



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN**

**EFFECTO DE LA NALOXONA EN CONEJOS MACHOS
PREPÚBERES DE LA RAZA NUEVA ZELANDA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**

**PRESENTAN:
FABIOLA PINEDA RAMÍREZ
LUCIA GUADALUPE RAMÍREZ MEDEL**

ASESOR: M.V.Z. JUANA ORTEGA MONDRAGÓN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: **VOTOS APROBATORIOS**
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



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 en conejos machos prepúberes
de la raza Nueva Zelanda.

que presenta la pasante: Fabiola Pineda Ramírez
con número de cuenta: 9425263-7 para obtener el título de :
Médica Veterinaria 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 18 de Marzo de 2008

PRESIDENTE MVZ. Juana Ortega Mondragón

VOCAL M.C. María Magdalena Zamora Fonseca

SECRETARIO Dr. Miguel Angel Cornejo Cortés

PRIMER SUPLENTE Dr. José Alfredo Medrano Hernández

SEGUNDO SUPLENTE MVZ. Ismael Hernández Avalos



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

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



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
P R E S E N T E

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 en conejos machos

_____ prepúberes de la raza Nueva Zelanda.

que presenta la pasante: Lucía Guadalupe Ramírez Medel

con número de cuenta: 40001532-3 para obtener el título de :

Médica Veterinaria 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 18 de Marzo de 2008

PRESIDENTE

MVZ. Juana Ortega Mondragón

VOCAL

M.C. María Magdalena Zamora Fonseca

SECRETARIO

Dr. Miguel Angel Cornejo Cortés

PRIMER SUPLENTE

Dr. José Alfredo Madrano Hernández

SEGUNDO SUPLENTE

MVZ. Ismael Hernández Avalos

AGRADEZCO

A Dios por darme la oportunidad de concluir esta meta tan anhelada.
"Gracias por dejarme llegar a este momento"

A mi madre por haberme dado la vida, por confiar siempre en mí y por todo el apoyo incondicional que me ha brindado durante todo este tiempo. TE QUIERO

A mi padre por ser mi ejemplo a seguir durante todo este largo camino, por estar siempre a mi lado guiándome para ser una mejor persona. Esto es para ti con todo mi amor y respeto. Al fin te doy la satisfacción que tanto has deseado.

A mi hermana Paola por ser una parte fundamental en mi vida, sabes que eres la mejor hermana del mundo. Gracias por ayudarme a concluir esta meta tan soñada. " t.q.m "

A mi sobrino Adrik (Tedy) gracias por llegar a iluminar nuestras vidas creo que te has convertido en la inspiración de la familia eres un solcito maravilloso, espero que cuando puedas leer, te sientas orgulloso de tu tía que tanto te ama.

A mi cuñado Romulo por todo el apoyo que me ha brindado durante este tiempo, por tu amistad y confianza, y sobre todo por haberme dado ese sobrino tan hermoso. Eres como el hermano que nunca tuve. No cambies eres excelente ser humano.

A Toda mi familia por creer siempre en mi y apoyarme en todo momento " su confianza nunca me dejo caer"

A la M.V.Z Juana Ortega Mondragón por guiar este trabajo y apoyar con sus consejos, enseñanzas y conocimientos el inicio de esta nueva etapa de mi vida profesional.
"Gracias por ser mi profesora y amiga"

A la M.V.Z Guadalupe Alemán Pérez por creer siempre en mí y apoyarme en todo momento.

"Gracias por ser mi profesora y amiga"

Al M.V.Z Hugo Bernal Zepeda por permitirme ser parte de su grupo de trabajo por abrirme las puertas y transmitirme tus invaluable conocimientos. Por el apoyo incondicional que me has brindado durante todo este tiempo. Nunca olvidare todas las aventuras que pasamos juntos en "casa club Bulldog Ingles" siempre estaré agradecida contigo sabes que te quiero mucho y que puedes contar conmigo siempre. Mil Gracias por todo lo que has hecho por mí.

A todos mis profesores, en especial a aquellos que me brindaron su amistad y creyeron en mí.

"gracias por todo lo que me enseñaron"

A mi amiga Eli mil gracias por ser como una hermana para mi, nunca olvidare todas las aventuras que pasamos juntas, espero contar siempre con tu amistad y cariño, sin ti nada hubiera sido igual. "t.q.m"

A mi amiga Lucy gracias por compartir tantos momentos conmigo, por escucharme y darme siempre el consejo adecuado, por permitirme realizar la tesis contigo. Al fin podemos decir lo logramos porque bien sabes que no fue nada fácil, espero que sigamos siendo siempre amigas. "t.q.m"

A mi amiga Miriam gracias por apoyarme siempre por creer en mi y por brindarme tu incondicional amistad. Siempre mantendré hermosos recuerdos de cuando estábamos en la escuela. "gracias amiguita"

A mis amigos Rodolfo Lara y Rodolfo Sánchez gracias por su amistad y cariño siempre recordare todas las cosas que vivimos en la escuela fueron bastante divertidas los quiero muchísimo.

A mis amigos Chuy y Marco gracias por compartir tantos momentos tan divertidos juntos, espero que la amistad permanezca por siempre. Los quiero muchísimo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México facultad de Estudios Superiores Cuautitlan Campo 4. Por ser la institución que me formo y a la cual le tengo una gran amor y respeto. " **POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRIRU**"

A todos los animalitos que brindaron su vida para que yo aprendiera

A todas las personas que me brindaron su apoyo durante mi carrera para terminar este arduo camino para llegar al día de hoy

"GRACIAS"

AGRADECIMIENTOS

A Dios por el milagro de la vida, por permitirme llevar a cabo la misión que me encomendó y darme los dones necesarios para realizarla.

A mis Padres Luciano y Margarita por haberme dado la vida y haberme impulsado para salir adelante, pero sobre todo por su amor.

A mis hermanas Josefina, Juana, Mary, Virginia, Margarita, Teresa e Hilda por sus consejos y apoyo brindado incondicionalmente.

A mis hermanos Salomé, Andrés, Juan, Felipe y Martín, por los pequeños detalles ofrecidos que para mí fueron muy importantes.

A mi tía Micaela por su compañía y consejo en las buenas y en las malas.

A mis sobrinos por permitirme ser parte de sus vidas y guiarlos en las suyas

A mi asesora M en C. Juana Ortega Mondragón, por haber dirigido este trabajo y guiarme con sus enseñanzas y sobre todo por brindarme su amistad.

Al M.V.Z. Hugo Bernal Zepeda por haberme permitido ser parte de su equipo de trabajo y realizar mis pininos en la práctica profesional.

A todos mis maestros por los conocimientos transmitidos a lo largo de la carrera.

A la Facultad por haberme formado y preparado para ser una profesionalista competitiva.

A Fabby por estar conmigo durante todo este proceso y apoyarme siempre.

A mis amigos de Cor-Mundi por haber estado conmigo en los momentos más difíciles y haber sido mi ejemplo a seguir.

A todos mis amigos de la FES por haber compartido conmigo todas las experiencias malas y buenas que se presentaron a lo largo del camino.

A los animales que facilitaron y algunos brindaron su vida para mi aprendizaje

GRACIAS

ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Revisión de literatura	3
3.1 Generalidades del conejo	3
3.1.1 Taxonomía	3
3.1.2 Situación de la cunicultura mundial y en México	3
3.1.3 Comportamiento reproductivo del macho	4
3.2. Aparato reproductor del macho	5
3.3 Actividad hormonal	9
3.3.1 Complejo hipotálamico-hipofisiario	9
3.3.2 Hormonas testiculares	11
3.4 Pubertad	14
3.5 Opioides endógenos	15
3.6 Clorhidrato de Naloxona	20
4. Objetivos	26
4.1 Objetivo general	26
4.2 Objetivos particulares	26
5. Hipótesis	26
6. Materiales y métodos	27
7. Resultados	29
8. Discusión	38
9. Conclusiones	42
10. Literatura citada	43

1. RESUMEN

En el presente trabajo se evaluó el Clorhidrato de Naloxona para acelerar el desarrollo y descenso testicular en conejos machos prepúberes de la raza Nueva Zelanda, se trataron 18 conejos de 6 semanas de edad con un peso promedio de 1.5 Kg, los cuales fueron divididos al azar en dos grupos, uno experimental (A) y uno testigo (B), se alojaron en jaulas metálicas tipo flack deck quedando repartidos cinco individuos en una jaula y cuatro en otra, para cada grupo respectivamente. Se les administró agua *ad libitum* y se alimentaron con conejina (P. C. 18.0%). A cada individuo del grupo A se le aplicó 0.004 mg/Kg de peso corporal de Clorhidrato de Naloxona por vía intramuscular cada 24 horas durante 21 días y 0.5 ml de SSF a cada individuo del grupo B por la misma vía y durante el mismo tiempo. El primer día de tratamiento se rasuró la región perianal para observar los cambios testiculares. Se realizaron tres mediciones, una por semana, del diámetro testicular (largo y ancho) con un calibrador vernier. Los resultados obtenidos se analizaron mediante la prueba T de Student para muestras independientes. Se observó que en el grupo A el descenso total de los testículos se presentó a las dos semanas de haber iniciado el tratamiento con Clorhidrato de Naloxona, mientras que en el grupo B el descenso ocurrió al finalizar el experimento. En el grupo A el valor promedio del ancho testicular fue de 1.3 ± 0.0145 y el largo testicular de 4.3 ± 0.058 , mientras que en el grupo B el ancho testicular fue de 0.8 ± 0.0175 y el largo testicular de 3.4 ± 0.030 . Encontrándose diferencias significativas debidas al tratamiento ($P < 0.05$). Dando como resultado valores más altos en el grupo A que en el grupo B quienes presentaron un menor desarrollo testicular así como un descenso más tardío. De lo anterior se concluye que con la aplicación de Clorhidrato de Naloxona vía intramuscular se provocó un descenso precoz de los testículos así como un aumento en el tamaño testicular, por lo tanto se alcanza en menor tiempo la pubertad.

2. INTRODUCCIÓN

La especie cunicula se caracteriza por ser muy prolífica. Sin embargo el conejo, presenta problemas reproductivos, que afectan al macho como a la hembra. Esta investigación está enfocada a la reproducción del macho, porque la literatura solo reporta programas reproductivos que toman como base la actividad sexual de la hembra, pero si no se presta la misma atención al macho de nada sirve tener buenas reproductoras, cuando este es el que presenta incapacidad reproductiva (Ferrer, 1991; Lebas, 1996, Zago y Colombo, 2004).

Se pretende demostrar que al administrar Naloxona a los conejos machos prepúberes, esta actuará como un antagonista fijándose en los receptores de los opioides endógenos, inhibiéndolos y provocando que los animales inicien la pubertad a una edad temprana, haciéndose notar por el descenso y el desarrollo testicular. Teniendo repercusiones en la economía del cunicultor ya que no solo es necesario que la hembra esté apta para la reproducción, sino que también se debe de tener en cuenta a los machos, para que se de un programa reproductivo integral (Alcázar, 1991).

México requiere impulsar la producción de conejo, no sólo como una actividad de subsistencia en zonas pobres, sino con una visión empresarial, que permita a los productores mejorar sus niveles de ingreso y desarrollo (Aghina, 2003).

La cría de esta especie tiene varias ventajas como son: que requiere poco espacio físico, tiene un alto potencial reproductivo, muestra una elevada velocidad de crecimiento, existe disponibilidad suficiente e inmediata de este tipo de carne como alimento de calidad para consumo humano y su comercialización se facilita más al tratarse de una especie pequeña (Ferrer, 1991; Lebas, 1996).

Debido al alto potencial productivo de esta especie, particularmente para las familias de escasos recursos no representa una gran inversión. De hecho se describe que una coneja tiene un potencial productivo de 35-65 gazapos por año, dependiendo del ritmo reproductivo al que se someta, de esta manera en México se estima que con 10 reproductoras se logran obtener 350 crías por año. Aunado a esto si se logra tener machos sexualmente activos a una edad temprana (2-3 meses), estaríamos optimizando la actividad reproductiva en una explotación y las ganancias para el productor serían mayores (Ferrer, 1991; Lebas, 1996).

