



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

EFFECTO DE LA NALOXONA SOBRE EL TIEMPO DE
REACCIÓN A LA MONTA Y SU CORRELACIÓN CON LOS
NIVELES SÉRICOS DE TESTOSTERONA EN CONEJOS
CALIFORNIA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

MARGARITO HERNÁNDEZ MÉNDEZ

ASESOR: DR. JOSÉ GABRIEL RUIZ CERVANTES
COASESOR: MVZ. ISMAEL HERNÁNDEZ ÁVALOS



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES S. A. M.

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos
comunicar a usted que revisamos la Tesis :

Efecto de la Naloxona sobre el tiempo de reacción a la monta y
su correlación con los niveles séricos de Testosterona en conejos
California.

que presenta el pasante: Margarito Hernández Méndez
con número de cuenta: 09012104-1 para obtener el título de :
Médico Veterinario Zootecnista

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 23 de Noviembre de 2007.

PRESIDENTE	<u>Dr. José Gabriel Ruíz Cervantes</u>	
VOCAL	<u>M.C. Ma. Magdalena Zamora Fonseca</u>	
SECRETARIO	<u>M.C. Rosalba Soto González</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>Dra. Lucía Angélica García Camacho</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Dr. José Alfredo Medrano Hernández</u>	

Dedico y agradezco el presente trabajo a mis padres, por su cariño, consejos, apoyo y ayuda con la cual siempre he contado, por las lecciones de vida. Les dedico este pequeño triunfo.

A mis hermanos que me apoyaron incondicionalmente, comprensión, paciencia, por la unión familiar.

Al Dr Gabriel Ruiz y familia por sus consejos, por su paciencia, confianza, por su gran amistad.

Al M C Ismael Hernández por sus consejos, por su paciencia, confianza, por su gran amistad.

Ayer nací cuando mis padres

Me recibieron en sus brazos

Me conocieron mis tíos

Y mis abuelitos

Hoy le doy gracias a dios

Por el milagro de darme la vida

Conocer a mis padres y a mí familia

Y junto con ellos compartir

Mis alegrías, por este gran día.

Christopher

INDICE

1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Revisión de Literatura	5
3.1 La cunicultura en el mundo y en México	5
3.2 Características taxonómicas del conejo	6
3.3 Anatomía y Fisiología del Aparato Reproductor del macho	7
3.4 Espermatogénesis y características seminales del eyaculado del conejo	14
3.5 Endocrinología de la reproducción	15
3.5.1 Endocrinología	15
3.6 Fotoperíodo y estacionalidad	21
3.6.1 Fotoperíodo	21
3.6.2 Estacionalidad	22
3.7 Comportamiento sexual	25
3.8 Péptidos opioides endógenos (POE) y Naloxona (Nx)	28
3.8.1 Los péptidos opioides endógenos (POE)	28
3.8.2 Receptores múltiples de los opioides	30
3.8.3 Efectos neuroendocrinos de los Péptidos opioides endógenos (POE)	32
3.8.4 Investigación con Naloxona sobre la actividad reproductiva	33
3.8.5 Clorhidrato de Naloxona	34
4. Objetivos	37
5. Hipótesis	37
6. Material y Métodos	38
6.1 Metodología	39
6.2 Análisis estadístico	42
7. Resultados	43
8. Discusión de resultados	47
9. Conclusiones	51
10. Literatura Citada	52

1. RESUMEN

Con la finalidad de evaluar el efecto del clorhidrato de Naloxona (Nx) sobre el tiempo de reacción a la monta y su correlación con los niveles séricos de testosterona (T) se utilizaron 18 conejos machos reproductores de la raza California, de 2 ± 0.3 años de edad y un peso promedio de 4.26 ± 0.16 kg procedentes del Módulo de Cunicultura del Centro de Enseñanza Agropecuaria de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (FESC). Los cuales fueron seleccionados aleatoriamente para formar 2 grupos de 9 individuos cada uno; el grupo 1 (G1) o control, se le administró 1ml de SSF por vía intramuscular (IM), y el grupo 2 (G2) o experimental, fue dosificado con 0.05 mg/Kg. de Nx IM. Ambos grupos fueron tratados durante 17 días, donde se obtuvieron muestras de sangre completa cada tercer día para la obtención de suero, el cual fue congelado en tubos eppendorff. Los niveles de la testosterona fueron determinadas por Radioinmunoanálisis (RIA). Paralelamente se obtuvo el tiempo de reacción, al efecto de la presencia de la hembra. Al respecto, esta variable fue medida en segundos hasta que se realizó la monta y eyaculación. Los resultados del tiempo de reacción fueron evaluados por una prueba T de Student. Por otro lado, también se realizó una prueba de correlación entre el tiempo de reacción y los niveles séricos de la testosterona. No se encontró diferencia estadística significativa en el tiempo de reacción entre los grupos, sin embargo en los niveles séricos de testosterona si hubo diferencia estadística significativa ($P > 0.05$), donde los valores fueron de 1.08 ± 0.77 ng/ml en el G1 y de 3.17 ± 1.44 ng/ml en el G2. Así mismo, la correlación entre ambas variables fue de $r = -0.17$ en el G1 y $r = -0.029$ en el G2, correlación no significativa ($P > 0.05$). Se concluye que la Nx administrada por vía IM incrementa los niveles séricos del andrógeno en conejos de raza California durante la época de menor actividad sexual, no obstante este antagonista opioide no afecta el tiempo de reacción.

2. INTRODUCCIÓN

La estacionalidad del conejo en zonas templadas ha sido un tema importante para los profesionales del área interesados en la reproducción y producción de esta especie; observando, que durante el verano el nivel reproductivo comienza a decrecer por efecto de la temperatura ambiental y el fotoperíodo (Ávila, 2005).

El fenómeno de estacionalidad en esta especie se ha comprobado en distintos estudios, observándose que los efectos de iluminación y temperatura afectan la espermatogénesis. Se describe que a una mayor temperatura existe menor volumen de eyaculado, afectando de la misma forma la motilidad espermática, los niveles séricos de testosterona (T) y la libido (Lebas *et al.*, 1996). Por otra parte, también se ha observado que un mayor rango de horas luz provoca un aumento en la cantidad de espermatozoides, no obstante, en climas tropicales se observa una reducción en la tasa de reproducción aún en un período activo (Lebas *et al.*, 1996).

En condiciones fisiológicas, el hipotálamo es el encargado de regular la secreción hipofisiaria de las gonadotropinas folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH), por medio de factores liberadores (GnRH); dicha secreción actúa sobre el testículo regulando la liberación de andrógenos, donde destaca la T, a su vez, el nivel plasmático de este andrógeno determina la secreción de factores hipotalámicos mediante retroalimentación negativa (Alvariño, 1993). Las pruebas experimentales sugieren que probablemente es la LH la principal gonadotropina que estimula las funciones testiculares tanto esteroideogénica como gametogénica (Faulkner y Pineda, 1986^a, Alvariño, 1993).

En lo que respecta a la conducta de apareamiento cabe distinguir dos componentes, el primero denominado impulso sexual o libido y el segundo que incluye todas las fases de la copulación, es decir, adaptaciones posturales, intromisión, eyaculación, orgasmo y conducta post – copulatoria (Faulkner y Pineda, 1986^b). Los factores externos más importantes a considerar son los ambientales ya que ejercen influencia más profunda sobre la conducta de apareamiento. Entre estos destacan la estación del año y la nutrición. Así también, las feromonas debido a que afectan directamente los centros del comportamiento sexual y alteran la función de la hipófisis

anterior, ya que influyen en la liberación de hormonas hipotalámicas inhibitoras o liberadoras (Faulkner y Pineda, 1986b).

El coito en el conejo se realiza con una duración aproximada de 10 a 70 segundos y puede ser repetido sucesivamente, donde el macho cae de costado emitiendo un sonido agudo cuando eyacula (Hernández, 2006). Aunque este fenómeno se ha estudiado poco, al parecer el mejor momento de la monta es a primera hora de la mañana y la última de la tarde (Ruiz, 1983).

Por otro lado, en las diversas especies animales y el hombre se ha fundamentado la interacción de los péptidos opioides endógenos (POE) así como también en la regulación de la actividad reproductiva. Se denomina opioides endógenos a las sustancias producidas por el organismo cuya función es igual a la ejercida por el opio y sus derivados como la morfina. Estos POE son clasificados en tres grupos: Encefalinas, Dinorfinas y Endorfinas quienes ejercen su actividad según su afinidad por los receptores opiáceos que son: alfa (α), beta (β), delta (δ), epsilon (ϵ), kappa (κ), lambda (λ), mu (μ) y sigma (σ) (Nolan, 2002; Ruiz, 2004; Hernández *et al.*, 2006a; Hernández *et al.*, 2006b)

Con base al estudio de los POE se ha planteado la utilización del clorhidrato de naloxona (Nx) por su actividad antagonista de todos los receptores opioides, ya que entre sus diferentes acciones farmacológicas, tiene la propiedad de ser modulador de la actividad sexual en distintas especies domésticas; incluyendo a los conejos (Villagrán, 1998; Ruiz, 2004; Ávila, 2005; Ruiz y Hernández, 2005).

Finalmente, se puede considerar que no existen suficientes trabajos que indiquen y caractericen el tiempo promedio que tarda un conejo en su primera monta, ni la correlación de este evento con los niveles séricos de la T, aunque en otras especies se han valorado los niveles del andrógeno y la libido del macho influenciados por la aplicación de Nx como lo cita Ruiz (2004).

Asimismo se ha observado que a menor libido se obtiene menor fertilidad y prolificidad. Aunque se han realizado diversos trabajos de la acción de la Nx en varias especies como se cita en el capítulo correspondiente, sin embargo hay pocos reportes de cómo influye la Nx sobre la época de menor actividad sexual en el conejo macho de

la raza California, a pesar de que en esta especie se han intentado diversos tratamientos sin resultados satisfactorios para aumentar la libido. El propósito del presente estudio fue el uso del opioide como una alternativa para mejorar el comportamiento reproductivo en esta especie.

1. RESUMEN

Con la finalidad de evaluar el efecto del clorhidrato de Naloxona (Nx) sobre el tiempo de reacción a la monta y su correlación con los niveles séricos de testosterona (T) se utilizaron 18 conejos machos reproductores de la raza California, de 2 ± 0.3 años de edad y un peso promedio de 4.26 ± 0.16 kg procedentes del Módulo de Cunicultura del Centro de Enseñanza Agropecuaria de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (FESC). Los cuales fueron seleccionados aleatoriamente para formar 2 grupos de 9 individuos cada uno; el grupo 1 (G1) o control, se le administró 1ml de SSF por vía intramuscular (IM), y el grupo 2 (G2) o experimental, fue dosificado con 0.05 mg/Kg. de Nx IM. Ambos grupos fueron tratados durante 17 días, donde se obtuvieron muestras de sangre completa cada tercer día para la obtención de suero, el cual fue congelado en tubos eppendorff. Los niveles de la testosterona fueron determinadas por Radioinmunoanálisis (RIA). Paralelamente se obtuvo el tiempo de reacción, al efecto de la presencia de la hembra. Al respecto, esta variable fue medida en segundos hasta que se realizó la monta y eyaculación. Los resultados del tiempo de reacción fueron evaluados por una prueba T de Student. Por otro lado, también se realizó una prueba de correlación entre el tiempo de reacción y los niveles séricos de la testosterona. No se encontró diferencia estadística significativa en el tiempo de reacción entre los grupos, sin embargo en los niveles séricos de testosterona si hubo diferencia estadística significativa ($P > 0.05$), donde los valores fueron de 1.08 ± 0.77 ng/ml en el G1 y de 3.17 ± 1.44 ng/ml en el G2. Así mismo, la correlación entre ambas variables fue de $r = -0.17$ en el G1 y $r = -0.029$ en el G2, correlación no significativa ($P > 0.05$). Se concluye que la Nx administrada por vía IM incrementa los niveles séricos del andrógeno en conejos de raza California durante la época de menor actividad sexual, no obstante este antagonista opioide no afecta el tiempo de reacción.

3. REVISIÓN DE LITERATURA

3.1 La Cunicultura en el Mundo y en México

Actualmente el aumento de la población exige un mayor suministro de alimento de origen animal, por lo que surge la necesidad de incrementar la producción de fuentes de proteína para el consumo humano, así como crear fuentes de trabajo (Cordero, 1991). En este sentido el conejo doméstico tiene el potencial de convertirse en una de las especies más utilizadas con la finalidad de producir carne (McNitt *et al.*, 2000).

Se calcula que la producción de conejos por año a nivel mundial es de más de un millón de Toneladas. Tan sólo en el año 2004 fue China el principal productor, seguido de otros países, como se muestra en la cuadro 1.

Cuadro 1. Producción mundial de carne de conejo.

País	Toneladas	País	Toneladas
China	315,000	Egipto	69,000
Italia	221,000	Estados Unidos (USA)	35,000
España	135,000	Malta	1,350
Francia	85,000	Chipre	830

Barbado, 2004.

De acuerdo a lo anterior y como lo documenta Barbado (2004), la producción de esta especie durante el período comprendido entre el 2000 – 2003 por área geográfica fue la siguiente: Europa 570,051 Toneladas, África 85,782 Toneladas de las cuales 76,600 corresponden al norte del continente, en América del Sur 16,317 Toneladas y América Central 4,364 Toneladas.

En los países latinos tradicionalmente consumidores de conejo, la aceptación de la carne de esta especie no plantea problemas. Ya que dicha carne está situada entre las más buscadas (Lebas *et al.*, 1996).

En América; USA, Argentina y México (en ese orden), son los países que cuentan con mayor producción cunícola, considerando que el primero genera programas

de investigación, que lo pueden mantener en un mayor nivel en la producción de conejos para carne (Cheeke, 1987; Cheeke, 1998; McNitt y Nephi, 2000; Ávila 2005). En cuanto a nuestro país se cree que el conejo doméstico en sus diversas razas fue traído por los españoles (Zamora, 2006 comunicación personal) y desde entonces, la cunicultura ha sido una actividad agropecuaria auxiliar (Barbado, 2004).

Se calcula que la producción anual en México es de 15 mil toneladas al año y el consumo per cápita anual cunícola en nuestro país es de 15 gramos por habitante, por lo que es un alimento poco consumido para la mayoría de los mexicanos (Zamora, 2003).

Los principales estados productores de esta especie son: Tlaxcala, Puebla, Morelos, Querétaro, Estado de México, Guanajuato e Hidalgo (Becerril, 2001; Zamora, 2003).

3.2 Características Taxonómicas del Conejo.

Existe controversia respecto al origen del conejo, sin embargo, los investigadores del área coinciden en que el antecesor del conejo apareció hace 31 millones de años en el Eoceno, en las zonas montañosas de Europa, por lo que se considera que el conejo doméstico deriva de las razas europeas, originarias de la península Ibérica y noreste de África. Al respecto, en la literatura consultada se describe que fueron los fenicios quienes escribieron sobre esta especie en el año 1100 a.C., sin embargo, también se menciona que los romanos criaron conejos y liebres en cautiverio, para lo cual los mantenían en jardines llamados leporia (de donde procede el término lepóridos), cuya función era proveer de carne y tener animales para actividades deportivas (Lebas *et al.*, 1996; Fiedrich, 2001). Así mismo, en la península Ibérica, antiguos visitantes bautizaron a estas tierras como Hispania, que quiere decir tierra o costa de conejos, como lo demuestran algunos restos arqueológicos encontrados en esa región (Delibes; 2000).

El conejo doméstico es una especie que se clasifica en el orden de los Lagomorfos que comprende alrededor de 80 especies, clasificadas en dos grandes familias: *Leporidae* (liebres y conejos) y *Ochotonidae* (pikas). En referencia a ello,

México es el país del continente americano, que cuenta con mayor número de especies de lagomorfos, entre las que se describen 10 de conejos y 5 de liebres (McNitt y Nephi; 2000; Ambriz *et al.*, 2003). En este sentido, los lagomorfos se distinguen de los roedores en particular por la existencia de un segundo par de incisivos en el maxilar superior (Lebas, 2000). En la imagen uno se aprecia al conejo macho de la raza California y en el cuadro 2 se describe la taxonomía del conejo doméstico.

3.3 Anatomía y Fisiología del Aparato Reproductor del Macho.

En cuanto a las características anatómicas de esta especie, los diversos autores describen que el aparato reproductor masculino presenta: testículos, epidídimo, conductos deferentes, uretra, vesícula seminal o glándula vesicular, próstata, glándulas parapróstáticas, glándula de Cowper o bulbouretrales y pene (Alvariño, 1993; Ruckebusch *et al.*, 1994b; Del Sol y Vázquez, 2003).

Al nacer, los testículos se alojan en la cavidad abdominal, descendiendo progresivamente hasta alcanzar la posición normal. Tiene la particularidad de que el conejo puede retraer los testículos a cavidad abdominal a voluntad por sus características anatómicas del conducto inguinal y esto puede suceder en peleas y/o estrés, entre otros factores (Ruiz, 1983, Lebas *et al.*, 1996). Los testículos de los animales domésticos se encuentran situados en el exterior del organismo en una bolsa llamada escroto, en el cual se mantienen a una temperatura que está por debajo de la temperatura corporal central (Fuentes, 1989).



