

EFFECTO DE LA ADMINISTRACION DE BROMOCRIPTINA EN EL DESEMPEÑO SEXUAL EN OVINOS MACHOS (*Ovis aries*)

Andrés Tagle Sarabia¹, Agustín Orihuela Trujillo^{1*}, Virgilio Aguirre Flores¹, Reyes Vásquez Rosales¹, Jaime Solano Vergara, Fernando Iván Flores-Perez¹

¹Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, col Chamilpa, Cuernavaca, Morelos. CP62209, México.

²Centro de Bachillerato Tecnológico Agropecuario no. 154, Huitzilac, Morelos.

Correo-e: aorihuela@uaem.mx

*Autor para la correspondencia

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue valorar si una aplicación de bromocriptina de 4 mg / día por vía subcutánea, es capaz de reducir el tiempo al primero y al segundo eyaculado, el tiempo de recuperación y de incrementar el número de eyaculados por hora. Se emplearon 12 borregos, los cuales fueron separados de forma aleatoria en dos grupos de seis animales, el primer grupo de carneros fue tratado con bromocriptina, el otro permaneció como testigo, después de 7 días los grupos cambiaron de tratamiento. Los resultados del presente estudio indican que el tiempo al primer eyaculado no es afectado por la bromocriptina ($P > 0.05$). Sin embargo, el intervalo entre eyaculados y el tiempo al segundo eyaculado fue mayor para los animales tratados con bromocriptina ($P < 0.05$). Con respecto al número de eyaculados, se interpreta que la bromocriptina no fue capaz de incrementarlos ($P > 0.05$). Concluimos que una dosis de 2 mg, aplicada 2 veces al día cada 12 horas durante 3 días es capaz de disminuir el comportamiento cópulatorio.

Palabras clave: Bromocriptina, comportamiento sexual, borregos, *Ovis aries*.

ABSTRACT

The objective of the present work was to evaluate if a subcutaneous administration of bromocriptine (4mg/day) will reduce the reaction time and interval between 1st and 2nd ejaculation, increasing the number of ejaculations per unit of time. Twelve rams were used, and randomly allocated into two groups. One group was treated with bromocriptine two times per day every 12h for three days, while the other was used as a control. All animals were evaluated three h after last administration of bromocriptine. Seven days later, the control group received the bromocriptine treatment, while the treated group was considered controls. The results indicate that bromocriptine has no effect in reaction time ($P > 0.05$). However, the interval between 1st and 2nd ejaculation was greater in treated rams ($P < 0.05$). The total number of ejaculations per hour was not increased by the administration of bromocriptine ($P > 0.05$). It was concluded that bromocriptine administration during three days could decrease the copulatory behavior in adult rams.

Keywords: Bromocriptine, sexual behavior, rams, *Ovis aries*.

INTRODUCCIÓN

Las prácticas reproductivas mejoran el número de corderos obtenidos por ciclo productivo, los partos de cada hembra al año y la relación hembra macho, entre otras. En este sentido, es de utilidad llevar a cabo estudios encaminados a conocer el comportamiento y la fisiología del macho ovino, con la finalidad de optimizar su empleo (Swenson y Reeve, 1994).

En un rebaño de borregos cuya finalidad zootécnica es la producción de carne, la importancia de un semental consiste en preñar el mayor número de hembras, en un tiempo determinado lo cual se debe realizar de forma eficiente (Hafez, 1990).

El aparato reproductor, funciona con la existencia de diversos mediadores químicos que se conocen como hormonas, que son compuestos de origen proteico y esteroide, capaces de actuar en el mismo tipo celular que las produce o de viajar por el torrente sanguíneo y estimular células que conforman a otros tejidos que se encuentran distantes del sitio de síntesis (Guyton, 2003; Bancroft, 1984).

La prolactina, que es una hormona, tiene una gran variedad de funciones que ascienden aproximadamente a 300, entre las que destacan, su capacidad de ser lactogénica, sus efectos en la mamogénesis y su función con la saciedad sexual del macho (Freeman *et al.*, 2000).

Se ha informado que se considera esencial para el funcionamiento de las glándulas sexuales accesorias en varias especies de mamíferos (Ensor, 1978; Fluckiger *et al.*, 1982; Steger *et al.*, 1998). También se ha demostrado que la prolactina es secretada rápidamente en respuesta a la estimulación sexual de sementales (Rabb *et al.*, 1989; Colborn *et al.*, 1991).

