

# MODIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD DOPAMINÉRGICA EN LA INHIBICIÓN DE LA LIBERACIÓN DE LH MEDIANTE EL TRATAMIENTO CON MELATONINA EN OVEJAS RASA ARAGONESA OVX + E2

Zúñiga, O., Forcada, F., Abecia, J.A., Valares, J.A.  
Dpto. Producción Animal y Ciencia de los Alimentos  
Facultad de Veterinaria. Zaragoza

## INTRODUCCIÓN

La ausencia de actividad ovárica durante el anoestro estacional en la especie ovina se caracteriza por una incapacidad para producir pulsos de LH con la frecuencia con la que se observan en la época de actividad sexual. Estos cambios en la secreción de LH desde la hipófisis vienen controlados principalmente por la retroacción del estradiol ovárico sobre la secreción hipotalámica de GnRH (Barrell et al, 1992). Parece que en esa acción negativa del estradiol intervienen diferentes sistemas neuronales entre los que encuentra el sistema dopaminérgico. Diversos trabajos han demostrado que el antagonista dopaminérgico pimozide es capaz de aumentar la frecuencia de pulsos de LH en anoestro tanto en hembras enteras (Meyer y Goodman, 1985) como en hembras ovx + E2 (Meyer y Goodman, 1986; Le Corre y Chemineau, 1993; Forcada et al, 1997)

Los implantes de melatonina son utilizados para el adelanto de la estación sexual, induciendo la presencia de elevadas concentraciones plasmáticas de melatonina durante las 24 horas del día, por lo que se produce en el animal una respuesta del tipo de la que tiene lugar durante los días cortos (O'Callaghan et al, 1991) aumentando la frecuencia de descarga de LHRH y de LH a los 40-60 días de la colocación del implante (Viguié et al, 1995). Además, la estimulación de la secreción de LH inducida por los días cortos viene acompañada por una disminución significativa de la actividad dopaminérgica en la eminencia media, medida tanto por el contenido de dopamina como por la actividad de la tiroxina-hidroxilasa, que es la enzima tasa-limitante en la síntesis de las catecolaminas (Viguié et al, 1996)

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para el presente trabajo se dispuso de 14 hembras adultas de raza Rasa Aragonesa, ovariectomizadas a finales del mes de enero e implantadas con estradiol el día 9 de marzo de 2000, a las que se les colocó un implante de melatonina (Melovine®, CEVA Salud Animal, Barcelona) en la base de la oreja el día 21 de ese mismo mes (día 0). Hacia mitad de abril, las ovejas fueron divididas en dos grupos homogéneos en peso vivo y condición corporal y alojadas en jaulas individuales, recibiendo dos planos de alimentación para cubrir 1.5 (lote ALTO; n=8) ó 0.5 (lote BAJO; n=6) veces las necesidades de mantenimiento. El día 56 (16 mayo, anoestro temprano) se llevó a cabo un test para analizar la secreción de LH en el que se obtuvieron muestras de sangre (mediante catéteres en la vena yugular) a lo largo de 8 horas y a intervalos de 15 minutos. Las primeras 4 horas son consideradas como control y en las segundas 4 horas se evalúa la respuesta a una inyección del antagonista dopaminérgico pimozide a una dosis de 0,08 mg/kg de peso vivo. Tras el test los animales son alojados de nuevo en boxes comunales, en los que son alimentados con raciones de mantenimiento. Exactamente con la misma

metodología se llevó a cabo un segundo test de LH el día 114 (13 julio, anoestro tardío) también tras un periodo previo de tratamiento alimenticio y adaptación a las jaulas individuales. Todas las muestras extraídas se analizaron para LH evaluándose la concentración media, la amplitud y la frecuencia de pulsos para cada uno de los dos periodos (pre y post inyección del pimozide). Asimismo, también se evaluaron los niveles plasmáticos de melatonina a partir de 6 muestras de sangre (4 nocturnas y 2 diurnas) obtenidas el día 30 tras la colocación de los implantes.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El tratamiento alimenticio no tuvo efecto sobre la secreción de LH en ninguno de los dos tests realizados, puesto que no se observan diferencias significativas entre los dos lotes en los niveles de LH a lo largo del periodo control.