Imagen 1. Conejo macho de la raza California

Taxonomía del conejo	
Reino	Animal
Phylum	Cordados
Clase	Mamíferos
Orden	Lagomorfos
Familia	Leporidae
Género	Oryctolagus
Especie	Cuniculus

Cuadro 2. Taxonomía del conejo doméstico (Lebas, 2000).

Los testículos tienen como función la producción de espermatozoides (función exócrina) y la producción de hormonas esteroideas (función endócrina). Ambas acciones son reguladas por tres diferentes controles, que se describen a continuación:

1. El circuito largo formado por hipotálamo – hipófisis – gónada
2. El circuito corto por el hipotálamo – hipófisis
3. El circuito extra corto entre el túbulo seminífero y el tejido intersticial (Faulkner y Pineda, 1986a; Páramo, 2006).

Tanto las gónadas masculinas, como las femeninas cumplen con las dos funciones citadas anteriormente, donde la gametogénesis y esteroidogénesis son estimuladas por las gonadotropinas de la hipófisis, la cual es esencial para la función de los conductos seminíferos. Así mismo, la espermatogénesis requiere de las actividades sinérgicas de LH, prolactina (PRL), FSH, andrógenos y otras hormonas (Faulkner y Pineda 1986a).

Los testículos contienen células que elaboran andrógenos, tubos seminíferos que producen espermatozoides y la porción inicial de los conductos excretores. Estos últimos realizan el transporte y maduración de los espermatozoides a su vez formando el líquido seminal. Por otro lado, las glándulas accesorias elaboran la mayor parte del líquido seminal, medio de suspensión y supervivencia de los espermatozoides. Finalmente en el fenómeno de eyaculación, el pene es quien tiene a su cargo la deposición del semen en el aparato reproductor de la hembra (Alvariño, 1993).

Al respecto, el testículo está constituido de estructuras glandulares de tipo exócrino (túbulos seminíferos y primeras porciones intratesticulares de las vías excretoras) y de estructuras glandulares endócrinas (células de Leydig). Su forma es ovoidal alargada situado en un saco escrotal, formado por una cápsula conjuntiva que envuelve al órgano (túnica albugínea) de la que se emiten trabéculas conjuntivas hacia el interior delimitando lobulillos en los que se encuentran los túbulos seminíferos. Su pared está constituida por tres tipos celulares; 1: células de Sertoli, 2: células de sostén, a las que están unidas las 3: células germinales (Alvariño, 1993; Lebas *et al.*, 1996; Climent *et al.*, 2005).

Los tubos rectos se unen para formar la *rete testis*, de los que nacen conductos eferentes que emergen en la superficie del testículo para constituir la cabeza del epidídimo. En los lobulillos se encuentran las células de Leydig rodeando a los túbulos seminíferos y constituyen el tejido intersticial del testículo (Alvariño, 1993; Climent *et al.*, 2005).

La bolsa testicular o escroto esta formada por la Túnica vaginal, la cual está recubriendo la gónada y el parénquima testicular con una doble estructura; de ellas la mas interna es una serosa que es resultado de una evaginación del peritoneo parietal y la capa externa, que es mas fibrosa y cuyo origen es la fascia transversa (Alvariño, 1993; Ruckebusch *et al.*, 1994a; Páramo, 2006). Continuando con la descripción, la túnica Dartos se considera que es elástica y se encuentra adherida a la túnica vaginal, está deriva de los tendones de los músculos oblicuos abdominales. Por otro lado el músculo Cremáster se describe que esta integrado por fibras estriadas, derivadas de los músculos abdominales internos, y su función primordial es aproximar a voluntad la gónada a la pared abdominal en épocas frías. Finalmente, la piel que recubre ambas bolsas testiculares presenta folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas sin tejido adiposo subcutáneo (Alvariño, 1993; Páramo, 2006).

El escroto se encuentra comunicado con el abdomen a través del anillo inguinal por el que pasan los conductos excretores que proceden del testículo. Los órganos excretores, son órganos pares salvo la uretra que cumple las funciones de almacenamiento, transporte y elaboración de secreciones espermáticas. El epidídimo está formado por conductos eferentes y por el conducto epididimario, de los cuales los primeros nacen de la *rete testis* y emergen hacia la cabeza del testículo. En el caso del conducto deferente, este es una continuación de la cola del epidídimo, posee una luz pequeña e irregular y una pared gruesa. Desde el epidídimo, este conducto asciende hacia el anillo inguinal, en conjunto con vasos sanguíneos, linfáticos y nervios, formando el cordón espermático, donde la función del conducto deferente es la de impulsar los espermatozoides (Alvariño, 1993; Hafez, 2002).

Cabe recordar que el aparato reproductor y el urinario tienen una relación estrecha, en cuanto a estructuras anatómicas como lo es la uretra, que es un tejido muy similar a un tubo que se comunica con la vejiga urinaria y el conducto deferente, presenta una parte pelviana y una peneana. Siguiendo este orden hacia el exterior, la última estructura es el pene, que en los conejos no presenta glándula; este se encuentra rodeado por una piel fina desplazable, llamada prepucio. Este órgano a su vez presenta tres músculos denominados isquiocavernosos, bulbocavernosos y retractores del pene (Alvariño, 1993; Hafez, 2002).

El aparato reproductor del macho presenta glándulas accesorias, que de forma muy particular en el conejo son las siguientes:

- La vesícula seminal o glándula vesicular, la cual es impar y bilobulada. La parte caudal está relacionada con la próstata y su extremo distal con el conducto eyaculador.
- La glándula prostática que se encuentra caudal a la glándula vesicular y craneal a la próstata.
- La glándula prostática se encuentra por debajo de la glándula vesicular y sobre la cara dorsal de la uretra.
- Las glándulas paraprostáticas, situadas sobre la pared lateral de las ampollas deferentes.
- La glándula de Cowper, que se ubica sobre la uretra (Alvariño, 1993; Vásquez, B. y Del Sol, M. 2002).

En las imágenes 2 y 3 se muestran todas las estructuras anatómicas al igual que las glándulas accesorias del conejo macho, que ya fueron descritas.

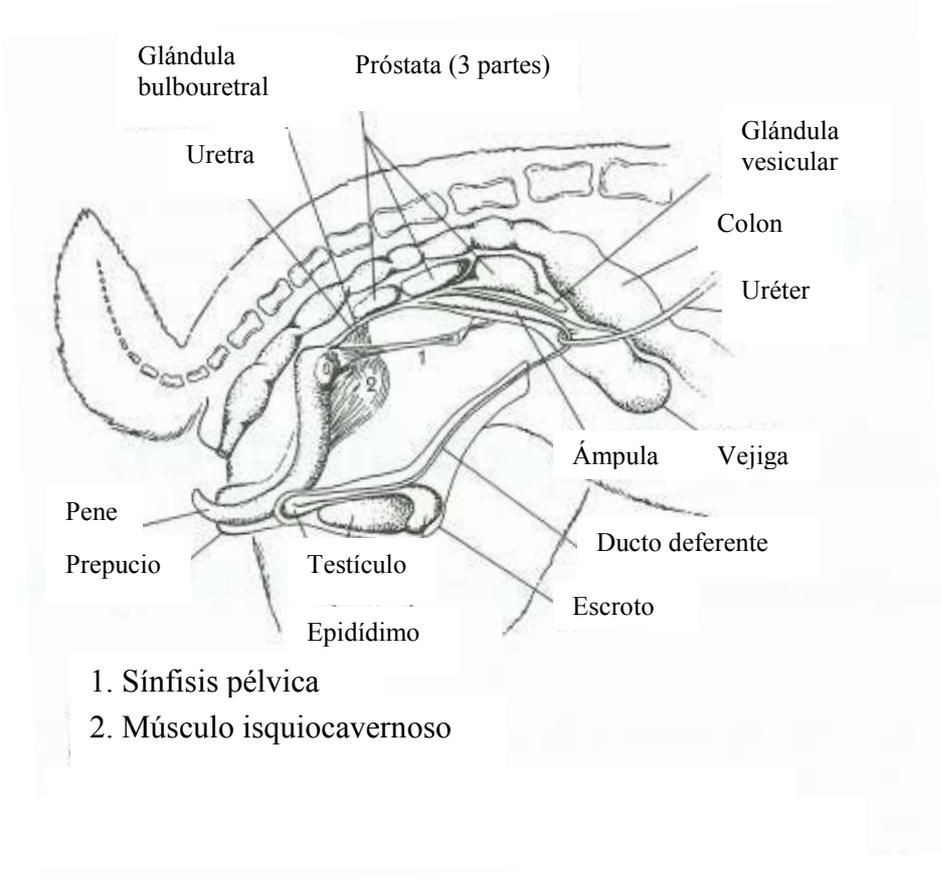
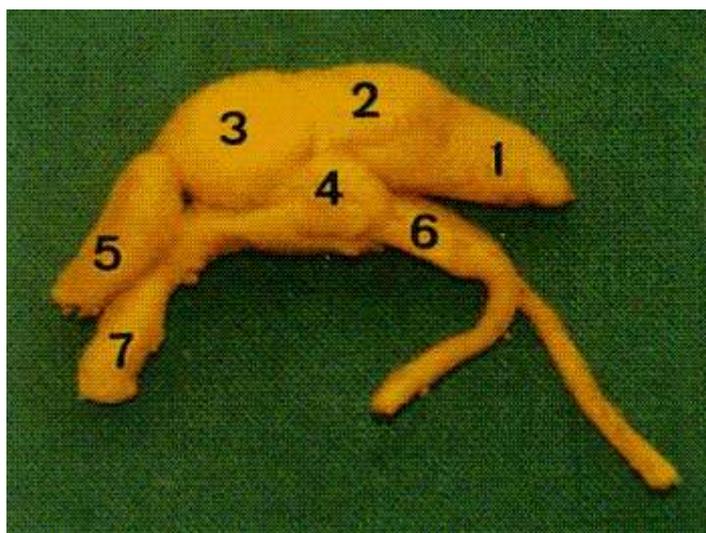


Imagen 2. El aparato reproductor del macho (Tomada de McNitt y Nephi, 2000).



1. Glándula vesicular
2. Propróstata
3. Próstata
4. Parapróstata
5. Glándula bulbouretral
6. Conducto deferente
7. Uretra.

Imagen 3. Glándulas accesorias del aparato genital del conejo (Tomada de Vásquez y Del Sol, 2002).

Así también en el tabla 1, se describen en detalle las funciones que tiene cada glándula accesoria.

GLÁNDULAS ACCESORIAS	FUNCIÓN
Vesícula seminal o Glándula vesicular	Su secreción constituye la fracción postespermática del eyaculado y contiene ácido ascórbico, fructosa, los cuales constituyen el alimento energético de los espermatozoides; además también esta constituido de ácido cítrico, fosforilcolina y prostaglandinas.
Glándula proprostática	Produce una enzima capaz de coagular el semen, glucógeno, mucinas neutras, mucinas ácidas no sulfatadas y mucinas ácidas sulfatadas.
Glándula prostática	El líquido prostático es rico en aminoácidos, ácido cítrico y enzimas (fosfatasa ácida y alcalina), constituye la fracción espermática del eyaculado, junto con la secreción testicular; este fluido no contiene prostaglandinas
Glándulas paraprostáticas	Produce glucógeno, mucinas neutras, mucinas ácidas no sulfatadas y mucinas ácidas sulfatadas.
Glándula de Cowper o bulbouretrales	Su secreción es filante y mucosa, constituye la fracción pre – espermática del eyaculado.

Tabla 1. Función de las glándulas accesorias (Tomada de Vásquez y Del Sol, 2002; Hafez, 2002; Páramo, 2006)

Es por ello y conforme al estudio de la anatomía y fisiología del conejo macho que en la elaboración de un programa reproductivo es necesario considerar lo sugerido por algunos autores en relación a que el macho juega un papel importante en el éxito de una explotación ya que por término medio condiciona el rendimiento reproductivo de 10 hembras. Además de que en condiciones normales de manejo es importante conocer los parámetros reproductivos básicos del macho que permitan su óptima utilización a partir de una edad adecuada, con una intensidad correcta y en buenas condiciones ambientales, entre otros factores. Sin embargo, las características fisiológicas de la vida reproductiva del macho son también limitantes cuando se intenta incrementar su rendimiento reproductivo utilizando técnicas como la inseminación artificial (IA) (Rebollar, 1993).

3.4 Espermatogénesis y características seminales del eyaculado del conejo.

Continuando con algunos aspectos fisiológicos, es indispensable puntualizar que la espermatogénesis en esta especie comienza de forma variable entre los 40 y 70 días de edad según la raza, condiciones ambientales y manejo. Hacia los 60 – 70 días de edad se inician los primeros intentos de monta, así como las primeras cubriciones hacia los 100 días, pero la viabilidad y fertilidad de los espermatozoides es deficiente (Rebollar, 1993; Lebas *et al.*, 1996).

Los conductos testiculares son activos hacia los 84 días. Los primeros espermatozoides aparecen en la eyaculación hacia los 110 días, sin embargo un macho joven puede utilizarse para la reproducción a partir de la edad de 20 semanas. Por otra parte, los primeros coitos pueden tener lugar hacia los 100 días pero la viabilidad de los espermatozoides es escasa o nula, por lo que es preciso esperar de 135 a 140 días para los primeros apareamientos (Lebas *et al.*, 1996).

En el macho adulto la duración de la espermatogénesis, es decir el tiempo es de 31 - 48 días. Al respecto, una espermatogonia origina 16 espermátidas, lo que indica una degeneración. En relación a ello, la producción diaria de espermatozoides se estima aproximadamente de 250 millones, con variaciones raciales y estacionales (Rebollar, 1993).

Diversos autores han encontrado variaciones entre razas al estudiar las características del semen, las cuales deben ser consideradas de modo relativo a causa de la variabilidad existente. El volumen medio y concentración espermática aumenta conforme a la edad. También se ha observado que en machos de 5 meses o mayores de 8 meses, la tasa de fecundación es de 44.4 a 87.5 % en primavera y de 44.4 a 79.2 % en otoño, respectivamente. Así, también la cubrición con machos viejos da lugar a una disminución de la fertilidad frente a machos de dos años de edad (Rebollar, 1993). De hecho, la pubertad en los machos tiene lugar a los 3.5 meses de vida en promedio, no obstante la edad óptima para la monta es de 5 – 5.5 meses de edad (Serra, 1998).

Con referencia a lo descrito anteriormente, el semen se compone de plasma seminal y espermatozoides; en relación al primero este se encuentra formado por una mezcla de secreciones del epidídimo y de las glándulas anexas, que se ha descrito como un líquido traslúcido, blanquecino y viscoso, cuyo volumen varía de 0.3 – 6 ml, presentando gel. Cuando en la obtención de la muestra no se obtiene el gel, el volumen normal del eyaculado es de 0.3 – 2.0 ml, donde la concentración espermática puede situarse entre 150 y 500 millones de espermatozoides por ml y su pH fluctúa entre 6.8 a 7.3 en ambos casos (Alvariño, 2000; Hernández, 2006).

3.5 Endocrinología de la Reproducción

3.5.1 Endocrinología

Actualmente se define a la Endocrinología como la ciencia que se encarga del estudio de las hormonas y sus efectos en las células blanco. Por lo que se ha considerado a las hormonas como sustancias secretadas hacia la circulación por glándulas especializadas y que ejercen una función sobre un órgano blanco. También se define a las hormonas como reguladores biológicos producidos y secretados en cantidades pequeñas por células vivas y que después de ser transportadas en la circulación actúan sobre células blanco, en donde ejercen una acción específica, ya sea estimulando o inhibiendo su función (Fuentes, 1989; Zarco, 2006).

El Sistema Endócrino tiene por objeto mantener la homeostasis del organismo, promover su desarrollo, crecimiento y reproducción, permitiendo su adaptación a los cambios en el entorno (Zarco, 2006). Para ello, la evolución de la reproducción sexual necesita del desarrollo de patrones muy complejos en la función gonadal, que estarán proporcionados por una vía neuro – endócrina (Fuentes, 1989).

Dos ejes esenciales controlan la actividad reproductiva, ellos son el SNC y el Sistema Neuroendócrino (SNE), quienes mantienen una estrecha relación entre los órganos nerviosos superiores y las gónadas, lo que forma el eje hipotálamo – hipofisiario – gonadal (Hafez *et al.*, 2002).