Con respecto a la saciedad del macho se ha descrito que cuando existen niveles elevados de prolactina (hiperprolactinemia) en el macho de algunas especies como la rata, el hámster, los bovinos, los ovinos y el mismo humano, se produce una serie de trastornos que indican deficiencia androgénica como hipogonadismo, impotencia, disminución de la libido, oligozoospermia e infertilidad (Gladkova *et al.*, 1989; Svare *et al.*, 1979; Bartke, 2004).

Por otro lado se sabe que cuando se inhiben los niveles séricos de la prolactina en el varón, se incrementa el deseo sexual; por lo cual se concluye que la prolactina es un modulador de la fisiología sexual y por consecuencia de la conducta sexual (Krüger *et al.*, 2003).

En borregas, la prolactina ha sido empleada en razas como la Merino y Dorset con la finalidad de inhibir prolactina (Picazo *et al.*, 2000; Regisford y Katz, 1993).

Hasta la fecha se desconocen los efectos que la bromocriptina tiene en la conducta sexual del macho, específicamente en la capacidad de servicio de ovinos de pelo corto F1 (Dorper/Santa Cruz), por lo que es el objetivo que se plantea llevar a cabo en el presente estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales. Se utilizaron 12 borregos F1 (Dorper x Santa Cruz), clínicamente sanos y aptos para montar con libido probada, con un peso de 82 ± 7.35 kg. y una edad promedio de 18 ± 0.75 meses. Los borregos se mantuvieron juntos en confinamiento total y se alimentaron diariamente con heno de avena a libre demanda, suplementándose con 500 g de alimento concentrado que contenía 14% de proteína, el agua se suministró *ad libitum*.

Asignación de grupos y protocolo de administración de bromocriptina. Los 12 carneros fueron separados de forma aleatoria en dos grupos iguales, el primer grupo de carneros fue tratado con bromocriptina (Lab. Parlodel Sandoz) a una dosis de 2 mg por vía subcutánea que se aplicó 2 veces al día cada 12 horas durante 3 días (Picazo *et al.*, 2000). El tratamiento en todos los casos se llevó a cabo de 19:00 a 7:00 hrs. La aplicación de 4 mg al día por ovino fue seleccionada porque es capaz de suprimir la secreción endógena de prolactina (Regisford y Katz, 1993; Gloria *et al.*, 1994). Los 6 animales restantes (no tratados) permanecieron como testigo y se les aplicó únicamente solución salina fisiológica por vía subcutánea.

Después de un periodo de 7 días, que es tiempo suficiente para que la bromocriptina sea eliminada (Litter, 1992), se invirtieron los grupos, es decir, el grupo testigo pasó a ser tratado con bromocriptina, en las dosis y periodos descritos anteriormente.

La evaluación de la conducta sexual, se inicio después de 3 horas de la última aplicación de bromocriptina, cabe mencionar la vida media plasmática de la bromocriptina es de unas 7 ± 5 horas (Drewe *et al.*, 1988).

Evaluación de la conducta sexual. En cada uno de los animales, se evaluó el tiempo al primer eyaculado, que es cuantificar el tiempo que transcurre entre la introducción del carnero a la primera eyaculación (Lezama, 2007), el tiempo al segundo eyaculado, se determinó al observar el intervalo de tiempo existente entre el inicio de la prueba y el segundo eyaculado y por ultimo se determinó el tiempo de recuperación que se obtuvo al determinar el intervalo entre el primero y el segundo eyaculado.

Se introdujo de manera individual a cada uno de los 12 animales en un corral de manejo, en el cual había una hembra en

ausencia de celo sujeta con una trampa de manera tal que mostró el tren posterior al macho y sirvió como estímulo para poder llevar a cabo la colecta de semen (Hemsworth y Coleman, 1998), este procedimiento se realizó con la finalidad de determinar el tiempo al primero y al segundo eyaculado y el tiempo de recuperación.

La colecta del semen, se realizó según lo descrito por Aguirre *et al.*, (2005), que consiste en que el operador inicialmente permanece inmóvil de pie a cierta distancia del macho bajo un contexto neutral, y se aproximó paulatinamente hasta adoptar una posición en cuclillas a un lado del carnero, poniendo especial cuidado en no inhibir el comportamiento sexual. El operador desvió el pene del macho hasta la entrada de una vagina artificial preparada de acuerdo a lo establecido por Evans y Maxwell (1990), con la cual se colectó el semen.

Evaluación de la capacidad de servicio. El número de eyaculados se determinó empleando el criterio de la existencia de intromisión con eyaculación, seguido de un período refractario (Ibarra *et al.*, 1999). El número de eyaculados se registro durante 60 minutos.

La prueba se realizó por separado a cada uno de los carneros en un corral independiente, con una hembra en ausencia de celo sujeta en una trampa, los eyaculados fueron contados por 6 operarios previamente capacitados.

