



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y
ZOOTECNIA**

**CONCENTRACIONES DE PROGESTERONA EN
LECHE DE CABRAS TRATADAS CON EL
DISPOSITIVO CIDR**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

P R E S E N T A :

JOSÉ MANOLO REYES VÁZQUEZ

Asesores:

MVZ. PhD. Lorenzo Álvarez Ramírez

MVZ. Clara Murcia Mejía



México, D.F.

2010



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.

DEDICATORIA

A la vida por permitirme ser parte de la mejor familia que se pueda tener y por todo lo acontecido en todos estos años.

A mis padres Victoria y José por darme la vida. Gracias por todo su esfuerzo para ofrecerme una carrera para mi futuro y por creer en mí, por enseñarme a ser modesto y respetuoso, a salir adelante ante cualquier adversidad, por enseñarme a trabajar y ganarme la vida honradamente, porque todo lo bueno que tengo como persona se lo debo a ustedes, que aunque hemos pasado por situaciones difíciles siempre han estado apoyándome brindándome su amor, por ser mis héroes, por todo esto y más les agradezco de todo corazón el que estén conmigo.

A mi hermano Miguel, por su apoyo y confianza, por siempre estar a mi lado en todo momento y por ser mi mejor amigo.

A todas las mascotas con las que he compartido diferentes etapas en mi vida, las cuales me ayudaron a elegir la mejor profesión.

Gracias

AGRADECIMIENTOS

A mi *alma mater* la Universidad Nacional Autónoma de México

A la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Al Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Animal en Altiplano (CEIEPAA), al MC. José Luis Dávalos Flores, a la MC. Alejandra Sánchez Cervantes, a la Dra. Irma Eugenia Candanosa Aranda, al MVZ. Jesús García Mejía, a todos los profesores, al PMVZ Allan Arturo Páez Trejo, por sus consejos y su amistad, a los administrativos, laboratoristas, peones, ordeñadores, vigilantes, compañeros, gracias por su apoyo, por hacerme sentir en casa, por el gran cariño que les guardo.

Al Colegio de Ciencias y Humanidades Plantel Oriente

A Nallely, por su amor y su apoyo, por estar conmigo en cada momento y haberle dado luz a mi vida.

Al Dr. Lorenzo Álvarez Ramírez por darme la oportunidad de trabajar con él, por su paciencia y confianza, por su profesionalismo y conocimiento. Le viviré siempre agradecido.

A la MVZ. Clara Murcia Mejía por su labor en el laboratorio de la FMVZ de la UNAM

A los miembros del jurado por sus comentarios para mejorar este trabajo:

Dr. Luis Alberto Zarco Quintero

MC. Juan Julio César Cervantes Morali

MC. Susana Rojas Maya

MC. Javier Gutiérrez Molotla

A todos los MVZ que contribuyeron y contribuyen en mi formación profesional.

Este trabajo fue realizado gracias al apoyo económico dado por el proyecto PAPIIT (DGAPA) IN205810

A Laboratorios Pfizer por los dispositivos CIDR proporcionados.

A la familia Reyes-Gutiérrez y a la familia Vázquez Chisco.

Al MVZ. Sergio Conde Ramírez por abrirme los ojos en cuanto al valor que tiene la profesión.

A mis amigos Rosaura y Claudio, Omar, Juan Pablo “el Rojo” y Miguel “el Oso” por ser parte de mi vida y haber creado una hermandad, por ser mis cómplices, mis

confidentes y mi apoyo siempre que se presentaba la ocasión, por vivir momentos increíbles.

A Édgar “el Moreno”, Leticia, Liliana, Juan Carlos “el Rumen”, Jovani, Bety, Mariana “Marny”, Mireya, Nelly, Zoraya con los cuales he compartido inolvidables momentos.

A los “Chichicuilotos” Carlos, Abraham, Ulises, Gabriel, Araceli y Laura mis hermanos del alma.

Gracias a todas aquellas personas que me faltaron y que dejaron huella en esta gran etapa de mi existir.

A las cabras, por permitirme conocerlas y descubrir la maravillosa especie que son, las adoro.

A todos los animales con los que practiqué con su debido respeto.

CONTENIDO

	Página
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
RESULTADOS.....	9
DISCUSIÓN.....	10
REFERENCIAS.....	14
FIGURAS.....	20

Resumen

REYES VÁZQUEZ JOSÉ MANOLO. Concentraciones de progesterona en leche de cabras tratadas con el dispositivo CIDR (bajo la dirección de Dr. Lorenzo Álvarez Ramírez y MVZ Clara Murcia Mejía).