3. REVISIÓN DE LITERATURA

3.1 GENERALIDADES DEL CONEJO

3.1.1 Taxonomía.

El conejo pertenece a la clase de los mamíferos, orden de los lagomorfos, familia de los lepóridos que comprende los géneros *Oryctolagus* y *Sylvilagus* (Ferrer, 1991; Lebas, 1996).

Las características de los conejos de la raza Nueva Zelanda que es de interés para este trabajo son: orejas cortas, erguidas y con extremos redondeados; el color de sus ojos es rojo; su peso ideal para animales adultos es de 4.5 kg para el macho y 5 Kg para la hembra; poseen pelo muy denso, semilargo y suave al tacto; el color es blanco puro, aunque hay variedades con coloración roja o negra (Lebas, 1996; Zago y Colombo, 2004).



3.1.2 Situación de la cunicultura mundial y en México.

La situación actual de la cunicultura en el mundo es la siguiente: se calcula la existencia de 64.2 millones de hembras reproductoras en todo el orbe, de las cuales 82% se explota en los países más ricos, que a su vez producen 70% de la carne de conejo. La producción global es de un millón 200 mil toneladas, de las cuales 54.6% se concentra en la cunicultura industrial y 43.6% a pequeña escala (Zago y Colombo, 2004).

Al respecto, en la literatura consultada se refiere a China quien aporta 300 mil toneladas por año; la Comunidad de Estados Independientes 250 mil; Italia 210 mil; Francia 150 mil y España 110 mil toneladas. El primer consumidor en el mundo es Malta con 8.8 kilos per cápita; Italia 5.7; Chipre 4.3; Francia 2.7 y Bélgica 2.7 kilos. Por el contrario países como Italia y Alemania registran una producción deficitaria e importan carne y subproductos de conejo a partir de China, Hungría y Bélgica (Zago y Colombo, 2004).

México ocupa el vigésimo lugar mundial como productor de carne de conejo, con alrededor de 15 mil toneladas al año, de las cuales 12 mil 500 son de pequeña escala (Lebas, 1996; Aghina, 2003).

Los principales productores de esta especie son: el Estado de México; Veracruz (trópico húmedo), San Luis Potosí, Baja California (trópico seco), Michoacán, Jalisco, Guanajuato, Tlaxcala e Hidalgo. Como puede observarse el conejo se adapta a todos los climas, pero es en la zona centro del país donde se obtienen los mejores rendimientos (Lebas, 1996; Zago y Colombo, 2004).

El consumo per cápita anual cunicula en nuestro país es de entre 60 y 80 gramos, por lo cual es un alimento prácticamente desconocido para la mayoría de los mexicanos (Ferrer, 1991; Zago, 2004).

La producción familiar representa alrededor del 90%, la de tipo comercial 5% y la industrial otro 5% del inventario nacional. No obstante existen sectores que viven 100% de esta actividad (Lebas, 1996; Giaminetti, 1999; Aghina, 2003).

3.1.3 Comportamiento reproductivo del macho.

Las pautas de comportamiento sexual en el conejo macho, pueden observarse ocasionalmente a partir de los 3 meses de edad, siendo probable obtener las primeras eyaculaciones en torno a los 4 meses. Sin embargo, este semen presenta un alto porcentaje de espermatozoides inmaduros, anomalías morfológicas y una baja movilidad. La proporción de machos que manifiestan comportamiento de monta y eyaculación, dependerá de las condiciones ambientales y de la estirpe genética (Alvario, 1993; Zago y Colombo, 2004).

Por otro lado, el desarrollo de las glándulas anexas, se inicia a las 6 semanas, lo que coincide con el inicio de la producción de testosterona por el testículo, apareciendo las primeras manifestaciones de actividad sexual, con intentos de monta

y tendencias a la pelea con otros machos por lo que en general, la mejor edad para la primera cubrición en razas o líneas de tamaño medio (3.5 a 4.5 Kg) se sitúa en torno a los 5 - 5.5 meses, no siendo conveniente sobrepasar en los primeros dos meses de actividad de monta, las dos cubriciones por semana, entrando en plena producción espermática a los 7 u 8 meses de edad, pudiendo mantener su actividad sexual hasta los 4 años, según la estirpe genética, condiciones ambientales y de manejo. En líneas o razas de mayor tamaño (5 a 7 Kg) se presenta un inicio reproductivo más tardío, habiéndose observado que los comportamientos de monta no se manifiestan hasta los 5 e incluso los 6 meses de edad, por lo que las primeras cubriciones deben realizarse hasta los 7 meses (Ferrer, 1991; Alvaríño, 1993; Lebas, 1996).

En general, el conejo manifiesta un elevado deseo sexual. La mayor parte de los machos de estirpes de tamaño medio son capaces de realizar de 10 a 12 montas en un tiempo de 30 a 60 minutos. Este comportamiento implica que algunos cunicultores lleven a cabo un manejo reproductivo inadecuado, por lo que, por un lado suele existir una proporción insuficiente de machos frente a hembras (ej. 1:16) y por otro, se suele dar una utilización abusiva y poco eficaz de los machos que presentan mayor deseo sexual (Alvaríño, 1993).

3.2 APARATO REPRODUCTOR DEL MACHO

Tiene dos funciones primordiales: la producción y maduración de espermatozoides y la producción de hormonas sexuales masculinas (Ruckebusch *et al.*, 1994; Hafez, 2000). Está constituido por los siguientes órganos:

Los testículos son un par de órganos que tienen una forma ovoidal, se encuentran en posición vertical uno al lado del otro, alojados en el escroto (Sorensen, 1991). Al nacer, los testículos están alojados en la cavidad abdominal descendiendo progresivamente hasta alcanzar la posición normal a los tres meses (si están bien alimentados puede adelantarse). El conejo tiene la particularidad de poder retraer los testículos en la cavidad abdominal a voluntad (en peleas, sustos, etc.). La capacidad funcional de los testículos en un conejo Nueva Zelanda adulto, es de 150-300 millones de espermatozoides producidos cada 24 horas (Alvaríño, 1993; Lebas, 1996; Zago y Colombo, 2004).

El descenso testicular dentro de una posición escrotal es necesario para lograr una fertilidad normal. Este proceso se lleva a cabo cuando en cierto período crítico del desarrollo la porción distal del gubernáculo, que se extiende a través del canal inguinal hasta la región inguinal, se agranda en forma muy rápida y considerable. El gubernáculo es invadido por una porción del revestimiento peritoneal del abdomen. De esta manera se forma el proceso vaginal, que proporciona el espacio dentro del cual será arrastrado el testículo. La invasión por el proceso vaginal divide al gubernáculo en tres partes: proximal, vaginal e infravaginal. La protuberancia del gubernáculo comienza distalmente, obligándolo a ejercer presión en la pared del cuerpo hacia el anillo superficial del canal inguinal. Esto desplaza al testículo en forma distal, hacia la entrada abdominal del canal inguinal. La protuberancia se alarga entonces proximalmente de manera gradual, y cuando alcanza su máximo, la porción adyacente al testículo es tan gruesa como el mismo testículo. En este estadio, cualquier ligero incremento en la presión intraabdominal puede ser suficiente para rechazar al testículo del abdomen y llevarlo dentro del canal inguinal, aunque durante un tiempo todavía es posible su regreso al abdomen. El descenso es completo e irreversible una vez que el centro del gubernáculo ha involucionado (Shively, 1993; Dyce *et al.*, 2007).

La bolsa testicular o escroto está formada por las siguientes envolturas: túnica vaginal la cual esta conformada por una doble estructura; la más interna es una serosa, prolongación del peritoneo parietal llamada periorquio; dartos es una túnica elástica rica en fibras musculares lisas, que está adherida a la túnica vaginal a través de tejido conjuntivo laxo, pudiendo contraer la piel si se produce un descenso en la temperatura ambiental; cremáster es un músculo fuerte integrado por fibras estriadas, derivadas de los músculos oblicuos abdominales internos, situado entre el dartos y la túnica vaginal. La función principal de la bolsa testicular es mantener los testículos alejados de la cavidad abdominal permitiendo que tengan una temperatura de 1 a 2 °C menos que la corporal (Hafez, 2000).

Los testículos están fijados a la pared de la túnica vaginal, a lo largo de la línea de su unión con el epidídimo, la superficie de estos la cubre el peritoneo del proceso vaginal. Debajo de esta se encuentra la túnica albugínea cuyas extensiones, en la unión con el epidídimo penetran en el parénquima del órgano y se unen al mediastino (Sorensen, 1991; Ruckebusch *et al.*, 1994; Hafez, 2000;). Un tabique fibroso divide el parénquima en lóbulos de túbulos seminíferos enroscados que conducen a la parte mediastínica del laberinto de la *rete testis* (Hafez, 2000). Este retículo sostiene en su

lugar los túbulos seminíferos y las células intersticiales a la vez que confiere a los testículos su forma y consistencia característica (Sorensen, 1991).

Las células intersticiales o de Leydig se encuentran entre los túbulos seminíferos y secretan hormonas masculinas en las venas testiculares y vasos linfáticos. Las células de Sertoli forman una barrera un poco antes de la pubertad, que aísla las células germinales diferenciadas de la circulación general (Ruckebusch *et al.*, 1994).

El aporte sanguíneo testicular proviene de las arterias testiculares ramas de la arteria aorta. Después de atravesar una compleja red capilar, la sangre penetra al parénquima testicular y forma una red anastomótica, denominada plexo pampiniforme. Estos plexos se unen para formar la vena testicular (Greenspan-Strewler, 1998).

El epidídimo consta de cabeza, cuerpo y cola. La cabeza del epidídimo envuelve el tercio dorsal del testículo y recibe los espermatozoides provenientes de los conductos eferentes que desembocan en uno solo en forma de espiral, los cuales están situados en el cuerpo y cola epididimal. Cumple cuatro funciones principales, que se describen a continuación: sirve como lugar de maduración para los espermatozoides, actúa como pasaje espermático que comunica a los conductos eferentes con el conducto deferente, concentra a los espermatozoides y sirve como área de almacenamiento. La reserva del epidídimo es de 1-2 mil millones de espermatozoides máximo (Sorensen, 1991; Lebas, 1996; Hafez, 2000).

El conducto deferente es una estructura larga y tubular que se conecta con la cola del epidídimo y pasa dorsalmente a lo largo del lado medial del testículo, en posición craneal respecto al epidídimo, para continuar con el cordón espermático a través de los anillos inguinales. Posteriormente penetra en la cavidad del cuerpo, pasa sobre la vejiga urinaria y desemboca en la uretra (Sorensen, 1991). Está sostenido por un pliegue separado del peritoneo, se separa fácilmente del cordón espermático, tiene una pared muscular gruesa y su parte terminal está compuesta por glándulas tubulares ramificadas (Hafez, 2000). Actúa como pasaje del semen durante la eyaculación, mediante movimientos peristálticos hacia el conducto eyaculador y también permite el almacenaje de espermatozoides (Sorensen, 1991; Greenspan-Strewler, 1998).

El cordón espermático se encuentra por encima del testículo y contiene los siguientes elementos: fibras de músculo liso, plexo pampiniforme, arteria y vena testicular, nervios, conductos linfáticos y conducto deferente. Pasa a través de los anillos inguinales superficiales por los músculos abdominales oblicuos externos y penetran la cavidad abdominal a través del anillo inguinal profundo, integrado por varios músculos (Sorensen, 1991).

La uretra es un tubo que comunica la vejiga urinaria y el conducto excretor con el exterior. Tiene una parte pelviana, situada sobre la sínfisis púbica, donde desembocan los conductos deferentes y las glándulas accesorias. Por otro lado la uretra peneana, como su nombre lo indica se sitúa en este órgano (Ruckebusch *et al.*, 1994). La porción de la uretra pélvica esta revestida por un músculo esquelético capaz de continuar la contracción durante la eyaculación. Alberga al folículo seminal de la uretra cráneodorsal y recibe las secreciones de las glándulas vesiculares, así como el semen proveniente de las ámpulas. Las aberturas de los conductos prostáticos vacían su contenido en esta sección de la uretra antes y durante la eyaculación (Sorensen, 1991).

