

Consideraciones Farmacológicas Para Optimizar la Eficiencia Reproductiva de la Cerda



Eduardo Beltranena y George Foxcroft
Swine Research & Technology Centre
Alberta, Canada



El control de la actividad ovárica, con énfasis en el desarrollo folicular, es una de la meta más deseada en reproducción animal. La activación del desarrollo folicular y la producción de esteroides controlan la maduración sexual. Este proceso produce folículos medianos que finalmente responden a las señales gonadotrópicas que dan como resultado en el crecimiento final de los folículos, la presentación del celo y la ovulación. El inicio inadecuado del desarrollo de los folículos resulta en menor número y calidad de folículos lo cual afecta la presentación del celo, la ovulación y la fertilidad de la marrana. El entendimiento de la fisiología reproductiva es clave para desarrollar cualquier intervención farmacológica y para entender las limitaciones para mejorar la fertilidad en las diferentes fases del ciclo estrual.

Media vez que la activación ovárica se ha alcanzado, la eficiencia reproductiva del hato se puede mejorar todavía mas por el manejo oportuno de ciertos aspectos del ciclo estrual. Esto es especialmente importante para la implementación del programa de inseminación artificial. Este beneficio es difícil de cuantificar en términos económicos, pero se hace evidente en hatos que alcanzan consistencia en el nivel de producción.

Las tecnologías farmacológicas que describimos en este artículo incluyen el uso de productos químicos y hormonas, ya sea de origen natural o sintético. Sin embargo, desde el punto de manejo practico y el costo de producción, el uso de estas tecnologías farmacológicas es caro y requiere implementación por personal con alto nivel de entrenamiento. La ventaja biológica no puede ser desligada de la ventaja económica en producción práctica comercial. También la mayoría de las referencias en este artículo todavía se encuentran en fase experimental. Algunas de estas tecnologías nunca alcanzaran su comercialización debido a consideraciones éticas porque afectan el comportamiento de los animales. Otras presentan una amenaza potencial en su uso (vacuna para inmunocastrar) a aquellos que las

administran. Otras presentan un riesgo al consumidor que eventualmente podría consumir la carne de las marranas tratadas con estos productos farmacológicos.

Regulación del Desarrollo Folicular

El hipotálamo y la glándula pituitaria funcionan en una manera coordinada para iniciar el desarrollo folicular en los ovarios (Figura 1). Esta fase inicial depende de la secreción pulsativa de hormona gonadotrópica estimulante (GnRH) del hipotálamo. Esta inicia la síntesis y secreción casi continua de la hormona folículo estimulante (FSH). También produce la secreción pulsativa de la hormona luteinizante (LH) con la misma frecuencia que la secreción de GnRH del hipotálamo. Si los ovarios son sensitivos a esta secreción combinada de FSH y LH, un número de folículos que desarrollan receptores a FSH y LH serán reclutados y crecerán de 3 y 6 mm de diámetro. Después que esta ola de folículos ha iniciado crecimiento, la secreción de esteroides y péptidos en esto folículos inhibe la actividad del hipotálamo y la pituitaria previniendo el desarrollo de

Figura 1. Interacciones neuro-endocrinas entre el cerebro, la pituitaria y los ovarios (Quesnel, 2003 modificado)