En los tratamientos hormonales usados comúnmente en animales, como el dispositivo CIDR en la reproducción caprina, resulta de interés identificar los posibles residuos en productos alimenticios como la leche. Con el objetivo de determinar los niveles de progesterona en leche de cabras durante el tratamiento con el dispositivo vaginal, un total de 18 animales fueron sincronizados con $PgF_{2\alpha}$ y posteriormente tratados con el dispositivo por un período de 15 días (grupo CIDR; n=9), o dejadas sin tratamiento alguno (control; n=9). Se utilizó además un tercer grupo de cabras que se encontraban entre el día 90 y 120 de la gestación (Gest, n=9) para usarlo como parámetro de comparación de concentraciones de progesterona en otra situación fisiológica. Diariamente se tomó una muestra de leche durante 16 días a partir del celo (grupos CIDR y control) y por 8 días en el grupo Gest para la medición de progesterona. Los niveles promedio de progesterona en leche en el grupo CIDR no fueron mayores a los de los animales control y gestantes ($P>0.05$). El total de progesterona secretada en leche tampoco fue superior en el grupo CIDR que en los otros dos ($P>0.05$). Se concluye que los niveles de progesterona en leche de cabras tratadas con el dispositivo CIDR no superan los de la leche de animales en diestro o de animales con gestación avanzada. Si se asume que las concentraciones de progesterona presentes en la leche de animales ciclando de manera natural o de animales gestantes son inocuas para el consumo humano, entonces la leche de cabras tratadas con el dispositivo CIDR deberá serlo también.

Introducción

La cabra doméstica es una especie con reproducción estacional. Dicha estacionalidad está gobernada principalmente por el fotoperíodo, de forma que la actividad reproductiva se inicia cuando la duración del día se reduce ¹⁻⁴. En latitudes de zona templada la mayor parte de las hembras se encuentra en fase de anestro estacional durante la primavera y el verano, pero inicia sus ciclos sexuales cuando la luz del día decrece ³.

La estacionalidad reproductiva es el resultado de una adaptación al ambiente que permite a los animales nacer en la época en que las condiciones ambientales favorecen su viabilidad. Aunque en condiciones naturales representa una característica genética favorable desarrollada por la selección natural, desde el punto de vista productivo es un obstáculo para incrementar la frecuencia de pariciones y provoca que la disponibilidad de leche durante el año no sea constante. Lo anterior se traduce en una estacionalidad productiva que no permite al productor contar con cantidades importantes de leche y sus derivados en el momento en que el mercado incrementa su demanda ⁵. Por esta razón, en cabras, la existencia de estacionalidad reproductiva obliga a la utilización de tratamientos hormonales encaminados a lograr que el productor cuente con cantidades convenientes de leche y derivados en épocas críticas para el mercado.

El dispositivo CIDR (Controlled Internal Drug Release, AHI Plastic Moulding Co., Pfizer[®] Animal Health) es un implante vaginal construido a base de nylon cubierto con silicón grado médico, impregnado con progesterona ⁶. Fue diseñado en Nueva Zelanda y en la actualidad se comercializa en un número importante de países. El dispositivo se utiliza en la manipulación reproductiva de vacas (CIDR-B), ovejas (CIDR-S) y cabras (CIDR-G). Su uso permite inducir una respuesta estral-ovulatoria sincronizada debido a

que mientras la progesterona está presente en la circulación inhibe la ovulación; cuando el efecto inhibitor desaparece al retirar el dispositivo, se presenta el estro^{7,8}.

Con un total de 0.33g de progesterona, el dispositivo CIDR es usado con frecuencia en la inducción de estro en cabras anéstricas, así como para la sincronización de la ovulación. Utilizado por períodos de 9 a 14 días, el dispositivo vaginal permite controlar la actividad reproductiva con alta eficacia^{6,9-11}.

Luego de la introducción del dispositivo en la cabra, se sabe que los niveles de progesterona sanguínea se incrementan hasta alcanzar valores semejantes a los de un ciclo estral natural^{6,12}. En vacas tratadas con el dispositivo CIDR, los incrementos del esteroide en leche no son mayores a los vistos en hembras gestantes y resultan similares a los de un animal durante su diestro¹³. Lo anterior ha permitido concluir que la leche de vacas tratadas con el dispositivo es tan segura como la de animales cíclicos o gestantes¹³. Sin embargo, en la cabra no se conoce qué concentraciones de progesterona se alcanzan en la leche de los animales tratados con CIDR.

Una vez en la circulación, las hormonas esteroides pueden fácilmente alcanzar la glándula mamaria, eliminarse por la leche y ser encontrados incluso en derivados lácteos¹⁴. Aunque las hormonas presentes en la leche podrían tener un efecto deseable en la cría o en el recién nacido, no está completamente claro si las concentraciones alcanzadas en leche después de su administración exógena pueden resultar en un riesgo de salud para el humano consumidor¹⁵⁻¹⁷; existen preocupaciones razonables respecto del papel de hormonas (estradiol, progesterona, etc.) presentes en los alimentos, ya que podrían promover el desarrollo de células cancerígenas sensibles a sus efectos^{16, 18, 19, 20-22}.

