

## NOTA SOBRE LA EVALUACION DE DOSIS BAJAS DE BROMOCRIPTINA O NALOXONA PARA INFLUIR EN EL INTERVALO DESTETE-ESTRO EN CERDAS CON LACTACIÓN A 15 DIAS

Rosa Elena Pérez<sup>1</sup>, J. Herrera<sup>1</sup>, R. Montes<sup>2</sup>, R. Ake<sup>2</sup>, F. Centurión<sup>2</sup>, J. Segura<sup>2</sup>, <sup>3</sup>V.O. Fuentes<sup>3</sup>, L.R. Chávez<sup>1</sup> y Ernestina Gutiérrez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Investigaciones Agropecuarias y Forestales, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, México  
email: rosa\_elenap@yahoo.com

<sup>2</sup> Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México

<sup>3</sup> Centro Universitario de los Altos. Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México

<sup>4</sup> Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Michoacana de San Nicolás Hidalgo. Morelia, México

### RESUMEN

Se examinaron 30 cerdas  $F_1$  multíparas desde el parto, la lactación, el destete y la presentación de estro posdestete., con el objetivo de determinar si dosis bajas de bromocriptina o naloxona, disminuyen el intervalo destete-estro (IDE) en cerdas sometidas a lactaciones de 15 días. Las cerdas se dividieron en cuatro grupos: grupo 1 ( $n = 6$ ) o grupo control, tratadas con solución salina; grupo 2 ( $n = 6$ ) con cerdas tratadas con 4 mg de naloxona; grupo 3 ( $n = 9$ ), de cerdas tratadas con 5 mg de bromocriptina y grupo 4 ( $n = 9$ ), tratadas con 5 mg bromocriptina y 4 mg de naloxona. La naloxona y la solución salina fueron inyectadas a las cerdas vía intramuscular y la bromocriptina fue administrada oralmente a las cerdas mezclada con el alimento. Todos los tratamientos fueron dosificados con 12 horas de intervalo los días 13, 14 y 15 posparto y 1, 2 y 3 posdestete.

El IDE promedio fue de  $114.4 \pm 26.3$  horas. El tratamiento afectó ( $P < 0.035$ ) al IDE. El grupo de cerdas tratadas con bromocriptina y naloxona + bromocriptina retornaron a estro en menor tiempo ( $101.2 \pm 8.8$  y  $108.3 \pm 8.7$  horas, respectivamente) con respecto a los tratamientos de naloxona y control ( $140.4 \pm 10.9$  y  $130.0 \pm 10.9$  horas respectivamente), los cuales fueron estadísticamente diferentes entre sí.

Dosis de 5 mg de bromocriptina son suficientes para disminuir el IDE en cerdas destetadas a 15 días posparto. Dosis de 4 mg de naloxona no lograron disminuir este intervalo en las mismas condiciones de manejo.

**Palabras claves:** naloxona, bromocriptina, intervalo destete-estro, lactaciones cortas

**Título corto:** Bromocriptina o naloxona para influir en intervalo destete-estro en cerdas

### NOTE ON THE EVALUATION OF LOW DOSES OF BROMOCRIPTIN OR NALOXONE TO INFLUENCE WEANING-OESTRUS INTERVAL IN SOWS LACTATING FOR 15 DAYS

#### SUMMARY

Thirty  $F_1$  multiparous sows were examined from farrowing to lactation, weaning and oestrus with the aim of determining if low doses of bromocriptin or naloxone decrease the weaning-oestrus interval (WOI) in sows subjected to periods of lactation accounting for 15 days. The animals were divided into four groups: group 1 ( $n = 6$ ) or control group, treated with saline solution, group 2 ( $n = 6$ ) treated with 4 mg naloxone, group 3 ( $n = 9$ ) treated with 5 mg bromocriptine and group 4 ( $n = 9$ ) treated with 5 mg bromocriptine plus 4 mg naloxone. The saline solution and naloxone were injected intramuscularly whereas bromocriptine was orally administered by mixing with feeds. All treatments were applied with 12 hour intervals during days 13, 14 and 15 post-partum and 1, 2 and 3 post-weaning.