El hipotálamo es una porción nerviosa del encéfalo que se comunica en forma amplia con el medio externo a través del sistema límbico, formado por el quiasma óptico, el bulbo olfatorio y otras estructuras nerviosas, así también, mantiene una importante relación con la hipófisis por medio de fibras nerviosas que recorren el fórnix. Se conecta mediante un sistema vascular formado por las arterias y venas portales, y con la neurohipófisis a través de una conexión nerviosa. Parte de la actividad de éste órgano consiste en producir factores liberadores e inhibidores, así como hormonas que regulan la actividad hipofisiaria (Ruckebusch *et al.*, 1994b ; Hafez *et al.*, 2002), como la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y el factor inhibidor de la prolactina (PIF), que emplean la vía vascular para dirigirse a la adenohipófisis. El sistema porta hipotálamo – hipófisis es una de las constantes anatómicas más características de los vertebrados superiores (Illera, 1994; Hafez *et al.*, 2002; González, 2004).

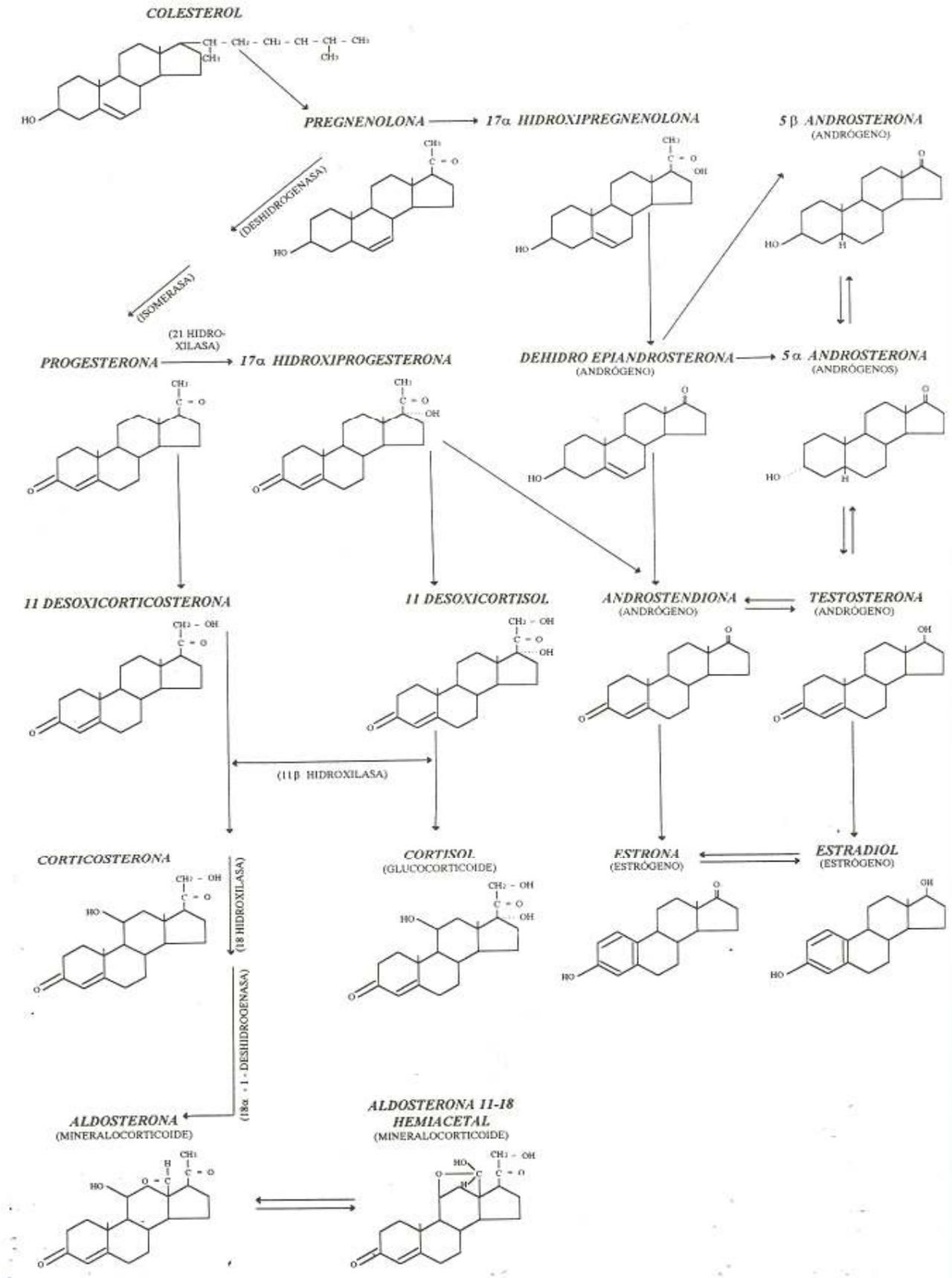
La Hipófisis ó glándula pituitaria, se localiza en una depresión ósea de la base del cerebro denominada silla turca y es responsable de la formación y secreción, por parte del lóbulo anterior de varias hormonas con efecto directo en la reproducción, como la hormona folículo estimulante (FSH), la luteinizante (LH) y la prolactina (PRL), quienes a su vez son llamadas gonadotropinas; además, alberga otras hormonas en el lóbulo posterior que no son originales de éste órgano, como la oxitocina y vasopresina procedentes de el área nerviosa supraóptica y para ventricular del hipotalamo (Hafez *et al.*, 2002; González, 2004).

Las hormonas adenohipofisarias como la FSH en los machos se caracteriza por ser la responsable de las primeras etapas de la espermatogénesis, mediante su acción sobre las células germinales de los túbulos seminíferos. En las etapas finales esta hormona interactúa con andrógenos producidos a nivel testicular. Por otra parte, la LH es la que produce la secreción de andrógenos como la testosterona (T), mediante la estimulación de las células de Leydig en el testículo, además de que interviene en la espermatogénesis, mantiene el aparato reproductor y las características sexuales secundarias del macho (Illera, 1994; Hafez *et al.*, 2002; González, 2004).

Las principales hormonas producidas por los testículos son la T que es secretada por las células de Leydig y la inhibina producida por las células de Sertoli. La biosíntesis de T, tiene como precursor inmediato al colesterol que se biotransforma en pregnenolona, esta conversión es idéntica en el testículo, ovario y glándula adrenal, sólo que en los dos primeros es propiciada por la LH (Gallegos, 1999), como se muestra en la imagen 4. Como ya se indicó a partir del colesterol mediante reacciones enzimáticas se forman varios metabolitos intermediarios, donde las células de Leydig sintetizan T a partir de androstenediol y/o andostrenediona, que también tienen un papel importante en la función testicular.

Los neurotransmisores (aminas biogénicas) en el SNC controlan la producción de GnRH secretada y liberada en pulsos a intervalos de 90 minutos. Al respecto la GnRH busca los receptores proteínicos en la membrana plasmática de células gonadotropas y provoca la secreción episódica normal de LH (cerca de 16 pulsaciones por 24 horas), para que posteriormente esta participe en la secreción de T a nivel testicular (Ruckebusch *et al.*, 1994a; Hafez *et al.*, 2002).

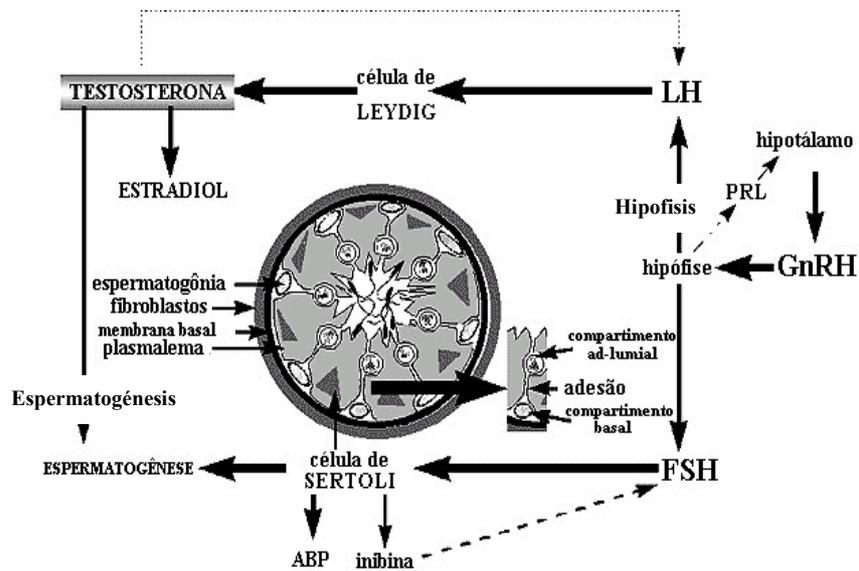
Imagen 4. Biosíntesis de esteroides (Tomada de Gallegos, 1999)



Por otra parte, la FSH se fija y activa a las células de Sertoli para secretar una hormona polipeptídica llamada inhibina, que induce la maduración y crecimiento de las células tubulares y la aromatización de andrógenos en estradiol. Esta gonadotropina también provoca que las células de Sertoli secreten proteína fijadora de andrógenos (ABP) en ratones, cobayos, cerdos, conejos, ratas y ovinos (Imagen 5) (Ruckebusch *et al.*, 1994a; Hafez *et al.*, 2002).

Parte de la T liberada aparece en el líquido de túbulos seminíferos, se fija a ABP con el objetivo de evitar su absorción en el espermatozoide. Sin embargo, la mayor parte de la T se libera en la linfa y sangre que drenan los testículos donde casi el 98 % de la T circulante se fija a la albúmina (Ruckebusch *et al.*, 1994a).

Imagen 5. Control neuroendócrino de la secreción de T (Tomado de Haddad y Cedenho, 1997).



En el conejo doméstico como en el silvestre, existen variaciones estacionales y/o fotoperiódicas de los niveles séricos o plasmáticos de la T, donde los valores fisiológicos de la hormona en el macho según Silvan *et al.*, (1990) fluctúan entre 0.3 – 10 ng / ml.

Por otra parte, Moor y Younglai (1975) utilizando como modelo de estudio al conejo Nueva Zelanda reportan niveles de 0.5 – 10 ng / ml, en el cual una elevación en las concentraciones de LH coinciden con el incremento de T, lo que demuestra la relación existente en el control neuroendócrino de su secreción.

En conclusión, se desconocen con precisión los niveles de la hormona T durante un ciclo anual en el conejo macho y a decir de los especialistas, al igual que en otras especies, la determinación de este andrógeno es relevante por ser un factor determinante en el inicio de la pubertad y la vida reproductiva del macho (Zamora, 2006 comunicación personal); sin embargo, al igual que en los machos de otras especies se puede precisar que el control general de la reproducción está dado por los siguientes aspectos:

- a. Factores ambientales (fotoperíodo).
- b. Factores sociales (efecto macho – hembra).
- c. Factores de retroalimentación.
- d. Factores genéticos.
- e. Cantidad circulante de hormona
- f. Tipo y cantidad de receptores en la célula blanco.
- g. Metabolismo del complejo hormona – receptor (down regulation o internalización de receptores) (Esquivel y Páramo, 2006).

La T como ya se mencionó es un andrógeno producido por las células intersticiales o de Leydig de los testículos, sin embargo, también se produce una cantidad limitada en la corteza suprarrenal. En su cinética se describe que la T es transportada en la sangre por una alfa globulina denominada globulina de unión para esteroides, donde se fija aproximadamente el 98% de la T circulante y la restante se encuentra libre para entrar a la célula blanco, donde una enzima en el citoplasma la convierte en dihidrotestosterona, la cual puede actuar en el receptor nuclear (Hafez, *et al.*, 2002; Mesquita y Fritsch, 2006).

La T influye sobre la producción de semen, el cual es una suspensión celular líquida que contiene los espermatozoides y las secreciones de los órganos accesorios del aparato reproductor del macho (Garner y Hafez *et al.*, 2002). La concentración de esta

hormona en el plasma en los machos es relativamente alta durante tres períodos de vida: la fase de desarrollo embrionario en la cual tiene lugar la diferenciación fenotípica, el período neonatal y la vida sexual adulta. Las concentraciones plasmáticas de este andrógeno disminuyen antes del nacimiento y antes de la pubertad. Estas concentraciones siguen un ritmo circadiano, con una tendencia a valores más altos (por casi 25% en la mañana que en la noche y pulsos muy pequeños circorales (Ruckebusch *et al.*, 1994a).

3.6.1 Fotoperíodo y Estacionalidad

3.6.1 Fotoperíodo

El fotoperíodo y sus variaciones determinan los cambios estacionales de la actividad neuroendócrina; así la cantidad de luz del día genera impulsos nerviosos en los fotorreceptores retinales los cuales son transmitidos vía nerviosa hasta la glándula pineal en donde se regula la síntesis y secreción de melatonina. La vida media de la secreción de melatonina está directamente relacionada con la duración de la noche; la glándula pineal a través de su secreción nocturna de esta hormona y gonadal en respuesta a los cambios en el fotoperíodo (Bittman *et al.*, 1985; Hafez, 1989; Serra, 1998).

El efecto del fotoperíodo incluye por lo menos dos mecanismos por separado; primero, se ejerce una acción directa sobre el eje hipotalámico – hipófisis y por otra parte, existe un cambio simultáneo en la sensibilidad del SNC a la retroalimentación negativa a partir de esteroides (Delgadillo *et al.*, 1992; Serra, 1998).

Por ejemplo en los caprinos la frecuencia de las descargas pulsátiles de las hormonas LH y FSH cambian en períodos críticos de la actividad sexual; por ejemplo, se han detectado cinco picos de LH cada 24 horas durante los meses de verano en los carneros, en tanto que en el invierno solo se presentan tres picos. Por desconocerse a la fecha el significado fisiológico de este mecanismo pulsátil, lo anterior no permite entender de manera más integral la temporada sexual (Chemineau y Delgadillo, 1994). Sin embargo, esto no ha sido estudiado en el conejo silvestre y doméstico.

Los efectos de la melatonina sobre la reproducción son mediados por cambios en la secreción pulsátil de la GnRH a nivel hipotalámico los cuales inducen la secreción de LH a nivel hipofisiario y sus cambios determinan la ciclicidad o el anestro en las especies estacionales (Bittman *et al.*, 1985; Vigué *et al.*, 1995). La disminución en la duración de los días cortos disminuye la secreción de LH y FSH y testosterona, mientras que en los días largos, aumentan la secreción de estas hormonas (Delgadillo *et al.*, 1992). Los factores ambientales, fisiológicos, patrones del fotoperíodo, lluvia y temperatura son las variables que controlan de alguna manera el ritmo endógeno o bien, desencadenan los cambios fisiológicos que caracterizan a la estación de apareamiento (Walkden – Brown y Restall, 1996).

3.6.2 Estacionalidad

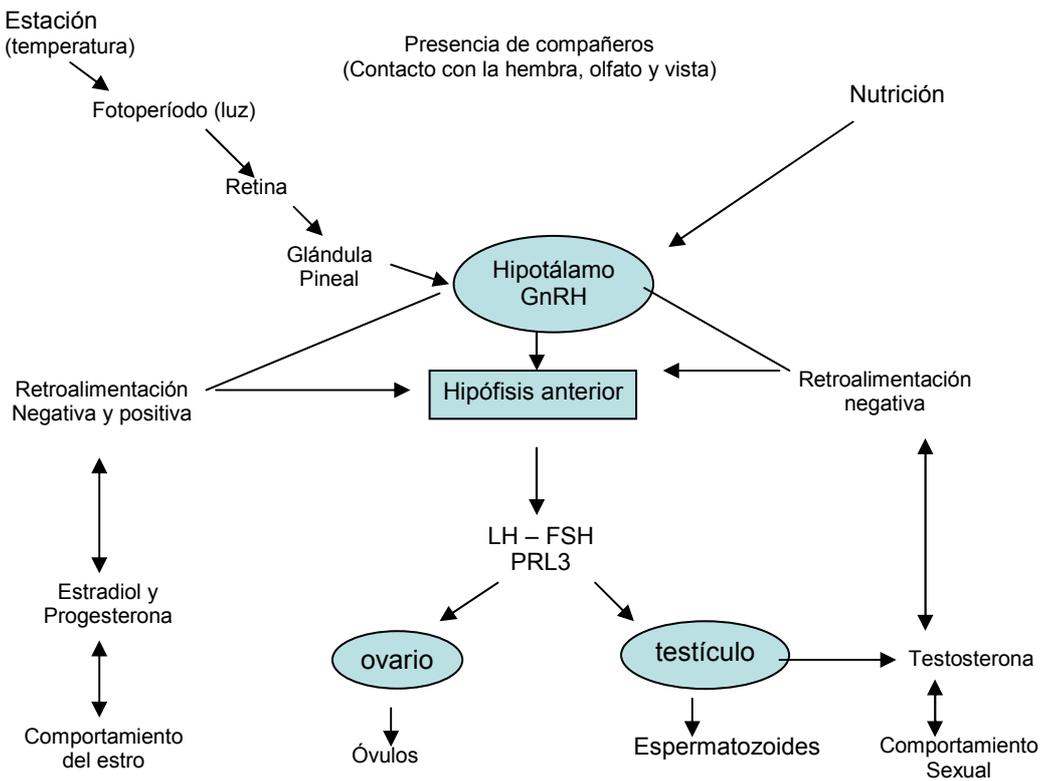
La estacionalidad es un fenómeno fisiológico de adaptación usado por muchas especies silvestres para enfrentar los cambios estacionales de las condiciones climáticas, para que los partos se presenten durante el momento más favorable para la supervivencia de las crías. La domesticación ha conducido a 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, equinos y los conejos silvestres han retenido la capacidad de adaptación, dando como resultado una reproducción estacional (Malpaux *et al.*, 1996); en el caso de los conejos domésticos no hay un período tan delimitado (Rebollar, 1993)

En el macho de especies estacionales, las características reproductivas también se ven influenciadas por la época del año y ya se ha mencionado que el macho tiene un papel importante dentro de los procesos reproductivos, sin embargo, poco se conoce sobre su papel en las condiciones de cría de las diferentes zonas del país, si bien, dos aspectos son básicos para la buena fertilidad masculina; la producción, calidad del semen y la libido; por otro lado la nutrición es especialmente importante en la producción seminal por lo que los sementales deben recibir suplementación antes del empadre. Si bien, esta situación es preponderante en los pequeños rumiantes (Ruiz, 2004); en el conejo también se ha demostrado el efecto del fotoperíodo sobre la actividad sexual (Zamora, 2006 comunicación personal).