El pene es un órgano capaz de modificar su posición y su tamaño durante la erección para permitir su introducción en el órgano copulador de la hembra. Se encuentra rodeado por una piel fina y desplazable llamada prepucio, que en su extremo anterior forma un repliegue (Sorensen, 1991).

En el conejo el pene no posee glande, y está formado por un órgano cilíndrico. Durante el reposo sexual se localiza en el prepucio, situado centralmente al ano, en cuya abertura se encuentran dos parejas de glándulas inguinales. Estructuralmente se distinguen dos cuerpos eréctiles y masas musculares (Hafez, 2000).

El cuerpo del pene continúa entre las piernas pasando por los cordones espermáticos y forma la porción libre peneana. En la base del segmento libre del pene se encuentra fijo el prepucio, que lo envuelve relajado y lo cubre parcialmente después de la protusión (Sorensen, 1991).

Las glándulas accesorias del aparato reproductor del macho son las siguientes:

Glándula vesicular: son un par, situadas en posición dorsal respecto a la vejiga urinaria y lateral a las porciones terminales de cada conducto deferente. El conducto

de la glándula vesicular y los conductos deferentes comparten un conducto eyaculador que se abre hacia la uretra (Hafez, 2000). Este par de estructuras están compuestas de glándulas alveolares, tejido conjuntivo y músculo, de hecho se considera que son el origen de la fructosa del líquido seminal que nutre a los espermatozoides, también secretan fosforilcolina, ergotioneína, ácido ascórbico, flavinas y prostaglandinas (Greenspan-Strewler, 1998). Producen alrededor del 90% del volumen de la eyaculación (Alvariño, 1993; Sorensen, 1991).

La próstata se encuentra por debajo de la glándula vesicular y sobre la cara dorsal de la uretra. Posee de 4 a 6 canales excretores que se abren en la pared del colector seminal. Se distinguen asimismo glándulas paraprostáticas, situadas sobre la pared lateral de las ampollas deferentes, que llegan al colector seminal por conductos de 3 a 6 mm de longitud (Ruckebusch *et al.*, 1994). Se constituye de dos componentes, una parte externa lobulada o cuerpo, se sitúa por fuera del músculo grueso uretral que rodea a la uretra y otra parte interna o diseminada, distribuida a lo largo de la uretra pélvica, en ubicación profunda en relación con el músculo uretral (Hafez, 2000). Su función es secretar antes y durante la eyaculación un líquido resbaloso que limpia y lubrica la uretra a la vez que aumenta ligeramente el volumen del semen; este líquido está formado por espermina, ácido cítrico, colesterol, fosfolípidos, fibrinolisisina, fibrinogenasa, zinc, fosfatasa ácida y antígeno prostático específico (Sorensen, 1991; Greenspan-Strewler, 1998).

Glándula de Cowper (bulbouretral), son glándulas accesorias de forma esferoidal localizadas dorsalmente con respecto a la uretra, cerca de su parte pélvica (Hafez, 2000). Su función es limpiar y lubricar la uretra e incorporar un pequeño volumen de líquido al semen (Sorensen, 1991).

3.3 ACTIVIDAD HORMONAL

La función inicial de las hormonas testiculares es estimular el desarrollo de los machos durante la embriogénesis. En la pubertad determinan los cambios de la maduración sexual relacionados con la espermatogénesis, mientras que en un adulto son importantes reguladores de la vida reproductiva (Ruckebusch *et al.*, 1994).

3.3.1 Complejo Hipotálamico-Hipofisiario-Gonadal

La función de las gónadas es regulada por la hipófisis anterior mediante la secreción de las gonadotropinas tanto en machos como en hembras, estas son la FSH (Hormona Folículo Estimulante) y LH (Hormona Luteinizante). A su vez, la hipófisis está regulada por el hipotálamo mediante la neurosecreción de GnRH (Hormona Reguladora de Gonadotropinas): (Cunningham, 1994).

Al respecto, a continuación se presenta una breve descripción del funcionamiento de este complejo, abordando su estudio por cada órgano involucrado.

Hipotálamo. Es una estructura situada cerca del tercer ventrículo, se limita cranealmente por el quiasma óptico (el cruce de las fibras de los nervios ópticos), caudalmente por los cuerpos mamilares, en la porción dorsal por el tálamo y en la parte ventral por la eminencia media (Cunningham, 1994).

Cada mitad del hipotálamo contiene neuronas (o células transductoras) tanto con características neuronales como endócrinas, que se agrupan en masas definidas conocidas como núcleos, que se localizan en las áreas craneales, laterales, mediales y caudales del hipotálamo. El área craneal del hipotálamo participa en la regulación de la temperatura corporal y síntesis de hormonas liberadoras (liberinas) como la GnRH (Cross, 1992; Ruckebusch *et al.*, 1994).

Hipófisis. Se constituye de tres estructuras anatómicas distintas, que son: la adenohipófisis, el lóbulo intermedio y la neurohipófisis. Este complejo glandular y secretor está en la base del cráneo, en una depresión del hueso basiesfenoides (silla turca). La adenohipófisis se debe referir como lóbulo glandular y la neurohipófisis se debe llamar lóbulo nervioso (Ruckebusch *et al.*, 1994).

La actividad adenohipofisiaria se encuentra controlada por hormonas liberadoras hipotálamicas, las cuales son liberadas en el sistema portal que conecta a la eminencia media del hipotálamo con la hipófisis anterior (Cunningham, 1994). La liberación adenohipofisiaria de LH y FSH se regula por la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (Hafez, 2000).

La LH estimula a los endocrinocitos intersticiales o células de Leydig para secretar testosterona. La FSH se fija y activa a los epitelocitos sustentaculares o 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. La FSH también provoca que las células de Sertoli secreten

proteína fijadora de andrógenos (ABP) y por fijación a la testosterona presente en el líquido de los túbulos seminales, la ABP inhibe su absorción por las células en la pared de los conductos y asegura el aporte de testosterona al epidídimo. Además, la FSH apoya a las células de Sertoli para la maduración morfológica de espermátidas en espermatozoides (Hafez, 2000).

3.3.2 Hormonas testiculares.

Las principales hormonas producidas por los testículos son la Testosterona (por las células de Leydig) y la Inhibina (por las células de Sertoli) (Hafez, 2000).

Como ya se indicó, la liberación adenohipofisaria de LH y FSH se regula por la Hormona Decapéptido Liberadora de Gonadotropinas (GnRH). Los neurotransmisores (aminas biógenas) en el sistema nervioso central controlan la producción de GnRH, secretada y liberada en pulsos en intervalos de 90 minutos. Esta hormona 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) y de FSH (Cross, 1992; Hafez, 2000).

El eje hipotálamico-adenohipofisario-testicular es un sistema de circuito cerrado. Tiene un sistema de retroalimentación negativa en el que las hormonas testiculares (testosterona e inhibina) deprimen la secreción adenohipofisaria de LH y FSH. La retroalimentación negativa de testosterona en GnRH hipotálamica la hace el primer regulador de la secreción de gonadotropina, mientras que la otra hormona testicular, inhibina, suprime principalmente la liberación de FSH. Así mismo la testosterona disminuye la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH. También interactúa con neuronas endorfinérgicas que deprimen las neuronas GnRH de la eminencia media y la descarga de su secreción del decapéptido al sistema portal Hipotálamo-adenohipofisario (Cross, 1992).

La retroalimentación negativa permite que existan niveles normales de andrógenos que regulen la función reproductora. Cuando los niveles de Andrógenos son altos, se inhibe la secreción de Gonadotropinas y se inhibe la formación de espermatozoides (Hafez, 2000).

Los Esteroides se producen en las células de Leydig o células intersticiales que están en el tejido conjuntivo donde hay vasos sanguíneos. Las células de Sertoli están en el conducto seminífero. Algunas son células haploides y el sistema inmune puede reconocerlas como extrañas. Por eso, donde están las células germinales nunca hay vasos. Para que las células de Leydig produzcan Testosterona, necesita como estímulo a la LH. La LH inicia la biosíntesis de Testosterona pasando colesterol a Pregnenolona, que su vez da a origen a la progesterona (Hafez, 2000).

Las células de Leydig tienen como características propias: vías enzimáticas determinadas que llevan siempre al producto final (Testosterona) y necesitan LH porque tienen un receptor para iniciar la biosíntesis (Cross, 1992).

La Testosterona pasa a sangre porque es el producto final y se va acumulando, siendo el andrógeno predominante en sangre de los machos. Cuando esta hormona se difunde mediante la sangre (por ser un esteroide lipídico), la célula de Sertoli transforma la Testosterona en Dihidrotestosterona (que es un andrógeno), aunque también posee la capacidad de biotransformarla en Oestrone y Oestradiol-17- β (que son estrógenos) (Bearden, 1992; Cross, 1992).

El andrógeno más potente es el 5- α -Dihidrotestosterona (5- α -DHT), que tiene el doble de actividad de la Testosterona. Este andrógeno por el mecanismo de la 5- α -reductasa aumenta su actividad, por lo que es esencial para mantener la espermatogénesis. Por eso es importante la transformación de un esteroide en otro (Bearden, 1992; Cross, 1992).

La Testosterona fetal no es suficiente para producir la diferenciación de los genitales externos, ya que sin la enzima no hay andrógenos suficientes para masculinizar el órgano genital, es por ello que hasta la pubertad no se completa el desarrollo de los genitales y el resto de los caracteres. El cambio producido en la pubertad se presenta porque los niveles de testosterona son elevados (Cross, 1992; Hafez, 2000).

Al respecto, en la figura 1 se muestra la biosíntesis y el origen químico de los andrógenos.

Figura 1 Origen Químico de la Testosterona (Tomada de Gallegos, 1999).

3.4 PUBERTAD

Es el resultado de los ajustes graduales entre el incremento de la actividad gonadotrópica y la capacidad de las gónadas para iniciar en forma simultánea la gametogénesis y la esteroidogénesis. Un macho o hembra alcanza la pubertad cuando es capaz de liberar gametos y manifestar secuelas completas de comportamiento sexual (Cunningham, 1994; Hafez, 2000).

Al inicio de la pubertad crece la concentración de gonadotropinas debido a una elevación tanto en la amplitud como en la frecuencia de impulsos periódicos de gonadotropinas. Esto se debe a los esteroides sexuales y a un aumento en la capacidad de respuesta de la hormona LH-RH secretada por el hipotálamo para regular las gonadotropinas (Cunningham, 1994; Hafez, 2000).

En respuesta a la secreción de gonadotropinas, en el macho, se elevan los valores de testosterona desde cifras muy bajas hasta concentraciones de adulto, cada pulso de LH es seguido a intervalos de una hora por una elevación transitoria de secreción de testosterona. El grado de secreción de testosterona aumenta a medida de que avanza la pubertad y al fin los valores promedio de la misma quedan elevados definitivamente. El incremento de testosterona en sangre ocasiona que se disminuya la secreción de gonadotropinas por un proceso de retroalimentación negativa (Cunningham, 1994; Hafez, 2000).

La pubertad señala el momento en la vida de un animal, en la que se alcanza la capacidad reproductiva. El macho empieza a producir andrógenos y espermatozoides, debido a que sus órganos reproductores han madurado, de tal manera que el pene está libre de su vaina y permite la cópula con la hembra (Sorensen, 1991).

En todas las especies existe un requerimiento crítico para lograr un cierto tamaño corporal y en el caso del conejo el peso específico es un elemento para que se inicie la pubertad, por lo que se puede retardar cuando no se llenan los requerimientos nutricionales óptimos (Cunningham, 1994; Ruckebusch *et al.*, 1994). Así mismo en condiciones normales de apareamiento la pubertad ocurre a los tres o cuatro meses de edad, influyendo varios factores como: ambiente físico, fotoperíodo, edad, raza, altitud y latitud (Alvariño, 1993; Lebas, 1996).