En cabras se ha utilizado a la progesterona en leche para diagnosticar la gestación temprana ²³⁻²⁶, pero, como ya se mencionó, no existen estudios disponibles sobre las concentraciones de la hormona en leche durante el tratamiento con CIDR.

Dada la penetración que ha tenido el uso de productos hormonales para controlar la reproducción en la especie caprina, se hace importante describir la presencia de dichos compuestos en la leche. Ello ayudaría a garantizar la inocuidad del alimento.

Para este estudio se asume que la concentración de progesterona de origen endógeno en la leche de cabras cíclicas y gestantes es segura para el consumo humano; por lo tanto, la leche de cabras tratadas con el dispositivo vaginal habrá de ser considerada segura para el humano si las concentraciones de la hormona durante el tratamiento son iguales o menores a las de animales con ciclos naturales o con gestación avanzada.

Hipótesis

Los niveles de progesterona en leche de cabras tratadas con el dispositivo CIDR no son mayores que las de la leche de cabras en diestro o con gestación avanzada.

Objetivo

Cuantificar los niveles de progesterona en leche de cabras durante el tratamiento con el dispositivo CIDR y compararlos con los presentes en la leche de animales que se encuentren en la fase de diestro o con gestación avanzada.

Material y métodos

El estudio se realizó en los rebaños caprinos del Centro de Enseñanza Práctica e Investigación en Producción y Salud Animal (CEPIPSA) y del Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Animal en Altiplano (CEIEPAA) de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM.

Durante la estación reproductiva, un total de 32 cabras lecheras en producción (Alpina Francés, Saanen y Toggenburg; de 3 a 6 meses de lactación; CEIEPAA) fueron inyectadas con 10 mg de prostaglandina ($\text{PgF}_{2\alpha}$; dinoprost trometamina). Se registró la conducta estral en todas las cabras utilizando un macho celador y se seleccionaron únicamente 18 animales que mostraron estro para ser asignadas aleatoriamente a uno de dos tratamientos. Las cabras en el grupo Control (Cont, n=9) no recibieron tratamiento adicional, mientras que a las cabras del grupo CIDR (n=9) se les insertó un dispositivo CIDR por un período de 15 días. Se utilizó además un tercer grupo conformado por cabras con 90 a 120 días de gestación que no fueron tratadas con el dispositivo vaginal, y se mantuvieron en CEPIPSA (Gest, n=9).

Todos los animales fueron manejados y alimentados de acuerdo a la rutina establecida por el CEPIPSA y el CEIEPAA, recibiendo heno de alfalfa, heno de avena y concentrado de acuerdo a los requerimientos calculados. Cada grupo de animales se mantuvo en los corrales asignados por el Centro respectivo, otorgando un espacio de al menos $6\text{m}^2/\text{animal}$.

Para la determinación de los niveles de progesterona, diariamente se tomó una muestra de leche (5ml) durante todo el tiempo de permanencia del dispositivo vaginal en el grupo CIDR, o por 15 días consecutivos en el grupo Control. Las muestras en el grupo Gest se tomaron sólo por 8 días consecutivos (a partir del día 8 de iniciado el

experimento) para comparar los niveles de la hormona con el período de máximos niveles en los grupos CIDR y Control.

En todos los grupos las muestras de leche se tomaron antes del ordeño diario y luego de realizar el despunte desde ambas cisternas (2.5ml por cisterna). Todas las muestras de leche fueron centrifugadas para separar y eliminar la grasa ²⁷, e inmediatamente se congelaron (-20°C) hasta su análisis mediante radioinmunoanálisis en el laboratorio del Departamento de Reproducción de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM. Para la determinación de los valores de progesterona en las muestras se utilizó un kit comercial de radioinmunoanálisis en fase sólida (COAT-A-COUNT, SIEMENS®). La sensibilidad del ensayo fue de 0.02 ng/ml y el coeficiente de variación intraensayo fue de 3.3%.

Se compararon los niveles del esteroide durante el período de 15 días posterior al estro en los grupos CIDR y Control. Además, se comparó el nivel de la hormona del grupo Gest con el de los otros dos en los últimos 8 días de muestreo.

La información se analizó mediante estadística descriptiva, análisis de varianza para muestras repetidas y Tukey - Kramer para las comparaciones entre pares en los diferentes momentos del estudio ²⁸. Se consideró que había diferencias significativas cuando $P < 0.05$.

Resultados

Al comparar la producción total de progesterona durante los 15 días del período de muestreo no se encontraron diferencias entre los grupos CIDR y control ($P>0.05$; figura 1). Sin embargo, esto se debió a que existió una interacción entre el tratamiento y el día de muestreo, ya que, como se observa en la figura 2, en el día de la inserción del dispositivo, los niveles de la hormona fueron similares entre grupos y menores a 1 ng/ml, indicando que no había un cuerpo lúteo activo. Desde el día 1 y hasta el día 3, los niveles de la hormona fueron mayores en el grupo CIDR ($P<0.05$; figura 2). Desde el día 4 y hasta el día 9, los niveles del esteroide se mantuvieron sin diferencia entre los dos grupos, hasta los días 10 al 15 en que se encontró una mayor concentración en el grupo Control (figura 2).

