



Original

Efecto de diferentes dosis de la progesterona oral sobre la sincronización del celo y la ovulación en cobayas

Effect of Different Oral Doses of Progesterone on Estrus Synchronization and Ovulation in Cavies

Gabriela Sofía Garay Peña *, Pablo Geovanny Velesaca Ayala *, Luis Eduardo Ayala Guanga *

*Carrera de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de Cuenca, Ecuador.

Correspondencia: luis.ayala@ucuenca.edu.ec

Recibido: Abril, 2023; Aceptado: Junio, 2023; Publicado: Julio, 2023.

RESUMEN

Objetivo. Valorar el efecto de diferentes dosis de progesterona oral en la sincronización del celo y la ovulación en cobayas. **Métodos:** La investigación se realizó en el trópico alto del Ecuador, en una granja comercial ubicado a 2.500 msnm. Se utilizaron 35 cobayas de línea peruana múltiparas y cinco cobayos con fertilidad comprobada. Cinco tratamientos fueron valorados: T1=0,33mg/kg (n=7). T2=0,28mg/kg (n=7). T3=0,22mg/kg (n=7). T4=0,17mg/kg (n=7). T5=0,11mg/kg (n=7). A partir del último día (15d) de administración de P4 cada 24 horas (h) se evaluó la apertura de la membrana vaginal; además, se realizó citología vaginal para establecer el momento de la ovulación; esta información permitió determinar el momento del celo y la ovulación de las cobayas en estudio. Para el análisis de la apertura de la membrana vaginal, citología vaginal, estro y ovulación se aplicó un ANOVA simple y la prueba de Tukey al 5% para las comparaciones múltiples. **Resultados:** Las cobayas de T1, T4 y T5, presentaron apertura de la membrana vaginal en un 100%, mientras que las de T2 y T3 en un 85,7%, obteniendo una media general del 94,3%. Se observó que más de 50% de células vaginales de T1 fueron superficiales a las $37,7 \pm 4,84$ horas pos-retiro de P4; sin embargo, en T2 y T3 se necesitó 14,3 horas adicionales. La ovulación en T1 se produjo a las $85,7 \pm 4,84$ horas valor similar al observado en los animales de T2 ($88,0 \pm 5,05$ horas), sin diferencia entre estos grupos ($p>0,05$). Las cobayas de T3 y T4 ovularon 20,6 horas después. Sin embargo, las cobayas de T5 requirieron más horas para la ovulación ($113,1 \pm 4,42$). **Conclusión:** La administración de 0,33 mg de progesterona oral por 15 días consecutivos sincroniza el celo 48 horas pos retiro de la fuente de progesterona. **Palabras claves:** Cobaya; sincronización; estro; ovulación; progesterona (Fuente: AGROVOC).

Como citar (APA)

Garay Peña, G., Velesaca Ayala, P., & Ayala Guanga, L. (2023). Efecto de diferentes dosis de la progesterona oral sobre la sincronización del celo y la ovulación en cobayas. *Revista De Producción Animal*, 35(2). <https://revistas.reduc.edu.cu/index.php/rpa/article/view/e4501>



©El (los) autor (es), Revista de Producción Animal 2020. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia internacional Attribution-NonCommercial 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), asumida por las colecciones de revistas científicas de acceso abierto, según lo recomendado por la Declaración de Budapest, la que puede consultarse en: Budapest Open Access Initiative's definition of Open Access.

