



Tratamiento de los quistes foliculares de la vaca. Administración de GnRH por vía epidural

D. Robbe*, M. D'Ottavio*, R. L. Sciorsci**

* Departamento de ciencias veterinarias y agroalimentarias, Universidad de Teramo. ** Departamento de producción animal, Universidad de Bari. Publicado en "Obiettivi e Documenti Veterinari" (Objetivos y documentos veterinarios) n° 6/7, junio/agosto de 2002.

Los quistes foliculares representan un importante trastorno reproductivo en la vaca lechera (Kasari y col., 1996); su presencia a nivel ovárico determina una irregularidad de los ciclos estrales con la consecuente extensión del intervalo parto-concepción e intervalo entre partos, con repercusiones negativas en el rendimiento económico de la explotación (Dobson y Nanda, 1992).

A la luz de cuanto han demostrado Husue y Schaeffer (1985) y Tiewa y col. (1999), acerca de la presencia de los receptores de GnRH no sólo a nivel adenohipofisario, sino también en la granulosa y en la teca y, si se tiene en cuenta la importancia de la inervación en la foliculogénesis (Lara y col., 1990), en el crecimiento folicular (Dissen y Ojeda, 1999) y en la ovulación (Dissen y col., 1996), hemos administrado como tratamiento para los quistes foliculares, GnRH por vía epidural y parenteral comparando las 2 respuestas clínicas. La administración por vía epidural se ha realizado con el fin de obtener una acción dirigida, en la medida de lo posible, a nivel ovárico. Antes de describir nuestro protocolo experimental, se considera oportuno ilustrar algunos aspectos de la administración epidural.

Administración epidural

La vía epidural es una vía de administración de fármacos utilizada hasta ahora para inducir la analgesia o la anestesia. El espacio epidural se encuentra en el canal vertebral y circunda la médula espinal y sus membranas (meninges). Las tres meninges son láminas conjuntivas que envuelven el sistema nervioso central y aportan protección al encéfalo y a la médula espinal. Se dividen, desde el exterior al interior, en: duramadre, aracnoides y piamadre. La duramadre espinal está separada, mediante un extenso espacio epidural, de la pared del canal vertebral, que tiene su periostio propio.

En la vaca, la médula espinal termina al nivel de la sexta y última vértebra lumbar (L6).

El espacio epidural está limitado internamente por la duramadre, externamente por el cuerpo y los arcos vertebrales, por los discos inter-

vertebrales y los ligamentos asociados. El periostio de las vértebras es una continuación del estrato externo de la duramadre cerebral y se une con el estrato meníngeo interno de la duramadre junto al agujero magno. El espacio epidural termina en este nivel; contiene las raíces nerviosas espinales, los vasos sanguíneos y linfáticos, las membranas espinales dentro de las cuales se encuentra la médula y el líquido espinal asociado, así como el tejido adiposo y conjuntivo laxo (Desrochers y col., 1999).

Los puntos de elección para la introducción de fármacos en el espacio epidural son esencialmente tres:

- 1 la articulación lumbosacra
- 2 la articulación entre la última vértebra sacra y la primera coccígea
- 3 la articulación entre la primera y la segunda vértebras coccígeas

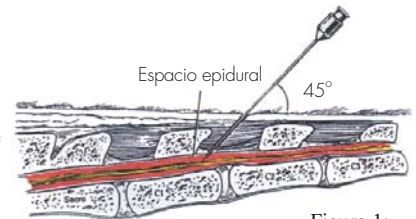


Figura 1:
Administración epidural en la vaca (por Turner y McIlwraith, 1991).

La administración de fármacos por vía epidural a nivel sacrococcígeo o intercoccígeo (o caudal) es la más habitual, es fácil de efectuar y sin complicaciones neurológicas, puesto que no se tocan la médula espinal y el espacio subaracnoideo.

En el caso de administración sacrococcígea, el punto de referencia para la inyección está constituido por una pequeña depresión caudal en la quinta vértebra sacra y para localizarlo se coge con la mano la cola de la vaca y se mueve alternamente en sentido dorsoventral con el fin de localizar las superficies articulares.

Este punto es más o menos difícil de encontrar en función del espesor del tejido adiposo infiltrado.



