



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN

EXAMENES DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTILÁN



**Efecto de la Naloxona sobre los niveles séricos de
Testosterona en conejos machos de raza
California.**

EXAMENES PROFESIONALES

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
NORMA GABRIELA GUZMÁN PORTILLO

ASESOR: DR. JOSÉ GABRIEL RUIZ CERVANTES

COASESOR: MVZ. ISMAEL HERNÁNDEZ ÁVALOS



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

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

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
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 sobre los niveles séricos de testosterona en conejos machos de raza California.

que presenta la pasante: Norma Gabriela Guzmán Portillo
con número de cuenta: 09556190-5 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"

Cuatitlán Izcalli, Méx. a 07 de Enero de 2008.

PRESIDENTE	Dr. José Gabriel Rufz Cervantes	
VOCAL	M.C. Victor Pérez Valencia	
SECRETARIO	M.C. María Magdalena Zarora Fonseca	
PRIMER SUPLENTE	Dr. José Alfredo Medrano Hernández	
SEGUNDO SUPLENTE	MZ. Elisa Gutiérrez Hernández	

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a que registre y clasifique el contenido del
contenido de los libros mencionados

NOMBRE: GUZMÁN, PORTILLO

NORMA GABRIELA

FECHA: 02/04/08

FIRMA: [Firma]

AGRADECIMIENTOS

A Dios ante todas las cosas por que ha sido es y será mi guía, por haberme dado la sabiduría y fortaleza en todo momento por permitirme terminar mi carrera.

A mi Madre que me dio la vida le dedico este triunfo.

A mi Padre por sus consejos, su paciencia, su apoyo de forma anímica y moral, por brindarme la oportunidad de concluir satisfactoriamente esta etapa tan importante de mi vida.

A mi Hija por todos sus sacrificios, su apoyo incondicional y por que siempre ha sido y será el motivo mas grande, que me impulso para llegar a esta meta.

A mi Tía Beatriz por todo su cariño, comprensión así como toda su dedicación por hacer de mí una mejor persona.

A mi Hermana por ser un apoyo en momentos difíciles.

A mi Tío Germán y a su Familia por todo su apoyo así como su tiempo y comprensión.

A mi Tío Luis y a su Esposa por ser mis consejeros y protectores espirituales por ayudarme a superar los obstáculos que se presentaron en mi camino.

A Graciela por toda su paciencia y el estar a mi lado en todo momento.

A Todos mis Familiares y Amigos que de una u otra forma estuvieron pendientes a lo largo de este proceso brindando su apoyo incondicional.

A mi Asesor el Dr. José Gabriel Ruiz Cervantes por enseñarme hacer una mejor persona por todos los conocimientos compartidos así como su paciencia.

A mi Co-asesor MVZ. Ismael Hernández Aválos por invitarme a participar en este proyecto, así como su apoyo y enseñanzas.

A mis Profesores por contribuir fundamentalmente en mi educación, por todos los conocimientos y herramientas que me dieron a lo largo de la carrera para desempeñar mi profesión.

A la UNAM por permitirme en todos los aspectos que contribuyeron para mi educación y ser mi segunda casa.

A Puky por ser un miembro importante en mi familia agradezco todas sus enseñanzas.

Y agradezco a todos los animales que sirvieron en mi formación académica.

ÍNDICE

	Página
1. Resumen	3
2. Introducción	4
3. Revisión de Literatura	7
3.1 Origen y evolución del conejo	7
3.2 La cunicultura en el mundo y en México	8
3.3 Características anatómicas y fisiológicas del aparato reproductor del conejo macho.	10
3.4 Endocrinología	13
3.4.1 Biosíntesis de andrógenos	15
3.4.2 Mecanismos de retroalimentación	18
3.4.3 Fotoperíodo	20
3.4.4 Estacionalidad	22
3.5 Péptidos Opioides Endógenos (POE) y Naloxona	24
3.5.1 Efectos Neuroendocrinos de los POE y Naloxona	27
3.5.2 Investigación con Naloxona sobre la actividad reproductiva	28
3.5.3 Características de la Naloxona (Nx)	29
4 Objetivo	35
5 Hipótesis	35
6 Material y Métodos	36
6.1 Metodología para la obtención de sangre	37
6.2 Análisis estadístico	41
7 Resultados	42
8 Discusión	44
9 Conclusiones	49
10 Literatura citada	50

1. RESUMEN

Con la finalidad de evaluar el efecto del clorhidrato de Naloxona (Nx) sobre los niveles séricos de testosterona se utilizaron 18 conejos machos reproductores de la raza California, con una edad promedio de 2 ± 0.3 años y un peso de 4.26 ± 0.16 kg. El presente experimento fue realizado durante el mes de Diciembre de 2005 en el Módulo de Cunicultura del Centro de Enseñanza Agropecuaria de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (FESC). Los semovientes fueron seleccionados aleatoriamente formando 2 grupos de 9 individuos cada uno; el grupo 1 (G1) fue considerado como control al cual se le administró 1 ml de SSF por vía intramuscular (IM), el grupo 2 (G2) o experimental, fue dosificado con 0.05 mg/Kg de Nx por la misma vía. Ambos grupos fueron tratados durante 17 días, tiempo en el cual se obtuvo una muestra de 2 ml de sangre de la vena marginal de la oreja cada tercer día; después de cada sesión, la muestra fue centrifugada a 1500 rpm durante 15' obteniéndose de la misma 600 – 800 microlitros (μcl) de suero, el cual fue congelado en tubos eppendorff, para posteriormente determinar los niveles de testosterona por Radioinmunoanálisis (RIA). El resultado para el G1 en los niveles séricos de testosterona fue de 1.08 ± 0.77 ng/ml y de 3.17 ± 1.44 ng/ml en el G2 mostrando diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$). Se concluye que la Nx administrada por vía IM incrementa los niveles séricos del andrógeno en conejos de raza California durante la época de estudio citada.

2. INTRODUCCIÓN

La cría del conejo ha sido importante desde el siglo VI en donde empezaron a crear diversas razas teniendo diferentes usos como: consumo de carne, peletería, actividades deportivas como la caza y recientemente en proyectos científicos, entre otras funciones (Climént, 1984; Friedich, 2001).

La producción del conejo para consumo humano es una actividad económica importante, ocupando el primer lugar en países de Europa y Estados Unidos (Barbado, 2004).

La producción de carne de conejo ofrece una alternativa, pues requiere de poca mano de obra, espacios mínimos que no requiere de instalaciones especializadas, ni costosas. Al respecto, el área reproductiva en la producción de esta especie, es un punto que puede significar el éxito o fracaso de la granja, por tanto los programas reproductivos en los conejos son más completos y el uso de inseminación artificial (IA) se vuelve más frecuente en la cunicultura. Para ello, es necesario observar los parámetros reproductivos del macho, ya que de nada serviría la mejor técnica de IA ni el mejor programa, si los sementales tienen bajos niveles reproductivos los cuales están sujetos a un gran número de factores, tales como el clima, fotoperíodo, zona geográfica y edad del macho, entre otros (Martínez, 2004).

Por esta razón, el conocimiento de la fisiología de la reproducción de los conejos domésticos presenta diversos aspectos que están directamente relacionados con los resultados económicos de una explotación cunícola (Alvaríño, 1993).

La estacionalidad en el conejo macho se ha comprobado en distintos estudios, donde los efectos de iluminación y temperatura afectan la espermatogénesis. Estas investigaciones describen que a una mayor temperatura existe menor volumen de eyaculado, afectan de la misma forma la motilidad espermática, niveles séricos de testosterona y libido. Por otra parte, un rango de 12 - 14 horas luz provoca un aumento en la cantidad de

espermatozoides, sin embargo en climas tropicales por la influencia de la temperatura se observa una reducción en la tasa de reproducción, aún en un período de mayor actividad (Lebas *et al.*, 1996).

En cuanto a la estación de reproducción, esta se encuentra delimitada de Enero hasta Agosto para el hemisferio norte y de Julio a Noviembre para el sur, en el caso del conejo silvestre. En México, existe un desfase entre machos y hembras en el inicio de la estación sexual de modo que los testículos comienzan a modificar su peso bajo los días más cortos (Diciembre), mientras que las primeras manifestaciones de celo aparecen uno o dos meses más tarde (Febrero) (González, 2004; Hernández, 2006).

En el caso del conejo doméstico no existe un período tan delimitado, sin embargo se podría afirmar que los parámetros reproductivos máximos están ubicados entre los meses de marzo a junio y mínimos al principio del otoño, lo anterior variará dependiendo del clima de la región, latitud, altitud y temperatura, entre otros factores (Alvariño, 1993).

La actividad sexual del conejo (*Oryctolagus cuniculis*) en zonas templadas ha sido un tema importante para los profesionales del área interesados en la reproducción y producción de esta especie, tratando primero de explicar con exactitud este proceso biológico y después a manejarlo, para que a través de diversos métodos y técnicas se mejoren sus parámetros reproductivos en beneficio de los cunicultores. En las granjas industriales también se ha observado la estacionalidad en conejos, sobre todo en verano y con la disminución de las horas luz en otoño e invierno. Ante este proceso se han planteado varias opciones, entre ellas, el uso de antagonistas opioides como la Nx con la finalidad de mejorar la reproducción de esta especie (Ávila, 2005).

Este antagonista opioide actúa inhibiendo la acción de sustancias existentes en el hipotálamo llamadas Péptidos Opioides Endógenos (POE), que intervienen en la secreción de mediadores químicos especialmente de la hormona luteinizante (LH) en las hembras y en los machos de la hormona estimulante de los endocrinocitos intersticiales o células de Leydig (ICSH), por lo que al administrar la Nx se antagonizan estos POE y se permite la

estimulación en la neurosecreción del factor liberador de gonadotropinas (GnRH). Por otro lado, ha sido fundamentado 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. Estos POE son clasificados en tres grupos: Encefalinas, Dinorfinas y Endorfinas quienes ejercen su actividad según su afinidad por los receptores opiáceos que son: alfa (α), beta (β), delta (δ), epsilon (ϵ), kappa (κ), lambda (λ), mu (μ) y sigma (σ) (Nolan, 2002; Ruiz, 2004).

Por lo anteriormente citado y debido a que existen escasos trabajos sobre el comportamiento reproductivo de los conejos en las diferentes épocas del año, así como en la forma de mejorar su capacidad reproductiva; al respecto en otras especies, se han utilizado diferentes técnicas, entre ellas el uso del clorhidrato de Nx, donde los resultados han sido alentadores. Por lo que en el presente trabajo se realizó el ensayo con este fármaco para observar si como en otras especies, también se incrementan los niveles séricos de T durante la época de menor actividad sexual; utilizando como modelo biológico a conejos machos California y con ello, ayudar a la mejora en la reproducción de esta especie y contribuir en la caracterización del ciclo reproductivo, cuando las condiciones ambientales no favorecen su producción.

3. REVISIÓN DE LITERATURA

3.1 Origen y evolución del conejo

Existe controversia respecto al origen del conejo, sin embargo varios investigadores coinciden en que el antecesor de esta especie apareció hace 31 millones de años en la época del Eoceno en las zonas montañosas de Europa. Éste proporcionaba alimento y vestido, que ayudaba a satisfacer las necesidades fundamentales de la civilización del *homo sapiens* (Climent, 1984). Así se cree que el conejo doméstico se deriva de los conejos Europeos originarios de la Península Ibérica del noroeste de África (Friedich, 2001).

Con el paso del tiempo, el conejo se cría en el mundo occidental por los fenicios desde hace aproximadamente 1000 años a.C. y por los españoles desde hace mas o menos 2000 años d.C. En el siglo XVII la crianza de conejos era bastante popular y se registraba en Inglaterra y Holanda, a partir de este siglo aparecieron colores inusuales como el albino, azul, negro y amarillo. Finalmente en el siglo XIX se empezaron a fijar las características que dieron lugar a las diversas razas que conocemos hoy en día (Barbado, 2004).

Los chinos, hindús, egipcios y griegos, criaron abundantemente al conejo; de estos últimos paso la especie a España donde se cree que debieron existir en gran cantidad por el significado de la raíz etimológica spanija, que en lengua hebraica quiere decir tierra de conejos, así posteriormente se le llama Hispania y más tarde España como se conoce actualmente. A partir de entonces fue partiendo de esta región, donde se fortaleció la especie y se difundió hacia toda Europa (Climent, 1984).

En la Revolución de 1830 en Europa fue cuando se pensó seriamente acerca de la industrialización de la cunicultura obteniéndose en pocos años grandes adelantos para Francia, Bélgica, Holanda y otros (Climent, 1984).

Actualmente al conejo se le ha clasificado taxonómicamente como se muestra en el cuadro 1.

Cuadro 1. Clasificación taxonómica del conejo

REINO	Animal
SUBREINO	Metazoos
ORDEN	Lagomorfo
TIPO	Cordados
SUBTIPO	Vertebrado
CLASE	Mamífero
SUBCLASE	Paleolagios
FAMILIA	Lepóridos
GÉNERO	Oryctolagus
ESPECIE	Cuniculus

(Tomado de Barbado, 2004)

3.2 La Cunicultura en el Mundo y en México

La producción del conejo para consumo humano es una actividad económica importante desde el punto de vista del volumen, producción y consumo a tal grado que la carne de conejo ocupa el primer lugar entre las carnes que más se consumen en algunos países como Rusia, Francia, España, Italia, Inglaterra, Holanda, Bélgica y Estados Unidos (Barbado, 2004).

