La influencia de los Opioides Endógenos sobre la reproducción bovina. *Memorias de Avances en Farmacología Aplicada en la Clínica Bovina*. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM, México.
29. Fuentes, H. V. O. y Peraza, C. 1988. El uso de la naloxona y la progesterona para adelantar la época de empadre en la cabra Alpina. *Memorias del V Congreso Nacional de Caprinocultura*. Asociación Mexicana de Zootecnia y Técnicos en Caprinocultura. México, D. F. 24 – 27.
30. Fuentes, H. V. O. y Ruiz, S. H. 1989. El efecto de la naloxona sobre la capacidad ovulatoria de la cabra Alpina. *Memorias del VI Congreso Nacional de Azteca*. Guadalajara Jalisco, México.
31. Fuentes, V. O., Fuentes, P. I. y García, A. 1997. Chronic treatment with naloxone enhances libido in the male goat during anoestrus. *Veterinary Record*. 141. 52.
32. Fuentes, V. O., Fuentes, P. y García, A. 1998. The effect of naloxone on plasma concentrations of testosterone in male goats. *Small Ruminant Research*. 27: 2, 173 – 176; 13 ref.
33. Galina, H. M., Fuentes, V. y Silva, E. 1988. Efecto de dos tratamientos Naloxona y Esponjas con progestágenos (MGA) en la Fertilidad de Cabras en Época de Aparente Anestro.
34. Galina, H. M., 1992. *Caprinotecnia*. Capítulo Séptimo. Manejo reproductivo de la cabra lechera. Edit. FES- Cuautitlán-UNAM.

35. Galina, H. M. A., Silva, P. E. 1994. Manejo Reproductivo de la Cabra Lechera Capitulo Sexto en Zootecnia de Capridos, Edit. Agrosys Editing. México.
36. Galina, H. M. A. 1995. Sistemas de Producción en Pequeños Rumiantes Caprinos. Capitulo Séptimo. Manejo Reproductivo de la Cabra Lechera. Agrosys. Editing. Ottawa-Colima.
37. Ganong, W. F. 2000. Fisiología Médica. 17ª edición. Edit. El Manual Moderno. México. Pág. 944.
38. García, C., Alardin, S., y Crespo, R. 1991. Efecto de la naloxona en la tasa de concepción de cabras sincronizadas con PGF2 alfa e inseminadas artificialmente con semen fresco diluido en leche de bovino. Memorias del VII Congreso Nacional Caprino. Universidad Autónoma Metropolitana, México.
39. Gardy, J. B. 1991. Utilisation de la Naloxone pour la Maîtrise de Reproduction chez la Chèvre. Diplôme D'Etudes Supérieures Spécialises Productions Animal en Régions Chaudes. Ecole Nationale Vétérinaire d'Al Fort. Paris France.
40. Garner, D. L., y Hafez, E. S. E. 1989. Espermatozoides y plasma seminal en Reproducción e inseminación artificial. 5ª Edición. Editorial Interamericana, México.
41. González, S., 1977. Control de la reproducción en cabras en las zonas áridas de Venezuela, cría de la cabra en los países mediterráneos (simposio), Málaga, España.
42. González, H., Fuentes, V. O., Sánchez, V., y García, A. 1994. El efecto de la naloxona sobre la secreción pulsátil de la prolactina en la borrega criolla. XVIII Congreso Nacional de Buiatría. México.