Figura 2: Hallazgos ecográficos de los quistes foliculares.

El sacro permanece fijo durante los movimientos transmitidos a la cola, mientras que la primera vértebra coccígea se alza y se baja.

Este punto, caracterizado por una depresión entre las dos prominencias óseas de los procesos espinosos de la última vértebra sacra y la primera coccígea, es el punto preferible para introducir la aguja (Cheli y Addis, 1992). La aguja se introduce en el centro de la depresión con un ángulo de aproximadamente 45-60° en dirección anteroventral con respecto a la piel (véase la figura 1).

La distancia entre la superficie de la piel y el suelo del canal radicular es de entre 2 y 4 cm.

El diámetro del canal, a nivel de S5-C1 y C1-C2, es de aproximadamente 0,5 cm.

Cuando se introduce la aguja, se percibe una pequeña resistencia: el ligamento intercoccígeo, que cuando se traspasa se tiene la sensación de perforar pergamino.

Si la aguja se introduce de forma precisa, habitualmente es posible sentir la penetración en el espacio epidural por la repentina disminución de la resistencia a la introducción de la aguja, que se advierte en la mano, en algunas ocasiones va acompañado por un silbido, debido a la presión negativa presente en el canal vertebral.

Las contraindicaciones de esta técnica son las afecciones y traumas anteriores, en las vértebras sacrococcígeas, malformaciones de la columna, congénitas o adquiridas, que pueden causar estenosis del canal espinal o alteraciones de las relaciones anatómicas, por las cuales la inyección es imposible.

Además, se pueden registrar traumatismos provocados en el curso de la inyección y, por lo tanto, lesiones en los ligamentos intervertebrales, en los vasos (hematomas epidurales), o en las raíces nerviosas (dolor en el área circundante).

Existe también el peligro de contaminar el canal espinal, lo cual puede causar infecciones y meningitis, pero se trata de casos más bien raros si se respetan las normas más elementales de asepsia.

Por lo tanto, se debe rasurar el vello y desinfectar un área bastante amplia alrededor del punto de inyección, puesto que es fácil la contaminación del campo tras las maniobras de palpación de las prominencias óseas utilizadas como puntos de referencia.

La absorción de los fármacos por vía epidural está influida tanto por factores intrínsecos del animal como por factores extrínsecos, en relación a las características farmacológicas de las sustancias administradas.

En cuanto a los factores intrínsecos, se debe considerar que el espacio epidural puede compararse a un depósito cilíndrico, cuyo volumen está determinado por su longitud, su diámetro y el volumen de las estructuras internas del cilindro, que están sujetas a los cambios de presión del organismo y, como consecuencia, pueden cambiar considerablemente de volumen.

Hay “vías de fuga” en este cilindro para la salida a través de los orificios intervertebrales y para la absorción a nivel del plexo venoso extradural. La amplitud y la accesibilidad de los orificios intervertebrales son características importantes; en los animales mayores, la presencia de tejido fibroso tiende a reducir estos espacios, por lo cual la misma cantidad de fármaco puede producir efectos diversos.

Cuando más material contiene el canal radicular, menos amplio es el espacio epidural y un volumen determinado se propaga en la distancia por difusión.

Otros factores intrínsecos son la edad del animal, la longitud del canal vertebral, la postura y la gravedad, que tienen un papel importante en la difusión de la solución inyectada (Johnson y col., 1996).

La sustancia administrada suele distribuirse en sentido caudal, con respecto al punto de inyección y la cantidad en exceso se desplaza en sentido craneal; por lo tanto, la migración craneal de cada molécula inyectada en el espacio epidural depende del volumen administrado, pero también de otros factores extrínsecos (Lopez y col., 1997).

Entre los factores extrínsecos que influyen en la distribución de los fármacos administrados por vía epidural, son importantes el volumen del líquido inyectado, la velocidad de inoculación y, sobre todo, la concentración de la solución inyectada.

Un pequeño volumen de una solución concentrada es tan eficaz como una cantidad grande de una solución diluida; de hecho, la absorción de la solución concentrada es retardada y esta demora en el tiempo facilita la difusión de la solución (Desrochers y col., 1999).