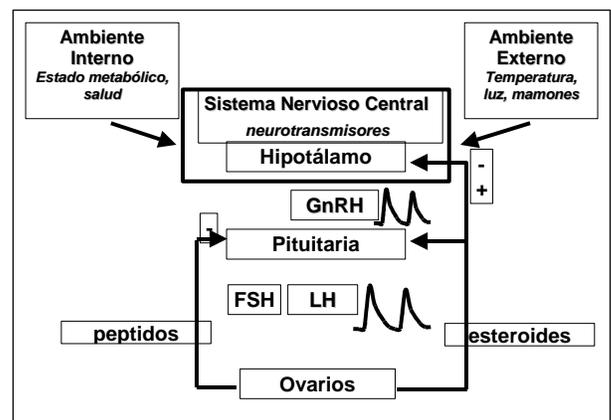
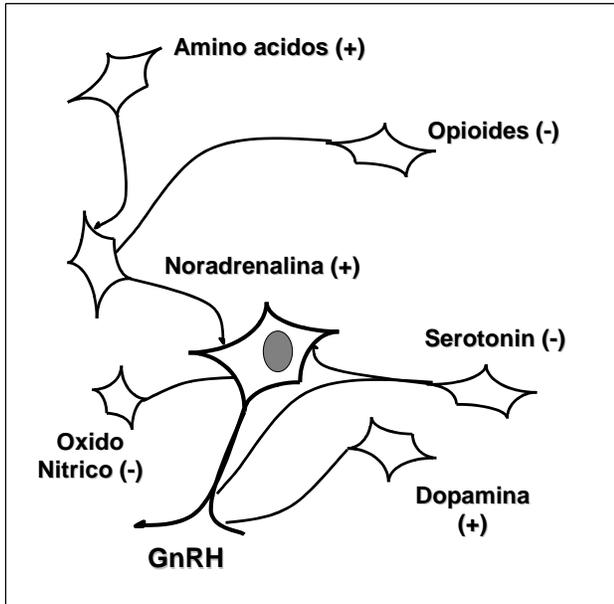


Figura 2. Efectos neurales que estimulan (+) o deprimen (-) la secreción de GnRH en el hipotálamo (Quesnel, 2003 modificado)



otros folículos en el mismo ovario (Figura 1).

Un componente esencial de este mecanismo de inhibición es el control diferencial de LH y FSH. La concentración de FSH decae progresivamente en plasma, mientras que la concentración de LH se reduce en amplitud pero incrementa en frecuencia pulsativa. Este tipo de secreción de LH resulta en una síntesis y secreción masiva de estrógenos. La secreción reducida de FSH tal vez tiene importancia en el establecimiento de receptores en la siguiente ola de folículos que se desarrollaran después de que la ola presente aya sido ovulada. Este efecto de preparación de la siguiente ola de folículos tiene importancia para asegurar la fertilidad subsecuente.

En contraste al patrón hormonal descrito en el párrafo anterior, otro patrón se presenta en marranas lactantes. En la presencia de altas concentraciones de FSH y progesterona, la inhibición neural creada por los lechones mamando, resulta en una alta amplitud pero baja frecuencia de la secreción de LH que no induce el desarrollo de folículos. Este cambio de tipo modulador producido por los esteroides de origen ovárico, favorece la dominancia de progesterona la cual actúa en neuronas opioidérgicas y noradrenergicas para reducir la generación de pulso de GnRH.

Intervención a Nivel Hipotalámico Para Modular la Actividad Reproductiva

Substancias que activan receptores para ciertos aminoácidos que actúan de manera excitatoria, pueden incrementar la secreción de GnRH en el hipotálamo, y como resultado, la secreción de LH de la pituitaria (Figure 2). Por ejemplo en marranas lactantes, el uso de NMDA produce estimulación, pero no ha habido aplicación comercial de este producto o agonistas similares.

Otra sustancia, AIMAX o methallibure, actúa de manera opuesta a NMDA. Esta droga inhibe la activación noradrenergica de la secreción hipotalámica de GnRH. Debido a sus efectos indeseables, esta droga no se usa en el presente. El uso experimental de estas dos drogas y la vacuna anti-GnRH que causa inmunocastracion, demuestran el potencial del control del hipotálamo para influenciar la reproducción.

Ciertas neuronas (opioidérgicas) intervienen en el efecto inhibitorio que los lechones mamando ejercen sobre la secreción de LH en la marrana lactante. Estas neuronas también modulan el efecto que los esteroides de origen ovárico tienen sobre el pulso generador del GnRH. Esta inhibición puede ser anulada usando el antagonista Naloxone. Como la mayoría de drogas relacionadas al opio, esta droga afecta el comportamiento animal y su uso ético es controversial. Los efectos de este compuesto, como consecuencia, previenen su utilización como estimulador central de la actividad ovárica. La morfina y otros agonistas opioides impiden la secreción de GnRH y LH, pero su uso aun por corto plazo, es obviamente controversial.