Al incluir a las hembras gestantes y evaluar los datos de los tres grupos (días 8-15), se encontró un efecto significativo del tratamiento sobre los niveles diarios de la hormona ($P<0.05$; figura 3). Los niveles de progesterona se mantuvieron sin diferencia entre los grupos CIDR y Gest ($P>0.05$; figura 3).

Durante todo el período, los niveles de la hormona fueron mayores en el grupo Control que en el grupo Gest, al igual que en el grupo CIDR en los días 10 al 15 ($P<0.05$; figura 3). En estos 8 días, los valores totales promedio de la hormona fueron mayores en el grupo Control que en los otros dos ($P<0.05$; figura 4).

Discusión

El dispositivo CIDR representa una de las estrategias hormonales más utilizadas en la actualidad para el control reproductivo de la especie caprina. Se utiliza por períodos de 5 hasta 15 días y se acompaña o no de inyecciones de prostaglandinas y/o gonadotropina coriónica equina. Tanto dentro como fuera de la estación sexual, el tratamiento con el dispositivo vaginal liberador de progesterona induce o sincroniza el estro y ovulación en la mayoría de los animales tratados ^{6, 29-32}.

Se sabe que después de la aplicación de un CIDR los niveles de progesterona en sangre se elevan desde las primeras horas ³³. En el presente estudio se observó que esta elevación también ocurre en leche desde el primer día posterior a la aplicación del dispositivo. Así, en la leche de las cabras tratadas, la progesterona se encontró en niveles mayores que en la leche de las cabras control desde el primer día y hasta el día cinco del tratamiento. Dichos niveles sin embargo, representaron apenas un 30% de lo que se alcanzó durante el diestro en los siguientes días. En general, la cantidad total de progesterona eliminada en la leche durante todos los días del tratamiento no fue mayor en los animales tratados con el dispositivo vaginal que en los animales control.

En humanos, la menopausia implica la falta de producción endógena de esteroides sexuales como consecuencia del final del período menstrual ^{34, 35}. Dicha condición genera una serie de síntomas que son aliviados mediante terapias de reemplazo hormonal adecuadas ^{36, 37}, fundamentalmente a base de estradiol y progesterona ^{37, 38}. El uso de estradiol en las terapias de reemplazo ha demostrado que la utilización de estas hormonas en mujeres menopáusicas incrementa el riesgo de cáncer endometrial y de seno ^{15, 17, 38-41}. La combinación con progesterona ha sido utilizada por su supuesto efecto en la reducción de dicho riesgo ^{22, 42}. Sin embargo, existen evidencias claras de que la incorporación de progesterona o progestágenos no disminuyen la respuesta

proliferativa celular en tejidos mamarios y uterinos ^{16, 43, 44}, e incluso incrementa el riesgo de cáncer en ambos tejidos ^{16, 20, 21, 44}.

Por esta razón se ha desarrollado una preocupación por la presencia de residuos hormonales en leche, lo que entre otras razones, ha originado una tendencia en la que se pretende producir alimentos bajo esquemas llamados *verdes, éticos y limpios* ⁴⁵. Sin embargo, dentro de dicha tendencia se acepta que aún en ausencia de tratamientos hormonales exógenos, la ciclicidad natural del animal resulta en la presencia de ciertas cantidades de hormonas propias de la condición reproductiva en que se encuentre el animal, lo que se ha aceptado como una situación no riesgosa para el consumo humano ¹³. En el presente trabajo, la determinación de los niveles de progesterona en leche de cabras tratadas con el dispositivo CIDR no generó evidencia en el sentido de que se incremente la concentración láctea del esteroide en comparación con las que se encuentran en un diestro natural sincronizado. Estos resultados coinciden con lo encontrado recientemente en vacas tratadas con el dispositivo vaginal ¹³.

En cabras no sincronizadas en su ciclo estral, un estudio muy reciente ⁴⁶ demostró resultados similares a los del presente estudio. Según dicho trabajo, en el que se utilizó el dispositivo vaginal por períodos de 19 días, no se incrementaron los valores de la hormona en leche mas allá de los vistos en animales que no fueron tratados o estaban gestantes ⁴⁶. En el presente estudio, los valores del esteroide en leche coinciden con los reportados por estos autores para animales tratados y no tratados ⁴⁶, al igual que lo encontrado en cabras no gestantes sin tratamiento alguno ⁴⁷.