ABSTRACT

Aim. This study looked to assess the effect of different oral doses of progesterone (P4) on estrus synchronization and ovulation of covies. **Methods:** The study was conducted in the high Ecuadorian tropical areas, on a commercial farm located at 2 500 meters above sea level. A total of 35 multiparous Peruvian female covies and five male covies were used in the experiment. The procedure consisted of five treatments: T1= 0.33mg/kg (n=7). T2=0.28mg/kg (n=7). T3=0.22mg/kg (n=7). T4=0.17mg/kg (n=7). T5=0.11mg/kg (n=7). The vaginal membrane aperture was evaluated on the last day (15d) of P4 administration every 24 hours (h). A vaginal cytology test was performed to establish the moment of ovulation, which helped determine the moment of estrus and ovulation. A simple ANOVA was performed to analyze the vaginal membrane aperture, the vaginal cytology, estrus, and ovulation. A 5% Tukey test was conducted for multiple comparisons. **Results:** The T1, T4, and T5 covies showed 100% vaginal membrane aperture, whereas T2 and T3 underwent 85.7% vaginal aperture, with a general mean of 94.3%. More than 50% vaginal cells from T1 were superficial at 37.7 ± 4.84 hours following P4 withdrawal; T2 and T3 needed 14.3 additional hours. Ovulation in T1 was observed at 85.7 ± 4.84 hours, with a value similar to T2 (88.0 ± 5.05 hours), and no differences between them ($p>0.05$). The T3 and T4 animals ovulated 20.6 hours after. However, the T5 animals needed more hours for ovulation (113.1 ± 4.42). **Conclusion:** The oral administration of 0.33 mg of progesterone for 15 days in a row helped synchronize estrus at 48 hours following the administration of progesterone.

Keywords: Female covy, synchronization, estrus, ovulation, progesterone (Source: *AGROVOC*).

INTRODUCCIÓN

El cobayo es considerado un excelente modelo animal para estudios de laboratorio (Trejo *et al.*, 2019), por tener un proceso de implantación placentaria interticial y formación de sincitiotrofoblasto similar al del humano (Wang *et al.*, 2019). Sin embargo, uno de los principales desafíos asociados con el uso de cobayos para investigaciones relacionadas con la reproducción, es la determinación exacta del día de apareamiento y la ovulación.

La duración del ciclo estral es de 16 días aproximadamente (Aranibar y Echevarría, 2014), y consta de cuatro fases: proestro con un promedio de duración de 1-1,5 días, estro 8-24 horas, metaestro 1-1,5 días y diestro 13-15 días (Kuhne y Mendoza, 1992). Durante las fases del ciclo estral existe la interacción de los estrógenos y la progesterona, la primera presenta niveles altos en el estro y declina con la ovulación, mientras que la progesterona domina el período diestro (Wilson *et al.*, 2021). Además, se ha descrito la existencia de dos ondas foliculares durante el ciclo estral de la cobaya, la primera culmina entre los días 10-11 y la segunda termina en la ovulación (Bland, 1980).

Se ha valorado la administración de progesterona oral durante 15 días consecutivos, por ser un método de fácil aplicación, llegando a obtener animales en celo hasta en un 90% (Grégoire *et al.*,

2012). Sin embargo, en otras especies se ha demostrado que dosis bajas de progesterona oral, provocan el desarrollo de quistes foliculares (De Rensis y Kirkwood, 2016).

En consecuencia, el objetivo del trabajo fue valorar el efecto de diferentes dosis de progesterona oral en la sincronización del celo y la ovulación en cobayas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales y granja

Se utilizaron 35 cobayas de línea peruana, con edades entre 4 a 6 meses, multíparas, sanas, con peso de 1000 a 1200 g y una condición corporal (CC) de 2,5 a 3,5 en escala de 1 (caquéctico) a 5 (obeso); según Ara *et al.* (2012). Además, se emplearon cinco cobayos fértiles, con edades de 6 a 8 meses y pesos entre 1500 y 2000 g.

La experimentación se llevó a cabo en una granja comercial ubicada en el trópico alto (2500msnm), temperatura promedio de 11,8 °C. Los animales tuvieron una etapa de adaptación de 15 días previo al inicio del estudio. La alimentación se basó en un 20% de Ray grass (*Lolium multiflorum*), 70% Alfalfa (*Medicago sativa*) y 10% balanceado comercial con un 16,27% de proteína, suministrado dos veces al día. Los cobayos recibieron 12 horas luz y 12 horas oscuridad.