La estacionalidad del conejo (*Oryctolagus cuniculus*) en zonas templadas ha sido un tema importante para los profesionales del área interesados en la reproducción y producción de esta especie. Durante el verano, el nivel reproductivo comienza a decrecer a mediados de esta época influenciado por la temperatura del ambiente (Ávila 2005, Hernández, 2006).

En el esquema 1 se resume esquemáticamente las relaciones entre los factores del medio, el SNC, la hipófisis y las gónadas que regulan la neuroendocrinología de la reproducción en el conejo.

Esquema 1. Relación entre los factores del medio, el SNC, la hipófisis y las gónadas en el conejo



Modificado de Serra, 1998.

Como se observa en el esquema 1, los factores externos son los ambientales, quienes ejercen influencia más profunda sobre la conducta de apareamiento, donde destacan la estación y la nutrición (Faulkner y Pineda, 1986b; Serra 1998). La luz y la temperatura influyen en la conducta del apareamiento por vías neurales que modifican la función de la hipófisis y alteran la sensibilidad del substrato somático a la estimulación endocrina (Faulkner y Pineda, 1986b). Las deficiencias nutricionales, especialmente el ingreso calórico inadecuado, retrasan el comienzo de la pubertad en machos (Faulkner y Pineda, 1986b). A la inversa las dietas abundantes en energía aceleran la aparición de este fenómeno la pubertad. Las feromonas afectan directamente los centros de comportamiento sexual y con ello también pueden alterar la función de la hipófisis anterior por influir la liberación de hormonas hipotalámicas inhibitoras o liberadoras (Faulkner y Pineda, 1986b).

En condiciones fisiológicas, el hipotálamo es el encargado de regular la secreción hipofisiaria de las gonadotropinas folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH), por medio de factores liberadores (GnRH), dicha secreción actúa sobre el testículo regulando la liberación de andrógenos, donde como se citó, destaca la T. A su vez el nivel plasmático de este andrógeno determina la secreción de factores hipotalámicos, mediante retroalimentación (-), la duración del fotoperíodo sobre este proceso no es aun bien conocido (Alvariño, 1993; González, 2004).

La estacionalidad en el conejo macho se ha comprobado en distintos estudios, donde los efectos de iluminación y temperatura afectan la espermatogénesis. Estas investigaciones describen que a una mayor temperatura existe menor volumen de eyaculado, afectando de la misma forma la motilidad espermática, niveles séricos de testosterona y libido. Por otra parte, un mayor rango de horas luz provoca un aumento en la cantidad de espermatozoides, sin embargo, en climas tropicales se observa una reducción en la tasa de reproducción aún en un período activo, lo anterior se debe a un efecto directo del ambiente (Lebas *et al.*, 1996).

3.7 Comportamiento Sexual

En lo que respecta al conejo salvaje, la estación de reproducción está muy delimitada de enero hasta agosto para el hemisferio norte y de julio a noviembre para el sur (Rebollar, 1993). Se considera que en el conejo doméstico, no existe un período tan delimitado, tanto en el comportamiento sexual como en los valores para volumen y concentración del eyaculado, ya que estos resultan máximos para los meses de marzo a junio y mínimos para el principio del otoño, sin embargo, esto varía con la ubicación geográfica (Dubiel *et al.*, 1985; Yan *et al.*, 1985). Lo anterior está influenciado por los niveles de T, al respecto los escasos trabajos indican que la hormona también está influenciada por el fotoperíodo y estacionalidad (Hernández, 2006; Ruiz, 2007)

La conducta sexual de los animales comprende una serie de eventos teniendo como fin la fecundación del óvulo por parte de los espermatozoides. En el caso del conejo doméstico, este tiene un comportamiento sexual similar al conejo silvestre, el cual se describe a continuación y se presentan en las imágenes 6 y 7, con sus correspondientes números de figura:

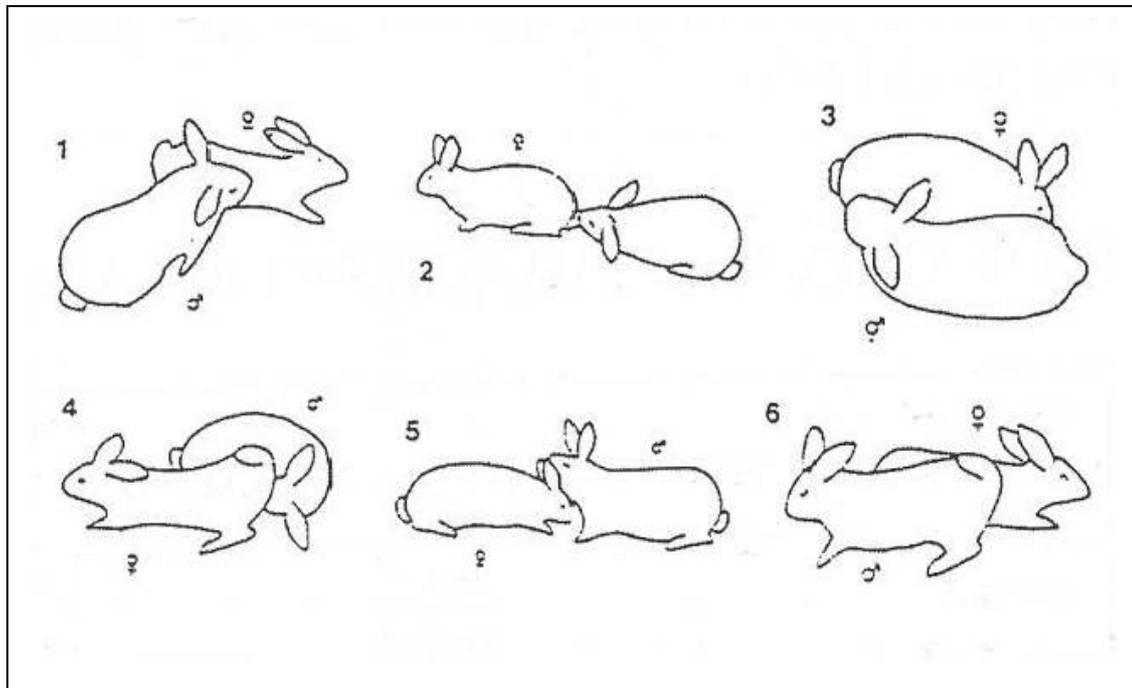
- Breves giros en la jaula (1).
- Olfateo de la región perianal de la hembra por ambos lados (2, 3, 4).
- Frotamiento del mentón en las orejas de la hembra (5).
- Emisión de chorros de orina (eneuresis) por parte del macho (6).
- Frotamiento del mentón del macho sobre la nuca de la hembra (7).
- Monta del macho sobre el dorso de la hembra (8).
- Monta o cópula (9).
- Final de la cópula donde el macho cae de costado emitiendo un agudo chillido (10 y 11).
- Intento de monta de la hembra al macho (12) (Ruiz 1983; Fusi, 1994).

Por otro lado, existen factores intrínsecos y extrínsecos que influyen sobre la conducta sexual de los machos; entre los intrínsecos se encuentra la respuesta a estímulos erógenos y las reacciones copulatorias, lo cual se puede demostrar en machos castrados a los cuales se les aplican tratamientos con andrógenos (Faulkner y Pineda 1986a). Los centros de la conducta sexual del macho están menos definidos pero las

lesiones corticales e hipotalámicas producen disminución de la actividad sexual. La secreción tiroidea influye la reacción en la conducta a esteroides sexuales y modifica la velocidad de secreción de los esteroides gonadales (Faulkner y Pineda 1986a).

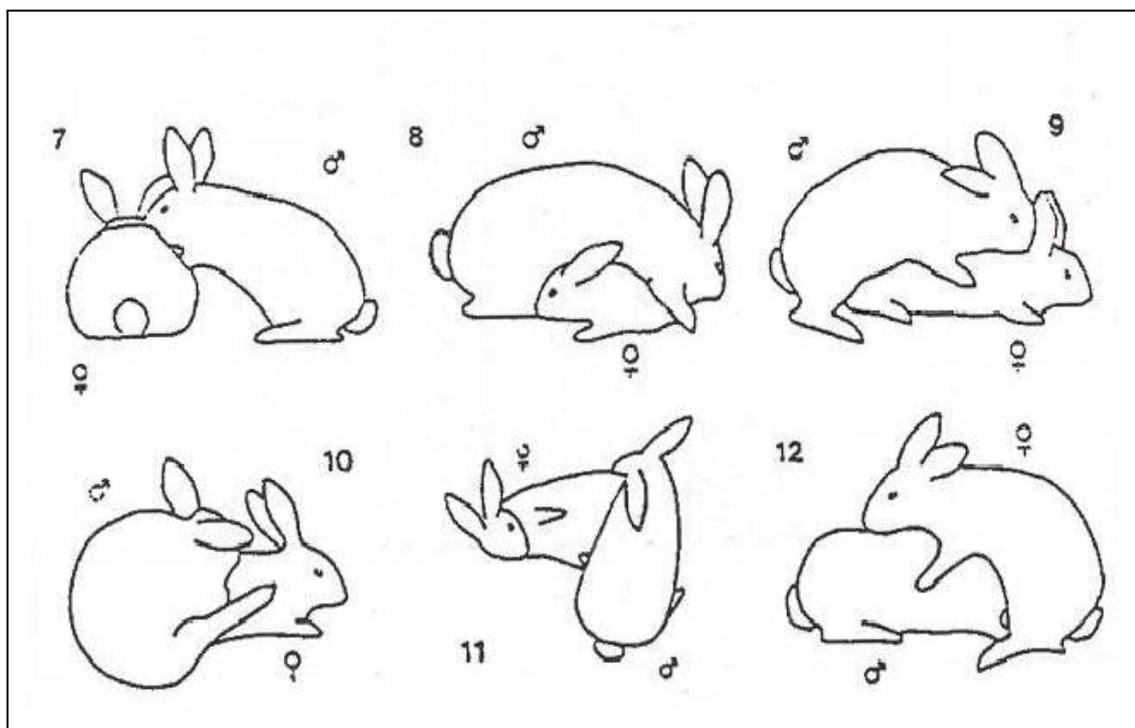
Los factores extrínsecos son mostrados con la monta, la cual consta de dos saltos consecutivos asegurando tres diferentes factores que son: primero que el macho haya podido eyacular en el momento del salto dentro de la vagina, segundo que existe una buena estimulación hormonal y tercero que no se desgaste o agoten sexualmente a los machos (Serra, 1998). La primera monta sirve de preparación para la segunda, que se caracteriza por un volumen menor y una concentración mejorada (Lebas *et al.*, 1996).

Imagen 6. Conducta sexual del conejo macho, desde los giros en la jaula, hasta la eneuresis.



Tomado de Serra (1998)

Imagen 7. Conducta sexual del conejo macho, desde el frotamiento del mentón del macho sobre la nuca de la hembra, hasta el final de la cópula.



Tomado de (Serra1998)

3.8 Péptidos Opioides Endógenos y Naloxona.

3.8.1 Los péptidos opioides endógenos (POE)

La presencia de sustancias análogas a la morfina (por su estructura química) en el seno del SNC está respaldada por suficientes evidencias experimentales en distintas especies (Ruiz, 2004). Observaciones en pacientes bajo medicación con metadona o adictos a otros derivados del opio sufren de anormalidades en sus funciones reproductivas, por ejemplo, en la mujer el empleo intermitente de heroína normaliza o altera los ciclos menstruales y en el varón puede alterar la libido, aunque no afecta las concentraciones circulantes de LH y T (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 llamó péptidos opioides endógenos (POE) 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). Posteriormente, hubo interés en saber el mecanismo por el cual regulan la secreción de las hormonas relacionadas con la reproducción (Fuentes, 1997).

Desde hace aproximadamente cuatro décadas, se ha demostrado que los POE producen un extenso efecto sobre los sistemas neuronales del encéfalo y sobre la glándula pituitaria, modificando la actividad secretoria de las neuronas hipotalámicas (Ruiz, 2004). Adicionalmente se ha descrito el control que ejercen los POE sobre las neuronas secretoras de GnRH e incluso propone un modelo que ayuda a entender cómo se realiza esta actividad en las células de la región preóptica del hipotálamo y la interacción entre los POE, la GnRH y las gónadas (Bicknell, 1985; Hernández, 2006).

Los opiáceos derivados del opio, son: la morfina, codeína y unos veinte alcaloides más. El término opioide es más amplio, pues se aplica a todos los agonistas y antagonistas con actividad semejante a la morfina, lo mismo que a los péptidos opioides naturales y sintéticos (Reisine y Pasternak, 1996; Gutstein y Akil, 2003).

Se han identificado tres familias distintas de POE: *encefalinas*, β – *endorfinas* y *dinorfinas*. Cada familia deriva de un polipéptido precursor diferente y tiene una distribución anatómica característica (cuadro 3). Estos precursores se designan en la actualidad con los nombres de proencefalina (proencefalina A), proopiomelanocortina (POMC) y prodinorfina (proencefalina β).

Cuadro 3. Secuencia de aminoácidos y estructura química de los principales opioides endógenos.

Péptidos Opioides Endógenos representativos	
Leuencefalina	Tir-Gli-Gli-Fe-Leu
Metencefalina	Tir-Gli-Gli-Fe-Met
Dinorfina A	Tir-Gli-Gli-Fe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lis-Leu-Lis-Trp-Asp-Asn-Gln
Dinorfina B	Tir-Gli-Gli-Fe-Leu-Arg-Arg-Gln-Fe-Lis-Val-Val-Tr
α – Neoendorfina	Tir-Gli-Gli-Fe-Leu-Arg-Lis-Tir-Pro-Lis
β – Neoendorfina	Tir-Gli-Gli-Fe-Leu-Arg-Lis-Tir-Pro
β – Endorfina	Tir-Gli-Gli-Fe-Met-Tr-Ser-Glu-Lis-Ser-Gln-Tr-Pro-Leu-Val-Tr-Leu-Fe-Lis-Asn-Ala-Ile-Ile-Lis-Asn-Ala-Tir-Lis-LisGli-Glu
Nuevos péptidos relacionados con opioides endógenos	
Orfanina	FQ / Fe-Gli-Gli-Fe-Tr-Gli-Ala-Arg-Lis-Ser-Ala-Arg-Lis-Leu-Ala-Asn-Gln
Nociceptina	
Endomorfina 1	Tir-Pro-Trp-Fe
Endomorfina 2	Tir-Pro-Fe-Fe

Gutstein y Akil, 2003; Hernández *et al.*, 2006a

Los péptidos opioides no se confinan al SNC. La distribución de péptidos a partir de la Pro – Opio – Melano – Cortina (POMC) es relativamente limitada dentro del SNC, con concentraciones altas en el núcleo arcuato, que se proyecta con amplitud hacia las áreas límbica y del tallo encefálico, así, también hacia la médula espinal (Lewis *et al.*, 1987). La distribución de la POMC corresponde a ciertas áreas del encéfalo en las que la estimulación eléctrica puede aliviar el dolor; los péptidos derivados de la POMC se encuentran tanto en la parte intermedia como en la parte distal de la glándula hipófisis así como en las células insulares pancreáticas (Pilcher *et al.*, 1988).

Los péptidos derivados de la prodinorfina y de la proencefalina se encuentran distribuidos por todo el SNC y en muchos casos se les encuentra juntos, aunque cada

familia de péptidos suele estar localizada en grupos diferentes de neuronas, en ocasiones se expresa más de una familia dentro de la misma neurona (Weihe *et al.*, 1988).

No todas las células que elaboran un polipéptido precursor determinado almacenan y descargan la misma mezcla de péptidos activos, a causa del procesamiento diferencial secundario hasta variaciones en el complemento celular de peptidasas que producen y degradan los fragmentos opioides activos. Aunque los POE parecen funcionar como neurotransmisores o neurohormonas, su función fisiológica no ha podido dilucidarse en toda su extensión. Identificar las funciones fisiológicas de los POE se ha vuelto más difícil por su coexistencia frecuente con otros neurotransmisores propios dentro de una neurona determinada (Reisine y Pasternak, 1996).