Average WOI was  $114.4 \pm 26.3$  hours. There was a significant ( $P < 0.035$ ) treatment effect on WOI values. The group of sows treated with bromocriptine or bromocriptine plus naloxone returned to oestrus in a lesser period of time ( $101.2 \pm 8.8$  and  $108.3 \pm 8.7$  hours, respectively) with respect to treatments consisting of naloxone or control ( $140.4 \pm 10.9$  and  $130.0 \pm 10.9$  respectively), which otherwise were statistically different among them.

Doses of 5 mg bromocriptine are enough to decrease WOI in weaned sows 15 days post-partum. Doses of 4 mg naloxone did not decrease this interval in the same conditions of management.

**Key words:** naloxone, bromocriptine, weaning-oestrus interval, short lactating periods

**Short title:** Bromocriptine or naloxone to influence weaning-oestrus interval in sows

## INTRODUCCION

La lactación en cerdas se caracteriza por una supresión de estro y ovulación. El amamantamiento al parecer es el principal factor en la inhibición de la actividad reproductiva durante este período (De Rensis et al 1993). Evidencias de varios estudios indican que el efecto del amamantamiento en cerdas está mediado por el hipotálamo, al estimular la liberación de  $\beta$ -endorfinas y con ello la inhibición de la liberación de GnRH (Armstrong et al 1988). Barb et al (1986) han señalado que los péptidos opiodes endógenos (EOP's, siglas en inglés) regulan la secreción de GnRH del hipotálamo, dando como resultado una inhibición tónica de la secreción de LH y la supresión de estro. Además, el amamantamiento afecta la secreción de prolactina en cerdas a través de un mecanismo que involucra los EOP's, los cuales causan un incremento en las concentraciones de prolactina y  $\beta$ -endorfinas (Mattioli et al 1986; Armstrong et al 1988; De Rensis et al 1998).

También, se ha demostrado que la prolactina inhibe la liberación de LH en mujeres, ratas y ovejas (Rojhkitikhun et al 1993). Dusza et al (1993), han establecido que la prolactina actúa directamente sobre la esteroidogénesis, lo cual puede incrementar el intervalo destete-estro (IDE) a más de 7 días; incremento que puede afectar los parámetros reproductivos y productivos de la cerda en los sistemas de producción porcina (Sterning et al 1998). Por otro lado, diversos estudios han demostrado que la administración de 10 mg de bromocriptina reduce la secreción de prolactina en ovejas (Gloria et al 1994; Picazo et al 2000; Fuentes et al 2001, 2006) y en cerdas (Kraeling et al 1982; Berves et al 1983; Farmer et al 1998; Fuentes et al 2003).

Barb et al (1986), Mattioli et al (1986), Armastrong et al (1988) y De Rensis et al (1993), concluyeron que la administración de naloxona, 2 a 4 mg/kg de peso vivo de la cerda durante diferentes periodos de lactación, disminuye la secreción de prolactina y aumenta la liberación de LH, lo que pudiera resultar en un IDE menor a 7 días. Se ha observado que la administración de pequeñas dosis de naloxona, 2 mg con 12 horas de intervalo, 3 días antes y 3 días después del destete en cerdas con lactaciones de 21 días, resulta en una selectiva afinidad sobre los receptores  $\mu$ -hipotalámicos los cuales determinan la supresión de LH y una disminución del IDE (Fuentes et al 2003). A pesar de lo anterior, no hay estudios que determinen el efecto de dosis bajas de naloxona o bromocriptina sobre el IDE en cerdas con lactaciones de 15 días y bajo condiciones de campo.

El objetivo de este estudio fue determinar si dosis bajas de bromocriptina o naloxona (5 y 4 mg, respectivamente) disminuyen el intervalo destete-estro en cerdas sometidas a lactaciones de 15 días.

## MATERIALES Y METODOS

**Localización.** El estudio se realizó en un sistema intensivo de producción porcina ubicado en Morelia, Michoacán, en el km 5 de la carretera Morelia-Tarímbaro. El clima de la región es templado con lluvia en verano. La altura sobre el nivel del mar es de 1 940 m, y sus coordenadas, las siguiente: latitud norte, 19° 20'; longitud oeste: 122° 07'. La temperatura máxima del sitio es de 29°C, mientras que la temperatura media anual

equivale a 26°C. La precipitación pluvial asciende a 772.2 mm, mientras que el viento dominante es el del NE (Geografía del Estado de Michoacán 1974).