Diseño experimental

Se evaluaron cinco dosis diferentes de progesterona oral (Altrenogest, Regumate®, MSD Animal Health, Francia) en la sincronización de celo y ovulación: T1=0,33mg/kg (n=7). T2=0,28mg/kg (n=7). T3=0,22mg/kg (n=7). T4=0,17mg/kg (n=7). T5=0,11mg/kg (n=7). Las dosis fueron administradas por vía oral, con la ayuda de una pipeta automática (Boeco, Alemania) regulable (20 µl a 200 µl), durante 15 días consecutivos (Fig. 1). A partir del último día de administración de la hormona (día 15), se evaluó la presencia de celo y ovulación cada 24 horas (h).

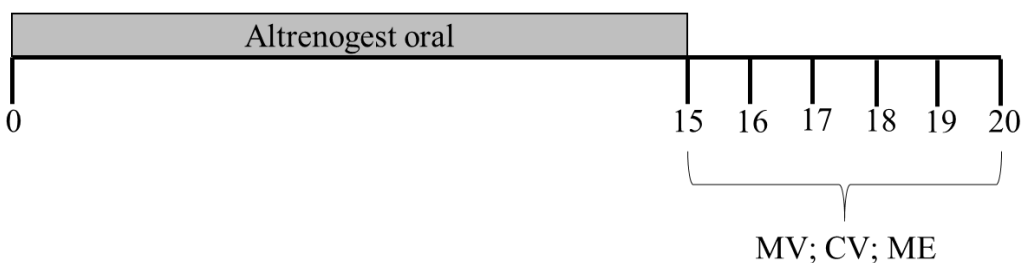


Figura 1. Protocolo del experimento: día 0=inicio del protocolo, aplicación de progesterona oral (Altrenogest) hasta el día 15. MV=valoración diaria de la apertura de la membrana vaginal. CV=citología vaginal. ME= determinación de monta efectiva.

Valoración del celo

La apertura de la membrana vaginal fue monitoreada durante cinco días (6:00 am) consecutivos, a partir del día 15 del protocolo (Fig. 1), en base a lo descrito por Li *et al.* (2015), con ciertas modificaciones.

El animal fue colocado en decúbito dorsal, se desinfectó la vulva y se observó la presencia o ausencia de la membrana vaginal; se establecieron cuatro categorías en base al porcentaje de apertura: cerrada (0%), inicio de apertura (25%); semi abierta (50%) y abierta (100%). Se consideró la cobaya en celo cuando presentó un 50% de apertura de membrana vaginal.

Las muestras de mucosa vaginal (citologías) se obtuvieron cada 24 horas a partir del día que se verificó el inicio de la apertura de la membrana vaginal (25%) hasta el cierre de la misma. Se utilizó un hisopo descartable estéril de 6", el cual se humedeció y se introdujo hasta el tercio medio de la vagina, una vez allí se realizó un raspado en el sentido de las manecillas del reloj. Las muestras se extendieron en láminas portaobjetos y se colorearon con tinción Diff-Quick (Tinción rápida, BIOMED, Ecuador); según especificaciones técnicas del fabricante. El frotis fue observado al microscopio óptico a 400x. En base a los resultados se estableció que la cobaya estaba en celo cuando presento un 50% o más de células superficiales con forma poliédrica y núcleo picnótico o células superficiales anucleares (Arcila *et al.*, 2019).

El día que la cobaya presentó el 50% de apertura de la membrana vaginal se incorporó un macho durante una hora (8:00 am). Para determinar la receptibilidad de la hembra se evaluó la monta efectiva mediante la identificación de espermatozoides en las citologías vaginales que se realizaron cada 24 horas, al día en el que se observó espermatozoides en la muestra se le resto 24 horas para establecer el día y la hora de la monta realizada.

Valoración de la ovulación

El momento de la ovulación se fijó por citología vaginal según lo descrito por Grégoire *et al.* (2012), quienes describieron que el momento de la ovulación se relaciona con la presencia de mayor cantidad de leucocitos y escasa cantidad de células intermedias.