Los POE, la morfina, la codeína y los morfínanos opioides se encuentran relacionados de manera natural en los tejidos de los mamíferos; suelen estar en forma conjugada o fijos a proteínas. Así por ejemplo, en la rata se han descrito las vías metabólicas hepáticas que podrían lograr la síntesis de morfina (Donnerer *et al.*, 1987).

3.8.2 Receptores múltiples de los opioides

Pruebas convincentes demuestran que en el SNC hay tres clases principales de receptores de los opioides, designados μ (mu), κ (Kappa) y δ (delta), lo mismo que subtipos dentro de cada clase. Los estudios de fijación en receptores revelan perfiles de selectividad diferentes para cada clase, en tanto que los estudios funcionales han establecido sus peculiares perfiles farmacológicos. Además, estudios autorradiográficos han demostrado distribuciones únicas para cada clase de receptor dentro del encéfalo y la médula espinal. Anteriormente, la designación de un receptor como opioide se basó en la Naloxona (Nx), que es un antagonista de todos los subtipos de receptores del sistema opioérgico (Resine y Pasternak, 1996; Villarejo *et al.*, 2001; Branson y Gross, 2003).

Los tres tipos de receptores de opioides ya mencionados en los mamíferos, se designan de esa forma por las siguientes razones: mu (μ la letra griega mu, que designa al receptor de morfina), kappa (κ , letra griega k que designa a la ketociclazocina, quien

fue la primera clase de fármaco que se utilizó para definir la función de este receptor) y delta (δ , letra griega delta que designa la palabra deferente, porque el vaso deferente del ratón fue el primer tejido utilizado para definir su función) (Nicholson y Christie, 2004).

Evidencias farmacológicas indirectas han permitido sugerir la presencia de otros tipos y subtipos de receptores de opioides, así por ejemplo, el receptor sigma (σ) ya no se considera como un receptor de opioides y se ha aceptado que las asociaciones del supuesto receptor épsilon se explican mejor por la densidad muy baja de receptores μ en algunos tejidos. Las evidencias disponibles no son suficientes para fundamentar las subclasificaciones μ_1 y μ_2 , δ_1 y δ_2 y $\kappa_1 - 3$, aunque se sabe que participan en la modulación del dolor espinal y supraespinal (Nicholson y Christie, 2004). En el Cuadro 4 se presentan los diferentes tipos de receptores, así como ejemplos de los fármacos que provocan interacción en ellos.

Cuadro 4. Características de los diferentes receptores opioides.

TIPO DE RECEPTOR	MU (μ)	KAPPA (κ)	DELTA (δ)
Algunos agonistas selectivos con indicaciones clínicas	Morfina Meperidina Metadona Oximorfona Fentanilo Metomidato	Butorfanol (también es agonista μ débil) Pentazocina (también es agonista μ débil) Nalbufina Buprenorfina	Ninguno disponible
Ubicación de los receptores	Vías de percepción y Modulación del dolor en el SNC Asta dorsal de la médula espinal (AD) Z Q G (zona quimiorreceptora gatillo) Ganglios basales Centro límbicos Corteza y tálamo Centros barorreflejos Plexo mioentérico	A D Ganglios basales Riñón Centros límbicos Corteza y tálamo Plexo mioentérico	A D Ganglios basales Corteza y tálamo
Acciones selectivas	Analgesia intensa Supresión de la tos Constipación Hipotensión Sedación Excitación motora Depresión respiratoria: causa de muerte por sobredosis Tolerancia y dependencia Vómitos	Analgesia (moderada: desde la médula espinal) Diuresis Sedación Disforia Supresión de la tos	Analgesia (leve: desde la médula espinal) Puede producir excitación motora

Modificado de Nicholson y Christie (2004)

3.8.3 Efectos neuroendócrinos de los Péptidos Opioides Endógenos (POE)

La morfina actúa a nivel del hipotálamo, inhibiendo la liberación de la GnRH y el factor liberador de corticotropina (CRF), con lo que disminuye las concentraciones circulantes de las hormonas LH, FSH, adenocorticotrópica (ACTH) y β -*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; Gutstein y Akil, 2003).

Por otra parte, Reisine y Pasternak (1996) citaron que los POE 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 Nx y Naltrexona, incrementan la secreción de GnRH y del factor liberador de corticotropina, así mismo, también incrementa las concentraciones plasmáticas de LH, FSH y ACTH, lo mismo que de las hormonas producidas por sus órganos blanco. Los antagonistas no alteran de manera sostenida las concentraciones basales o inducidas por estrés de prolactina plasmática en el varón; paradójicamente, la Nx 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.

Finalmente, las conclusiones a las que llegaron Brooks *et al.*, (1986; Villarejo *et al.*, 2001; Fuentes, *et al.*, 2003; Hernández *et al.*, 2006a) después de una revisión detallada sobre el efecto que ejercen los POE en la reproducción en el ámbito de la medicina veterinaria, fue que aparentemente estas sustancias juegan un papel importante en el control de la liberación de la LH en una gran variedad de especies. Los POE trabajan suprimiendo la liberación de la GnRH hipotalámica y están implicados en otras actividades como:

- En el mecanismo que suprime a la LH durante el período pre – puberal.
- La LH es controlada por vías donde se involucra a estas sustancias durante el ciclo estral.

- Los esteroides gonadales en algunas circunstancias ejercen una retroalimentación negativa sobre la secreción de la LH a través de rutas donde intervienen las neuronas secretoras de POE.
- Los POE pueden estar involucrados en la regulación del fotoperíodo durante la estación de cría en algunas especies.
- Los POE constituyen un campo potencial para poder manipular la liberación de LH y a través de ello controlar el proceso de ovulación y otros procesos reproductivos.

Es por ello que se ha considerado que la morfina y los POE pueden inhibir la ovulación en ratas y la secreción de LH. En general, inhiben la liberación de gonadotropinas en muchas especies, incluyendo a los monos. La acción es más pronunciada sobre la LH que en la FSH. Los antagonistas como la Nx, han llegado a ser usados extensamente para elevar los niveles plasmáticos de LH (Kordon *et al.*, 1994)

3.8.4 Investigación con naloxona sobre la actividad reproductiva

Diversos Investigadores han utilizado a la Nx experimentalmente para conocer los mecanismos que regulan la fisiología de la reproducción en el SNC en diferentes especies domésticas, como ovinos (Horton *et al.*, 1989; Currie y Rawlings, 1989; Rawlings, y Churchill, 1990; González *et al.*, 1994; Sánchez *et al.*, 1995; Malven *et al.*, 1995; González *et al.*, 1995; Zavala *et al.*, 1998), caprinos (Fuentes y Peraza, 1988; Ruiz, 1996; Fuentes, *et al.*, 1998; Lorenzana, 1998; Singh *et al.*, 2000; Fuentes *et al.*, 2003; Ruiz, 2004), bovinos (Pallas, 1993; Pallas *et al.*, 1993; Arreguin *et al.*, 1995), equinos (Aurich *et al.*, 1995; Aurich *et al.*, 1996a y b; Aurich *et al.*, 1997), cerdos (Bozena y Tilton, 1995; Kotwica *et al.*, 1995; Okrasa *et al.*, 1995; Fuentes y Sanchez, 2004), ratas (El – Sheltawi, M., *et al.*, 1995; Kim *et al.*, 1991; Kumru *et al.*, 2001), aves (Peebles, *et al.*, 1997) y otras especies: mosquitos (Pryor y Fascher 1995); cangrejo de río (Sarojini *et al.*, 1996). En este contexto, se han realizado estudios en los conejos (Alcazar, 1991; Rosano, 1991; Pedrón *et al.*, 1996; Rebollar *et al.*, 1997; Villagrán, 1998; Fuentes *et al.*, 2004; Ávila, 2005; Hernández, 2006), quienes se han interesado en conocer el papel que realizan los POE en esta especie.

Las investigaciones donde se ha utilizado a la Nx, indican que este fármaco influye en los mecanismos que regulan la fisiología de la reproducción en el SNC en diferentes especies domésticas como las ya citadas. En sus trabajos concluyen que los antagonistas de receptores opiáceos, bloquean a los receptores μ en el cerebro y como resultado estimulan la liberación de GnRH, las gonadotropinas y las hormonas gonadales tanto en machos como en hembras; en el caso del macho se ha observado que influye en los niveles séricos de la T, la cual como es conocido, mejora la calidad seminal y el comportamiento sexual (Hernández *et al.*, 2006a; Hernández *et al.*, 2006b).

3.8.5 Clorhidrato De Naloxona (Nx)

A continuación se describe las características farmacológicas de la naloxona.

1. Nombre genérico: Clorhidrato de Naloxona (HCl de Nx) o Naloxona (Nx).
2. Origen y química: Es un opioide antagonista, derivado de la tabaína (alcaloide de la morfina). Es un polvo blanco, soluble en agua y poco soluble en alcohol.
3. Acción Farmacológica: Agonista puro de los derivados del opio y en la técnica anestésica- Neuroleptoanalgesia (NLA)- bloquea el efecto del fentanyl, antagonista competitivo se une a receptores opioides: mu (μ), kappa (κ) y sigma (σ), presentando mayor afinidad por el receptor μ , también tiene la propiedad de antagonizar el GABA y estimular la liberación de Dopamina, posee una acción corta que oscila entre 30 y 60 minutos.
4. Farmacocinética: Absorción: tiene poca eficacia cuando se administra vía oral se destruye el pH estomacal, por lo que utiliza vía inmediata (IV, IM o SC) absorbiéndose rápidamente. Distribución: se distribuye rápidamente en los tejidos y líquidos del organismo alcanzando sus máximas concentraciones en el encéfalo, riñones, bazo, músculo esquelético, pulmón y corazón, atraviesa placenta. Biotransformación: se metaboliza rápidamente en el hígado principalmente por conjugación. Excreción: se elimina principalmente por orina.
5. Farmacodinamia: Disminuye la liberación enzimática por parte de los lisosomas y peptidos depresores del miocardio. Mejora indirectamente la calidad y cantidad del transporte de oxígeno, e incrementa la sensibilidad de los baroreceptores. Aumenta los niveles de cortisol plasmático, y se une a los

receptores μ , impidiendo la acción de los POE en los procesos de liberación de gonadotropinas. Deprime el transporte de Ca^{++} y la actividad de $\text{Ca} + \text{ATPasa}$ en el retículo endoplásmico disminuyendo la capacidad contráctil del miocardio. También se une a los receptores β endorfinérgicos impidiendo la acción de analgesia de la morfina y la mayoría de sus derivados. Compite por los receptores μ que se consideran como mediadores de la analgesia supraespinal, la depresión respiratoria, la endorfina y la dependencia física.

6. Posología: Para revertir los efectos de los opiáceos 0.002-0.02 mg/Kg. IV o IM (duración del efecto de 30 – 60min), en perros de 0.04 mg/ Kg. IV, IM o SC en gatos 0.05-0.1 mg/Kg IV, 0.2-0.4mg/Kg IV. Para revertir el efecto de los opiáceos en conejos, jerbos, hamsters 0.01-0.1 mg/Kg SC o IP si es necesario. Experimentalmente se han usado dosis bajas de 0.4-0.5 mg/Kg en ovinos y caprinos para provocar la liberación de gonadotropinas. En caballos dosis de 0.02-0.04mg/Kg previene el comportamiento de morder el estribo durante 20 minutos.
7. Usos terapéuticos: Sobredosis de opiáceos, antídoto en la NLA, tratamiento de choque por hemorragias y endotoxinas; trastornos cerebrovasculares como embolia, reduce los efectos isquémicos regionales, en el coma no traumático. Experimentalmente en casos de diarrea y vomito (disminuye el peristaltismo), se ha usado conjuntamente Meperidina + Nx como coadyuvante en anestesia con Pentobarbital sódico, experimentalmente en la inducción y sincronización de celo en cabras, liberador de LH en ovejas, vacas, conejas y cerdas, en machos ovinos, caprinos y conejos para liberar ICSH y testosterona, en trabajos realizados en machos cabríos, eleva la libido, en tratamientos en quistes foliculares en vacas.
8. Reacciones adversas: En caso de sobredosis se presentan convulsiones. Su acción puede durar menos que la del narcótico que está antagonizando. Se recomienda vigilar al animal en caso de presentarse recaídas.
9. Contraindicaciones: En pacientes con hipersensibilidad al fármaco, hipotensión, cirugía cardíaca preexistente o cualquier patología cardíaca en general.
10. Interacciones: Revierte los efectos de los agonistas y antagonistas opiáceos como el Butorfanol, Pentazocine y la Nalbufina.

11. Presentación comercial: Narcanti®. Solución inyectable. Ampolletas de 0.4mg
cbp 1 ml. Laboratorios Aventis Pharma, S. A. de C. V.
(Nolan, 2002; Branson y Gross 2003; Ruiz y Hernández, 2005; Plumb, 2006;
Hernández *et al.*, 2006a; Hernández *et al.*, 2006b).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Evaluar el efecto del Clorhidrato de Naloxona (Nx) sobre el tiempo de reacción a la monta y su correlación con los niveles séricos de la Testosterona en conejos machos de raza California en época de menor actividad sexual.

5. HIPÓTESIS

El Clorhidrato de Nx administrado por vía intramuscular (IM) disminuye el tiempo de reacción a la monta e incrementa los niveles séricos de Testosterona en la época de menor actividad sexual.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo se realizó en el mes de diciembre del año 2005 en el Módulo de Cunicultura del Centro de Enseñanza Agropecuaria de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM. Ubicado en la Carretera Cuautitlán – Teoloyucan Km. 2.5 Sn. Sebastián Xhala. Cuautitlán Izcalli, Estado de México. Esta zona se orienta geográficamente a 19° 40' 50'' latitud norte y 99° 12' 25'' longitud oeste, se encuentra a 2252 metros sobre el nivel del mar (msnm), su clima es templado sub – húmedo con lluvias en verano de humedad media (Cw1) y una precipitación pluvial al año promedio de 605 mm³. La temperatura promedio anual es de 16° C, siendo la temperatura mínima 5° C y la máxima de 27.8° C (Estación Meteorológica FESC 2006; INEGI, 2006).

Los conejos machos en observación fueron alimentados a base de concentrado comercial (Conejina EF: 16 % Proteína cruda) y agua *ad libitum*. El material utilizado en el experimento se presenta en el cuadro 5.

Cuadro 5. Material biológico y no biológico utilizado en la determinación de los niveles séricos de T y Tiempo de reacción en conejos machos California.

Material biológico	Material no biológico
<ul style="list-style-type: none">• 18 conejos machos reproductores de raza California de 2 años y un peso promedio de 4.264 ± 0.169 Kg.• 1 coneja adulta en celo	<ul style="list-style-type: none">• Cajas de contención mecánica (imagen 8)• Criocajas• Jeringas estériles de 5 ml sin aguja• Punzocats estériles calibre 21G ¾ 19 mm• Torundas con alcohol• Tubo de ensaye estéril sin anticoagulante• Pipeta estéril de 1ml• Tubos eppendorff estériles de 1.5 ml• Congelador• Kitt TKTT-5 Testosterona Total RIA. Marca DPC.• Centrífuga.• Cronómetro

6.1 Metodología:

Los lotes de los animales fueron seleccionados de forma aleatoria formando dos grupos de 9 individuos cada uno. El grupo 1 se consideró como testigo al cual se le administró 1 ml de SSF por vía intramuscular (IM); mientras que el grupo 2, considerado como experimental, se dosificó con 0.05 mg/Kg de Nx (Plumb, 2002) por la misma vía.

Diseño experimental: ambos grupos fueron tratados cada tercer día, durante 2 ½ semanas, tiempo en el cual se obtuvo una muestra de 2 ml de sangre cada tercer día a partir de la vena marginal de la oreja, previa contención mecánica del conejo (Imágenes 9 y 10) y mediante la utilización de torundas con antiséptico y punzocats estériles calibre 21G $\frac{3}{4}$ 19 mm (Imagen 10).

Pruebas: las muestras obtenidas fueron centrifugadas a 1500 rpm durante 15 minutos, para finalmente obtener 600 – 800 microlitros (mcl) de suero, el cual se congeló en tubos eppendorff de 1.5 ml hasta la determinación de la hormona por Radioinmunoanálisis (RIA), para determinar los perfiles séricos del andrógeno en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) (Imagen 11).

Imagen 8. Caja de contención mecánica para la obtención de las muestras de sangre (modificado de Hafez, 1970).