Por otro lado; México, Argentina y Estados Unidos son los países americanos que cuentan con mayor producción cunícola, considerando que éste último genera programas de investigación que lo pueden mantener en un mayor nivel en la producción de conejos para carne (Cheeke, 1987; McNitt *et al.*, 2002).

Por lo que respecta a México, se cree que el conejo doméstico en sus diversas razas fue traído por los españoles, sin embargo en nuestro país ya existía un lepórido llamado zacatuche o teporingo. Durante la revisión histórica del conejo, se describe que a inicios del siglo XV, arribaron al valle de Mactumaczá descendientes de tribus que ocupaban

territorios de Oaxaca, Tabasco y Campeche, asentándose a orillas del río Quishimbac. Estas poblaciones eran habitadas principalmente por indígenas zoques, de los cuales se menciona eran artesanos de cerámica, seda y tejidos de algodón, cultivadores de maíz y asiduos cazadores de conejos. Así entonces, aquellos indígenas fundaron el pueblo de Coyatoc, palabra que deriva de los vocablos *coyá* que significa conejo y *toc* que se traduce como casa. Sin embargo, hay quienes coinciden en afirmar que el nombre de dicho pueblo fue Coyatocmó, nombre cuya terminación brinda un significado ligeramente distinto, esto es lugar casa de conejos ([teporingo, chichinautzin, conap.gob.mx/especies/teporingo.htm](http://teporingo.chichinautzin.conap.gob.mx/especies/teporingo.htm)).

Desde entonces, en México la cunicultura ha sido una actividad agropecuaria poco difundida y que en realidad ha quedado relegada a un ámbito secundario. Ello se debe a que el consumidor no está acostumbrado a la carne de conejo o bien a que los peleteros no utilizan el pelo o piel para su proceso, como se realiza en Europa (Barbado, 2004).

Como puede observarse, la cunicultura ha sido históricamente una actividad agropecuaria auxiliar por lo que resulta característica la dispersión de sus explotaciones, sin embargo se empezó a difundir la producción del conejo a partir del año de 1950 con una finalidad económica y social, desde esa fecha hasta hoy (Barbado, 2004).

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

Los principales estados productores de esta especie son Tlaxcala, Puebla, Morelos, Querétaro, Estado de México, Guanajuato e Hidalgo (Becerril, 2004; Zamora, 2003).

Particularmente en el Centro Nacional de Cunicultura ubicado en Irapuato, Guanajuato, en coordinación con el Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias (INIFAP), la Red Nacional de Laboratorios de Diagnóstico, las Facultades y Escuelas de Medicina Veterinaria y Zootecnia, están intensificando estudios sobre el conejo, en materia de Patología, Nutrición, Inmunología, Genética y Reproducción,

entre otras áreas. En base a esto la producción de conejos se estimula con programas de extensionismo, a partir de los años setentas, continuando vigentes en la actualidad (Climent, 1984).

3.3 Características anatómicas y fisiológicas del aparato reproductor del conejo macho.

La diferenciación del tracto genital masculino tiene lugar durante la vida embrionaria. Entre los días 14 y 15 de gestación se forma la túnica albugínea, así posteriormente desarrollan los tubos seminíferos que se rodean de células germinales durante la última semana de vida fetal. La producción de andrógenos comienza en el día 19, en el día 20 tiene lugar la degeneración de los conductos de Müller y en el día 21 la formación de la próstata (Alvariño, 1993).

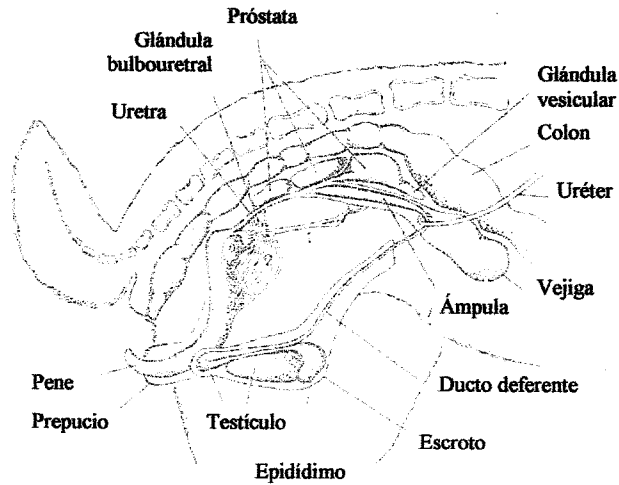
Las gónadas masculinas esta situadas por fuera del abdomen, dentro del escroto, que es una estructura sacular derivada de la piel y de la fascia de la pared abdominal. Son estructuras de forma ovoidal, alargada con una longitud promedio de 30 a 40 mm por 10 mm de anchura, estando situados en los sacos escrotales, a ambos lados de la línea inguinal constituido de fibras musculares que permiten su retracción hacia la cavidad abdominal a través de los anillos inguinales, para permanecer en cavidad abdominal, esto sucede en los períodos de inactividad sexual. El testículo esta compuesto esencialmente de túbulos seminíferos que se unen en un conducto común que recoge las secreciones de todos ellos. Los vasos sanguíneos y los nervios llegan a los testículos junto con el cordón espermático que entra en la estructura en forma de vaina (Hafez *et al.*, 2000).

El aparato reproductor masculino tiene de modo general dos funciones primordiales: la producción de espermatozoides y la elaboración de hormonas sexuales masculinas, para ello dispone de estructuras específicas (Rebollar, 1993). Está formado por los elementos que se muestran en el cuadro 2 y figura 1.

Cuadro 2. Órganos del aparato reproductor masculino Tomado de (Alvariño, 1993).

- Órganos internos
 - Testículos
 - Conductos excretores
 - Epidídimo
 - Conducto deferente
 - Uretra
 - Glándulas accesorias
 - Vesículas seminales
 - Próstata
 - Paraprostáticas
 - Glándulas bulbouretrales
- Órganos externos
 - Pene (órgano copulador)

Figura 1. Aparato reproductor del macho (Tomada de McNitt y Nephi, 2000)



1. Símfisis pélvica
2. Músculo isquiocavernoso

Así también en el cuadro 3, se describen las principales funciones de cada órgano que conforma al aparato reproductor del macho.

Cuadro 3. Funciones de los órganos sexuales del conejo.

Órgano	Funciones
Testículos	Producción de espermatozoides
	Producción de andrógenos principalmente la Testosterona
Escroto	Sostén de los testículos
	Control de la temperatura corporal
	Protección a las gónadas
Epidídimo	Concentración, almacén, maduración y transporte de espermatozoides
Conducto deferente	Transporte de espermatozoides
Uretra	Transporte de espermatozoides
Glándulas vesiculares	Contribuye con líquido, substratos de energía y amortiguadores para el semen
Próstata	Contribuye con líquidos y iones inorgánicos para el semen
Glándulas bulbouretrales	Lavan la uretra de residuos de orina
Pene	Órgano para la cópula, sin embargo en el conejo, no se presenta glande

(Modificado de Alvaríño, 1993; Hafez *et al.*, 2000)

3.4 Endocrinología

Esta ciencia se encarga del estudio de los mensajeros químicos y sus efectos en las células blanco. Por lo que se ha considerado a estos mediadores como sustancias secretadas hacia la circulación por glándulas especializadas y que ejercen una función sobre un órgano blanco. También se define a los mensajeros químicos como reguladores biológicos producidos y secretados en cantidades pequeñas por células vivas y que después de ser

transportadas en la circulación actúan sobre células blanco, en donde ejercen una acción específica, ya sea estimulando o inhibiendo su función (Zarco, 2006).

El sistema neuroendócrino coordina y regula las funciones del aparato reproductor, es por ello que se ha considerado que mediante la utilización de mensajeros químicos u hormonas, puede regular dichos procesos corporales, como el crecimiento y la reproducción (Hafez *et al.*, 2000).

La actividad reproductiva del macho esta regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, el cual constituye una unidad funcional. El trabajo preciso y coordinado de este eje es determinante en la maduración sexual y el desarrollo de la competencia reproductiva. Así de esta manera, un testículo funcionalmente maduro, se caracteriza por la producción de andrógenos y espermatozoides, por lo que este proceso es resultado de la acción de señales endocrinas, parácrinas y autócrinas (Drucker, 2005).

Los mensajeros químicos que regulan dichos procesos son las gonadotropinas, entre las cuales se hace mención de la ICSH, así como de la hormona folículo estimulante (FSH), quienes son sintetizadas y secretadas por los gonadotropos de la adenohipófisis. Estas a su vez están reguladas por la neurosecreción a partir del hipotálamo, a través de un decapeptido llamado GnRH. Este neuropéptido entra a la circulación portal hipotálamo – hipofisiaria, a través del sistema del mismo nombre para llegar a los gonadotropos y de esta forma estimular en ellos la síntesis y secreción, tanto de la ICSH como de la FSH (Hafez *et al.*, 2000; Drucker, 2005).

Las células intersticiales o de Leydig se localizan en el extremo del tejido conectivo del testículo ubicado entre los túbulos seminíferos. La activación de este tipo celular se estimula por presencia de la ICSH y con ello se favorece la síntesis y secreción de Testosterona, por la unión hormonal de receptores de ICSH específicos. Por el contrario, la FSH regula las secreciones producidas por las células de Sertoli, las cuales forman la

membrana basal de los túbulos seminíferos; entre las acciones endocrinas que se describen para este tipo celular, se encuentra la de regular el ciclo espermatogénico (Wilson, 1989; Guyton y Hall, 2001; Hafez *et al.*, 2000).

Por otra parte, la FSH cuando se fija y activa a las células de Sertoli también participa en la secreción de una hormona polipeptídica llamada inhibina, que induce la maduración y crecimiento de las células tubulares, así como la aromatización de andrógenos en estradiol, además de inducir retroalimentación negativa sobre la FSH únicamente, ya que la producción de ICSH no es afectada. Las células de Sertoli también tienen la capacidad de secretar una proteína fijadora de andrógenos (ABP) que ha sido descrita en diversas especies, incluyendo los ratones, cobayos, cerdos, conejos, ratas y ovinos (Ruckebusch, *et al.*, 1994; Hafez, *et al.*, 2000; Guyton y Hall, 2006).

3.4.1 Biosíntesis de Andrógenos

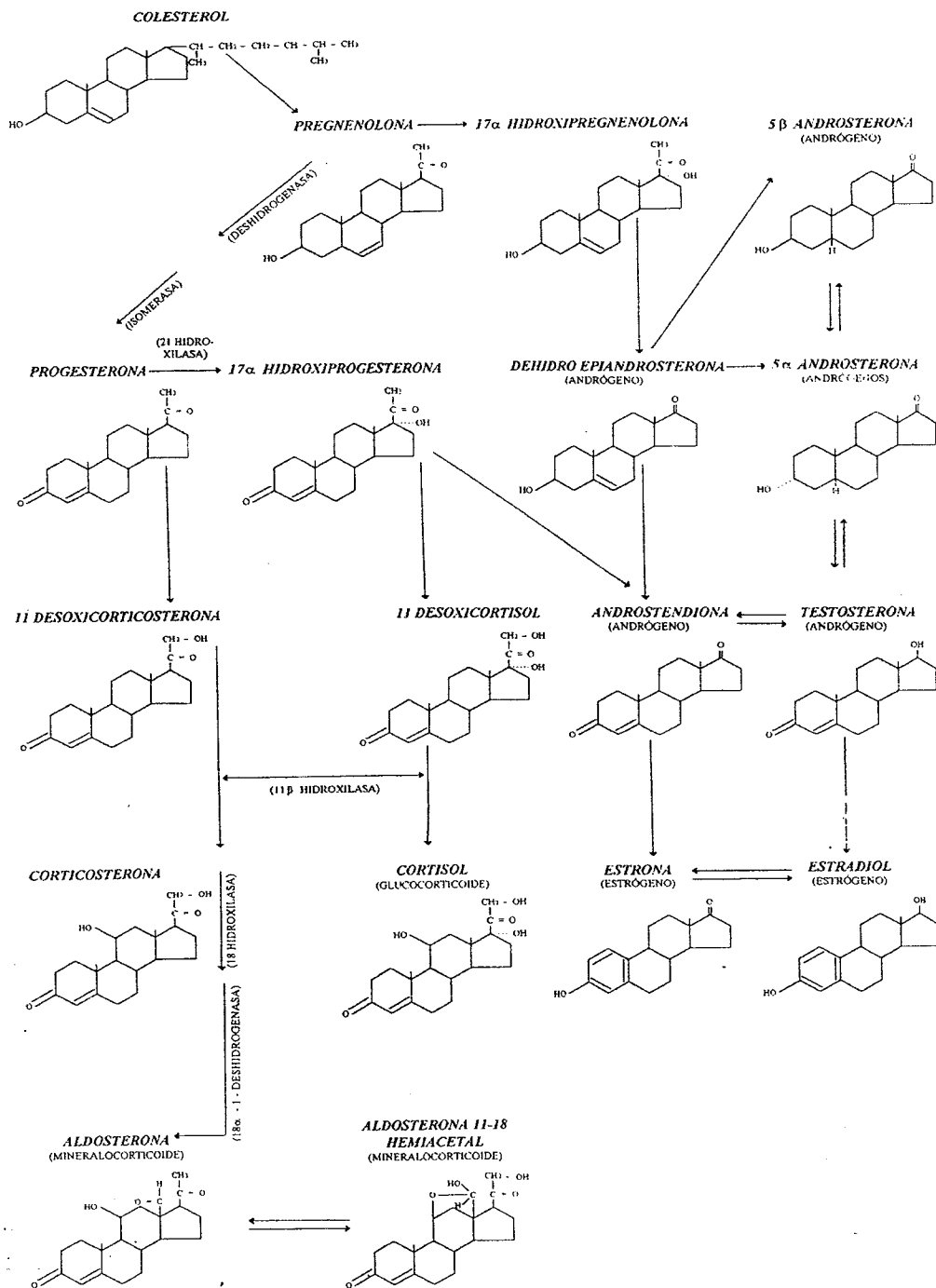
En relación a este punto, se ha mencionado que la testosterona es uno de los principales andrógenos secretados por los testículos, sin embargo en la circulación sistémica existe otro esteroide potente como lo es la dihidrotestosterona, que contribuye al contenido total de andrógenos de la sangre del macho, de hecho, las células de Leydig producen cerca del 95 % de la testosterona presente en la sangre (West, 1986; Guyton y Hall, 2001; Hafez *et al.*, 2000).