Análisis estadísticos

Los datos fueron analizados con el paquete GraphPad Prism versión 8.0, (2016, GraphPad Software, EE.UU). Se obtuvieron los estadígrafos principales de las variables estudiadas. La normalidad de los datos se estableció con la prueba de Shapiro Wilk, donde siempre $p > 0,05$. Para el análisis de la apertura de la membrana vaginal, citología vaginal, estro y ovulación se aplicó un ANOVA simple y la prueba de Tukey al 5% para las comparaciones múltiples.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Apertura de la membrana vaginal (MV)

El día 15 del protocolo la membrana vaginal (MV) presentó un color rosado pálido (Fig. 2; panel 1) y se mostró totalmente cerrada (Fig. 3; panel 1). A medida que se acercó el celo (día 16) se detectaron cambios progresivos en la coloración de la MV que se tornó rosado oscuro (Fig. 2; panel 2).

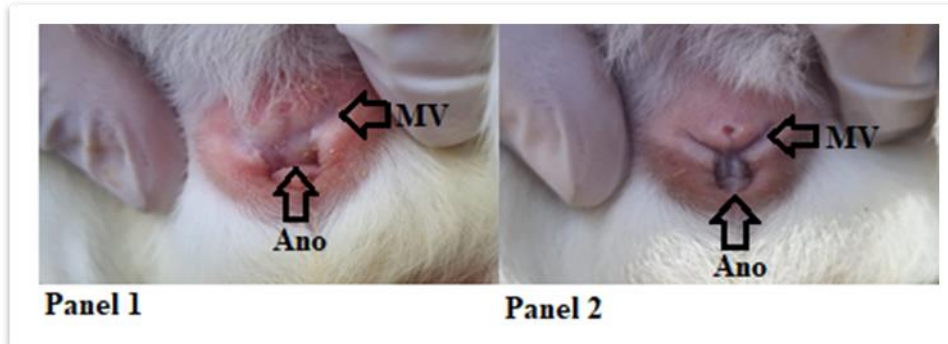


Figura 2. Cambios de coloración de la membrana vaginal luego del retiro de la progesterona. Panel 1: MV=membrana vaginal de color rosado pálido, en la parte inferior la entrada al ano. Panel 2: membrana vaginal de color rosado oscuro, en la parte inferior la entrada al ano.

A día 18 se observó en promedio la apertura de la membrana vaginal en un 50% (Fig. 3; panel 2), llegando a observarse totalmente abierta en los días 19 y 20 del protocolo en forma general (Fig. 3; panel 3).



Figura 3: Apertura de la membrana vaginal. Panel 1: MV=membrana vaginal cerrada 0%. Panel 2: membrana vaginal semi abierta en 50%. Panel 3: membrana vaginal abierta 100%.

Al analizar cada uno de los tratamientos se observó que el total de las cobayas de T1, T4 y T5, presentaron apertura de la membrana vaginal (100%), mientras que en T2 y T3 el 85,7% de hembras exhibió apertura de la misma; obteniendo una media general del 94,3%. Estos resultados nos demuestran que la administración diaria de progesterona oral (Altrenogest), en dosis que van desde los 0,11 a 0,33 mg/kg de peso corporal, provocaron sincronización del celo en porcentajes similares a los descritos por Grégoire *et al.* (2012), quienes consiguieron un 93 % de apertura al utilizar progesterona oral (Altrenogest) en dosis de 0,22mg/kg. Por lo tanto, se puede reducir a la

mitad la dosis hasta hoy recomendada provocando el mismo porcentaje de sincronización del celo en la cobaya.

Sin embargo, las cobayas de T5 ($78,9 \pm 4,43$ horas) que recibieron dosis bajas de progesterona oral ($0,11$ mg/kg) necesitaron $34,3$ horas más para presentar el 50% de la apertura de la membrana vaginal desde el retiro de la progesterona oral ($p < 0,05$) si se compara con las cobayas de T1 ($44,6 \pm 4,16$ horas) y T2 ($52,0 \pm 4,00$ horas; Fig. 4). Las cobayas de los tratamientos 3 ($60,0 \pm 5,37$ horas) y 4 ($65,1 \pm 4,42$ horas) presentaron valores similares a los observados en T5 ($p > 0,05$; Fig. 4).