**Animales.** Se realizó el seguimiento de 30 cerdas F<sub>1</sub> multiparas, desde el parto, hasta la lactación, el destete y la presentación de estro postdestete. Las cerdas fueron alimentadas con 2 kg de alimento comercial con 16% de proteína bruta, dos veces al día (mañana y tarde). Cinco días antes de la fecha probable de parto las cerdas fueron colocadas en jaulas individuales de parto. Los tratamientos fueron asignados a las cerdas al azar. De acuerdo con la fecha de parto, se le asignó un tratamiento a cada cerda. Las cerdas se dividieron en cuatro grupos: en el grupo 1 (n = 6) o grupo control, las cerdas fueron tratadas con solución salina. El grupo 2 (n = 6) correspondió a las que recibieron 4 mg de naloxona y el grupo 3 (n = 9) fue de cerdas tratadas con 5 mg de bromocriptina. Finalmente, en el grupo 4 (n = 9), se administró 5 mg de bromocriptina y 4 mg de naloxona a los animales. La naloxona y la solución salina fueron inyectadas a las cerdas por la vía intramuscular, y la bromocriptina fue dada a las cerdas oralmente. Las tabletas de bromocriptina se pulverizaron y mezclaron con 100 g de alimento. Todos los tratamientos fueron dosificados con 12 horas de intervalo los días 13, 14 y 15 posparto y 1, 2 y 3 postdestete.

Las cerdas se sometieron a lactación de 15 días. Al momento del destete las cerdas se agruparon en corrales, 8 cerdas/corral. La detección de estro se realizó con ayuda de un verraco maduro, 24 horas después de que las cerdas fueron destetadas, el cual se paseaba por los pasillos durante periodos de 15 minutos dos veces al día (mañana y tarde). Para verificar el estro se utilizó la prueba de cabalgar y el reflejo de inmovilidad de la cerda. Se registró la hora de destete de las cerdas, así como la hora del reflejo de inmovilidad de las mismas y el tiempo transcurrido entre estas dos variables determinaron el IDE.

**Análisis estadístico.** Los datos se analizaron utilizando la metodología de modelos lineales generales (GLM) del paquete estadístico del SAS (2000). Las comparaciones de medias se realizaron mediante la opción LSMEANS.

El modelo que describió los datos fue:

$$Y_{ij} = \mu + T_i + e_{ij}$$

Los detalles de este modelo se presentan en la tabla 1.

**Tabla 1. Descripción del modelo utilizado**

| Item            | Descripción                                                                                                |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Y               | Una observación del intervalo destete-estro                                                                |
| $\mu$           | Media general                                                                                              |
| T <sub>i</sub>  | Efecto fijo del i-ésimo tratamiento (donde i = control, naloxona, bromocriptina, naloxona + bromocriptina) |
| e <sub>ij</sub> | Error residual NID (0, $\sigma^2$ para e)                                                                  |

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El promedio general para IDE fue de  $114.4 \pm 26.3$  horas (tabla 2). Este resultado fue inferior a las 168 horas (7 días) consideradas como el tiempo máximo necesario para establecer la eficiencia reproductiva de una cerda, después del destete, en los sistemas intensivos de producción porcina (PigCHAMP 1999). No obstante, el IDE promedio obtenido en esta investigación fue similar al informado por Thomaz et al (1999):  $108.5 \pm 4.2$  horas con lactaciones de 14-16 días.

**Tabla 2. Análisis de varianza para el intervalo destete-estro (en horas)**

| Efecto         | gl | CM        | Pr>F    |
|----------------|----|-----------|---------|
| Tratamiento    | 3  | 2336.9375 | 0.0352* |
| Error          | 24 | -         | -       |
| Promedio       |    | 114.4     |         |
| DE $\pm$       |    | 26.3      |         |
| CV, %          |    | 23.0      |         |
| R <sup>2</sup> |    | 0.44      |         |

\* P<0.05

Los resultados indicaron un efecto significativo (P<0.05) del tratamiento sobre el IDE, encontrándose que el grupo de cerdas tratadas con 5 mg de bromocriptina, así como al grupo de naloxona (4 mg) + bromocriptina (5 mg) retornaron a estro en menor tiempo (101.2 y 108.3 horas, respectivamente) y estadísticamente diferentes (P<0.05) con respecto al resto de los tratamientos control y con naloxona. Además, se observó una diferencia de 39.2 horas menos de IDE para las cerdas tratadas con bromocriptina con respecto a las cerdas control y tratadas con naloxona (tabla 3).