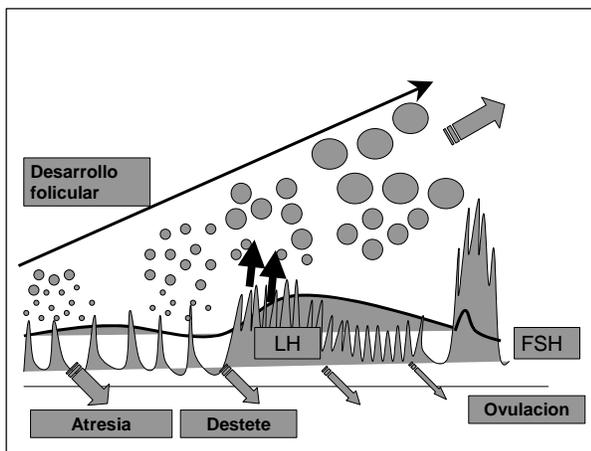
La manipulación del sistema dopamínico se ha enfocado principalmente a la inhibición de la secreción de la hormona prolactina. La bromocriptina, un agonista dopamínico, se ha usado en mujeres con hiperprolactinemia, y efectos similares se han demostrado en marranas lactantes. Como estos efectos en la secreción de GnRH y el efecto potencial en desarrollo folicular son menores, y la respuesta en la secreción de LH se vio nada mas hasta días después de tratamiento, el uso de estos agonistas dopamínicos no ofrecen mucho potencial para influenciar el desarrollo folicular durante la lactancia.

Además, la reducción de la secreción láctea fue tan extensa con el uso de estos agonistas dopamínicos, que cualquier beneficio en desarrollo folicular durante la lactancia será inmediatamente negado. Nosotros hemos incrementado la secreción pulsativa de LH durante la lactancia meramente reduciendo el número de lechones lactando (Figura 3). Este destete parcial de la camada días antes del destete final es por supuesto más barato y efectivo que cualquier control farmacológico disponible al presente.

Manipulación de la Influencia Ovárica en la Secreción de Gonadotropinas

La influencia ovárica en la secreción de gonadotropinas incluye esteroides y péptidos. Ya sea impidiendo o estimulando, es posible alterar la respuesta de los ovarios a las gonadotropinas. La modulación de la secreción de FSH es en respuesta a estrógenos e inhibin al nivel de la pituitaria. Esto nos permite controlar la secreción diferencial de FSH y LH. La mejor evidencia de influencia gonadal se observa después de la ovariectomía o castración. Sin embargo, ovariectomía durante la lactancia nada más produce incremento en la secreción de FSH y no LH.

Figure 3. Respuesta endocrina al destete y patrones asociados de crecimiento folicular. Pulsos infrecuentes y de amplitud alta de hormona luteinizante (LH) indican que la secreción es afectada por la progesterona ovárica. Pulsos frecuentes y de amplitud corta de LH estimulan el crecimiento folicular cuando los niveles de progesterona son bajos (Jody Barry, Swine Research & Technology Centre, University of Alberta, 2003)



La secreción de LH continúa deprimida por el efecto neural de los lechones mamando. En contraste, reduciendo el número de lechones, incrementa la pulsatilidad de la secreción de LH. Es este incremento en la pulsatilidad de LH, y no la alta concentración de FSH, es lo que ocasiona el crecimiento folicular.

La secreción de FSH puede ser manipulada independientemente de LH. La vacuna ovina contra inhibin resulta en el incremento de la concentración de FSH en plasma e incrementa la actividad ovárica. En contraste, la inyección de líquido folicular el cual se ha tratado con carbón activado para secuestrar esteroides, inmediatamente reduce la concentración de FSH en plasma e impide el desarrollo folicular en los ovarios. El control de la actividad estrual en la cerda por medio de la secreción de FSH se ha demostrado pero requiere más investigación.

El efecto modulador de los esteroides ováricos a nivel hipotalámico en la secreción de GnRH y consecuentemente sobre la secreción pituitaria de LH puede ser manipulada por el uso de esteroides orales. Progestagenos, como altrenogest (Regumate™ en México, ahora Matrix™ en los Estados Unidos), permiten el mantenimiento de folículos pequeños y medianos pero previene el crecimiento folicular necesario para la ovulación manteniendo un estado de anestro como el que se observa en la fase luteal del ciclo estrual o durante la preñez. Una vez se interrumpe la administración oral del progestageno y este se metaboliza, el celo se observa entre 4 y 7 días.