3.5 OPIOIDES ENDÓGENOS

Existen sustancias en el hipotálamo llamadas péptidos opioides endógenos (POE) que intervienen en la secreción hormonal, especialmente sobre la hormona luteinizante (LH), los cuales inhiben la liberación de esta hormona (Adams, 2003; Hernández *et al.*, 2006).

Los opiáceos son fármacos derivados del opio y en este grupo se encuentran la morfina, codeína y algunos alcaloides más. El término opioide es el más amplio pues se aplica a todos los agonistas y antagonistas con actividad similar a la morfina, lo mismo que a los péptidos opioides naturales y sintéticos (Katzung, 2002; Adams, 2003; Hernández *et al.*, 2006).

Se cree que los opioides endógenos existen en todas las especies de vertebrados y en muchas especies de invertebrados. Se han descrito tres familias de POE: β endorfina, encefalinas y dinorfina. Cada familia deriva de un polipéptido precursor diferente y tiene una distribución anatómica característica. Estos precursores se designan en la actualidad con los nombres de proencefalina (proencefalina A), proopiomelanocortina (POMC) y prodinorfina (Proencefalina β) (Katzung, 2002; Adams, 2003; Hernández *et al.*, 2006).

La β endorfina, se produce a partir del precursor proopiomelanocortina, que se rompe para formar la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y la β lipotropina la cual carece de actividad opioide y se divide posteriormente dando origen a la β endorfina. La concentración más alta de β endorfina aparece en la glándula hipófisis y las regiones media, basal y arqueada del hipotálamo, aunque también existe fuera del sistema nervioso central (SNC) en el intestino delgado, la placenta y el plasma. El papel más importante de la β endorfina es probablemente la modulación de la

nocicepción durante el estrés, la estimulación de la materia gris periacueductal del mesencéfalo y la acupuntura (Adams, 2003).

La proencefalina es el precursor de la metionina-enkefalina y otras diferentes enkefalinas. Las enkefalinas están ampliamente distribuidas en las áreas del sistema nervioso central que reciben información nociceptiva aferente (amígdala, *globus pallidus*, *striatum*, hipotálamo, tálamo, tallo cerebral y laminas I, II y V del asta dorsal de la médula espinal). Las enkefalinas también se encuentran en el sistema nervioso periférico (ganglios periféricos, sistema nervioso autónomo, médula adrenal), tracto gastrointestinal y plasma.

Las enkefalinas actúan como neurotransmisores inhibidores y pueden producir analgesia a través de la modulación de la liberación de la sustancia P en el asta dorsal, también pueden participar en la analgesia inducida por acupuntura. La acción analgésica que producen es comparable a la de la morfina, esto hace comprender que el organismo posee un mecanismo fisiológico para modular la sensación dolorosa, sin embargo son rápidamente hidrolizadas por las peptidasas cerebrales, por ello su acción es pasajera (Adams, 2003).

La dinorfina y la leucina-enkefalina se forman a partir de las moléculas precursoras prodinorfina. Se piensa que las dinorfinas actúan principalmente como neuromoduladores en el SNC interaccionando con los receptores opioides μ , κ y δ y puede jugar un papel en el control central del sistema cardiovascular. Parece estar distribuida en otras áreas del SNC implicadas en la nocicepción: materia gris periacueductal, sistema límbico, tálamo y laminas I y V del asta dorsal de la médula espinal. La dinorfina puede ser más importante en la nocicepción a nivel de la médula espinal a través de la activación de los receptores κ , aunque la información actual sugiere la actividad de los receptores κ a niveles espinal y supraespinal (Adams, 2003).

Las concentraciones altas de dinorfinas, enkefalinas y β endorfina se encuentran en los lugares clave de estaciones de relevo ascendentes y descendentes para la nocicepción en el mesencéfalo, tallo cerebral y tálamo. Las anteriores están también asociadas con neuronas en los centros del cerebro más superiores implicados en la percepción del dolor (sistema límbico, amígdala y corteza) (Adams, 2003).

Se ha descrito la clonación de un nuevo POE, este péptido tiene una importante homología de secuencia con la dinorfina A, con una longitud idéntica de 17 aminoácidos, residuos carboxiterminal idénticos y una leve modificación del centro opioide amino terminal, a este péptido se ha denominado orfanina FQ (OFQ) o nociceptina (N) porque su función es disminuir el umbral del dolor (Hernández *et al.*, 2006).

La síntesis de los diferentes opioides esta modulada a distintos niveles por el ARN mensajero. Existe un transporte axonal rápido y los productos finales están conservados en vesículas presinápticas para las cuales existe un sistema de captación de opioides. La liberación de estos neurotransmisores se efectúa por la desmoralización de las neuronas endofinérgicas. La degradación de las encefalinas esta asegurada por diferentes enzimas, entre ellas la colinesterasa (Wesley, 1993; Katzung, 2002).

Los receptores opioides se han identificado en los SNC y autónomo, en el plexo mioentérico gastrointestinal, en el corazón, riñón, conducto deferente, páncreas, adipositos, linfocitos y glándulas adrenales. Estos receptores son estimulados por los opioides en la superficie de la membrana celular de manera estereoespecífica, lo que ha sido descrito como una interacción llave-cerradura (Adams, 2003).

La activación del receptor opioide está acoplada a cambios en la conductancia iónica e interacción con la proteína G. Los agonistas opioides con acoplamiento al receptor μ o δ pueden originar una inhibición del AMPc, mediada por la proteína G. Esto origina un incremento en la conductancia del potasio, una hiperpolarización de las membranas neuronales y una disminución de la transmisión sináptica. Los receptores κ poseen un mecanismo similar mediado por la proteína G, originando una disminución de la entrada de calcio, así como la movilización y la liberación del neurotransmisor. Esta disminución en la entrada de calcio puede explicar parcialmente la potenciación por los bloqueantes de la entrada de calcio de la analgesia inducida por opioides (Wesley, 1993; Adams, 2003).

Se han propuesto tres tipos distintos de receptores opioides. Cada uno de estos se denominó según un fármaco que demostraba alta afinidad de unión para ese receptor: μ (morfina), κ (ketaciclazocina), σ (SKF 10.047, N-alilnormetazocina). Se ha identificado un receptor δ , y se han sugerido subdivisiones de los receptores μ y κ .

Actualmente, uno de los subtipos κ puede representar un nuevo tipo de receptor opioide el receptor ϵ . Los receptores μ , κ y δ son actualmente las clases de receptor más reconocidos (Wesley, 1993; Adams, 2003).

La mayor parte de los opioides utilizados en clínica son relativamente selectivos por los receptores μ , lo que refleja su semejanza con la morfina. Sin embargo, es importante señalar que los fármacos que son relativamente selectivos en dosis estándar interactúan con subtipos adicionales de receptores cuando se administran en dosis altas, lo que da por resultado posibles cambios en el perfil farmacológico. Algunos fármacos, en particular los agonistas y los antagonistas mixtos, interactúan con más de una clase de receptor con las dosis clínicas comunes. Son de interés particular las acciones de estos fármacos, puesto que pueden actuar como agonistas en un receptor y antagonistas en otros. La β endorfina y las encefalinas tienen gran afinidad por los receptores μ , en tanto que la dinorfina también se fija a estos receptores pero no tanto como a los κ_1 . Los efectos analgésicos de los fármacos tipo morfina parecen estar mediados por los subtipos μ_1 y μ_2 , mientras que el subtipo μ_2 parece mediar la depresión respiratoria y la inhibición de la motilidad gastrointestinal. El subtipo μ_1 produce analgesia supraespinal y el μ_2 analgesia espinal. Las encefalinas parecen ser el ligando endógeno para el receptor μ_1 , pero los ligandos endógenos para el ligando μ_2 no se han identificado. La β -funaltrexina (β -NFA) bloquea irreversiblemente a los receptores μ , mientras que la naloxona antagoniza de manera selectiva al subtipo μ_1 (Katzung, 2002; Adams, 2003; Hernández *et al.*, 2006).

El receptor δ muestra la mayor selectividad para las encefalinas. Existen también fármacos opioides que se unen en los receptores δ y se ha sugerido que los receptores δ y μ pueden existir como un complejo molecular interactivo. El receptor parece mediar la analgesia principalmente a nivel espinal. Existen dos receptores δ : δ_1 implicado principalmente en la modulación del dolor espinal y un δ_2 que es activo a nivel supraespinal. Los agonistas (D-Pro², Glu⁴) deltorfina y DSLET se fijan de preferencia a los receptores δ_2 , en tanto que el antagonista DPDPE tiene mayor afinidad por los receptores δ_1 . La naloxona atenúa el descenso de la presión sanguínea que se presenta acompañando el shock, aparentemente previniendo la activación del receptor δ por los opioides endógenos liberados durante el mismo, pero también bloquea el receptor μ , que media la analgesia, esta acción no es deseable en la terapia del shock, ya que intensifica el dolor (Adams, 2003; Hernández *et al.*, 2006).

El receptor κ está relacionado en la antinocicepción espinal y supraespinal. Los receptores κ y μ , median la analgesia pero los agonistas μ producen euforia mientras que los agonistas κ producen sedación y disforia. Los agonistas κ producen efectos psicomiméticos sensibles a la naloxona. Existen pruebas de la existencia de tres subtipos de receptor κ , a partir de los resultados de pruebas de fijación y de estudios farmacológicos. La dinorfina A es el ligando endógeno para el receptor κ_1 la cual esta almacenada junto con la vasopresina en la hipófisis posterior y parece mediar un efecto de retroalimentación negativo por activación de los receptores κ cuando se liberan con vasopresina, previniendo una posterior liberación, estos receptores median la analgesia a nivel supraespinal. También se ha propuesto a los receptores κ_2 , pero aún no se han encontrado sus propiedades farmacológicas. Los receptores κ_3 tienen propiedades analgésicas espinales, no se han identificado antagonistas selectivos de este receptor y corresponden a los receptores de nalorfina (Adams, 2003; Hernández *et al.*, 2006).

En un principio se pensó que el receptor σ mediaba los efectos psicomiméticos agonistas-antagonistas opioides y eran conocidos como opioides σ . En la actualidad se sabe que el fármaco originalmente utilizado para caracterizar el receptor σ (SKF 10.047) era una mezcla racémica de los isómeros dextrógiros y levógiros que se unían al menos a tres tipos de receptores. Los isómeros levógiros se unen a los receptores opioides μ y κ y los isómeros dextrógiros se unen a los receptores de fenciclidina y al receptor σ . Este receptor no es sensible a la naloxona ya que es una forma levógira y tiene un pobre efecto analgésico (Adams, 2003; Hernández *et al.*, 2006).

El receptor ϵ muestra una notable especificidad por su ligando endógeno la β endorfina, este tipo de receptor presenta acciones similares a las del receptor μ (Adams, 2003).

El receptor N/OFQ descubierto recientemente, al principio denominado receptor parecido a receptor opioide 1 (ORL-1). Este receptor se clonó como resultado de búsquedas de nuevos tipos y/o subtipos de receptores para POE, posee una alta homología estructural con los receptores de opioides clásicos, siendo mas alta en las regiones transmembrana y dominios citoplasmáticos y mas bajas en los dominios extracelulares críticos para selectividad del ligando (Hernández *et al.*, 2006).

Se ha estudiado en las diversas especies animales y el hombre, la interacción de los POE en la regulación de la actividad reproductiva, llamando 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. El control neuroendócrino de estos acontecimientos esta dado por la relación entre el SNC, la hipófisis y las gónadas. La gonadotropina LH es sintetizada por la hipófisis anterior y estimula en el macho la secreción de testosterona como respuesta a la liberación de GnRH por el hipotálamo (Wesley, 1993; Katzung, 2002; Goodman y Gilman, 2007).

Existen innumerables evidencias que demuestran la influencia que los opioides endógenos tienen sobre el comportamiento sexual del macho. Así mismo, se ha reportado que un antagonista opioide conocido como Naloxona es capaz de inhibir la actividad de los POE y como consecuencia favorece la secreción de LH, con la consecuente liberación de testosterona. Estos morfínicos endógenos pueden liberar la liberación de gonadotropinas, de modo que un aumento en su concentración a nivel del sistema hipotálamico-hipofisiario se relacionará con una disminución de la liberación pulsátil de LH por parte de la adenohipófisis (Wesley, 1993; Goodman y Gilman 2007).

