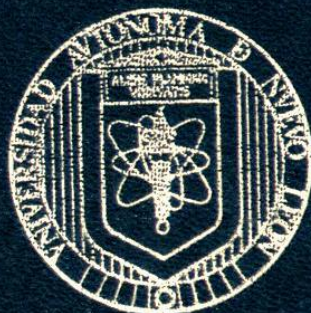


UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE AGRONOMIA



INDUCCION AL ESTRO EN CABRAS EN ANESTRO  
ESTACIONAL USANDO DOSIS REDUCIDAS DE  
MPA Y NORGESTOMET EN COMBINACION  
CON ESTRADIOL Y PGF2 (alfa)

POR

GERARDO RAYMUNDO PADILLA RIVAS  
INGENIERO AGRONOMO ZOOTECNISTA  
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA  
MEXICALI, BAJA CALIFORNIA

1991

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER  
EL GRADO DE  
MAESTRIA EN PRODUCCION ANIMAL

JUNIO, 1994

TM

SF383

.5

M6

P3



1080071995

# UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE AGRONOMIA



MEMORIA AL EFECTO EN CABRAS EN ANESTRO  
OVULACION USANDO DOSES REDUCIDAS DE  
PROGESTERONA Y NORGESTOMET EN COMBINACION  
CON ESTRADIOL Y PGF<sub>2</sub> (alfa)

POR

GERARDO RAYMUNDO PADILLA RIVAS

INGENIERO AGRONOMO ZOOTECNISTA

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA

MEXICALI, BAJA CALIFORNIA

1991

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER  
EL GRADO DE  
MAESTRIA EN PRODUCCION ANIMAL



CONFORME

11785 E

5348

TM  
SR 383  
M 5  
46  
P 3



FONDO  
TESIS  
(71995)



FONDO  
TESIS MAESTRIA

INDUCCION AL ESTRO EN CABRAS EN ANESTRO ESTACIONAL  
USANDO DOSIS REDUCIDAS DE MPA Y NORGESTOMET  
EN COMBINACION CON ESTRADIOL Y PGF $2\alpha$

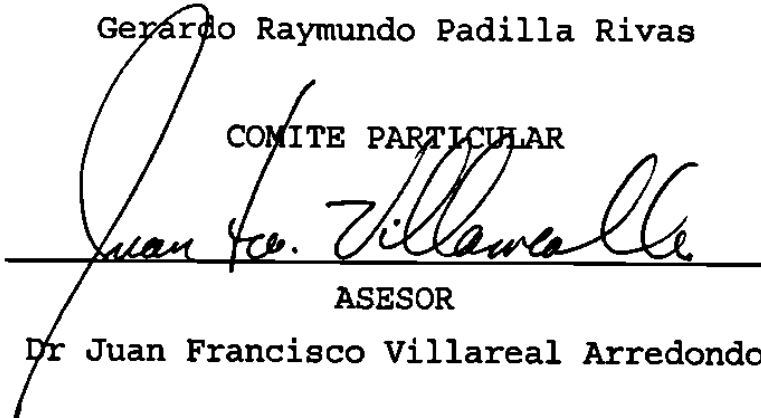
TESIS

QUE COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO  
DE MAESTRO EN CIENCIAS EN PRODUCCION ANIMAL

PRESENTA

Gerardo Raymundo Padilla Rivas

COMITE PARTICIPAR



---

ASESOR

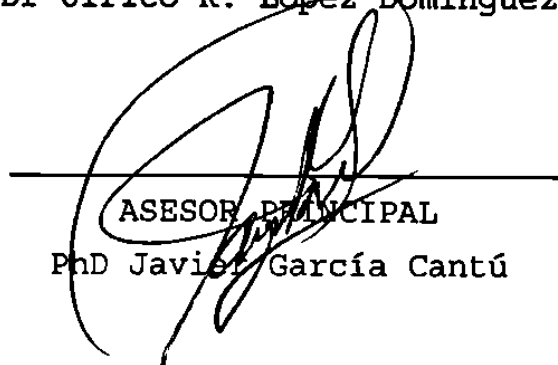
Dr Juan Francisco Villareal Arredondo



---

ASESOR

Dr Ulrico R. López Domínguez



---

ASESOR PRINCIPAL

PhD Javier García Cantú

Marín, Nvo. León

Junio de 1994

## AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por su apoyo económico para el desarrollo de esta Maestría.

A la Facultad de Agronomía, U.A.N.L., especialmente a la Subdirección de Estudios de Postgrado por las facilidades que se me otorgaron durante el tiempo que me llevó terminar esta especialidad.

## INDICE GENERAL

CONTENIDO	PAGINAS
INDICE GENERAL	<i>i</i>
INDICE DE TABLAS	<i>iv</i>
RESUMEN	<i>v</i>
SUMMARY	<i>vii</i>
I. INTRODUCCION	1
II. REVISION DE LITERATURA	3
2.1. Hormona	3
2.1.1. Clasificación química de las hormonas.	3
2.1.2. Transporte de hormonas	5
2.2. Ciclo estrual	6
2.2.1. Fases de ciclo estrual	7
2.3. Endocrinología del ciclo estrual en cabras.	10
2.3.1. Progestagenos	10
2.3.2. Química	10
2.3.3. Síntesis y secreción	12
2.3.4. Acciones fisiológicas y farmacológicas	13
2.3.5. Mecanismo de acción	14
2.3.6. Absorción, destino y excreción	15
2.3.7. Niveles de progesterona en cabras	15
2.3.8. Progestagenos más utilizados en la sincronización del ciclo estrual	18
2.3.8.1. MPA (medroxiprogesterona acetato).	18
2.3.8.2. MGA (melengestrol acetato)	20
2.3.8.3. Norgestomet	22
2.4. Hormonas glucoproteicas	26
2.4.1. Química	26
2.5. Hormonas gonadotropicas	27
2.5.1. Secreción y acciones fisiológicas	28



2.5.2.	Secreción	28
2.5.3.	Acciones sobre el ovario	29
2.5.4.	Mecanismo de acción	31
2.5.5.	Niveles de LH en cabras	31
2.6.	Hormona Gonadotropina corionica	33
2.6.1.	Absorción, destino y excreción	34
2.7.	Hormona liberadora de gonadotropina	35
2.7.1.	Química	36
2.7.2.	Secreción	36
2.7.3.	Mecanismo de acción	37
2.7.4.	Absorción, destino y excreción	37
2.8.	Estrogenos	38
2.8.1.	Química	38
2.8.2.	Biosíntesis	40
2.8.3.	Acciones fisiológicas sobre la hipófisis.	41
2.8.4.	Mecanismo de acción	44
2.8.5.	Absorción, destino y excreción	44
2.9.	Eicosanoides	46
2.9.1.	Química y biosíntesis	46
2.9.2.	Productos de la ciclooxigenasa	47
2.9.3.	Propiedades farmacológicas	49
2.9.4.	Músculo liso	50
2.9.5.	Utero	50
2.9.6.	Sistema endocrino	50
2.9.7.	Efectos metabólicos	51
2.9.8.	Mecanismos de acción	51
2.9.9.	Prostaglandinas y posibles funciones en los procesos metabólicos	53
2.9.9.1.	Fisiológicos	53
2.9.9.2.	Reproducción y parto	54
III.	MATERIALES Y METODOS	56
3.1.	Localización del área de estudio	56
3.2.	Clima	56
3.3.	Vegetación	56

3.4. Manejo y características de los animales experimentales.	57
3.5. Conducción del experimento	57
3.6. Análisis estadístico	59
IV. RESULTADOS Y DISCUSION	60
V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	71
VI. LITERATURA CITADA	72

## INDICE DE TABLAS

TABLA		PAGINAS
1	Número de cabras que presentaron estro con dos diferentes dosis de MPA.	61
2	Número de cabras que presentaron estro con dos diferentes dosis de norgestomet.	62
3	Total de cabras que presentaron estro según el tipo de progestageno utilizado.	63
4	Número de partos con dos diferentes dosis de MPA.	64
5	Número de partos dobles y sencillos con dos dosis de MPA.	65
6	Número de cabras paridas y vacías con dos dosis de norgetomet.	66
7	Número de partos dobles y sencillos con dos dosis de norgestomet.	67
8	Total de partos según el tipo de progestágeno utilizado.	68
9	Total de partos dobles y sencillos según el tipo de progestageno.	69

## RESUMEN

Doscientas cabras fueron sometidas a cuatro programas hormonales con el objetivo de sincronizar estros en temporada de anestro estacional, lo cual está limitada por la estacionalidad reproductiva que se observa en esta especie. La prueba experimental se inició el 25 de mayo, temporada de anestro estacional, en el municipio de Higueras N.L. México el cual se encuentra localizado entre los  $25^{\circ}53'$  latitud norte y  $100^{\circ}03'$  longitud oeste, a una altura de 367.3 m.s.n.m.. Se utilizaron 50 animales por grupo, el tratamiento uno y dos se les aplicó esponjas intravaginales con 30 y 40 mg de MPA, respectivamente, por 14 días. El tratamiento tres y cuatro se les aplicaron implantes subcutáneos en la oreja de 2.0 y 1.5 mg de norgestomet respectivamente, por 11 días. En todos los grupos al momento de la inserción de la esponja y/o el implante se aplicó vía intramuscular una mezcla de 0.75 mg de MPA y 1.25 mg de valerato de estradiol diluido en aceite de Maíz (90%) y alcohol Bencílico (10%), 24 hr. antes de quitar las esponjas y/o implantes se aplicó en todos los grupos vía submucosa vaginal 5 mg de Dinoprost trometamina análogo de  $PGF_{2\alpha}$ , en los cuatro grupos se detecto celos (48 hr después de removidas las esponjas y los implantes) con machos adultos hasta las 96 hr. los datos obtenidos se analizaron por una prueba de Xi-Cuadrada. Los porcentajes de fertilidad observados fueron de 38%, 42%, 50% y 64% para los tratamientos 1, 2, 3 y 4 respectivamente, no observándose diferencia ( $P>0.05$ ) entre tratamientos. Se observó una prolificidad similar ( $P>0.05$ ) de 1.42, 1.52, 1.56 y 1.56 para los tratamientos 1, 2, 3, y 4 respectivamente. La fertilidad según el tipo de progestageno fue diferente ( $P<0.05$ ) presentando porcentajes de 40% y 57% para los animales tratados con MPA y norgestomet. La prolificidad por tipo de progestageno fue

de 1.47 y 1.56 para los grupos de MPA y norgestomet respectivamente. Se concluye que dado que el precio el cabrito aumenta 35%, la estimulación y sincronización de estro en temporada de anestro es una técnica rentable.

Agronomía U A. N. L

BIB

## SUMMARY

Two hundred goats were treated with four different programs of estrous synchronization during anestrus season. The survey began the 25th of May in Nuevo León México, it is located between 25° 53' north latitude and 100° 03' west length, and 367.3 m of altitude. Randomly were assigned 50 goats to each synchronization program. One hundred goats were treated with intravaginal progestogens (MPA) impregnated sponges, 50 goats with 30 mg of MPA (T1) and the remaining with 40 mg of PA (T2). The rest of the does received subcutaneous implant of norgestomet. 50 goats with 2 mg of norgestomet (T3) and the remaining with 1.5 mg of norgestomet (T4), all goats in study received a i.m. injection of 0.75 mg of MPA and 1.25 mg of estradiol valerate diluted in corn oil (90%) and bencylic alcohol (10%) at progestogens administration, and 5 mg of dinoprost tromethamine 24 hr. before sponges or implant withdrawal. Goats at standing estrus were detected by using terset males, from 48 hr. until 96 hr. after progestogen withdrawal. Data were analysed by Chi-square distribution. The percentages of fertility observed were 38%, 42%, 50% and 64% to T1, T2, T3 and T4, respectively. There were no differences between treatments ( $P > 0.05$ ). There was a difference in fertility ( $P < 0.05$ ) between the kind of progestogen used, 40% vs 57% to goats treated with PA impregnated sponges and norgestomet implants, respectively. There were no differences ( $P > 0.05$ ) in prolificity between does treated with MPA (1.47) or norgestomet (1.57). It was concluded that milk and kid raise their value in 35% if the mating is conducted during anestrus season.

## I. INTRODUCCION

Las áreas importantes en la producción caprina son: la producción de leche, cabrito, piel y pelo. En nuestra zona la producción láctea y de cabrito, en un sistema de doble propósito, es la principal fuente de ingresos para los capricultores. La estacionalidad reproductiva natural que presenta la cabra en esta zona, donde la producción anual de cabrito y por consiguiente la de la leche se agrupa en ciertos períodos del año, restringe los ingresos del capricultor a temporadas más o menos fijas. En la cría y explotación de la cabra existe la posibilidad de utilizar algunas técnicas que permitan hacer mejoras en la producción, como son: el establecimiento de un programa de sincronización de estro en época de anestro estacional, utilización eficiente de sementales de buena calidad genética, inseminación artificial, etc. lo cual conduciría a obtener ventajas considerables en la producción del hato, siendo las principales: producción de leche y cabrito en temporada de mayor demanda y mejor precio, lotes homogéneos de cabritos para su venta, hembras de reemplazo y mejoramiento genético del hato.

Una técnica para empadrear las cabras fuera de la época reproductiva, es la sincronización del ciclo estrual usando progestágenos sintéticos (Ainswoth y Wolynetz, 1982; Chemineu et al., 1992); para la sincronización del estro uno de los tratamientos usados con mejores resultados es el control de la formación del cuerpo lúteo, para este fin, se han utilizado diversos tipos de progestágenos acetato de melengestrol (MGA), acetato de medroxiprogesterona (MPA), Norgestomet, etc. Los implantes de norgestomet (17 - acetoxo -11 - metil-19-nor-preg-4-ene-3,20-diona) sirven como un cuerpo lúteo artificial y se asume que la inyección combinada de norgestomet más valerato de estradiol inhiben la formación del cuerpo lúteo o inician su regresión ; este tipo de implantes han mostrado buenos resultados en la

sincronización del ciclo estrual en cabras en anestro, aunque las dosis utilizadas de este compuesto han sido variables (Bretzlaff y Madrid, 1989; Pendleton et al., 1992; Padilla et al. 1992).

Por lo anteriormente expuesto el objetivo de este trabajo fue reducir la dosis de Norgestomet a su óptimo fisiológico, comparándolas contra tratamientos de esponjas intravaginales impregnados con diferentes concentraciones de MPA en la estimulación y sincronización de estros durante el anestro estacional en cabras .



## II. REVISION DE LITERATURA

### 2.1. Hormona.

Es una palabra griega que significa "Poner en movimiento o estimular" y primero la utilizaron Bayliss y Starling en 1902. Una hormona es una sustancia química producida en una parte del cuerpo (área limitada) que se difunde o se transporta a otra área, donde influye en la actividad o tiende a integrar las partes componentes del organismo. Hay que señalar que las hormonas regulan (disminuyen o aumentan) las tasas de procesos específicos, pero no aportan energía al proceso, ni inician reacciones metabólicas. En su lugar, las hormonas influyen en las tasas de reacciones existentes que en general suponen actividad de enzimas. En consecuencia, un exceso de hormonas puede ser tan perjudicial como una deficiencia, puesto que la reacción existente puede estimularse en exceso. La definición original de Starling de una hormona debe ahora ampliarse para incluir otras hormonas locales o parahormonas. Estos mensajeros o reguladores químicos, que no son hormonas en el sentido más estricto, incluyendo a las prostaglandinas, presentes en muchos tejidos, pero que tienen efectos locales importantes en la reproducción (McDonald, 1991).

#### 2.1.1. Clasificación química de las hormonas.

Las hormonas pueden clasificarse en cuatro grupos desde el punto de vista químico. El primer grupo incluye las hormonas polipeptídicas que varían en estructura y que representan a las hormonas producidas por el hipotálamo, en la neurohipófisis, la adenohipófisis, la paratiroides y las isletas de Langerhans. Los bloques de construcción para estas hormonas obviamente son aminoácidos, la producción de

la hormona depende del sustrato adecuado, de la presencia de una fuente de energía y de la estimulación bioquímica necesaria. Estas hormonas deben reemplazarse parenteralmente, puesto que la administración oral llevaría a su destrucción por las hormonas digestivas.

Las hormonas esteroides constituyen el segundo grupo e incluyen todas las hormonas gonadales y corticoadrenales. La estructura del esteroide es compleja; los bloques de construcción son acetato llevando al colesterol con alteraciones delicadas que determinan al esteroide que al final se libera. La biogénesis de los esteroides por los órganos endocrinos tal vez supone a cada órgano esteriodogénico que produce cantidades variables de muchos esteroides relacionados. Las hormonas tróficas de la hipófisis, como la ACTH favorecen una cierta vía y así ocasionan que un órgano blanco (es decir la corteza adrenal) produzca en principio el esteroide final intencional y deseado, cortisol o corticosterona, o ambos. El sustrato utilizado puede ser cualquiera de las sustancias intermedias que circulan hacia el órgano blanco, como acetato, colesterol, o aun otra hormona, como progesterona, producida en otro lugar por el cuerpo lúteo. Más aún, se observa cómo el desorden de la esteroidogénesis, puede provocar una producción anormal de una hormona, como cuando la corteza adrenal produce andrógenos excesivos que provocan virilismo adrenal (McDonald, 1991).

El tercer grupo incluye las catecolaminas y las yodotironinas. Estas hormonas son derivados de tirosina. Representan aproximadamente el 5% de las hormonas mamíferas e incluyen la catecolaminas (epinefrina, norepinefrina) secretadas por la médula adrenal y las yodotironinas (tetrayodotiroxina [t<sub>4</sub>], triyodotironina [t<sub>3</sub>]). producidas por las células foliculares de la glándula tiroides. Las catecolaminas comparten mecanismos de acción similares con las hormonas polipeptídicas, mientras que las yodotironinas

se parecen más a las características de las hormonas esteroides. El cuarto grupo consiste en varios ácidos grasos únicos que tienen propiedades tipo hormona, las prostaglandinas (McDonald, 1991).

### 2.1.2. Transporte de hormonas.

Después de su producción por una glándula particular, las hormonas polipeptídicas se almacenan en general dentro de ésta hasta que se requieren. Cuando son necesarias, se secretan hacia los capilares eferentes. Las hormonas esteroides no se almacenan en cantidades significativas; por el contrario, son liberadas a medida que se producen. La tiroxina y la triyodotironina se almacenan en los folículos tiroideos hasta que son necesarias.