La medición de niveles de progesterona en leche ha sido utilizada como método para el diagnóstico de gestación ^{48, 49} y detección del inicio de la estación reproductiva ⁴⁷. La medición del esteroide en leche como indicador de un posible riesgo para la salud humana no está bien difundida en la literatura. En vacas, el uso del dispositivo vaginal

CIDR no incrementa los niveles de la hormona más allá de lo visto en hembras en su ciclo natural o gestantes ¹³, lo que coincide con lo visto en el presente trabajo. En cabras gestantes se han detectado mayores niveles de la hormona en leche que los encontrados en el presente trabajo ²³, lo que podría deberse a diferencias en el ensayo utilizado en ambos experimentos y al procedimiento para la extracción del esteroide en el citado documento.

Los niveles de progesterona durante el diestro o la gestación dependen de la actividad secretora del cuerpo lúteo, del número de estructuras lúteas presentes ⁵⁰, del tipo celular presente en el cuerpo lúteo (células lúteas grandes y pequeñas) ^{51, 52}, del número de crías ^{53, 54}, y la posición jerárquica del animal dentro del grupo ⁵⁵. En el presente estudio, los niveles de progesterona en leche de las cabras gestantes tendieron a ser menores que en los otros grupos, probablemente por una combinación de los factores mencionados.

En el presente trabajo se concluye que con el dispositivo CIDR no incrementaron significativamente los valores del esteroide con respecto de los animales no tratados o gestantes. Por lo tanto, partiendo de la premisa original del estudio, si la concentración de progesterona presente en la leche de animales ciclando o gestantes se considera segura para el consumo humano, entonces la presente en leche de las cabras tratadas con el dispositivo CIDR deberá serlo también.

Conclusiones

Los niveles de progesterona en leche de cabras tratadas con el dispositivo CIDR no superan los encontrados en la leche de animales en diestro o gestantes.

Si la leche de cabras gestantes o en diestro es considerada segura para el consumo humano por sus niveles de progesterona, entonces la leche de cabras tratadas con el dispositivo CIDR deberá serlo también.

Referencias

1. Rivera GM, Alanis GA, Chaves MA, Ferrero SB, Morello HH. Seasonality of estrus and ovulation in Creole goats of Argentina. *Small Rumin Res* 2003; 48:109-117.
2. Thompson FN, Abrams E, Miller DM. Reproductive traits in Nubian dairy goats. *Anim Reprod Sci* 1983; 6:59-65.
3. Chemineau P, Daveau A, Maurice F, Delgadillo JA. Seasonality of estrus and ovulation is not modified by subjecting female Alpine goats to a tropical photoperiod. *Small Rumin Res* 1992; 8:299-312.
4. Chemineau P, Pelletier J, Guérin Y, Colas G, Ravault JP, Touré G, Almeida G, Thimonier J, Ortavant R, Daveau A, Maurice F, Moulin O, Chesneau D, Mirman B. Photoperiodic and melatonin treatments for the control of seasonal reproduction in sheep and goats. *Reprod Nutr Dévelop* 1988; 28:409-422.
5. Alvarez L, *in XX Reunión Nacional sobre Caprinocultura*. Aspectos de comportamiento y bioestimulación sexual en caprinos. Asociación Mexicana de Producción Caprina: Culiacán, Sinaloa, México. pp 39-58, 2005.
6. Wheaton JE, Carlson KM, Windels HF, Johnston LJ. CIDR: A new progesterone-releasing intravaginal device for induction of estrus and cycle control in sheep and goats. *Anim Reprod Sci* 1993; 33:127-141.
7. Goodman RL, Karsch FJ. Pulsatile secretion of luteinizing hormone: differential suppression by ovarian steroids. *Endocrinol* 1980; 107:1286-1290.
8. Martin GB, Scaramuzzi RJ, Henstridge JD. Effects of oestradiol, progesterone and androstenedione on the pulsatile secretion of luteinizing hormone in ovariectomized ewes during spring and autumn. *J Endocrinol* 1983; 96:181-193.
9. Whitley NC, Jackson DJ. An update on estrus synchronization in goats: A minor species. *J Anim Sci* 2004; 82:E270-276.

10. Oliveira MAL, Guido SI, Lima PF. Comparison of different protocols used to induce and synchronize estrus cycle of Saanen goats. *Small Rumin Res* 2001; 40:149-153.
11. Holtz W. Recent developments in assisted reproduction in goats. *Small Rumin Res* 2005; 60:95-110.
12. Villariño M, Menchaca A, Rubianes E, in *9th Conference on Goats*, ed. IGA. Querétaro, México, 2008, p 234.
13. Chenault JR, Hornish RE, Anderson YC, Krabill LF, Boucher JF, Prough MJ. Concentrations of progesterone in milk of cows administered an intravaginal progesterone insert. *J Dairy Sci* 2003; 86:2050-2060.
14. Jouan P-N, Pouliot Y, Gauthier SF, Laforest J-P. Hormones in bovine milk and milk products: a survey. *Int Dairy J* 2006; 16:1408-1414.
15. Schairer C. Progesterone receptors - animal models and cell signalling in breast cancer: implications for breast cancer of inclusion of progestins in hormone replacement therapies. *Breast Cancer Res* 2002; 4:244 - 248.
16. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332:1589-1593.
17. Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE, Mittendorf R, Baron J, Clapp RW, Bogdan G, Willett WC. Long-term hormone replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995; 142:788 - 795.
18. Pape-Zambito DA, Magliaro AL, Kensinger RS. Concentrations of 17 β -estradiol in Holstein whole milk. *J Dairy Sci* 2007; 90:3308-3313.
19. Waltner-Toews D, McEwen SA. Residues of hormonal substances in foods of animal origin: a risk assessment. *Prev Vet Med* 1994; 20:235-247.