Estos antagonistas opiáceos en los machos tienden a aumentar el desarrollo eyaculatorio, lo que sugiere que esta respuesta es mediada por estimulación de receptores opiáceos, siendo así posible manipular la conducta de machos y hembras de varias especies domésticas, como los conejos (Hernández *et al.*, 2006).

Tabla 1 Sistema Opioide Endógeno.

Familia	Encefalinas	Endorfinas	Dinorfinas	Endomorfina	Orfaninas FQ
Precursor	Pro-Encefalina A	Propiomelanocortina	Pro-dinorfina	Desconocido	Prepro-orfanina FQ
Transmisores	Met-encefalina Leu-encefalina	β - endorfina	Dinorfina A Dinorfina B	Endomorfina 1 Endomorfina 2	Nociceptina/OFQ
Receptores	μ , δ	μ , δ	μ , κ	μ , κ	ROL-1

Localización	Supraespinal/ Espinal/periferia	Supraespinal/ periferia	Espinal/ Supraespinal	Espinal/ Supraespinal	Supraespinal/ Espinal
Efectos	*Analgésia *Depresión respiratoria	*Analgésia *Regulación hormonal	*Analgésia *Disforia *Diuresis	*Analgésia *Depresión cardiovascular	*Hiperalgésia *Analgésia espinal *Diuresis

(Fishman y Mao, 2002).

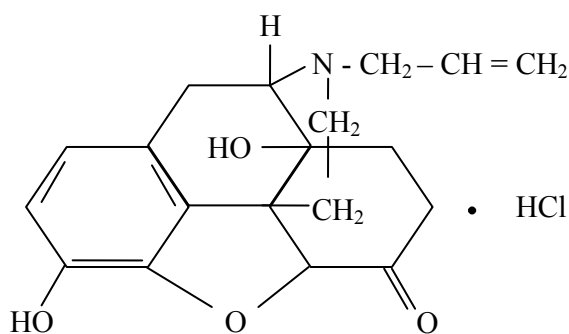
3.6 CLORHIDRATO DE NALOXONA

Nombre genérico.

Clorhidrato (HCl) de Naloxona (Nx) (Adams, 2003; Plumb, 2006; Hernández *et al.*, 2006, Sumano y Ocampo, 2006; Goodman y Gilman, 2007).

Origen y química.

Es el N-alil derivado de la tabaina (alcaloide de la morfina). Su fórmula química es 17 - alin - 4.5 alfa epoxi - 3.4 dihidromorfina - beta - ona. Es un compuesto cuaternario de peso molecular 327.37. Se constituye de varios núcleos aromáticos. Es un antagonista puro de todos los receptores opioides excepto los σ (Fuentes 1992; Wesley, 1993; Plumb, 2006). Se presenta como un polvo blanquecino con un pK de 7.94. Es soluble en agua y alcohol e insoluble en éter. El rango de pH de las soluciones inyectables comerciales es de 3-4.5. También es conocida como N-alilnproximorfona clorhidrato, clorhidrato de naloxona, EN-15304 o naloxini hydrochloridum. La naloxona inyectable debe ser conservada a temperatura ambiente (15-30 °C) y protegida de la luz. El agua estéril es el diluyente recomendado para la inyección. No debe ser mezclada con soluciones que contengan sulfitos, bisulfitos, aniones de cadena larga o alto peso molecular o cualquier solución a pH alcalino. Su punto de ebullición es de 179 a 180 °C (Adams, 2003; Plumb, 2006; Hernández *et al.*,



Clorhidrato de naloxona

Figura 2 Estructura Química del Clorhidrato de Naloxona.

2006; Sumano y Ocampo, 2006).

Acción farmacológica.

Es un antagonista puro de los derivados del opio. A dosis bajas tiene una alta afinidad de unión por los receptores opioides μ , bloqueando a los subtipos μ_1 y μ_2 . En comparación con los receptores μ , se requieren altas dosis de Nx para bloquear el receptor opioide δ . Se necesitan dosis muy altas de Nx (20-30 veces las necesarias para bloquear los receptores μ) para bloquear los receptores κ . El receptor opioide σ es insensible a la Nx (Adams, 2003; Hernández *et al.*, 2006).

La Nx se ha utilizado en trabajos experimentales donde se ha postulado que en diferentes especies domésticas ejerce un bloqueo de los POE, provocando la liberación de GnRH en forma pulsátil, la cual ocasiona la liberación de LH y testosterona, ACTH y prolactina en hembras, siendo la hormona FSH la única que no se altera en sus niveles plasmáticos en una respuesta a corto plazo (Hernández *et al.*, 2006; Goodman y Gilman, 2007).

En conejos se ha demostrado que durante la administración constante de naloxona los niveles de testosterona se incrementaron significativamente (Pedrón *et al.*, 1996).

La Nx al ser un antagonista puro de los opiodes endógenos evita la inhibición de estos a nivel hipotálamo por lo que se secreta GnRH, LH y FSH en la hipófisis y se producen altos niveles de testosterona en testículos por lo que los animales tratados con este fármaco pueden alcanzar la pubertad a una edad temprana (Hernández *et al.*, 2006; Goodman y Gilman, 2007).

Ejerce otras acciones farmacológicas como:

- Actúa sobre diferentes lugares (probablemente receptores opioides δ) del SNC y/o a nivel periférico mejorando la función cardiovascular en el shock espinal. Los efectos cardiovasculares de la Nx están mediados por el sistema nervioso parasimpático y por la liberación de dopamina.
- Se ha usado para revertir el shock hipovolémico. La β endorfina se libera durante o después del shock hemorrágico y es bloqueado por la Nx mediante una interacción con los receptores opioides presentes en el cerebro, corazón, tracto gastrointestinal, riñón, glándulas adrenales y posiblemente otros tejidos.
- Mejora la supervivencia y la función cardíaca, esto sugiere que las endorfinas o receptores opioides están implicados en la fisiopatología cardiovascular del shock endotóxico.
- La liberación de β endorfina produce un potente efecto hipotensor arterial que puede ser bloqueado con la Nx.
- La administración de Nx compite por la unión o desplazamiento de los POE en el receptor, lo que origina una liberación inmediata de noradrenalina y un incremento de la contractilidad miocárdica.
- Reduce significativamente el factor depresor miocárdico plasmático (FDM).
- La Nx inhibe competitivamente los narcóticos en los sitios receptores μ , δ y κ .

- Compite con receptores μ que se consideran como mediadores de analgesia supraespinal, la depresión respiratoria, la endorfina y la dependencia física
 - Compite con los receptores κ , que se consideran mediadores de la analgesia espinal y sedación.
 - Compite con los receptores δ que controlan la estimulación respiratoria y vasomotora.
 - Revierte y previene los efectos indeseables y/o colaterales de los morfínicos, uniéndose a los receptores β - endorfinérgicos, incluyendo la depresión respiratoria, sedación, hipotensión arterial sistémica, analgesia y espasmo de las vías biliares.
 - Puede revertir el efecto psicomimético y disfórico de algunos opiáceos agonistas-antagonistas, como el Butorfanol o la Buprenorfina.
 - En dosis altas, tiene efectos sobre los mecanismos dopaminérgicos (incrementa los niveles de dopamina) y antagonismo del GABA
 - La Nx estimula una elevación importante del cortisol y las gonadotropinas, efecto que se ejerce a nivel de receptores microendorfinérgicos del hipotálamo de manera específica.
 - En combinación con el sulfóxido de dimetilo disminuye las lesiones provocadas por los radicales libres.
 - Mejora indirectamente la calidad y cantidad del transporte del oxígeno, incrementando la sensibilidad de los baroreceptores.
- (Adams, 2003; Hernández *et al.*, 2006).

La Nx es mas efectiva como antagonista de los efectos agonistas μ que de los κ , δ y σ (Hernández *et al.*, 2006).

Farmacocinética.

La Nx no tiene eficacia cuando se administra por vía oral ya que tiene una pobre absorción, porque se destruye en el pH estomacal, se requieren dosis más altas para obtener algún efecto farmacológico si se emplea esta vía. Si se administra por vía intramuscular (IM) su efecto se observa en aproximadamente 5 minutos y la duración de su efecto se mantiene de 45 a 90 minutos, pero puede actuar durante tres horas; cuando se administra por vía IM, su distribución en los tejidos es 6 a 7 veces mayor que en el plasma, continuando con su distribución hasta llegar al SNC donde se le ha localizado en gran cantidad en receptores μ , aunque se ha sugerido que también puede ser captada por receptores κ y δ . Cuando es administrada por vía intravenosa la actividad se presenta en uno o dos minutos. La Nx es distribuida a través de todo el

organismo encontrándose altos niveles en el cerebro, riñón, bazo, músculo esquelético y corazón, el fármaco también atraviesa placenta con gran facilidad. La eliminación metabólica se realiza principalmente en el hígado por conjugación glucurónica al igual que los opiáceos agonistas y es excretada por la orina en aproximadamente 24 horas. La vida media sérica promedio es de 60-100 minutos (Adams, 2003; Plumb, 2006; Hernández *et al.*, 2006, Sumano y Ocampo, 2006; Goodman y Gilman, 2007).

Farmacodinamia

Cuando se administra en ausencia de un agonista, se le considera inerte en relación con el bloqueo de los fármacos derivados de la morfina. Por el contrario cuando se administra a individuos tratados con morfina o sus derivados, su efecto es de un antagonista puro. Anula los efectos de los agonistas opioides casi por completo en uno a dos minutos. Por lo anterior se dice que su mecanismo de acción es uno de los ejemplos más notables del antagonismo en la medicina (Hernández *et al.*, 2006).

Posología y vías de administración.

La dosis utilizada en conejos es de 0.005-0.1 mg/Kg, intramuscular o intravenosa (Plumb, 2006).

Usos terapéuticos.

- Antídoto en la neuroleptoanalgesia (NLA), por ejercer antagonismo competitivo sobre el fentanilo descrito como un agonista puro derivado de la morfina.
- Reversión de efectos anestésicos y analgésicos de la ketamina mediado por receptores de opioides.
- En pacientes con sobredosis de opiáceos
- En dosis superiores a 0.3 mg/Kg, los pacientes manifiestan aumento de la presión arterial sistólica, por lo que la Nx se ha utilizado en casos de choque inducido por hemorragias y endotoxinas.
- Trastornos cerebro-vasculares como embolia, al parecer disminuye los efectos isquémicos regionales.
- Experimentalmente en casos de diarrea y vómito (disminuye el peristaltismo).
- Se ha usado conjuntamente la Meperidina con la Nx como coadyuvante en la anestesia con Pentobarbital Sódico.
- Experimentalmente en la inducción y sincronización de celos en las hembras de especies domésticas que son destinadas a producción.
- Liberador de LH.
- Estimulante de la receptividad sexual, fertilidad y prologificidad.

- Uniformador de cuerpos luteos para la transferencia de embriones.
- Tratamiento de quistes foliculares.
- En trabajos realizados en machos en general de las especies domésticas, eleva la libido, el diámetro testicular y los niveles séricos de testosterona.
- Modulador de la conducta sexual en las diferentes especies domésticas (Hernández *et al.*, 2006).

Reacciones adversas.

En pacientes humanos se reportan mareos malestar general, cefalea, edema pulmonar y fibrilación ventricular en pacientes con enfermedad cardiaca. Dado que la duración de la acción de la Nx puede ser mas corta que aquella del narcótico a revertir, los animales que son tratados por intoxicación con opioides o con signos de depresión respiratoria deben ser vigilados de cerca porque se pueden necesitar dosis adicionales de Nx y/o soporte ventilatorio. Dosis muy altas han originado convulsiones (secundarias al antagonismo del GABA en pocos pacientes). No es teratogéno en animales (Plumb, 2006; Hernández *et al.*, 2006; Sumano y Ocampo, 2006).

Contraindicaciones.