La hormona esteroide no circula en la sangre como hormona libre después de su liberación por el órgano endocrino. el plasma contiene proteínas "específicas transportadoras para las hormonas esteroides y la tiroxina. Estas son globulinas de enlace tiroxina (TBG), globulina de enlace corticosteroide (CBG) también llamada transcortina, que enlaza adrenocorticosteroides progesterona, y la globulina de enlace hormona sexual (SHBG), que enlaza estradiol y testosterona. Este enlace a las proteínas plasmáticas limita la difusión a través de los tejidos, pero al mismo tiempo prolonga su acción, puesto que el enlace protege contra la degradación y la eliminación. La forma enlazada de una hormona no puede penetrar en la célula y ejerce su función fisiológica. La gestación provoca un incremento en la hormona tiroides de enlace de proteína o yodina (PBI), pero la tasa metabólica basal se mantiene igual en esencia porque la hormona está enlazada en la sangre y sólo la cantidad habitual llega a los tejidos en estado libre para estimular el metabolismo (McDonald, 1991).

Los esteroides sexuales se encuentran enlazados a SHBG de manera firme, lo que permite el incremento de la solubilidad del esteroide en el medio acuoso de la sangre. El esteroide enlazado es biológicamente inactivo, pero se encuentra en equilibrio con una pequeña cantidad de la forma libre, que es la adopta por la células blanco (McDonald, 1991).

## 2.2. Ciclo estrual.

En la pubertad, se desarrolla en la hembra un patrón rítmico de acontecimientos fisiológicos, que inducen cambios morfológicos detectables en el sistema reproductor y cambios en la conducta del animal. Estos cambios fisiológicos y de conducta son cíclicos y repetitivos, a menos que se interrumpa de modo normal por gestación o anormal por diversas condiciones patológicas. Las modificaciones de la conducta son más fáciles de detectar que los cambios morfológicos en los órganos reproductores y así, es habitual utilizar el período de receptividad sexual, llamado estro o calor, como pivote central de los cambios cíclicos. Durante el período de estro o calor, la hembra está en condición y aceptará los avances del macho para el apareamiento. Durante cualquier otra parte del ciclo, la hembra rechaza las tentativas de apareamiento del macho. debido a que hay sólo un período de estro cada ciclo, la secuencia de acontecimientos que ocurre entre dos estros sucesivos por convención se denomina ciclo del estro o ciclo estrual (McDonald, 1991).

El intervalo interestrual promedia 21 días en cabras. La incidencia de ciclos cortos, de menos de 9 días, es relativamente alta al principio de la estación reproductiva, durante la lactancia (en particular en cabras lecheras), y en ocasiones durante la estación reproductiva en cabras no lactantes. Los ciclos cortos se deben a fases

lúteas más cortas, que duran solo de 5 a 6 días, estos ciclos cortos son inducidos aparentemente por la actividad del macho cabrío. Un alto porcentaje de cabras ovulan en un plazo de ocho días después de exposición al macho y ciclan de nuevo, en promedio, 19 días después del primer estro. Ciclos cortos de menos de 17 días pueden ocurrir también durante la estación reproductiva, particularmente cuando las cabras son expuestas de manera continua a machos cabríos. Aparentemente, la presencia y la actividad del macho cabrío induce luteólisis en la cabra cíclica, acortando la fase lútea del ciclo. Los niveles sanguíneos de progesterona caen debajo de los niveles detectables cinco a seis días después del apareamiento (McDonald, 1991).

#### 2.2.1. Fases del ciclo estrual.

El ciclo estrual de los animales domésticos se clasifica en forma tradicional en cinco etapas, en cierta manera arbitrarias y algunos veces difíciles de distinguir, llamadas fases del ciclo estrual. Estas fases se llaman proestro, estro, metaestro, diestro y anestro (McDonald, 1991).

El proestro es el período de crecimiento folicular rápido bajo estimulación gonadotrópica, y el período en el cual regresa el cuerpo lúteo del ciclo previo en especies poliéstricas. En esta etapa, el animal está expuesto y su conducta corresponde al incremento progresivo de los niveles de estrógenos secretados por los folículos en desarrollo. En la mayor parte de las especies domésticas, el proestro se asocia con la disminución progresiva de los niveles de progesterona debido al regreso del cuerpo lúteo del ciclo precedente.

El estro se define como el período de receptividad sexual, durante el cual ocurre el apareamiento y la ovulación en la mayor parte de las especies, y empieza a

formarse el cuerpo lúteo (McDonald, 1991).

El principio del estro es un fenómeno gradual. La detección del momento preciso del inicio del estro es difícil. Depende de muchos factores de los cuales el principal es el cambio de la conducta de la hembra (y macho). La duración del estro se basa usualmente en el período de aceptación del macho y varía entre 14 y 18 horas en la vaca a siete a 10 días en la yegua y la perra. La monta, edad y temperatura ambiental pueden influir en la duración del estro (McDonald, 1991).

El estro en cabras dura un promedio de 28 horas, con un rango de uno a tres días. Los machos cabríos muestran interés y seguirán a las cabras tres a cinco días antes de que ocurra el estro evidente, sugiriendo actividad del proestro. Los signos conductuales del estro son más marcados en cabras que en ovejas. La monta de otras cabras no es común, a menos que las cabras sean expuestas a un macho cabrío o a su olor, en particular al olor (ferormonas), de glándulas localizadas en la parte de atrás de la cabeza, entre los cuernos. La detección del estro se realiza habitualmente por observación de las cabras que aceptan y se aparean con un macho cabrío fértil o por el uso de machos marcadores pintados en sus mandiles con tinta marcadora. Además, el aumento de volumen y el enrojecimiento de la vulva, en conjunto con un abaniquo rápido de la cola y vocalización, son signos que ayudan a detectar las cabras estruales (McDonald, 1991).

El metaestro es el período de transición entre la ovulación y desarrollo total del cuerpo lúteo. Durante el metaestro, el sistema reproductor cambia, del predominio de estrógenos, al de progesterona. Debido a que la localización del metaestro en relación con las otras fases del ciclo varía entre especies, la fase del metaestro sólo tiene relevancia académica. Para la mayor parte de las especies domésticas, perra, cerda, yegua, oveja y la cabra que ovulan antes el final del estro, el período del

metaestro se incluye parcial o totalmente en la fase del estro. En especies que ovulan después del final del estro (vaca), la fase de metaestro forma parte de la fase del diestro del ciclo (McDonald, 1991).

El diestro es la fase del ciclo durante la cual el cuerpo lúteo se desarrolla de manera total y los órganos reproductores se encuentran bajo la influencia dominante de la progesterona. El metaestro y el diestro forman la fase lútea del ciclo.

Aún cuando en el animal no preñado el diestro es la fase más larga del ciclo para todas las especies domésticas, pues tarda de 13 a 16 días, la duración del diestro depende en principio de la presencia o ausencia de la concepción. En el animal no apareado, en los apareados con machos estériles, o en aquellos en los que no ocurrió concepción, el cuerpo lúteo regresa al final del diestro, el diestro es seguido, ya sea de proestro y un ciclo subsecuente en las especies poliéstricas estacionales durante la estación reproductiva, o por un período de inactividad sexual, o anestro, en especies monoéstricas (McDonald, 1991).

El anestro es una etapa de inactividad sexual caracterizada por la ausencia de conducta estrual. El anestro es una etapa normal de la función reproductiva en animales prepúberes y viejos de todas las especies. El anestro es también normal en animales preñados de todas las especies. De hecho, la gestación es la causa más común de anestro en especies poliéstricas. Después de la pubertad, el anestro es normal en animales no preñados en las especies monoéstricas como la perra, en las especies poliéstricas estacionales, y para la hembra lactando de algunas especies (McDonald, 1991).

En todas las especies domésticas, el anestro puede ocurrir como condición patológica causada por una variedad de factores, incluyendo deficiencias nutricionales, influencias del ambiente que provocan desequilibrios

endocrinos, enfermedades de los ovarios y útero, y enfermedades infecciosas que causan la muerte embrionaria temprana o aborto. Todos estos factores dan como resultado pérdidas económicas debidas al fracaso de la reproducción.

### 2.3. Endocrinología del ciclo estrual en cabras.

#### 2.3.1. Progestagenos.

Durante algunos años después que Corner y Allen aislaran la progesterona a partir del cuerpo amarillo de cerdas, las pequeñas cantidades de hormona disponible obstaculizaron el trabajo experimental y su aplicación terapéutica. Con la introducción en la década de 1950 de nuevas clases de agentes progestacionales con actividad prolongada y mayor efectividad oral, se encontró que las estructuras asociadas con esta actividad eran muy diversas. El número de progestágenos han proliferado y algunos son muy usados como agentes anticonceptivos (Goodman et al., 1991).

#### 2.3.2. Química.

A diferencia del receptor para estrógenos que requiere un anillo fenólico A para su fijación con alta afinidad, el receptor para la progesterona prefiere una estructura con un anillo A 4-3-ona en una conformación invertida 1, 2 (Duax et al., 1988). Otros receptores de hormonas esteroideas también fijan la estructura 4-3-ona, aunque la conformación óptica difiere de la correspondiente al receptor para progesterona. Así, muchos progestágenos sintéticos también se fijan a los receptores para glucocorticoides, andrógenos y mineralocorticoides y poseen un espectro de actividades que depende en gran medida de sustituciones en el anillo D (Goodman et al., 1991).

El primer progestágeno razonablemente efectivo por



vía oral fue el 17 -etiniltestosterona (etisterona). Los derivados de la testosterona que carecían del grupo metilo angular (C 19) unido al C 10, llamados 19-nortestosteronas, eran mucho más efectivos por vía oral. El compuesto inicial, 19-nortestosterona, es inactivo por numerosos 17 -alquil- derivados son efectivos. El derivado 17 -metilo es progestacional y androgénico. La 17 - etil-19-nortestosterona (noretandrolona) también es progestacional y androgénica y se emplea en la clínica como agente anabólico. La 17 - etinil- 19-nortestosterona o noretindrona (noretisterona) es un potente progestágeno oral en el ser humano y solo es levemente androgénica. El desplazamiento de la doble unión en la noretindrona forma el isómero noretinodrel, uno de los primeros compuestos ampliamente usados como anticonceptivos. La reducción del grupo 3-ceto de la noretindrona da un derivado parcialmente reducido del etinilestradiol denominado etinodiol cuyo diacetato es un potente agente progestacional. La eliminación de la función oxígeno en la posición 3 da origen a una interesante serie de compuestos, los estrenoles, cuya actividad biológica depende en forma crítica del grupo sustituyente en el C 17. Así, el etinilestrenol es un poderoso agente progestacional libre de efectos androgénicos y anabólicos, el aliestrenol tiene, entre otras, acción progestacional y el etilestrenol se emplea como agente anabólico. El análogo 13-etilo de la noretindrona o 18-homonoretisterona (norgestrel), posee una acción progestacional 100 veces mayor que la noretindrona (Goodman et al., 1991).

Otra serie de progestágenos activos por vía oral está tipificada por el acetato de clormadiona, que es la 6 -cloro - 6- 17 - acetoxi progesterona, es un agente de actividad solo progestacional de gran potencia usado anteriormente en las formulaciones de anticonceptivos. El análogo 6-metilo posee propiedades similares y se denomina megestrol (Goodman et al ., 1991).

Si bien la 17 - hidroxiprogesterona, aislada a partir de las glándulas suprarrenales en 1940, es prácticamente inerte, sus ésteres son activos y cuando se administran en solución oleosa son de acción prolongada. El caproato se usa extensamente como un progestágeno de acción prolongada, pero es inactivo si se administra por vía oral. Otros derivados de la 17 - hidroxiprogesterona son efectivos por vía oral; el más estudiado es el análogo 6-metilado del acetato de medroxiprogesterona. El 16 , 17 -dihidroderivado de la progesterona en forma de acetofenona es moderadamente activo cuando se administra por vía oral pero tiene la propiedad de su acción prolongada cuando se aplica por vía parenteral (Goodman et al., 1991).

El acetato de ciproterona es un progestágeno particularmente potente; sin embargo, tiene un uso limitado como tal, tal vez porque resulta de mayor interés su empleo como antiandrógeno (Goodman et al., 1991).

### 2.3.3. Síntesis y Secreción.

La progesterona es secretada en el ovario principalmente por el cuerpo amarillo durante la segunda mitad del ciclo menstrual. La secreción comienza en realidad justo antes de la ovulación, desde el folículo destinado a liberar el óvulo. La formación de progesterona a partir de precursores esteriodes, se produce en el ovario, los testículos, la corteza suprarrenal y la placenta. El efecto estimulador de la LH sobre la síntesis de progesterona y la secreción del cuerpo lúteo está mediada por una mayor síntesis de AMP cíclico (Goodman et al., 1991).

Si el óvulo es fertilizado, la implantación se produce unos 7 días después y casi al mismo tiempo el trofoblasto en desarrollo secreta su hormona luteotrófica (gonadotropina coriónica) en la circulación materna, prolongando así la vida funcional del cuerpo lúteo. La

gonadotropina coriónica que se detecta en la orina varios días antes de la fecha en que se espera el siguiente periodo menstrual es excretada en forma creciente durante las 5 semanas siguientes y luego en cantidades reducidas durante toda la gestación. Durante la segunda o tercera semana del embarazo, la placenta en desarrollo comienza a secretar estrógeno y progesterona en colaboración con las glándulas suprarrenales fetales y entonces ya no es necesario el cuerpo lúteo para que prosiga la gestación. La placenta continua secretando estrógenos y progestágenos en gran cantidad hasta el momento del parto (Goodman et al., 1991).

La medición de la progesterona sugiere que, desde unos pocos miligramos secretados por día durante la fase folicular del ciclo, se llega a 10 a 20 mg durante la fase luteínica y a varios cientos de miligramos durante la última etapa del embarazo. Se ha encontrado una secreción de entre 1 y 5 mg diarios en hombres, valores comparables a los observados en las mujeres durante la fase folicular del ciclo (Goodman et al., 1991).

#### 2.3.4. Acciones fisiológicas y farmacológicas.

La progesterona liberada durante la fase luteínica del ciclo lleva al desarrollo de un endometrio secretor. La declinación abrupta de la liberación de progesterona por el cuerpo amarillo al final del ciclo es el principal determinante del comienzo de la menstruación. Si la duración de la fase luteínica es alargada en forma artificial, ya sea por una función lútea sostenida o por tratamiento con progesterona, aparecen cambios deciduales en el estroma del endometrio similares a los observados al comienzo de la gestación. En circunstancias normales, el estrógeno antecede y acompaña a la progesterona en sus

acciones sobre el endometrio y es esencial para el desarrollo del patrón normal (Goodman et al., 1991).

La progesterona también influye sobre las glándulas endocervicales y modifica la abundante secreción acuosa de las estructuras estimuladas por el estrógeno dando un escaso material viscoso. Cuando la secreción estimulada por el estrógeno se deja secar sobre un portaobjetos de vidrio, cristaliza el cloruro de sodio formando una imagen dendrítica denominada "en helecho". Los progestágenos inhiben esta forma de cristalización (Goodman et al., 1991).

La maduración inducida por el estrógeno del epitelio vaginal humano es modificada por la acción de la progesterona acondicionándolo para el embarazo, modificación que puede ser detectada por alteraciones citológicas en el extendido vaginal. Si la cantidad de estrógenos que actúa simultáneamente es adecuada o si se asegura mediante la administración de un estrógeno, la respuesta citológica a un progestágeno puede ser usada para evaluar su potencia progestacional (Goodman et al., 1991).

#### 2.3.5. Mecanismo de acción.

Como otras hormona esteroideas, los progestágenos se difunden libremente en el núcleo celular donde se fijan a los receptores de la progesterona y afectan la transcripción de un grupo limitado de genes. Los receptores para progesterona tienen la escasa distribución tisular de cualquier receptor de hormonas esteroideas, expresándose principalmente en el tracto reproductor femenino. La acción antiestrogénica de los progestágenos está mediada en parte por la inducción de la 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa (que cataliza la oxidación del estradiol a estrona, que es menos potente) y

de la estrógeno sulfotransferasa (que cataliza la sulfatación y la inactivación de los estrógenos); también está reprimida la expresión de los receptores para estrógenos. La progesterona promueve la diferenciación celular a expensas del crecimiento, que es estimulado por los estrógenos (Goodman et al., 1991).

#### 2.3.6. Absorción destino y excreción.

La progesterona administrada por vía oral es relativamente ineficaz a causa de un extenso metabolismo de primer paso por el hígado. La progesterona inyectada en solución oleosa también es absorbida rápidamente, pero es muy efectiva si se administra todos los días en dosis suficientes. La vida media de la progesterona circulante es de sólo unos pocos minutos y muchos derivados e isómeros del pregnano conjugados como glucorónidos o sulfatos se encuentran finalmente en la orina. Uno de los principales productos urinarios es el glicorónido de pregnano- 3 , 20 -diol. El pregnadiol es un producto específico del metabolismo de la progesterona y su medición en plasma u orina proporciona un índice valioso de la secreción de progesterona endógena. Durante la fase folicular del ciclo, después de la menopausia, y en los hombres, se excreta aproximadamente 1 mg por día. Durante la fase lútea del ciclo se excretan diariamente 2 a 4 mg y en el embarazo estos valores ascienden a 50 a 70 mg antes del parto (Goodman et al., 1991).

Muchos análogos de la progesterona, menos susceptibles al metabolismo hepático, son más efectivos que esta última cuando se administran por vía oral (Goodman et al., 1991).

#### 2.3.7. Niveles de progesterona en cabras.

Los niveles sanguíneos de progesterona son bajos, menos de 1.0 ng/ml durante el anestro y el principio del

estros, pero se incrementa rápidamente después de la ovulación alcanzando valores pico de 6 a 10 ng/ml hacia la mitad del ciclo y declinan abruptamente hacia el final del diestro. Los niveles sanguíneos de progesterona permanecen elevados si la cabra es preñada y pueden alcanzar valores de 10 a 12 ng/ml hacia el día 21 de la gestación. Los niveles de progesterona en la leche de cabras son paralelos a los de la sangre, pero en concentraciones más altas. Niveles de 2 a 4 ng/ml en leche son comunes durante el anestro o el estro, cuando en la sangre están por debajo de 1.0 ng/ml (McDonald, 1991).

En la actualidad se están realizando investigaciones con el fin de determinar los niveles de progesterona ( $P_4$ ) en las cabras dentro de sus diferentes fases del ciclo estrual, así como también en diferentes razas. A continuación se presentan una serie de investigaciones en las cuales se reportan los niveles de progesterona encontrados.

Tamanini et al. (1984) reportaron en cabras Alpinas en anestro estacional, sincronizadas con esponjas intravaginales con FGA, niveles  $<0.4$  ng/ml antes de retirar las esponjas y antes de los 4 días se incrementó. El nivel en las cabras preñadas fue  $>2$  ng/ml antes del parto. Por otra parte González-Stagnaro et al. (1984) encontraron niveles de progesterona en la fase luteal de  $5.7 \pm 0.6$  ng/ml en cabras de esta misma raza en la temporada de estro.