La biosíntesis de nuevos andrógenos como la de todos los mensajeros químicos esteroidales, se inicia a partir del acetato y utiliza invariablemente colesterol como intermediario, aunque debe señalarse que los órganos esteroidogénicos, que son los sustratos anatómicos en la biosíntesis de andrógenos, tienen además la capacidad de usar el colesterol circulante como precursor en la formación de mensajeros químicos con actividad androgénica (Gallegos, 1999).

El primer paso en la vía de biosíntesis de los andrógenos lo constituye la conversión a nivel mitocondrial de colesterol a pregnenolona, que se da por una hidroxilación enzimático en el carbono 20. Este paso se activa selectivamente en el testículo de un adulto por medio de la LH, mientras que durante la vida embrionaria es activado por la gonadotropina corionica humana (GCH). La síntesis de todos los precursores hasta el colesterol se lleva a cabo en el retículo endoplásmico de las células especializadas, donde de igual forma la Pregnenolona es biotransformada en Progesterona. Así mismo por reacciones de hidroxilación y descarboxilación en el citoplasma ocurre la formación de andrógenos, mientras que los estrógenos se derivan de éstos últimos por eliminación del carbono 19 y la aromatización del anillo A del ciclo pentano perhidro fenantreno (Gallegos, 1999; Díaz y Hicks, 1995), como se muestra en la figura 2.

El conjunto de posibilidades metabólicas que utilizan la Pregnenolona como sustrato y que conducen a la biosíntesis de testosterona, también opera en otros órganos endocrinos como ovario y corteza suprarrenal. Una vez que la testosterona, se ha secretado al torrente circulatorio, a través del cual alcanza sus órganos blanco, la molécula esta expuesta a cambios en su estructura mediados por la acción de varios sistemas enzimáticos, que influirán en forma notable en la expresión de su actividad biológica. Estas modificaciones estructurales ocurren en el extremo de la molécula del anillo A, donde su reducción conduce a la formación de la Dihidrotestosterona (DHT) junto con otros metabolitos de gran potencia biológica (Díaz y Hicks, 1995; Drucker, 2005).

Figura 2. Biosíntesis de los andrógenos.



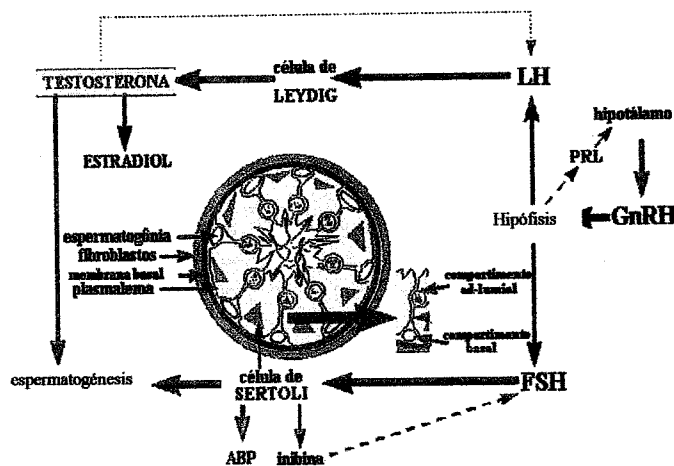
3.4.2 Mecanismo de retroalimentación

El mecanismo de control hormonal más importante es el sistema de retroalimentación negativa, en el que las concentraciones hormonales elevadas se disminuyen, por lo general a través de una interacción con el hipotálamo o con la hipófisis. Los efectos de las hormonas son proporcionales a sus concentraciones en sangre, cuyo control es un aspecto importante en la garantía de que la función fisiológica permanezca normal (Cunningham, 2003).

Es decir, si las concentraciones sanguíneas descienden por debajo del umbral fisiológico, el organismo comienza a secretar en mayor cantidad la hormona que permita restablecer la homeostasis, lo que a su vez incrementa la producción de hormonas en los órganos blancos. Al contrario, si la concentración hormonal aumenta por encima de los límites fisiológicos aceptables, se produce un descenso en la producción de hormonas, que en el caso de la reproducción, esto ocurre en el hipotálamo, reduciendo así la secreción de hormonas en la hipófisis. Por otro lado, los patrones de secreción hormonales pueden variar aproximadamente cada 24 horas, proceso denominado ritmo diurno o circadiano (Cunningham, 2003).

En el esquema 1 se muestra la relación existente entre el GnRH, la ICSH y FSH, así como la influencia de éstas sobre la producción de andrógenos y espermatozoides.

Esquema 1. Control neuroendócrino de la secreción de testosterona (Tomado de Haddad y Cedenho, 1997).



En México se realizó un trabajo para determinar los niveles de testosterona durante un ciclo anual en conejos machos de la raza California, al respecto Hernández (2006) y confirmado por Ruiz, (2007), reportaron que los niveles de testosterona están influenciados por la época del año, la temperatura ambiental y la zona geográfica entre otros factores y a decir de los especialistas al igual que en otras especies, la determinación de este andrógeno es relevante por ser un factor determinante en el inicio de la pubertad y la vida reproductiva (Zamora, 2006 comunicación personal), sin embargo al igual que en los machos de otras especies se puede precisar que el control general de la reproducción está dado por los siguientes factores.

- a. Factores ambientales (fotoperíodo, temperatura ambiental y microclima).
- b. Factores sociales (efecto macho – hembra).
- c. Factores de retroalimentación.
- d. Factores genéticos.
- e. Cantidad circulante de la testosterona.

- f. Tipo y cantidad de receptores en la célula blanco.
- g. Metabolismo del complejo hormona – receptor (down regulation o internalización de receptores) (Esquivel y Páramo, 2006).

Por otro lado, estudios realizados a nivel mundial indican que los niveles de T están influidos por la época del año. Así por ejemplo, Moor y Younglai (1975) en un estudio realizado en Canadá utilizando como modelo de estudio al conejo Nueva Zelanda, reportan niveles de 0.5 – 10 ng/ml en el cual se observó una elevación en las concentraciones de LH coincidiendo con el incremento subsecuente de T, lo que demuestra la relación existente en el control neuroendócrino de la secreción de este andrógeno.

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

3.4.3. Fotoperíodo

En la naturaleza, los conejos silvestres tienen su estación de reproducción muy delimitada, debido a que se pueden apreciar períodos de anestro y una variabilidad estacional en su capacidad reproductiva (Hafez *et al.*, 2000).

Por el contrario, en el caso del conejo doméstico no existe un período tan delimitado y aunque no está totalmente estudiado, se puede afirmar que los valores en cuanto a concentraciones hormonales y características seminales, resultan máximos en los meses de Marzo a Junio y mínimos al inicio del Otoño, aunque estos parámetros pueden afectarse por la influencia de diversos factores ambientales como la temperatura, humedad, iluminación y ventilación, así mismo también pueden influir otros como la alimentación, región, altitud, latitud, raza y genética (Alvariño, 1993; Roca, 2006).

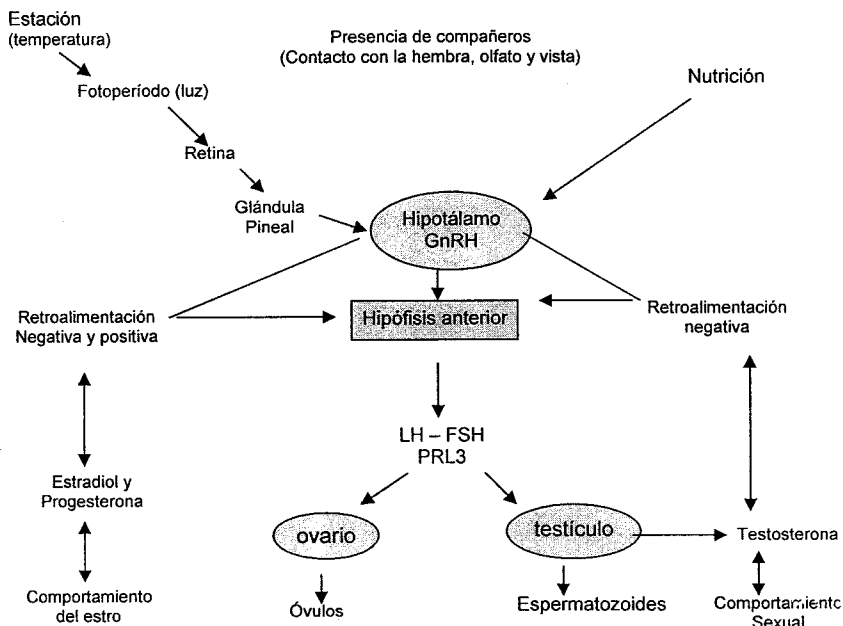
La influencia del fotoperíodo (relación horas luz) es evidente, de esta forma un incremento en las horas de oscuridad tendrá como consecuencia un efecto de anestro estacional, sin embargo el incremento en las horas luz favorecen la aparición del celo, la fertilidad y el número de nacidos por parto. De hecho, el número de montas en épocas con un ritmo decreciente en las horas de luz (octubre – enero) es menor, a diferencia de un fotoperíodo creciente. El mayor efecto que producen los ciclos de luz – oscuridad se presenta en mayor medida en la reproducción, aunque también pueden influir en el crecimiento y la engorda de animales (González, 2004).

En diversas investigaciones realizadas en conejos se ha constatado que en programas donde se utilizaron 16 horas luz durante todo el ciclo, se obtuvo una disminución en los problemas reproductivos teniendo un incremento claro de la fertilidad del macho; así mismo en esta especie también se han empleado protocolos de 14 horas de luz continua, donde al respecto, se produjo un efecto superior sobre la espermatogénesis y por lo tanto una mayor producción seminal, en comparación con protocolos de iluminación discontinuo de 8, 10 y 12 horas de luz, en los cuales se observó un menor peso testicular, así como una disminución en los niveles plasmáticos de T (González, 2004).

Por otro lado, Alvariño (2000) cita que el nivel plasmático de los andrógenos determina la secreción de factores hipotalámicos mediante una retroalimentación negativa. Este mismo autor, comenta que estudios realizados por diversos investigadores en el área de la cunicultura, sugieren resultados contradictorios; así por ejemplo, machos sometidos a 8 horas diarias de luz producen un mayor número de espermatozoides y peso testicular que el de machos sometidos a 16 horas diarias de luz, por lo que estos resultados sitúan la banda óptima de iluminación diaria entre 8 y 12 horas. Lo anterior sugiere que aún no está del todo estudiado el fotoperíodo en esta especie y mucho menos en las diversas latitudes y razas como en otras especies, por ejemplo, los ovinos (Hernández, 2006).

En el esquema 2 se muestra la influencia de todos los factores en el comportamiento reproductivo del conejo macho.

Esquema 2. Relación de factores extrínsecos e intrínsecos sobre el comportamiento reproductivo del conejo.



Modificado de Chemineau y Delgado, 1994; Serra, 1998.

3.4.4 Estacionalidad

Las especies estacionales como los ovinos, caprinos, equinos y conejos silvestres, han desarrollado ritmos endógenos que les permiten tener épocas reproductivas y de anestro a lo largo del año. Esto no ocurre en conejos domesticos debido a que no tiene una etapa reproductiva estacional. Se considera que el factor medio ambiental mas repetible es la cantidad de horas luz por día; debido a ello, los animales utilizan al fotoperíodo como sincronizador de su ritmo biológico endógeno debiendo considerar que este ritmo se seguirá manifestando aún cuando se prive de la capacidad para detectar las señales ambientales. La

finalidad de la estacionalidad reproductiva es garantizar que los nacimientos ocurran en la época del año mas favorable para las crías cuando la temperatura ambiental y la disponibilidad de alimento son buenas, lo que generalmente ocurre en las estaciones de primavera y verano (Gutiérrez *et al.*, 2006).

Por otra parte, Flores *et al.*, (1998) en un estudio realizado en el altiplano mexicano específicamente en el área de Cuautitlán Izcalli, Estado de México, al analizar 425 partos durante todo el año concluyen que la raza Chinchilla presenta los parámetros más altos en comparación con las razas Nueva Zelanda y California; además de que resultó ser la mas regular en el aspecto reproductivo, ya que fue durante las estaciones de primavera y verano en las que se situaron la mayor cantidad de los partos, gazapos nacidos, gazapos destetados y peso al nacimiento. Por el contrario en el caso de la raza California, ésta no mostró aptitudes para la cría durante los meses de Diciembre y Enero, ya que fue la que obtuvo la menor cantidad de partos, gazapos nacidos, gazapos destetados y de peso al nacimiento, de las tres razas estudiadas.

En lo que respecta al conejo salvaje, la estacionalidad de reproducción esta muy delimitada de Enero hasta Agosto para el hemisferio norte y de Julio a Noviembre para el sur. Existe un desfase entre machos y hembras en el inicio de la estación sexual, de modo que los testículos comienzan a aumentar de peso bajo los días mas cortos, mientras que las primeras manifestaciones de celo aparecen uno o dos meses mas tarde (Rebollar, 1993).

En el caso del conejo doméstico no existe un período tan delimitado, aunque se puede afirmar que los valores para volumen y concentración resultan máximos para los meses de Marzo a Junio y mínimos a principios de Otoño. Esto variará dependiendo el clima de la región (Yan *et al.*, 1985). Al respecto, Hernández (2006) documenta que en la zona del altiplano mexicano estos valores son máximos hacia el final del Invierno y principio de Primavera, lo cual coincide de forma natural con la disponibilidad de alimento.

A este respecto, en los conejos domésticos se presenta una época de menor actividad sexual y que aunque no está muy marcada, esta puede presentarse con la

disminución de horas luz, por lo que la actividad reproductiva de esta especie desciende. Lo anterior lleva a una disminución del volumen de eyaculado, así como de otras variables como la concentración espermática, motilidad, espermatogénesis, diámetro testicular y concentración de gonadotropinas, así como de los niveles de T (Hernández *et al.*, 2006a).

El mecanismo por el cual se explica la estacionalidad de algunas especies está mediado por la actividad hormonal de la glándula pineal, quien está influenciada por los ciclos de luz – oscuridad, causando así que su función sea muy importante en el control neuroendócrino de la reproducción. Esta glándula convierte la información neural de los ojos relacionada con la duración de la luz del día en una producción endocrina de melatonina, que es secretada al torrente sanguíneo y al líquido cefalorraquídeo (Hafez *et al.*, 2000).

La vía nerviosa es la mayormente implicada en la conducción de las señales luminosas, desde los ojos hasta el núcleo supraquiasmático del hipotálamo y de ahí a la glándula pineal, donde se induce la secreción de melatonina y otras sustancias similares. Se cree que esta hormona pasa a la sangre y a través del líquido del tercer ventrículo a la adenohipófisis, para disminuir la secreción de gonadotropinas; por tanto en presencia de secreción de la glándula pineal, en algunas especies se anula la secreción de GnRH, así como de las gonadotropinas y los productos de secreción de sus órganos blanco, como la T y estradiol. Lo anterior en el caso de conejos sucede durante el invierno por lo que después de unos 4 meses de disfunción, la secreción de gonadotropinas supera el efecto inhibitor de la glándula pineal y las gónadas vuelven a su función basal (Guyton y Hall, 2006).

3.5 Péptidos Opioides Endógenos (POE) y Naloxona

Existen sustancias en el hipotálamo llamadas péptidos opioides endógenos (POE) que intervienen en la secreción hormonal, especialmente sobre la LH, los cuales inhiben su liberación. Por otro lado, ha sido fundamentado 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. Estos POE son clasificados en tres grupos: encefalinas, dinorfinas y endorfinas, quienes ejercen su actividad según su afinidad por receptores opiáceos que son: alfa (α), beta (β), delta (δ) épsilon (ϵ), kappa (κ), lambda (λ), mu (μ) y sigma (σ) (Crosgrave *et al.*, 1993; Fuentes *et al.*, 2004; Hernández *et al.*, 2006b).

El control neuroendócrino de estos acontecimientos esta dado por la relación entre el SNC, la hipófisis y las gónadas. En referencia a lo anterior, la gonadotropina LH es sintetizada por la hipófisis anterior y estimula en el macho la secreción de Testosterona (T) como respuesta a la liberación de GnRH por el hipotálamo (Pedrón *et al.*, 1996, Singh *et al.*, 2000).

Existen innumerables evidencias que demuestran la influencia que los POE tienen sobre el comportamiento sexual del macho (Pedrón *et al.*, 1996). Asimismo, se ha reportado que un antagonista opioide llamado como Naloxona es capaz de inhibir la actividad de los POE y como consecuencia favorecer la secreción de LH, con la consecuente liberación de T. Estos morfínicos endógenos pueden modular la liberación de gonadotropinas, de modo que un aumento en su concentración a nivel del sistema hipotalámico-hipofisiario se relacionará con una disminución de la liberación pulsátil de LH por parte de la adenohipófisis (Ruiz, 1996; Branson y Marjorie, 2003). 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 posible manipular la conducta sexual tanto de machos como de hembras de varias especies domésticas, como los conejos y perros (Fuentes, 1991, Fuentes, *et al.*, 1998).

Como fue citado, la presencia de sustancias parecidas a la morfina en el seno del SNC esta respaldada por suficientes evidencias experimentales. Observaciones en pacientes bajo medicación con metadona o adictos a otros derivados del opio, son pacientes que sufren de anomalías en sus funciones reproductivas, así por ejemplo, en la mujer el

empleo intermitente de heroína, normaliza o altera los ciclos menstruales, mientras que en el varón se ha observado que no afecta las concentraciones circulantes de I.H y T, pero puede alterar la libido (Resine y Pasternak, 1996; Kania y Domanski, 1996; Fuentes, *et al.*, 2004; Hernández *et al.*, 2006b).

A estos productos naturales se les denominó en forma genérica como endorfinas; posteriormente debido a su estructura química se les llamo POE e inmediatamente después del descubrimiento de estos opioides en el cerebro, se hizo evidente la importancia de estudiar su mecanismo de acción en la modulación del dolor y como regulan la secreción de las hormonas relacionadas con la reproducción (Bicknell, 1985; Fuentes *et al.*, 1997; Gutstein y Akil, 2003).

Los opiáceos son fármacos derivados del opio y en ese grupo se encuentra la morfina, codeína y algunos alcaloides más. El término opioide es más amplio, pues se aplica a todos los agonistas y antagonistas con actividad semejante a la morfina, lo mismo que a los péptidos opioides naturales y sintéticos (Resine y Pasternak, 1996; Lorenzana, 1998; Gutstein y Akil, 2003).

Es por ello y que para su estudio, se han identificado tres familias distintas de POE: *encefalinas*, β - *endorfinas* y *dinorfinas*, Cada familia deriva de un polipéptido precursor diferente y tiene una distribución anatómica característica. Estos precursores se designan en la actualidad con los nombres de proencefalina (proencefalina A), proopiomelanocortina (POMC) y prodinorfina (proencefalina β) (Villarejo *et al.*, 2000; Gutstein y Akil, 2003). Aunque en la actualidad se comienzan a describir otros POE, entre los cuales se hace mención de la Orfanina, Nociceptina y Endomorfina, cuyo precursor es el N/OFQ que Gutstein y Akil (2003) sugieren codifica para otros péptidos involucrado en la analgesia que tal vez se libere en el momento posterior a la traducción (nocistatina).

3.5.1 Efectos neuroendócrinos de los POE y Naloxona

La morfina actúa a nivel del hipotálamo inhibiendo la liberación de la GnRH y el factor liberador de corticotropina (CRF), con la que disminuye las concentraciones circulantes de las hormonas LH, FSH, adenocorticotrópica (ACTH) y β – endorfina; estos dos últimos péptidos suelen liberarse de manera simultánea desde los corticotrofos de la hipófisis. Como resultado de las concentraciones disminuidas de hormonas tróficas hipofisarias, se disminuyen las concentraciones de T y Cortisol en plasma (Resine y Pasternak, 1996; Gutstein y Akil, 2003).

Por otro lado, se han realizado estudios sobre el control de las neuronas secretoras de la GnRH y las neuronas de la oxitocina en la rata. El conocimiento de ambos sistemas es aún incompleto, pero cada uno ilustra alguna de las posibilidades de las interacciones de los POE con las neuronas de GnRH; por otro lado, la morfina y los POE pueden inhibir la ovulación en ratas y la secreción de LH. En general, inhiben la liberación de gonadotropinas en muchas especies, incluyendo a los monos. La acción es más pronunciada sobre la LH que en la FSH. El antagonista naloxona (Nx) ha llegado a ser usado extensamente para elevar los niveles plasmáticos de LH (Kordon *et al.*, 1994).

Los efectos de los opioides exógenos y otros narcóticos sobre la secreción de gonadotropinas han sido documentados durante largo tiempo después de su descubrimiento y de la descripción de la actividad de los POE. La morfina es conocida desde hace tiempo como un inhibidor de la liberación de gonadotropinas. Los opioides no tienen un efecto directo sobre la secreción de las gonadotropinas desde la pituitaria anterior y la glándula contiene pocos receptores a los opioides. Estos opioides parecen inhibir la secreción de las gonadotropinas al prevenir la liberación de GnRH desde la eminencia media (Brooks *et al.*, 1986; Hernández *et al.*, 2006a; Hernández *et al.*, 2006b).

Las conclusiones a las que llegaron estos investigadores después de una revisión detallada sobre el efecto que ejercen los POE en la reproducción en el ámbito de la medicina veterinaria, fue que aparentemente estas sustancias ejercen un papel importante en el control de la liberación de la LH en una gran variedad de especies.

Así mismo autores como Fuentes *et al.*, (1998), Ruiz (2004); Fuentes *et al.*, (2005), Ruiz y Hernández (2005), Hernández *et al.*, (2006a), Hernández *et al.*, (2006b), describen en sus publicaciones que los POE están implicados en otras actividades como:

- Suprimir a la LH durante el período prepuberal
- La LH es controlada por vías donde se involucra a estas sustancias durante el ciclo estral
- Los esteroides gonadales en algunas circunstancias ejercen una retroalimentación negativa sobre la secreción de la LH a través de rutas donde intervienen las neuronas secretoras de POE.
- Los POE pueden estar involucrados en la regulación del fotoperíodo durante la estación de cría en algunas especies

Así, los POE constituyen un campo potencial para poder manipular la liberación de LH y a través de ello controlar el proceso de ovulación, así como otros procesos reproductivos como la liberación de Testosterona (Ruiz, 2004).

3.5.2 Investigación con Naloxona sobre la actividad reproductiva

Diversos investigadores han utilizado a la Naloxona experimentalmente para conocer los mecanismos que regulan la fisiología de la reproducción en el SNC de

diferentes especies domésticas, como Ovinos (Horton *et al.*, 1989; Zavala *et al.*, 1998) Caprinos (Fuentes *et al.*, 2003; Ruiz, 2004), Bovinos (Pallas, 1993), Equinos (Aurich *et al.*, 1997), Porcinos (Fuentes y Sánchez, 2004), Ratas (Kumru, *et al.*, 2001), Aves (Peebles *et al.*, 1997) y Conejos (Alcázar, 1991; Pedrón *et al.*, 1996; Villagrán, 1998; Ávila, 2005; Hernández, 2006; Hernández *et al.*, 2006a). Quienes conjuntamente con otros investigadores se han interesado en conocer el papel que realizan los POE. Así como en sus trabajos concluyen que los antagonistas de receptores opiáceos como lo es la Nx, al bloquear a los receptores μ en el cerebro, estimulan la liberación de GnRH tanto en machos como en hembras, así como las hormonas producidas por sus órganos blancos y en el caso de los machos, las hormonas esteroideas como lo es la Testosterona, cuyo objetivo es mejorar la calidad seminal y el comportamiento sexual.

3.5.3 Características de la Naloxona (Nx)

En el grupo de los antagonistas puros de la morfina se encuentra la Nx que es un opioide antagonista de los narcóticos, capaz de revertir todos los efectos de la morfina y de igual forma de todos los fármacos afines; sus características farmacológicas se describen a continuación, siguiendo el esquema propuesto por Ruiz y Hernández (2005):

1. **Nombre Genérico:** Clorhidrato (HCL) de Nx

2. **Origen y química:** Es un derivado de la tabaína (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 y en la práctica se presenta disponible bajo la forma de HCL de Nx (C₁₉H₂₂CINO₄); es soluble en agua y alcohol, pero es insoluble en éter. Es un polvo blanquecino con un pKa de 7.94 y debe mantenerse entre 15 y 30 ° C, así como protegerse de la luz. Su punto de ebullición es de 179 a 180° C y su pH es de 3 a 4 (Fuentes, 2002; Ruiz y Hernández, 2005; Plumb, 2006).

3. Acción Farmacológica

Se le identifica como un antagonista puro de los derivados del opio y a dosis bajas tiene una alta afinidad por los receptores opioides $\mu 1$ y $\mu 2$, en comparación con el receptor opioide δ , en el que se requieren altas dosis de Nx para ejercer el bloqueo de dicho receptor. Por otra parte, la Nx tiene muy baja afinidad de unión hacia los receptores κ , ya que se requieren de 20 a 30 veces más dosis de la que se requiere para bloquear a los receptores μ . Por otra parte, el receptor opioide σ es el menos sensible a la Nx. Este fármaco 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 secreción de LH y testosterona (Branson y Majorie 2003, Ruiz 2004, Ruiz y Hernández 2005).

Ejerce otras acciones farmacológicas como:

- Disminuye la liberación enzimática por parte de los lisosomas y péptidos depresores del miocardio, por lo que ejerce un efecto estimulante sobre el corazón y el SNC (Bastida, 1985; Ojeda, 2002).
- En combinación con el sulfóxido de dímelo disminuye las lesiones provocadas por los radicales libres (Hernández *et al.*, 2006b).
- Mejora indirectamente la calidad y cantidad del transporte del oxígeno, incrementando la sensibilidad de los barorreceptores (Bastida, 1985; Ojeda, 2002).
- Incrementa los niveles de cortisol en plasma, ACTH y prolactina en hembras, sin embargo la hormona FSH es la única que no se altera en sus niveles plasmáticos en una respuesta a corto plazo (Bastida, 1985; Singh *et al.*, 2000; Ojeda, 2002; Hernández *et al.*, 2006b)
- Se une a los receptores μ impidiendo la acción de los POE en los procesos de secreción de los factores de liberación de gonadotropinas y las gonadotropinas mismas (Singh *et al.*, 2000; Fuentes, 2002; Ruiz y Hernández, 2005; Hernández *et al.*, 2006b).

- Se une a los receptores β endorfinérgicos impidiendo la acción de la morfina y la mayoría de sus derivados (Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006).
- Compite con receptores μ que se consideran como mediadores de la analgesia supraespinal, la depresión respiratoria, la endorfina y la dependencia física (Fuentes, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).
- Compite con los receptores κ , que se consideran mediadores de la analgesia espinal y la sedación (Branson y Marjorie, 2003; Sumano y Ocampo, 2006).
- Compite con los receptores δ , que controlan la estimulación respiratoria y vasomotora (Fuentes, 2002; Branson y Marjorie, 2003).

Este fármaco es más efectivo como antagonista de los efectos agonistas μ que de los κ , δ y σ (Nolan, 2002; Branson y Marjorie, 2003; Ruiz y Hernández, 2005).

4. Farmacocinética

No ejerce efecto por vía bucal, ya que se destruye en el pH estomacal. Cuando se administra por vía intramuscular (IM), endovenosa (IV) o subcutánea (SC) su absorción se da casi de forma completa. Su distribución en los tejidos es de seis a siete veces mayor que en el plasma; llega al SNC donde se le ha localizado en gran cantidad en los receptores microendorfinérgicos o receptores μ , aunque también se ha sugerido que puede ser captada por otros receptores opioides. Su efecto dura aproximadamente 4 horas. Se metaboliza en el hígado conjugándose con el ácido glucurónico y se elimina por orina aproximadamente en 24 horas (Villarejo *et al.*, 2000; Branson y Marjorie, 2003; Ruiz y Hernández, 2005; Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006; Picco, 2007).

5. Farmacodinamia

Su mecanismo de acción es uno de los ejemplos más notables del antagonismo en la medicina. 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 un sujeto tratado con morfina o sus derivados, su efecto es de un antagonista puro. También se menciona que anula los efectos de los agonista opioides casi por

completo en uno a dos minutos (Ruiz y Hernández, 2005; Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006; Picco, 2007).

6. Posología y vías de administración

En la clínica humana para realizar un efecto antagonista de los opioides, se usa en proporción de 0.4 a 0.8 mg en dosis total (Dt). Y en el área de medicina veterinaria las dosis sugeridas por distintos autores para provocar liberación de gonadotropinas y antagonismo de efectos por sobredosis de opioides se citan en el cuadro 4.

Cuadro 4. Posología de la Nx en medicina veterinaria

ESPECIE	DOSIS
Perros	0.01-0.04mg/Kg IV, IM o SC
Gatos	0.05-0.1mg/Kg IV; 0.2-0.4 mg/Kg IM
Conejos	0.005-0.1mg/Kg SC, IV o IP
Roedores Hamster y Jerbos	0.01-0.1 mgKg IM o IP

Tomado de Plumb, 2002; Ruiz, 2004; Hernández *et al.*, 2006 b.

7. Usos terapéuticos

- En pacientes con sobredosis de opiáceos (Sumano y Ocampo, 1997; Villarejo *et al.*, 2000; Hernández, 2002; Nolan, 2002; Ruiz y Hernández, 2005).
- Antídoto en la neuroleptoanalgesia (NLA). Por ejercer antagonismo competitivo sobre el fentanilo descrito como un agonista puro derivado de la morfina (Resine y Pasternak, 1996; Villarejo *et al.*, 2000; Hernández, 2002; Nolan, 2002; Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006).
- Reversión de efectos anestésicos y analgésicos de la ketamina mediado por receptores de opioides (González, 1985; Suárez, 2001; González, 2005; Ruiz y Hernández, 2005; Hernández *et al.*, 2006b; Ruiz *et al.*, 2007).

- Reversión de bloqueos atrioventriculares de primer y segundo grado, provocados por la administración de Xilacina (Miranda, 2007).
- Tratamiento de choque por hemorragias y endotoxinas (Bastida, 1985; Ojeda, 2002).
- Trastornos cerebro vasculares como embolia, al parecer disminuye sus efectos isquémicos regionales (Ojeda, 2002).
- En el coma no traumático y en la aerofagia del equino (Ruiz y Hernández, 2005).
- Experimentalmente en casos de diarrea y vomito, ya que disminuye el peristaltismo (Ruiz y Hernández, 2005).
- Se ha usado conjuntamente la meperidina con la Nx como coadyuvante en la anestesia con pentobarbital sódico (Ruiz y Hernández, 2005).
- Experimentalmente en la inducción y sincronización de celos en las cabras (Enríquez, 2003; Ruiz, 2004).
- Liberador de LH en ovejas, cabras, vacas, conejas, cerdas y ratas (Fuentes, 1998; Kumru *et al.*, 2001; Fuentes, 2002; Fuentes *et al.*, 2003; Fuentes y Sánchez, 2004; Fuentes *et al.*, 2004; Ruiz, 2004; Hernández *et al.*, 2006b).
- Estimulante en la receptividad sexual, fertilidad y prolificidad en conejas (Rosano, 1991; Ávila, 2005).
- Uniformador de cuerpos lúteos para la transferencia de embriones en cabras (De León *et al.*, 1992).
- Tratamiento de quistes foliculares en vacas (Pallás, 1993).
- En trabajos realizados en machos en general de las especies domésticas, eleva la libido, el diámetro testicular y los niveles séricos de testosterona (Hughes, 1987; Alcázar, 1991; Singh *et al.*, 2000; Enríquez, 2003; Ruiz, 2004; Ruiz y Hernández, 2005; Hernández *et al.*, 2006a; Hernández *et al.*, 2006b).

8. Reacciones adversas

En humanos se reportan mareos, malestar general y cefalea. Su acción puede durar menos que la del narcótico que se esta antagonizando, por lo que se debe vigilar al paciente para constatar que no se presenta una recaída. Observaciones en humanos indican que se pueden producir alteraciones extrasístoles auriculares e incluso fibrilación ventricular, estas modificaciones se han visto más en aquellos pacientes post-operados del corazón y esta relacionado con la liberación de catecolaminas (Bastida, 1985; Ojeda, 2002; Hernández *et al.*, 2006b; Miranda, 2007).

9. Contraindicaciones

En pacientes con hipersensibilidad al fármaco, con anomalías cardíacas preexistentes, ya que en los pacientes hipertensos se puede ocasionar una elevación brusca y alta de la tensión arterial que conduce al paciente a una falla cardíaca y edema pulmonar. Así mismo también son contraindicación los pacientes opioide – dependientes (Bastida, 1985; Resine y Pasternak, 1996; Hernández *et al.*, 2006b; Miranda, 2007).

10. Interacciones

Revierde los efectos de los agonistas puros y agonistas parciales como la morfina, fentanilo, oximorfona, meperidina, butorfanol y nalbufina (Hernández, 2002; Ruiz y Hernández, 2005; Sumano y Ocampo, 2006).

11. Forma farmacéutica

Narcanti® Laboratorio Aventis. Ampolletas 0.4 mg cbp. 1 ml.

4. OBJETIVO

Evaluar el efecto del Clorhidrato de Naloxona (Nx) sobre los niveles séricos de la Testosterona en conejos machos de raza California durante todo el mes de diciembre de 2005.

5. HIPÓTESIS

El clorhidrato de Nx incrementará los niveles séricos de Testosterona de conejos de raza California durante la aplicación del fármaco en el mes de diciembre de 2005.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

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

Los conejos machos en observación fueron los sementales en producción dentro del citado módulo, cuya alimentación fue a base de concentrado comercial con 16.5 % proteína y agua *ad libitum*. El material utilizado en el experimento se presenta en el cuadro 5.

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

Material biológico	Material no biológico
<ul style="list-style-type: none"> • 18 conejos machos reproductores de raza California de 2 años y un peso promedio de 4.264 ± 0.169 Kg. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cajas de contención mecánica (Figura 3) • Criocajas • Jeringas de 5 ml sin aguja estériles • Punzocats calibre 21G $\frac{3}{4}$ 19 mm • Torundas con alcohol • Tubo de ensaye estéril sin anticoagulante • Pipeta de 1ml estéril • Tubos eppendorff de 1.5 ml estériles • Congelador • Kitt TKTT-5 Testosterona Total RIA. Marca DPC. • Centrífuga

Los perfiles séricos de secreción de la hormona Testosterona (T) en conejos machos adultos fueron determinados por el método de radioinmunoanálisis (RIA), en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ).

6.1 Metodología para la obtención de sangre:

Se trabajó con 18 conejos machos de raza California con una edad promedio de dos años y un peso promedio de 4.264 ± 0.169 Kg al inicio de la investigación. Los conejos del estudio fueron evaluados semanalmente en su condición física y estado de salud, ubicados en jaulas individuales tipo flack deck.

Los lotes de los animales se realizaron de forma aleatoria formando dos grupos de 9 individuos cada uno. El grupo 1 se consideró como testigo, al cual se le administró 1 ml de SSF por vía intramuscular (IM); para el grupo 2, considerado como experimental, se dosificó con 0.05 mg / Kg de Nx por la misma vía. Esta dosis es un promedio de lo

sugerido por Plumb (2002). En ambos grupos el tratamiento fue administrado cada 24 horas durante 17 días.

Previa contención mecánica del conejo, por medio del uso de una caja de manejo (figuras 3 y 4), se obtuvo de cada semoviente 2 ml de sangre a través del sangrado de la vena marginal de la oreja, mediante la utilización de torundas con antiséptico y punzocats estériles calibre 21G $\frac{3}{4}$ 19 mm.

Las muestras obtenidas fueron centrifugadas a 1500 rpm durante 15 minutos, para finalmente obtener de 600 – 800 microlitros (mcl) de suero, el cual se congeló en tubos eppendorff de 1.5 ml hasta su posterior determinación de la hormona por RIA, para determinar los perfiles séricos del andrógeno.

Durante la fase de experimentación, a cada semoviente se les realizaron dos muestreos previos a la administración de la Nx, con la finalidad de constatar que ambos grupos poseían niveles de testosterona similares. Esto fue realizado 10 días antes del inicio del experimento con la administración del opioide, haciendo lo mismo 3 días previos al experimento.

Posteriormente, a partir de la medicación con Nx se realizó en cada individuo un muestreo cada tres días, bajo el siguiente esquema:

Días 3, 6, 9, 12 y 15.

A partir de los cuales como ya fue indicado, de cada individuo se obtuvo la cantidad de suero necesaria para determinar en muestras pares los niveles de testosterona de los semovientes del grupo control y experimental.

Para los días 18 y 21 de experimentación (posteriores a la medicación con Nx) se muestrearon a los semovientes de ambos grupos con el objetivo de valorar si existió diferencia significativa ($P < 0.01$) una vez finalizado el tratamiento.

Figura 3. Caja de contención mecánica para la obtención de las muestras de sangre (modificado de Hafez, 1970).

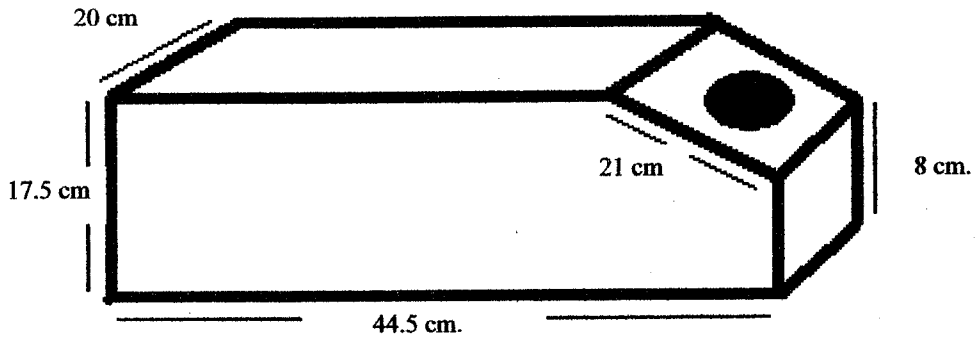


Figura 4. Uso de caja de contención mecánica para la obtención de las muestras de sangre, en conejos machos California.

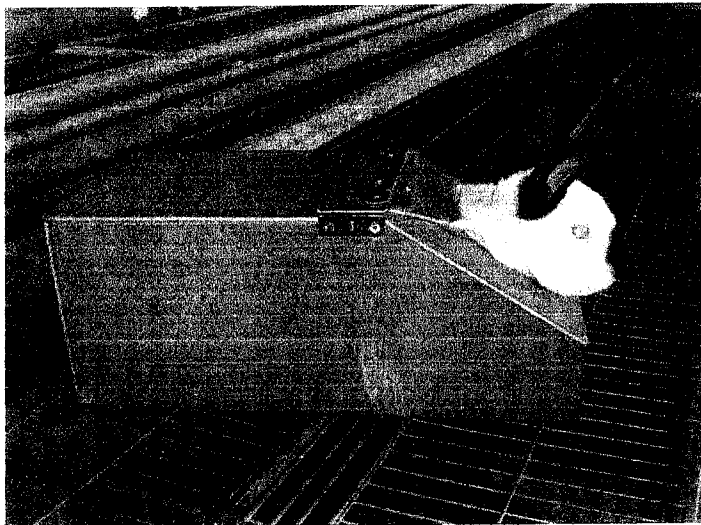


Figura 5. Método de obtención de sangre a partir de la vena marginal de la oreja.

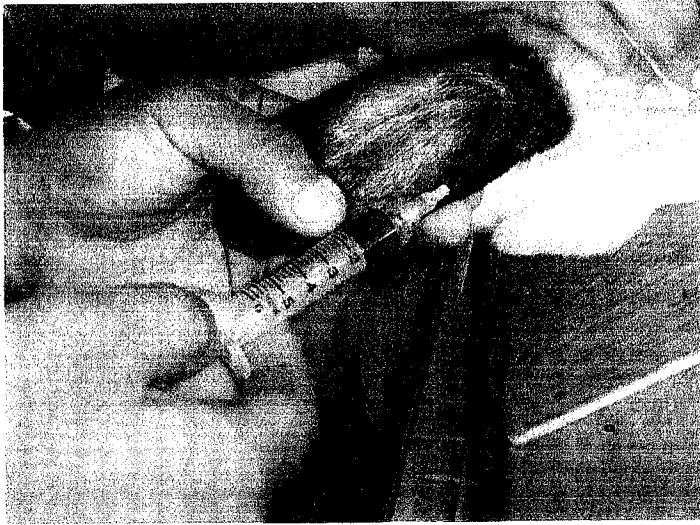
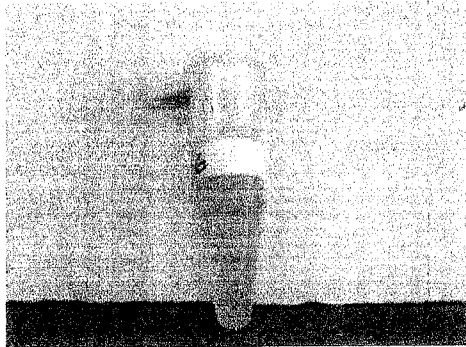


Figura 6. Suero congelado para determinar Testosterona por el método de RIA.

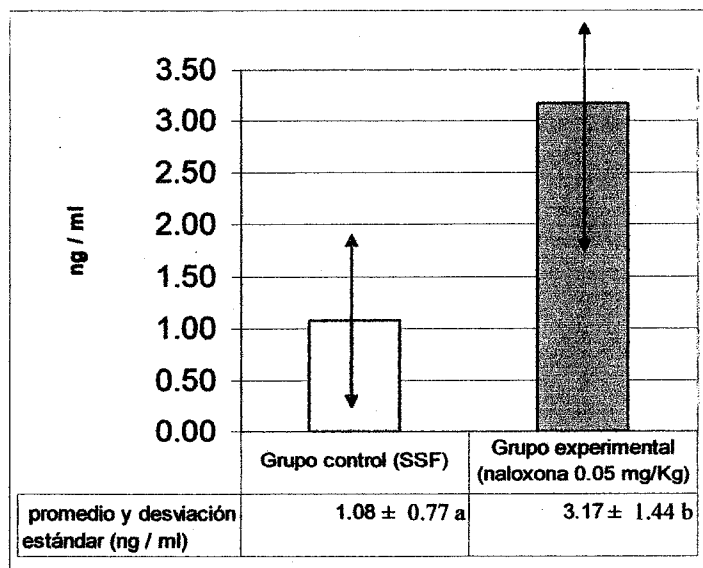


6.2 Análisis estadístico

Los resultados obtenidos en el presente estudio fueron evaluados por medio de una prueba de hipótesis mediante la comparación de medias aritméticas por la prueba t de Student, con el objetivo de observar si hubo o no diferencia significativa ($P < 0.01$) entre los grupos. Esta valoración estadística se realizó en el programa Excel de Microsoft Office ®.

7. RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el presente experimento se presentan a continuación en gráficos. Así por ejemplo, en el gráfico 1, se observan los niveles promedio de testosterona con su respectiva desviación estándar, de los conejos California que fueron estudiados durante Diciembre de 2005. Este mes se considera dentro de la época de disminución de la actividad sexual para esta especie en la latitud estudiada. Al respecto, se aprecia que el grupo experimental tuvo un nivel mas alto que el grupo control ($p < 0.01$).



Letras diferentes indican diferencia significativa $P < 0.01$

Gráfico 1. Valores promedio de los niveles de testosterona en dos grupos de conejos machos de raza California tratados con SSF y Nx.

Por otra parte, en el gráfico 2 se observa el comportamiento de los niveles del andrógeno durante el experimento. En este sentido, se puede apreciar que el grupo medicado con el opioide Nx incrementó los niveles de testosterona después de 3 días de medicación, disminuyendo al final del estudio. Por el contrario, el grupo control mantuvo los niveles durante la fase experimental.

En el mismo gráfico se indica con dos asteriscos, el momento en que los grupos fueron diferentes estadísticamente ($P < 0.01$).

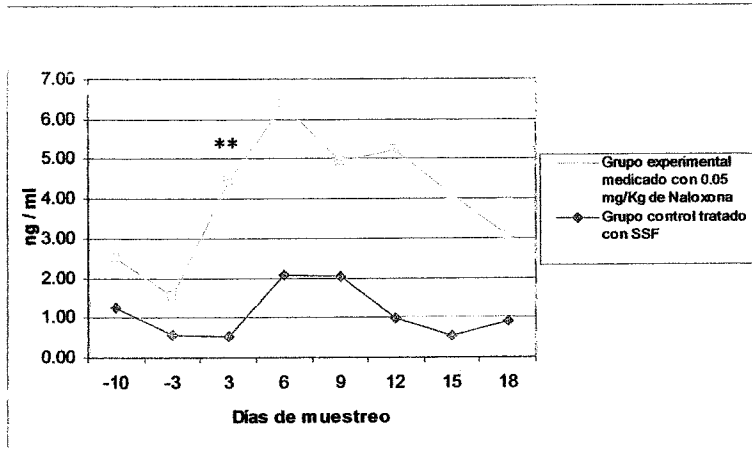


Gráfico 2. Comportamiento de los niveles de testosterona en el grupo control y experimental, durante el período de estudio.

8. DISCUSIÓN

El estudio del comportamiento reproductivo de los machos domésticos, así como el conocimiento de los niveles plasmáticos de la testosterona en las diferentes épocas del año y en diferentes latitudes, han sido poco estudiados (Ruiz, 2004). Por otro lado, Hernández (2006), realizó un estudio documental detallado de la fertilidad, prolificidad, características seminales y niveles de testosterona durante las diferentes épocas del año en el conejo doméstico en el altiplano mexicano, concluyendo que existe poca información sobre el tema en esta especie.

En la revisión de la literatura de este trabajo se confirmó que la información sobre el comportamiento reproductivo y principalmente sobre los niveles plasmáticos de la testosterona del conejo doméstico y en particular de la raza California, es escasa a nivel nacional e internacional.

En relación a los niveles plasmáticos del andrógeno, Ruiz (2007) realizó un estudio anual del comportamiento de esta hormona en conejos machos de la Raza California en el altiplano mexicano, llegando a las siguientes conclusiones: el comportamiento reproductivo se inicia a finales de Enero y se va incrementando paulatinamente en los meses de Febrero y Marzo, confirmándolo con el incremento de los niveles de testosterona a finales del invierno, donde se obtuvo un valor máximo de 1.47 ng/ml, además en el mismo estudio también se menciona que las concentraciones de este esteroide se ven influenciadas por el fotoperíodo y la estacionalidad.

Al respecto, el presente estudio se realizó en el módulo de cunicultura de la FES-C UNAM hacia finales del otoño, época en la cual los machos y hembras disminuyen su actividad sexual (Zamora, 2006 comunicación personal), donde se observó que los animales estudiados también mostraron antes del experimento una baja en su actividad sexual, confirmado con los registros del módulo y con los niveles de la testosterona encontrados antes de los tratamientos en ambos grupos, cuyos valores fueron de 0.9 y 1.11

para el grupo control y experimental respectivamente, lo que coincide con los investigadores citados.

Por otro lado, Silván *et al.*, (1990) realizaron un estudio sobre las variaciones fotoperiódicas de los niveles de testosterona en conejos machos en España; este estudio reveló que los niveles de la hormona son influenciados por el ritmo circadiano de las horas luz oscuridad, por lo que estos investigadores concluyeron que los niveles de este andrógeno se incrementan con la mayor cantidad de horas luz, lo que coincidiría con la primavera y el verano. De esta forma, los valores fisiológicos de testosterona se ubican entre 0.3 – 10 ng/ml, sin embargo en este estudio la disminución de la actividad reproductiva, parece desfasarse ya que este se presenta a finales del otoño; en esta investigación, los niveles de la testosterona se fueron incrementando paulatinamente hasta alcanzar su máxima concentración hasta el final del invierno como lo cita Ruiz (2007) y se presentó en esta investigación, no así en lo reportado por Silván *et al.*, (1990), sin embargo es necesario considerar que ambos trabajos se realizaron en latitudes diferentes, pero se confirma la estacionalidad del conejo doméstico en estas dos latitudes.

Entre otros investigadores que se han interesado en cuantificar los niveles de la testosterona en conejos, se cita a Moor y Younglai (1975), quienes realizaron un estudio al respecto en Nueva Zelanda (latitud sur), donde observaron que la estacionalidad influye en los niveles de LH y testosterona, encontrando que los valores hormonales fluctúan entre 0.5 – 10 ng/ml. A pesar de la ubicación geográfica, los valores reportados en el presente estudio son similares, aún y con la medicación del opioide Nx, confirmando una vez más que los niveles de la hormona en cuestión, fluctúan a través de los meses del año y las diferentes latitudes.

Entre otros autores que han reportado parámetros muy similares, Boiti *et al.*, (1992), quienes demostraron que los niveles del andrógeno están influenciados por diversos factores como el clima, ubicación geográfica y el fotoperíodo. Estos investigadores reportaron en su estudio que los niveles basales de la hormona fluctúa de 10.54 ng/ml como valor máximo y de 1.54 ng/ml como valor mínimo. Los valores encontrados a través del

estudio Ruiz (2007), los cuales coinciden con los de este trabajo, son diferentes a los de esta investigación, sin embargo ellos trabajaron con la raza Nueva Zelanda, factor que puede ser determinantes para que exista diferencia entre ambos trabajos.

Así también, Benn Saad y Maurel (2004) realizaron un estudio en conejos Nueva Zelanda en el norte de África, donde concluyen que los niveles séricos de la testosterona están influenciados por la estación del año y el fotoperíodo. A pesar de las latitudes en que fue realizado el estudio, se reporta que el nivel máximo se obtuvo en los meses de Septiembre y Octubre con valores de 6.9 ± 0.5 ng/ml y que los valores mínimos se observaron en la época de otoño, con valores de 1.099 ± 0.126 ng/ml, lo cual al menos en este último parámetro coincide con los niveles medidos en los conejos de ambos grupos del presente estudio, antes de comenzar con la administración de Nx.

Respecto a los niveles de testosterona bajo la influencia de la administración Naloxona, se ha demostrado que este fármaco influye en la regulación de la liberación de la testosterona aumentando la liberación de esta hormona; en ovinos (Zavala *et al.*, 1998) caprinos (Fuentes *et al.*, 2003; Ruiz, 2004), bovinos (Pallas, 1993), equinos (Aurich *et al.*, 1997), porcinos (Fuentes y Sánchez, 2004), ratas (Kumro, *et al.*, 2001), aves (Peebles *et al.*, 1997) y conejos (Alcázar, 1991; Pedrón *et al.*, 1996; Villagrán, 1998; Ávila, 2005; Hernández, 2006; Hernández *et al.*, 2006a).

En relación al efecto de este fármaco sobre la reproducción en conejos, Pedrón *et al.*, (1996) observaron que la Nx influye positivamente sobre los niveles plasmáticos de la testosterona, al estudiar conejos machos adultos de la raza Nueva Zelanda. Al respecto, estos investigadores a diferencia del presente estudio, evaluaron el efecto de dos dosis diferentes del opioide (0.1 mg/Kg y 0.01 mg/Kg) durante diez días consecutivos, en donde se pudo observar que los niveles séricos del andrógeno se incrementaron a partir del día 4 de experimentación en el primer grupo, mientras que en el segundo grupo que estudiaron hubo un incremento a partir del día 7. En este sentido, en este experimento, los niveles de testosterona se modificaron a partir del día 3 de experimentación, donde al igual que en el estudio realizado por Pedrón *et al.*, (1996), los niveles séricos se incrementaron; sin

embargo hay que destacar que las dosis empleadas en ambos estudios fue diferente, siendo menor las empleadas por Pedrón *et al.*, (1996), lo que sugiere que esta sustancia actúa también con dosis bajas.

Por otra parte, Fuentes *et al.*, (2005) realizaron un estudio en 12 conejos machos adultos de diferentes edades entre los 14 y 20 meses con un fotoperíodo natural de 12 horas luz y 12 oscuridad, en donde ambos grupos recibieron un implante subcutáneo de Nx con 8 mg, el cual fue diseñado para absorberse en 15 días. Estos autores concluyeron, que tanto los machos jóvenes como los adultos, incrementaron su número de montas después de la administración del opioide. Esto sugiere que la Nx influye de forma positiva en la libido de los animales, donde autores como Hafez (2000) indican que este fenómeno está influenciado por los niveles de la testosterona, ya que el conejo macho muestra una mejora en su comportamiento reproductivo y en su calidad seminal si estos niveles son mayores. En este trabajo, los niveles se incrementaron con la administración del opioide, sugiriendo también que la capacidad reproductiva debe mejorar.

Así mismo, Hernández *et al.*, (2006a) en una investigación realizada en conejos de la raza California, reportan que la Nx es capaz de aumentar la actividad testicular, donde el volumen y concentración espermática se observaron con un incremento significativo, concluyendo que este opioide antagonista influye sobre la función endocrina del testículo modificando las características seminales ya mencionadas. Como es conocida, lo anterior está mediado por la testosterona, que fue evaluada en la presente tesis, por lo que esta evidencia permite sugerir que los POE son susceptibles de ser regulados por antagonistas opiáceos como la Nx y de esta manera mejorar el comportamiento reproductivo de los machos en estudio.

Así también, Enríquez (2003) y Hernández *et al.*, (2006b) al realizar revisiones detalladas sobre el control opiodérgico de la Nx en la fisiología reproductiva de diversas especies domésticas, concluyen que las hormonas mas afectadas por este fármaco son la LH y testosterona. No obstante, estos autores también describen que los niveles de estas hormonas se incrementan considerablemente en diferentes situaciones, como es la época de

menor actividad sexual, ya sea mejorando la libido o la conducta sexual. Al respecto, en el presente trabajo se observó que los niveles de testosterona se incrementaron a partir del tercer día, por lo que estos datos son semejantes a lo descrito por Enríquez (2003) y Hernández *et al.*, (2006b), ya que al existir un bloqueo de los receptores microendofinéricos en el cerebro, esto permite la neurosecreción de GnRH, que a su vez estimula la producción de LH en la adenohipófisis, que en los machos producirá un aumento en la función de las células de Leydig en el testículo, donde finalmente se inducirá una mayor producción de testosterona.

Otros investigadores como Fuentes (1991), Villagrán (1998), Branson y Majorie (2003), así como Hernández (2006), opinan que es posible manipular la conducta sexual de machos y hembras de varias especies domésticas, entre ellas el conejo. Lo anterior coincide con los resultados obtenidos en el presente estudio, ya que al existir un mayor nivel en la testosterona sérica y/o plasmática, y de acuerdo a Hafez (2000), este factor permite el incremento del tamaño testicular, el mejoramiento de la calidad seminal y la libido, donde al igual que los investigadores citados, Hernández *et al.*, (2006 a y b) sugieren que esta respuesta es mediada por estimulación de receptores opioides.

Cabe mencionar que también se han realizado estudios en conejas sobre los niveles sanguíneos de LH con la aplicación de Nx, (Younglai *et al.*, 1988a; Younglai *et al.*, 1988b; Rebollar *et al.*, 1997), estos autores concluyeron que el control del antagonista opioide sobre la GnRH y la relación de la secreción de LH, es directa, donde esta última se incrementa notablemente bajo los efectos del opioide, por lo tanto los niveles de estradiol circulante son realmente significativos pues estos tienden a aumentar, con lo cual se infiere que la aplicación de Nx sirve para demostrar que existe un control opiodérgico de la reproducción en hembras y machos, como se manifestó en este estudio al observarse incremento de la testosterona en el grupo medicado.

Uno de los puntos importantes cuando se suministran fármacos, es el de considerar el costo, sin embargo, en el presente estudio no se contempló incluir el mismo por conejo y por día, por lo que el tratamiento se considera de bajo precio.

9. CONCLUSIONES

Se concluye que el antagonista opioide clorhidrato de Nx, administrado por vía IM en dosis de 0.05 mg/Kg cada 24 horas durante 17 días consecutivos, influyó significativamente en el incremento de los niveles de testosterona sérica en conejos machos de la raza California del altiplano de México.

De esta manera el tratamiento con Nx propuesto en esta investigación, abre la posibilidad de utilizar a este fármaco para activar a los machos en programas de manejo intensivo o bien para mejorar la calidad del semen utilizado en la Inseminación Artificial.

No obstante, siempre es necesario recordar que al tratarse de un derivado opioide, si no se dosifica correctamente, el paciente tendrá mayor riesgo de presentar saturación de receptores opioides, por lo que la actividad biológica del fármaco se observará afectada con una retroalimentación negativa, en la que el individuo medicado no responderá al tratamiento.

Se sugiere por lo tanto que los POE son susceptibles a ser regulados con antagonistas como el clorhidrato de Nx, usando dosis bajas, sin embargo los resultados obtenidos en este estudio deben esperar nuevas observaciones.

Aunque no fue uno de los objetivos del presente trabajo, los costos de los tratamientos fueron de 2 pesos con 90 centavos por conejo y por día de administración.

10. LITERATURA CITADA

1. Alcázar, N. A. 1991. El efecto de la Naloxona sobre el diámetro testicular y la libido del conejo. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM. México.
2. Alvariño, M. R. 1993. Control de la reproducción en el conejo. 1ª Edic. Edit. Ediciones Mundi – prensa. España.
3. Alvariño, M. R. 2000. Reproductive performance of male rabbits. En Memorias del 7th World Rabbit Congress. Valencia, España.
4. Ávila, T. A. 2005. Uso del clorhidrato de naloxona como estimulante de la receptividad, fertilidad y prolificidad en conejas chinchilla. Tesis Licenciatura. FESC UNAM México.
5. Aurich, C., Hope, H., Aurich, J. E. y Rath, D. 1997. Role of reproductive endocrinology. *Reprod. Dom. Anim.*, 30 (4). 188 – 92.
6. Barbado, J. L. 2004. Cría de Conejos Micro emprendimientos. Edit. Albatros. Argentina.
7. Bastida, G. T. 1985 Tratamiento del estado de shock con Naloxona Tesis especialidades Anestesiología Facultad de Medicina. UNAM. México
8. Becerril C. 2004 En marcha el desarrollo de la cunicultura en México C.B. Entrevista conejos órgano de difusión al servicio de la cunicultura. Asociación Nacional de Cunicultores México. A.C. México 1, 2.
9. Ben Saad, M., y Maurel, D.L. 2004. Reciprocal interaction between seasonal testis and thyroid activity in Zembra island wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): Effects of castration, thyroidectomy, temperature and photoperiod. *Biol. Reprod.* 70: 1001 – 1009.
10. Bicknell, R. J. 1985. Endogenous opioid peptides and hypothalamic neuroendocrine neurons. *J. Endocrinology.* LTD. Gread Britain; 107: 437 – 43
11. Boiti, C., Chiericato, G.M., Filotto, U. y Canali, C. 1992. Effects of high environmental temperature on plasma testosterone, Cortisol, T3 and T4 levels in the growing razeit. *Appi. Rabbit Res.* 15: 447 – 455

12. Branson, K., y Marjorie, E. G. 2003. Agonistas y antagonistas opioides
Capítulo 13. En: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. 2ª Ed. Edit.
Acribia. España.
13. Brooks, A. N. Lamming, G. E. y Haynes, N. B. 1986. Endogenous opioid
peptides and the control gonadotropin secretion. *Res. Vet. Sci.* 41: 285 – 99.
14. Cheeke P. R. 1987 Rabbit Feeding and Nutrition 1ª Edition, Editorial
Oregon State University
15. Chemineau P. y Delgadillo J. A. 1994. Neuroendocrinología de la
reproducción en el Caprino. Revista Latinoamericana de pequeños rumiantes
1, 81-89.
16. Clímént, B. J. B. 1984. Teoría y Práctica de la Explotación del Conejo 4ª Ed.
Edit Continental SA de CV México.
17. Crosgrave, J. R., De Rensis, F. y Foxcroft, G. R. 1993. Opioidergic pathways
in animal reproduction: their role an effects on their farmacological control.
Anim. Reprod. Sci.; 33: 373 – 392.
18. Cunningham, J. G. 2003. Fisiología Veterinaria. 3ª Ed. Edit. Elsevier S.A.
España.
19. De León, T.M., García, C.J., y Padilla, R. 1992. Efecto de la Naloxona como
uniformador de cuerpos lúteos para transferencia de embriones. En Memorias
del IX Congreso Nacional Caprino. Nuevo León, México.
20. Díaz, Z. J. C y Hicks, G. J. 1995. Bioquímica. 2ª Ed. Edit. Interamericana Mc
Graw – Hill Mexico.
21. Druker, C. R. 2005 Fisiología Médica Edit. El Manual Moderno S. A. de C.
V. México.
22. Enriquez, G. A. 2003. El control Opiodérgico del clorhidrato de Naloxona
sobre los mecanismos reproductivos en los animales domésticos Tesis de
licenciatura Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de
Estudios Superiores Cuautitlán.
23. Esquivel, L. C., y Páramo, R. M. 2006. Sistema Reprodutor. En: Urología y
Ginecología. Módulo 6. Diplomado a distancia en Medicina Cirugía y

- Zootecnia en Perros y Gatos. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM. México.
24. Estación meteorológica. 2006. FESC. UNAM. México
 25. Flores, M. H., Zamora, F. M. M., y Guevara, V. J. 1998. Efecto estacional de la respuesta reproductiva en tres razas de conejos en el altiplano mexicano. En Memorias del 1er Congreso de Cunicultura de las Américas. Cd. de México.
 26. Friedich, N. K. 2001. Crianza de conejos serie de agro negocios grupo editorial de Ibero América S.A. de C.V.
 27. Fuentes, H. V. O. 1991: Infertilidad en el perro. El uso de la naloxona en un caso clínico de infertilidad en un French Poddle Toy macho. *Vet. Mex.* 22(2): 191 – 2.
 28. Fuentes, V., Sánchez, V., González, H., Fuentes, P., García A., y Rosiles, R. 1997. La función endocrina del testículo en el carnero criollo mexicano durante las diferentes épocas del año y su control opiodérgico durante el anestro. *J. Vet. Med;* 44:259 – 63.
 29. Fuentes, H. V. Fuentes, P., y García, A. 1998. The effect of naloxone on plasma concentrations of testosterone in male goats. *Small Ruminant Res.* 27 (2): 173 - 6.
 30. Fuentes, H. V. O. 2002. Farmacología Veterinaria. 3ª Ed. Edit. Centro Universitario de los Altos. Universidad de Guadalajara. Jal. México.
 31. Fuentes, H. V., Álvarez, J. J., Hernández, A., Fuentes, P. I., y Sánchez, G. R. 2003. The effect of small doses of naloxone on the initiation and duration of first oestrus after weaning in sows. *Anim. Reprod. Sci.* 79: (1 – 2). 121 – 125.
 32. Fuentes, H. V. O. Cortés, L. A., y Sánchez, P. V. 2004. Efecto de la naloxona en la duración y presentación del primer estro después del destete en la marrana. En: Memorias del Primer Foro de Egresados Posgrado Interinstitucional en Ciencias Pecuarias (PICP). Universidad de Colima. México.

33. Fuentes, H. V., y Sánchez, P. V. 2004. Los opioide endógenos, reproducción lechera el estrés y la fertilidad. En: Memorias del Primer Foro de Egresados PICP. Universidad de Colima. México.
34. Fuentes, V.O; Villagrán, C, Navarro, J. y Fuentes, P. I. 2005 Effect of small doses of naloxone on sexual exhaustion in White New Zealand male rabbits Anim. Reprod. Sci. 90 (3 - 4), 341-346.
35. Gallegos, G. G. 1999. Manual de Bioquímica. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM. México.
36. González, A. A. 1985. Reversión de ketamina por Naloxona. Tesis de postgrado Especialización en Anestesiología. Facultad de Medicina. UNAM. México.
37. González, U. R. 2004. Iluminación en la granja cunícola: influencia en el ciclo reproductivo y métodos de aplicación. Rev. Cunicultura: Medio Ambiente. 167 – 175. España.
38. González, T.L.E. 2005. Acción antagonica de la Naloxona sobre los efectos anestésicos de la Ketamina en perros. Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan. UNAM. México.
39. Gutiérrez, C., Ràngel, L., y Lassala, A.2006 Pubertad, Ciclo estral y Estacionalidad Cap. 5 en: Reproducción de los animales domésticos. 2ª Ed.. Edit. LIMUSA. México.
40. Gutstein, H. B. y Akil, H. 2003. Analgésicos opioides. Cap. 23. En: Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. Goodman and Gilman. 10ª Ed. Vol. 1 Edit. Mc Graw – Hill Interamericana. México.
41. Guyton, A.C. y Hall J.E. 2006.Capitulo 80 funciones reproductoras y hormonales masculinas (y función de la glándula pineal), Tratado de Fisiología Médica. 11ª Ed.. Edit. Elsevier. Madrid.
42. Haddad, F. J., y Cedenho, A. 1997. www.unifesp.br/.../uronline/ed0397/infert.gif
43. Hafez, E.S.E. 1970. Reproduction and breeding techniques for laboratory animals. Lea and Febiger. Philadelphia. USA.

44. Hafez, E.S.E., Jainudeen, M. R. y Rosnina, Y. 2000. Hormonas, factores de crecimiento y reproducción. Capítulo 5. En: Reproducción e Inseminación Artificial en Animales. 7ª Ed.. Edit. Mc Graw – Hill Interamericana México D.F.
45. Hernández, A. I. 2002. Manual de Farmacología para Médicos Veterinarios. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores – Cuautitlán. Universidad Nacional Autónoma de México. México.
46. Hernández, A. I. 2006. Efecto del clorhidrato de naloxona sobre las características seminales de conejos de raza California en época de reposo sexual. 3er. Seminario de avances de investigación. Posgrado Interinstitucional en Ciencias Pecuarias PICP. Universidad de Colima México.
47. Hernández, A. I, Ruiz, C. J.G, Ruiz. R.M. A, Esperon, S. A. E, y Ruiz, C.J.J. 2006a Efecto de un opioide sobre el volumen y concentración espermática en conejos de raza California durante la época de reposo sexual (Resultados preliminares). Revista de Ciencia Biodiversidad y Tecnología Agropecuaria AGROPECUS. UNAM. 1 (5): 1-5.
48. Hernández, A. I, Ruiz, C. J.G, Ruiz. R.M. A, Ruiz, C.J.J., y Miranda, C.A.E. 2006b Peptidos opioides endógenos (POE) su control sobre la reproducción. Revista AMMVEPE 17 (6) 255-263.
49. Horton, R. J. E., Francis, H., y Klarke., I. J. 1989. Seasonal and steroids-dependent effects on they modulation of LH secretion in the ewe be intracerebroventriculary administred b – endorphin or naloxone. J. Endocr. 1989: 122. 509 – 17.
50. Hughes, A. M. 1987. The effects of simultaneous or separate infusions of some pro-opiomelanocortid-derived peptides and their acetylated derivctes upon sexual and ingestive behavior of male rats. Neurociencie; 27; 689 – 98.
51. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI.) 2006.
52. Kania, B. F. y Domanski, E. 1996 Central adrenergic pathway participation in the inhibitory motility in the sheep, Small Ruminant Res, 19 (3): 247 – 54.

53. Kordon, C., Drouva, S., Martinez de la Escalera, G., y Weiner, R. I. 1994: Role of classic and peptide neuromediators in the neuroendocrine regulation of luteinizing hormone and prolactin. Chap 27. In: Knobil. E. Neil J. D. The physiology of reproduction. 2nd Ed New York Raqven.press Ltd.
54. Kumru, S, Simsek, B, Yilmaz, B, Sapmaz, E, Kutlu,S, Sandal, S y Canpolat S,2001: Differential regulation of preovulatory luteinizing hormone release by opioids in the proestrous rat. *Physiol. Res.*; 50:397-403.
55. Lebas, F., Coudert, P., De Rochambeau, H., y Thébault, R. G. 1996. El conejo. FAO. Producción y Sanidad Animal. Italia. Cría y Patología.
56. Lorenzana, C. L. C. 1998. Control opioide del comportamiento reproductivo de la cabra. El uso de implantes para la administración crónica de la naloxona. 1er. Seminario de Avances de Investigación. Maestría en Ciencias Pecuarias (PICP). México. Universidad de Colima.
57. Martínez, A. C. 2004. Manual de fármacos de uso veterinario del sistema nervioso central (repaso y auto evaluación). Tesis de licenciatura FESC. UNAM. México.
58. McNitt J. I. y Nephi M. P. 2000. Rabbit Production. 8th Ed.. Edit. Interstate Publishers, Inc. Daneville Il. U.S.A.
59. McNitt, J.I., Patton, N.M., Cheeke, P.R., y Lukefahr, S.D. 2002. Rabbit Production. Interstate Publisher Inc. USA.
60. Miranda C.A.E. 2007. Efecto del clorhidrato de Naloxona sobre el electrocardiograma (ECG) de perros adultos sedados con Xilacina y Buprenorfina Tesis de licenciatura Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan.
61. Moor B, C., and Younglai E, V. 1975. Variations in Peripheral levels of LH and testosterone in adult male rabbits. *Journal of Reprod. and Fertility.* 42: 259 – 266.
62. Nolan, A. 2002. Cap. 14 SNC, Opioides. En: Farmacología y terapéutica veterinaria. 1^a Edic. Edit. Mc- Graw –Hill Interamericana. España.
63. Ojeda, S. C. 2002. Efecto de la Naloxona sobre el sistema cardiovascular. Tesis Especialidad. Facultad de Medicina. UNAM. Mexico.

64. Pallás, G. G. E. 1993. El uso de la Naloxona en la terapia de los quistes foliculares de la vaca lechera. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM. México.
65. Pedrón, N., Pedroza, D., Calzada, E., Salazar, L y Fuentes, V. 1996 Effect of Naloxone on serum testosterone in adult male rabbits. Archives of Andrology; 37: 15–18.
66. Peebles, E. D. Pond, A. L. Tomson, J. R. Mc. Daniel, C. D., Cox, N. M. y Latour, M. A. 1997. Naloxone attenuates serum corticosterone and increases serum glucose concentrations in broilers stimulated with adrenocorticotropin. Poultry Sci. 76 (3) 511 – 15.
67. Picco R.A.V. 2007 Acción del Clorhidrato de Naloxona sobre los efectos de un cóctel anestésico en perros adultos. Tesis de Licenciatura Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.
68. Plumb C. D., 2002. Veterinary Drug Handbook, PharmaVet Publishing, 4th ed, USA.
69. Plumb C. D. 2006. Manual de Farmacología Veterinaria 5a Edición Editorial Intermédica. Buenos Aires (Argentina).
70. Rebollar, G. P. 1993. Fisiología de la Reproducción en el conejo macho. Capítulo 2. En: Control de la reproducción en el conejo. Editorial Mundi – Prensa. España.
71. Rebollar, G. P.; Alvaríño, J. C. y Silvan, G. 1997, Efecto de la gonadorelina y Naloxona en la inducción de ovulación y niveles en plasma de LH en el conejo Revista Española de Fisiología y Bioquímica. 53: (2) 205-210.
72. Reisine, T., y Pasternak, G. 1996: Analgésicos opioides y sus antagonistas. Cap. 23. En: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Goodman and Gilman. 9^a Ed. Vol. 1. McGraw – Hill Interamericana. México.
73. Roca, T. 2006. www.conecarsa.com.ar/tonirocca.htm
74. Rosano, L.M.A. 1991. El efecto de la Naloxona sobre la receptividad sexual de la coneja Nueva Zelanda. FMVZ – UNAM. México.
75. Ruckebusch, Y., Phaneuf, L. PH., y Dunlop, R. 1994. Fisiología de Pequeñas y Grandes Especies. Editorial El Manual Moderno, S.A. de C. V. México.

76. Ruiz, C. G. 1996 Evaluación de tres tratamientos sobre la fertilidad y prolificidad aplicados en cabras en dos épocas del año. Tesis de Maestría, Posgrado Interinstitucional en Ciencias Pecuarias (PICP). México: Universidad de Colima.
77. Ruiz, C. J. G. 2004 Efecto de la aplicación de clorhidrato de naloxona sobre la función testicular del macho cabrio. Tesis doctoral Posgrado Interinstitucional en Ciencias Pecuarias (PICP). México: Universidad de Colima.
78. Ruiz, C. J. G. y Hernández, A. I. 2005. Farmacología para Médicos Veterinarios Zootecnistas. Edit. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores – Cuautitlán. México.
79. Ruiz, C.J.G., Hernández, A.I., Miranda, C.A.E., y Pérez, S.A.P. 2006. Evaluación preanestésica. 4º Curso Taller de Anestesiología en Medicina Veterinaria 26-27 Enero. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan. UNAM. México.
80. Ruiz, G. A. G. 2007. Perfiles de secreción de Testosterona en conejos machos adultos de la Raza California en dos épocas del año. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores – Cuautitlán. Universidad Nacional Autónoma de México.
81. Serra, J. 1998 Capitulo 7 Reproducción en cunicultura. Curso de perfeccionamiento a la cunicultura industrial. Edita Extrona S.A.
82. Silvan, G., Illera, J C, Martin, R. e Illera, M. 1990. Photoperiodic variations in plasma concentration of testosterone in the rabbit. Rev. Esp. Fisiol. 46 (2), 177-182.
83. Singh, B., Dixit, V. D., Singh, P., George, G. C. y Dixit, V. P. 2000 Effect of naloxone on the plasma levels of LH, FSH, Prolactin and testosterone in Beetal bucks. Small Rum Res. 37, 51 – 5.
84. Suárez, S.F.J. 2001. Antagonismo de los efectos disociativos de la Ketamina con Naloxona. Tesis Especialidad en Anestesiología. Facultad de Medicina. UNAM. Mexico.

85. Sumano, L. H., y Ocampo, C. L. 1997. *Farmacología Veterinaria*. 2ª Ed. Edit. Mc Graw – Hill. México.
86. Sumano, L. H., y Ocampo, C. L. 2006. *Farmacología Veterinaria*. 3ª Ed. Edit. Mc Graw – Hill. México.
87. Teporingo, [chichinautzin,conap.gob.mx/especies/teporingo.htm](http://chichinautzin.conap.gob.mx/especies/teporingo.htm).
88. Villagran, U. C. 1998 Efecto de los antagonistas opiáceos (naloxona) sobre el comportamiento sexual del conejo macho Nueva Zelanda (*Oryctolagus cuniculus*). Seminarios de investigación del PICP. Universidad de Colima México.
89. Villarejo, D. M., Murillo, Z. J., y Alvarado, H. H. 2000. Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. *Rev. Educ. e Invest Clínica*. 1 (2): 106 – 37.
90. West, J. B. 1986 *Bases Fisiológicas de la práctica médica*. Ed. Panamericana Buenos Aires 11ª Edic.
91. Wilson, J. A. 1989. *Fundamentos de Fisiología Animal*. Ed. Limusa. México.
92. Yan, Z., Gong, Y. Q., Ding, J. T., Ding, J. C. Wang, Z. Q. 1985. Influence of hot summer weather on plasma testosterone concentration and semen quality in Angora rabbits. In summer and autumn. *Fur. Anim. Farmer*. 1, 13 –15.
93. Young, L.E, Wilkinson, M, Thompson, N., y Byrne A. 1988. Opioidergic control of luteinizing hormona secretion in the femela rabbit influence of age on the response to naloxone. *Can J. Physiol pharmacol*. Jan; 66, 38-42
94. Young, L.E, Wilkinson, M, y Thompson, N. 1988. Effects of ovariectomy and estradiol replacement on naloxone induced LH secretion in the female rabbit. *J. Steroid Biochem*. Mar, 29, 347-351.
95. Zamora, F.M. 2003 La organización, factor clave para impulsar la cunicultura en México M2 Entrevista conejos órgano de difusión al servicio de la cunicultura Asociación Nacional de Cunicultores de México A.C. México 1:0.
96. Zamora, F. M. 2006. Comunicación personal. Módulo de cunicultura de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán – UNAM. México.

97. Zarco, L. 2006. Endocrinología de la reproducción. Capítulo 3. en:
Reproducción de los animales domésticos. Edit Limusa Noriega Editores.
México. 2a. Edic.
98. Zavala, A.M.P, Galina, H.M.A, Valencia, M.J. Fuentes, H.V.O, Y Ortiz M.R.
1998 Efect of naloxona in male polypay sheep during mating, synchronized
outside the reproductive season Adv. Agricult Res 7(3):23-7