En pacientes hipersensibles a la misma. Se debe emplear con prudencia en animales que tienen anormalidades cardiacas o pacientes que pueden ser dependientes de los opioides. No se debe utilizar en pacientes hipertensos ya que puede ocasionar una elevación brusca de la presión arterial que puede provocarle al paciente una falla del bombeo y edema pulmonar (Hernández *et al.*, 2006).

Interacciones.

Revierte los efectos de los agonistas puros y agonistas parciales como la Morfina, Fentanyl, Oximorfona, Meperidina, Butorfanol y Pentazocina o Nalbufina (Plumb, 2006; Hernández *et al.*, 2006).

Forma farmacéutica.

Las presentaciones comerciales son: Narcan (DuPont Pharm), Clorhidrato de naloxona, inyección 0.4 mg/ml y jeringas de 1 ml, frasco de 1.2 y 10 ml (Plumb, 2006). Narcanti (Laboratorios ENDO S.A.), Clorhidrato de naloxona 0.4 mg/1ml, solución inyectable, caja con 10 ampollitas. Esta última es la presentación disponible en México (Fuentes, 1992; Sumano y Ocampo, 2006; Hernández *et al.*, 2006).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general.

Evaluar la utilización del Clorhidrato de Naloxona para acelerar la madurez sexual en conejos machos prepúberes de la raza Nueva Zelanda.

4.2 Objetivos particulares.

Valorar el efecto del Clorhidrato de Naloxona sobre el desarrollo testicular en conejos machos prepúberes de la raza Nueva Zelanda.

Verificar el tiempo del descenso testicular con la aplicación del Clorhidrato de Naloxona en conejos machos prepúberes de la raza Nueva Zelanda.

5. HIPÓTESIS

La administración de Clorhidrato de Naloxona vía intramuscular cada 24 horas en dosis de 0.004 mg/Kg acelera la madurez sexual de conejos machos prepúberes, incrementando con ello el desarrollo testicular y favoreciendo su descenso.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo se realizó en el Módulo de Cunicultura ubicado dentro de las instalaciones de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, U.N.A.M., situada en el kilómetro 2.5 de la carretera Cuautitlán-Teoloyucán, San Sebastián Xhala, Cuautitlán Izcalli, Estado de México. Ubicada geográficamente entre las coordenadas 19° 40' 50'' de latitud oeste y 99° 11' de longitud oeste, a una altitud de 2252 metros sobre el nivel del mar. El clima que se pueden apreciar en el área con algunas variantes en la zona norte y oriente es templado sub-húmedo con lluvias en el verano, con una precipitación pluvial al año promedio de 605 mm³. La temperatura media anual es de 12 a 16 °C con una temperatura máxima de 27.8 °C en Mayo y una mínima de 5 °C en los meses de Diciembre y Enero (INEGI, 2006).

Material biológico.

18 conejos machos prepúberes de 6 semanas de edad con un peso promedio de 1.5 Kg de la raza Nueva Zelanda blanco.

Material no biológico.

- Jeringas estériles insulínicas de 1 ml
- Torundas con alcohol
- Báscula
- Máquina rasuradora
- Navaja del No. 40
- Calibrador vernier
- Clorhidrato de Naloxona (Narcanti)
- Solución salina fisiológica

Los animales fueron alojados en jaulas tipo flack deck, se les administró agua *ad libitum* y se alimentaron con Conejina, de la marca Purina, la cual contiene: Proteína 18% mínimo, Grasa 3.5% mínimo, Fibra bruta 18% máximo, Cenizas 12% máximo Calcio 1.3%, Fósforo 0.65% y Energía digestible 2650 kcal/kg.

Metodología.

1. Los 18 conejos fueron divididos al azar en dos grupos, uno experimental (A) y uno testigo (B), quedando repartidos cinco individuos en una jaula y cuatro en otra, para cada grupo respectivamente.
2. A cada conejo del grupo A se le administró 0.004 mg/Kg de Nx (Narcanti), vía IM, cada 24 horas, durante 21 días (tres semanas) mientras que a cada individuo del grupo B se le administró 0.5 ml de SSF, para dar el mismo manejo a ambos grupos.
3. El primer día de tratamiento se rasuró la región perianal para observar los cambios testiculares.
4. Se realizaron tres mediciones, una por semana, del diámetro testicular (largo y ancho) con un calibrador vernier

Análisis estadístico.

Los resultados obtenidos en este trabajo se analizaron mediante la prueba T de Student para muestras independientes con un nivel alfa de $P < 0.05$, en el programa estadístico SAS (SAS, 2003).

Cuadro 1 Cronograma de actividades

Periodo de aplicación de Nx (IM)		
1 ^{er} Semana	24 – 30 octubre – 05	cada 24 horas
2 ^{da} Semana	31 oct. – 6 nov. – 05	cada 24 horas
3 ^{ra} Semana	07 – 13 noviembre – 05	cada 24 horas

7. RESULTADOS

Como se puede apreciar en el Cuadro 2, el descenso testicular se aceleró de manera significativa en el grupo A, en el que descendieron casi en su totalidad durante la primera semana de tratamiento. Mientras que en el grupo B el descenso se dio casi en su totalidad al concluir el experimento.

Cuadro 2 Representación del tiempo que tardó el descenso testicular para el grupo A (Tratados con Nx) y el grupo B (No tratados) respectivamente de acuerdo a una evaluación semanal.

DESCENSO TESTICULAR							
No. de conejo	Grupo A			No. de conejo	Grupo B		
	1 ^a semana	2 ^a semana	3 ^a semana		1 ^a semana	2 ^a semana	3 ^a semana
1	+	+	+	1	-	-	+
2	+	+	+	2	-	-	+
3	+	+	+	3	-	+	+
4	+	+	+	4	-	+	+
5	-	+	+	5	-	-	+
6	+	+	+	6	-	-	+
7	+	+	+	7	-	+	+
8	-	+	+	8	-	-	+
9	+	+	+	9	-	+	+

(-) Testículos no presentes

En los Cuadros 3 y 4 se pueden apreciar de manera individual y por semana los valores del diámetro testicular del grupo A y B. Siendo muy notables las diferencias entre ambos.

Cuadro 3 Representación del Diámetro Testicular de los conejos del grupo A
(Tratados con Nx).

DIÁMETRO TESTICULAR DEL GRUPO A						
No. de conejo	1ª semana		2ª semana		3ª semana	
	Largo (cm)	Ancho (cm)	Largo (cm)	Ancho (cm)	Largo (cm)	Ancho (cm)
1	3.9	1.3	4	1.3	4.1	1.4
2	4.4	1.2	4.5	1.4	4.6	1.6
3	4.3	1.4	4.4	1.6	4.6	1.6
4	4.2	1.2	4.4	1.3	4.4	1.5
5	-	-	4.5	1.4	4.7	1.4
6	4.2	1.3	4.4	1.3	4.4	1.6
7	4.3	1.2	4.4	1.4	4.5	1.5
8	-	-	3.8	1.0	4.0	1.0
9	4.4	1.5	4.4	1.5	4.7	1.6

(-) Testículos no presentes

Cuadro 4 Representación del Diámetro Testicular de los conejos del grupo B
(No Tratados).

DIÁMETRO TESTICULAR DEL GRUPO B						
No. de conejo	1ª semana		2ª semana		3ª semana	
	Largo (cm)	Ancho (cm)	Largo (cm)	Ancho (cm)	Largo (cm)	Ancho (cm)
1	-	-	-	-	3.6	1.0
2	-	-	-	-	3.4	0.8
3	-	-	3.5	0.9	3.5	1.1
4	-	-	3.3	0.9	3.5	0.9
5	-	-	-	-	3.3	0.9
6	-	-	-	-	3.4	0.9
7	-	-	3.6	0.8	3.8	1.0
8	-	-	-	-	3.4	0.9
9	-	-	3.0	0.7	3.2	0.7

(-) Testículos no presentes

Cuadro 5 Representación del Promedio del Diámetro Testicular de los conejos del grupo A (Tratados con Nx).

PROMEDIO DEL DIÁMETRO TESTICULAR POR CONEJO DEL GRUPO A		
No. de conejo	Largo (cm)	Ancho (cm)
1	4.0	1.3
2	4.5	1.4
3	4.4	1.5
4	4.3	1.3
5	4.6	1.4
6	4.3	1.4
7	4.5	1.3
8	3.9	1.0
9	4.5	1.5

Cuadro 6 Representación del Promedio del Diámetro Testicular de los conejos del grupo B (No Tratados).

PROMEDIO DEL DIÁMETRO TESTICULAR POR CONEJO DEL GRUPO B		
No. de conejo	Largo (cm)	Ancho (cm)
1	3.6	1.0
2	3.4	0.8
3	3.5	1.0
4	3.4	0.9
5	3.3	0.9
6	3.4	0.9
7	3.7	0.9
8	3.4	0.9
9	3.1	0.7

Por medio de la prueba T de student se pudo observar que hubo diferencias estadísticamente significativas, debidas al tratamiento ($P < 0.05$), lo cual puede observarse en los cuadros 7 y 8.

Cuadro 7 Representación del Ancho Testicular de los conejos del grupo A (Tratados con Nx) y del grupo control B (No tratados).

ANCHO TESTICULAR	Grupo A		Grupo B	
	Promedio (cm)	Desviación Estándar	Promedio (cm)	Desviación Estándar
	1.3	± 0.0145	0.8	± 0.0175

*Significancia $P < 0.05$

Como puede apreciarse en el cuadro 7 el valor obtenido en el promedio del ancho testicular del grupo A fue mayor al del grupo B, además de que la desviación estándar señala que el grupo A tuvo un comportamiento más uniforme que el grupo B.

Cuadro 8 Representación del Largo Testicular de los conejos del grupo A (Tratados con Nx) y del grupo B (No tratados).

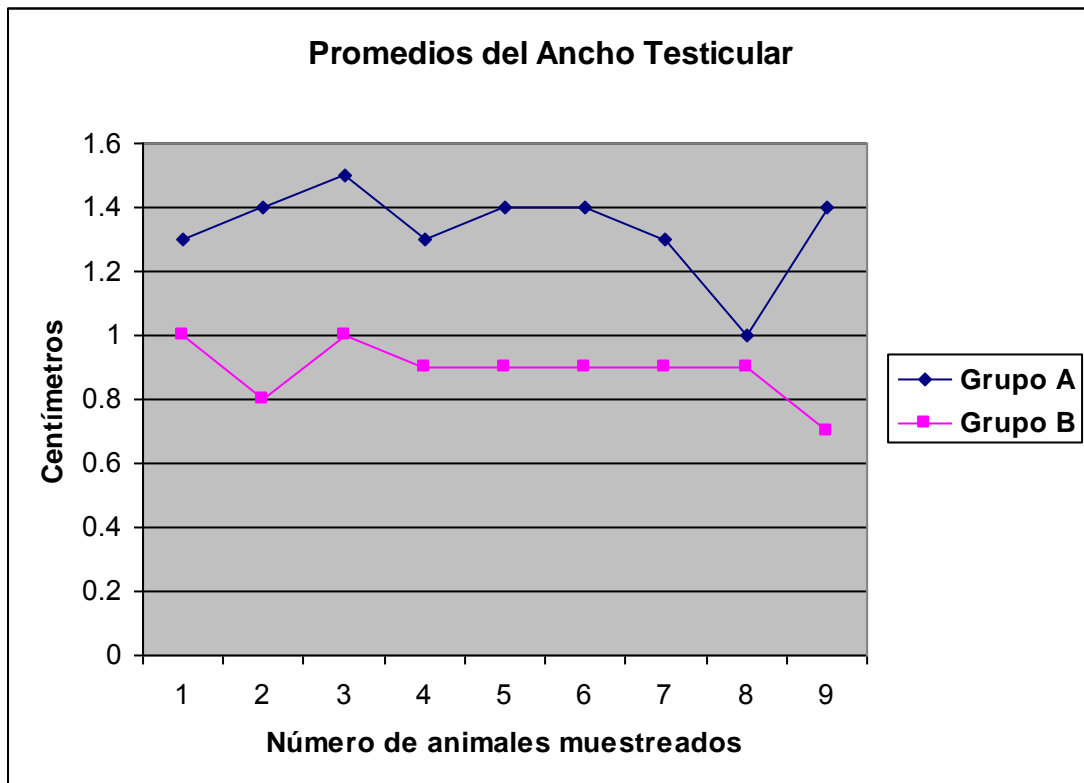
LARGO TESTICULAR	Grupo A		Grupo B	
	Promedio (cm)	Desviación Estándar	Promedio (cm)	Desviación Estándar
	4.3	±0.058	3.4	±0.03

*Significancia $P < 0.05$

Como puede apreciarse en el cuadro 8 el valor obtenido en el promedio del largo testicular del grupo A fue mayor al del grupo B, sin embargo la desviación estándar señala que el grupo B tuvo un comportamiento más uniforme que el grupo A.