Análisis Estadístico. El número de eyaculados se analizó con la prueba "z" y para analizar el tiempo de recuperación, el tiempo al primer y al segundo eyaculado se utilizó la prueba "t" para medias de dos muestras emparejadas (Wayne, 2006).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio indican que el tiempo registrado al primer eyaculado para el grupo tratado fue de 55.42 ± 15.02 s y para el grupo testigo de 43.58 ± 9.17 s, los cuales estadísticamente fueron iguales ($P > 0.05$). Los resultados se muestran en el cuadro 1.

El tiempo al segundo eyaculado fue mayor ($P < 0.05$) para el grupo tratado con bromocriptina 258.33 ± 71.79 s que para el grupo testigo 122.75 ± 18.83 s.

En lo que respecta al tiempo de recuperación se observó un efecto significativo similar ($P < 0.05$), ya que los animales tratados con bromocriptina emplearon mayor tiempo para recuperarse 202.92 ± 61.04 s que los animales del grupo testigo 79.17 ± 12.49 s.

Con respecto al número de eyaculados fueron similares ($P > 0.05$) entre el grupo tratado con bromocriptina 4.33 ± 0.66 y el grupo testigo 3.67 ± 0.63 .

El periodo de tiempo al primer eyaculado registrado en el presente estudio, concuerda con lo descrito por McGranald *et al.* (1979), en este trabajo se estableció un rango de 37 a 65 s, en ovinos de pelo para diversas camadas de borregos.

Los animales tratados con bromocriptina emplearon mayor tiempo para efectuar el segundo eyaculado, por consiguiente fue mayor el tiempo de recuperación, lo que indica que la bromocriptina es capaz de alterar la respuesta sexual.

Se esperaba una respuesta contraria porque se ha informado en otras especies que altas concentraciones circulantes de prolactina se correlacionan con la represión

de la conducta sexual (Svare *et al.*, 1979; Bartke, 2004).

Nuestro hallazgo concuerda con lo referido previamente por Gloria *et al.* (1994), ya que según estos autores, la bromocriptina provoca una disminución de la libido, registrado en el descenso del número de montas y eyaculados en borregos de la raza dorset, en el estudio se empleo la bromocriptina por 30 días, cabe destacar que en nuestro trabajo se administró tan solo por 3 días (Picazo *et al.*, 2000) y se observó un retraso en la conducta sexual.

También Sanford y Dickson (1980) refieren que la supresión crónica de la secreción de prolactina, es capaz de disminuir el volumen testicular, la producción de esperma y la secreción de testosterona. Por lo tanto se sugiere que la prolactina actúa directamente en el testículo, en conjunto con las gonadotropinas lh y fsh, para regular el ciclo estacional testicular en el ovino adulto.

Estas afirmaciones son apoyadas en hámster, donde la prolactina junto con la gonadotropina regula la expresión de sus propios receptores en el testículo (Amador *et al.*, 1985) y los receptores de la LH (Klemcke *et al.*, 1981) y realzan la sensibilidad de las células de Leydig al estímulo de la LH (Klemcke *et al.*, 1986).

En contraste con los anterior, Lincoln *et al.* (2001), refieren que la manipulación crónica de la prolactina no afectan la espermatogénesis y encontraron un efecto mínimo en la programación del ciclo testicular. Los resultados apoyan la opinión de que en este modelo altamente estacional, la secreción de gonadotropina regula predominantemente ciclo estacional reproductivo.

Cuadro 1. Efecto de la bromocriptina sobre la libido y capacidad de servicio en carneros F1 Dorper / Santa Cruz (Promedio \pm E.E.).

Variables	Carneros	
	Tratados con Bromocriptina	Testigo
Tiempo al 1 ^{er} eyaculado (s)	55.42 \pm 15.02 a	43.58 \pm 9.17 a
Tiempo al 2 ^o eyaculado (s)	258.33 \pm 71.79 a	122.75 \pm 18.83 a
Tiempo de recuperación (s)	202.92 \pm 61.04 a	79.17 \pm 12.49 a
Número de eyaculados / hora.	4.33 \pm 0.66 a	3.67 \pm 0.63 a

Valores en la misma fila con literales distintas, son estadísticamente diferentes (P < 0.05)

En las ratas los resultados obtenidos acerca de la administración de bromocriptina, producen una depresión inicial en el aparato locomotor seguida una hora después, de la activación del aparato locomotor (Jackson *et al.* 1995). Parece ser una posible explicación de los retardos tanto del tiempo al segundo eyaculado como del tiempo de recuperación en los ovinos tratados. En un estudio más reciente Munya *et al.* (2007), demostraron que el receptor de la dopamina 2 (hD2R) modula la actividad del aparato locomotor, la cognición, la emoción, el fortalecimiento y la secreción de determinadas hormonas endocrinas.