20. Söderqvist G. Effects of sex steroids on proliferation in normal mammary tissue. *Ann Med* 1998; 30:511-24.
21. Raafat A, Hofseth L, Haslam S. Proliferative effects of combination estrogen and progesterone replacement therapy on the normal postmenopausal mammary gland in a murine model. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:340-349.
22. Magnusson C, Persson I, Adami H-O. More about: effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1183-1184.
23. Pennington JA, Hoffman WF, Schultz LH, Spahr SL, lodge JR. Milk progesterone for pregnancy diagnosis in dairy goats. *J Dairy Sci* 1982; 65:2011-2014.
24. De Montigny G, Millerioux P, Jeanguyot N, Humblot P, Thibier M. Milk fat progesterone concentrations in goats and early pregnancy diagnosis. *Theriogenology* 1982; 17:423-431.
25. Da D. Pregnancy diagnosis in dairy goats and cows using progesterone assay kits. *Aust Vet J* 1991; 68:14-16.
26. Fleming S, Van Camp , Chapin H. Serum progesterone determination as an aid for pregnancy diagnosis in goats bred out of season. *Can Vet J* 1990; 31:104–107.
27. Nachreiner R, Oschmann S, Edqvist L, Richards J. Factors affecting skim milk progesterone assay results. *Am J Vet Res* 1992; 53:1085-1089.
28. SAS. Cary, N.C., USA, 1999.
29. Freitas V, Rondina D, Júnior E, Lopes T, Paula N. Hormonal treatments for the synchronisation of oestrus in dairy goats raised in the tropics. *Reprod Fertil Dev* 2004; 16, :415-420.
30. Baldassarre H, Karatzas CN. Advanced assisted reproduction technologies (ART) in goats. *Anim Reprod Sci* 2004; 82-83:255-266.

31. Menchaca A, Rubianes E. Pregnancy rate obtained with short-term protocol for timed artificial insemination in goats. *Reprod Domes Anim* 2007; 42:590-593.
32. Menchaca A, Miller V, Salveraglio V, Rubianes E. Endocrine, luteal and follicular responses after the use of the short-term protocol to synchronize ovulation in goats. *Anim Reprod Sci* 2007; 102:76-87.
33. Hamra AH, Massri YG, Marcek JM, Wheaton JE. Plasma progesterone levels in ewes treated with progesterone-controlled internal drug-release dispensers, implants and sponges. *Anim Reprod Sci* 1986; 11:187-194.
34. Adler SR, Fosket JR, Kagawa-Singer M, McGraw SA, Wong-Kim E, Gold E, Sternfeld B. Conceptualizing menopause and midlife: Chinese American and Chinese women in the US. *Maturitas* 2000; 35:11-23.
35. Lambalk CB, Van Disseldorp J, De Koning CH, Broekmans FJ. Testing ovarian reserve to predict age at menopause. *Maturitas* 2009; 63:280-291.
36. Ursin G, Tseng CC, Paganini-Hill A, Enger S, Wan PC, Formenti S, Pike MC, Ross RK. Does menopausal hormone replacement therapy interact with known factors to increase risk of breast cancer? *J Clin Oncol* 2002; 20:699 - 706.
37. Brett KM, Madans JH. Use of postmenopausal hormone replacement therapy: estimates from a nationally representative cohort study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:536 - 545.
38. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002; 287:734 - 741.
39. Pike M, Ross R. Estrogen-progestin replacement therapy: regulatory action needed. *Breast Cancer Res* 2002; 4:222 - 223.
40. Henderson BE, Pike MC, Ross RK, Mack TM, Lobo RA. Re-evaluating the role of progestogen therapy after the menopause. *Fertil Steril* 1988; 49:9 - 15.