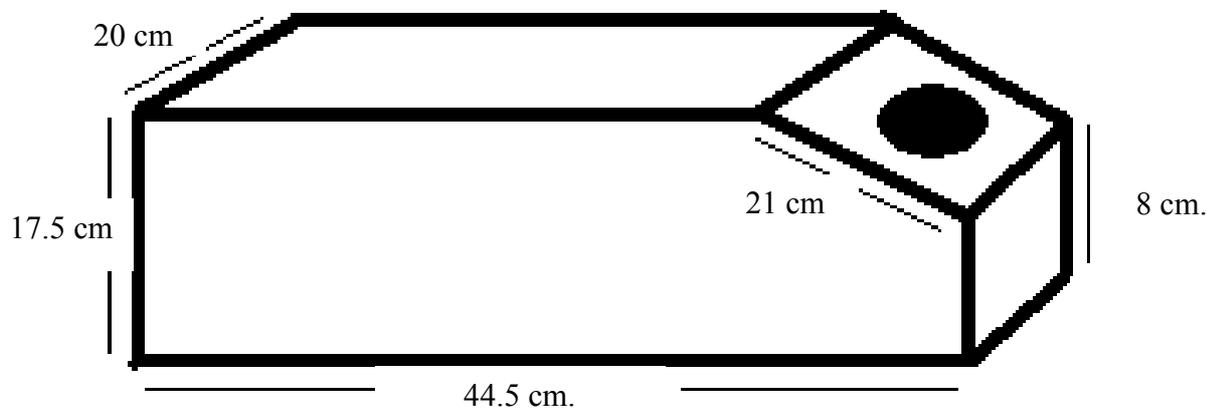


Imagen 9. Uso de caja de contención mecánica para la obtención de las muestras de sangre, en conejos machos California.

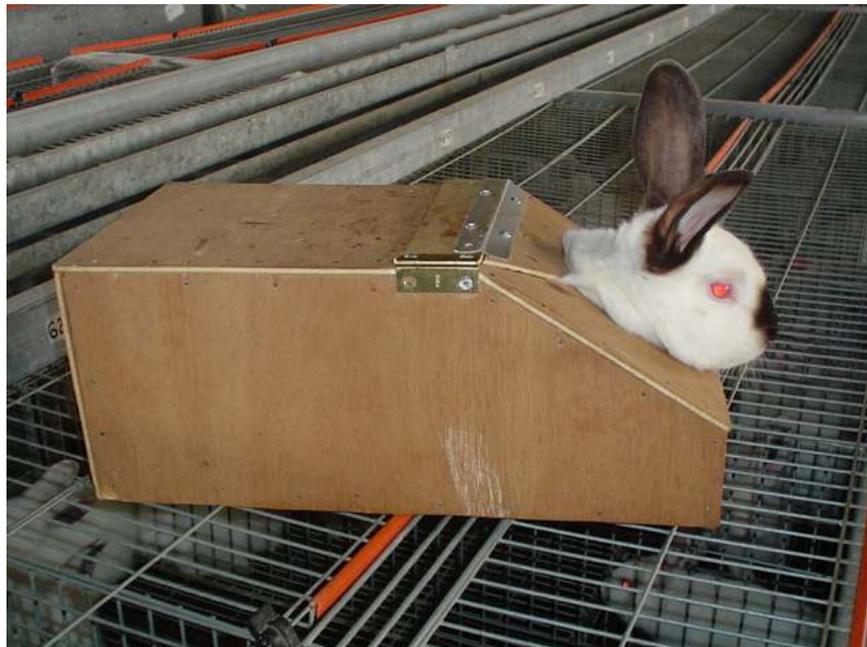


Imagen 10. Método de obtención de sangre a partir de la vena marginal de la oreja.

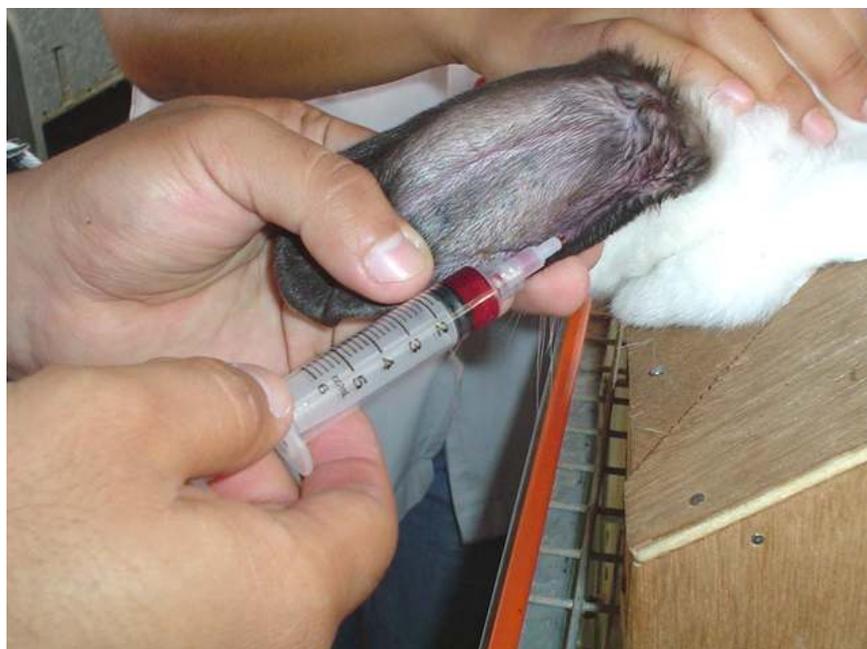


Imagen 11. Suero congelado para determinar T por el método de RIA.



Durante la fase de experimentación se realizaron los muestreos cada tres días, bajo el siguiente esquema, durante la aplicación de Nx: Días 3, 6, 9, 12 y 15, así también en los días 18 y 21 (post-tratamiento), con el objetivo de valorar si existió diferencia significativa ($P < 0.05$) entre ambos tratamientos.

Por otra parte, el tiempo de reacción fue evaluado los mismos días que los niveles de testosterona; éste fue medido con un cronómetro, desde el momento en que se introdujo a la jaula una coneja en celo natural, hasta que ocurrió la eyaculación (Imagen 12). De esta forma, el tiempo registrado fue expresado en segundos.

Imagen 12. Valoración del tiempo de reacción en conejos machos California.



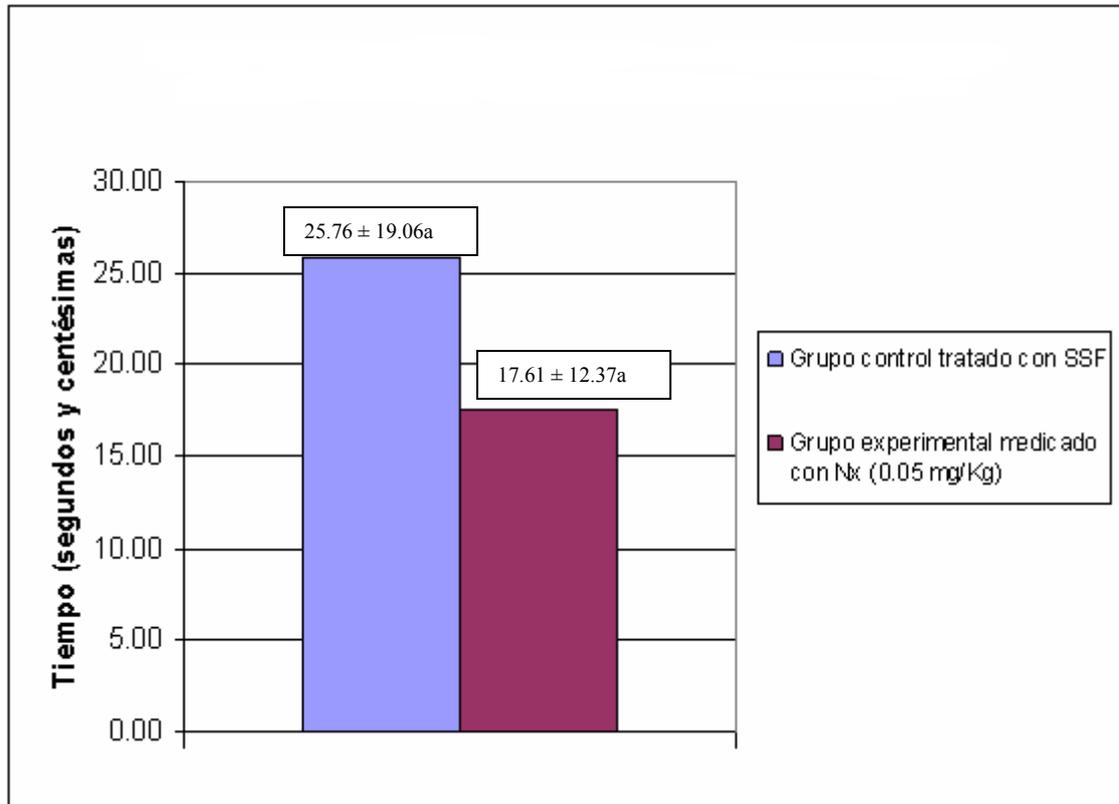
6.2 Análisis estadístico

Los resultados obtenidos en la variable tiempo de reacción fueron expresados en segundos y centésimas, que posteriormente se evaluaron por medio de una prueba de hipótesis mediante la comparación de medias aritméticas por la prueba T student.

Así también en el estudio estadístico se incluyó la prueba de correlación, para determinar la relación existente entre el tiempo de reacción y los niveles séricos de Testosterona. El análisis estadístico se realizó en el programa Excel de Microsoft Office ® y en el paquete de diseños experimentales de la Facultad de Agronomía de la Universidad Autónoma de Nuevo León (FAUANL) versión 2.5 (Olivares, 1994).

7. RESULTADOS

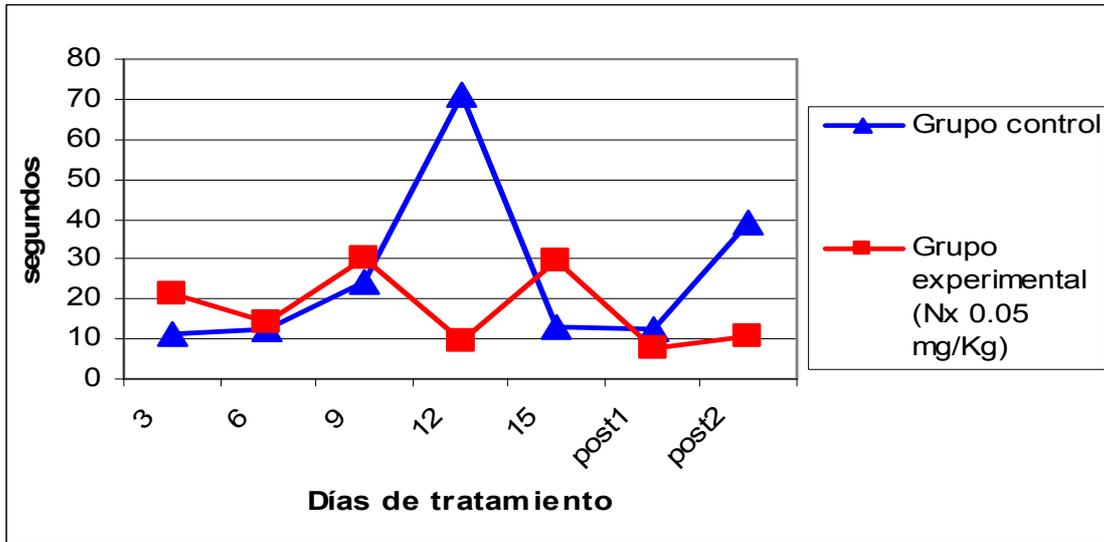
En el gráfico 1 se presentan los resultados obtenidos en el presente estudio, para la variable tiempo de reacción.



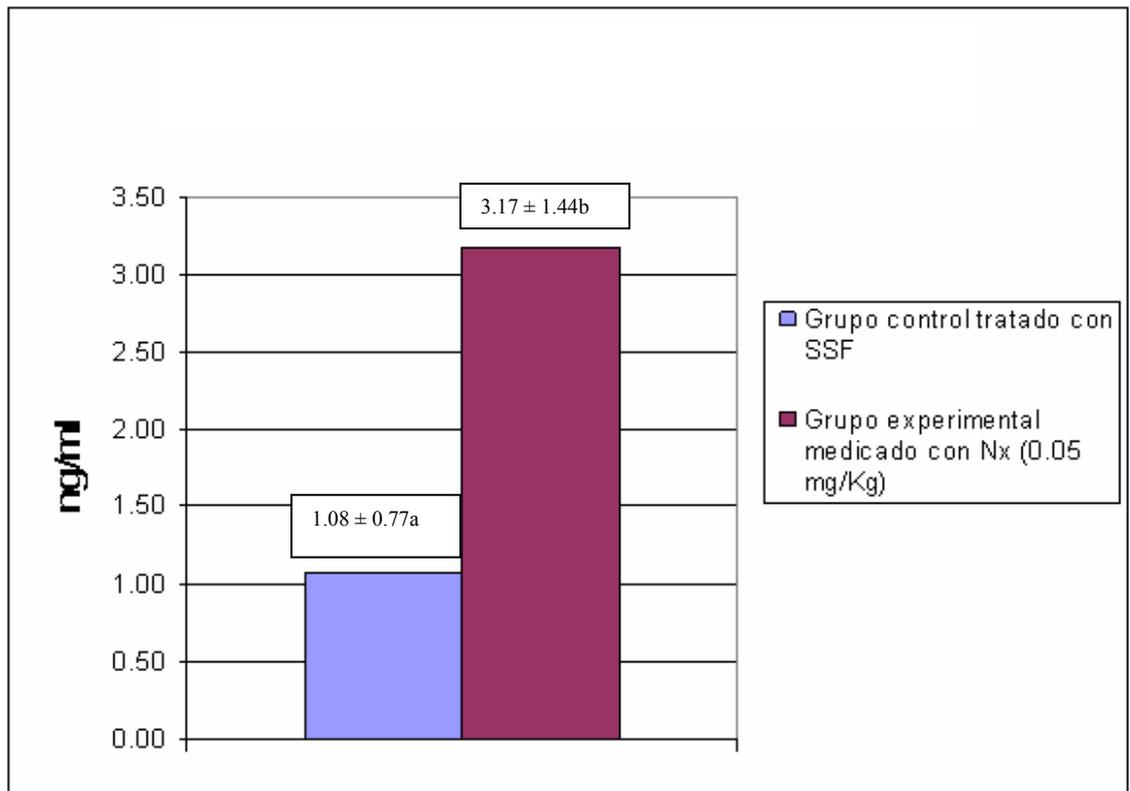
Letras iguales indican que no hubo diferencia significativa ($P > 0.05$).

Como puede observarse en el gráfico anterior, el grupo experimental mostró un menor tiempo de reacción (17.60952) al haberse administrado Nx, en comparación con el grupo control medicado con SSF donde el tiempo tiene tendencia a ser mayor (25.76825). Sin embargo, en el análisis estadístico realizado no hubo diferencia significativa ($P > 0.05$).

En el gráfico 2, se observa que el tiempo de reacción de los animales medicados y controles, tuvo variaciones no significativas entre ambos grupos.



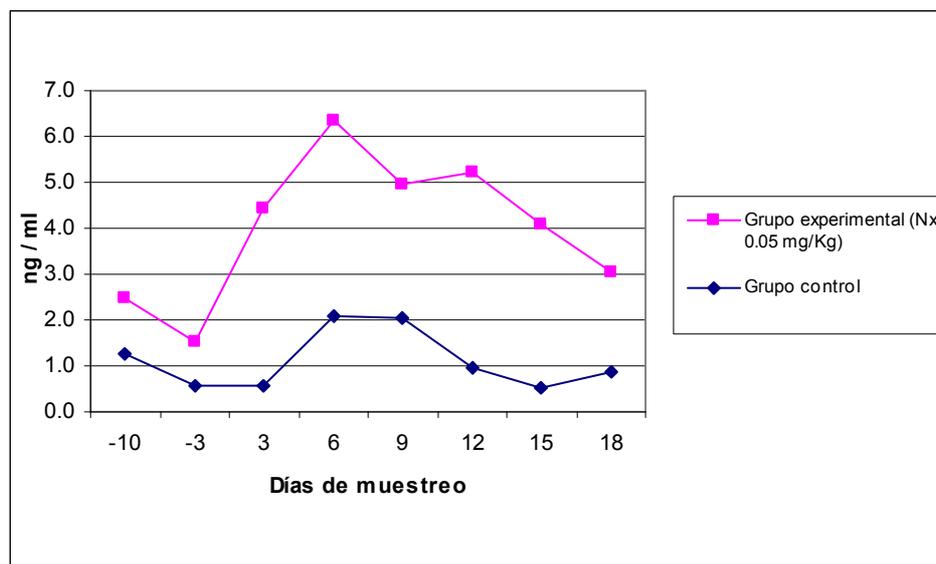
En el gráfico 3, se muestran los niveles séricos de la Testosterona, de los conejos medicados con el opioide Nx y SSF.



Letras diferentes indican que hubo diferencia significativa ($P > 0.05$).

Con respecto a esta variable se observa que en el grupo experimental tratado con Nx (0.05mg/kg), los niveles séricos de Testosterona fueron en el grupo control 1.07639 y en el grupo experimental de 3.16790 más elevados en comparación con el grupo control, al cual le fue administrado SSF. A diferencia de la variable anterior en esta si se observó una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05$).