Respecto a los resultados en anoestro temprano, el pimozide mejoró significativamente la concentración media y amplitud de pulsos de LH ( $p < 0,05$ ) pero sólo en el caso del lote bajo de alimentación; asimismo, también se observa una cierta tendencia en este mismo lote para la frecuencia de pulsos ( $p = 0,08$ ). En cambio no existe modificación alguna de los parámetros estudiados en el lote alto (Tabla 1)

Por contra, en el test de julio (anoestro tardío) el efecto del antagonista dopaminérgico sobre la concentración y amplitud medias es significativo (al menos de  $p < 0,05$ ) tanto para el lote alto como para el bajo. En el caso de la frecuencia, el aumento tras la inyección es significativo en el lote alto ( $p < 0,05$ ) aunque hay una clara tendencia a la significación también en el lote bajo ( $p = 0,06$ ) (Tabla 1)

Ante la ausencia de efecto de la alimentación, se puede considerar que todos los animales parten de una secreción de LH de características muy similares, por lo que se realizó también un segundo estudio estadístico agrupándolos a todos en un único grupo, obteniéndose así datos de interés (Tabla 2). El hecho de que sólo existan efectos claramente significativos de la inyección del antagonista en el mes de julio es algo que llama la atención. Trabajos previos de este mismo grupo (Forcada et al, 1997) destacan un mayor efecto del pimozide al inicio del anoestro, por lo que se viene considerando que al principio de dicha época (en una situación fotoperiódica de fotorrefractoriedad a días cortos) el sistema dopaminérgico es el que actúa como principal mediador en la inhibición que el estradiol ejerce sobre la secreción de GnRH desde el hipotálamo (Kao et al, 1992; Le Corre y Chemineau, 1993), mientras que al final del anoestro esa mediación no resulta tan clara, y puede que tengan un mayor efecto otros sistemas adicionales como puede ser el serotoninérgico. No obstante, en el presente trabajo todas las ovejas utilizadas estaban implantadas con melatonina, y además los análisis realizados demostraron el correcto funcionamiento de los implantes a los 30 días de su colocación. Por lo tanto, es posible que a los dos meses de la implantación, la melatonina haya podido reducir la actividad dopaminérgica, mientras que la eficacia del pimozide en la mejora de la liberación de LH en el segundo test, en julio, pueda deberse a un estado de fotorrefractoriedad a los días cortos inducido por los implantes.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por CICYT (Proyecto AGF 98-0575)

**Tabla 1.** Concentración media (ng/ml), amplitud (ng/ml) y frecuencia de pulsos (pulsos/4 h) de LH (media  $\pm$  e.s.) en los periodos de control (pre) y tras la inyección de pimozide (post) en función de la época y del lote de alimentación.

		Anoestro temprano		Anoestro tardío	
		ALTO	BAJO	ALTO	BAJO
<b>Concentración</b>	Pre	3,1 $\pm$ 0,8	1,8 $\pm$ 0,7	1,5 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 0,4
	Post	3,0 $\pm$ 0,6	3,0 $\pm$ 0,9 *	2,2 $\pm$ 0,6 *	2,7 $\pm$ 0,5 **
<b>Amplitud</b>	Pre	5,1 $\pm$ 0,8	3,7 $\pm$ 1,0	2,9 $\pm$ 0,5	2,7 $\pm$ 0,3 *
	Post	4,8 $\pm$ 0,5	4,5 $\pm$ 1,1 *	4,0 $\pm$ 0,8 *	3,9 $\pm$ 0,6
<b>Frecuencia</b>	Pre	1,9 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,5	1,3 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,3
	Post	1,9 $\pm$ 0,4	2,3 $\pm$ 0,3	2,0 $\pm$ 0,5 *	2,7 $\pm$ 0,4

**Tabla 2.** Concentración media (ng/ml), amplitud (ng/ml) y frecuencia (pulsos/4 h) de pulsos de LH (media  $\pm$  e.s.) en los periodos de control (pre) y tras la inyección de pimozide (post) sólo en función de la época de realización del test, sin tener en cuenta el lote de alimentación

		Anoestro temprano		Anoestro tardío	
<b>Concentración</b>	Pre		2,5 $\pm$ 0,5	1,6 $\pm$ 0,3	**
	Post		3,0 $\pm$ 0,5	2,4 $\pm$ 0,4	
<b>Amplitud</b>	Pre		4,6 $\pm$ 0,6	2,8 $\pm$ 0,3	**
	Post		5,3 $\pm$ 0,5	4,1 $\pm$ 0,5	
<b>Frecuencia</b>	Pre		1,6 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,2	*
	Post		2,1 $\pm$ 0,3	2,3 $\pm$ 0,3	

\* ,  $p < 0,05$ ; \*\* ,  $p < 0,01$

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barrell, G. K., et al, 1992. *Biol Reprod*, 46: 1130-1135  
 Forcada, F., et al, 1997. *Animal Science*, 65: 217-224  
 Kao, C., et al, 1992. *Biol Reprod*, 46: 425-434  
 Le Corre, S., Chemineau, P., 1993. *J Reprod Fert*, 97: 367-373  
 Meyer, S.L., Goodman, R.L., 1985. *Endocrinology*, 116: 2054-2061  
 Meyer, S.L., Goodman, R.L., 1986. *Biol Reprod*, 35: 562-571  
 O'Callaghan, D., et al, 1991. *Biol Reprod*, 45: 927-933  
 Vigié, C., et al, 1995. *Biol Reprod*, 52: 1114-1120  
 Vigié, C., et al, 1996. *J Neuroendocrinology*, 8: 465-474