La administración de progestagenos al final de la lactancia seguido por el destete tiene un potencial interesante en países como México. Debido a la alta temperatura, muchas marranas continúan en estado catabólico después del destete. La administración de progestagenos concurrente con altos niveles de alimentación después del destete dan la oportunidad de retrasar el celo hasta que las marranas alcancen un estado anabólico.

Otras sustancias como el clomiphene han encontrado aplicaciones en humanos como antagonistas a los receptores de estrógeno. Resultados preliminares indicaron que la fertilidad en marranas lactantes o después del destete mejoraba con la administración de clomiphene. Otros estudios no han demostrado una respuesta consistente. La droga francesa RU486, la cual es muy controversial porque fue concebida para causar aborto en mujeres, actúa de

esta manera. Sin embargo no hay ninguna droga registrada que actúe mejor que las prostaglandinas para terminar la preñez en animales domésticos.

Mecanismos Ováricos que Regulan la Respuesta a la Estimulación de las Gonadotropinas

Existen mecanismos de tipo metabólico a nivel ovárico local e hipotalámico que determinan la respuesta folicular a la estimulación gonadotrópica. Esta evidencia incluye la respuesta al “flushing” que es observada en reemplazos y los cambios metabólicos durante la lactancia que afectan el comportamiento reproductivo de las marranas después del destete. Si el periodo de manipulación nutricional precede el reclutamiento de folículos, parece que el desarrollo de estos folículos es mediado principalmente por la diferencia en la sensibilidad ovarica. Aunque esto no tiene relación inmediata al uso de productos farmacológicos, enfatiza la importancia de preparar los ovarios antes de iniciar tratamiento con gonadotropinas exógenas. Ciertas vitaminas (A, E, D, biotina) y micro-minerales (Se, Cr) no deben ser excluidos como reguladores locales de la función reproductiva en reemplazos, marranas y sementales.

Hormonas Exógenas Para Mejorar la Eficiencia Reproductiva

El uso de hormonas exógenas es la alternativa al uso de productos químicos para manipular el control endógeno del desarrollo ovárico (Figure 3). El entendimiento de la actividad biológica de estas hormonas y sus receptores es importante.

GnRH Exógeno

GnRH es un péptido pequeño y relativamente fácil de sintetizar. Sin embargo, es la característica de pulsatilidad lo que es difícil de duplicar en la manera en que se administra. Se han usado micro bombas osmóticas con éxito a nivel experimental, pero esto es difícil de aplicar como rutina a nivel práctico comercial. Todavía no se han desarrollado implantes de Silastic™ para la administración intermitente de GnRH (similares a los de pST). La aplicación continua de GnRH resulta en la pérdida del control de los receptores de GnRH en las células gonadótrofes de la pituitaria.

Agonistas potentes de GnRH se pueden utilizar para simular la secreción masiva de LH que precede la ovulación. El momento de administración de estos agonistas es crítico. Administración temprana causa la ovulación de oocitos inmaduros. Si la sincronización precisa de la maduración de los folículos se pudiera mejorar, el tratamiento con estos agonistas podría utilizarse en inseminación artificial después de un tiempo fijo. Esto sería un avance estupendo en el manejo reproductivo de la cerda.

Gonadotropinas Exógenas

Muchos veterinarios y productores reconocen el uso práctico comercial de PG600™ para estimular el desarrollo folicular. Esta combinación de 400 ui eCG (PMSG) y 200 ui hCG se ha utilizado para inducir el celo fértil en un alto número de reemplazos cerca de la pubertad. Sin embargo, el tamaño de la siguiente camada es más variable que cuando los reemplazos fueron inducidas y motadas por sementales. También se ha reportado que el número de reemplazos que continúan ciclando después del estro pubertal inducido por PG600™ es más bajo que cuando los reemplazos fueron inducidas en forma natural. Este problema se soluciona en parte si se utilizan sementales después del celo pubertal inducido con PG600™. Otro problema es la falta de señales de celo aun cuando ovulación ha ocurrido; esta ovulación es aparentemente en respuesta a la fracción de hCG en PG600™.