Grafica 4. Comportamiento de los niveles de Testosterona en el grupo control y experimental, durante el periodo de estudio.



En el gráfico 4 se observa que los niveles séricos de la hormona se incrementan a partir del primer muestreo en el día 3 de haber sido medicados los conejos que recibieron el opioide.

Así mismo y como parte de los objetivos planteados, a continuación en el cuadro 7 se presenta el análisis correspondiente a la correlación realizada entre el tiempo de reacción y los niveles séricos del esteroide.

Cuadro 6. Correlación existente entre el Tiempo de reacción y los niveles séricos de Testosterona en conejos machos de raza California en la época de menor actividad sexual.

Variables	Grupo Control (SSF)	Grupo Experimental (0.05 mg/Kg de Nx)
Correlación entre el Tiempo de reacción y los niveles séricos de Testosterona	$r = - 0.17$ NS	$r = - 0.029$ NS

NS = correlación no significativa ($P > 0.05$).

En el cuadro anterior se puede apreciar que los valores obtenidos tanto en el grupo control como en el experimental no se presentó una diferencia significativa ($P > 0.05$).

8. DISCUSIÓN

En relación a los niveles séricos de T, en esta investigación se observó que durante el mes de estudio (Diciembre 2005), las concentraciones promedio de la hormona expresadas en ng/ml antes de la aplicación de los tratamientos fueron 0.90 ± 0.67 para el grupo control y 1.11 ± 0.64 para el grupo experimental sin que existiera diferencia significativa entre ambos grupos ($P > 0.05$). En este sentido, Ruiz (2007), al realizar un trabajo de perfiles de secreción de T en conejos machos adultos de la raza California durante un ciclo anual, reportó que en el mes de Diciembre los valores séricos de la hormona fueron de 1.1306 ± 0.5905 ; observándose un valor semejante al del presente estudio. Cabe señalar que el mismo autor reportó que el comportamiento reproductivo de conejos estudiados en el módulo de cunicultura de la Facultad de Estudios Superiores – Cuautitlán, situado en el altiplano mexicano, está influenciado por la estacionalidad, situación que confirma Flores (1998) y Zamora (2006 comunicación personal), quienes reportan que dicho comportamiento no es tan estricto en las latitudes norte, como lo confirman los parámetros reproductivos de esta especie en sus respectivos estudios, pero que en su caso no fueron confirmados con la medición de los niveles del andrógeno, como se realizó en el presente estudio.

En esta investigación cuando se aplicaron los tratamientos con la Nx, el grupo control no cambió sustancialmente en los niveles séricos de la hormona, no así en el grupo experimental, que pasó de 1.11 ± 0.64 a 3.17 ± 1.44 , con una diferencia significativa ($P < 0.05$), con respecto al grupo control, cuyos valores al término del estudio fueron de 1.08 ± 0.77 . Los resultados mostraron un incremento del andrógeno en ambos grupos, no así en el control; así mismo citan que los niveles de la hormona regresaron a sus cantidades basales al tercer día después de que se dejó de medicar. Ante esta situación es preciso comentar que existen pocos trabajos en relación a los niveles del andrógeno en esta especie y de igual manera, poco se ha reportado sobre la influencia que ejercen diversos tratamientos para mejorar el comportamiento reproductivo de los conejos. En relación a los niveles de T bajo el efecto del opioide, Pedrón *et al.*, (1996) al realizar un estudio del efecto de la Nx sobre los niveles del andrógeno en el conejo macho adulto, reportan la utilización de dos diferentes dosis de este opioide, donde el grupo A recibió 0.1 mg/Kg y el grupo B 0.01 mg/Kg, ambos cada

12 horas durante 10 días. Lo anterior confirma que al igual que el experimento citado, en este también los niveles de la hormona se incrementaron con la aplicación del opioide, bajo diferentes circunstancias.

Como fue citado, existen pocos trabajos semejantes en la especie, sin embargo a pesar de tratarse de una especie diferente Ruiz *et al.*, (1998), realizaron una investigación sobre el comportamiento reproductivo del macho cabrío de la raza alpino francesa, a través de medir los niveles de T y la libido; en sus resultados, estos investigadores reportaron un aumento en los niveles del andrógeno y mejor libido en los animales medicados con el opioide. Por otro lado, Singh *et al.*, (2000), trabajaron con machos cabríos de la raza Beetal y al igual que Ruiz, *et al.*, (1998), los semovientes medicados mostraron un mayor nivel de la hormona durante la aplicación de los tratamientos. Así mismo Ruiz (2004), reportó que los machos cabríos se vieron influenciados por la Nx en su comportamiento reproductivo, donde se observó un aumento en los niveles de T, menor tiempo de reacción a la primera monta y mejor calidad en el eyaculado de los machos tratados con el opioide. Así mismo, estos autores sugieren que este fármaco es susceptible de utilizarse para tales fines en machos de diferentes especies.

En el presente estudio se observó que el comportamiento de los conejos tratados con Nx, manifestaron un aumento en los niveles séricos de la hormona y mejor libido al reducir el tiempo de reacción a la monta, confirmando que es factible el uso de este fármaco en esta especie.

En relación a esto, los resultados obtenidos y evaluados estadísticamente mostraron la tendencia de que el tiempo de reacción se disminuyera, resultado para el G1 en tiempo de reacción fue de 25.76 ± 19.06 , debido a que se mostraron rangos de 0 a 259 segundos por lo que este valor elevado y en el G2 de 17.61 ± 12.87 , sin embargo, no se presentó diferencia significativa ($P > 0.05$). Este resultado coincide con Alcázar (1991) quien trabajo con 15 conejos machos Nueva Zelanda Blanco, los cuales fueron divididos en tres grupos al azar; al grupo1 se le administró Nx a razón de 0.25 mg en dosis total cada 12 horas, al grupo 2 0.5 mg de Nx y al grupo 3 se les aplico una dosis de 1 ml de SSF IM durante 8 días, a cada conejo de los diferentes grupos se les llevó un mínimo de 5 conejas por día, se les dejó descansar durante mas de una hora entre coneja

y coneja, observando en sus resultados un aumento del diámetro testicular, pero que en el caso del tiempo de reacción evaluado entre las montas no fue alterado, manteniéndose un promedio.

Villagrán (1998), realizó una investigación con un lote de 14 machos y 100 hembras, todos en edad reproductiva, con la finalidad de obtener el patrón normal de comportamiento sexual; el estudio se realizó desde el mes de Julio (máximo de horas luz) hasta Diciembre (mínimo de horas luz). Una vez identificadas las hembras en celo, se llevaron a la jaula del macho, donde permanecieron durante 6 minutos, registrándose entre otros, el número de montas y los niveles de T. El tiempo registrado a la primera monta en promedio fue de 12 – 80 segundos. En este sentido, en el presente estudio, los conejos evaluados en el grupo control mostraron un tiempo de reacción promedio de 25:76 segundos, mientras que los semovientes del grupo experimental quienes fueron medicados con Nx registraron un tiempo de 17:60 segundos en promedio; ambos datos obtenidos son semejantes a lo reportado por Villagrán (1998).

Fuentes *et al.*, (2004) estudiaron el comportamiento sexual de conejos machos de la raza Nueva Zelanda en una unidad de producción intensiva utilizando 14 machos de 6 – 12 meses de edad durante 6 meses (Julio a Diciembre), período en el cual los machos fueron expuestos una vez por semana a seis hembras evaluándose el número de montas, el tiempo entre montas, la época y número de eyaculaciones. Al respecto, los tiempos mínimos de eyaculación y primera monta fueron de 17 segundos y los máximos fueron de 05:33:03 minutos. Estos investigadores concluyeron que los machos se comportaron de igual manera durante los meses de Julio a Diciembre. Al respecto, en el presente estudio realizado en Diciembre (2005), el comportamiento de los machos evaluados fue muy similar, ya que como fue citado tanto el grupo control como el experimental mantuvieron un tiempo de 25:76 y 17:60 segundos respectivamente, lo cual es semejante a lo reportado por Fuentes *et al.*, (2004).

Fuentes *et al.*, (2005) estudiaron el efecto de la Nx en 12 machos adultos de 14 a 20 meses de edad divididos en dos lotes. El experimento se desarrolló con un fotoperíodo natural de 12 horas luz y 12 horas oscuridad, donde ambos grupos recibieron un implante subcutáneo de Naloxona de 8 mg, para ser absorbido durante 15 días. Estos investigadores concluyeron que tanto los machos jóvenes como los adultos

aumentaron el número de montas. Así mismo, reportaron que en el caso de los conejos jóvenes montaron y eyacularon de 9 a 10 veces y los adultos de 6 a 8 veces lo que indica que la Nx influye en la libido. En relación con el presente estudio, se observó que en los conejos tratados con el opioide también se disminuyó el tiempo de reacción, mejorando con ello su comportamiento reproductivo. Confirmando la evaluación de estos dos últimos trabajos se infiere que el opioide puede influir en el comportamiento reproductivo de los machos de esta especie.

Finalmente, cabe destacar que este antagonista opioide puede ser una alternativa a considerar en el ámbito reproductivo de los conejos, con el objetivo de mejorarla, sobre todo en la época de menor actividad sexual. Sin embargo, es necesario realizar más estudios en otras razas y en distintas situaciones geográficas (tanto en machos como en hembras), para confirmar o descartar a la Nx como una opción terapéutica.

9. CONCLUSIONES

El Clorhidrato de Nx administrado por vía IM mostró la tendencia de disminuir el tiempo de reacción a la monta, sin embargo no existió diferencia significativa ($P>0.05$) entre los grupos tratados, por lo que se concluye que no afecta esta variable. Además este antagonista opioide favoreció un incremento en los niveles séricos de T. Por tal motivo, este fármaco se considera como una alternativa terapéutica que puede ser utilizada para mejorar el comportamiento reproductivo de esta especie en la época de menor actividad sexual.

10. LITERATURA CITADA

1. Alcazar, N. A. 1991. El efecto de la Naloxona sobre el diámetro testicular y la libido del conejo. Tesis de Licenciatura. FMVZ. UNAM. México.
2. Alvariño, R. M. 1993. Control de la Reproducción en el Conejo. 1ª Edic. Edit. Ediciones Mundi – Prensa. España.
3. Alvariño, J.M.R. 2000. Reproductive performance of male rabbits. En Memorias del 7th World Rabbit Congress. Valencia, España.
4. Ambriz, G. D., Contreras, M. J. L., Hernández, P. O., Mercado, P. E., Cervantes, R. F. A., Rosado, G. A. 2003. Estudio comparativo de los testículos, epidídimos, glándulas sexuales accesorias y espermatozoides en tres especies de lagomorfos (*romerolagus diazi*, *lepus californicus* y *oryctolagus cuniculus*). Acta Zool. Mex. (n.s.) 88:257-269.
5. Arreguín, A. J., Villa – Godoy, A., Montañón – Bermúdez, M., Villagómez – Amezcua, 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 N° 2. 53 – 65.
6. Aurich, C., Burgmann, F., Hoppen, H. O., Wuttke, W., Hoppe, H., and Aurich, J. E. 1995. Plasm 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
7. Aurich, Chr., Burgmann, F., and Hope. H. 1996a. Opioid regulation of luteinizing hormone and prolactin release in the horse – identical or independent endocrine pathways?. Animal Science 44. 127 – 134.
8. Aurich, J. E., Besognet, B., y Daels, P. F. 1996b. Evidence for opioidergic inhibition of oxytocin release in periparturient mares. Teriogenology. 46: 3, 387 – 396.
9. Aurich, C., Hoppe, H., Aurich, J. E. Aurich, C., Aurich, J. E., and Rath, D. 1997. Role of endogenous opioids for regulation of the oestrous cycle in the horse. Comparative and equine reproductive endocrinology. Reproduction in Domestic Animals. 30: 4, 188 – 192.
10. Ávila, T. A. 2005. Uso del Clorhidrato de Naloxona como estimulante de la receptividad, fertilidad y prolificidad en conejas chinchilla. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores – Cuautitlán. UNAM. México.

11. Barbado, J. L. 2004. Cría de Conejos Microemprendimientos. 1ª Edición. Editorial. Albatros. Buenos Aires. Argentina.
12. Becerril, C. 2004. En marcha el desarrollo de la cunicultura en México: CB. Entrevista. Conejos. Órgano de difusión al servicio de la Cunicultura. Asociación Nacional de Cunicultores de México. A.C Mexico. 1: 2
13. Bicknell, R. J. 1985. Endogenous opioid peptides and hypotalamic neuroendocrine neurons. *Journal Endocrinology*. 107: 437 – 446. Ltd Great Britain.
14. Bittman, E. L., Kaynard, A. H. Olster, D. H. Robinson, J. E., Yellon, S. M. 1985. Pineal melatonin mediates photoperiodic control of pulsatile luteinizing hormone secretion in the ewe. *Neuroendocrinology*. 40: 409 – 418.
15. Bozena, S. y Tilton, J. E. 1995. Short – term inhibition of prolactin secretion by naloxone treatment in pregnant gilt. *Animal Reproduction Science* 39 59 – 59.
16. Branson, K. R., Gross, M. E. 2003. Agonistas y antagonistas opioides. Capítulo 13. En: *Farmacología y terapéutica veterinaria*. 2ª edición. Editorial Acribia. España.
17. Brooks, A. N., Lamming, G. E., Haynes, N. B. 1986. Endogenous opioid peptides and the control of gonadotropin secretion. *Research in Veterinary Science*, 41, 285 – 299. (Review Article).
18. Cheeke, P. R. 1987. *Rabbit Feeding and Nutrition* 1ª edition, Oregon State University. USA.
19. Cheeke, P. R. 1998. *Rabbit Production in North America*. 4 th World Rabbit. Congress. Budapest, Rumania.
20. Chemineau P. y Delgadillo J. A. 1994. Neuroendocrinología de la reproducción en el caprino. *Revista Latinoamericana de pequeños rumiantes*. Vol 1 p.p. 81-89.
21. Climent, P. S., Sarasa, B. M., Muniesa, L. P., Latorre, R. R. 2005. Órganos genitales del macho. Capítulo 21. En: *Manual de anatomía y embriología de los animales domésticos*. Conceptos básicos y aplicativos. 1ª ed. Edit Acribia, S.A. Zaragoza. España.
22. Cordero, G. S. 1991. Estudio histológico del útero no gestante de la coneja doméstica en etapa reproductiva con intento de desarrollo embrionario independiente, producto de copulas en diferentes lapsos de tiempo (superfetación). Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Universidad Nacional Autónoma de México.

23. Currie, W. D. And Rawlings, N. C. 1989. Fluctuation of LH and Lack of responsiveness of FSH to prolonged infusion of morphine and naloxone in the ewe. *J. Reprod. Fert.* 86. 359 – 366.
24. De Lucas, T. J. y Arbiza, S. I. 2001. La leche caprina y su producción. 1ª Edición Editorial. Editores Mexicanos Unidos. México. Pp 211.
25. Del Sol, M y Vázquez, B. 2003. Mesoscopia e Histología de la Glándula Vesicular en el Conejo (*Oryctolagus cuniculus*). *Int. J. Morphol.* 21(4): 325 – 330.
26. Delibes de C, M. 2000. Tomo 1. El Conejo Silvestre. En: *Enfermedades del Conejo*. 1ª edición. Ediciones Mundi- Prensa Libros S. A. Madrid, España.
27. Delgadillo, J.A., Leboeur, B. Chemineau, P. 1992. Efecto de una alta producción espermática en los machos cabríos sometidos en tercer año a ciclos fotoperiódicos de duración. IX Congreso Nacional Caprino. Monterrey, N.L: pp. 38-43.
28. Donnerer, J., Cardinale, G., Coffey, J., Lisek, C. A., Jardine, I., and Spector, S. 1987: Chemical characterization and regulation of endogenous morphine and codeine in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 242: 583 – 587.
29. Dubiel, A., Krolinski, J., Karpiak, C. 1985. Semen quality in different breeds of rabbits in different seasons. *Med. Weterynaryja*, 41 (11), 680-684.
30. El – Sheltawi, M., Essawy, S. A., El – Rafei, 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.
31. Estación de meteorología FESC C – 4. 2006
32. Faulkner, L. C y Pineda, M. H. 1986a. Reproducción en el Macho. Capítulo 9. En: *Veterinaria: Reproducción y Endocrinología*. McDonald, L. E. 2ª Ed. Editorial Interamericana. México.
33. Faulkner, L. C y Pineda, M. H. 1986b. Biología del Sexo. Capítulo 8. En: *Veterinaria: Reproducción y Endocrinología*. McDonald, L. E. 2ª Ed. Editorial Interamericana. México.
34. Fiedrich, N. K. 2001. Crianza de conejos. Serie de Agronegocios. Grupo Editorial Iberoamérica S. A de C. V.
35. Flores, M.H., Zamora, F.M.M., y Guevara, V.J. 1998. Efecto estacional de la respuesta reproductiva en tres razas de conejos en el altiplano mexicano. En

- Memorias del 1er Congreso de Cunicultura de las Américas. Cd. de México, México.
36. Fuentes, H. V. y Peraza, C. 1988. El uso de la naloxona y la progesterona para adelantar la época de empadre en la cabra alpina. Memorias del V Congreso Nacional de Caprinocultura. Asociación Mexicana de Zootecnistas y Técnicos en Caprinocultura. México, D. F. Pag 24 – 27.
 37. Fuentes, V. O. 1989. Sistema Endocrino. Capitulo 3. En: Recopilación de notas, apuntes y artículos selectos para el curso de Fisiología veterinaria. Ed. FMVZ UNAM. México. 1ª ed.
 38. Fuentes, H. V. 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.
 39. Fuentes, V., Sánchez, V., González, H., Fuentes, P., García, A., y Rosiles, R. 1997. La función endócrina del testículo en el carnero criollo mexicano durante las diferentes épocas del año y control opiodérgico durante el anestro. J. Vet. Med. 44: 259-263.
 40. 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. 173 – 176. 13.
 41. Fuentes, V. O; Álvarez, J. J; Hernandez, A; Fuentes, P. I; Sanchez, G. R.2003. The effect of small doses of naloxone on the initiation and duration of the first Oestrus alter weaning in sows. Anim. Reprod. Sci. 79(1 – 2): 121 – 125.
 42. Fuentes, H. V. O; Sánchez, P. V. 2004. Los opioides endógenos, la producción lechera, el estrés y la fertilidad. En: Memorias del 1er foro de Egresados Posgrado Interinstitucional en Ciencias Pecuarias (PICP). Universidad de Colima. México.
 43. Fuentes, V.O., Villagrán, C., y Navarro, J. 2004. Sexual behavior of male New Zealand White rabbits in an intensive production unit. Anim. Reprod. Sci. 80 (1-2), 157 – 162.
 44. Fuentes, V.O., Villagrán, C., Navarro, J., y Fuentes, P.I. 2005. Effect of small doses of naloxone on sexual exhaustion in White New Zealand male rabbits. Anim. Reprod. Sci. 90 (3-4), 341 – 346.
 45. Fusi, A.1994. El Comportamiento Sexual de los Conejos. Coniglioculture. 31: 7 – 8. 31 – 33.