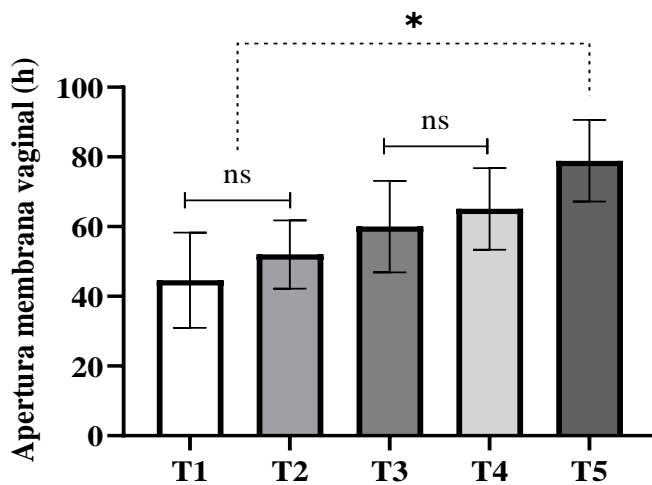


Figura 4. Media y error estándar de horas transcurridas desde el retiro de la progesterona (día 15) hasta la apertura de la membrana vaginal en los diferentes tratamientos. T1= $0,33$ mg/kg. T2= $0,28$ mg/kg. T3= $0,22$ mg/kg. T4= $0,17$ mg/kg. T5= $0,11$ mg/kg. ns=No hay diferencia entre tratamientos. *=diferencia entre tratamientos. Prueba de Tukey al 5%.

Citología vaginal

Se observó que más de 50% de células (Fig. 5; panel 1) presentes en la citología de T1 fueron de tipo superficiales a las $37,7 \pm 4,84$ horas; sin embargo, en T2 y T3 ($52,0 \pm 4,00$ horas) y T4 ($54,9 \pm 4,43$ horas) se necesitó en promedio $14,3$ horas más para tener el porcentaje de células superficiales observado en T1 (Fig. 6).

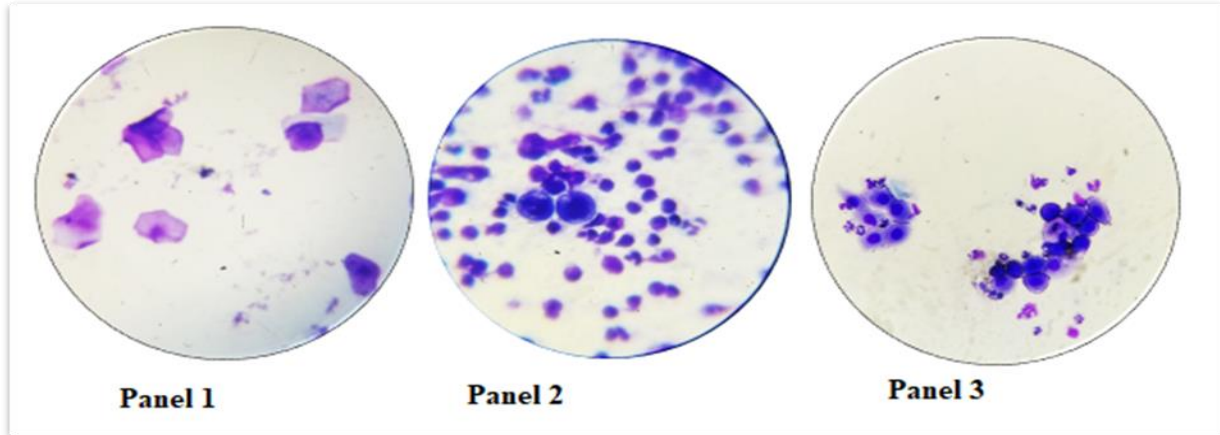


Figura 5. Presencia de diferentes tipos de células desde la apertura de la membrana vaginal (25%) hasta el cierre de la misma. Panel 1: Presencia de células superficiales (celo). Panel 2: aparición de gran cantidad de neutrófilos (ovulación). Panel 3: Células parabasales (metaestro).