Metodología

El experimento se realizó en varias ganaderías de la provincia de Pescara, Teramo y Bari, y participaron 80 vacas de raza Frisona de entre 3 y 7 años, con una elevada producción de leche, en buen estado nutricional, mantenidas en establos semifijos, con raciones equilibradas, en el posparto desde al menos 60 días y con diagnóstico de quistes folículos. La anamnesis demostró parto eutócico, ausencia de retenciones placentarias u otros episodios patológicos en el posparto inmediato.



Figura 3 (a-b-c-d-e): Fases de la administración epidural.

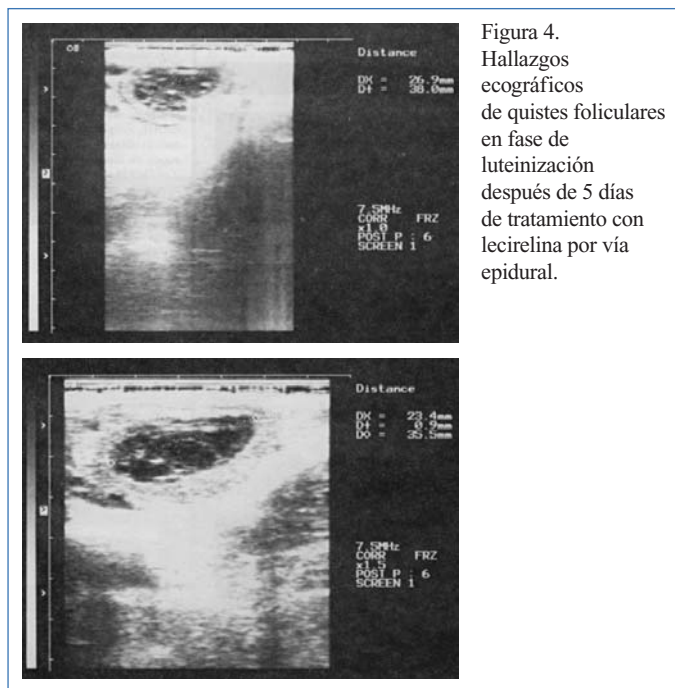


Figura 4. Hallazgos ecográficos de quistes foliculares en fase de luteinización después de 5 días de tratamiento con lecorelina por vía epidural.

El diagnóstico se efectuó mediante un examen clínico ginecológico, exploración rectal (realizada dos veces en un intervalo de 10 días), ecografía y determinación de la P4 plasmática.

Para determinar la concentración plasmática de P4 se utilizó el Kit “Milvet zoo”, para caballos y bovinos (Serovet), con el que se analiza el nivel de P4 en muestras con el método ELISA, mediante anticuerpos monoclonales orientados y fijados en el sustrato sólido.

La ecografía se realizó con un ecógrafo portátil “Dynamic Imaging”, con una sonda lineal de 7,5 MHz y equipado con una impresora Sony UP 675. Todas las vacas presentaban relajamiento de los ligamentos sacroisquiales e hipertrofia de los genitales externos. En el momento del tratamiento ningún animal padecía oficialmente de tuberculosis, brucelosis ni leucosis; además, el examen coprológico para el estudio de los parásitos efectuado en las muestras tuvo resultados negativos.

Los sujetos se dividieron en tres grupos

GRUPO A 32 vacas tratadas con una única dosis de un análogo de la GnRH (Dalmarelin® Fatro), 2 ml (25 microgramos lecorelina/ml) por vía epidural sacrococcígea.

GRUPO B 32 vacas tratadas con una única dosis de un análogo de la GnRH (Dalmarelin® Fatro), 2 ml (25 microgramos lecorelina/ml) por vía intramuscular.

GRUPO C 16 vacas de control a las que se les suministró 2 ml de solución salina (0,9% de NaCl) por vía epidural sacrococcígea.

Para la administración se utilizaron agujas con un cono 18 G. En todos los animales se efectuaron controles clínico-ecográficos a los 5 y los 10 días de tratamiento.

Los datos relativos al restablecimiento del ciclo estral y las gestaciones se compararon entre los diferentes grupos y se sometieron a análisis estadísticos de la varianza (Anova).

En la figura 3 se indican todas las fases de administración realizadas por vía epidural.