Ding et al. (1990) encontraron en cabras Haimen niveles de 0.53 ng/ml de  $P_4$  en el día del estro alcanzando el nivel pico de 6 ng/ml en el día 17. Por otra parte Bauernfeind y Holtz (1991) reportaron niveles de  $P_4$  dos días antes y un día después del estro de 0.12 y 0.10 ng/ml de  $P_4$ , respectivamente. Los máximos valores (7.2-7.3 ng/ml) se obtuvieron en el día 11-14 del ciclo estrual.

Cairolì et al. (1985) en cabras Alpinas Italianas en anestro sincronizadas con un tratamiento combinado de FGA, PMSG, FSH y LH reportaron niveles de  $P_4$  de 0.3 a 5.2 ng/ml

a los 3 días de quitadas las esponjas, mostrando el pico de P<sub>4</sub> en los días 9-12 (1.3-20.0 ng/ml). En el día 20-22 los niveles de P<sub>4</sub> disminuyeron a 1.1 ng/ml en los animales no preñados, los valores después del día 61 fueron alrededor de 0 ng/ml. En los animales preñados los valores de P<sub>4</sub> fueron de 3-4 ng/ml.

Pierre et al. (1984) sincronizaron cabras Saanen con esponjas intravaginales de MPA más PMSG y MPA, PMSG más PGF<sub>2</sub>. Estos investigadores encontraron en el día del estro un promedio de 1.16 ng/ml de P<sub>4</sub> en la leche y 0.29 ng/ml en el suero contra 3.15 ng/ml y 1.63 ng/ml en los dos grupos respectivamente. Por otra parte Pathiraja et al., (1991) determinaron los niveles de P<sub>4</sub> en cabras seminómadras (Maradi Red Sokoto) sincronizadas con progestágenos en esponjas intravaginales. Los niveles de P<sub>4</sub> promediaron rangos no detectables en el día del estro y 5.2± 0.28 ng/ml en la mitad del ciclo. La duración de los niveles elevados de P<sub>4</sub> (>2 ng/ml) fue de 12 días.

Bretzlaff et al. (1991) reportaron en cabras en anestro sincronizadas con implantes de Norgestomet más GnRH niveles de 1.0 ng/ml de P<sub>4</sub> en los días 3 al 5 después del empadre en cabras preñadas y se conservaron altos.

Bretzlaff et al. (1988) aplicaron 5 mg de PGF<sub>2</sub> en cabras lecheras ciclando; encontraron que los niveles de P<sub>4</sub> promediaron 4.1 ±1.2 ng/ml antes del tratamiento, 0.3± 0.2 ng/ml 24 horas después y 0.2± 0.1 ng/ml en el día del estro. Otros investigadores sincronizaron cabras West Africa Dwarf con PGF<sub>2</sub> y reportaron un promedio de 0.18 0.04 ng/ml de P<sub>4</sub> en el día del estro además 0.81± 0.22 y 1.13 ng/ml en los días 4 y 5 respectivamente; 3.45± 0.12 durante la preñez y 0.74 ng/ml durante el parto (Akusa et al., 1989).

Simplicio (1986) en cabras de raza Española reportó niveles de 7.5 ±0.5 ng/ml de P<sub>4</sub> durante la fase lútea del

ciclo y  $0.2 \pm 0.1$  ng/ml en el día del estro. Otro investigador determinó los niveles de  $P_4$  durante el ciclo estrual tomando muestras de sangre cada 3 días. En los días 3-6 y 15-21 los niveles fueron de 1.6 a 6.5 ng/ml y 8.8 a 13.3 ng/ml durante la mitad de la fase lútea (Wani, 1989).

2.3.8. Progestagenos más utilizados en la sincronización del ciclo estrual.

2.3.8.1. M P A (medroxiprogesterona acetato).

(6 -metil- 17 -acetoxy-preg-4-ene- 3, 20-diona)

Los estudios sobre el MPA para el control del ciclo estrual en los animales de granja comenzó alrededor del los 60's (Collins et al., 1961; Nellor et al., 1960; Zimbelan, 1961).

Zimbelan (1963) realizó una investigación con el objeto de determinar en ganado bovino la mínima dosis efectiva para la inhibición de la ovulación utilizando para ello 74 vaquillas lecheras y 96 vaquillas destinadas a la producción de carne. En vaquillas lecheras alimentadas con MPA encontró que una dosis de 135 mg durante 16 días fue efectiva para el control de la ovulación, observándose estro en 93% de los animales en los días dos, tres y cuatro después de terminado el tratamiento; las dosis menores fueron inefectivas. Grupos con dosis de 150, 180, 210 y 400 mg diarios inhibieron por completo el estro y la ovulación durante el tratamiento. En la vaquillas de producción de carne los grupos alimentados con dosis de 120 y 180 mg diarios de MPA inhibieron y sincronizaron la ovulación en un 94% de los animales, la tasa de concepción en todos los animales tratados después de siete días de terminados los tratamientos fue de 51%. En otra investigación Dhindsa et al. (1965) trabajando con ganado de carne condujeron dos experimentos con el fin de determinar el efecto del MPA en



la sincronización del ciclo estrual, estos investigadores proporcionaron 180 mg de MPA por día durante 18 días a 47 vaquillas y 149 vacas. El MPA suprimió el estro durante el período de alimentación y 51% de las hembras entraron en estro entre 42 y 66 hr. después de removido el MPA. La proporción de estros entre las 18 y 78 hr. después de retirado el MPA fue de 87% en el grupo de vaquillas y 55% en el grupo de vacas. La tasa de concepción durante el primer estro fue de 33% en 119 de los animales tratados. La tasa de pariciones de los animales después de tres ciclos estruales fue de 97%.

Hansel et al. (1966) aplicó 240 mg de MPA diarios por animal en el alimento durante 18 días, 81 de las 96 vacas entraron en estro en los siguientes nueve días después de retirar el MPA, el 76% de los animales entraron en estro entre el día tres y cuatro, la tasa de concepción al primer servicio fue de 65.4%.

Desde ese tiempo a la fecha se han desarrollado un sin número de investigaciones referentes al uso efectivo del MPA, tratando de buscar otras formas de proporcionarlo para lograr un mejor porcentaje de sincronización del ciclo estrual y se ha combinado con otros tipos de hormonas para tratar de obtener los mejores resultados en la sincronización y concepción de los animales, tanto en época reproductiva como en época de anestro.

Lopez-Sebastian (1991) utilizó esponjas intravaginales con 60 mg de MPA durante 12 días seguidas de una inyección de 500 UI de PMSG al momento de quitar la esponja. El estro se detectó en 10 de las 46 borregas Manchega 34.6 hr. en promedio después de terminado el tratamiento; utilizando laparoscopia se determinó que 90% de las borregas ovularon 58-66 hr. después de quitar las esponjas y 50% ovularon después de 61-66 hr. Sin embargo, González et al., (1991) aplicaron en 29 cabras esponjas impregnadas con 60 mg de MPA durante 11 días y una aplicación de 100 mg de cloprostenol en el día 8 del

tratamiento con progestágenos, seguido de 300 UI de HCG 48 ó 24 hr. antes de quitar las esponjas (grupo 1-3). Las cabras en los tres grupos ovularon 78, 70 y 60%, respectivamente, con un promedio de tiempo de 36.9, 42.9 y 38.0 hr. después de haber quitado las esponjas. Por otra parte Fukui et al., (1991) utilizaron 60 mg de MPA en borregas Suffolk durante 9 días con un aplicación de 600 UI de PMSG un día antes de quitar las esponjas, obtuvieron 50.4% de pariciones con inseminación doble a las 30 y 42 hr.

Fitzgerald et al., (1985) trabajaron con borregas Suffolk y Polypay con esponjas intravaginales impregnadas con 60 mg de MPA colocadas durante 7 días en combinación con una aplicación de 20 mg de prostaglandina F<sub>2</sub> en el día 6. El 89% de las borregas Suffolk entraron en estro dentro de los tres días después de quitada la esponja y el 88% parió 150 días después de estar expuestas a sementales. El 91% de las borregas Polypay entraron en celo y 62% de estas borregas parieron; en promedio el grupo de borregas sincronizadas tuvo una prolificidad de 1.67.

Oliveira y Resende (1990) trataron borregas adultas durante 10 días con esponjas intravaginales impregnadas con 50 mg de MPA además de combinarlas con 1) 0.05 mg de PGF<sub>2</sub>, 2) 0.05 mg de PGF<sub>2</sub> más 15 UI de gonadotropina menopaúsica humana, y 3) 0.05 mg de PGF<sub>2</sub> más 400 UI de gonadotropina coriónica equina; encontraron que 0, 100 y 80% de los animales mostraron estro, respectivamente.

#### 2.3.8.2. M G A (melengestrol acetato).

(6 metil-17 -acetoxi-16-metilene-preg-4, 6-diene-  
3,20-diona)

El MGA es un progestágeno que tiene una actividad oral que interrumpe la maduración folicular, bloquea la ovulación y suprime el estro en vaquillas alimentadas en

lotes de engorda (O'Brien et al., 1968; Bloss et al., 1966). Aunque el MGA es efectivo para sincronizar el estro, la fertilidad usualmente se reduce cuando se utiliza MGA solo (Zimbelman et al., 1970, citado por Coleman et al., 1990). Las dosis bajas de MGA están asociadas con una incidencia decreciente de folículos de tamaño grande y las dosis altas están asociadas con una alta incidencia de folículos de tamaño pequeño. Otros estudios muestran que la potencia del MGA es esencialmente igual cuando es administrado oral o intramuscular, el MGA es absorbido pero no degradado en el rumen cuando se da de manera oral (Patterson et al., 1989). Las dosis altas (>1 mg/día) resultan en intervalos largos al estro (Roussel y Beatty., 1969). Los niveles de MGA en el alimento están relacionados con el tiempo en que se presenta el estro después de quitar el MGA; las vacas que reciben niveles bajos de MGA muestran el estro más pronto que aquellas que son alimentadas con niveles altos de MGA (Randel et al., 1972).

Roussel and Beatty., (1969) mencionan que los tratamientos de MGA están diseñados para sincronizar el estro en vacas que estén ciclando normalmente, alimentándolas con MGA diariamente por 14 a 18 días a niveles de 0.5 a 1.0 mg. El intervalo promedio al estro u ovulación después de la última alimentación de MGA están en un rango de 3 a 7 días. Las dosis altas (>1 mg/día) resultan en intervalos largos al estro.

Beal et al., (1988) trabajaron con vacas y vaquillas destinadas a la producción de carne proporcionándoles 0.5 mg/día de MGA durante 7 días y una aplicación de prostaglandina F<sub>2</sub> (25 mg) en el último día de alimentación con MGA. Se detectaron 72% de los animales en estro en los primeros siete días postratamiento; la tasa de concepción fué baja (36%) en los animales que comenzaron a tratarse en el día 14 al 20 del ciclo, la tasa de concepción en los animales tratados en fase temprana del ciclo fué de 66%, utilizando inseminación artificial. En otra investigación

trataron vacas en anestro con 0.6 mg/día de MGA durante 9 días junto con una aplicación de 22 mg de PGF<sub>2</sub> en el último día de alimento con progestágeno; se obtuvo más de 65 % de sincronización de estro (Beal y Good, 1986). Estos mismos investigadores en otro trabajo con la misma cantidad de MGA y la aplicación de PGF<sub>2</sub>, solo que variando la duración del tratamiento a 5, 7 y 9 días, encontraron que el porcentaje de celo (66% en el tratamiento de 5 días) fue menor ( $P < 0.05$ ) que en el tratamiento de 7 días (75%); el tratamiento de 9 días fué intermedio (73%) pero diferente al tratamiento de 5 días.

#### 2.3.8.3. Norgestomet.

(17 -acetoxy-11 -metil-19-nor-pregn-4-ene-3, 20-diona)

Woody y Abenes (1975) han sido pioneros en el uso de este progestágeno, ellos realizaron una serie de investigaciones con el objeto de evaluar implantes subcutáneos con Norgestomet para el control del estro y de la ovulación. En uno de sus experimentos se trabajó con 36 vaquillas las cuales implantaron al azar en los días 2 ó 14 postestro. Los implantes contenían 6 o 9 mg de Norgestomet (10% de hormona por implante) y con una concentración de agente combinante de 2.4, 4.8 y 7.2 % durante 16 días. Los resultados sugirieron que en las vacas implantadas en el día 2 no existió diferencia en la respuesta del estro en los 5 días después de removido el implante, probablemente debido a la dosis de la hormona o al agente combinante. En contraste ninguna de las vaquillas tratadas a los 14 días postestro con implantes de 7.2% de agente mezclador entraron en estro mientras que el implante estaba colocado. Es posible que la insuficiencia de la hormona no pudo suprimir el estro y la ovulación en los implantes con altas cantidades de agente combinante. También se observó estro en una vaquilla implantada a los 14 días postestro (9 mg,

4.8%) mientras tenía el implante, pero esto al parecer fué debido a un efecto en el implante. En las vaquillas implantadas dos días postestro 13 de 18 vaquillas entraron en estro dentro de los 5 días de removido el implante y 9 de éstas (69%) concibieron en el primer servicio. De las 18 vaquillas implantadas 14 días postestro, 8 entraron en estro dentro de los 5 días de removido el implante pero ninguna de éstas concibió al primer servicio. Posteriormente debido a las dificultades encontradas con el tratamiento de 16 días se estableció otro experimento para explorar la alternativa de 9 días de duración del implante. Se implantaron 40 vaquillas en el día 2 postestro con 6 o 12 mg de norgestomet. Los implantes contenían en peso 10% de la hormona y 4.8 de agente combinante. A cada vaquilla se le proporcionó uno o dos implantes con 6 mg en la oreja. También se les proporcionó en el día de la implantación: a) inyección intramuscular de 5 mg de valerato de estradiol en aceite; b) implante en la oreja con 5 mg de estradiol-17 ; o c) una inyección intramuscular con 15 mg de flumetasona. Un elevado porcentaje de las vaquillas implantadas durante nueve días en el día dos postestro, presentaron ciclo estrual, en el grupo de 12 mg de norgestomet que en el grupo de 6 mg (55% vs 20%). Los efectos de los tratamientos complementarios fueron en un número mayor de vaquillas en estro en menos de 17 días en el grupo tratado con estrógenos que en aquellas tratados con flumetasona. Los resultados sugieren que los implantes que contienen 12 mg de norgestomet combinado con una inyección de 5 mg de valerato de estradiol pueden ser satisfactoria en el control del estro y ovulación.

González-Padilla et al., (1975) realizaron una investigación con el objetivo de evaluar el uso de Norgestomet y estrógenos para la inducción de estro en vacas en anestro postparto. Ellos trabajaron con 32 vacas de producción de carne amamantando becerros (de 15 a 60 días de edad), las cuales fueron observadas para

detectarles el estro 30 días antes de comenzar la época de empadre. Todas las vacas fueron tratadas con una inyección de 6 mg de valerato de estradiol y 3 mg de norgestomet, además de un implante de 6 mg de norgestomet subcutáneo en la oreja que fue removido nueve días después. La mitad de las vacas recibieron doble implante. No se encontraron diferencias debido al número de implantes en la ocurrencia del estro o en la tasa de preñez. Dentro de los 5 días de removido el implante 87% de las vacas en anestro entraron en celo; para el final de los 28 días del período de empadre la tasa de preñez en las vacas en anestro fue de 94%.

Este tratamiento está comercialmente disponible como Syncro-Mate-B<sup>®</sup> y está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) para la sincronización de estro en vaquillas lacheras o de carne, o vacas de carne postparto (Odde, 1990).

Brink y Kiracofe (1988) realizaron una investigación con el objeto de determinar si el estado del ciclo estrual influía en el intervalo del estro y tasa de concepción al primer servicio en vaquillas. Se utilizaron 57 vaquillas productoras de carne y 28 vaquillas productoras de leche. Todas las vaquillas fueron tratadas con Syncro-Mate-B durante nueve días, los animales fueron observados para el estro cada seis horas hasta las 52 hr. de removido el implante. El promedio de intervalo al estro fue de  $33.3 \pm 7.3$  hr. y el intervalo fue similar para vaquillas tratadas en fase temprana (antes del día 11) o tardía (después del día 11) del ciclo estrual ( $31.3 \pm 7.4$  vs  $35.2 \pm 7.2$  hr.). La tasa de concepción al primer servicio fue ligeramente mayor en vaquillas implantadas antes del día 11 del ciclo estrual ( $22/47 = 47\%$ ) comparadas con las tratadas después del día 11 del ciclo ( $14/38 = 37\%$ ). La tasa de concepción al primer servicio fue de 57% en vaquillas inseminadas sin dificultad y de 41% en vaquillas que presentaron problemas a la inseminación.

En una investigación desarrollada dos años seguidos trabajaron con un total de 177 vaquillas Simmental-Angus-Hereford las cuales fueron divididas en varios grupos; en un grupo utilizaron para sincronizar el método comercial Syncro-Mate-B (SMB), en el segundo grupo fué implantado con norgestomet (PR) durante 7 días más una aplicación inyectada de 5 mg de alfaprostol (PG) al momento de quitar el implante. El porcentaje de vaquillas ciclando durante el período de sincronización y el porcentaje en los 5 o 30 días no fueron diferentes ( $P > 0.10$ ) debido al tratamiento. El intervalo entre quitar el implante y el inicio del estro fue corto para las vaquillas tratadas con SMB que aquellas tratadas con PR+PG (42.8 vs 58.0 hrs). El grupo tratado con SMB tuvo más uniformidad en la sincronización del estro que el grupo PR+PG. Estos resultados indican que la combinación de norgestomet con alfaprostol produce mayor variación en el intervalo de tratamiento al estro que el procedimiento de Syncro-Mate-B (Whittier et al., 1986). Por otra parte King et al. (1988) utilizaron en vacas dos tratamientos; en uno de los grupos utilizaron implantes de 6 mg de norgestomet durante 14 días seguidos de una inyección de alfaprostol en el día 16 después de quitado el implante, y en el otro utilizaron Syncro-Mate-B. El grupo de Syncro-Mate-B tuvo mejor respuesta al estro dentro de los 5 días después del tratamiento (78.6 vs 64.0%) y un intervalo más corto al estro (39.2 vs 66.7 hr) que el grupo de norgestomet-alfaprostol. La tasa de concepción tuvo una tendencia a ser más alta en el grupo norgestomet-alfaprostol que en el grupo de Syncro-Mate-B (74.5 vs 62.5%).

Brown et al. (1988) utilizaron Syncro-Mate-B para sincronizar el estro en vaquillas ciclando, el implante duró colocado nueve días además de una aplicación de 5 mg de valerato de estradiol intramuscular al momento de quitar el implante, las vaquillas fueron observadas cada 6 hr.

durante 120 hr. después de quitar el implante. Estos investigadores encontraron una respuesta al estro de 90.2% y un grado de sincronía del 79%, la tasa de concepción fue de 40.6%, con una tasa de preñez de 36.6%.

Bretzlaff y Madrid (1989) trabajaron con implantes de Norgestomet en cabras lecheras en anestro estacional en tres hatos, los implantes contenían 3 mg de Norgestomet colocados 11 días en la base de la oreja, además de una aplicación de Cloprostenol (50mg) y PMSG (500 UI) 24 horas antes de quitar el implante. Después de quitar el implante, el estro ocurrió en el 100% de las cabras en  $19.4 \pm 4.9$  hr., 91% a las  $22 \pm 7.0$  hr. y en 100% a las  $18.0 \pm 2.2$  hr. en los hatos A, B, C, respectivamente. La tasa de preñez fue de 56, 67 y 27 % en los hatos A, B, C, respectivamente.

#### 2.4. Hormonas glucoprotéicas.

La familia de las hormonas glucoprotéicas está formada por las hormona Luteinizante (LH), hormona Folículoestimulante (FSH), Gonadotropina Coriónica (CG) y hormona estimulante de la Tiroides (Tirotropina; TSH). Todas ellas poseen una misma subunidad estructural y un mecanismo de acción común. Además, cada hormona glucoprotéica es útil clínicamente como agente terapéutico o de diagnóstico (McDonald, 1991).

##### 2.4.1. Química.

Las hormonas glucoprotéicas han sido purificadas y caracterizadas, en varias especies se han clonado los genes que las codifican. Las proteínas existen como heterodímeros formados por subunidades unidas por enlaces no covalentes que se designan y (Pierce y Parsons, 1981). Las subunidades de cada hormona son casi idénticas y están codificadas por el mismo gen, mientras que la especificidad biológica reside en las diferentes subunidades que están



codificadas por genes separados (Fiddes y Talmadge, 1984). Las subunidades de la CG y de la LH, en las cuales el 82% de los 115 primeros aminoácidos es idéntico. la similaridad en la secuencia de las otras subunidades oscila entre el 25 y el 40%.

Las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  derivan de precursores que contienen una secuencia señal típica de las proteínas secretadas (Von Heijne, 1983); poseen cinco (subunidad  $\alpha$ ) o seis (subunidad  $\beta$ ) uniones disulfuro internas (Ryan et al., 1988). El contenido de hidratos de carbono de cada una de la glucoproteínas es variable por las diferencias en el número y la localización de los sitios de glucosilación (Baenziger y Green, 1988). La subunidad  $\alpha$ , común a las cuatro hormonas, contiene dos cadenas de oligosacáridos unidos a la asparagina; las subunidades  $\beta$  de la CG también posee cuatro fracciones de carbohidratos unidos a la serina. Si bien los carbohidratos unidos por enlaces covalentes no son necesarios para la dimerización de  $\alpha$  y  $\beta$  o para fijación al receptor, se requieren para la activación de este último (Sairam y Bhargavi, 1985). Cada hormona glucoprotéica es secretada como una mezcla heterogénea cuyos componentes difieren en la cantidad de sulfato y ácido siálico unido a las distintas cadenas de carbohidratos. las isoformas pueden diferir en bioactividad, potencia en los inmunoanálisis o en ambas (Goodman et al., 1991).

## 2.5. Hormonas gonadotropicas.

Las gonadotropinas FSH, LH y CG son necesarias para la ovulación, la espermatogénesis y la biosíntesis de los esteroides sexuales. Durante más de 30 años se han empleado preparados de gonadotropinas de composición y pureza variable para estimular la fertilidad. La primera aplicación de las gonadotropinas para inducir la ovulación en mujeres hipogonatróficas fue realizada por Gemzell en

1958 con extractos de hipófisis humana. La dificultad y el costo de la obtención de hipófisis humanas, junto con el desarrollo de preparados de gonadotropinas urinarias, hizo que esa forma de terapia tuviera una duración breve. El primer embarazo logrado como resultado del tratamiento con gonadotropinas urinarias fue publicado en 1962 por Lunenfeld (Goodman et al., 1991).

#### 2.5.1. Secreción y acciones fisiológicas.

A pesar de un gran número de observaciones experimentales sobre la secreción y las acciones de las gonadotropinas, el conocimiento de estas áreas dista mucho de ser completo. La mayoría de los estudios se ha realizado en especies diferentes de las cuales provenía la hormona y en algunos casos se han usado preparaciones impuras, lo cual puede ser la causa de respuestas anómalas. Las observaciones sobre las respuestas de las gónadas humanas normales a las gonadotropinas humanas aún son relativamente fragmentarias (Goodman et al., 1991).

#### 2.5.2. Secreción.

La LH y la FSH son producidas y secretadas por el mismo tipo de células de la hipófisis, los gonadotrofos. La secreción de estas dos hormonas está regulada por los esteroides sexuales del plasma mediante un mecanismo de inhibición por retroalimentación. Como se describe más adelante, un solo factor regulador hipotalámico controla la secreción de FSH y LH (Goodman et al., 1991).

En la infancia y en la prepubertad, las concentraciones de FSH y LH en plasma son detectables, pero bajas. En la pubertad, la secreción gonadotrófica se duplica por un aumento de la amplitud y la frecuencia de los pulsos de GnRH (Marshall y Kelch, 1986; Stanhope y Brook, 1988). En los hombres, las concentraciones

plasmáticas de FSH y LH son relativamente constantes, mientras que la secreción en las mujeres es algo más elevada y varía según la fase del ciclo menstrual. En las mujeres normales, la producción diaria de LH llega a 500 a 1.000 UI y aumenta 3 y 6 veces en la ovulación y luego de la menopausia. En algunos trastornos gonadales, las concentraciones de gonadotropinas se elevan a causa de la disminución de los niveles de esteroides sexuales y de la pérdida con la GnRH, las gonadotropinas son secretadas en forma pulsátil, lo cual explica las oscilaciones minuto de las concentraciones plasmáticas. Los tumores hipofisarios pueden secretar, rara vez, una o ambas gonadotropinas (Snyder y Sterling, 1976).

### 2.5.3. Acciones sobre el ovario.

Durante la fase folicular del ciclo ovárico comienza el crecimiento de grupos sucesivos de pequeños folículos y cuando la ovulación ya es inminente, se encuentran folículos en todas las etapas de desarrollo. Esta respuesta ovárica se debe a la acción predominante de la FSH, y durante esta fase los estrógenos son los principales productos secretorios del ovario (Goodman et al., 1991).

Poco después de la ovulación se producen en rápida secreción una serie de modificaciones ováricas mediadas, posiblemente, por un aumento brusco de la secreción de FSH y LH; este aumento se debe a un efecto de retroalimentación positiva de los estrógenos sobre la secreción de gonadotropina. Los folículos más grandes se expanden con rapidez; los que están justamente en la etapa apropiada de desarrollo para favorecer la ovulación, sufren modificaciones citológicas en la granulosa que tienden a la luteinización y presentan una hiperemia intensa en la teca interna. Un área de la superficie de los folículos dominantes se adelgaza y sufre una disolución dejando una

abertura a través de la cual sale lentamente el líquido folicular viscoso que arrastra células descamadas de la granulosa y el cúmulo que contiene el óvulo. Los folículos grandes no están destinados a la ovulación, tal vez por encontrarse en una etapa indebida de desarrollo y permanecen avasculares comenzando una serie de cambios regresivos. Mientras dura la ovulación, una atresia general invade todos los otros folículos que poco antes maduraban bajo la influencia de la FSH y, en ciertas especies el proceso atrésico se extiende también al cuerpo lúteo residual de ciclos anteriores. Resulta tentador atribuir los cambios regresivos del ovario, cuyo paralelismo con la ovulación y la luteinización es tan pronunciado, a una acción de la LH (Goodman et al., 1991).

Las primeras etapas de tumefacción folicular preovulatoria están acompañadas por evidencias de la primera secreción de progesterona. Esto ha sido demostrado en especies que requieren la acción luteotrófica de la prolactina así como en aquellas que no la necesitan. La influencia crítica es ejercida por la LH, la cual mantiene el cuerpo lúteo hasta que la secreción de estrógenos y progesterona declina en forma suficiente para iniciar la menstruación, comenzando luego un nuevo ciclo. Si el embarazo se produce, la CG producida por las células trofoblásticas de la placenta mantiene el cuerpo lúteo (Goodman et al., 1991).

Las mediciones de las gonatropinas en el plasma durante todo el ciclo menstrual muestran que la FSH está elevada durante la fase folicular y cae lentamente antes de elevarse de nuevo a mediados del ciclo; su concentración llega al mínimo durante la fase lútea. La LH muestra un máximo llamativo en la mitad del ciclo, usualmente en el mismo día en que se produce el máximo de FSH. Este aumento brusco de la secreción de LH se observa inmediatamente antes de la ovulación (Faiman y Ryan, 1967).

#### 2.5.4. Mecanismo de acción.

Los receptores específicos de las gonadotropinas se encuentran sólo en los tejidos gonadales. En el ovario, la LH se fija a la superficie de las células de los grandes folículos de la granulosa; en los testículos se une a las células de Leydig. Recientemente se han purificado las proteínas de los receptores y pronto se han de conocer sus estructuras primarias (Kusuda y Dufau, 1988). La FSH se fija a la superficie de las células de Sertoli en los testículos. Los receptores para la LH y la FSH están acoplados a la adenilciclase por medio de una proteína reguladora de la fijación del nucleótido de guanina (Gs). La elevación del AMP cíclico intracelular incrementa la cantidad del complejo de enzimas mitocondriales que degrada en forma oxidativa la cadena lateral del colesterol; esta reacción es el paso limitante en la conversión de colesterol en pregnenolona (Trzeciak et al., 1986). Si bien en la corteza suprarrenal se produce un efecto similar en respuesta a la corticotropina, la producción total de esteroidogénesis está limitada por la disponibilidad de colesterol libre en este tejido. Se desconoce si existe un mecanismo similar para la regulación de la síntesis de los esteroides sexuales en las gónadas. Si bien el mecanismo por el cual la gonadotropina estimula la gametogénesis no es totalmente conocido, también está mediado por el AMP cíclico (Goodman et al., 1991).

#### 2.5.5. Niveles de LH en cabras.

El brote ovulatorio de LH es relativamente prolongado, dura nueve horas, y los niveles sanguíneos pueden alcanzar valores pico de 70 ng/ml. La LH permanece a niveles basales durante la mayor parte del ciclo (McDonald, 1991).

Kanai e Ishikawa (1988) colectaron muestras de sangre cada 10 minutos por 4 horas en cabras Shiba. Ellos detectaron durante el ciclo distintos pulsos de LH con una vida media de 20 minutos. La frecuencia de los pulsos de LH disminuyeron hacia la mitad de la fase luteal e incrementaron significativamente en la fase folicular. La concentración de progesterona fue significativamente correlacionada con la frecuencia pulsátil de LH. Estos mismos investigadores en otro trabajo reportaron que la secreción de pulsátil de LH con amplitudes menores de 1 ng/ml comenzaron dentro de 1-2 semanas después del parto y fueron seguidas por el retorno al estro dentro de 15-66 días después del parto.

Simplicio (1986) trabajó con cabras de raza Española y determinó durante la época de anestro la concentración basal en suero de LH obteniendo valores promedio de  $0.41 \pm 0.03$  ng/ml, la concentración pico de LH fue de  $4.0 \pm 1.47$  ng/ml y la amplitud del pulso fue de  $3.4 \pm 1.49$  ng/ml. La pulsación de los picos ocurrió a intervalos de 3.75 hr. Durante la fase luteal la pulsación de los picos ocurrió a intervalos de 2.27 hr; la concentración basal y pico de LH promedió  $0.3 \pm 0.02$  y  $6.3 \pm 0.73$  ng/ml, respectivamente, y la amplitud del pulso fue de  $5.7 \pm 0.87$  ng/ml. El pico de LH ocurrió a intervalos de 1 hora alrededor del tiempo del estro. Un día antes del estro, la concentración basal y pico de LH promediaron  $1.4 \pm 0.15$  y  $10.4 \pm 1.05$  ng/ml respectivamente y la amplitud del pulso fue de  $8.7 \pm 1.04$  ng/ml.

Buttle y Morant (1986) determinaron la concentración del LH en plasma por 24 hr. cada 15 minutos en cabras a los 25, 60, 90 y 120 días de la gestación y en cabras vacias ciclando en los días 10-14 del ciclo estrual. La concentración de LH en plasma fue menor durante la preñez con una media por encima de 0.9 ng/ml, significativamente

diferente de la media de 1.4 ng/ml encontrada en los días 10-14 del ciclo estrual. Los cambios cíclicos en la concentración de LH pueden ser demostrados durante la preñez en la mayoría de los animales, la amplitud fue menor y con una periodicidad de 4- 5 hr.

Otros investigadores trabajaron con cabras adultas y cabras jóvenes ciclando, ellos reportaron que el surgimiento de LH ocurrió  $16 \pm 5$  y  $13 \pm 3$  hr. después de comenzado el estro y la ovulación ocurrió  $20 \pm 3$  y  $20 \pm 4$  hr. después de que ocurrió el estro (González-Stagnaro et al., 1983).

Bretzlaff et al. (1988) inyectaron PGF<sub>2</sub> en cabras lecheras preñadas, las cabras abortaron y presentaron ciclos cortos, la LH surgió durante un período de 60 hr. después de la aplicación. El intervalo del tratamiento al surgimiento de LH fue significativamente largo en cabras con ciclos cortos (71 hr) que en aquellas con ciclos normales (58 hr). El área bajo la curva de LH fue significativamente menor en cabras con ciclos cortos.

Homeida y Cooke (1989) aplicaron en cabras 50 UI de oxitocina 2 veces al día en los días 3-6 después de completar el ciclo estrual normal, ellos reportaron que la concentración de LH y estradiol 17 en plasma no fueron diferentes entre el estro natural y el estro inducido.

Bretzlaff et al. (1991) trabajaron con cabras no lactantes en anestro tratándolas con norgestomet, GnRH, Norgestomet más GnRH y testigo. El tiempo del final del tratamiento a la concentración pico de LH fue de  $56 \pm 4.0$ ,  $28 \pm 4.7$ ,  $34 \pm 4.3$  y  $41 \pm 9.7$  horas, respectivamente. La concentración pico de LH fue mejor y ocurrió después en las cabras tratadas con norgestomet.

## 2.6. Hormona Gonadotropina coriónica (CG).

La gonadotropina coriónica es una hormona de la gestación humana; es secretada por los sinciotrofoblastos

de la placenta fetal ya a los 7 días después de la ovulación y pasa a la sangre en cantidad suficiente para mantener la función lútea e impedir el siguiente período menstrual; la secreción de LH continúa suprimida a causa de las crecientes concentraciones de estrógenos y progesterona (Goodman et al., 1991).

La CG es detectada en orina por inmunoanálisis varios días antes de la primera falta del período menstrual, lo cual constituye la base de la prueba del embarazo más usada. Luego, la cantidad excretada aumenta rápidamente hasta un máximo de 6 semanas después de la ovulación, declina a lo largo del mes siguiente y se estabiliza en un nivel inferior durante el resto del embarazo (Goodman et al., 1991).

Las alteraciones del cuerpo lúteo que se producen al comienzo de la gestación reflejan el intenso estímulo proporcionado por la acción de la CG similar a la LH. Durante el embarazo, las concentraciones del lactógeno placentario aumentan progresivamente; éste también es luteotrófico y puede desempeñar alguna función junto con la CG para estimular la producción de esteroides por el cuerpo lúteo. Con la creciente secreción de estrógeno y progesterona por la placenta durante el tercer mes, los ovarios y el cuerpo lúteo ya no son esenciales para mantener la gestación, pero éste último no sufre una modificación pronunciada en este momento. En cambio, se observa una lenta regresión que, histológicamente, no se llega a completar ni aún en el momento del parto. Ante la gran cantidad de CG presente durante el embarazo, el resto del ovario permanece inactivo (Goodman et al., 1991).

#### 2.6.1 Absorción, destino y excreción.

Las gonadotropinas originales en la hipófisis o la placenta son efectivas sólo si se administran por inyección, usualmente intramuscular. Es difícil medir con



exactitud la velocidad de depuración de las gonadotropinas del plasma a causa de su heterogeneidad estructural y de la secreción pulsátil de fondo de las hormonas endógenas. No obstante, los estudios indican que la LH, la FSH y la CG desaparecen del plasma con una vida media de 2,2 2,9 y 5,6 horas, respectivamente (Bennett y McMartin, 1979). La vida circulatoria prolongada de estas hormonas glucoprotéicas con relación a muchas otras hormonas peptídicas se debe a su resistencia a la degradación metabólica en la mayoría de los lechos tisulares. La depuración de las hormonas glucoproteicas inyectadas se realiza por filtración glomerular y posterior degradación en los túbulos renales proximales o excreción por la orina (sin modificar). La remoción de los residuos de ácido siálico da como resultado su rápida depuración total por el sistema retículo endotelial hepático (Morell et al., 1971). Así, si bien los residuos de ácido siálico no son necesarios para la actividad agonista en los receptores correspondientes, son críticos para la actividad in vivo.

## 2.7. Hormona liberadora de gonadotropina.

Unas de estas hormonas hipotalámicas, la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (también denominada hormona liberadora de la hormona luteinizante [LHRH]), es responsable de la regulación de la secreción de la FSH y la LH en los mamíferos. La GnRH endógena humana es activada a partir de una proteína de 92 aminoácidos que también actúa como precursor de un péptido inhibidor de la secreción de prolactina (Adelman et al., 1986). La GnRH madura es un decapeptido con extremos amino y carboxilo terminales bloqueados; es idéntico en todas las especies de mamíferos estudiadas hasta el momento. Se han sintetizado miles de análogos de la GnRH en busca de agonistas y antagonistas con propiedades farmacológicas útiles (Goodman et al., 1991).

### 2.7.1. Química.

La mayoría de los agonistas de la GnRH sintetizados hasta el momento contiene una o dos sustituciones en la cadena peptídica; la glicina en la posición 6 es reemplazada por d-aminoácidos hidrófobos y la glicinamida en la posición 10, por la N-etilamina. Estos péptidos son más resistentes a la proteólisis y se fijan con mayor afinidad a los receptores de la GnRH ( y a las proteínas plasmáticas) que la hormona natural. Su depuración in vivo está reducida y su potencia es mayor (Karten y Rivier, 1986).

La estructura de los antagonistas de la GnRH presenta un número mayor de sustituciones; los aminoácidos 1 y 3 son reemplazados por D-aminoácidos hidrófobos y las sustituciones ya descritas para los agonistas se conservan. Lamentablemente, los antagonistas de la GnRH también provocan la liberación de histamina y producen reacciones anafilactoideas en animales. Una nueva generación de antagonistas de la GnRH con una actividad liberadora de histamina menos potente se encuentra en investigación (Bajusz et al., 1988; Ljungquist et al., 1988).

### 2.7.2. Secreción.

La GnRH endógena es secretada por el hipotálamo en forma pulsátil y la frecuencia y la amplitud de los pulsos son críticos para el control de la secreción de gonadotropina por la hipófisis. Para el mantenimiento adecuado de la gametogénesis y esteroidogénesis se requiere un pulso de frecuencia normal entre 0.5 y 1/hora, ya que las frecuencias mayores o menores provocan una secreción subóptima de gonadotropinas. La secreción de GnRH se encuentra bajo control por retroalimentación de los esteroides sexuales y también está modulada por vías

neuronales adrenérgicas y mediadas por péptidos opioides (Marshall y Kelch, 1986).

### 2.7.3. Mecanismo de acción.

Los agonistas y antagonistas de GnRH se fijan a los receptores específicos de la superficie celular de los gonadotrofos de la hipófisis. Estas glucoproteínas de transmembrana han sido purificadas y pronto se conocerá su estructura. La fijación de la GnRH estimula la síntesis y la secreción de gonadotropina mediante un mecanismo efector que implica la movilización del  $Ca^{++}$  intracelular y la activación de la proteinoquinasa C. La síntesis de gonadotropina es estimulada en el nivel de la transcripción del gen. Existen pocas evidencias que apoyen la idea de una acción directa de la GnRH sobre las gónadas humanas, si bien esto sucede en otras especies. Como ya se ha mencionado, la exposición continua de los gonadotrofos a la GnRH lleva a su desensibilización. Aparentemente están implicados diversos procesos, entre ellos el desacoplamiento de los receptores de GnRH y sus efectores, el secuestro intracelular de los receptores y la depleción de los depósitos de las gonadotropinas (Hazum y Conn, 1988; Huckle y Conn, 1988).

### 2.7.4. Absorción, destino y excreción.

Dado que los agonistas de la GnRH son poco absorbidos por vía oral, se administran por vía intravenosa, subcutánea o intranasal. Los antagonistas de la GnRH que están actualmente en estudio son más hidrófobos que la GnRH nativa o sus análogos antagonistas y la administración oral puede resultar práctica (Goodman et al., 1991).

La GnRH se distribuye en un volumen aparente que se aproxima al espacio extracelular, del cual es depurada con

una vida media de 2 a 8 minutos. Los análogos agonistas de GnRH sintéticos son depurados más lentamente debido a su relativa resistencia a las proteasas tisulares y a su fijación a las proteínas plasmáticas; el leuprolide tiene una vida media en la circulación de 3 horas. La depuración se realiza a través del riñón y parcialmente degradada y excretada por orina (Handelsman y Snerdloff, 1986).

## 2.8. Estrógenos.

La producción controlada y cíclica de estrógenos y progesterona es exclusiva del ovario. Estas hormonas desempeñan una función vital en la preparación del tracto reproductor femenino para la recepción del esperma y la implantación del óvulo fertilizado. Además, muchas características de los hábitos femeninos están bajo la influencia de estos agentes. El conocimiento actual acerca de la síntesis y la acción de las hormonas ováricas ha permitido la intervención terapéutica racional en ciertas enfermedades. Sin embargo, son más empleados las agentes capaces de reproducir o antagonizar los efectos de estas hormonas y que se utilizan como antisépticos o para el tratamiento de ciertas neoplasias (Goodman et al., 1991).

### 2.8.1. Química.

La actividad estrogénica es compartida por muchos compuestos esteroideos y no esteroideos. Los estrógenos más potentes que se encuentran en la naturaleza son 17 estradiol, estrona y el estriol. Cada una de estas moléculas es un esteroide de 18 átomos de carbono que contiene un anillo fenólico A (un anillo aromático con un grupo hidroxilo terminal en el carbono 3) y un grupo -hidroxilo o cetona en la posición 17 del anillo D. El anillo fenólico A es la principal característica estructural responsable de la fijación específica y de alta

afinidad de estrógenos (Jordan et al., 1985; Duax et al., 1988). La mayoría de las sustituciones alquílicas sobre el anillo A alteran esta unión, pero las sustituciones en los anillos C o D pueden ser toleradas.

Ciertas alteraciones químicas de los estrógenos naturales los hacen efectivos por boca, en gran medida protegiéndolos de la inactivación por el hígado. Uno de los estrógenos potentes conocidos, el etinilestradiol, en un ejemplo de este tipo en el cual los elementos del acetileno están unidos al carbón 17. Este estrógeno y algunos de sus derivados son muy usados y también se incorporan junto con compuestos del tipo de la progesterona para la regulación del ciclo menstrual y el control de la fertilidad (Goodman et al., 1991).

Los compuestos no esteroideos que poseen actividad estrogénicas se presentan en la naturaleza en diversas plantas, entre ellos se encuentra la flavona, la isoflavona y los derivados del cumestano (fitoestrógenos). Muchos de estos compuestos policíclicos contienen un anillo fenólico que es similar al anillo A de los esteroides. Uno de los primeros estrógenos no esteroideos que fueron sintetizados (y aun el más potente) fue el dietilestilbestrol. Cuando se visualizan en su conformación trans, la semejanza estructural entre el dietilestilbestrol y el estradiol es evidente. Si bien la potencia estrogénica del dietilestilbestrol depende de la especie, en la mayoría de los ensayos biológicos es tan potente como el estradiol. A diferencia de los estrógenos naturales, es muy activo cuando se administra por boca y su acción luego de una sola dosis es más prolongada; estas propiedades son compatibles con su menor degradación en el organismo. La introducción de un estrógeno de poco costo, abundante y activo por vía oral en un momento en que los productos naturales eran escasos constituyó un hito fundamental en el desarrollo de la terapia endocrina efectiva (Goodman et al., 1991).

### 2.8.2. Biosíntesis.

Los esteroides estrógenos son formados finalmente a partir de la androstenediona o de la testosterona como precursores inmediatos. La reacción implica la aromatización del anillo A y se cataliza en tres pasos por un complejo de monooxigenasas (aromatasa) que emplea NADPH y oxígeno molecular como cosustratos (Miller, 1988). En la primera etapa de esta reacción, el C 19 (el grupo metilo angular situado en el C 10 del precursor andrógeno) es hidroxilado. Una segunda hidroxilación da como resultado la eliminación del grupo hidroximetilo del C 19 recientemente formado y una hidroxilación final en el C 2 da un intermediario inestable que sufre una reordenación y forma el anillo fenólico A. La reacción total consume tres moléculas de oxígeno y tres moléculas de NADPH (Goodman et al., 1991).

La actividad de aromatasa reside en una glucoproteína de transmembrana (P450,arom) homóloga con la familia de monooxigenasas del citocromo P450; también es esencial una flavoproteína ubicua, la NADPH-citocromo P450 reductasa. Ambas proteínas están localizadas en el retículo endoplasmático de las células de granulosa ovárica, células testiculares de Sertoli y Leydig, adipocitos, sinciciotrofoblastos placentarios, el blastocito de preimplantación y diversas regiones del cerebro, incluyendo el hipotálamo (Goodman et al., 1991).

Los ovarios son la fuente principal de estrógenos de las mujeres premenopásicas. El principal producto de secreción es el estradiol, sintetizado por las células de granulosa a partir de precursores androgénicos proporcionados por las células de la teca. Aquí, como en otros tejidos, la actividad aromatasa es inducida por hormonas como las gonadotropinas que elevan las concentraciones intracelulares de adenosina 3', 5'-monofosfato (AMP cíclico). Las gonadotropinas y el AMP

cíclico también aumentan la actividad de la enzima que activa la cadena lateral del colesterol y facilita el transporte de este último ( el precursor de todos los esteroides) a la mitocondria de las células que sintetizan esteroides. Estas transformaciones tienen lugar principalmente en el hígado, donde la interconversión entre estrona y estradiol es catalizada por la 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Los tres estrógenos son excretados en la orina como glucurónios y sulfatos, junto con un número de productos menores relacionados, formando complejos solubles en agua (Goodman et al., 1991).

En los hombres y en la mujeres posmenopáusicas, la principal fuente de estrógenos es el tejido adiposo. En este y otros tejidos periféricos, la estrona es sintetizada a partir de la dehidroepiandrosterona, que es secretada por la corteza suprarrenal. Así, la contribución del tejido adiposo a la reserva de estrógenos es regulada en parte por la disponibilidad de los precursores androgénicos (Mendelson y Simpson, 1987).

Durante la gestación, la placenta sintetiza gran cantidad de estrógenos, empleando la dehidroepiandrosterona fetal y su derivado 16 -hidroxilado para producir estrona y estriol, respectivamente. Así, la orina humana de la embarazada es una fuente abundante de estrógenos naturales. La yegua preñada excreta más de 100 mg diarios, un récord sólo superado por el semental que, a pesar de claras expresiones de virilidad, excreta más estrógenos que cualquier otra criatura viviente (Goodman et al., 1991).

### 2.8.3. Acciones fisiológicas sobre la hipófisis.

Las acciones precisas de los estrógenos sobre la actividad secretora de la adenohipófisis son difíciles de definir. En el ciclo sexual normal de los mamíferos, los cambios estructurales y secretorios en el ovario son

inducidos por la secreción precisamente espaciada y secuencial de las gonadotropinas de la hipófisis. Los mecanismos centrales y los sucesos que llevan a la secreción cíclica de las gonadotropinas y que inician la pubertad y el desarrollo gonadal se desconoce.

Una dificultad conceptual es que aparentemente existe una sola hormona liberadora de gonadotropina, LHRH/FSHRH o GnRH; esta hormona incrementa la secreción hipofisiaria de la LH y FSH. Las concentraciones sanguíneas variables de cada gonadotropina durante el ciclo menstrual sugieren que podría existir otra hormona reguladora para explicar la independencia aparente de su secreción. Sin embargo, los complejos efectos de retroalimentación de los esteroides sexuales y tal vez otros factores gonadales sobre la hipófisis y el hipotálamo influyen sobre la secreción y la acción de la GnRH y este efecto puede explicar los patrones divergentes de liberación de cada gonadotropina (Schally, 1978).

Si bien la generalización es prematura, ciertas interrelaciones parecen definidas. Dado que el folículo ovárico crece bajo la influencia de la FSH, la creciente cantidad de estrógeno producido disminuye la liberación de GnRH y en consecuencia suprime la secreción de FSH. Bajo la influencia de la FSH, las células de la granulosa de los folículos de Graaf también pueden secretar inhibina, que por retroalimentación disminuye la secreción de FSH. La inhibina, descrita por primera vez en el testículo, es un glucopéptido que también es producido por los ovarios y la placenta (DeJong, 1988); ésta hormona suprime la secreción de FSH más que la secreción de LH (Ying, 1988). Si bien los estrógenos disminuyen la secreción de FSH, tiene un efecto bifásico sobre la LH. La rápida tumefacción del folículo, que culmina en la ovulación, se debe al pico de LH que se produce en la mitad del ciclo, probablemente por una mayor liberación de GnRH así como una mayor sensibilidad de la hipófisis, inducida por los estrógenos, frente a la hormona



reguladora. Se desconoce cómo se selecciona para su ruptura y ovulación uno de los muchos folículos que se desarrollan bajo la influencia de la FSH en los primates (Goodman et al., 1991).

La secreción de progesterona comienza durante la formación del cuerpo amarillo y continúa durante toda su vida funcional. El control de la secreción del cuerpo amarillo es manejado por diversas especies en formas diferentes. En las mujeres se encuentra bajo el control de la LH (Goodman et al., 1991).

El mayor misterio es la naturaleza cíclica y pulsátil relativamente precisa de la secreción hipofisiaria de gonadotropinas y, en consecuencia, de la secreción ovárica de estrógenos y progestágenos. Además de las oscilaciones más prolongadas y amplias de las gonadotropinas durante el ciclo menstrual, existen variaciones más pequeñas y cortas de las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas en las mujeres normales. La importancia de la secreción pulsátil que causa estas variaciones se desconoce (Goodman et al., 1991).

Por el contrario, la secreción diaria total de gonadotropinas en los hombres es muy estable, si bien durante el curso del día es variable. En el hombre la secreción de FSH y LH puede ser inhibida por estrógenos e inhibina; como resultado, se detiene la espermatogénesis, se atrofian los túbulos testiculares y los cambios regresivos en el tracto genital muestran que la secreción de andrógenos está reducida.

Cuando los ovarios o los testículos son extirpados o dejan de funcionar, existe una superproducción de FSH y LH, que son excretadas en la orina. La medición de las gonadotropinas urinarias o plasmáticas son pruebas clínicas valiosas y se emplean para evaluar la función hipofisiaria y mostrar la efectividad de las dosis de reposición de estrógenos o testosterona que, en cantidades que podrían considerarse fisiológicas, inhiben específicamente la

producción excesiva (Goodman et al., 1991).

#### 2.8.4. Mecanismo de acción.

Los estrógenos, como otras hormonas esteroideas, actúan regulando la transcripción de un número limitado de genes. Las hormonas se difunden en forma pasiva a través de las membranas celulares, se distribuyen en las células y finalmente se fijan a un receptor nuclear para estrógenos. Esta proteína, que se encuentra en los tejidos que responden a los estrógenos (tracto reproductor femenino, mama, hipófisis e hipotálamo), es una proteína fijadora de DNA homóloga con los receptores de otras hormonas esteroideas, vitamina D, ácido retinoico y hormonas tiroideas. Una vez activado por el ligando, el receptor de estrógenos se fija a secuencias específicas de DNA (elementos de respuesta a las hormonas) que estimulan la transcripción de genes adyacentes. El número total de proteínas que son inducidas por el estrógeno no es bien conocido, pero se calcula entre 50 y 100 (Gorski et al., 1986; Evans, 1988; Beato, 1989).

#### 2.8.5. Absorción, destino y excreción.

Los estrógenos usados en terapéutica son en general fácilmente absorbidos a través de la piel, mucosas y tracto gastrointestinal. Cuando se aplica para una acción local, la absorción a menudo es suficiente para causar efectos sistémicos. La absorción de la mayoría de los estrógenos naturales y sus derivados en el tracto gastrointestinal es rápida y completa. Así, la limitada efectividad oral de los estrógenos naturales ésteres no se debe a una mala absorción sino a su metabolismo hepático, como se comenta más adelante.

Los estrógenos son prácticamente insolubles en agua. Cuando se inyectan disueltos en aceite son absorbidos y metabolizados con rapidez. Los ésteres arílicos y alquílicos del estradiol son menos polares a medida que el tamaño de los sustituyentes aumenta; en consecuencia la velocidad de absorción de los preparados oleosos es reducida progresivamente y la duración de su acción se prolonga. Las dosis terapéuticas de compuestos como el Valerato o el Cipionato de estradiol son absorbidas a lo largo de varias semanas luego de una sola inyección intramuscular (Goodman et al., 1991).

Los estrógenos y sus ésteres son tratados en el organismo en forma muy similar a las hormonas endógenas. La inactivación del estrógeno se realiza principalmente en el hígado. Una cierta proporción del estrógeno se excreta en la bilis y luego es reabsorbida en el intestino. Durante esta circulación enterohepática, el estrógeno se degrada por conversión a productos menos activos como estriol y otros numerosos estrógenos por oxidación a sustancias no estrógenas y por conjugación con los ácidos sulfúrico y glucurónico.

El etinilestradiol es activo por vía oral ya que su inactivación en el hígado y otros tejidos es muy lenta. Esto explica la gran potencia intrínseca del análogo. En forma similar, los estrógenos no esteroideos son degradados lentamente (Goodman et al., 1991).

Los estrógenos naturales circulan en la sangre en asociación con albúmina y globulina fijadoras de hormonas sexuales (Heyns, 1977). Una proporción importante de estrógeno se encuentra en forma de conjugados, en particular sulfato, que son excretados por el riñón.

## 2.9. Eicosanoides.

Se han identificado familias diferentes de autacoides que derivan de los fosfolípidos de membrana: los eicosanoides, que se forman a partir de ciertos ácidos grasos poliinsaturados (en especial, ácido araquidónico), incluyen prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano A<sub>2</sub> y leucotrienos; y fosfolípidos modificados, representados en la actualidad por el factor activador plaquetario (FAP). Los eicosanoides son prevaletentes en extremo y han sido detectados en casi todos los tejidos y líquidos orgánicos. Su producción aumenta en respuesta a diversos estímulos y producen un amplio espectro de efectos biológicos. Aunque sus precursores están ampliamente distribuidos, el FAP es formado por un número más pequeño de tipos celulares, en particular leucocitos circulantes y plaquetas y células endoteliales. Sin embargo, debido a la amplia distribución de estas células, las acciones del FAP pueden manifestarse virtualmente en cada órgano y tejido del organismo (Goodman et al., 1991).

### 2.9.1. Química y biosíntesis.

Se denomina eicosanoides a las familias de prostaglandinas, leucotrienos y compuestos relacionados porque derivan de los ácidos grasos esenciales de 20 carbonos, que contienen tres, cuatro o cinco enlaces dobles: ácido 8,11,14-eicosatrienoico (ácido dihomo- - linoleico), ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico (ácido araquidónico) y ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico. En el hombre, el araquidonato es el precursor más abundante y deriva del ácido linoleico (ácido 9,12-octadecadienoico) de la dieta o es ingerido como un constituyente de ella. Luego, el araquidonato es esterificado a los fosfolípidos de las membranas celulares o a otros lípidos complejos. Dado que

la concentración de araquidonato libre celular es muy baja, la biosíntesis de eicosanoides depende principalmente de su disponibilidad para las enzimas que los sintetizan; esto resulta de su liberación de los depósitos celulares de lípidos mediante acilhidrolasas. el aumento de la biosíntesis de los eicosanoides está regulado en forma estrecha, produciéndose en respuesta a una amplia variedad de estímulos físicos, químicos y hormonales.

Las hormonas, los autacoides y otras sustancias aumentan la biosíntesis de los eicosanoides mediante la interacción con receptores ligados a la membrana plasmática, que están acoplados a proteínas reguladoras unidas al nucleótido guanina (proteínas G). Esto produce una elevación directa de las fosfolipasas (C y/o A<sub>2</sub>) o el aumento de las concentraciones citosólicas de Ca<sup>++</sup>, que también pueden activar estas enzimas (Okajima y Ui, 1984; Burch y Axelrod, 1987). Se cree que los estímulos físicos aumentan el influjo de Ca<sup>++</sup> mediante la perturbación de la membrana celular, activando así la fosfolipasa A<sub>2</sub>. Esta hidroliza la unión éster sn-2 de los fosfolípidos de membrana (en particular fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina) con la liberación de araquidonato. En contraposición, la fosfolipasa C separa el puente fosfodiéster, produciendo la formación de un 1,2-diglicérido. Luego se libera araquidonato del triglicérido mediante las acciones secuenciales de la digliceridolipasa y la monogliceridolipasa (Okazaki et al., 1981). Una vez liberado, una porción de araquidonato se metaboliza con rapidez a productos oxigenados, por acción de varios sistemas enzimáticos diferentes, incluyendo ciclooxigenasa o una de varias lipooxigenasas.

#### 2.9.1. Productos de la ciclooxigenasa.

Las prostaglandinas pueden considerarse como análogos de un compuesto no natural conocido con el nombre trivial

de ácido prostanoico. Los productos se agrupan en varias clases principales en base a su estructura y son designados con letras y distinguidos por sustituciones del anillo ciclopentano.

Las prostanglandinas de las series E y D son hidroxicetonas, mientras que las prostanglandinas F son 1,3-dioles . Son productos del metabolismo de las prostaglandinas G (PGG) y H (PGH). Las PGA, PGB y PGC son cetonas insaturadas que se originan en forma no enzimática de la PGE durante procedimientos de extracción; es improbable que éstas existan en forma biológica. la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) tiene una estructura en doble anillo; existe un segundo anillo agregado a unciclopentano, formado por un puente de oxígeno entre los carbonos 6 y 9. Los tromboxanos también resultan del metabolismo de las prostaglandinas G y H. Las clases principales se subdividen según el número de uniones dobles en las cadenas laterales. Esto se indica con el suscripto 1, 2 o 3 y, en muchos casos, refleja el precursor del ácido graso. Las prostaglandinas derivadas del araquidonato llevan el suscripto 2 y son las principales en los mamíferos. En circunstancias normales hay poca evidencia de que las prostaglandinas de las series 1 o 3 sean importantes.

La síntesis de prostaglandinas se lleva a cabo en forma escalonada, mediante un complejo ubicuo de enzimas microsomales. La primera enzima en esta vía de síntesis es la prostanglandina endoperoxidasa sintasa, también llamada ácido graso ciclooxigenasa. La enzima tiene dos actividades precisas: una actividad endoperoxidasa sintasa, que oxigena y cicla el ácido graso del precursor no esterificado para formar la PGG endoperoxidasa cíclica, y una actividad peroxidasa, que convierte la PGG en PGH. Las endoperoxidasas son químicamente inestables, pero pueden sufrir una transformación enzimática, convirtiéndose en una variedad de productos, incluyendo PGI, TXA, PGE, PGF o PGD (Samuelson et al., 1975; Needleman et al., 1986). las

isomerasas para la síntesis de PGE<sub>2</sub> y PGD<sub>2</sub> han sido identificadas. Una 9-ceto reductasa cataliza la interconversión de PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2</sub> en algunos tejidos.

La endoperoxidasa PGH<sub>2</sub> también se metaboliza en dos compuestos inestables y de alta actividad. La tromboxano sintasa cataliza la formación de tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), que se degrada en forma no enzimática (t<sub>1/2</sub>=3 minutos) en tromboxano B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>), estable. La PGI<sub>2</sub> se forma a partir de PGH<sub>2</sub>, mediante la prostaciclina sintasa; se hidroliza en forma no enzimática (t<sub>1/2</sub>=3 minutos) a 6-ceto-PGF<sub>1</sub>.

Aunque la mayoría de los tejidos pueden sintetizar los intermediarios de la prostaglandina endoperoxidasa a partir del araquidonato libre, su destino varía en cada tejido y depende del complemento de las enzimas (sintasas o isomerasas) que estén presentes y de su abundancia relativa. Por ejemplo, el pulmón y el bazo pueden sintetizar toda la gama de productos. Por el contrario, la tromboxano sintasa es la enzima principal de las plaquetas, que metaboliza el endoperóxido, mientras que el contenido principal de las células endoteliales es la prostaciclina sintasa (Goodman et al., 1991).

### 2.9.3. Propiedades farmacológicas.

Ningún otro autocoide muestra efectos más numerosos y diversos que las prostaglandinas y otros metabolitos del araquidónico. El espectro de acciones no sólo amplio sino que también diferentes compuestos presentan distintas actividades cualitativas y cuantitativas. Sería demasiado confuso presentar la miríada de efectos farmacológicos que se han asignado a estas sustancias y aun más profundizar en las actividades de sus análogos sintéticos. Esta exposición está limitada a las acciones que se consideran las más importantes (Goodman et al., 1991).

#### 2.9.4. Músculo liso.

Las prostaglandinas contraen o relajan muchos músculos lisos, además de los del árbol vascular. Los leucotrienos contraen la mayoría de los músculos lisos.

#### 2.9.5. Utero.

Tiras de útero humano no grávido son contraídas por las PGF, pero relajadas por las PGE. La respuesta contráctil es más importante antes de la menstruación, mientras que la relajación es máxima en la mitad del ciclo (Bergström et al., 1968). Las PGF y bajas concentraciones de PGE<sub>2</sub> producen una contracción uniforme de las tiras uterinas de mujeres grávidas; la PGI<sub>2</sub> y altas concentraciones de PGE<sub>2</sub> producen relajación. La infusión intravenosa de PGE<sub>2</sub> o PGF<sub>2</sub> a mujeres grávidas produce un aumento en el tono uterino, dosis dependiente, y también de la frecuencia e intensidad de la contracción rítmica uterina. A medida que progresa el embarazo, la respuesta uterina a las prostaglandinas aumenta; no obstante, el aumento es mucho menor que el producido por la oxitocina (Behrman y Anderson, 1974).

#### 2.9.6. Sistema endocrino.

Varios tejidos endocrinos responden a las prostaglandinas. En una cantidad de especies, la administración sistémica de PGE<sub>2</sub> aumenta las concentraciones circulantes de ACTH, hormona del crecimiento, prolactina y gonadotropinas; la última acción parece implicar un lugar de acción hipotalámico (Behrman, 1979). Otros efectos incluyen la estimulación de la producción de esteroides por las suprarrenales,



estimulación de la liberación de insulina, acciones semejantes a las de la tirotrófina sobre la tiroides y efectos semejantes a los de la LH sobre el tejido ovárico aislado, produciendo un aumento en la secreción de progesterona en el cuerpo lúteo. Este último efecto observado in vitro, contrasta con las acciones luteolíticas de las prostaglandinas in vivo en muchas especies, pero no en la mujer grávida. Esta propiedad es ejercida en forma especial, pero no única, por la PGF<sub>2</sub> (Behrman y Anderson, 1974; Goldberg y Ramwell, 1975; Horton y Poyser, 1976).

#### 2.9.7. Efectos metabólicos.

Las PGE inhiben, in vitro, la tasa basal de lipólisis del tejido adiposo y también la lipólisis estimulada por la exposición a las catecolaminas u otras hormonas lipolíticas. Esas acciones también se han observado in vivo en varias especies, incluyendo el hombre, pero en forma más caprichosa. Las PGE también tienen algunos efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos, semejantes a los de la insulina y ejercen acciones parecidas a las de la hormona paratiroidea, produciendo la movilización de Ca<sup>++</sup> óseo en cultivo tisular (Goodman et al., 1991).

#### 2.9.8 Mecanismo de acción.

La diversidad de los efectos de los prostanoides se explica por la existencia de un número de receptores característicos que median sus acciones. Otro esquema para la clasificación de estos receptores en las plaquetas y el músculo liso se basa principalmente sobre el patrón de efectos y las potencias relativas de los agonistas naturales y sintéticos (Kennedy et al., 1982; Coleman et al., 1984); este esquema ha sido sustanciado en gran parte por estudios de ligadura-unión y por el descubrimiento de antagonistas relativamente selectivos (Halushka et al.,

1989). Los receptores se han denominado en relación con la prostaglandina para la que tienen una mayor afinidad aparente y se han dividido en cinco tipos principales llamados DP (PGD), FP (PGF), IP (PGI<sub>2</sub>), TP (TXA<sub>2</sub>) y EP (PGE). Los últimos tipos nombrados sufrieron una subdivisión adicional: EP<sub>1</sub> (contracción del músculo liso), EP<sub>2</sub> (relajación del músculo liso), TP (contracción del músculo liso) y TP (agregación plaquetaria) (Goodman et al., 1991).

Como muchos otros receptores, los de los prostanoides están acoplados a mecanismos de acción efectores a través de proteínas G (Halushka et al., 1989). En la actualidad se acoplaron dos sistemas de segundos mensajeros con la acción de los prostanoides en las plaquetas y el músculo liso: estimulación de la adenilciclase (aumento de la acumulación de AMP-cíclico) y estimulación de la fosfolipasa C (incremento de la formación de inositol-1,4,5-trifosfato, que lleva a un aumento en el Ca<sup>++</sup> citosólico, y de acilglicerol). La PGE antagoniza las acciones lipolíticas de la adrenalina (adipositos en la rata) y los efectos de la hormona antidiurética (vejiga de sapo), al menos en parte, mediante la inhibición de la adenilciclase (Goodman et al., 1991).

Las acciones de los prostanoides se estudiaron en forma más completa en las plaquetas. Los endoperóxidos de las prostaglandinas y el TXA<sub>2</sub> estimulan el receptor TP, produciendo así el cúmulo de las plaquetas y la facilitación de la agregación. Estos efectos están asociados con la activación de la fosfolipasa C y la liberación posterior de Ca<sup>++</sup> intracelular (Owen y Le Breton, 1981). El Ca<sup>++</sup> promueve la agregación y la producción de TXA<sub>2</sub> adicional. La PGI<sub>2</sub> se une a los receptores IP y activa la adenilciclase; la inhibición de la agregación plaquetaria por el AMP-cíclico está asociada con una disminución del Ca<sup>++</sup> intracelular (Owen y Le Breton, 1981). La PGD<sub>2</sub> interactúa con un receptor

característico (DP), que también estimula la adenilciclase. La PGE<sub>1</sub> parece actuar a través de receptores IP; la PGE<sub>2</sub> puede actuar sobre ambos receptores IP y DP (Goodman et al., 1991).

También se ha realizado la identificación farmacológica y por las técnicas de ligadura-unión de tres receptores diferentes para los leucotrienos (Halushka et al., 1989). Todos éstos parecen activar la fosfolipasa C.

Otros metabolitos de la vías de lipooxigenasa y epoxigenasas (HETE, lipoxinas, hepoxilinas) poseen actividades biológicas; no obstante, en la actualidad no hay evidencia de la existencia de receptores convencionales. Es posible que metabolitos de las lipooxigenasas funcionen como segundos mensajeros intracelulares. Por ejemplo, algunos neurotransmisores estimulan la síntesis en el tejido neural de un producto no identificado de la vía de la 12-lipooxigenasa que parece regular la apertura de un canal de K<sup>+</sup> (Piomelli et al., 1987). En las células miocárdicas pueden existir una situación análoga (Goodman et al., 1991).

#### 2.9.9. Prostaglandinas y posibles funciones en los procesos metabólicos.

##### 2.9.9.1. Fisiológicos.

Debido a que los eicosanoides pueden ser formados por casi todas las células, es razonable sospechar que cada efecto farmacológico puede reflejar una función fisiológica o fisiopatológica. Estas sospechas han sido alimentadas y representadas por incontables hipótesis que atañen a casi todas las funciones orgánicas.

### 2.9.9.2. Reproducción y parto.

Existe un gran interés en las prostaglandinas debido en su implicación en la fisiología de la reproducción. Su elevada concentración en el semen humano y la absorción sustancial de éstas por la vagina han alentado la especulación de que las prostaglandinas depositadas durante el coito pueden facilitar la concepción mediante acciones sobre el cuello y el cuerpo uterino, la trompas de falopio y el transporte del semen. Aunque hay cierta correlación entre concentraciones disminuidas de prostaglandinas en el semen y ciertos casos de infertilidad masculina, el papel de los eicosanoides en el semen permanece en la oscuridad (Goodman et al., 1991).

Durante el embarazo humano, la capacidad de las membranas fetales de elaborar prostaglandinas aumenta en forma progresiva. Durante el parto, las concentraciones de éstas en la sangre y líquido amniótico son elevadas, pero se desconoce si esto es un determinante importante en el comienzo del trabajo de parto o solo sirven para mantener las concentraciones uterinas iniciadas por la oxitocina. En cualquier caso, los inhibidores de la ciclooxigenasa aumentan la duración de la gestación, prolongan el trabajo de parto espontáneo e interrumpen el trabajo de parto prematuro. Este último efecto ha promovido la investigación clínica de estos agentes para la prevención del parto prematuro. A pesar de su efectividad, su impacto potencial sobre el desarrollo fetal (cierre prematuro del conducto arterioso), junto con la disponibilidad de otros agentes tocolíticos, ha limitado el uso de los inhibidores de la ciclooxigenasa con este propósito (Goodman et al., 1991).

La  $PGF_2$  producida en el útero es una hormona luteolítica en algunas especies de subprimates. Este conocimiento ha llevado al desarrollo de análogos de las prostaglandinas para uso veterinario en la sincronización del estro en los animales de granja, con el objeto de

simplificar los procedimientos de cría; también se usan para obtener abortos seguros y tempranos antes de que los animales sean enviados al mercado (Goodman et al., 1991).

### III. MATERIALES Y METODOS

#### 3.1. Localización del área de estudio.

El presente estudio se llevó acabo en el rancho "el Farallón" propiedad del Sr. José Guadalupe González González ubicado en el municipio de Higueras N.L., México a  $25^{\circ} 57'$  Latitud Norte y  $100^{\circ} 01'$  Longitud Oeste con una elevación de 538 m sobre el nivel medio del mar (García, 1973).

#### 3.2. Clima.

El clima de la región esta clasificado en:

Bw (h') hw'' (e')	
B	clima seco
(e')	muy extremo
(h')	cálido
(w)	lluvias en verano

Este clima se caracteriza por una temperatura media anual de  $23^{\circ}\text{C}$  y una precipitación de aproximadamente 533.3 mm distribuida en dos períodos, de Mayo a Junio y de Agosto a Octubre; el resto de los meses se consideran secos (García, 1973).

#### 3.3. Vegetación.

La comunidad vegetal es un Matorral Mediano Subperenifolio, caracterizado por especies arbustivas con espinas laterales. La altura de los arbustos varía entre 1 y 3 metros. Las plantas arbustivas dominantes son chaparro prieto (Acacia rigidula), granjeno (Celtis pallida), guayacán (Porlieria angustifolia) y palo verde (Cercidium macrum). Durante la estación húmeda, crecen hierbas anuales como *Dyssodia* spp., *Cynanchum* spp. y *Zephyrantes* spp. Los zacates importantes que están presentes en esta región son el zacate buffel (Cenchrus ciliaris), zacate mezquite

(Hilaria berlandieri), pajita tempranera (Setaria macrostachya) y zacate halli (Panicum hallii).

### 3.4. Manejo y características de los animales experimentales.

El rancho el Farallón cuenta con 225 cabras criollas. El sistema de producción consiste en un sistema semiextensivo con un régimen de pastoreo de 10 hr. y una suplementación de concentrado comercial, esquilmos agrícolas y sal mineral, todo esto se les proporciona en corral cuando los animales llegan del pastoreo, en las temporadas en que el agostadero se encuentra en condición pobre. A la mayoría de las cabras se les proporciona ayuda en el momento del parto, cuando ésta es requerida, y se mantiene en observación a la hembra para asegurar la expulsión de la placenta, a la cría se le proporciona calostro. Los cabritos permanecen siempre en el corral mientras que las cabras salen a pastorear, proporcionándoles dos tomas de leche: en la mañana y en la tarde al regresar las hembras del pastoreo.

Cuando se lleva a cabo el empadre se solicitan sementales al Proyecto de Desarrollo Caprino de la FAUANL.

### 3.5. Conducción del experimento.

El presente trabajo se dividió en 4 grupos experimentales de 50 cabras cada tratamiento.

Este consistió en esponjas intravaginales elaboradas en el laboratorio de bromatología de la FAUANL con esponja fina comercial, impregnadas con 40 mg de MPA durante 14 días. Al momento de aplicar la esponja se aplicó una inyección intramuscular de 0.75 mg de MPA más 1.25 mg de valerato de estradiol diluidos en aceite de maíz (90%) y alcohol bencílico (10%), en el día 13 se aplicaron 5 mg de Dinoprost trometamina análogo de PGF<sub>2</sub> vía

submucosa vaginal y se procedió a detectar celo 36 hr. después de quitada la esponja, cada 12 hr. hasta las 96 hr. La cabra detectada en celo se pasó al corral del semental y recibió una monta efectiva en ese momento y otra a las 12 hr., este grupo experimental se identificó con el color verde.

. Se diferenció del tratamiento 1 en la dosis aplicada en la esponja, siendo esta de 30 mg de MPA; a este grupo experimental se le identificó con el color amarillo.

. A las cabras utilizadas en este grupo se les aplicó un implante subcutáneo con 2.0 mg de norgestomet en la oreja durante 11 días; al momento de aplicar el implante se les aplicó una mezcla de 0.75 mg de MPA y 1.25 mg de valerato de estradiol diluido en aceite de Maíz (90%) y alcohol bencílico (10%), 24 hr. antes de retirar el implante, se aplicaron vía submucosa vaginal 5 mg de Dinoprost trometamina análogo de PGF<sub>2</sub>. Se detectó celo 36 hr. después de removido el implante con machos adultos cada 12 hr. hasta las 96 hr., este grupo experimental se identificó con el color rojo.

. Se diferenció del tratamiento 3 en la dosis aplicada en el implante, siendo esta de 1.5 mg de norgestomet, este grupo experimental se identificó con el color azul.

A todos los grupos de animales experimentales se les proporcionó 250 gr/día/animal de concentrado comercial desde 15 antes del comienzo del experimento hasta 2 meses después. El concentrado se les proporcionó en comederos de madera en el corral en el transcurso de la tarde, cuando los animales regresaban de pastoreo.



### 3.6. Análisis estadístico.

Los datos obtenidos en fertilidad y prolificidad se analizaron en tablas de contingencia por el método de Xi-Cuadrada para cada tipo de progestageno y entre tipo de progestageno.

#### IV RESULTADOS Y DISCUSION

El número de cabras que se sincronizaron con las dosis de 30 mg y 40 mg de MPA se reporta en la Tabla 1. En ambos tratamientos 34 (68%) cabras mostraron estro de las 50 que se utilizaron en cada uno de los grupos. Estos resultados son similares a los reportados por González et al., (1991) con dosis de 60 mg de MPA en esponjas intravaginales más 300 UI de HCG, estos investigadores reportaron que 70% de las cabras ovularon, aunque cabe señalar que en el presente trabajo se utilizó la mitad de la dosis de MPA y no se aplicó HCG.

La Tabla 2 muestra el número de cabras que presentaron estro con las dosis de 1.5 mg y 2.0 mg de norgestomet. en el grupo de 1.5 mg 45 (90%) cabras mostraron estro de las 50 que se utilizaron en este tratamiento y en el grupo de 2.0 mg 49 (98%) cabras presentaron estro. La diferencia en el número de animales que se sincronizaron por tratamiento no fue significativa ( $P>0.05$ ). Estos resultados concuerdan con los reportados por Bretzlaff y Madrid (1989) con dosis de 3 mg de norgestomet más 500 UI de PMSG en cabras, estos investigadores encontraron 100%, 91% y 100% en tres lotes diferentes de animales en los que se aplicó dicho tratamiento. Aunque los resultados obtenidos en el presente trabajo se obtuvieron con dosis menores de norgestomet y sin la aplicación de PMSG.

El número total de cabras que mostraron estro por tipo de progestageno utilizado se muestra en la Tabla 3, donde se observa una diferencia significativa ( $P<0.05$ ) entre los tipos de progestagenos. En el grupo de MPA 68 cabras presentaron estro de las 100 que se utilizaron en estos tratamientos y en los animales tratados con norgestomet 94 cabras mostraron estro de las 100 que se utilizaron en estos tratamientos.

TABLA 1. Número de cabras que presentaron estro con dos diferentes dosis de MPA.

DOSIS MPA	PRESENTARON ESTRO	NO PRESENTARON ESTRO
30 mg	34	16
40 mg	34	16

La fertilidad obtenida con las dosis de 30 y 40 mg de MPA se reporta en la Tabla 4; en el tratamiento con 30 mg de MPA se observaron 19 cabras paridas (38%) y 31 cabras vacías en un total de 50 cabras, en el tratamiento con 40 mg se obtuvieron 21 partos (42%) y 29 cabras vacías en 50 cabras que se utilizaron. La diferencia en el número de pariciones entre la dosis de los tratamientos no fue estadísticamente significativa ( $P > 0.05$ ). La baja fertilidad en estos grupos pudo ser debida a la infección vaginal que se observó en los animales al momento de retirar las esponjas, ya que dichas esponjas solo contenían la dosis diluida de MPA por lo que presentaban áreas de contacto completamente secas adhiriéndose a las paredes de la vagina, pudiendo esto haber causado la infección. Los resultados de fertilidad se asemejan con lo reportado por Kilicoglu et al. (1985) quienes trabajaron en cabras Saanen, utilizando esponjas intravaginales con 60 mg de MPA. Estos investigadores reportaron una tasa de sincronización de 96% y una tasa de preñez después del servicio de 60%.

TABLA 2. Número de cabras que presentaron estro con dos diferentes dosis de norgestomet.

DOSIS NORGESTOMET	PRESENTARON ESTRO	NO PRESENTARON ESTRO
1.5 mg	45	5
2.0 mg	49	1

$$X^2 = 2.8368$$

Por otra parte Ozsar et al. (1987) reportaron en cabras Angora en temporada de empadre, utilizando esponjas intravaginales con 60 mg de MPA durante 14 días, que un 80% de las hembras mostraron signos de estro y 100% de las cabras parieron.

Fitzgerald et al. (1985) trabajaron en borregas Polypay utilizando esponjas intravaginales con 60 mg de MPA durante 7 días y una aplicación de 20 mg de PGF2 en el día 6. Estos investigadores encontraron una fertilidad de 62%. Por otra parte Goel et al. (1989) utilizaron esponjas intravaginales con MPA en borregas, obtuvieron 57.14% de estros y una tasa de concepción de 62.50%. Estos resultados coinciden con lo encontrado en esta investigación, ya que se encontraron porcentajes de fertilidad similares en los tratamientos aplicados, pero con dosis más bajas tanto de MPA y PGF2 ..

La prolificidad (Tabla 5) para las diferentes dosis de MPA tampoco mostró diferencia significativa ( $P > 0.05$ ). En

TABLA 3. Total de cabras que presentaron estro según el tipo de progestageno utilizado.

	MPA	NORGESTOMET
PRESENTARON	68	94
NO PRESENTARON	32	6

$$\chi^2 = 21.9623$$

el grupo de 30 mg de un total de 19 partos, 8 fueron partos dobles y 11 sencillos y en el grupo de 40 mg se observaron 11 partos dobles y 10 sencillos de un total de 21 partos que se obtuvieron en este grupo, sin embargo, la prolificidad obtenida en ambos grupos fue aceptable (1.42 y 1.52 para 30 mg y 40 mg de MPA, respectivamente).

Lubbadeh et al. (1987) trabajaron en borregas con esponjas intravaginales con progestágeno por 12 días, más una aplicación de 600 UI de PMSG. Estos investigadores encontraron 42% de partos dobles y en un grupo donde solo se aplicó la esponja con progestageno un 6.3% de partos dobles. Estos resultados coinciden con lo encontrado en esta investigación, ya que los porcentajes de partos dobles y sencillos se presentaron en porcentajes similares; pero cabe señalar que en este trabajo no se aplicó PMSG.

En los tratamientos con 1.5 mg y 2.0 mg de norgestomet en implantes subcutáneos, se encontró que la fertilidad (Tabla 6) fue similar ( $P > 0.05$ ) para ambos tratamientos; en el tratamiento con 1.5 mg se encontró que

TABLA 4. Número de partos con dos diferentes dosis de MPA

DOSIS MPA	PARIDAS	VACIAS	FERTILIDAD
30 mg	19	31	38%
40 mg	21	29	42%

$$\chi^2 = 0.1666$$

32 (64%) de las 50 cabras parieron y 18 quedaron vacías. En el grupo de 2.0 mg, 25 (50%) cabras parieron y 25 no parieron. Estos resultados de fertilidad coinciden con lo reportado por Bretzlaff y Madrid, (1989) con dosis de 3 mg de norgestomet, estos investigadores reportaron en tres lotes de animales una fertilidad de 56, 67 y 27% con cabras lecheras en anestro estacional. Por otra parte, con dosis de 1.3 mg de norgestomet más una aplicación de 500 UI de PMSG al momento de quitar el implante en borregas lecheras se ha reportado que 100% de las borregas tratadas mostraron estro, 39% retornaron en estro después del empadre y un porcentaje de pariciones de 91% (Mixailides et al., 1985). Estos resultados conciden con los encontrados en esta investigación; aunque en el presente trabajo no se aplicó PMSG y las dosis utilizadas de norgestomet fueron un poco más altas; sin embargo, Ainswoth y Wolynetz (1982) reportaron en borregas tratadas con 1.78 mg de norgestomet, más un calendario de luz, una fertilidad de 83.5% ; siendo

TABLA 5. Número da partos dobles y sencillos con dos dosis de MPA.

DOSIS MPA	TIPO DE PARTO		PROLIFICIDAD
	DOBLES	SENCILLOS	
30 mg	8	11	27/19= 1.42
40 mg	11	10	32/21= 1.52

$$X^2 = 0.4223$$

estos resultados superiores a los encontrados en este trabajo.

La prolificidad en los tratamientos con norgestomet se reporta en la tabla 7, donde se puede observar que no existe diferencia ( $P > 0.05$ ) entre los tratamientos para esta variable, en el tratamiento de 1.5 mg de 32 partos que se obtuvieron, 18 fueron partos dobles y 14 sencillos y en el tratamiento de 2.0 mg, 14 partos fueron dobles y 11 sencillos de un total de 25 partos observados en este tratamiento; en este caso fue la misma prolificidad en ambos grupos (1.56 cabritos por parto). La prolificidad obtenida con estos tratamientos, esta dentro del rango reportado en la literatura (East y Rowe, 1989; Tritschler et al., 1991).

Mixailides et al. (1985), trataron borregas lecheras con implantes subcutáneos de 1.3 mg de Norgestomet más una aplicación

TABLA.6. Número de cabras paridas y vacías con dos dosis de norgestomet.

DOSIS NORGESTOMET	PARIDAS	VACIAS	FERTILIDAD
1.5 mg	32	18	64%
2.0 mg	25	25	50%

$$\chi^2 = 1.999$$

de 500 UI de PMSG al momento de quitar el implante. Estos investigadores reportaron que un prolificidad de 2.00 corderos por parto. Estos resultados no coinciden con lo encontrado en esta investigación, ya que la prolificidad encontrada fue menor; aunque cabe señalar que en este trabajo no se aplicó PMSG.

La Tabla 8 muestra los resultados de fertilidad por tipo de progestágeno utilizado (MPA vs norgetomet). La fertilidad fue mayor ( $P < 0.05$ ) en el tratamiento con norgestomet (59%), ya que en este grupo se obtuvieron un total de 57 partos a diferencia de los 40 que se obtuvieron en las cabras tratadas con MPA (41%). Estos resultados varían con lo reportado en la literatura (Lopez- Sebastian e Inskeep, 1988; East y Rowe, 1989; Pendleton et al., 1992; Crosby y O'Callaghan, 1991; Tritshler et al., 1991), ya que en la mayoría de los trabajos revisados no se reporta diferencia entre MPA y norgestomet para esta variable.

El porcentaje de partos dobles y sencillos es reportado en la Tabla 9. No se observó diferencia



TABLA 7. Número de partos dobles y sencillos con dos dosis de norgestomet.

DOSIS NORGESTOMET	TIPO DE PARTO		PROLIFICIDAD
	DOBLES	SENCILLOS	
1.5 mg	18	14	50/38= 1.56
2.0 mg	14	11	39/25= 1.56

$$\chi^2 = 0.0035$$

significativa entre los tipos de progestágenos utilizados. En las cabras tratadas con MPA se obtuvieron 19 partos dobles y 21 sencillos de un total de 40 partos observados en estos animales, y de los partos observados en el grupo de las cabras tratadas con Norgestomet, de 57 partos observados, 32 fueron partos dobles y 25 sencillos. Aunque si se observó cierta tendencia de mayor número de partos dobles en el tratamiento de norgestomet que en el tratamiento con MPA, sin embargo, el porcentaje de prolificidad en ambos tratamientos (1.47 vs 1.56 para MPA y norgestomet, respectivamente) está dentro de lo reportado por otros investigadores (Ainsworth y Wolynetz, 1982; Tritschler et al., 1991; Fitzgerald et al., 1985; Mixailide et al., 1985; Goel et al., 1989; Ozsar et al., 1987; Lubbadah et al., 1987).

TABLA 8. Total de partos según el tipo de progestágeno utilizado.

	MPA	NORGESTOMET
PARIDAS	40	57
VACIAS	60	43
FERTILIDAD	40%	57%

$$X^2 = 5.78$$

TABLA 9. Total de partos dobles y sencillos según el tipo de progestágeno.

TIPO DE PARTO	P R O G E S T A G E N O	
	MPA	NORGESTOMET
DOBLE	19	32
SENCILLO	21	25
PROLIFICIDAD	59/40= 1.47	89/57= 1.56

$$X^2 = 0.70378$$

Los resultados obtenidos en este estudio mostraron que hubo diferencia ( $P < 0.05$ ) entre las cabras sincronizadas con MPA y norgestomet, este último rindió más cabras fértiles que las cabras tratadas con MPA, sin embargo cabe hacer notar que las dosis utilizadas para MPA de 30 y 40 mg pueden haber afectado los resultados en este estudio ya que las dosis recomendadas son de 60 mg por cabra. La dosis de norgestomet de 6 mg en el implante se recomienda para vacas de 500 kg de peso; en este experimento utilizamos 1.5 y 2.0 mg de norgestomet que podrían sincronizar hembras con 125 y 200 kg de peso, respectivamente. Las cabras usadas en este experimento promedian 40 kg de peso con lo cual la dosis de norgestomet pudo haber estado excedida, aquí es recomendable desarrollar futuros ensayos disminuyendo la dosis de norgestomet y aumentar la dosis de MPA, es también recomendable utilizar acetato de melengestrol (MGA) en esponjas para hacer una comparación con norgestomet y poder hacer una mejor recomendación del progestageno a utilizar, si se utilizaran dosis más reducidas de norgestomet abaratarían aún más el proceso de sincronización en cabras. Los tratamientos hormonales para inducir estro fuera de temporada implican una sincronización de estros y consecuentemente una sincronización de los partos, lo cual puede ser una desventaja para el productor si no se cuenta con mano de obra suficiente durante las pariciones. El incremento en precio de la carne (cabrito) compensa los costos de los productos hormonales usados. Cabe hacer notar que el norgestomet a las dosis usadas produjo más cabritos (30) que las cabras tratadas con MPA, lo que representa una ventaja adicional en el uso del norgestomet para sincronizar cabras fuera de la época reproductiva.

## V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La fertilidad y prolificidad es independiente de la dosis de progestágeno utilizada.

La variable fertilidad fue diferente ( $P < 0.05$ ) según el tipo de progestágeno utilizado, siendo superior en los animales tratados con norgestomet.

La dosis que presentó mejores parámetros productivos y reproductivos en este trabajo fué la de 1.5 mg de norgestomet.

Se recomienda agregar una mezcla de antibiótico diluido en aceite de maíz a la esponja antes de colocarla para prevenir infecciones.

Dado que el precio del cabrito aumenta un 35% durante el otoño cuando existe escasa producción se puede concluir que la inducción del estro en temporada de anestro estacional es una técnica rentable.

Se recomienda aumentar las dosis de MPA a 60 mg por cabra.

Se recomienda usar otros progestagenos como acetato de fluorogestona (FGA) o acetato de melengestrol (MGA) con otros programas de sincronización.

## LITERACTURA CITADA

- Ainsworth, L. and M. S. Wolynetz. 1982. Synchronization of estrus and reproductive performance of ewes treated with synthetic progestogens administered by subcutaneous ear implant or by intravaginal sponge pessary. *Journal of Animal Science* 54 (6): 1120-1127.
- Akusa, M.O.; E. Nduka and G.N. Egbunike. 1989. Peripheral plasma levels of progesterone and oestradiol-17 beta during the reproductive cycle of West African Dwarf goats. *African Small Ruminant Research and Development. Proceedings of a Conference held at Bamenda, Cameroon, 18-25 January, (edited by Wilson, R. T.; M.J.Azeb, 1989, 316-328, Addis Ababa, Ethiopia; International livestock Centre of Africa.*
- Baenziger, J.U. and E.D. Green. 1988. Pituitary glycoprotein hormone oligosaccharides: structure synthesis and function of the asparagine-linked oligosaccharides on lutropin, follitropin and thyrotropin. *Biochim. Biophys. Acta* 947: 287-306.
- Bajusz, S.; M. Kovacs, M. Gazdag; L. Bokser; T. Karashima; V.J. Csernus; T.T. Janaky; J.Gouth and A.V. Schally. 1988. Highly potent antagonist of luteinizing hormone-releasing hormone free of edematogenic effects. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85: 1637-1641.
- Bauernfeind, M. and W. Holtz. 1991. Progesterone and estrogen levels in serum of cycling goats measured by enzyme immunoassay. *Small Ruminant Research* 6 (1-2): 95-102.
- Beal, W.E., J.R. Chenault, M. L.Day and L. R. Corah. 1988. Variation in conception rates following synchronization

of estrus with melengestrol acetate and prostaglandin F2 . Journal of Animal Science 66: 599-602.

Beal, W.E. and G. A. Good. 1986. Synchronization of estrus in postpartum beef cows with melengestrol acetate and prostaglandin F2 . Journal of Animal Science 63: 343-347.

Beato, M. 1989. Gene regulation by steroid hormones. Cell 241: 335-344.

Behrman, H.R. 1979. Prostaglandins in hypothalamo-pituitary and ovarian function. Annu. Rev. Physiol. 41: 685-700.

Behrman, H.R. and G.G. Anderson. 1974. Prostaglandins in reproduction. Arch. Intern. Med. 133: 77-84.

Bennett, H.P.J. and C. McMartin. 1979. Peptide hormones and their analogues: distribution, clearance from the circulation, and inactivation in vivo. Pharmacol. Rev. 30: 247-292.

Bergström, S.; L.A. Carlsson and J.R. Weeks. 1968. The prostaglandins: a family of biologically active lipids. Pharmacol. Rev. 20: 1-48.

Bloss, R. E.; J. I. Northan; L. W. Smith and R.G. Zimbelman. 1966. Effects of oral melengestrol acetate on the performance of feedlot cattle. Journal of Animal Science 25: 1048.

Bretzlaff, K.N. and N. Madrid. 1989. Clinical use of norgestomet ear implants or intravaginal pessaries for synchronization of estrus in anestrous dairy goats. Theriogenology 31 (2): 419-423.

- Bretzlaff, K.N.; L.C. Nuti; A.D. Scarfe; R.G. Elmore; J. Capehart; D.D. Varver and P.G. Weston. 1991. Luteinizing hormone and progesterone concentrations and induction of estrus after use of norgestomet ear implants or constant infusion of gonadotropin-releasing hormone in anestrous, nonlactating dairy goats. *American Journal of Veterinary Research* 52 (9): 1423-1426.
- Bretzlaff, K.N.; P.G. Weston; J.E. Hixon and R.S. Ott. 1988. Plasma luteinizing hormone and progesterone concentrations in goats with estrous cycles of normal or short duration after prostaglandin F<sub>2</sub> administration during diestrus on pregnancy. *American Journal of Veterinary Research* 49 (6): 939-943.
- Brink, J.T. and G.H. Kiracofe. 1988. Effect of estrus cycle stage at syncro-mate B treatment on conception and time to estrus in cattle. *Theriogenology* 29 (2): 513-518.
- Brown, L.N., K.G. Odde, M.E. King and D.G. LeFever. 1988. Comparison of melengestrol acetate-prostaglandin F<sub>2</sub> to syncro-mate B for estrus synchronization in beef heifers. *Theriogenology* 30 (3): 1-12.
- Burch, R. M. and J. Axelrod. 1987. Dissociation of brady-kinin- induced prostaglandins formation from phosphatidylinositol turnover in Swiss 3T3 fibroblasts: evidence for G protein regulation of phospholipase A<sub>2</sub>. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 84: 6374-6378.
- Buttle, H.L. and S.V. Morant. 1986. The pattern of luteinizing hormone secretion during pregnancy in goats. *Animal Reproduction Science* 11 (2): 129-137.
- Cairolì, F.; G.A. Nava; O. Oliva and C. Tamanini. 1985. Cyclic sexual activity in the goat after artificila



induction of oestrus in the on-breeding season. *Rivista di Zootecnia e Veterinaria* 13 (2): 88-92.

Chemineau, P.; G. Baril, y J.A. Delgadillo. 1992. Control hormonal de la reproducción en el caprino. *Memorias IX Congreso Nacional Caprino, AZTECA, Monterrey N.L. México, 22-25 de Septiembre de 1992.* pp 143-164.

Coleman, D. A.; F.F. Bartol and M.G. Riddell. 1990. Effects of 21-day treatment with melengestrol acetate (MGA) with or without subsequent prostaglandin F2 on synchronization of estrus and fertility in beef cattle. *Journal of Animal Science* 68: 3300-3305.

Coleman, R.A.; P.P.A. Humphrey; I. Kennedy and P. Lumley. 1984. Prostanoid receptor- the development of a working classification. *Trens Pharmacol. Sci.* 5: 303-306.

Collins, W.E.;, L.W. Smith; E.R. Hauser and L.E. Casida. 1961. Synchronyzation of estrus in heifers with 6 - methyl 17 - acetoxyprogesterone an its effect on subsecuent ovulation and fertility. *Journal Dairy Science* 44: 1195 (Abstr.)

Crosby, T.F. and D. O'Callaghan. 1991. Effect of rumen degradale bolus containing melatonin or progestagen pessary plus pregnant mare serum gonadotropin on estrus response and lambing rates in ewes. *Theriogenology*, 35 (4): 747-752.

Dejong, F.H. 1988. Inhibin. *Physiol. Rev.* 68: 555-607.

Dhindsa, D.S., A.S. Hoversland and E.P. Smith. 1965. Estrous control and calving performance in beef cattle fed 6-methyl- 17-acetoxy- progesterone under ranch conditions. *Journal of Animal Science* 24 :167-170

- Ding, J.T.; J.C. Ju and J.D. Mao. 1990. Variation of oestradiol-17 beta, progesterone and their receptor in peripheral plasma during the oestrous cycle and in the endometrium after oestrus in Haimen goats. *Journal of Jiangsu Agricultural College*, 11 (3): 7-12.
- Duax, W.L.; J.F. Griffin; C.M. Weeks and Z. Wawrzak. 1988. The mechanism of action of steroid antagonist: insights from crystallographic studies. *J. Steroid Biochem.* 31: 481-492.
- East, N.E. and J.D. Rowe. 1989. Subcutaneous progestin implants versus intravaginal sponges for dairy goat estrus synchronization during the transitional period. *Theriogenology*, 32 (6): 921-928.
- Evans, R.M. 1988. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 240: 889-895.
- Faiman, C. and R. J. Ryan. 1967. Serum follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone concentrations during the menstrual cycle as determined by radioimmunoassays. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 27: 1711-1716.
- Fiddes, J.C. and K. Talmadge. 1984. Structure, expression, and evolution of the genes for the human glycoprotein hormones. *Recent Prog. Horm. Res.* 40: 43-74.
- Fitzgerald, J.A.; A.J. Ruggles; J.N. Stellfulg and W. Hansel. 1985. A seven-day synchronization method for ewes using medroxyprogesterone acetate (MPA) and prostaglandin F<sub>2</sub>. *Journal of Animal Science* 61: 466-469.

- Fukui, Y.; Y. Yamamoto; S. Goda and H. Ono. 1991. Single or doble insemination at fixes-time basis on lambing rate of ewes treated with progesteron-impregnated intravaginal sponges during the non-breeding season. Japanese Journal of Animal Reproduction 37 (3): 231-235.
- Garcia, E. 1973. Modificaciones al sistema climatico de Kōōpen. 2da edición, Universidad Autónoma de México, Ciudad Universitaria, México 20 D.F.
- Goel, A. K.; K. P. Agrawal and N. K. Sinha. 1989. Fertility after oestrous synchronization in cyclic Muzaffarnagari ewes. Indian Journal of Animal Science 59 (10): 1272-1273.
- Goldberg. V.J. and P.W. Ramwell. 1975. Role of prostaglandins in reproduction. Physiol. Rev. 55: 325-351.
- Gonzalez, C.I.M.; R. Machado; A.A. Simplicio, and M. G. Cunha. 1991. Hormonal induction of ovulation in goats by means of HCG. Comunicado Técnico, Centro Nacional de Pesquisa de Caprinos, (Brasil) 25:3.
- Gonzalez-Padilla, E.; R. Ruiz; D. LeFever; A. Dehham and J.N. Wiltbank. 1975. Puberty in beef heifers III. Induction of fertile estrus. Journal of Animal Science 40: 1110-1118.
- Gonzalez-Stagnaro, C.; Y. Cognie; J.P. Ravault; J. Pelletier; C. Fagu; D. Andre; G. Baril and J.M. Corteel. 1984. Hormone levels and time of ovulation in seasonally oestrous goats treated with CB-154 during a cycle synchronized with prostaglandin analogues. 10th International Congress on Animal Reproduction and Artificial Insemination, June 10-14, University of

Illinois at Urbana-Champaign, Illinois USA. Volume II. Brief communication, No. 9, 3.

Gonzalez-Stagnaro, C.; J. Pelletier; G. Baril; Y. Cognie and J.M. Corteel. 1983. The preovulatory LH surge and time of ovulation in dairy goats, during natural oestrus cycles and oestrus induced by various hormone treatments. 34th Annual Meeting of the European Association for Animal Production, Madrid, Spain, 3-6th October, Volumen II. Summaries. Study Commissions 700-701.

Goodman, A.G.; W.R. Theodore; A.S. Nies y P. Taylor. 1991. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Octava edición, Editorial Panamericana México. Cap. 24, 56 y 58.

Gorski, J.; W.V. Welshons; D. Sakai; J. Hansen; J. Walent; J. Kassis; J. Shull; G. Stack and C. Campen. 1986. Evolution of a model of estrogen action. Recent Prog. Horm. Res. 42: 297-329.

Halushka, P.V.; D.E. Mais; P.R. Mayeux and T.A. Morinelli. 1989. Thromboxane, prostaglandin and leukotriene receptors. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 29: 213-219.

Handelsman, D.J. and R.S. Swerdloff. 1988. Pharmacokinetics of gonadotropin-releasing hormone and its analogs. Endocr. Rev. 7: 95-105.

Hansel, W.L.; E. Donaldson; W.C. Wagner and M.A. Brunner. 1966. A comparison of estrus cycle synchronization methods in beef cattle under feed-lot conditions. Journal of Animal Science 20: 621.

- Hazum, E. and P.M. Conn. 1988. Molecular mechanism of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) action. I. The GnRH receptor. *Endocr. Rev.* 9: 379-386.
- Heyns, W. 1977. The steroid-binding  $\gamma$ -globulin of human plasma. *Adv. Steroid Biochem. Pharmacol.* 6: 59-79.
- Homeida, A.M. and R.G. Cooke. 1989. Hormonal events at oxytocin-induced estrus in the goat. *Theriogenology* 32 (6): 1007- 1010.
- Horton, E.W. and N.L. Poyser. 1976. Uterine luteolytic hormone. A Physiological role for prostaglandin F<sub>2</sub>. *Physiol. Rev.* 56: 595-651.
- Huckle, W.R. and P.M. Conn. 1988. Molecular mechanism of gonadotropin releasing hormone action. II. The effector system. *Endocr. Rev.* 9: 387-395.
- Jordan, V.C.; S. Mittal; B. Gosden; R Koch and M.E. Lieberman. 1985. Structure-activity relationships of estrogens. *Environ. Health Perspect.* 61: 97-110.
- Kanai, Y. and N. Ishikawa. 1988. Pulsatile secretion of luteinizing hormone and plasma levels of ovarian steroids during the estrous cycle in the Shiba goat. *Japanese Journal of Animal Reproduction* 34 (2): 105-110.
- Karten, M.J. and J.E. Rivier. 1986. Gonadotropin-releasing hormone analog design. Structure-function studies toward the development of agonist and antagonist: rationale and perspective. *Endocr. Rev.* 7: 44-66.
- Kennedy, I., R.A. Coleman, P.P.A. Humphrey, G.P. Levy and P. Lumley. 1982. Studies on the characterization of prostanoid receptors: a proposed classification.

Prostaglandins 24: 667-689.

Kilicoglu, C.; E.Alacam, H. Izgur; Y. Askin; S. Ozsar and S. Afri. 1985. Oestrus synchronization in dairy goats using dinoprost tromethamine (PG) and medroxyprogesterone acetate (MPA). Veteriner Fakultesi Degisi Ankara Universitesi 32 (1): 187-189.

King, M.E., M.D. Holland, H.S. Mauck, D.G. LeFever and K.G. Odde. 1988. Synchronization of estrus in beef cows with norgestomet-alfaprostol or syncro-mate B. Theriogenology 30 (4): 785-795.

Kusuda, S. and M.L. Dufau. 1988. Characterization of ovarian gonadotropin receptor. J. Biol. Chem. 263: 3046-3049.

Lopez Sebastian, A. and E.K. Inskeep. 1988. Effects of lactation status, progestogen and ram exposure on response to cloprostenol in ewes during the anestrus season. Theriogenology 30 (2): 279-289.

Lubbadeh, W.; Al. I. Sheick and G. O. Allah. 1987. Estrus synchronization and twinning increase in Awassi sheep. International Conference on Animal Production in Arid Zones (ICAPZ). Proceedings of a Conference Held at Damascus, Syria, 7-12 September. Part one 1196-1197.

Marshall, J. C. and R.P. Kelch. 1986. Gonadotropin-releasing hormone: role of pulsatile secretion in the regulation of reproduction. N. Engl. J. Med. 315: 1459-1468.

McDonald, L.E. 1991. Endocrinología Veterinaria y Reproducción. Cuarta edición, Editorial Interamericana,

México pp. 294-344.

Mendelson, C.R. and E.R. Simpson. 1987. Regulation of estrogen biosynthesis by human adipose cells in vitro. Mol. Cell Endocrinol. 52: 169-176.

Miller, W.L. 1988. Molecular biology of steroid hormones synthesis. Endocr. Rev. 9: 295-318.

Mixailides, J.; Th. Alifakiotis and G. Gavrilides. 1985. Induced oestrus in lactating dairy ewes: comparison of the progestogens norgestomet, medroxyprogesterone and fluorogestone with 2 PMSG doses. Georgike Ereuna 9: 129-127.

Morell, A.G.; G. Gregoriadis; I.H. Scheinberg; J. Hickman and G. Ashwell. 1971. The role of sialic acid in determining the survival of glycoproteins in the circulation. J. Biol. Chem. 246: 1461-1467.

Needleman, P.; J. Turk; B.A. Jakschik; A.R. Morrison and J.B. Lefkowitz. 1986. Arachidonic acid metabolism. Annu. Rev. Biochem. 55: 69-102.

Nellor, J.E.; J.E. Ahrenhold and R.H. Nelson. 1960. Influence of oral administration of 6-methyl-17-acetoxypregesterone on follicular growth and estrous behavior in beef heifers. Journal of Animal Science 19: 1331 (Abstr.)

O'Brien, C.A.; R.E. Bloss and E.F. Nicks. 1968. Effect of melengestrol acetate on the growth and reproductive physiology of fattening heifers. Journal of Animal Science 27: 664.

- Odde, K.G. 1990. A review of synchronization of estrus in postpartum cattle. *Journal of Animal Science* 68: 817- 830.
- Okajima, F and M. Ui. 1984. ADP-ribosylation of the specific membrane protein by islet-activating protein, pertussi toxin, associated with inhibition of a chemotactic peptide-induced arachidonate release in neutrophils. *J. Biol. Chem.* 259: 13863-13871.
- Okasaki, T.; N. Sagawa; J.R. Okita; J.E. Bleasdale; P.C. MacDonald and J.M. Johnston. 1981. Diacylglycerol metabolism and arachidonic acid release in human fetal membranes and decidua vera. *J. Biol. Chem.* 256: 7316-7321.
- Oliveira, J. V. L and J. Resende, 1990. Conception rate in goats following oestrus synchronization and treatment with gonadotropin. *Arquivos da Escola de Medicina Veterinaria da Universidade Federal de Bahia (Brasil)* 13 (1): 3-12.
- Owen, N.E. and G.C. LeBreton. 1981.  $Ca^{+2}$  mobilization in blood platelets as visualized by chlortetracycline fluorescence. *Am. J. Physiol.* 241: 613-619.
- Ozsar, S.; B. Guven; A. Ekici; S. Arif and Z. Emre. 1987. Control of ovarian function in the Angora goat during the transition period from anestrus to estrus. Artificial insemination and fertility control. *Doga Veterinerlik ve Hayvancilik* 11 (2): 155-162.
- Padilla, R. G.; J. C. García y M. T. De León. 1992. Transferencia de embriones de cabras seropositivas a la artritis-encefalitis caprina y su efecto en las crías nacidas de cabras receptoras seronegativas. *Memorias IX Congreso Nacional Caprino Monterrey N.L. México* 28-30.



- Pathiraja, N.; E. O. Oyedipe; E. O. Gyang and A. Obasi. 1991. Plasma progesterone levels during oestrous cycle and their relationship with the ovulation rate in Red Sokoto (Maradi) goats. *British Veterinary Journal* 147 (1): 57-62.
- Patterson, D.J.; G.H. Kiracofe; J.S. Stevenson and L.R. Corah. 1989. Control of the bovine estrous cycle with melengestrol acetate (MGA): A review. *Journal of Animal Science* 67: 1895-1906.
- Pendleton, R.J.; C.R. Youngs; R.W. Rorie; S.H. Pool; M.A. Memon and R.A. Godke. 1992. Comparison of fluorogestone acetate sponges with norgestomet implants for induction of estrus and ovulation in anestrous dairy goats. *Small Ruminant Research* 8: 269-273.
- Pierce, J.G. and T.F. Parsons. 1981. Glycoprotein hormones: structure and function. *Annu. Rev. Biochem.* 50: 465-495.
- Pierre, St. H.; D. Bousquet and A Tremblay. 1984. Control of seasonal anoestrus and pregnancy diagnosis in the dairy goat. *Medecin Veterinarie du Quebec*, 14 (4): 207-211.
- Piomelli, D.; A. Volterra; N. Dale; S.A. Siegelbaum; E.R. Kandel; J.H. Schwartz and F. Belardetti. 1987. Lipoxygenase metabolites of arachidonic acid as second messenger for presynaptic inhibition of Aplysia sensory cells. *Nature* 238: 38-43.
- Randel, R.D.; C.J. Callahan; R.E. and H.A. Erb. 1972. Garverick and B.L. Brown. Effect of melengestrol acetate on plasma progesterone, luteinizing hormone and total corticoids in dairy heifers. *Journal of Animal Science* 35: 389.

- Roussel, J.D. and J.F.Beatty. 1969. Effect of melengestrol acetate on synchronization of estrus, subsequent fertility and milk constituents of lactating dairy cows. *J. Dairy Science* 52: 2020-2023.
- Ryan, R.J.; M.C. Charlesworth; D.J. McCormick; R.P. Milius and H.T. Keutmann. 1988. The glycoprotein hormones; recent studies of structure-function relationships. *FASEB Journal.*, 2: 2661-2669.
- Sairam, M.R. and G.N. Bhargavi. 1985. A role for glycosylation of the subunit in transduction of biological signal in glycoprotein hormones. *Science* 229: 65-67.
- Samuelson, B.; E. Ganstrom; K. Green; M. Hamberg and S. Hammarstrom. 1975. Prostaglandins. *Annu. Rev. Biochem.* 44: 669-694.
- Schally, A.V. 1978. Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary glandits implications for the control of reproductive functions. *Science* 202: 18-28.
- Simplicio, A. A. 1986. Reproduction in three native genotypes of goats under two feeding: managmet systems in northeast Brazil; and luteinizing hormone profiles during the estrous cycle and seasonal anestrus in Spanish goats in the United States. *Dissertation Abstracts International B Science and Engineering* 47 (6): 2334.
- Snyder, P.J. and F.H. Sterling. 1976. Hypersecretion of LH and FSH by pituitary adenoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42: 544-550.
- Stanhope, R. and C.G.D. Brook. 1988. An evaluation of

hormonal changes at puberty in man. *J. Endocrinol.* 318: 828-834.

- Tamanini, C.; C.F. Cairoli; G. Bono and R. Gaiani. 1984. Reproductive findings in pluriparous and immature goats induced to ovulate in anestrus season. 10th International Congress on Animal Reproduction and Artificial Insemination, June 10-14, University of Illinois at Urbana-Champaign Illinois, USA, Volume III. Brief communications, No. 351, 3 pp.
- Tritschler II, J.P.; R.T. Duby; E.M. Parsons and D.J. Giordano. 1991. Comparison of two progestogens during out-of-season breeding in a commercial ewe flock. *Theriogenology* 35 (5): 943-953.
- Trzeciak, W.H.; M.R. Waterman and E.R. Simpson. 1986. Synthesis of the cholesterol side-chain cleavage enzymes in cultured rat ovarian granulosa cells; induction by follicle-stimulating hormone and dibutiryl adenosine 3' 5'-monophosphate. *Endocrinology* 119: 323-330.
- Von Heije, G. 1983. Patterns of amino acids near signal sequence cleavage sites. *Eur. J. Biochem.* 133: 17-21.
- Wani, G.M. 1989. Plasma progesterone concentration during oestrous cycle in goats. *Indian Journal of Animal Reproduction* 10: 1, 44-46.
- Whittier, J.C.; G.H. Deutscher and D.C. Clanton. 1986. Progestin and prostaglandin for estrous synchronization in beef heifers. *Journal of Animal Science* 63: 700-704.
- Woody, C.O. and F.B. Abenes. 1975. Regulation of ovarian function in Holstein heifers with SC-21009 implants and estradiol valerate. *Journal of Animal Science* 41: 1057.

Ying, S.Y. 1988. Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocr. Rev.* 9: 267.293.

Zimbelan, R.G. 1961. The control of estrus on ovulation in heifers by orally administered 6 -methyl- 17 -acetoxyprogesterone. *J. Dairy Science* 44: 1195 (Abstr.).

Zimbelan., R.G. 1963. Determination of the minimal effective dose of 6 -methyl- 17 -acetoxyprogesterone for control of the estrual cycle of cattle. *Journal of Animal Science* 22: 1051-1058.

