

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS
DIVISIÓN DE CIENCIAS MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



**PRESENTACIÓN DEL CELO POSPARTO EN LA OVEJA EN BALANCE
ENERGÉTICO NEGATIVO, EFECTO DE UN ANTAGONISTA OPIOIDE**

TESIS PRESENTADA POR:

MVZ. JAVIER CORONA VALENCIA

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN ANIMAL

Director: PhD. Víctor Octavio Fuentes Hernández

Asesor: PhD. José Rogelio Orozco Hernández

Las Agujas, Nextipac, Zapopan, Jalisco, enero 2009.

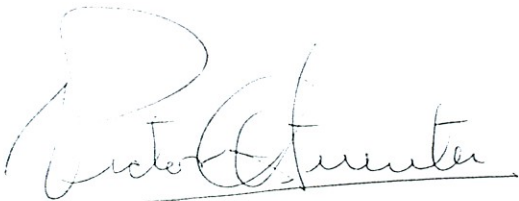
**JUNTA ACADÉMICA DE LA
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN ANIMAL
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS
UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA**

El que suscribe Investigador del Centro Universitario de Los Altos de la Universidad de Guadalajara adscrito al Departamento de Ciencias Biológicas, hago constar que la tesis titulada **“PRESENTACIÓN DEL CELO POSPARTO EN LA BORREGA EN BALANCE ENERGÉTICO NEGATIVO, EFECTO DE UN ANTAGONISTA OPIOIDE”** reúne los requisitos metodológicos y de formato para una tesis de Maestría. Por lo tanto sugiero su impresión y posterior defensa por el MVZ Javier Corona Valencia egresado de la Maestría en Ciencias en Nutrición Animal para la obtención del grado respectivo.

ATENTAMENTE

“PIENSA Y TRABAJA”

Tepatitlán de Morelos, Jalisco. 10 de diciembre 2008



PhD Víctor Octavio Fuentes Hernández

Miembro de SIN nivel II

Profesor Investigador titular C

Departamento de Ciencias Biológicas

CUALTOS



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS
DIVISIÓN DE CIENCIAS VETERINARIAS

DR. ELIAS SANDOVAL ISLAS
PRESIDENTE DE LA JUNTA ACADEMICA
EXTRAORDINARIA DEL POSGRADO CUCBA
PRESENTE:

Por medio de la presente hago constar que la tesis titulada "PRESENTACION DEL CELO POSPARTO EN LA OVEJA EN BALANCE ENERGETICO NEGATIVO, EFECTO DE UN ANTAGONISTA OPIOIDE" reúne los requisitos metodológicos y de formato para una tesis de Maestría. Por lo tanto sugiero su impresión y posteriormente defensa por el MVZ Javier Corona Valencia egresado de la Maestría en Ciencias en Nutrición Animal para la obtención del grado respectivo.

Sin más por el momento y esperando contar con su participación me despido de usted.

ATENTAMENTE
"PIENSA Y TRABAJA"
Las Agujas, Zapopan, Jal. 12 de enero de 2009


DRA. ESTHER ALBARRÁN RODRÍGUEZ



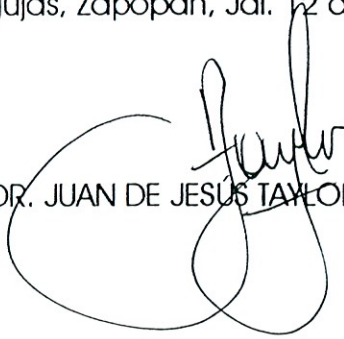
UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS
DIVISIÓN DE CIENCIAS VETERINARIAS

DR. ELIAS SANDOVAL ISLAS
PRESIDENTE DE LA JUNTA ACADEMICA
EXTRAORDINARIA DEL POSGRADO CUCBA
PRESENTE:

Por medio de la presente hago constar que la tesis titulada "PRESENTACION DEL CELO POSPARTO EN LA OVEJA EN BALANCE ENERGETICO NEGATIVO, EFECTO DE UN ANTAGONISTA OPIOIDE" reúne los requisitos metodológicos y de formato para una tesis de Maestría. Por lo tanto sugiero su impresión y posteriormente defensa por el MVZ Javier Corona Valencia egresado de la Maestría en Ciencias en Nutrición Animal para la obtención del grado respectivo.

Sin más por el momento y esperando contar con su participación me despido de usted.

ATENTAMENTE
"PIENSA Y TRABAJA"
Las Agujas, Zapopan, Jal. 12 de enero de 2009


DR. JUAN DE JESUS TAYLOR PRECIADO



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS
DIVISIÓN DE CIENCIAS VETERINARIAS

DR. ELIAS SANDOVAL ISLAS
PRESIDENTE DE LA JUNTA ACADEMICA
EXTRAORDINARIA DEL POSGRADO CUCBA
PRESENTE:

Por medio de la presente hago constar que la tesis titulada "PRESENTACION DEL CELO POSPARTO EN LA OVEJA EN BALANCE ENERGETICO NEGATIVO, EFECTO DE UN ANTAGONISTA OPIOIDE" reúne los requisitos metodológicos y de formato para una tesis de Maestría. Por lo tanto sugiero su impresión y posteriormente defensa por el MVZ Javier Corona Valencia egresado de la Maestría en Ciencias en Nutrición Animal para la obtención del grado respectivo.

Sin más por el momento y esperando contar con su participación me despido de usted.

ATENTAMENTE
"PIENSA Y TRABAJA"

Las Agujas, Zapopan, Jal. 12 de enero de 2009

M. EN C. GERARDO SIMÓN ESTRADA MICHEL

AGRADECIMIENTOS

AL DR. JUAN DE JESÚS TAYLOR PRECIADO.

POR SU TRATO AMABLE, CORDIAL Y DE RESPETO.

AL DR. JOSÉ ROGELIO OROZCO HERNÁNDEZ.

POR SU PACIENCIA, PRUDENCIA Y TOLERANCIA.

FUE UN EXELENTE GUÍA.

AL DR. VÍCTOR OCTAVIO FUENTES HERNÁNDEZ.

POR SUS ACERTADOS CONSEJOS Y RECOMENDACIONES.

Pedid y se os dará: buscad y hallareis:

llamad y se os abrirá.

Porque todo el que pide. Recibe:
el que busca. Halla: y al que llama.

se le abrirá.

Lucas: 11

CONTENIDO

	PÁGINA
RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
1.- INTRODUCCIÓN.....	1
2.- REVISIÓN DE LITERATURA	3
GENERALIDADES	3
LA REPRODUCCIÓN EN LA HEMBRA OVINA.....	7
CICLO ESTRAL, ESTRO Y OVULACIÓN	8
FERTILIDAD	11
PROLIFICIDAD.....	12
ESTACIONALIDAD REPRODUCTIVA.....	12
GESTACIÓN.....	12
PERÍODO POS-PARTO	13
INTERVALO ENTRE PARTOS	14
OPIOIDES ENDÓGENOS RELACIONADOS CON LA REPRODUCCIÓN	14
CONTROL OPIOIDERGICO DE LA SECRECIÓN DE GONADOTROPINAS.....	14
BALANCE ENERGÉTICO Y LA REPRODUCCIÓN	17
LOS ANTAGONISTAS OPIOIDES EN LOS OVINOS.....	18
ANTAGONISTA OPIÁCEO EN LA LIBERACIÓN HORMONAL.....	19
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22

4.- JUSTIFICACIÓN.....	23
5.- HIPÓTESIS.....	24
6.- OBJETIVO	25
7.- MATERIAL Y MÉTODOS	26
8.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	28
9.- CONCLUSIÓN.....	38
10.- LITERATURA CONSULTADA.....	39

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. PULSATILIDAD DE LA LH.....	6
FIGURA 2. VARIACIÓN DE LA PULSATILIDAD DE LA HORMONA LUTEINIZANTE (LH).....	10
FIGURA 3. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL ANTAGONISTA OPIOIDE NALOXONA	20

INDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA 1. VARIACIÓN PERIPARTO DEL BETAHIDROXIBUTIRATO (mmol/L) EN OVEJAS	28
GRÁFICA 2. NIVEL DE BETAHIDROXIBUTIRATO (mmol/L) SANGUÍNEO EN LAS OVEJAS	29
GRÁFICA 3. DINÁMICA DEL BETAHIDROXIBUTIRATO EN OVEJAS PERIPARTO	30
GRÁFICA 4. HORAS DE DURACIÓN DEL ESTRO.....	32

GRÁFICA 5. PORCENTAJE DE PREÑEZ OBSERVADO EN OVEJAS	33
GRÁFICA 6. DÍAS DESPUÉS DEL PARTO.....	37

RESUMEN. El manejo reproductivo eficiente de la hembra ovina, principalmente en los eventos de presentación y duración del estro mejora la productividad. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar el uso del antagonista opioide (naloxona) en ovejas en lactancia. Para lo anterior se seleccionaron aleatoriamente 30 ovejas Pelifolk con peso promedio de 50 kg (2-3 años de edad), previo a la fecha de parto, las hembras fueron monitoreadas antes (7 días), durante y 10 días después del parto para medir el nivel de betahidroxibutirato. Posteriormente se formaron tres grupos: uno formado de 10 animales que funcionaron como testigo, 20 recibieron esponjas intravaginales con acetato de medroxiprogesterona (**MAP**) más una aplicación intramuscular de gonadotrofina corionica equina (**eCP**). De las 20 anteriores a 10 se les administró durante tres días vía intramuscular 1 mg del antagonista opioide naloxona. El empleo suplementario de naloxona en hembras inducidas con MAP + eCG disminuyó el tiempo posparto para la presentación del celo, e incrementó el tiempo de duración mismo, así como el porcentaje de preñez ($P < 0.05$), comparado con los otros dos grupos. Por tanto se concluye que el empleo de naloxona en dosis bajas en ovejas en lactancia, inducidas con MAP + eCG, mejora los parámetros reproductivos.

ABSTRACT. Reproductive management of the ewe improves the production mainly due to estrus presentation and length. The present study was undertaken to assess the reproductive response of lactating sheep to the complementary use of an opioid antagonist (naloxone). Peripartum ewes (n = 30) were randomly pooled from the herd, 10 were chosen for control, 20 received intravaginal sponges containing medroxyprogesterone (**MAP**) and after equine Chorionic Gonadotrophine (**eCG**) treated females. Ten of the latter received intramuscular daily 1 mg of naloxone. The ewes were monitored prior (7 days), during, and 10 days after parturition for blood beta-hydroxybutyrate level. The use of MAP-eCG + naloxone reduced the interval between parturition and estrous presentation and increased its duration and pregnancy ($P < 0.05$), compared to control treatment. Based on the results it can be concluded that there is a complementary action between MAP-eCG + naloxone for reproduction in the lactating ewe.

1.- INTRODUCCIÓN

Los sistemas productivos actuales en cualquier región del país tienen que vincular el manejo y la alimentación para satisfacer los requerimientos de producción de los animales dentro de los diferentes tipos de explotación. Generalmente las explotaciones pecuarias emplean aves o mamíferos como animales sujetos de manejo para lograr así sus fines productivos y de índole económico.

Los mamíferos, en especial aquellos empleados para la producción de leche para consumo humano, hacen acopio de sus metabolitos y así logran que la glándula mamaria produzca el mencionado líquido (Butler, 2000; Jorritsma *et al.*, 2003). Además, en el transcurso de la gestación conducente a la lactancia el animal experimenta una demanda sustancial de energía, la cual debe estar asociada al consumo de alimento por parte de la hembra.