Resultados

Ninguno de los animales del grupo control presentó estro fértil en los 30 días después del tratamiento. Diecinueve vacas del grupo B (59,4%) manifestaron un estro normal entre los días 5 y 20 posteriores al tratamiento. De este grupo, 12 vacas se quedaron preñadas en el primer celo y 5 en el celo siguiente (53,1% del total de sujetos preñados). Del grupo A, 26 vacas (81,2%) presentaron celo fisiológico en los 20 días posteriores al tratamiento.

Veinte vacas quedaron preñadas en el primer celo y 4 en el celo siguiente (75% de gestaciones totales).

La comparación estadística de los grupos A y B (véase la tabla 1), tanto en lo que se refiere a la inducción del estro como a las gestaciones, resultó ser estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

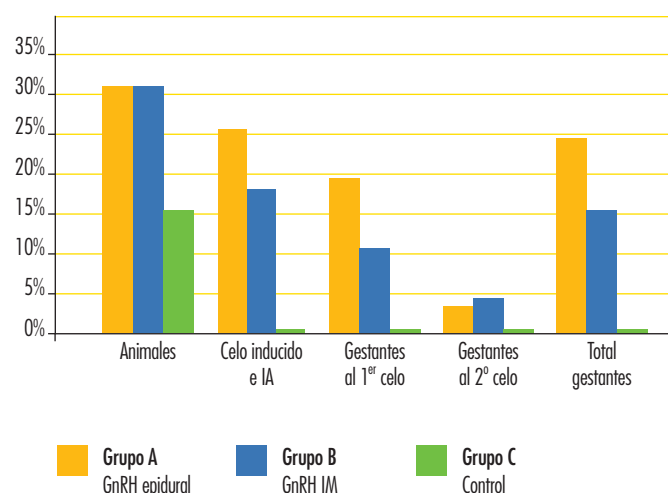
Tabla 1: Resultados obtenidos en el curso del estudio.

GRUPO	Animales	Celo inducido e IA	Gestantes al 1 ^{er} celo	Gestantes al 2 ^o celo	Total gestantes
Grupo A GnRH epidural	32	26	20	4	24
Grupo B GnRh IM	32	19	12	5	17
Grupo C Control	16	0	0	0	0

En el grupo A no se detectaron, a la dosis utilizada, efectos secundarios no deseados después de la administración epidural de lecorelina. En los animales en los que se observó el restablecimiento completo de la función ovárica, se detectó la desaparición inmediata de la relajación de los ligamentos sacroisquiales y de la hipertrofia de los genitales externos, mientras que a nivel ovárico se advirtió una disminución del volumen con un aumento de la consistencia y la tonicidad.

En las ecografías practicadas a vacas que respondieron positivamente al tratamiento, se observó una luteinización parcial de las formaciones quísticas ya en el día 5 de tratamiento y la luteinización completa en el día 10.

Gráfico 1: Elaboración gráfica de los resultados obtenidos en el curso del estudio.



Conclusiones

Este trabajo confirma, a partir de los datos clínicos obtenidos, los resultados observados por Husue y Schaeffer (1985) y Tieva y col. (1999), quienes demostraron la existencia de receptores para la GnRH en lugares extrapituitarios, como la granulosa y la teca.

El tratamiento farmacológico efectuado por vía epidural demuestra el papel prioritario y más directo desempeñado por el plexo hipogástrico en la modificación de la actividad de los receptores ováricos para la GnRH y las gonadotropinas, a diferencia de lo que sucede con el tratamiento realizado por vía sistémica.

Por lo tanto, se puede suponer que la actividad ovárica regular procede de una acción equilibrada ejercida por el plexo nervioso en los neurotransmisores específicos con capacidad de influir en el desarrollo, el crecimiento y la dehiscencia del foliculo (McDonald y col., 1987; Calka y col., 1988).