En la gráfica 1 se muestran los promedios que presentaron en el ancho testicular el grupo A y el grupo B. Como se puede observar en el grupo experimental los valores son más altos que los que presentaron el grupo control.

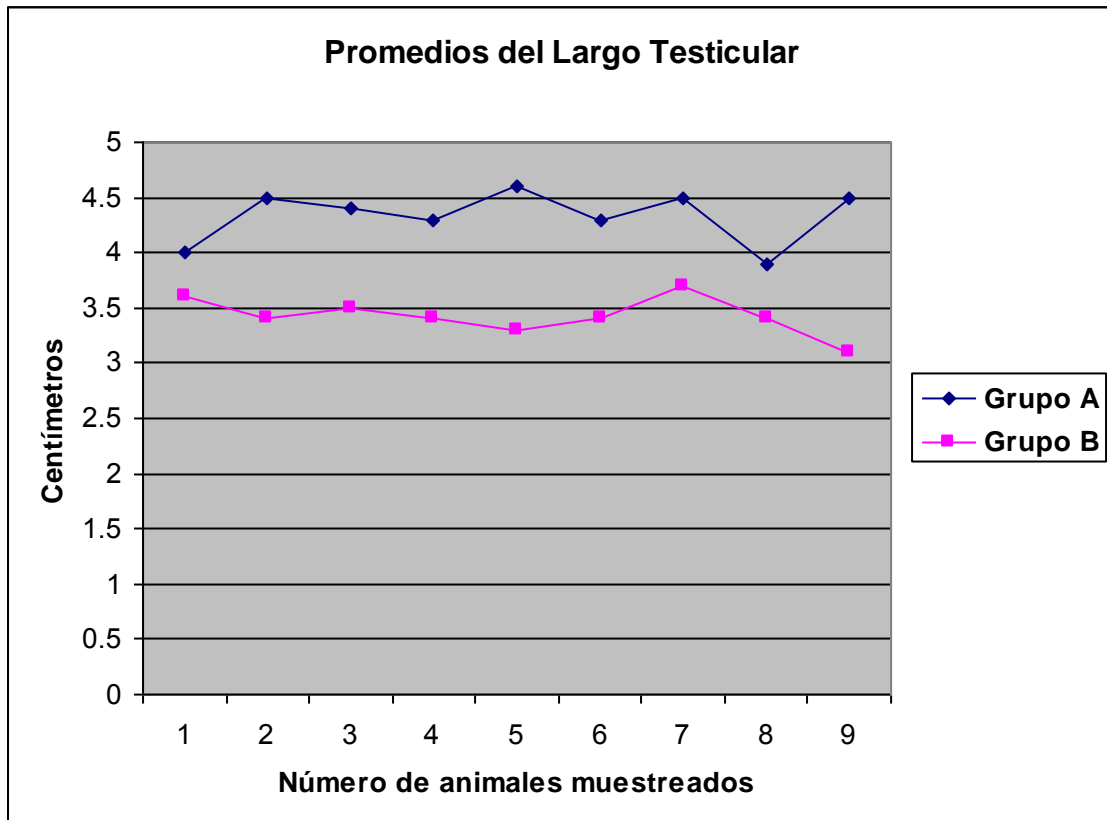
*Significancia $P < 0.05$



Grafica 1 Promedios del Ancho Testicular

En la gráfica 2 se muestran los promedios que presentaron en el largo testicular el grupo A y el grupo B. Como se puede observar en el grupo experimental los valores son más altos que los que presentaron el grupo control.

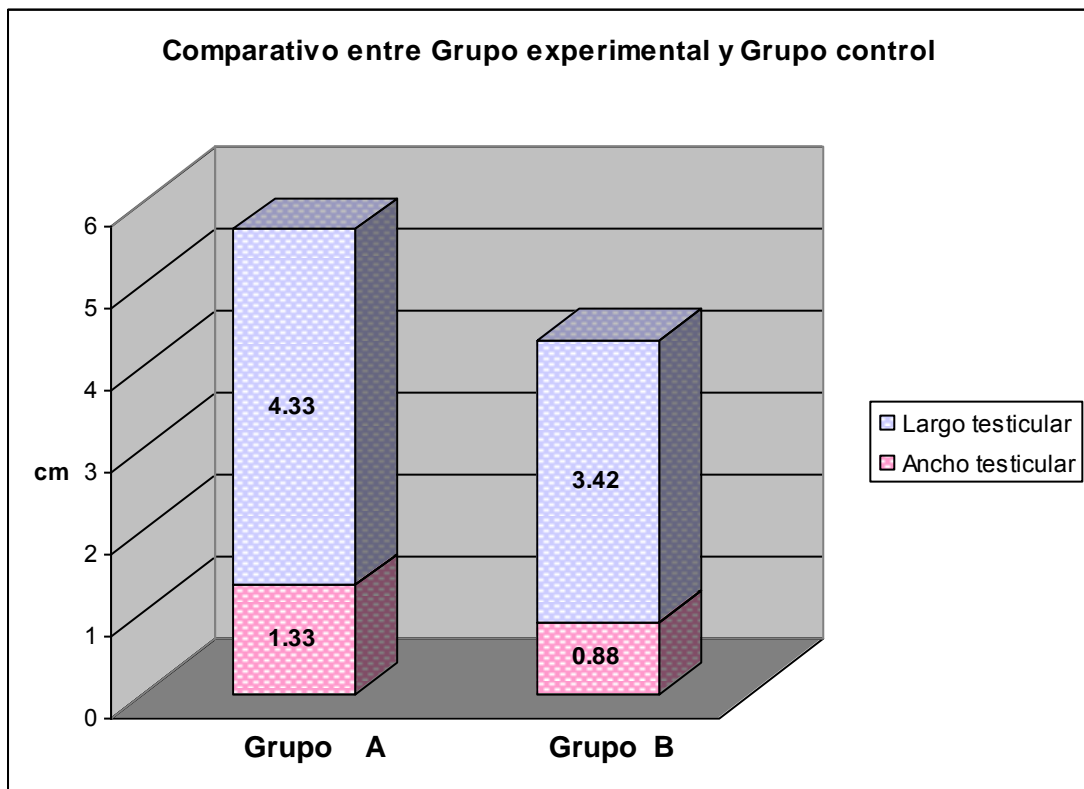
*Significancia $P < 0.05$



Grafica 2 Promedios del Largo Testicular

En la gráfica 3 se muestran los promedios que presentaron el largo y ancho testicular del grupo experimental, con respecto al grupo control. Como se puede observar en el grupo A los promedios del largo y ancho testicular son más altos que los que presentaron el grupo B.

*Significancia $P < 0.05$



Gráfica 3 Promedios del Diámetro Testicular

8. DISCUSIÓN

Algunos autores como Alvaríño (1993), Zago y Colombo (2004) mencionan que el comportamiento sexual del macho en la especie cunicula puede observarse a partir de los tres meses e inclusive se podrían obtener alrededor de los cuatro meses las primeras eyaculaciones. Sin embargo este semen obtenido a tan temprana edad suele presentar un alto porcentaje de espermatozoides inmaduros y con anomalías morfológicas. Por otro lado mencionan en su estudio que el desarrollo de glándulas anexas se inicia a las 6 semanas de edad lo cual esta correlacionado con la producción de testosterona por el testículo lo que coincide con un peso promedio de 3.5 a 4.5 kg; el cual se alcanza en torno a los 5 o hasta 5.5 meses de edad. Lo anterior conlleva a determinar que a esa edad se ha realizado el descenso testicular por lo tanto, favorece los resultados en el presente experimento, en el cual se ha demostrado que esa actividad sexual iniciada por dicho descenso se ha dado en animales que presentan 7 semanas de edad y cuentan con un peso promedio de 1.5 kg, lo cual confirma que al aplicar Nx esa manifestación de la actividad testicular es evidente.

Esto se corrobora con lo que Ferrer (1991) y Lebas (1996) reportan, que en líneas o razas de mayor tamaño que llegan a alcanzar 5 a 7 kg se presenta un inicio de la actividad reproductiva hasta los 5 e incluso 6 meses de edad. En este experimento mediante el uso de Nx se alcanzó el descenso testicular en un tiempo máximo de 2 meses y con menos del 25% del peso en razas grandes y del 50% en razas o líneas de tamaño medio.

Alvaríño (1993), Lebas (1996), Zago y Colombo (2004) citan que los testículos en los conejos se encuentran alojados en la cavidad abdominal descendiendo progresivamente hasta alcanzar la posición normal hasta los 3 meses de edad (si están bien alimentados puede adelantarse ese descenso). Lo anterior sustenta a este trabajo ya que da como referencia el tiempo de descenso testicular en condiciones normales y el tiempo en que se favoreció dicho descenso mediante el uso de un antagonista de los opiodes endógenos que fue la aplicación de la Nx.

Si bien es cierto que Alvaríño(1993), Lebas (1996), Zago y Colombo (2004) citan que puede llegar adelantarse el descenso testicular, sin que sea inducido por la administración de algún fármaco, el presente trabajo descarta esa posibilidad ya que en el grupo experimental se alcanzó un descenso casi en su totalidad en la primer semana de tratamiento mientras que en el grupo control, ese descenso testicular, se

presentó al concluir la tercera semana de tratamiento. Además el promedio del ancho testicular en el grupo experimental fue de 1.3 cm comparado con el del grupo control de apenas 0.8 cm, existiendo una diferencia estadísticamente significativa debido al tratamiento ($p < 0.05$).

En el estudio hecho por Alcázar (1991) en el cual se utilizaron 15 conejos divididos al azar en 3 grupos de 5 individuos respectivamente, al grupo 1 se le administró Nx en dosis de 0.25 mg/Kg cada 12 hrs por vía I.M. durante 8 días, al grupo 2 se le administraron dosis de 0.5 mg/Kg y al grupo 3 se le aplicó 1 ml de SSF, todos por la misma vía y en igual secuencia y tiempo, haciendo mediciones del diámetro testicular dos veces al día posteriores a la aplicación del fármaco; obteniendo diferencias significativas ($P < 0.10$) al tercer y cuarto día de tratamiento y manteniéndose hasta el final del experimento para ambas dosis, pero siendo la más adecuada la de 0.25 mg/Kg, reportan que hubo un incremento en el diámetro testicular para el grupo 1 $\bar{X} = 1.646 \pm 4.58$, para el grupo 2 $\bar{X} = 1.647 \pm 4.66$ y para el grupo 3 $\bar{X} = 1.478 \pm 4.19$. Comparando los resultados anteriores con este trabajo se encontró que utilizando Nx en dosis de 0.004 mg /Kg por vía I.M. y con la variante de cada 24 hrs, se obtuvieron diferencias significativas ($P < 0.05$) en un tiempo de 7 días posteriores a la primera aplicación y manteniéndose hasta el término del experimento el cual tuvo una duración de 21 días, alcanzando para el grupo experimental $\bar{X} = 1.3 \pm 0.0145$ para el ancho testicular y $\bar{X} = 4.3 \pm 0.058$ del largo testicular, mientras que el grupo control tuvo $\bar{X} = 0.8 \pm 0.0175$ de ancho testicular y $\bar{X} = 3.4 \pm 0.03$ de largo testicular, siendo evidente la diferencia de diámetro entre un grupo y otro, por lo que contrastando los resultados con el trabajo anterior se demuestra que sí existe un crecimiento en el tamaño testicular, y cabe destacar que a pesar de usar dosis muy bajas de Nx, los resultados que se obtuvieron fueron significativos, aunque pareciera que los datos que reporta Alcázar fuesen más altos, estos los reportan en mm mientras que en el presente trabajo se reportan en cm.