Se necesita más investigación con respecto al uso de PG600™ pero puede que el éxito dependa en preparar los folículos para que se desarrollen adecuadamente antes de que ocurra la ovulación. Primero deberá causarse la regresión de folículos existentes (PGF₂). Después se utilizará eCG o FSH porcina (extracto de pituitarias) para sincronizar el crecimiento de los folículos en lugar de nada más causar ovulación. Finalmente un potente análogo de GnRH, hCG o pLH podrá utilizarse para causar la ovulación. El último paso será la inseminación artificial después de un tiempo fijo. Este protocolo de inyecciones substituiría completamente la necesidad y la labor asociada con inducir el celo utilizando sementales.

PG600™ también se ha utilizado para mejorar la fertilidad en primerizas que terminan la lactancia en estado catabólico. Sin embargo, los protocolos de alimentación y manejo moderno han reducido la necesidad de esta práctica. PG600™ reduce el

intervalo del destete al celo e incrementa el número de marranas inseminadas por semana, pero reduce el tamaño de la siguiente camada.

Otras Técnicas Para Regular Marranas y Reemplazos

El uso de objetos (Eg., esponjas) que secretan progesterona de manera intra-vaginal se ha estudiado en ovejas, vacas y recientemente en reemplazos. El nivel de sincronía de celo en reemplazos fue promisorio, sin embargo, la tasa de concepción en reemplazos fue inaceptable.

El uso de prostaglandinas sintéticas para causar lúteo lisis es común en ganado vacuno y lechero. Cierta nivel de sincronización se puede alcanzar con PGF₂ en reemplazos que están ciclando si se administra después del día 12 del ciclo estrual, lo cual avanza el celo por 5 días. No tan bueno como el progestágeno altrenogest, pero este protocolo puede utilizarse para sincronizar grupos para días de inseminación. Evidentemente, buenos registros del celo anterior son necesarios para implementar este protocolo.

Otro protocolo más controversial es inseminar al estro inducido con PG600™ y después abortar con PGF₂ 30 a 35 días después. Aunque no es ético y es mucho más caro, este protocolo produce grupos de reemplazos sincronizados sin el efecto negativo de PG600™ en el tamaño de la siguiente camada.

Otra alternativa es el uso de depósitos subcutáneos de estrógenos embriónicos 7 – 11 después de la ovulación lo que causa una pseudo-preñez. Estos estrógenos tiene un efecto anti-lúteolítico en el cuerpo lúteo. PGF₂ se utiliza después para destruir el cuerpo lúteo lo que causa la sincronización del grupo de reemplazos. Sin embargo, la obtención de estos estrógenos embriónicos también tiene implicaciones éticas.

Conclusión

Muy pocos productos farmacológicos se han desarrollado para mejorar el manejo reproductivo de reemplazos y marranas. Menos todavía hay en desarrollo al presente. Sin embargo, cierto progreso puede alcanzarse utilizando los que están a nuestra disposición hoy. **Antes de implementar el uso de estos productos farmacológicos, debe darse consideración primordial al costo y su aplicación**

práctica a las condiciones comerciales. Además, estas tecnologías no deben implementarse hasta que un excelente nivel de manejo y producción se han alcanzado el cual incluye preparación y entrenamiento continuo del personal técnico.

Para mayor información en este y otros tópicos, escríbame a eduardo.beltranane@gov.ab.ca o visite <http://www.afns.ualberta.ca/hosted/SRTC/> y <http://www.agric.gov.ab.ca/>

Agradecimientos

Damos crédito al trabajo de investigación conducido por nuestros colegas presentes y anteriores y aquellos que a nivel mundial ha avanzado nuestro entendimiento de este tópico. También agradecemos la ayuda económica a nuestros programas de investigación proveída por Alberta Pork, AARI, NSERC y Hypor Inc. El Dr. Foxcroft es the Canada Research Chair in Swine Reproductive Physiology.