**Tabla 3. Medias de mínimos cuadrados para el intervalo destete-estro en cerdas con lactancias de 15 días**

| Tratamiento              | Intervalo, hr                  |
|--------------------------|--------------------------------|
| Solución salina          | 130.0 <sup>b</sup> $\pm$ 10.96 |
| Naloxona                 | 140.4 <sup>b</sup> $\pm$ 10.96 |
| Bromocriptina            | 101.2 <sup>a</sup> $\pm$ 8.89  |
| Naloxona + bromocriptina | 108.3 <sup>a</sup> $\pm$ 8.78  |

<sup>ab</sup> Medias con distintas letras en la misma columna difieren significativamente (P<0.05) entre sí

Berves et al (1983), quienes utilizaron 10 mg de bromocriptina oralmente, en las cerdas del día 14 al 22 posparto, encontraron una disminución de PRL y un incremento evidente del promedio de LH, incremento que puede estar relacionado con un retorno a estro más rápido. Thorne (1978), Dusza et al (1993) y De Rensis (2000) concluyeron que la PRL actúa a nivel de ovarios inhibiendo la secreción de estrógenos, cuya consecuencia es el incremento del IDE. En lo que respecta a la bromocriptina, ésta actúa directamente a nivel de hipófisis e inhibe la secreción de PRL, lo que provoca la disminución del IDE (Thorne 1978; Dusza et al 1993; De Rensis 2000).

De acuerdo con los investigadores citados en el párrafo anterior y a los resultados de la presente investigación, se puede suponer que dosis de 5 mg de bromocriptina con intervalos de 12 horas durante 3 días antes y 3 días después del destete son suficientes para disminuir el IDE en cerdas

destetadas a 15 días postparto. Esto es en contraste con la falta de efecto de la naloxona sobre el IDE, cuya posible explicación, de acuerdo con De Rensis et al (1993), es que la aplicación consecutiva de naloxona a la cerda durante períodos tempranos de lactación (10 días), no tiene un efecto sobre PRL. No obstante, se encontró que la aplicación consecutiva de naloxona a la cerda en lactaciones tardías (14-26 días) tiene un efecto sobre PRL y aumento de LH, lo que pudiera reflejarse en un IDE más corto (Mattioli et al 1986; De Rensis et al 1993). De Rensis et al (1993), señalaron que para poder inhibir la acción de EOP's y así restablecer la actividad ovárica de las cerdas sometidas a períodos de lactación de 15 días, se requieren de dosis altas de naloxona (2 a 4 mg/kg de peso).

Por último, los resultados mostraron que los tratamientos de bromocriptina y de bromocriptina con naloxona fueron estadísticamente iguales, por lo que se puede establecer que la bromocriptina (sola o en combinación con naloxona) fue la responsable en la disminución del IDE.

Dosis bajas de bromocriptina (5 mg) son suficientes para disminuir el IDE en cerdas destetadas a 15 días postparto. Dosis bajas de naloxona (4 mg) no lograron disminuir el IDE en cerdas con lactaciones a 15 días.

## AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue financiada por la Fundación Produce Michoacán, A.C., lo que agradecen los autores.

## REFERENCIAS

- Armstrong, J.D., Kraeling, R.R. y Britt, J.H. 1988. Effects of naloxone or transient weaning on secretion of LH and prolactin in lactating sows. *Journal of Reproduction and Fertility*, 83: 301-308
- Barb, R.C., Kraeling, R.R., Rampacek, G.B. y Whisnant, C.S. 1986. Opioid inhibition of luteinizing hormone secretion in the postpartum lactating sow. *Biology of Reproduction*, 35:368-371
- Berves, M.M., Willemsse, A.H. y Kruip, T.A.M. 1983. The effect of bromocriptine on luteinizing hormone levels in the lactating sow: evidence for a suppressive action by prolactin and the suckling stimulus. *Acta of Endocrinology*, 104:261-265
- De Rensis, F. 2000. The involvement of prolactin in the mechanisms regulating reproduction during the post-partum period. *Animal Reproduction Science*, 56:143-152
- De Rensis, F., Quintavalla, F. y Foxcroft, G.R. 1998. Treatment of lactating sows with the dopamine agonist carbergoline: effects on LH and prolactin secretion and responses to challenges with naloxone and morphine. *Animal Reproduction Science*, 51:233-247
- De Rensis, F., Hunter, M.G. y Foxcroft, G.R. 1993. Sukling-induced inhibition of luteinizing hormone secretion and follicular development in the early postpartum sow. *Biology of Reproduction*, 48:964-969