El número de eyaculados acotado en un determinado tiempo, es un parámetro de importancia considerado en la capacidad de servicio (Ibarra *et al.*, 1999). Los resultados del presente estudio indican que la bromocriptina no es capaz de modificarlos.

Una posible explicación radica, en que la bromocriptina disminuye la concentración de andrógenos (Gladkova, 1989). Siendo los andrógenos necesarios para la eyaculación y para mantener una buena libido (Bancroft, 1984). Podría ser al menos una de las causas por lo que los carneros no incrementaron el número de eyaculados.

También existe la posibilidad de que la bromocriptina actuó directamente sobre

las sinapsis dopaminérgicas del sistema nervioso central o periférico (Guyton, 2003) que intervienen en el proceso de eyaculación.

A nivel testicular, la prolactina incrementa y mantiene los receptores para LH, actuando sinérgicamente con la LH en la secreción de testosterona (Bartke y Salterio, 1976). Esto confirma que las condiciones fisiológicas de prolactina son esenciales para la regulación de las funciones sexuales (Gladkova, 1989).

La administración de bromocriptina en la mayoría de los casos en humanos y en un estudio realizado en gatos va acompañado de efectos secundarios tales como el vómito, movimiento involuntario, mareos, etc. (Katzung, 2007; González *et al.*, 1984), en el presente trabajo no se observó algún signo aparente. Probablemente porque el tratamiento no fue prolongado y no se ocuparon dosis muy altas.

Se concluyó que una dosis de 2 mg aplicada 2 veces al día cada 12 horas durante 3 días por vía subcutánea es capaz de disminuir el comportamiento cópulatorio, al incrementar el tiempo al segundo eyaculado y por consecuencia el tiempo de recuperación.

LITERATURA CITADA

Aguirre V., Vázquez R. y Orihuela A., 2005: Entrenamiento de carneros para recolección de semen mediante vagina artificial, utilizando como estímulo objetos inanimados. *Vet. Méx.* 36: 105-11.

Amador, A., Klemcke, H.G., Bartke, A., Soares, M.J., Siler-Khodr, T.M. and Talamantes, F., 1985: Effects of different numbers of ectopic pituitary transplants on regulation of testicular LH/hCG and prolactin receptors in the hamster (*Mesocricetus auratus*). *J. Reprod. Fertil.* 73: 483-489.

Bancroft, J., 1984: Hormones and human sexual behavior. *J. Sex. Marital.* 10: 3-21.

Bartke, A., 2004: Prolactin in the Male: 25 Years Later a review. *J. Androl.* 25: 5.

Bartke, A. and Salterio, S., 1976. Effects of prolactin on the sensitivity of the testes to LH. *Biol. Reprod.* 15: 90.

Colborn, D.R., Thompson, D.L., Roth, T.L., Capehart, J.S. and White, K.L., 1991. Responses of cortisol and prolactin to sexual excitement and stress in stallions and geldings. *J. Anim. Sci.* 69: 2556.

Drewe, J., Mazer, N., Aisch, E., Krummen, K. and Keck, M., 1988. Differential Effect of Food on Kinetics of bromocriptina in a modified release capsule and a conventional formulation. *J. Clin. Pharmacol.* 35: 535-541.

Ensor, D.M., 1978. *Comparative Endocrinology of Prolactin.* John Wiley & Sons, New York.

Evans, G. and Maxwell, W.M.C. 1990. Salamori's artificial insemination to sheep and goats. London: Butterworth and co. *Aust. J. Biol. Sci.* 41: 401.

Fluckiger, E., Pozo, E. and Werder K. 1982. Prolactin. *Physiology, Pharmacology, and*

Clinical Findings. Springer-Verlag, New York.

Freeman, E., Kanyicska, B., Lerant, A. and Nagy, G., 2000: Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiol. Rev.* 80: 1523-1631.

Gladkova, A.I., 1989: The effect of prolactin and bromocriptine on testicular incretory function. *Farmakol Toksikol.* 52:107-15.

Gloria, E., Regisford, C., and Katz, L.S., 1994: Effects of bromocryptine treatment on the expression of sexual behavior in male sheep (*Ovis aries*). *J. Anim. Sci.* 72: 591-597.

Gonzalez, L.F., Stiehl, W.L., Medina, R., González, L.M., Stiehl, W.L. and Medina, R., 1984: Long-lasting behavioral effects of bromocriptine in cats. *Eur. J. Pharmacol.* 102: 279-87.