41. USDHHS *Report on carcinogens, 11th edition. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program*; Public Health Service: Washington DC, 2005.
42. Pike MC, Ross RK. Progestins and menopause: epidemiological studies of risks of endometrial and breast cancer. *Steroids* 2000; 65:659 - 664.
43. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, Singh HR, Olson LK, Gatewood O, Bassett LW, Wasilauskas C, Bush T, Barrett-Connor E. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. *Ann Intern Med* 1999; 130:262-268.
44. Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR, Pathak DR, Slomski CA, Haslam SZ. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4559 - 4565.
45. Martin GB, Milton JTB, Davidson RH, Banchero Hunzicker GE, Lindsay DR, Blache D. Natural methods for increasing reproductive efficiency in small ruminants. *Anim Reprod Sci* 2004; 82-83:231-245.
46. Rowe J, Tell L, Carlson J, Griffith R, Lee K, Kieu H, Wetzlich S, Hallford D. Progesterone milk residues in goats treated with CIDR-G inserts. *J Vet Pharmacol Therapeut* 2010; In press:DOI: 10.1111/j.1365-2885.2010.01172.x.
47. Thibier M, Pothelet D, Jeanguyot N, De Montigny G. Estrous behavior, progesterone in peripheral plasma and milk in dairy goats at onset of breeding season. *J Dairy Sci* 1981; 64:513-519.
48. Pennington JA, Schultz LH, Hoffman WF. Comparison of pregnancy diagnosis by milk progesterone on day 21 and day 24 postbreeding: field study in dairy cattle. *J Dairy Sci* 1985; 68:2740-2745.

49. Pennington JA, Spahr SL, Lodge JR. Pregnancy diagnosis in dairy cattle by progesterone concentration in milk. *J Dairy Sci* 1976; 59:1528-1531.
50. Jarrell VL, Dziuk PJ. Effect of number of corpora lutea and fetuses on concentrations of progesterone in blood of goats. *J Anim Sci* 1991; 69:770-773.
51. Meidan R, Girsh E, Blum O, Aberdam E. In vitro differentiation of bovine theca and granulosa cells into small and large luteal-like cells: morphological and functional characteristics. *Biol Reprod* 1990; 43:913-921.
52. Milvae RA, Alila HW, Bushmich SL, Hansel W. Bovine corpus luteum function after removal of granulosa cells from the preovulatory follicle. *Domest Anim Endocrinol* 1991; 8:439-443.
53. Jarrell VL, Dziuk PJ. Effect of number of corpora lutea and fetuses on concentrations of progesterone in blood of goats. *J. Anim Sci.* 1991; 69:770-773.
54. Kanuya NL, Kessy BM, Nkya R, Mujuni PF. Plasma progesterone concentrations and fertility of indigenous Small East African goats, bred after treatment with cloprostenol. *Small Rumin Res* 2000; 35:157-161.
55. Álvarez L, Arvizu RR, Luna JA, Zarco LA. Social ranking and plasma progesterone levels in goats. *Small Rumin Res* 2010; 90:161-164.

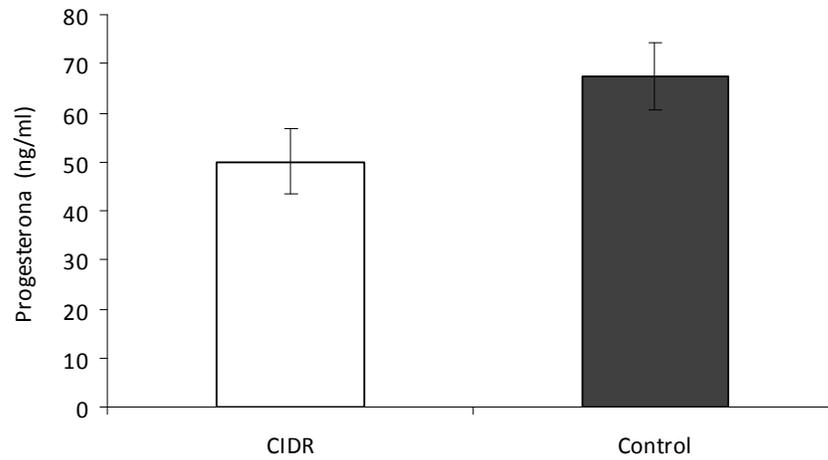


Figura 1. Valor total (\pm ee) de progesterona en leche en cada uno de los tratamientos durante los 16 días del experimento. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($P > 0.05$).