- Dusza, L., Ciereszko, S., Okrasa, S. y Kotwica, G. 1993. Prolactin administration during the follicular phase of cyclic sows. *Animal Reproduction Science*, 34:147-158
- Farmer, C., Robert, S. y Rushen, J. 1998. Bromocriptine given orally to periparturient or lactating sows inhibits milk production. *Journal of Animal Science*. 76:750-757
- Fuentes, V.O., Sánchez, V., Rosiles, R. y Fuentes, P.I. 2001. The effect of low doses of naloxone on the preovulatory surge of LH and on the onset and duration of oestrus in the ewe with induced oestrus during the non-breeding season. *Animal Reproduction Science*, 65:225-230
- Fuentes, V.O., Álvarez, J.J., Hernández, A., Fuentes, P.I. y Sánchez, R. 2003. The effect of doses of naloxone on the initiation and duration of the first estrus after weaning in sows. *Animal Reproduction Science*, 79:121-125
- Fuentes, V.O., Fuentes, P.I., González, R.H. y Sánchez, P.V.M. 2006. The effect of bromocriptine on plasma prolactin concentration and ovulation rate in ewe breeds with different fecundity rate. *Small Ruminant Research*, 63:199-203
- Geografía del Estado de Michoacán. 1974. Geografía Física. Editora y Distribuidora, Sociedad Anónima. Ciudad de México, 1:245-309
- Gloria, E., Regisford, C. y Katz, L.S. 1994. Effects of bromocriptine treatment on the expression of sexual behavior in male sheep (*Ovis aries*). *Journal of Animal Science*, 72:591-597
- Kraeling, R.R., Rampacek, G.B., Cox, N.M. y Kiser, T.E. 1982. Hypothalamic control of gonadotrophin and prolactin secretion in pigs. Control of pig reproduction III. *Journal of Animal Science*, 54:1212-1220
- Mattioli, M., Conte, F., Galeati, G. y Seren, E. 1986. Effects of naloxone on plasma concentrations of prolactin and LH in lactating sows. *Journal of Reproduction Fertility*, 76:167-173
- PigCHAM 1999. Summary Report. University of Minnesota. Versión electrónica disponible en disco compacto
- Picazo, R.A., González, D.E., Bulnes, A., Gómez, B.A., del Campo, A., Granados, B., Tresguerres, J. y López, S.A. 2000. Effects of bromocriptine administration during the follicular phase of the oestrous cycle on prolactin and gonadotrophin secretion and follicular dynamics in Merino monovular ewes. *Journal of Reproduction and Fertility*, 120:177-186
- Rojhkittikhun, T., Einarsson, S., Uvnas-Moberg, K., Lundeheim, N. y Madej, A. 1993. Patterns of release of oxytocin, prolactin, insulin and LH in lactating sows, studied using continuous blood collection technique. *Journal of Veterinary Medicine*, 40:412-421
- SAS/STAT 2000. Guide for personal computers version 6. Statistics Analysis System (SAS) Institute. Cary, versión electrónica disponible en disco compacto
- Sterning, M., Rydhmer, L. y Eliasson-Selling, K. 1998. Relationships between age at puberty and interval from weaning to estrus and between estrus sign at puberty and after the first weaning in pigs. *Journal of Animal Science*, 76:353-359
- Thomaz, L., Marcio, N., João, C., Deschamps, C., Peruzzo, I.A., Matheus, J.E.M. y Aleixo, J.Á.G. 1999. Influence of equine chorionic gonadotropin on weaning-to-estrus interval and estrus duration in early-weaned, primiparous, female swine. *Journal of Animal Science*, 77:3163-3167
- Thorner, M.O. 1978. Hyperprolactinaemia and Ovulation. Control of Ovulation. University of Nottingham. Butterworths. Londres, p 397-409