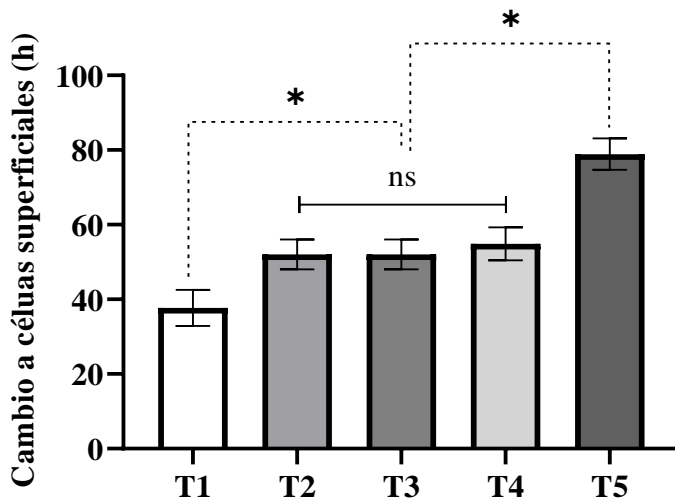


Figura 6. Media y error estándar de horas transcurridas desde el retiro de la progesterona (día 15) hasta la aparición del 50% o más de células superficiales en los diferentes tratamientos. T1= 0,33mg/kg. T2=0,28mg/kg. T3=0,22mg/kg. T4=0,17mg/kg. T5=0,11mg/kg. ns=No hay diferencia entre tratamientos. *=diferencia entre tratamientos. Prueba de Tukey al 5%.

Los resultados combinados de la apertura de la membrana vaginal y la presencia de células superficiales, confirmaron que el celo se presentó más rápido en las cobayas que recibieron dosis altas de esta hormona.

Monta

La monta efectiva en T1 fue determinada a las $44,5 \pm 6,25$ horas y T2 ($52,0 \pm 4,00$ horas), sin presentar diferencias significativas entre estos dos tratamientos ($p > 0,05$, Fig. 7). Las cobayas de T3 ($68,0 \pm 7,37$ horas) y T4 ($61,7 \pm 4,84$ horas) necesitaron en promedio 24 horas adicionales

para ser receptivas al macho. Los animales de T5 ($78,8 \pm 4,40$ horas) fueron copuladas 34,3 horas después que las cobayas de T1 y 10,8 horas con relación a los animales de T2 y T3 con diferencia entre estos ($p < 0,05$). Estos resultados reafirman los conceptos que indican que la mayoría de las hembras reciben monta el mismo día que presentaron apertura de la membrana vaginal y unas pocas necesitaron 2 horas adicionales para la monta efectiva (Araníbar & Echevarría, 2014).

Por lo tanto, administrar entre 0,33 a 0,28 mg/kg permite que la cobaya se ponga receptiva al macho aproximadamente a las 48 horas; sin embargo, conforme se disminuye la dosis de progesterona el tiempo se alarga para que la hembra sea receptiva al macho (Fig. 7).