Estos resultados podrían representar una confirmación indirecta de que la innervación ovárica (mediante el SON) modula la regulación de la diferenciación, el crecimiento folicular y la ovulación, como lo han observado Moran y col. (2000), y que la liberación de NE por las terminaciones nerviosas, a nivel ovárico, puede regular también la GnRH, además de las gonadotropinas, como lo han demostrado Ferruz y col. (1991). Probablemente, la relación de los resultados obtenidos se encuentra en los trastornos de los receptores que, en esta patología se producen no sólo en el eje hipotálamo-hipófisis sino también, primitivamente, en el centro folicular ovárico. En particular, la actividad de estimulación obtenida al influir directamente en el ovario demostraría, aunque con el apoyo de un estudio de tipo clínico, la ausencia de una auténtica competencia folicular, determinada por modificaciones de los receptores para las gonadotropinas y para la GnRH presentes en la teca interna y la granulosa.

El tratamiento farmacológico de los quistes foliculares con lecirelina por vía epidural ha demostrado ser eficaz para retomar la actividad ovárica e inducir un estro fértil.

El principio activo de Dalmarelin[®], que hemos utilizado en este estudio, es la lecirelina, un análogo sintético de la GnRH, que se diferencia de la hormona natural en que es un nonapéptido en lugar de un decapeptido, por la sustitución de la glicina en la posición 10 con un grupo etilamida altamente lipófilo, y por lo cual podría influir en la capacidad de superar la membrana fosfolipídica de las fibras nerviosas por parte del fármaco.

La potencia superior de un análogo de la GnRH podría deberse a una afinidad más elevada hacia los receptores específicos, a una menor degradación enzimática, a una reducción del aclaramiento hemático o a una combinación de estos factores. Se considera que la D-TRp⁶ LHR tiene una permanencia prolongada en el círculo hemático. La Gly⁶ es

conocida por ser un sitio clave para la descomposición de la molécula de la GnRH y que los D-aminoácidos sustituidos en esta posición se degradan más lentamente en un elevado número de tejidos (Barron y col., 1982). Además se supone que el análogo de la GnRH, aunque esté descompuesto, puede ser capaz de atravesar las membranas biológicas con actividad farmacológica y clínica.

Igualmente es evidente que entre los factores extrínsecos que influyen en la distribución de los fármacos suministrados por vía epidural, la concentración de la solución inyectada tiene un papel prioritario. De hecho, en el estudio se demostró que un volumen pequeño (2 ml) de la solución concentrada (25 microgramos/ml) induce el efecto clínico. En este sentido, los resultados concuerdan con los estudios de Desrochers y col. (1999). La respuesta clínica obtenida en el grupo en el que se utilizó la GnRH por vía IM resultó ser inferior, posiblemente debido a una incapacidad para inducir la actividad funcional adecuada de los receptores para la GnRH a nivel ovárico.

Se ha observado que el pico de la LH, inducido tras la administración de la GnRH, tiene una duración de 5-6 horas, más breve en relación con la duración del pico preovulatorio de un ciclo estral normal (Kawate y col., 1996) que es de aproximadamente 10 horas.

Esto podría implicar una intensidad diferente de estimulación entre el pico de LH natural y el pico inducido. **En vista de los resultados clínicos obtenidos en este estudio se puede suponer que la utilización de la GnRH por vía epidural se traduce en una actividad ovárica directa y oportuna para determinar la rotura del foliculo como un estímulo ovárico inducido por un pico preovulatorio "normal" de LH.**

Hasta hoy, el restablecimiento de la funcionalidad ovárica en los quistes foliculares preveía la aplicación de un tratamiento hormonal sustitutivo basado en GnRH o en HCG. En esta ocasión, el tratamiento aplicado ha demostrado ser más válido que el método tradicional, porque, además de representar un tratamiento hormonal sustitutivo, según la acepción más tradicional del término, estimula directamente la actividad ovárica. Los resultados obtenidos con este método ofrecen una propuesta terapéutica diferente orientada a iniciar el restablecimiento de actividad ovárica en las vacas afectadas por quistes foliculares, especialmente en los casos resistentes al tratamiento farmacológico clásico con la GnRH o HCG, por vía intramuscular. Sin embargo, este es un estudio clínico preliminar, que necesita de estudios más profundos de tipo anatómico, farmacodinámico y farmacocinético; con el fin de poder definir mejor el papel y la actividad funcional que la lecirelina u otros análogos de la GnRH podrían desarrollar directamente en las estructuras ováricas.

Bibliografía en poder de Fatro Uriach Veterinaria.



Fatro Uriach