Guyton, A.C., 2003: *Tratado de fisiología Médica.* 10ª Ed. Interamericana. pp. 1007-1013.

Hafez, E.S.E., 1990: *Reproducción e Inseminación Artificial en Animales.* 5ª Ed. Interamericana. pp. 688.

Hemsworth, P.H. and Coleman, G., 1998: *Human-livestock interaction. The stockperson and productivity and welfare of intensively farmed animals.* New York; CAB, 42, 48.

Ibarra, D., Laborde, D., Olivera, J., Van, L.E. and Bargaño, J., 1999: Comparison of different pen serving capacity tests in adult rams. *Arch. med. vet.* 31: 189-96.

Jackson, D.M., Mohell, N., Georgiev, J., Jackson, D.M., Mohell, N. and Georgiev, J., 1995: Time course of bromocriptine induced excitation in the rat: behavioural and biochemical studies. *Arch. Pharmacol.* 351:146-55.

- Kan, S.F. and Wang, P.S., 2003: Effect inhibition of bromocriptine in secretion of corticosterone in rats male. *Eur. J. Pharmacol.* 468:141-9.
- Katzung B.G., 2007: *Farmacología básica y clínica*. 10ª Ed. El Manual Moderno. México. pp. 278, 468, 627.
- Klemcke, H.G., Bartke, A. and Goldman, B.D., 1986: Plasma prolactin concentrations and testicular human chorionic gonadotropin binding sites during short photoperiod-induced testicular regression and recrudescence in the golden hamster. *Biol. Reprod.* 25: 536-548.
- Krüger, T.H.C., Haake, P., Hartmann, U., Schedlowski, M. and Exton, M.S. 2002: Orgasm-induced prolactin secretion: feedback control of sexual drive?. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 26: 31-44.
- Lezama, V., 2007: Estudio de algunos factores relacionados con el comportamiento sexual para optimizar el uso del macho ovino. UAEM, F.C.A. pp. 26.
- Lincoln, A., Townsend, J. and Jabbour, N., 2001: Prolactin Actions in the Sheep Testis: A Test of the Priming Hypothesis. *Biol. Reprod.* 65: 936-943.
- Litter, M., 1992: *Compendio de Farmacología*. 4ª Ed. El Ateneo. Buenos Aires, Argentina. pp. 154, 534.
- McGranald, P.E., Bolan, M.P. and Gordon, I., 1979: Effect of sexual preparation procedures on semen characteristics in the Ram. *J. Agric.* 93: 761-3.
- Munya, A., Al-Fulaij, Ren Y., Beinborn, M. and Kopin, A.S., 2007. Identification of Amino Acid Determinants of Dopamine 2 Receptor Synthetic Agonist Function. *JPET.* 321: 298–307.
- Picazo, R.A., Gonzalez, A.B., Gomez, A.B., Campo, A., Granados, B., Tresguerres, J. and López, A.S., 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. *J. Reprod. Fertil.* 120: 177-186.
- Rabb, M.H., Thompson, D.L., Barry, B.E., Colborn, D.R., Garza, F. and Hehnke, K.E. 1989: Effects of sexual stimulation, with and without ejaculation, on serum concentrations of LH, FSH, testosterone, cortisol and prolactin in stallions. *J. Anim. Sci.* 67: 2724.
- Regisford, E.G. and Katz, L.S., 1993: Effects of bromocriptine-induced hypoprolactinaemia on gonadotrophin secretion and testicular function in rams (*Ovis aries*) during two seasons. *J. Reprod. Fertil.* 99: 529-37.
- Sanford, L.M. and Dickson, K.A., 1980: Seasonality in reproductive processes in rams with suppressed prolactin secretion. *Fertil. Steril.* 34: 192-193.
- Steger, R.W., Chandrashekar, V., Zhao, W., Bartke, A., Horseman N., 1998: Neuroendocrine and reproductive functions in male mice with targeted disruption of the prolactin gene. *Endocrinol.* 139:3691-5.
- Svare, B., Bartke, D.A., Mason, I., Michael, S.D. and Smith, M.S., 1979: Hyperprolactinemia Suppresses Copulatory Behavior in Male Rats and Mice *Biology of Reproduction.* 21: 529-535.
- Swenson, M. and Reeve, W., 1994: *Dukes physiology of domestic animals, Comstock/Cornell.* 3ª Ed. University Press. pp 45
- Wayne, W.D., 2006: *Bioestadística (Base para el análisis de las ciencias de la Salud)*. Ed. 4ª Limusa. México. pp. 243.