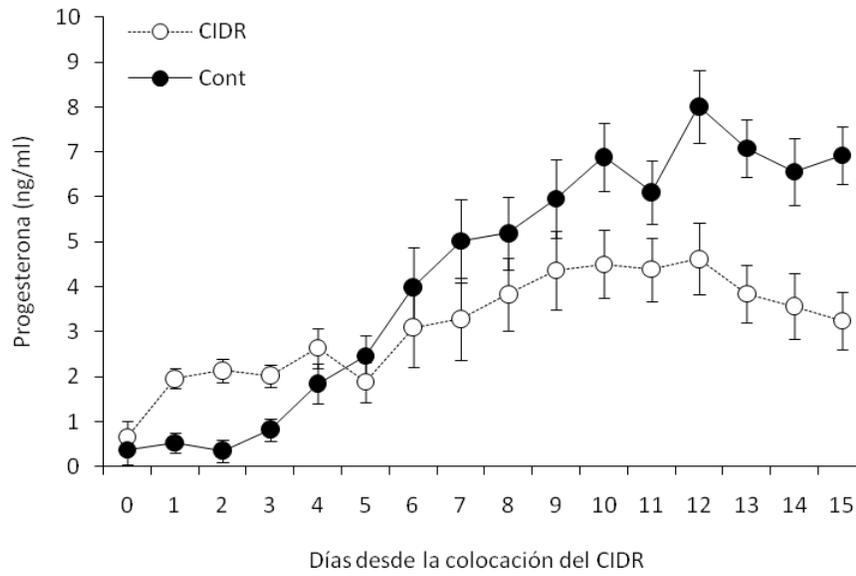


Figura 2. Valores de progesterona (media \pm ee) en leche de cabras con y sin tratamiento (Cont) a base del dispositivo vaginal CIDR. Todas las cabras fueron inyectadas con PgF2 en el día -2 para sincronizar su ciclo. Las concentraciones de progesterona fueron significativamente mayores en el grupo CIDR que en el control en los días 1,2 y 3 y significativamente menores en los días 12 a 15 ($P > 0.05$).

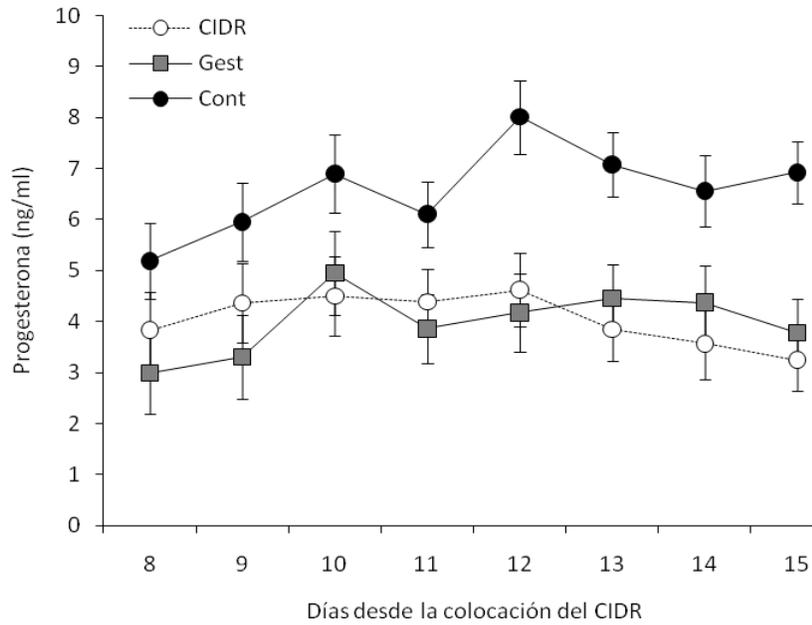


Figura 3. Valores promedio de progesterona (media \pm ee) en leche de cabras con diestro natural (Cont), tratadas con el dispositivo CIDR y gestantes (Gest). Todas las cabras fueron inyectadas con PgF2 en el día -2 para sincronizar su ciclo. El tratamiento tuvo diferencia significativas en los niveles de hormona ($P < 0.05$; Cont > CIDR y Gest).

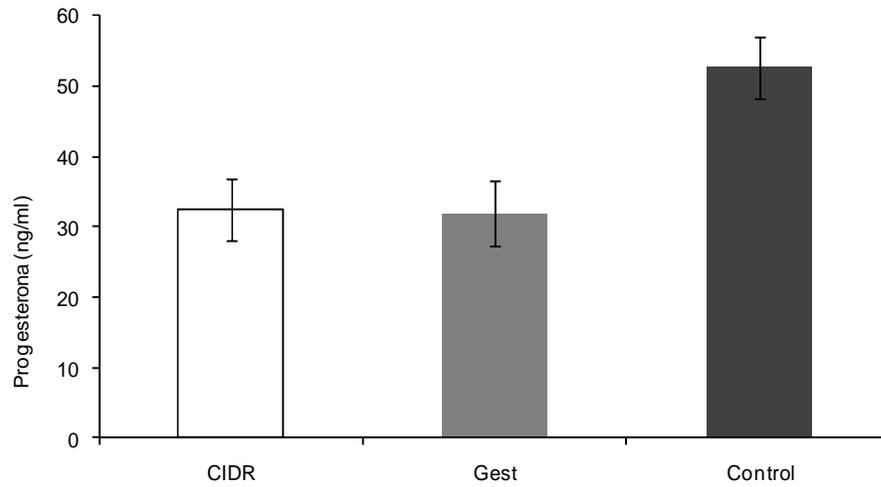


Figura 4. Valores totales (\pm ee) de progesterona en leche en cada uno de los tres tratamientos durante los 8 días finales de registro. Se encontraron diferencias significativas entre tratamientos ($P < 0.05$; CIDR y Gest < Cont).