43. González, H., Sánchez, V., Fuentes, V. O. 1995. Efecto de la primera y segunda dosis de naloxona sobre secreción pulsátil de prolactina en la borrega criolla durante su anestro. XIX Congreso Nacional de Buiatría.
44. Gregg, D., Moss, G. F., Hoghudgets, R. E., y Malven, P. V. 1986. Endogenous opioid modulation of luteinizing hormone and prolactin secretion in postpartum ewes and cows. *J. Anim. Sc.* 63: 834 - 847.
45. Guajardo, H. U., García, C. J., Gómez, R. N. M., Carlos, R. J. L., Crespo, R. L., y Ramírez, B. F. A. 1995. Tasa de pariciones de cabras cíclicas sincronizadas con diferentes dosis de prostaglandinas y naloxona. Congreso Internacional en Producción Caprina. Zacatecas, México.
46. Hafez, 1989. Reproducción e inseminación artificial en animales. Quinta edición. Editorial Interamericana McGraw – Hill. México. 694.
47. Hafez, 2004. Reproducción e inseminación artificial en animales. Séptima edición. Editorial Interamericana McGraw – Hill. México. 376 378.
48. Horton, R. J. E., Francis, H., and Clarke, I. J. 1989. Seasonal and steroid - dependent effects on the modulation of LH secretion in the ewe by intracerebroventricularly administered B – endorphin or naloxone. *J. Of Endocrinology.* 122, 509 – 517.
49. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). 2000. Síntesis geográfica del Estado de México.
50. Kania, B. F., and Domanski, E. 1996. Central adrenergic pathway participation in the inhibitory effects of endorphins on fore stomach motility in sheep. *Small Ruminant Research.* 19: 3, 247 - 254.
51. Katzung, G. B. 1986. Farmacología Básica y Clínica. 2ª edición Editorial El Manual Moderno, S. A. de C, V. México, D. F.

52. Katzung, G. B. 2004. Farmacología Básica y Clínica. 2ª edición Editorial El Manual Moderno, S. A. de C. V. México, D. F.
53. Kim, K., Lee, B. J., Lee, C. C., Cho, W. K., and Ramirez, V. D. 1991. Adrenergic mediation of naloxone - induced GnRH release from Hypothalamic of ovariectomized, steroid - treated immature rats. Acta Endocrinológica. 125 (6): 680 - 6.
54. Kotwica, G., Sobczak, J., and Kozirowski, M. 1995. Effects of opioid peptides, indomethacin and age on oxytocin and prolactin release during mating in sows. Reproduction in Domestic Animals. 30: 5, 257 - 263.
55. Lacerca, A. M. 1983. Los caprinos. Editorial Albatros. Argentina. 123
56. Malpoux, B., Chemineau, P. y Pelletier. 1996. Efectos de las variaciones del fotoperíodo sobre la reproducción. Anim. Reprod. Sci. 19: 235 - 243.
57. Malven, P. V., Aurich, C., Aurich, J. E. Rath, D. 1995. Role of .endogenous opioids for regulation of the oestrus cycle in sheep and cattle. Comparative and equine reproductive. Reproduction in Domestic Animals. 30: 4, 183 - 187.
58. Mayen, J. 1989. Explotación Caprina. 1ª Edición, Edit. Trillas. S. A. de C. V. México.
59. Meyers, H. F., Jawets, E. Goldfien, A. 1982. Farmacología Clínica. 5ª edición Editorial Manual Moderno S. A. México.
60. Okrasa, S., Kalamarz, H., and Zieck, A. J. 1995. Gonadotrophin - releasing hormone release in vitro from the stalk median eminence of cyclic and ovariectemized gilts in response to naloxone or morphine. Animal Reproduction Science. 40: 1 - 2, 151 - 163.

61. Pasternak, G. W. 1993. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin. Neuropharmacology*. 16: 1 - 18.
62. Patel, J. K. 1967. Artificial insemination in goats. *Indian vet. J.*, 44, 509 – 511.
63. Pedrón, N., Pedraza, D., Calzada, L., Salazar, L., y Fuentes, V. 1996. Effect of Naloxone on Serum Testosterone in Adult Male Rabbits. *Archives of Andrology* 37, 15 - 18.
64. Peebles, E. D., Pond, A. L., Thompson, J. R., McDaniel, C. D., y Cox, N. M. 1997. Naloxone Attenuates serum corticosterone and augments serum glucose concentrations in broilers stimulated with adrenocorticotropin. *Poultry Science*, 76: 3, 511 – 515.
65. Rawlings, N. C., y Churchill, I. J. 1990. Effect of naloxone on gonadotropin secretion at various stages of development in the ewe lamb. *J. Reprod. Fert.* 89, 503 – 509.
66. Rebollar, P. G., Alvarino, J. M., Illera, J. C. y Silvan, G. 1997. Efecto de la Gonadorelina y Naloxona en la inducción de la ovulación y niveles en plasma de LH en el conejo. *Revista Española de Fisiología y Bioquímica*. 53: 2, 205 – 210.
67. Reisine, T. y Pasternak, C. 1996. Analgésicos opioides y sus antagonistas. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica de Goodman and Gilman* Vol. 1, Capítulo 23, 9ª Edición, Editorial McGraw – Hill Interamericana, México.
68. Ruckebush, Y., Phaneuf, L. P., y Dunlop, R. 1994. *Fisiología de pequeñas y grandes especies*. 1ª Edic. Edit. El Manual Moderno, S.A. de C. V. México.
69. Ruiz, C. J. G. 1996. Evaluación de tres tratamientos Hormonales Sobre la Inducción del Estro, Fertilidad y Prolificidad en cabras lecheras. Tesis de

- Maestría. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia PICP. Universidad de Colima, México.
70. Ruiz, C. G. 1998. Efecto de la naloxona sobre las características testiculares y seminales en machos cabríos en época de descanso sexual. Seminarios de Investigación en Ciencias Pecuarias. Colima, Colima. México.
71. Ruiz, C. J. G. 1999. Farmacología del Sistema Nervioso Central. Fascículo II. FES - C UNAM.
72. Ruiz, C. J. G. Y Fajardo, R. M. A. 1996. Aspectos Fisiológicos y Farmacológicos del Sistema Nervioso Central. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.
73. Sánchez, P. M. V., Fuentes, H. V. O., González, R. H., y Pereira, M. G. 1995. El efecto de la naloxona en la primera y segunda dosis sobre la secreción pulsátil de la LH en borrega criolla durante su anestro. XIX Congreso Nacional de Buiatría.
74. Silva, P. E., Galina H. M. 1995. Manejo reproductivo en la cabra lechera. En sistemas de producción en pequeños rumiantes caprinos. Agrosys, Editing Ottawa – Colima.
75. Sumano, L. H. y Ocampo, C. L. 1997. Farmacología Veterinaria. 2ª Edición, Editorial McGraw – Hill Interamericana, México.
76. Trejo, G. A. 1989. Algunos aspectos reproductivos de los caprinos en las zonas áridas y semiáridas. V Reunión Nacional sobre Caprinocultura. Zacatecas, Zac. 51 – 56.
77. Valencia, M. J. y Bustamante, G. 1986. Ovinos y Caprinos. Capítulo 26. En: Reproducción de Animales Domésticos. 1ª Edic. Edit. Noriega-Limusa, S. A. de C. v., México. P. 353.

78. Valencia, M. J. y Bustamante, C. G. 1991. Ovinos y Caprinos. Capitulo 26. En: Reproducción de Animales Domésticos. 3ª reimpresión Edit. Noriega-Limusa, S. A. de C. V., México.
79. Vademécum Vallory. 2000. Ediciones Médicas. 2ª Edición. México.
80. Young, T. E. E. y Magnum, B. 1999. Neofax. A Manual of drugs used in Neonatal Care. 12 Th. Hadhelmed. USA.
81. Zavala, A. M. P., Galina, H. M. A., Valencia, M. J., Fuentes, H. V. O. y Ortiz, M. R. 1998. Effect of naloxone in male *Polypay* sheep during mating, synchronized outside the reproductive season. Advances in Agricultural Research, Vol. 7 No. 3. 23 – 27.
82. [http://www.aacrea.org.ar/economia/articulos/pdf/aaii\\_32\\_caprinos.pdf](http://www.aacrea.org.ar/economia/articulos/pdf/aaii_32_caprinos.pdf)