46. Gallegos, G. G. 1999. Manual de Bioquímica. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM. México.
47. Garner, D. L. y Hafez, E. S. E. 2002. Espermatozoide y plasma seminal. Capítulo 7. En: Reproducción e Inseminación Artificial en Animales. Séptima Edición. Mc Graw – Hill Interamericana. México.
48. 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.
49. González, H., Sánchez, V., y 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.
50. González, U. R. 2004. Iluminación en la granja cunícola: influencia en el ciclo reproductivo y métodos de aplicación. Rev. Cunicultura: medio ambiente. 167 – 175. España.
51. Gutstein, H.B., y Akil, H. 2003. Analgésicos opioides. En las Bases Farmacológicas de la Terapéutica de Goodman and Gilman. Vol. 1. capítulo 23. 10ª edición. Editorial Mc Graw Hill. Interamericana. México.
52. Haddad, F. J., y Cedenho, A. 1997. www.unifesp.br/.../uronline/ed0397/infert.gif.
53. Hafez, E.S.E. 1970. Reproduction and breeding techniques for laboratory animals. Lea and Febiger. Philadelphia. USA.
54. Hafez 1989. Reproducción e inseminación artificial en animales. Quinta edición. Editorial Interamericana McGraw - Hill. México. 694 p.
55. Hafez, E. S. E. 2002. Anatomía del aparato reproductor del macho. Capítulo 1. En Reproducción e Inseminación Artificial en Animales. Séptima Edición. Mc Graw- Hill Interamericana. México.
56. Hafez, E. S. E., Jainudeen, M. R y Rosina, Y. 2002. Hormonas, factores de crecimiento y reproducción. Capítulo 3. En Reproducción e Inseminación Artificial en Animales. Séptima Edición. Mc Graw- Hill Interamericana. México.
57. Hernández, A. I., Ruiz, C. J. G., Ruiz, R. M. A., Esperón, S. A. E., Ruiz, C. J. J 2006a. Efecto de un opioide sobre el volumen y concentración espermática en conejos de raza California durante la época de reposo sexual (Resultados preliminares). Revista de Ciencia, Biodiversidad y Tecnología Agropecuaria. ISSN 1665 – 8094. Año III, Volumen I. Número 5. Enero - Junio 2006.

58. Hernández, A. I., Ruiz, C. J. G., Ruiz, R. M. A., Ruiz, C. J. J., Miranda, C. A. E. 2006b. Péptidos opioides endógenos (POE): su control sobre la reproducción. Revista AMMVEPE. Órgano Oficial de la Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Pequeñas Especies. Medicina, Cirugía, Zootecnia, Investigación y Educación en Pequeñas Especies. ISSN 1405 – 6852 Volumen 16 Número 3. Mayo- Junio, 2005. pp 255 – 263.
59. Hernández, A.I. 2006. Efecto del clorhidrato de naloxona sobre las características seminales de conejos de raza California en época de reposo sexual. 3er. Seminario de avances de investigación. Posgrado Interinstitucional en Ciencias Pecuarias PICP. Universidad de Colima México.
60. 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 β - endorphin or naloxone. J. Of Endocrinology 122, 509 – 517.
61. Illera, M. M. 1994. Capitulo 1. Bases neuroendocrinas de la reproducción. En: Reproducción de los animales domésticos.1ª ed. Edit AEDOS. Barcelona. España.
62. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI.) 2006.
63. Kania, B. F., y Domansky, E. 1996. Central adrenergic pathway participation in the inhibitory effects of endorphin on forestomach motility in sheep. Small Ruminant Research. 19:3, 247 – 254.
64. Kim, K., Lee, B. J., Lee, C. C., Cho, W, K., y and Ramírez, V. D. 1991. Adrenergic mediation of naloxone – induced GnRH release from Hypotalamic of ovariectomized, steroid – treated immature rats. Acta Endocrinológica. 125 (6): 680 – 6.
65. Kordon, C., Drouva, S. Martínez de la Escalera, G., y Weiner, R. I. 1994. Role of classic and Peptide Neuromediators in the Neuroendocrine Regulation of Luteinizing Hormone and Prolactin Chapter 27 in: The Physiology of Reproduction. Second Edition. Edited by E. Knobil and J. D. Neill. Raqven Press. Ltd. New York.
66. Kotwica, G., Sobczak, J., and Koziorowski, 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.
67. Kumru, S; Simsek, B; Yilmaz, B; Sapmaz, E; Kutlu, S; Sandal, S; Canpolat, S.

2001. Differential regulation of preovulatory luteinizing hormone and follicle – stimulating hormone release by opioids in the proestrous rat. *Physiol Res.* 50: 397 – 403.
68. Lebas, F., Coudert, P., De Rochambeau, H., y Thébault, R. G. 1996. El conejo. Cría y Patología. Colección FAO. Producción y sanidad animal. Italia.
69. Lebas, F. 2000. Tomo 1. Capítulo 1. Biología. En: *Enfermedades del Conejo*. 1ª edición. Ediciones Mundi- Prensa Libros S. A. Madrid, España .
70. Lewis, J., Mansour, A., Khachaturian, H., Watson, S. J., and Akil, H. 1987: Opioids an pain regulation. In *Pain and Headache, Vol 9. Neurotransmitters and pain control* (Akil, H., and Lewis , J. W. Edit.) pp 129 – 159.
71. Lorenzana, C. L.C.1998. Control opioide del comportamiento reproductivo de la cabra. El uso de implantes para la administración crónica de naloxona. 1er seminario de avances en investigación, Posgrado Interinstitucional en Ciencias Pecuarias (PICP). Maestría en Ciencias Pecuarias. México. Universidad de Colima.
72. Malpau, B., Chemineau, P. y Pelletier. 1993. Efectos de las variaciones del fotoperíodo sobre la reproducción. *Anim. Reprod. Sci.* 19: 235 – 243.
73. Malven, P. V., Aurich, C., Aurich, J. E., y Rath, D. 1995. Role of endogenous opioids for regulation of the oestrus cycle in sheep and cattle. *Comparative and equine reproductive endocrinology. Reproduction in Domestic Animals.* 30: 4, 183 – 187.
74. McNitt, J. I., Patton., N. M., Cheeke, P. R., y Lukefahr, S. D. 2002. Rabbit production interstate publisher inc. USA.
75. McNitt, J. L., y Nephi, M. P. 2000. Rabbit Production. 8ª edición. Edit. Interstate Publishers, Inc Danville Il. USA.
76. Mesquita, H. M., y Fritsch, M. 2006. Gametogénesis. Capítulo 3. En: *Reproducción de los Animales Domésticos*. 2ª edición. Editorial. LIMUSA. Noriega Editores. México.}
77. Moor B, C., and Younglai E, V. 1975. Variations in Peripheral levels of LH and testosterone in adult male rabbits. *Journal of reproduction an fertility.* 42: 259 – 266.
78. Nicholson, A., Christie, M. 2004. Analgésicos Opioides. Capítulo 13. En: *Farmacología clínica en pequeños animales*. 2ª ed. Edit. Inter – Médica. Buenos Aires. Argentina.

79. Nolan, A. 2002. Cáp. 14 SNC, Opioides. En: Farmacología y terapéutica veterinaria. 1ª Edic. Edit. Mc- Graw –Hill Interamericana. España.
80. Okrasa, S., Kalamarz, H., and Ziecik, 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.
81. Olivares, S.E. 1994. Paquete de diseños experimentales FAUANL. Versión 2.5 Facultad de Agronomía UANL. México.
82. Pallas, G. G. E. 1993. El uso de la Naloxona en la terapia de los quistes foliculares de la vaca lechera. Tesis de Licenciatura. México. FMVZ – UNAM.
83. Pallas, G; Fuentes, V. O; Sánchez, E; Hidalgo, A; González, H. 1993. El efecto de la Naloxona sobre la enfermedad de los quistes foliculares diagnosticados clínicamente en las vacas lecheras. En: Memorias del Congreso Nacional de Buiatria. Mexico.
84. Páramo. R. R. M 2006. Capítulo 2. Morfofisiología de los órganos genitales del macho y de la hembra. En: Reproducción de los animales domésticos. Segunda edición. Edit LIMUSA Noriega Editores. México.
85. Pasternak, G. W. 1993. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin. Neuropharmacology*. 16: 1 – 18.
86. Pedrón, N., Pedroza, 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.
87. 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.
88. Pilcher, W. H., Joseph, S. A., and McDonald, J. V. 1988: Immunocytochemical localization of pro – opiomelanocortin neurons in human brain areas sub-serving stimulation analgesia. *J. Neurosurg*. 68: 621 – 629.
89. Plumb C. D., 2006. Manual de farmacología veterinaria. 5ª Edición. Editorial Inter-médica. Buenos Aires (Argentina).
90. Pryor, S. C., y Fascher, E. 1995. The effects of opiates and neuropeptides on mosquito hemocytes. *Acta Biológica Hungarica*. 46: 2 – 5 329 – 340.
91. 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.
92. Rebollar, G. P. 1993. Fisiología de la Reproducción en el conejo macho. Capítulo 2. En: Control de la reproducción en el conejo. Editorial Mundi – Prensa. España.
 93. 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.
 94. Reisine, T y Pasternak G. 1996: Analgésicos opioides y sus antagonistas. En: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica de Goodman and Gilman Vol. 1, Capítulo 23, novena Edición. Editorial McGraw – Hill Interamericana. México.
 95. Rosano, L. M. A. 1991. El efecto de la naloxona sobre la receptividad sexual de la coneja Nueva Zelanda. FMVZ. UNAM. México.
 96. Ruckebusch, Y., Phaneuf, L. P., Dunlop, P. 1994a. Hormonas de los Testículos. Capítulo 52. En: Fisiología de Pequeñas Especies. Editorial El Manual Moderno, S. A. de C. V. México.
 97. Ruckebusch, Y., Phaneuf, L. P., Dunlop, P. 1994b. El complejo hipotálamo hipófisis. Capítulo 45. En: Fisiología de Pequeñas Especies. Editorial El Manual Moderno, S. A. de C. V. México.
 98. Ruiz, P. L. 1983. El Conejo. Manejo, Alimentación, Patología. 2ª edición. Ediciones Mundi – Prensa. Madrid. España.
 99. Ruiz. C. G. 1996: Efecto de tres tratamientos hormonales sobre la inducción, sincronización fertilidad y prolificidad en cabras lecheras. Tesis de Maestría. U. de Col. México.
 100. Ruiz, C.J.G., Fuentes, H.V.O., Carmona, M.M.A., Valencia, M.J., Ruiz, R.M.A. 1998b. El efecto de la Naloxona aplicada por dos vías de administración sobre las características testiculares, libido y calidad seminal en machos cabríos. En Memorias de la XI Reunión de Avances en Investigación Agropecuaria y del mar. Trópico 98. Guadalajara, Jalisco. México.
 101. Ruiz, C.J.G. 2004. Efecto de la aplicación del Clorhidrato de Naloxona sobre la función testicular del macho cabrío. Tesis Doctoral. Posgrado Interinstitucional en Ciencias Pecuarias PICP. Universidad de Colima. México.
 102. Ruiz, C.J.G. y Hernández, A.I. 2005. Farmacología para Médicos Veterinarios Zootecnistas. Edit. UNAM. México.

103. Ruiz G. A. G. 2007. Perfiles de Secreción de Testosterona en Conejos Machos Adultos de la Raza California en dos Épocas del año. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México.
104. Sánchez, P. M. V., Fuentes, H. V. O., González, R. H., y Perera, 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.
105. Sarojini, R., Nagablushanam, R., y Fingerman, M. 1996. In vivo assement of opioid agonists an antagonists on ovarian maturation in the red swamp crayfish, *Procambarus clarkii*. *Comparative Biochemistry and Physiology. C, Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*. 115: 2 149 – 153.
106. Serra, J. 1998. Capitulo 7. Reproducción en cunicultura. Curso de perfeccionamiento a la cunicultura industrial. Edita Extrona S.A.
107. Singh, B., Dixit, V.D., Singh, P., Georgie, G.C., Dixit, V. P. 2000. Effect of naloxone on the plasma lévels of LH, FSH, prolactin and testosterona in beetal bucks. *Small Rum Res*; 37: 51 – 55.
108. Silvan, G., Illera, J C, Martin, R. e Illera, M. 1990. Photoperiodic variations in plasma concentration of testosterone in the rabbit. *Rev. Esp. Fisiol*. 46 (2), 177–182.
109. Vásquez, B, y Del Sol, M. 20002. Complejo prostático en el conejo (*oryctolagus cuniculus*). *Rev. Chil. Anat*. 20(2): 175 – 180.
110. Vigue, C. A. Craty, A. Locatelli and B, Malpaux. 1995. Regulation of luteinizing Hormona – Relasing Hormona (LHRH) secretion by melatonin in the ewe. II. Changes in N – Methyl – D, L, aspartic acid – induced LHRH relase during the stimulation of luteinizing hormone secretion by melatonin. *Biol. Reprod*. 52: 1156 – 1161.
111. Villagran, V.C. 1998. Efecto de los antagonistas opiaceos (Naloxona) sobre el comportamiento sexual del conejo macho Nueva Zelanda (*Oryctolagus Cuniculis*). Avances de investigación. Universidad de Colima. Posgrado interinstitucional de ciencias pecuarias y del mar. Seminarios 98-1. Colima.
112. Villarejo, D. M., Murillo, Z. J. R. y Alvarado, H. H. 2001. Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. *Rev. Hosp. Met*. Vol. 1:3 – 65 – 97.

113. Weihe, E., Millan, M. J., Leibold, A., Nohr, D., and Herz, A. 1988: Co-localization of proenkephalin – and prodynorfin – derived opioid peptides in laminae IV/V spinal neurons in arthritic rats. *Neurosci. Lett.* 29: 187 – 192.
114. Yan, Z., Gong, Y. Q., Ding, J. T., Ding, J. C., Wang, Z.Q. 1985. Influence of hot summer weather on plasma testosterone concentration and semen quality in Angora rabbits. *Chinese J. of Rabbit farming*, 3, 24-26.
115. Zamora, F. M. 2003. La organización, factor clave para impulsar la vinicultura en México: MZ. Entrevista. *Conejos. Órgano de difusión al servicio de la Cunicultura. Asociación Nacional de Cunicultores de México. A.C México.* 1:0
116. Zarco, L. 2006. Endocrinología de la reproducción. Capítulo 3. en: *Reproducción de los animales domésticos. Ed LIMUSA Noriega Editores. México.* 2a. ed.
117. Zavala, A. M. P; Galina, H. M. A; Valencia, M. J; Fuentes, H. V. O; Ortiz, M., R.1998. Effect of naloxone in male polypay sheep during mating, synchronized outside the reproductive season. *Adv. Agricult. Res.*7(3): 23 – 27.