Con base a lo descrito por Zago y Colombo (2004) según reportan en su estudio que el desarrollo de glándulas anexas se inicia a las 6 semanas de edad lo cual esta correlacionado con la producción de testosterona por el testículo, así como con su tamaño y en años anteriores, en investigaciones hechas por Pedrón *et al.*,(1996) en conejos machos adultos utilizando dos dosis de Nx, en el primer grupo 0.1 y en el segundo 0.01 mg/Kg diario durante 10 días; los niveles séricos de testosterona se incrementaron progresivamente durante la administración de Nx y

obtuvo diferencias significativas a los 7 días del tratamiento permaneciendo elevados hasta los 14 días en los conejos inyectados con Nx al 0.1mg/Kg y en los conejos inyectados con Nx al 0.01mg/Kg obtuvo diferencias significativas después del día 4 y decrecieron en el día 14. En este trabajo utilizando dosis de 0.004mg/Kg diario durante 21 días se obtuvieron diferencias significativas a los 7 días de tratamiento, aunque no se midieron niveles séricos de testosterona se puede teorizar que si existió un incremento en estos niveles, ya que se dio el descenso testicular en los animales del grupo experimental mientras que en los del grupo control no.

En reportes plasmados por Ambriz *et al.*, (2003) sobre el aparato reproductor masculino de tres especies de lagomorfos: el conejo zacatuche (*Romerolagus diazi*), la liebre cola negra (*Lepus californicus*) y el conejo doméstico (*Oryctolagus cuniculus*); mencionan que la masa testicular no esta relacionada con la masa corporal, se ha indicado que en los mamíferos particularmente euterios; existe una relación inversa entre la longitud total del espermatozoide y el tamaño corporal; sin embargo, esta relación negativa no parece existir en los lagomorfos. Si bien es cierto que en este trabajo no fue un objetivo relacionar el peso corporal con el tamaño testicular, sin embargo en si fue evidente que aquellos animales que manifestaron mayor tamaño testicular, presentaron mayor desarrollo corporal, y esto puede ser una vertiente que se podría estudiar más adelante.

Existe poca bibliografía que reporte el tamaño testicular en conejos, por lo que se ha recurrido a tomar como información referencial los estudios que se han realizado con relación a la actividad reproductiva del macho en distintas especies como: cerdos, borregos, cabras y ratas en los que mediante el uso de Nx se ha favorecido la actividad reproductiva del macho; Fuentes *et al.*, (1998), Brooks *et al.*, (2001), Estienne *et al.*, (2001), Ortega (2006).

Estienne *et al.*, (2001) realizaron estudios en cerdos adultos aplicando Nx a una dosis de 1 mg/Kg, obteniendo incrementos séricos significativos en la concentración de LH y testosterona a la hora de haber hecho la aplicación IM de Nx y esto lo relacionaron con un mayor tamaño de los testículos en el grupo experimental, lo que indica que la Nx al ser aplicada en los conejos que se usaron para el presente trabajo si contribuye en la modificación de las hormonas que se relacionan con las gónadas, ya que se obtuvo un incremento en el tamaño de los animales experimentales con la aplicación de Nx en dosis bajas de 0 .004 mg/Kg.

Ortega (2006) reporta que en su trabajo realizado con machos cabrios de 3.5 años, en el grupo (A) con aplicación de Nx I.M. en dosis de 0.8mg/Kg cada 12 horas durante 14 días y el grupo (B) con aplicación de un implante subcutáneo de Nx con dosis de 25.5 mg/Kg calculada para durar 14 días y el grupo (C) con inyección de SSF. Se encontraron diferencias significativas entre tratamientos ($P < 0.05$), siendo favorable los resultados para el grupo (A) con inyección I.M. Lo anterior dio la base para determinar el tiempo de exposición a la aplicación de Nx, sin embargo, en este experimento se alargó el tratamiento una semana, es decir 21 días, por vía I.M., con una variante de cada 24 hrs entre las aplicaciones, obteniendo resultados con diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.05$) entre los tratamientos, siendo mejor el resultado para los animales tratados, con un promedio de 1.3 cm en el ancho testicular y 4.3 cm en el largo testicular.

Por otra parte, Bicknell (1985) y Brooks *et al.*, (2001) reportan que el mecanismo de acción de los POE es inhibir la liberación de la GnRH, a través de este dispositivo se han involucrado los mecanismos de supresión de la secreción de la LH durante el período prepuberal. Las hormonas esteroides gonadales en algunas circunstancias ejercen una retroalimentación negativa sobre la secreción de LH a través de rutas que conllevan a las hormonas opiodérgicas.

Brooks *et al.*, (2001) realizaron estudios en ratas inmaduras de ambos sexos, demostrando que la aplicación de Nx inhibe a los POE por lo que los niveles de LH presentan una marcada elevación, lo que conduce a verificar que el uso de un antagonista de los opiodes endógenos como lo es la Nx, bloquea a los POE, compitiendo por los sitios receptores, principalmente los tipo μ , lo que genera una producción de GnRH y por consecuencia la liberación de LH, quien actuará sobre los testículos favoreciendo la producción de Testosterona, adelantando la pubertad y por lo tanto se manifestando el descenso testicular en conejos prepúberes de 7 semanas de edad.

Entre otros trabajos como el realizado por Fuentes *et al.*, (1997) observaron que el efecto del antagonismo de los receptores opioides en el hipotálamo por la Nx no se presenta de manera inmediata, sino que se necesita de cierto tiempo para que se produzca su efecto. En su trabajo se utilizaron borregos, alterando su concentración de testosterona, después de la primer semana de tratamiento, por lo tanto es mantener el efecto de la Nx por el tiempo suficiente y en dosis adecuadas para liberar con mas frecuencia los factores hipotalámicos responsables de la secreción de las

hormonas gonadotropicas y que esta a su vez estimulen a las células testiculares responsables de la secreción de la testosterona. De acuerdo a lo descrito anteriormente, se coincide en el presente trabajo que el efecto de la naloxona se da a la semana de tratamiento, ya que se observó que en ese mismo tiempo el descenso testicular se presentó en el 80% de los animales tratados.

9. CONCLUSIONES

La administración IM de Clorhidrato de Naloxona durante 21 días en dosis de 0.004 mg/Kg cada 24 horas provocó un descenso precoz de los testículos, así mismo un aumento en su tamaño (largo y ancho), por lo que se alcanzó en menor tiempo la pubertad en conejos prepúberes de la raza Nueva Zelanda.

10. LITERATURA CITADA

1. Adams, H. R. 2003. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. 2ª edición. Editorial Acribia. Zaragoza España.
2. Aghina, C. 2004. Cría del conejo. 1ª edición. Editorial Grupo Editorial CEAC. Barcelona.
3. Alcázar, N. A. 1991. El efecto de la naloxona sobre el diámetro testicular y la libido del conejo. Tesis de Licenciatura. FMVZ-UNAM. México.
4. Alvariño, M. R. 1993. Control en la Reproducción del Conejo. Editorial Mundi-Prensa. Madrid España.
5. 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, glandulas sexuales accesorias y espermatozoides en tres especies de Lagomorfos (*Romerolagus diazi*, *Lepus californicus* y *Oryctolagus cuniculus*) Revistas científicas de America Latina y el Caribe. 257-269.
6. Brooks, A. N., Laming, G. E., and Haynes, N. B. 1986. Endogenous opioid peptides and the control of gonadotropin secretion. Reserch Veterinary Science. 41; 285-299.
7. Bearden, H. J., y Fuquay, J. W. 1992. Seasonal breeds. Applied Animal Reproduction. 3ª edición. Editorial Practice Hall. USA.
8. Bicknell, R. J. 1985. Endogenous opioid peptides and hypothalamic endocrine neurons. Journal of Endocrinology. 107: 437-446.
9. Croos, B. A. 1992. El Hipotálamo en Hormonas de la Reproducción. Volumen 3. Editorial La Prensa Médica Mexicana. México.
10. Cunningham, J. G. 1994. Fisiología Veterinaria. Editorial McGraw-Hill. México.
11. Dyce, K. M., Sack, W. A., Wensing, C. J. G. 2007. Anatomía Veterinaria. 3ª edición. Editorial Manual Moderno. México.

12. Estienne, M. J., Harper, A. F., Knight, J. W., Rampacek, G. B., Barb, C. R. 2001. Concentration of LH and testosterone in serum of sexually mature boards treated with naloxone. *Journal of Animal Science*. 79: 467-471.
13. Ferrer, P. J. 1991. *El Arte de Criar Conejos*. 9ª edición. Editorial EDOS. España.
14. Fishman. S. M., Mao, J. 2002. Opioid therapy in crhonic nonmalignant pain. In: *The Massachusetts General Hospital Handbook of Pain*. 2a edición. Editorial Williams & Wilkins. Philadelphia USA.
15. Fuentes, V., Sánchez, V., González, H. G., Fuentes, P., García, A., Rosiles, R. 1997. La función endocrina del testículo en el carnero criollo mexicano durante las diferentes épocas del año y su control opioidérgico durante el anestro. *Journal de Medicina Veterinaria*. 44: 259-263.
16. Gallegos, G. G. 1999. *Manual de Bioquímica*. Coordinación Editorial de Divulgación. FMVZ. UNAM. México.
17. Giaminetti, R. 1999. *Cómo Criar los Conejos*. 5ª edición. Editorial De Vecchi. Barcelona.
18. Goodman y Gilman. 2007. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 11ª edición. Editorial McGraw-Hill.
19. Greenspan, F. S., Strewler, G. J. 1998. *Endocrinología Básica y Clínica*. 4ª edición. Editorial Manual Moderno.
20. Hafez, E. S. E. 2002. *Reproducción e Inseminación Artificial en Animales*. 7ª edición. Editorial McGraw-Hill. México.
21. Hernández, A. I., Ruiz, C. J. G. Ruiz, R. M., Ruiz, C. J. J., y Miranda, C. A. E. 2006. Péptidos opioides endógenos (POE): su control sobre la reproducción. *Revista AMMVEPE*. 17:6; 255-263.
22. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI). 2006. *Síntesis geográfica del Estado de México*.

23. Katzung, B. G. 2002. Farmacología Básica y Clínica. 8ª edición. Editorial Manual Moderno. México.
24. Lebas, F. 1996. El conejo Cría y Patología. Editorial FAO. España.
25. Ortega, M. J. 2006. Efecto de la naloxona sobre los niveles séricos de Hormona Luteinizante en época de descanso sexual en machos cabríos adultos, mediante dos vías de aplicación. Tesis de Maestría. Universidad Autónoma de Nayarit, Tepic Nayarit. México.
26. Pedrón, N., Pedroza, D., Calzada, L., Salazar, L., y Fuentes, V. 1996. Effect of naloxone in serum testosterone in adult male rabbits. Archives of Andrology. 37; 15-18.
27. Plumb, D. C. 2006. Manual de Farmacología Veterinaria. 5ª edición. Editorial Inter-Médica. Buenos Aires Argentina.
28. Ruckebusch Y., Phaneuf, L. P., Dunlop, R. 1994. Fisiología de Pequeñas y Grandes Especies. 1ª edición. Editorial Manual Moderno. México.
29. Statistic Analysis System. 2003. SAS/STAT. User's Guide Statistic Analysis System (Release 6.12). Inst. Inc, Cary. NC.
30. Shively, M. J. 1993. Anatomía Veterinaria. Editorial Manual Moderno. México D. F.
31. Sorensen, A. M. 1991. Reproducción Animal. 1ª edición. Editorial McGraw-Hill. México.
32. Sumano, L. H., Ocampo, C. L. 2006. Farmacología Veterinaria. 3ª edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México.
33. Wesley, G. C. 1993. Farmacología médica. 2ª edición. Editorial Mosby. España.
34. Zago, L. G., Colombo, T. 2004. El conejo: Cría rentable. 1ª edición. Editorial De Vecchi S. A. España.