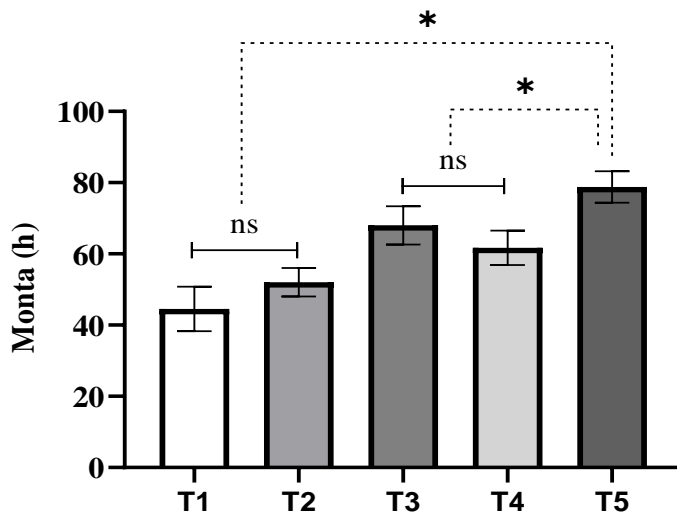


Figura 7. Media y error estándar de horas transcurridas desde el retiro de la progesterona (día 15) hasta la monta efectiva de las cobayas en los diferentes tratamientos. T1= 0,33mg/kg. T2=0,28mg/kg. T3=0,22mg/kg. T4=0,17mg/kg. T5=0,11mg/kg. ns=No hay diferencia entre tratamientos. *=diferencia entre tratamientos. Prueba de Tukey al 5%.

Ovulación

El momento de la ovulación fue determinado por la presencia de más del 50% de neutrófilos en el frotis vaginal (Fig. 5; panel 2). Se determinó que luego del retiro de la progesterona en T1 se produjo la ovulación a las $85,7 \pm 4,84$ horas valor similar al observado en los animales de T2 ($88,0 \pm 5,05$ horas), sin diferencia entre estos grupos ($p > 0,05$). Las cobayas de T3 ($96,0 \pm 6,19$ horas) y T4 ($106,3 \pm 7,13$ horas) ovularon 20,6 horas luego de los animales de T1 y T2.

Las cobayas que necesitaron más tiempo para ovular fueron las que recibieron dosis más bajas de progesterona (T5= $113,1 \pm 4,42$ horas; Fig. 8). La administración de dosis altas de P4 permitió reducir en 34 horas aproximadamente la ovulación (T1 y T2), en comparación con los resultados descritos por Grégoire *et al.* (2012), cuyos animales ovularon entre el día 4-5 (96-120 horas) pos retiro de la administración de 0,22 mg/kg de Altrenogest por 15 días.

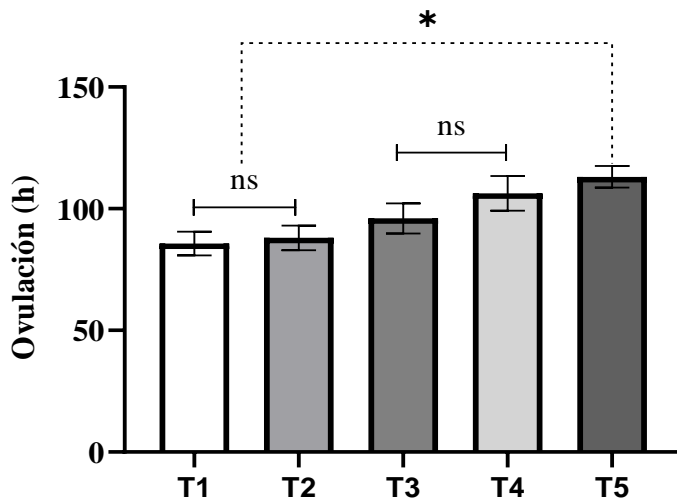


Figura 8. Media y error estándar de horas transcurridas desde el retiro de la progesterona (día 15) hasta la ovulación en los diferentes tratamientos, valorado por la aparición de neutrófilos en los frotis vaginales. T1= 0,33mg/kg. T2=0,28mg/kg. T3=0,22mg/kg. T4=0,17mg/kg. T5=0,11mg/kg. ns=No hay diferencia entre tratamientos. *=diferencia entre tratamientos. Prueba de Tukey al 5%.

En consecuencia, administrar 0,33 o 0,28 mg de progesterona oral, influye en la presencia más temprana de la ovulación en las cobayas.

CONCLUSIONES

La administración de 0,33 mg de progesterona oral por kg de peso corporal en la cobaya, durante 15 días consecutivos sincroniza el celo 48 horas post retiro de la fuente de progesterona, provocando receptibilidad y ovulación de las hembras en menor espacio de tiempo que al utilizar dosis bajas de esta hormona.