Miyoshi *et al.* (2005) al evaluar el empleo de una fuente de glucosa reportaron que los animales tienen fuerte relación de ésta y las hormonas asociadas a la movilización de las reservas corporales del sacárido o de lípidos para satisfacer la demanda de insumos para la producción de leche. También reportan que la deficiencia en el consumo de energía alimentaria aumenta los días posparto (anestro), disminuye la producción de progesterona por el cuerpo lúteo y con ello se disminuye la tasa de concepción posterior.

Algunos estudios (Butler, 2000; Miyoshi *et al.*, 2005; Morton, 2005) han reportado que el balance energético durante el periodo posparto afecta el desarrollo folicular e incrementa el periodo posparto y la primera ovulación. Miyoshi *et al.* (2005) sugieren que el balance energético negativo está fuertemente asociado con el nivel plasmático de la insulina y la leptina, la primera estimula el desarrollo folicular y la función del cuerpo lúteo.

En base a lo anterior se puede inferir que la alimentación pre-parto juega un papel importante en la reproducción posterior, en especial por su relación con la capacidad reproductiva y presentación del primer celo posparto (Butler, 2000; Morton, 2005). El empleo de sistemas de sincronización de manera general utilizan productos hormonales para desarticular el eje hipotálamo-hipófisis-ovario en hembras cuando el periodo de balance energético negativo ya pasó.

Generalmente el animal en un balance energético negativo, por disminución en el consumo de energía, afecta directamente la respuesta de los adipositos y la relación de la insulina con la leptina, donde esta última juega un papel importante en la activación de hormona liberadora de gonadotropinas (**GnRH**) a nivel del eje hipotálamo-hipófisis y su efecto sobre la hormona luteinizante (**LH**), repercutiendo de esta manera en la presentación del celo posparto (Butler, 2000).

Fuentes *et al.* (2007) al emplear un antagonista de la función de opioides internos (naloxona) facilitaron que la hembra en anestro ovule y reduzca el periodo a la presentación del primer celo posparto, lo que mejora la productividad e incrementa la progenie. Sin embargo, pocos son los estudios, en hembras ovinas que presentan un balance energético negativo durante el periodo posparto, relacionados con el empleo de un antagonista opioide y la ciclicidad reproductiva.

Las razas de pelo en América Latina, conocidas en algunas regiones como ganado criollo son un importante recurso en la producción de carne. Razas como el barbado Black Belly, el Persa Cabeza Negra y el borrego Tabasco entre otras se caracterizan por su rusticidad y sobre todo su cubierta de pelo, lo cual las hacen ideales para su explotación (Pallas, 2000). Dentro de estas características, los estudios reportan una fertilidad natural cercana al 90%, aunque esta depende directamente de la condición nutricional y estado corporal de la hembra (Galina *et al.*, 1996).

2.- REVISIÓN DE LITERATURA

GENERALIDADES

Generalmente la producción pecuaria está relacionada con la capacidad reproductiva de los semovientes empleados en la explotación. Lo anterior relacionado principalmente con el objetivo de incrementar la cantidad de animales que llegan al mercado por cada hembra existente en la empresa. Sin embargo, la actividad estral puede ser afectada por múltiples factores, los cuales al ser controlados pueden garantizar la eficiencia reproductiva.

La reproducción de tipo estacional es una estrategia natural en especies a los cambios climáticos (Chemineau *et al.*, 1992). Esto ha obligado a que estas desarrollen un reloj biológico que funciona como un interruptor natural que permite tener una época reproductiva y otra de descanso sexual o anestro.

El comportamiento reproductivo de la oveja es generalmente estacional, factor que es influido por el intervalo de inicio de la actividad ovárica y la presentación del primer estro, siendo significativamente mayor para las ovejas paridas en enero, febrero y marzo en comparación con aquellas que tienen sus partos el resto del año. Dicho comportamiento puede estar asociado posiblemente a la reducción de sensibilidad de la pituitaria al factor liberador de gonadotropina (**GnRH**).

Lo anterior es posible debido a los cambios en el sistema de retroalimentación relacionados con el estradiol y la pituitaria, así como la sensibilidad alterada a los estrógenos, los que producen la liberación de hormona luteinizante (**LH**), ésta ausente en hembras alrededor de los días 14 y 28 posparto (Campbell *et al.*, 2007). Por lo tanto, esto afecta el intervalo entre partos, observándose un incremento en ovejas que paren durante el mes de enero contra aquellas que lo hacen en junio o julio (Cruz *et al.*, 1983).

El ciclo estral de la oveja tiene una duración de 15 a 19 días; durante el cual la LH circulante se eleva por pocas horas, siendo indicador del pico preovulatorio. Este pico se presenta de 4 a 8 horas de iniciado el estro. Los niveles de LH están afectados por la concentración de progesterona en la fase lútea (Campbell *et al.*, 2007; Gonzalez- Reyna *et al.*, 1987), pero no por el estradiol.

Por otro lado, existe una estrecha interacción de opioides endógenos con la regulación de la actividad reproductiva de los animales (Barb *et al.*, 1986). Su acción es supresora de la secreción hipotalámica del GnRH, resultando en la inhibición del factor liberador de LH, afectando principalmente a esta hormona, pero no a la hormona folículo estimulante [FSH (Rawlings y Churchill, 1990)]. En base a esto, se puede inhibir los opioides con un antagonista para estudiar su efecto sobre el control endocrino de la reproducción de la hembra ovina.

La literatura publicada reporta mejoras en la actividad reproductiva de animales con el empleo de un antagonista opioide conocido como naloxona. Ramírez-Rodríguez *et al.* (2008) empleando el antagonista observaron un incremento del número animales en la progenie, lo cual se refleja en ingresos al productor. El objetivo reproductivo de las especies animales es tener partos cuando las condiciones medio ambientales sean adecuadas para la sobrevivencia de la progenie.

El fotoperiodo, la temperatura, la precipitación pluvial y la disponibilidad de alimento son factores importantes para la inducción del proceso reproductivo (Chemineau *et al.*, 1993; Galina *et al.*, 1996). Sin embargo, el efecto del fotoperiodo es visible cuando existe una marcada diferencia en épocas del año, en México esta diferencia es significativa.

En el proceso reproductivo la secreción de LH tiene un papel modulador (Campbell *et al.*, 2007; Chemineau *et al.*, 1993), ya que la época receptiva es el resultado de la liberación de la hormona. Por otro lado, existe una retroalimentación negativa de esteroides gonadales (como los estrógenos) que puede mediar la respuesta secretora de LH durante la estación reproductiva, así como durante la transición al anestro estacional (Campbell *et al.*, 2007).

La secreción de LH, como parte de los mecanismos moduladores del ciclo estral, tiene un comportamiento pulsátil (Figura 1). En la oveja de raza de lana la frecuencia de los pulsos de LH es variable a lo largo del año, respondiendo a los cambios estacionales, disminuyendo durante los días con más horas luz, correspondientes a la época no reproductiva (Campbell *et al.*, 2007; Robinson *et al.*, 1985) e incrementándose durante la etapa receptiva.

Robinson *et al.* (1985) reportan la existencia de correlación entre la sensibilidad a hormonas esteroides ováricas, liberación de LH y estacionalidad, lo que afecta la reproducción. La variación de la pulsatilidad de LH es menor durante la primavera, periodo en que normalmente se observa una reducción en la receptividad (Campbell *et al.*, 2007; González-Reyna, 1987; González-Reyna y Murphy, 1987).

La presentación del ciclo estral es una interacción entre gonadotropinas hipofisarias, factores liberadores hipotalámicos, esteroides ováricos y opioides endógenos, cuyos niveles varían durante el ciclo, al igual que los otros componentes de su control. Para poder estudiar la función que ejercen los opioides endógenos, se emplea la droga llamada naloxona, la cual al igual que otros compuestos, ha presentado efectos antagónicos. El antagonista compite por receptores opiáceos μ (μ) (Roques, 1986), liberando el factor liberador de LH (LHRH). Después de ser aplicada, la naloxona alcanza su efecto antagónico a los 20 minutos (Fuentes *et al.*, 2007). Además, mostró una vida media de 64 minutos, y una acción de hasta cuatro horas.

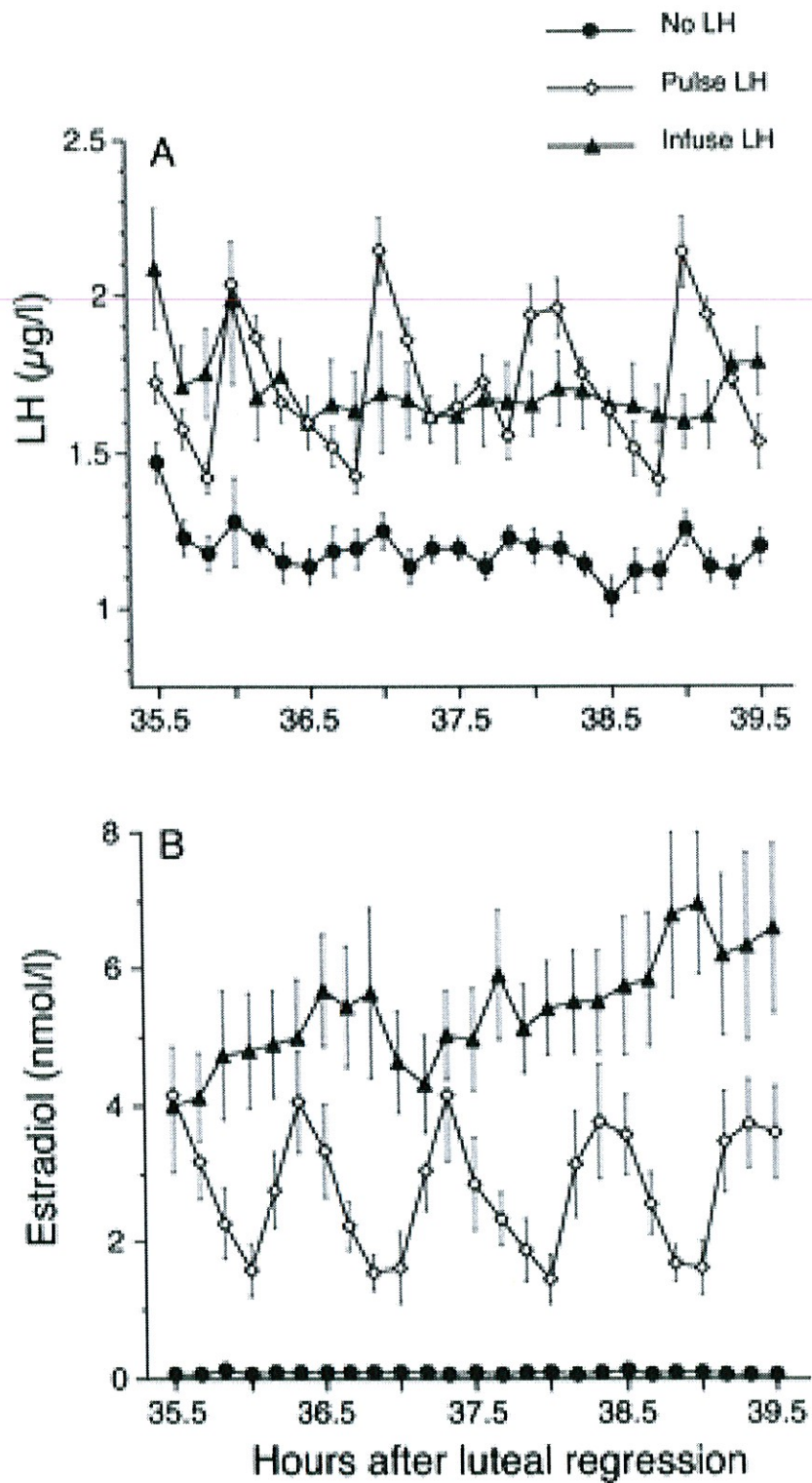


Figura 1. Pulsatilidad de la hormona LH en ovejas (Robinson *et al.*, 1985).

La regulación de la secreción de LH por opioides endógenos, es también dependiente de los esteroides ováricos, debido a que la progesterona es un requisito para la modulación de la hormona, de donde se puede relacionar la sensibilidad del hipotálamo a estas. La anterior se realiza mediante la acción de una hormona liberadora de LH (**LHRH**), la cual (Terasawa, 1998) ejerce un importante control en la reproducción.

Fuentes (1989) estudió el papel de los opioides endógenos en ovinos, y demostró un efecto modulador del ciclo estral, ya que mediante la aplicación de antagonista naloxona, facilitó la expresión del estro en la oveja durante el periodo de anestro estacional y la lactancia. Además, se incrementó la duración del estro sin afectar los niveles de estrógenos circulantes.

Sánchez Parra (2003) empleando cabras reportó un fenómeno similar al anterior en relación con la presentación y duración del ciclo estral. La administración del antagonista opioide a hembras durante el anestro estacional incrementó el nivel de LH y redujo el de prolactina. Otro efecto que ha sido observado y poco analizado es la influencia de los opioides endógenos sobre la tasa ovulatoria y de la prolificidad (Fuentes, 1989).

LA REPRODUCCIÓN EN LA HEMBRA OVINA

La manifestación de receptividad de la hembra hacia el macho puede o no acompañarse de la ovulación. La pubertad o presentación del primer calor es entre los 8 y 12 meses de edad, y un peso corporal de 19 a 23 kg (González-Reyna, 1987), aunque la edad a la cual se alcanza la pubertad es entre los 300 y 413 días, con un peso vivo de 21.3 a 21.2 kg. Por otro lado, se reporta el primer celo a los 207 días con un peso de 23.12 a 52.24 kg, y edad de 7 a 10 meses.

CICLO ESTRAL, ESTRO Y OVULACIÓN

El ciclo estral dura de 15 a 19 (promedio 17) días en la hembra ovina. Durante el proceso existe crecimiento folicular conducente de la ovulación, que dura de 2 a 3 días, así como desarrollo y lisis del cuerpo lúteo con una duración de 13 a 14 días (Padilla *et al.*, 1988). Las gonadotropinas FSH y LH, son sintetizadas por la hipófisis anterior y estimulan el crecimiento folicular, la ovulación y la función lútea, como respuesta a la liberación de GnRH por el hipotálamo. El patrón de liberación del factor está dado por un sinergismo entre el estradiol y la progesterona producidas por las gónadas (Fuentes, 1998c; Padilla *et al.*, 1988).

La FSH es responsable del crecimiento y desarrollo del folículo ovárico, pero su concentración sanguínea declina 2 a 3 días antes de estro, momento en que sobreviene la última oleada de crecimiento folicular. La liberación de estrógeno a la circulación conduce a la ovulación en la oveja y sensibiliza al sistema nervioso para la presentación del estro o calor, el cual dura de 24 a 48 h, siendo el estradiol un mecanismo de retroalimentación positiva para la liberación del pico preovulatorio de LH.

Durante el ciclo, el perfil de LH en la oveja se incrementa en 4 ng/mL, indicando una fase preovulatoria, que acontece cuando hay una concentración de 15.3 ± 1.27 ng/mL y dura 5.4 ± 2.5 horas. Este pico se presenta de 4 a 8 horas de iniciado el estro, con un rango de aparición después de aplicar un análogo de prostaglandina F₂ alfa (**PGF₂α**) de 44.2 ± 8.3 horas (Rodríguez *et al.*, 1991).

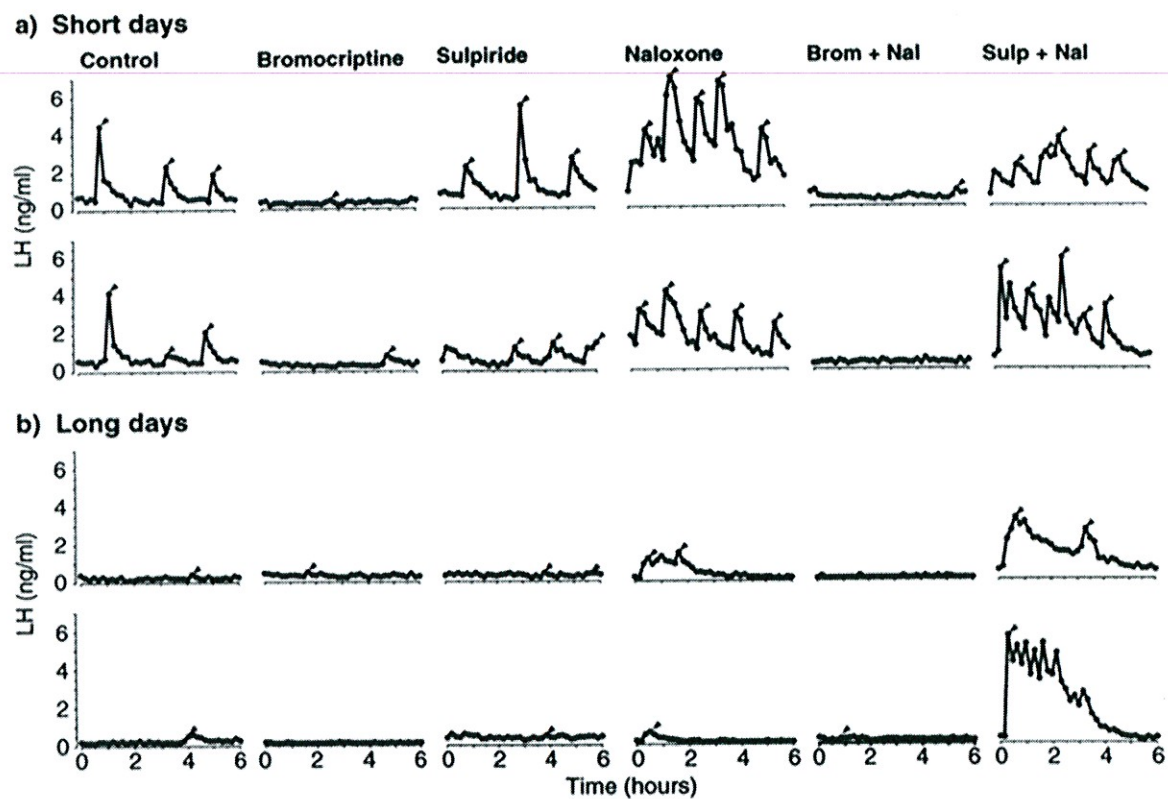
Los niveles de LH en el ciclo estral están afectados por la concentración de progesterona de la fase lútea (González-Reyna, 1987), presentando dos tipos de liberación durante el ciclo: "tónica" durante la fase lútea o progestacional y

“cíclica” o preovulatoria durante el estro, siendo regulada por el hipotálamo y los esteroides ováricos.

La concentración sanguínea de LH durante la fase lútea es de 3 a 5 ng/mL, cinco veces superior al nivel basal observado durante el anestro. El pico preovulatorio de LH presenta concentraciones superiores a 30 ng/mL, iniciando este pico durante el estro en un periodo de 4 a 16 horas después de su comienzo, dependiendo de la prolificidad de la raza. El tiempo de inicio del pico preovulatorio es de seis horas de comenzado el estro, cuando el 52% de la LH que ha sido almacenada en la pituitaria es liberada (Padilla *et al.*, 1988).

La frecuencia de los pulsos de LH puede ser variable a lo largo de las diferentes épocas del año (Figura 2). En ovejas depende de los cambios estacionales, reduciéndose en días con más horas luz (que corresponden a la estación no reproductiva). La frecuencia de los pulsos se eleva durante la actividad ovárica, pero durante la fase de anestro presenta niveles basales de 1 a 2.1 ng/mL. La duración del estro generalmente es de 24 a 48 horas, el pico preovulatorio de LH ocurre antes o al momento del mismo.

Los niveles de progesterona son similares entre las razas (pelo y lana), los que se mantienen bajos durante el estro, incrementándose hacia la fase lútea, cerca del día nueve del ciclo estral, descendiendo posteriormente hacia el día diecisiete (González-Reyna *et al.*, 1991). Se ha observado una variación en la duración del estro en relación directa con el estadio reproductivo de la hembra y número de parto.



Tortonese, D. J. Endocrinology 1999;140:750-757

Figura 2. Variación de la pulsatilidad de la hormona luteinizante (LH).

Los niveles de progesterona circulante durante el ciclo estral sufren ciertas alteraciones cíclicas, los descensos se aprecian durante los primeros tres días después del estro (0.1 a 0.2 ng/mL), a partir del cuarto día comienzan a incrementarse, llegando hasta los 2 ng/mL alrededor del día diez y manteniéndolo hasta por 5 a 7 días, estas concentraciones comienzan a disminuir entre el día 14 y 15 del ciclo, regresando a lecturas bajas el día del estro, seguido por la aparición del calor en las 24 horas siguientes. El útero después del período de sensibilización a la progesterona, inicia la secreción de $\text{PGF}_{2\alpha}$, ocasionando la disminución de la producción de progesterona, lo cual estimula la liberación de prostaglandina produciendo así la regresión del cuerpo lúteo.

FERTILIDAD

El concepto se define como el número de hembras que resultan gestantes (del total de las ovejas del hato) cuando son expuestas la macho y el valor es expresado en porcentaje, al igual que en otras razas. La fertilidad está influenciada por factores como; la condición corporal del animal y época del año (González-Reyna, 1987; Rodríguez, 1991); de aquí que se reporte que el porcentaje de pariciones para las ovejas son superiores al 90%. Aunque en términos reales el rango de fertilidad en diversos estudios oscila de un 70 a 97%, siendo mayor durante las estaciones correspondientes a la época de lluvias. Además de la condición corporal y plano nutricional, la fertilidad se incrementa cuando se aumenta el número de montas durante la presentación del celo.

PROLIFICIDAD

El número de nacidos vivos por oveja es un parámetro significativo en la producción. La oveja presenta una prolificidad entre 1.3 y 1.4, aunque la variabilidad de resultados es de 1.19 a 1.49 corderos por parto (Galina *et al.*, 1996). Además de estos parámetros de fertilidad y prolificidad, algunos investigadores reportan resultados de hasta 1.62 partos por oveja por año (González-Reyna, 1991).

ESTACIONALIDAD REPRODUCTIVA

La época de no reproducción denominada anestro estacional, ocurre durante la primavera y se puede extender, en algunos casos, hasta el verano. Las ovejas con bajo peso corporal incrementan el período de anestro y retardan la presentación del primer calor (González-Reyna *et al.*, 1987). La presencia de sombra y confort mejora los parámetros reproductivos como son: los intervalos parto-primer estro y parto-concepción (Padilla *et al.*, 1988), pero la multiplicidad de factores que la afectan hace que a esta etapa no se le considere como un verdadero período estacional o anestro (González-Reyna *et al.*, 1991).

GESTACIÓN

La gestación en la oveja dura en promedio 149.22 días (Castillo y Fuentes, 1986), siendo corta cuando tienen un solo producto, o en las hembras primerizas, comparadas con las multíparas (González-Reyna *et al.*, 1991).

PERÍODO POS-PARTO

El periodo entre el parto y el reinicio de la actividad ovárica depende de varios factores, entre los que se encuentran; nutricionales, involución uterina, estado endocrino, período de lactación y clima (Butler, 2000; González-Reyna *et al.*, 1987; Jorritsma *et al.*, 2003). La involución uterina se completa a los 30 días pos-parto en el 100% de las hembras, llegando a ser de hasta 80% al día 20 (González-Reyna *et al.*, 1991), por lo que puede afectar directamente la reproducción.

Por otro lado, el período posparto tiene dos fases definidas, la primera es un anestro sin actividad ovulatoria, la cual es seguida de una fase de actividad ovárica con uno o más ciclos lúteos de corta duración (Jorritsma *et al.*, 2003), pero sin presentar estro. Se ha encontrado que del 42 al 62% de las hembras ha ovulado el día 20 después del parto, sucediendo incluso a partir del día 11 (González-Reyna *et al.*, 1987). En las ovejas de razas productoras de lana, el período entre el parto y la primera ovulación varía, dependiendo de la época del año, debido a que son afectadas directamente en su actividad cíclica por el fotoperiodo (González-Reyna, 1991).

La duración de la fase lútea pos-parto es de 5.6 ± 0.27 días, sin presentar diferencia entre las épocas del año; la segunda de 6.7 ± 0.22 días. El estro se presenta durante la fase lútea. El intervalo entre la primera elevación de progesterona y la detección del primer celo en las ovejas paridas en verano y para las que finalizan gestación en invierno, tiene una duración de 35.3 ± 5.6 días.

INTERVALO ENTRE PARTOS

Dada las características reproductivas del ovino, se encontró que el intervalo entre partos puede ser de 242 días (Galina *et al.*, 1996), 248.5 ± 61.5 días (Castillo y Fuentes, 1986), o 225.7 días (González-Reyna, 1987 a, b) según el autor que se consulte.

OPIOIDES ENDÓGENOS RELACIONADOS CON LA REPRODUCCIÓN

La reducción de la libido es un fenómeno conocido entre los usuarios de heroína o los que participan en un programa de mantenimiento de la metadona. Desafortunadamente, estos efectos no suelen ser bien entendidos por los médicos que recetan opioides para el dolor. Estudios realizados en animales confirman que los opioides reducen la testosterona y la función sexual masculina (Goodman *et al.*, 1995; Verhelst y Maeyaert, 2000). Según Verhelst y Maeyaert, (2000) los opioides inhiben la producción de la hormona encargada de liberar gonadotropinas, reduciendo después la liberación de la LH.

CONTROL OPIOIDERGICO DE LA SECRECIÓN DE GONADOTROPINAS

Vanderhaeghen *et al.* (1983) así como Verhelst y Maeyaert (2000) establecen la existencia de controles del comportamiento del animal que se encuentran relacionados con células especializadas en el eje hipotálamo-hipofisario, donde se producen péptidos opioides. Además, Barb *et al.* (1986) realizaron una extensa revisión sobre los opioides endógenos y su posible interacción con la secreción de hormonas gonadotropinas. Los autores anteriores resumieron lo encontrado en múltiples experimentos en las diferentes especies domésticas, dentro de sus hallazgos reportan el uso del antagonista opioide naloxona.

Dentro de la familia de los péptidos con posible acción hormonal se encuentran los opioides endógenos, la cual está dividida en tres subgrupos en virtud de su estructura y de su molécula precursora (Vanderhaeghen *et al.*, 1983). Dentro de esta familia se encuentran; las encefalinas, las beta-endorfinas y las dinorfinas, las que presentan una afinidad variable a los receptores opiáceos; mu, kappa, delta. Entre estos, los primeros tienen la mayor importancia en el control de la secreción de gonadotropinas, existiendo evidencia que los segundos también participan en esta función (Goodman *et al.*, 1995).

Existen dos niveles en los cuales los opioides pueden modular la secreción de gonadotropinas. Primero interfieren con la acción del GnRH a nivel de la glándula pituitaria; segundo influyen en la secreción del mismo en el hipotálamo. Estudios *in vivo* e *in vitro* en varias especies mostraron que ni la naloxona ni la morfina alteraban las respuestas pituitarias de LH en relación a pulsos de GnRH (Fuentes, 1998 a, b, c ; Goodman *et al.*, 1995).

Además, la naloxona no interfirió con la respuesta secretora de la pituitaria después de la administración de GnRH exógena administrada *in vivo* (Bever *et al.*, 1981; Goodman *et al.*, 1995). También se observó que un antagonista de GnRH disminuye las elevaciones de LH plasmático inducidas con naloxona (Fuentes, 1989; Fuentes, 1998b; Fuentes y Castillo, 1986; Gulliford, 1998) y que la morfina disminuye la secreción de GnRH del sistema portal hipofisario.

Waters y Conn (1991) y Zheng *et al.* (2005) reportan que la GnRH estimula la síntesis y liberación de las gonadotropinas LH y FSH, así como la sensibilidad a las mismas mediadas a través de la formación de los receptores específicos. El inicio de la liberación de la gonadotropina está relacionada con la acción del calcio como intermediario (Haisenleder *et al.*, 2002, 2003), por tanto cualquier factor que altere este metabolito alterará necesariamente la liberación de los gonadotropos.

Por otro lado, los receptores opioidérgicos del tipo μ actúan en el hipotálamo a través de la activación de los canales de los iones relacionados con el potasio y sodio. Dichos receptores cuando son estimulados por los opioides, como por ejemplo la morfina la beta-endorfina y la encefalina, inhiben la liberación de la hormona luteinizante o LH, la vasopresina y la oxitocina (Zheng *et al.*, 2005), afectando así la reproducción

En las ovejas la morfina no tiene una acción inhibitoria directa sobre la secreción de LH *in vivo* a nivel de la pituitaria anterior, ya que no se observó una unión específica con un receptor (Fuentes, 1998b). Pero, Barb *et al.* (1986) reportaron efectos de los opiáceos a nivel pituitario y parece que los opioides tienen una función importante en el control de la secreción de LH.

Varios autores (Akil y Wattson, 1980; Verhelst y Maeyaert, 2000) mencionan que el sitio de acción de los opioides endógenos es a nivel del área medial pre óptica, la eminencia media y el núcleo arqueado, y que concentraciones altas de beta-endorfina se han observado a nivel del hipotálamo medial, mientras que las bajas fueron en el tálamo, la zona compacta de la sustancia *nigra*, el núcleo amigdaloides medial, el área gris periacueductal y en el *locus coeruleus*.

A pesar de no haber una evidencia de si las neuronas se encuentran relacionadas en forma directa con los sistemas opioidérgicos (Bervers *et al.*, 1981), el efecto estimulante de la naloxona sobre la liberación de LHRH en condiciones *in vivo* (Fuentes, 1998; Fuentes, 2001; Gómez-Marrero *et al.*, 1988) demuestra que los opioides afectan la liberación de LHRH en el hipotálamo.

BALANCE ENERGÉTICO Y LA REPRODUCCIÓN

La reproducción es un proceso fuertemente demandante de energía por ello los mecanismos de homeostasis energética están relacionados con la fertilidad, lo cual asegura que la gestación y lactancia ocurran en condiciones energéticamente favorables (Butler, 2000; de Vries y Veerkamp, 2000; McNamara *et al.*, 2003; Towhidi *et al.*, 2006; Pushpakumara *et al.*, 2003). El estado energético de la hembra en especial es monitoreado por receptores del cerebro así como los ubicados a nivel periférico. Cuando existe una falta de combustible metabólico, la liberación de GnRH y LH se inhiben, alterando así la esteroidegénesis, el ciclo reproductivo y el comportamiento sexual del animal (Schneider, 2004).

Por otro lado, la infertilidad también puede ser causada por razones netamente físicas, cuando por insuficiente consumo de alimento, no se satisfacen las necesidades correspondientes al inicio de la fase productiva de la lactancia. (Schneider, 2004; Towhidi *et al.*, 2006, 2007). Por lo tanto, el proceso puede ser solo una manifestación sub-clínica sin aparente reflejo en el comportamiento.

En base a lo anterior se puede relacionar algunos eventos celulares del hipotálamo con la reproducción, además la glándula juega un papel importante en la homeostasis energética del animal en sus diferentes estadios productivos y reproductivos. McGowan *et al.* (2008) sugieren la existencia de una relación estrecha de un péptido de la familia de la insulina y su acción a través de un receptor específico sobre todo en el núcleo paraventricular, la cual también regula la función reproductiva a través de la GnRH.

En algunas especies animales el balance energético afecta la pulsatilidad de la hormona LH, lo cual indica que el sitio de acción es a nivel hipotálamo bajo la tutela de la GnRH (Schneider, 2004). La situación energética puede ser relacionada con la necesidad de energía previo a la fase aguda de la producción,

(Butler, 2000; de Vries y Veerkamp, 2000; Schneider, 2004; Towhidi *et al.*, 2006, 2007). Briski y Teodecki (1999) relacionan la reacción de los receptores hipotalámicos μ y kappa con la glicopenia durante el balance energético negativo situación que la síntesis de GnRH y el inicio del ciclo reproductivo.

LOS ANTAGONISTAS OPIOIDES EN LOS OVINOS

En base a la acción inhibitoria de los opioides endógenos antes mencionados sobre la liberación de hormonas gonadotropinas (FSH y LH), un antagonista afectará positivamente la reproducción. La naloxona (17-allyl-4.5 α -epoxy-3,14-dihidroximorfina-6-ona) es un antagonista de dichos opioides, el cual se ha aplicado en las especies domesticas (Fuentes, 1989; Fuentes y Castillo, 1986; Fuentes, 1998a), en las que se ha demostrado su capacidad antagonista específica de los receptores microendofinéricos, observándose que produce una liberación de LH en la cerda (Ramírez *et al.*, 2008), así como en la oveja (Fuentes, 1998a).

Sin embargo, cuando las dosis del antagonista opioide son elevadas se han presentado fallas en el efecto liberador de LH donde los animales fueron tratados con hormonas esteroidales + naloxona durante diferentes épocas del año, efecto que también se observa al manipular los receptores del ácido gama amino butírico (**GABA**) en el sistema nervioso central. El antagonista naloxona ejerce su efecto en dosis bajas en cerdas (Ramírez *et al.*, 2008).

Fuentes y Castillo (1986) empleando ovejas y cabras demostró la existencia de opioides endógenos a nivel del hipotálamo, que inhiben la producción de LH durante el intervalo posparto. Además, en ovejas y vacas estos se localizan dentro del hipotálamo con vecindad de neuronas hipofisiotrópicas productoras de GnRH. Castillo y Fuentes (1986) mostraron que los antagonistas de la acción opioide facilitan la liberación de gonadotropinas, con efecto en los receptores microendofinéricos del hipotálamo.

ANTAGONISTA OPIÁCEO EN LA LIBERACIÓN HORMONAL

Se ha demostrado que el antagonista opiáceo; naloxona (Figura 3) provoca la liberación de LH en ovejas y cabras durante el anestro estacional (Castillo y Fuentes, 1986). También, se ha observado que la administración en pequeñas dosis (menores a 1 miligramo por día) facilita la expresión del estro y aumenta su duración del mismo en la oveja (Fuentes, 1989). Además, en la marrana la naloxona reduce la prolactina (**PRL**), acompañado de una liberación espontánea de LH endógena (Akil y Wattson, 1980; Barb *et al.*, 1986, Bevers *et al.*, 1981).

Tomando en cuenta las observaciones previas sobre la naloxona como antagonista de la acción opioide, ésta tiene un efecto agonista de GnRH en varias especies animales incluyendo a la marrana. Existe como efecto de la acción de la naloxona una liberación espontánea de LH al destete, lo que hace posible manipular la presentación del primer estro al destete, ya sea adelantando su presentación pos-destete o haciendo que ésta sea incipiente, es decir que no falle; y por lo tanto la hembra resulte gestante en el tiempo más corto.

Dada la relación que guarda el control de consumo con el control reproductivo que ejerce los opioides, se considera que un antagonista de la acción opioide que actúe a nivel de los receptores puede mejorar la reproducción de la oveja en inicio de lactancia cuando el animal se encuentra en balance energético negativo transicional. Lo anterior pudiera mejorar la productividad de los hatos ovinos y así incrementar la ganancia del productor del área.

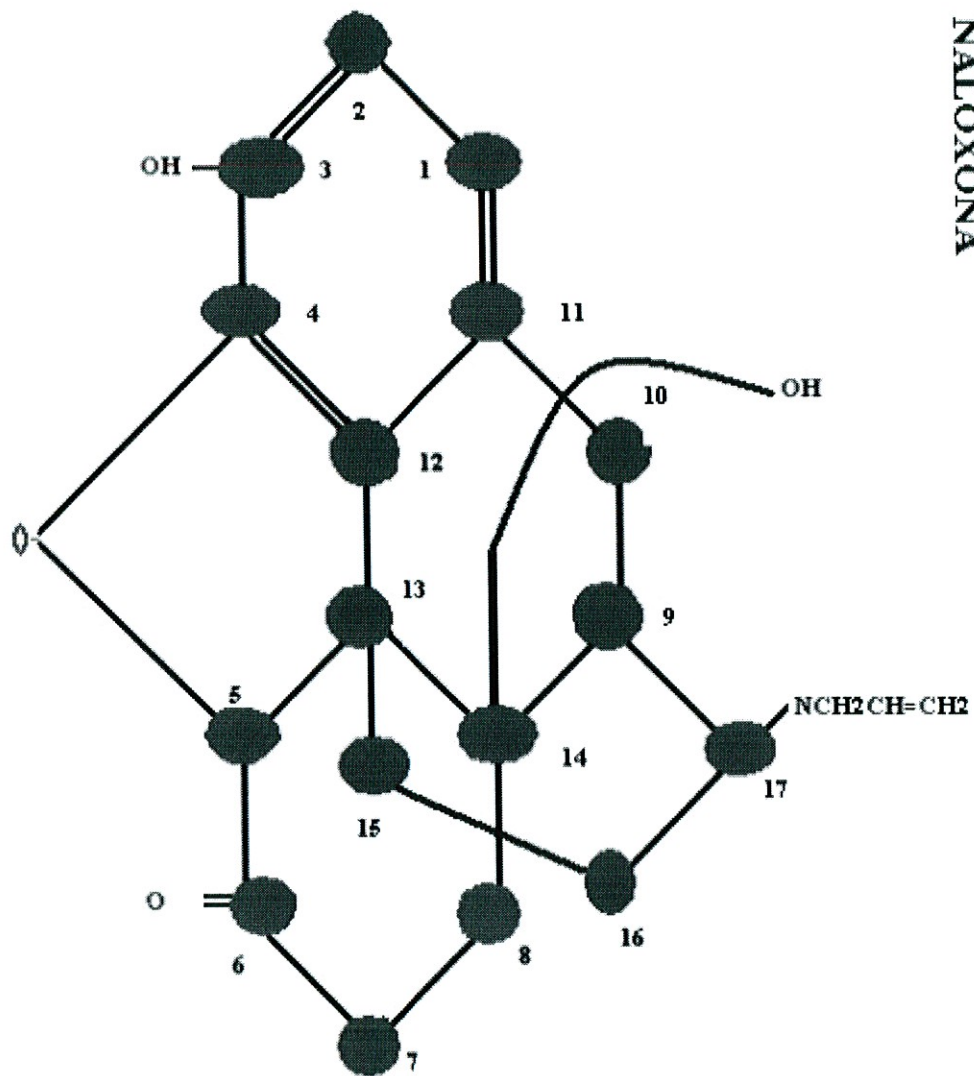


Figura 3. Estructura química del antagonista opioide naloxona (Ramírez *et al.*, 2008).

Sin embargo, al realizar la búsqueda de literatura relacionada con el fenómeno antes mencionado no fue posible encontrar trabajos sobre la materia descubriendo una falta de información en esa área específica que relaciona la etapa transicional y la reproducción posterior.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La industria ovina se encuentra en expansión debido a las ventajosas características zootécnicas que presenta ésta especie y su aceptación cada vez mayor en el mercado alimentario. La estacionalidad incide en algunos aspectos de la dinámica reproductiva, por lo que es considerado como un factor que limita la producción y su economía. Las hembras ovinas generalmente tienen un desfase natural en su ciclo estral debido a los periodos de anestro estacional posparto, limitando el numero de corderos por animal en explotación. Debido a ello se han diseñado esquemas de sincronización de estro para incrementar el numero de destetados por oveja, basándose en la alteración del cuerpo lúteo mediante supresores del mismo. Además se han utilizado gonadotrofinas para incrementar la respuesta y así lograr sincronizar la presentación del celo en épocas del año que mas convengan y reflejen un beneficio de producción. La presentación del celo generalmente es de corta duración lo que limita la inseminación o la monta directa, por ello es necesario emplear una molécula que logre incrementar el tiempo del evento como se ha observado con el antagonista de la función opioide naloxona. Las acciones de productos sincronizadores y de manera complementaria del antagonista opioide naloxona en ovejas no han sido ampliamente estudiadas, por lo que se busca con éste trabajo demostrar el valor agregado que representaría en la reproducción y se incluya en las explotaciones de ovejas como un método de rutina que garantice la inversión y el manejo reproductivo.

4.- JUSTIFICACIÓN

La presentación del primer celo después de haber sufrido un periodo de balance energético negativo posparto suele retardarse por la falta de energía alimentaria para la demanda de producción de leche y lo relativo al cuerpo de la hembra, principalmente relacionado con factores fisiológico-metabólicos. La biotecnología que tiende a mejorar el eje nutrición – reproducción permite optimizar hasta cierto límite la respuesta reproductiva en esta etapa difícil de la hembra al mejorar la alimentación posparto, sobre todo en pequeños rumiantes como la oveja. Sin embargo, las hormonas que se encuentran relacionadas con el eje antes mencionado, tienen una intrincada red de acciones que modulan la función de la mancuerna hipotálamo-hipófisis, en especial aquellas que se relacionan con el balance energético negativo de inicio de lactancia, las que reducen la ciclicidad estral y alargan el periodo entre el parto y la presentación del primer celo después de haber sufrido de un desequilibrio energético.

5.- HIPÓTESIS

La administración de pequeñas dosis de un antagonista opioide facilita la presentación del primer celo posparto en ovejas Pelifolk en balance energético negativo (en lactación).

6.- OBJETIVO

Observar el efecto de pequeñas dosis de un antagonista opioide (naloxona) sobre la presentación del primer celo posparto de ovejas Pelifolk en balance energético negativo con crías en lactación activa no menor de 2 meses.

7.- MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo se realizó en el rancho El Chispiadero, ubicado en la zona de Tepatitlán de Morelos, Jalisco (19°13' norte). El hato de ovejas, cruza de las razas Pelibuey y la Suffolk (resultado llamado Pelifolk), donde se realizó el experimento contaba con 30 hembras con un peso promedio de 50 kilogramos al inicio del estudio a finales de la etapa de gestación, de las cuales se seleccionaron treinta. Las hembras se encontraban en lactación y en aparente balance energético negativo.

Los animales permanecieron dentro del hato para evitar el estrés suplementario de la segregación. Las ovejas en lo general recibieron diariamente una alimentación, en pastoreo, a base de Raygrass (*Lolium multiflorum*) y 0.25 kilogramos de un concentrado comercial (16% de proteína cruda). El agua ofrecida era proveniente de pozo ubicado dentro de las instalaciones, y fue suministrada a través de bebederos de concha, para ser consumida libremente. Durante el transcurso del trabajo los animales recibieron el mismo manejo zootécnico que se dio al resto del hato, sin afectar las labores propias del sistema productivo donde se encontraban.

Una semana antes de la fecha programada de parto, al momento del mismo así como una semana después, se tomaron muestras de sangre por venopunción a nivel de la yugular empleando tubos vacuntainer sin anticoagulante. Los tubos fueron inmediatamente enviados al laboratorio donde se centrifugaron a 3000 rpm durante 20 minutos para la obtención del suero. Las muestras de suero sirvieron para efectuar la determinación de la concentración de hidroxibutirato mediante método ultravioleta enzimático empleando un kit comercial (Breinger Ingellhaim, Germany).

A veinte de las ovejas seleccionadas se les implantó una esponja intravaginal conteniendo 60 mg de acetato de medroxiprogesterona (**MAP**) cuatro semanas después del parto, la esponja permaneció *in situ* durante 12 días. El día del retiro de la esponja a cada una de las ovejas se le administró 250 UI de gonadotropina corionica equina (**eCG**) con la intención de estimular la ovulación y el estro. Diez de las hembras anteriores recibieron además 0.5 mg del antagonista opioide (clorhidrato de naloxona) vía intramuscular dos veces al día (1 mg total diario). La administración del antagonista se inició un día antes del retiro de la esponja, y se continuó dos días después. Para la detección del estro se empleó un macho celador provisto de un pechero con marcador.

Los parámetros que se evaluaron fueron; la presentación del celo posparto y su duración (horas), además de la fertilidad de los animales para comparar el efecto de la naloxona con sus pares testigo. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante la prueba de Chi cuadrada, estableciendo un alfa de 0.05 para declarar la diferencia, empleando el paquete estadístico SAS (SAS, 2006).

8.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las ovejas empleadas en el presente estudio en los diferentes grupos mostraron un promedio general de contenido del metabolito beta-hidroxibutirato (β -OH) de 0.336 mmol/L a nivel sanguíneo. El nivel del indicador sanguíneo empleado solo se vio afectado por el día de toma de muestra ($P < 0.05$; Gráfica 1). Lo cual puede ser un reflejo de la alimentación posparto no dependiente de la cantidad de grasa almacenada a nivel somático por la hembra durante la etapa previa al parto.

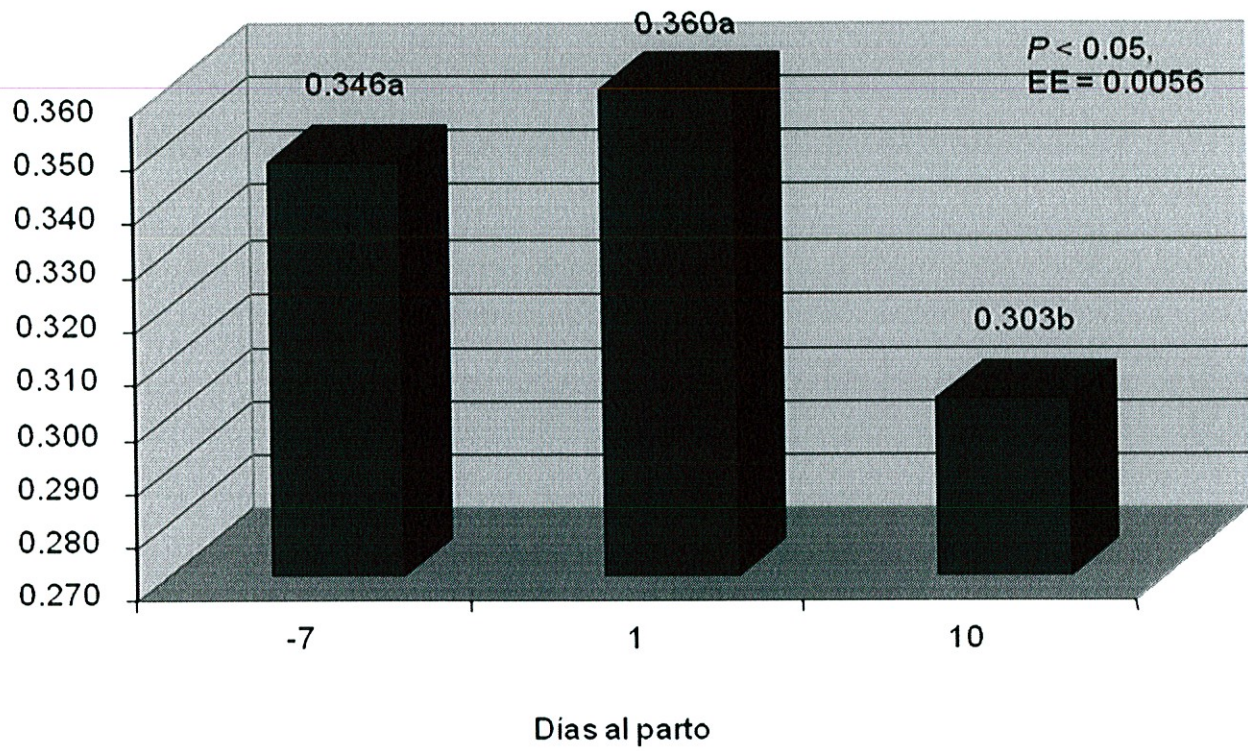
Por otro lado, las hembras seleccionadas para los diferentes tratamientos no variaron en el contenido de β -OH circulante ($P > 0.05$; Gráfica 2). Dicha observación pone de manifiesto que los animales se encontraban en un balance energético similar al inicio del experimento. La gráfica 3 muestra el comportamiento del β -OH antes, durante y después del parto previo a la aplicación de los diferentes tratamientos.

Schlumbohm y Harmeyer (2004) durante un experimento con ovejas encontró que el nivel de β -OH era de 0.266 durante la lactancia y de 0.309 mmol/L a finales de la gestación, coincidiendo con los valores encontrados en el presente estudio. Comparado con el estudio antes mencionado las ovejas del presente experimento pudieron reflejar un incremento en el consumo de energía a través de precursores glucosídicos, lo que no se reflejó en el estatus energético del animal que debería haber sido el reflejo de una baja disponibilidad de glucosa para el desarrollo feto-placentario y de lactancia.

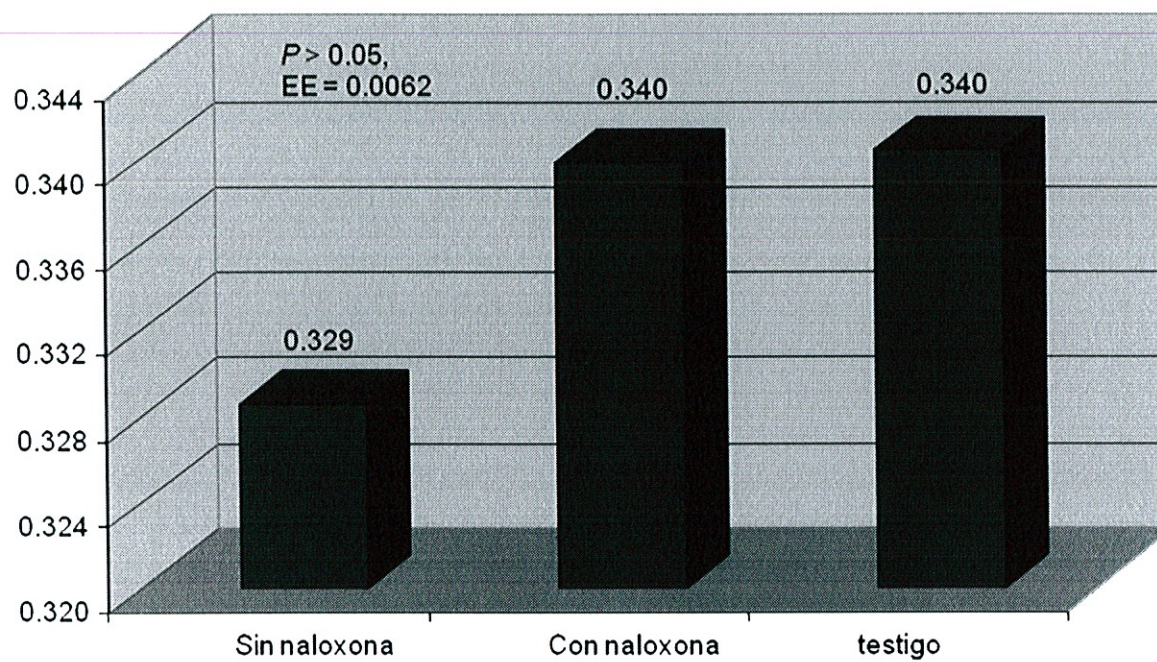
Autores (Schlumbohm y Harmeyer, 2004; Scott, 2007; Sánchez Parra, 2003) sugieren que un nivel superior a los 0.800 mmol/L de β -OH puede ser considerado como cetonemia en el caso de las ovejas, lo que deprime la transformación de glucosa para fines reproductivos. En cambio Scott (2007) y

Sánchez Parra (2003) sugieren que menos de 1.1 mmol/L sea sinónimo de balance energético normal.

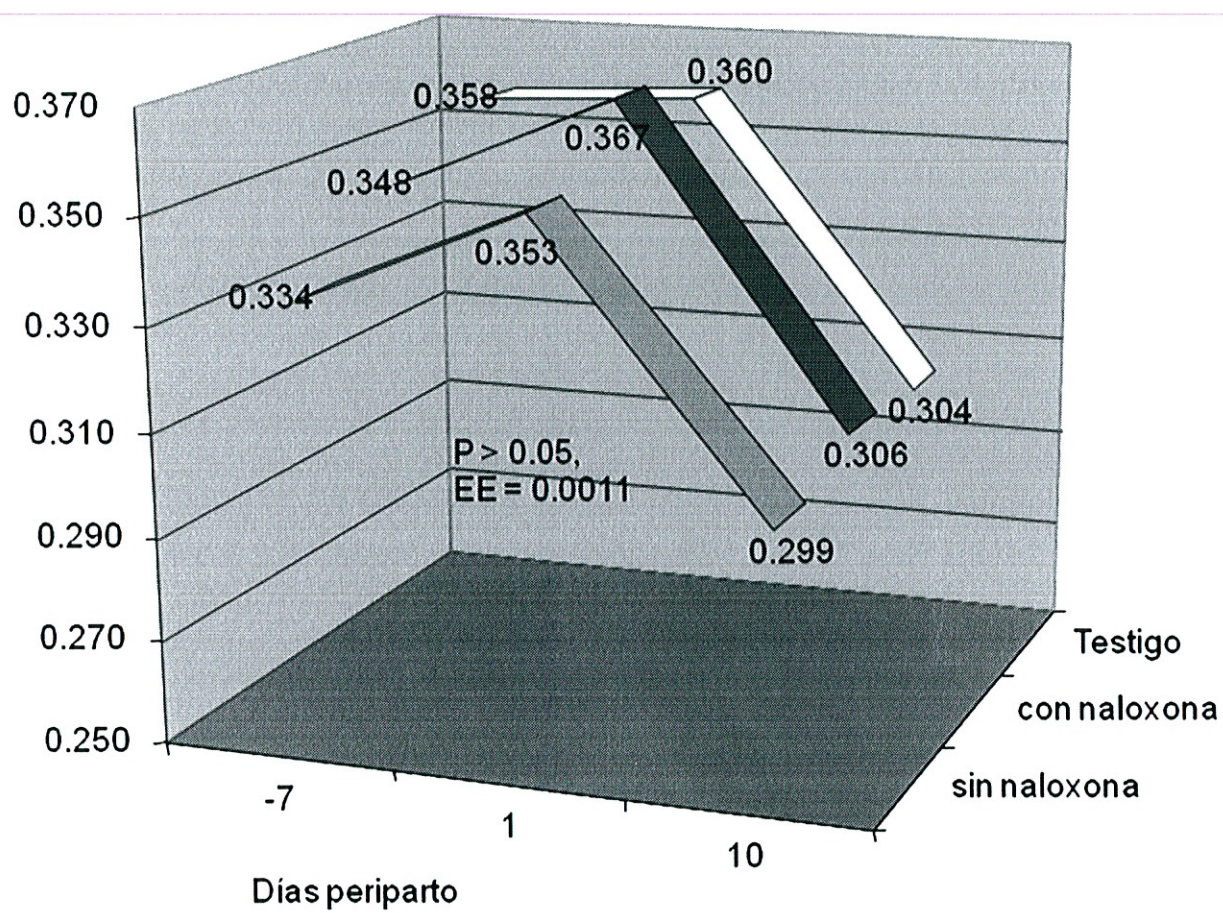
Gráfica 1. Variación periparto del betahidroxibutirato (mmol/L) en ovejas.



Gráfica 2. Nivel de beta hidróxibutirato (mmol/L) sanguíneo en las ovejas.



Gráfica 3. Dinámica del betahidróxibutirato en ovejas periparto.



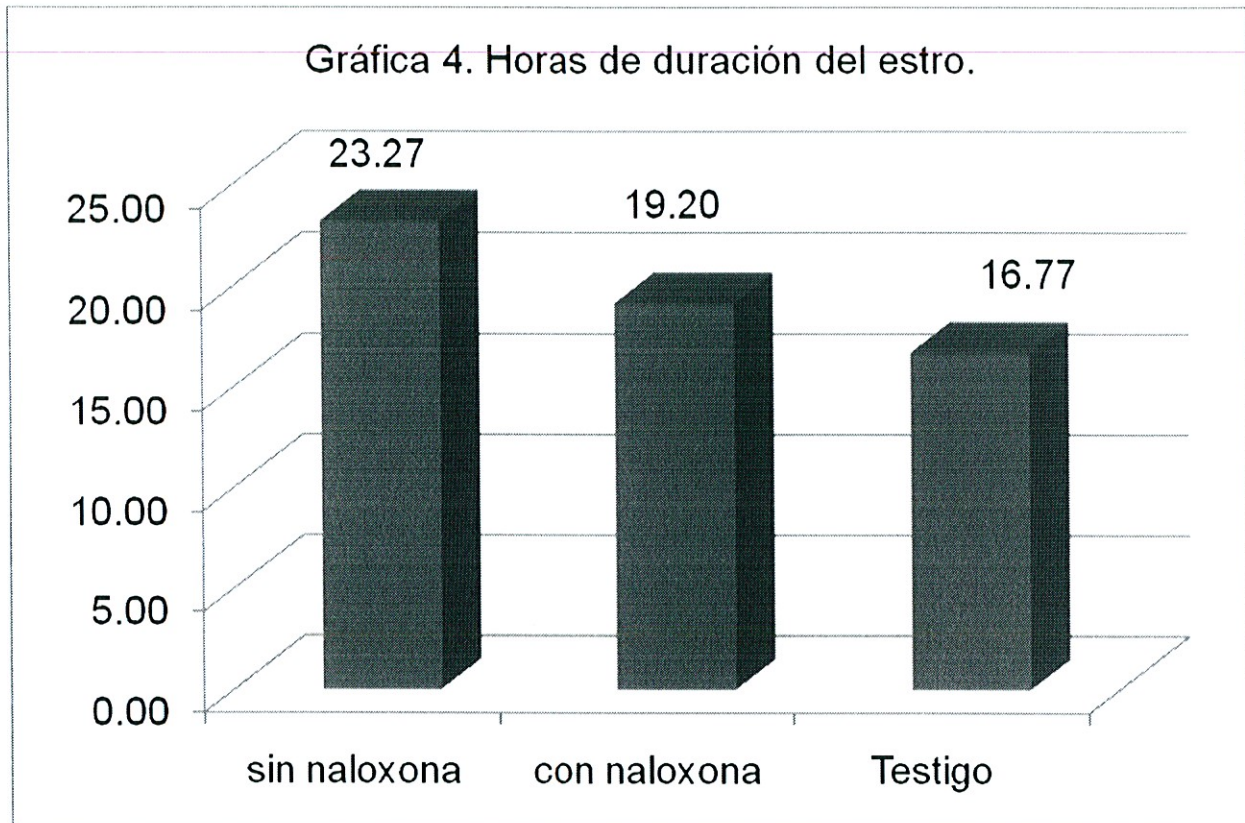
Por otro lado, las ovejas que fueron tratadas con el antagonista opioide presentaron celo en su totalidad (100%) comparativamente con aquellas en las que se empleó el implante (85%) y las incluidas en el grupo testigo (60%).

El tiempo promedio general de duración del estro fue de 19.20 horas. Los dos grupos con implante intravaginal mostraron un aumento en la duración de la manifestación del suceso en relación al grupo testigo ($P < 0.05$; Gráfica 4). En base a lo observado por Ramírez *et al.* (2008) empleando naloxona a bajas dosis reportó un aumento en la duración del celo en cerdas, coincidiendo parcialmente con la tendencia observada en el presente estudio pero en ovejas.

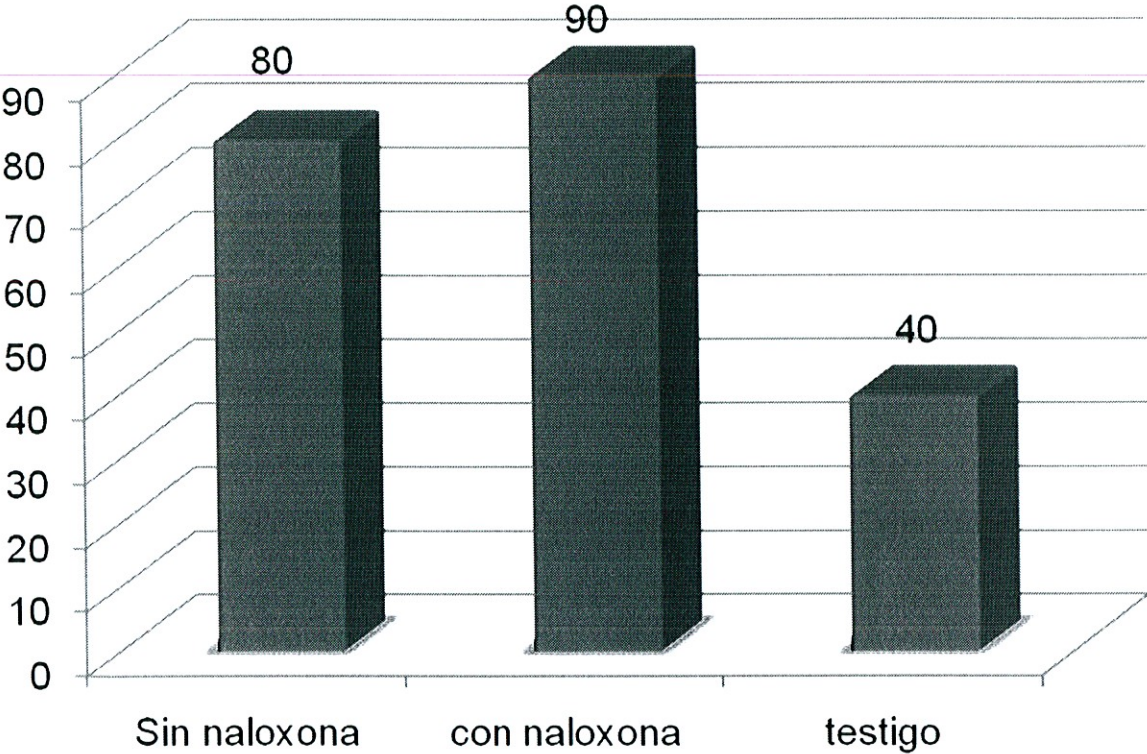
En el caso de las ovejas que no recibieron esponja intravaginal o el opioide mostraron una duración de solo 17 horas, aproximadamente 2.5 horas menos que lo observado con naloxona y de 6 horas con el tratamiento que emplea solo el implante vaginal. Lo anterior sugiere un beneficio suplementario para el productor ya que el macho tendrá mas oportunidad en tiempo para realizar la monta.

Al hacer la prueba de preñez encontramos el 80% de positivas en las 10 ovejas tratadas con MAP + eCG sin naloxona, y un 90% en el grupo que recibió además el antagonista naloxona, mientras que en los animales empleados como testigo, solo el 40% fueron portadoras de producto, ($P < 0.05$; Gráfica 5). Fuentes (2006) reporta además de un aumento de la duración del estro en cabras y de la cantidad de productos de la concepción resultantes.

Gráfica 4. Horas de duración del estro.



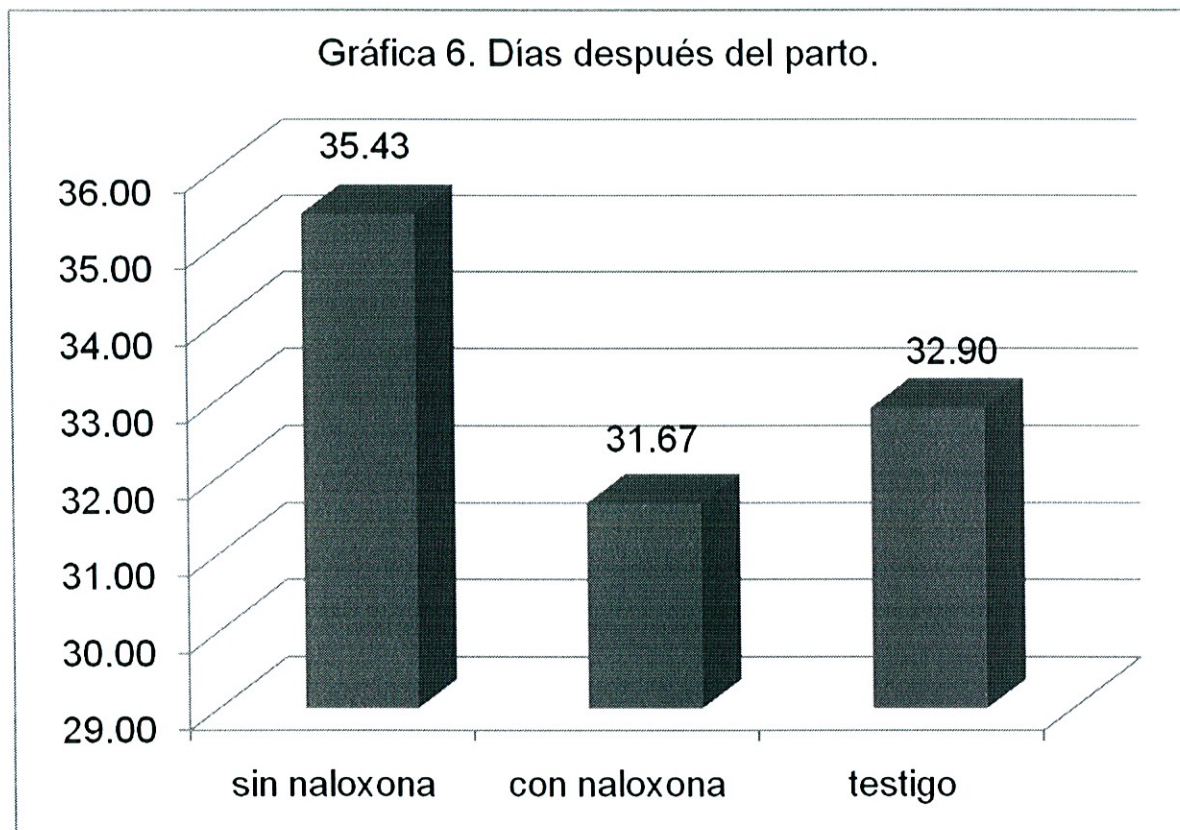
Gráfica 5. Porcentaje de preñez observado en ovejas.



La presentación del estro después del parto fue en promedio de 33 días, reduciéndose a 31.6 días con el empleo combinado de acetato de medroxiprogesterona + clorhidrato de naloxona ($P < 0.05$; Gráfica 6). Curiosamente con el acetato se observó un incremento el tiempo en 3.7 días para la presentación del estro comparado con la combinación o lo encontrado en el grupo empleado como testigo.

Ungerfeld (2003) empleado diferentes niveles de medroxiprogesterona en esponjas intravaginales en ovejas reportó que la hembras entraban en celo a los 17-20 días posteriores a la inducción. Los datos de su estudio son menores a los observados en el presente estudio con 60 mg de medroxiprogesterona. El autor sugiere una disminución de la fase lutea como resultados del uso de la medroxiprogesterona.

En el presente estudio comprueba la complementariedad del acetato de medroxiprogesterona como reductor de la fase lutea y el efecto de un antagonista de la acción opioide, representado por la naloxona. Lo anterior pudiera ser un reflejo del sitio de acción de ambos compuestos, donde la medroxiprogesterona tiene un efecto sobre el nivel de LH, FSH y estradiol, mientras que la naloxona regula la liberación de RHLH a nivel hipotalámico. Lo anterior principalmente en hembras anéstricas o fuera de época de cruce.



9.- CONCLUSIÓN

Por tanto se concluye que el empleo de naloxona en dosis bajas en ovejas en lactancia, inducidas con MAP + eCG, mejora los parámetros reproductivos.

- **10.- LITERATURA CONSULTADA**

Akil, H. y J.J. Wattson. 1980. Neuromodulatory functions of brain pro-opiocortin system. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 22:435-444.

Barb, C.R., Kraeling R.R, Rampacek G.B. y C.S. Whisnant. 1986. Opioid inhibition of luteinizing hormone in the postpartum lactating sow. *Biol. Reprod.* 35:368-371.

Bevers, M.M., Willemse A.H., Kruij A.M. y D.F.M. van de Wiel. 1981. Prolactin levels and the LH response to synthetic GnRH in the lactating sow. *Anim. Reprod. Sci.* 4:155-163.

Briski, K.P. y L. Teodecki. 1999. Effects of *mu* and *kappa* opioid receptor antagonists on glucoprivic induction of Fos immunoreactivity in the rat preoptic area and hypothalamus. *Brain Res. Bull.* 49(3):181-187.

Butler, W.R. 2000. Nutritional interactions with reproductive performance in dairy cattle. *Anim. Reprod. Sci.* 60-61:449-457.

Campbell, B.K., N.R. Kendall, y D.T. Baird. 2007. The effect of the presence and pattern of luteinizing hormone stimulation on ovulatory follicle development in sheep. *Biol. Reprod.* 76:719-727.

Castillo, G.J. y V. Fuentes. 1986. El efecto de la progesterona, gonadotropina sérica de yegua gestante e ICI2355 sobre el comportamiento sexual de la oveja criolla. Reunión de Investigación Pecuaria en México. México, D.F. Pág. 169.

Chemineau, P. 1992. Seasonality of estrus and ovulation is not modified by subjecting female alpine goats to a tropical photoperiod. *Small Rum. Res.* 8:299-312.

Cruz, L.C. 1983. Edad al primer parto e intervalo entre partos en ovejas Tabasco en trópico húmedo. *Vet. Méx.* 14:1-5.

- De Vries, M.J. y R.F. Veerkamp. 2000. Energy balance of dairy cattle in relation to milk production variables and fertility. *J. Dairy Sci.* 83:62-69.
- Fuentes, V.O. 1989. The effect of naloxone, nalbuphine, progesterone, and PMSG on the sexual behavior of the ewe. *Vet. Rec.* 124: 274-276.
- Fuentes, V.O. 1998. Effect of naloxone in male Polipay sheep during mating, synchronized outside the reproductive season. *Adv. Agric. Res.* 7:23-27.
- Fuentes, V.O. 1998b. The effect of a naloxone implant on testicle size, libido, and seminal characteristics of male bucks. *Adv. Agric. Res.* 7:23-27.
- Fuentes, V.O. 1998c. The effect of naloxone on the duration of oestrous ovulation rate and oestradiol 17β in crossbreed ewes with induced oestrous during seasonal anoestrous. *Small Rum. Res.* 29:89-92.
- Fuentes, V.O. 2001. The effect of naloxone on the preovulatory surge of LH and on the duration of estrus in the ewe with induced estrus during the non breeding seasonal. *Anim. Reprod. Sci.* 65:225-231.
- Fuentes, H.V. y G.J. Castillo. 1986. El efecto de la progesterona, gonadotropina sérica de yegua gestante y nalbufina sobre el comportamiento sexual de la oveja criolla. Reunión de Investigación Pecuaria en México. México, D.F. Pág. 168.
- Fuentes, V.O. y P.I. Fuentes. 2006. The effect of body weight changes during the breeding season on the ovulation rate, blood progesterone levels and embryo survival of the crossbreed Mexican ewe. *J. Anim. Vet. Adv.* 5:741-743.
- Fuentes, V.O., P. Fuentes-Castro, M. Fuentes-Castro, A. Bernal-Canseco, R. Orozco-Hernandez y J.J. Uribe-Gómez. 2007. The pharmacological effect of small doses of an endogenous opioid antagonist on the pulsatile secretion of LH in the goat during anoestrus. *Res. J. Pharmacol.* 1:14-18.
- Galina, M.A. 1996. Reproductive performance of hair sheep Pelibuey and Blackbelly under Mexican tropical management. *Small Rum. Res.* 22: 31-38.

Gómez-Marrero, J., Feria M. y M. Mas. 1988. Stimulation of opioid receptors suppresses penile erectile reflexes and seminal emission in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 31:393-396.

Gonzalez-Reyna, A. 1987. Endocrinology of the postpartum period in the Pelibuey ewe. *J. Anim. Sci.* 64:1717-1724.

Gonzalez-Reyna, A. 1991. Hair sheep in México: reproduction in the Pelibuey sheep. *Anim. Breeding Abst.* 59: 509-521.

González-Reyna A.; Murphy, B. D. 1987. Effect of GnRH on luteinizing hormone release and onset of cyclic ovarian activity post partum period in Pelibuey ewes. *Can. J. Anim. Sci.* 6:359-366.

Goodman, R.L., Parfit D.V., Evans L.P., Dahl G.E. y F.J. Karsh. 1995. Endogenous opioids peptides control the amplitude and shape of gonadotropin-releasing hormone pulses in the ewe. *Endocrinol.* 136:2412-2420.

Gulliford, S.M. 1998. Opioid-induced sexual dysfunction. *J. Pharm. Care in Pain and Symptom Control.* 6:67-74.

Haisenleder, D.J., Ferris H.A., Burger L.L., Aylor K.W., Shupnik M.A. y Marshall J.C. 2002. GnRH activates gonadotrope calcium/calmodulin-dependent protein kinase type II (Ca/CAMK II). *Proc. 84th. Annual Endocrine Soc. Meeting.* Pág. 183.

Haisenleder, D.J., L.L. Burger, K.W. Aylor, A.C. Dalkin y J.C. Marshall. 2003. GnRH stimulation of gonadotropin subunit transcription: evidence for the involvement of calcium/calmodulin dependent kinase II (Ca/CaMK II) activation in rat pituitaries. *Endocrinology.* 144:2768-2774.

Jorritsma, R., Wensing T., Kruip T.A.M., Vos P. y J. Noordhuizen. 2003. Metabolic changes in early lactation and impaired reproductive performance in dairy cows. *Vet. Res.* 34:11-26.

- McGowan, B.M., Stanley S.A., Donovan J., Thompson E.L., Patterson M., Semjonous, N.M., Gardiner J.V., Murphy K.G., Ghatei M.A., y S.R. Bloom. 2008. Relaxin-3 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 295 (2):E278-286.
- McNamara, S., Murphy J.J., Rath M. y F.P. O'Mara. 2003. Effects of different transition diets on energy balance, blood metabolites and reproductive performance in dairy cows. *Livest. Prod. Sci.* 84:195-206.
- Miyoshi, S., J.L. Pate, y D.L. Palmquist. 2005. Propylene glycol improves reproductive performance in early postpartum. *Anim. Sci. Res. Rev. Special circular 156.* Ohio State Univ. http://ohioline.osu.edu/sc156/sc156_14.html. Consultada el 12 de noviembre 2008.
- Morton, J. 2005. Negative energy balance and body condition loss in early lactation. <http://www.incalf.com.au>. Consultado el 12 de noviembre 2008.
- Padilla, R.F.; Mapes, S.G. y Jiménez, K.F. 1988. Perfiles hormonales durante el ciclo estral en la oveja. *Téc. Pec. Méx.* 26: 96-108.
- Pallas Guzmán, G.E. 2000. El efecto de la naloxona sobre la liberación de LH, fertilidad y Prolificidad en la hembra pelibuey. Tesis Maestría. Universidad de Colima, México.
- Pushpakumara, P.G.A., Gardner N.H., Reynolds C.K., Beever D.E. y D.C. Wathes. 2003. Relationships between transition period diet, metabolic parameters and fertility in lactating dairy cows. *Theriogenol.* 60:1165-1185.
- Ramírez-Rodríguez, V., V.O. Fuentes-Hernández, J.R. Orozco Hernández, J.J. Uribe-Gómez. 2008. Comportamiento reproductivo de la hembra porcina tratada con el opioide naloxona. XXI Congreso Panamericano de Ciencias Veterinarias. Guadalajara, Jalisco. 12-16 octubre. Pág. 1689-1692.

- Rawlings, N.C. y Churchill I.J. 1990. Effect of naloxona on gonadotrophin secretion at various stages of development in the ewe lamb. *J. Reprod. Fertil* 89: 503 – 509.
- Robinson, J.E., Radford, H.M. y F.J. Karsch. 1985. Seasonal changes in pulsatile luteinizing hormone (LH) secretion en the ewe: relation sheep of frecuency of LH pulses to day length and response to estradiol negative feedback. *Biol. Reprod.* 33: 324-334.
- Rodríguez, M.R. 1991. Presentación del estro y perfiles de hormona luteinizante en ovejas Pelibuey sincronizadas con luprositol. Reunión nacional de investigación pecuaria. Tamaulipas, México. Pp. 52-54.
- Roques, B.P. 1986. Pharmacologie des différent classes de récepteurs opioïdes cérébraux. *Réc. Méd. Vét.* 162:1321-1331.
- Sánchez Parra, V.M. 2003. Mecanismos que controlan la secreción de hormona luteinizante durante las épocas de actividad sexual y anestro en la cabra Saanen. Tesis Maestría. Universidad de Colima.
- SAS Institute Inc., SAS. 2006. User's Guide: Statistics, Release 8. SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA.
- Schneider, J.E. 2004. Energy balance and reproduction. *Physiol. Behav.* 81:289-317.
- Scott, P. 2007. Flock nutrition throughout pregnancy. <http://www.southdownsheepsociety.co.uk/NadisSheepBulletin-FlockNutrition-Dec07.pdf>. Consultado el 10 de diciembre 2008.
- Schlumbohm, C. y J. Harmeyer. 2004. Hyperketonemia impairs glucose metabolism in pregnant and nonpregnant ewes. *J. Dairy Sci.* 87:350-358.
- Terasawa E., 1998. Cellular mechanism of pulsatile LHRH release-1. *General and Comparative Endocrinol.* 112:283-295.

- Tortonese, D.J. 1999. Interaction between hypothalamic dopaminergic and opioidergic systems in the photoperiodic regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in sheep. *Endocrinology*. 140 (2):750-757.
- Towhidi, A., H. Khazali, A. Niasari Naslaji y M. Zhandi. 2006. The effects of energy on the gonadotrophins secretion are mediated by leptin in ewes. *Pakistan J. Biol. Sci.* 9:2391-2401.
- Towhidi, A., R. Masoumi, M.M. Moeini, H. Solgi y H. Moravej. 2007. The relationship between plasma leptin and FSH concentrations with ovulation rate in iranian native sheep. *Pakistan J. Biol. Sci.* 10:363-367.
- Ungerfeld, R. 2003. Reproductive responses of anestrus ewes to the introduction of rams. Tesis doctorado. Swedish University of Agricultural Sciences. Uppsala, Sweden.
- Vanderhaeghen, J.J., Lostra, F., Liston, D.R. y J. Rossier. 1983. Proencephalin, metencephalin, and oxytocin immunoreactivities are localized in bovine hypothalamic magnocellular neurones. *Nat. Acad. Sci.* 80:5139-5143.
- Verhelst, R. y J. Maeyaert. 2000. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85:2215-2222.
- Waters, S.B. y P.M. Conn. 1991. Regulation of the pituitary gonadotrope by gonadotropin-releasing hormone: multiple intracellular effectors. *Chin. J. Physiol.* 34: 1-26.
- Zheng, S.X., Bosch M.A. y O.K. Rønnekleiv. 2005. μ -opioid receptor mRNA expression in identified hypothalamic neurons. *J. Comp. Neurol.* 487:332-344.