Al tratarse de un fármaco de administración vía oral es de fácil uso y aplicación a nivel de campo o laboratorio, permitiendo tener animales en determinado momento del ciclo estral, factor esencial para la aplicación de biotécnicas reproductivas como la inseminación artificial y la superovulación.

REFERENCIAS

Ara G., M., Jiménez A., R., Huamán C., A., Carcelén C., F., & Díaz C., D. (2012). Desarrollo De Un Índice De Condición Corporal En Cuyes: Relaciones Entre Condición Corporal Y Estimados Cuantitativos De Grasa Corporal. *Revista de Investigaciones Veterinarias Del Perú*, 23(4), 420–428. <https://doi.org/10.15381/rivep.v23i4.948>

Aranibar, E., & Echevarría, L. (2014). Número de ovulaciones por ciclo estrual en cuyes (*Cavia*

- porcellus) Andina y Perú. *Rev Inv Vet Perú*, 25(1), 29–36. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S160991172014000100003&lng=es&nrm=iso
- Arcila Q, V. H., César Serrano-Novoa, M. A., Hernández R, M. E., & Luz Meza B Mvz, M. P. (2019). Investigación Estandarización de la citología vaginal exfoliativa correlacionando los niveles séricos de progesterona en perras durante la peri-ovulación. <https://revistas.ucc.edu.co/index.php/sp/article/viewFile/565/536>
- Bland, K. P. (1980). Biphasic follicular growth in the guinea-pig oestrous cycle. *Journal of Reproduction and Fertility*, 60(1), 73–76. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0600073>
- De Rensis, F., & Kirkwood, R. N. (2016). Control of estrus and ovulation: Fertility to timed insemination of gilts and sows. *Theriogenology*, 86(6), 1460–1466. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.04.089>
- Grégoire, A., Allard, A., Huamán, E., León, S., Silva, R. M., Buff, S., Berard, M., & Joly, T. (2012). Control of the estrous cycle in guinea-pig (*Cavia porcellus*). *Theriogenology*, 78(4), 842–847. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2012.03.034>
- Kuhne, W., & Mendoza, A. S. (1992). Scanning Electron Microscope Investigations on the Vaginal Epithelium of the Guinea Pig during the Estrous Cycle. *Archives of Histology and Cytology*, 55, 205–210. https://doi.org/10.1679/aohc.55.Suppl_205
- Li, J. rong, Wang, W., & Shi, F. xiong. (2015). Induction of follicular luteinization by equine chorionic gonadotropin in cyclic guinea pigs. *Journal of Zhejiang University: Science B*, 16(12), 980–990. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1500046>
- Trejo-Sánchez, F., Mendoza-Martínez, G., Plata-Pérez, F., Martínez-García, J., & Villarreal-Espino-Barros, O. A. (2019). Crecimiento de cuyes (*Cavia porcellus*) con alimento para conejos y suplementación de vitamina C. *Revista MVZ Cordoba*, 24(3), 7286–7290. <https://doi.org/10.21897/rmvz.1384>
- Wang, J., Liu, Z., Sun, Q., Xia, S., Cui, J., Yang, L., An, L., Zhang, J., Su, L., Su, Y., & Du, F. (2019). Combined treatment with cysteamine and leukemia inhibitory factor promotes Guinea pig oocyte meiosis in vitro. *American Journal of Translational Research*, 11(12), 7479–7491.
- Wilson, R. L., Lampe, K., Matuszewski, B. J., Regnault, T. R. H., & Jones, H. N. (2021). Time mating guinea pigs by monitoring changes to the vaginal membrane throughout the estrus cycle and with ultrasound confirmation. *Methods and Protocols*, 4(3). <https://doi.org/10.3390/mps4030058>

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Concepción y diseño de la investigación: GSGP, PGVA, LEAG; análisis e interpretación de los datos: GSGP, PGVA, LEAG; redacción del artículo: GSGP, PGVA, LEAG.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses.