

USO DEL DIETILESTILBESTROL EN EL TRATAMIENTO DE QUISTES OVARIOS EN BOVINOS DE LECHE

Luis Jair Gómez G.*

RESUMEN

En un estudio realizado con ganado Holstein durante dos años aproximadamente, se asignaron al azar a dos tratamientos diferentes: HCG o DES, los casos con diagnóstico clínico de degeneración quística del ovario. De 13 casos tratados con HCG, 9 fueron exitosos y 4 resultaron fallidos. De 10 casos tratados con DES, 9 fueron exitosos y hubo un fracaso. Estadísticamente la diferencia no se encontró significativa.

Se discute el posible mecanismo de acción de los estrógenos y se señalan las ventajas de este tratamiento.

INTRODUCCION

La degeneración quística del ovario o enfermedad del ovario quístico, no es una entidad única en su etiología o en su presentación clínica, sino que hace referencia indistintamente a tres trastornos macroscópicamente reconocibles; aunque no delimitados estrictamente, ya que en algunas formas de presentación puede ser di-

fícil de definir con precisión inequívoca a qué tipo específico pertenece el trastorno encontrado. Estas tres entidades son: los quistes foliculares, los quistes luteínicos y el cuerpo luteo quístico. El trastorno es de común referencia en la literatura sobre patología reproductiva considerándose como una entidad de común ocurrencia principalmente en bovinos de leche (5, 11, 20, 22, 29, 32, 36).

Etiológicamente la entidad ha sido atribuida a varias causas tales como factores genéticos (8, 12, 16, 17), al factor ge-

* MVZ, M.S., exprofesor titular Universidad Nal. de Colombia - Sede de Medellín, Apdo. Aéreo 55471, Medellín - Colombia.

nético y al ambiental (3), a factores puramente ambientales tales como la nutrición (10) y la estacionalidad (28, 31), a alta producción láctea (10, 18, 21, 28), a la ingestión de pastos ricos en estrógenos vegetales (35) y a inflamaciones uterinas (14, 34). De otro lado, se han logrado producir experimentalmente mediante la aplicación de varios tipos de hormonas tales como el MAP (Metilacetoxiprogesterona) (15), estrógenos (12, 23, 38, 39), HMG (Gonadotropina menopausica humana) (26), y testosterona (14), así como con el uso de suero anti-LH (23) y clomifeno (26).

Con base en los elementos etiológicos anteriormente descritos conserva toda su vigencia la descripción que de la patogenia dió Henricson (17) en su artículo ya clásico: "No parece posible negar que los así llamados ovarios quísticos puedan ser considerados originalmente un defecto uniforme en la regulación adenohipofisial del mecanismo de ovulación. La complicada interacción de hormonas que emanan de la hipófisis, adrenales, órganos reproductivos y tiroides en orden a mantener un ciclo sexual normal, son consecuentemente perturbadas. De acuerdo a la incidencia de variaciones en el medio genético también como en las condiciones ambientales externas del individuo animal, la patogénesis del defecto puede variar". Si bien, como se señalaba anteriormente, esta descripción conserva su vigencia en términos generales, tal vez sería oportuno tener en cuenta además al hipotálamo y mejor aún al sistema límbico en conjunto; elemento que para la fecha del trabajo de Henricson aún no se había incorporado a éste complejo sistema neuroendocrino de la fisiología reproductiva. De todas maneras esta descripción amplia

por lo imprecisa, revela en realidad el desconocimiento que aún se tiene de la naturaleza exacta de la causa o causas que realmente producen el síndrome y en realidad revelan claramente la complejidad de las delicadas interacciones neuroendocrinas que gobiernan el ciclo estral de los mamíferos en general.

Esta entidad, por su tremendo impacto económico en las explotaciones bovinas, ha sido ampliamente investigada en cuanto a su naturaleza y a las posibilidades de tratamiento. Estos, que inicialmente consistieron en la extirpación manual, la cual fué abandonada a causa de los posibles efectos colaterales y la irregularidad de sus resultados, se orientaron principalmente hacia la hormonoterapia. Dentro de este campo de acción se han utilizado, inicialmente, los extractos de pituitaria anterior con algún éxito, que mejoró notoriamente después que Casida y sus colaboradores (8) estandarizaron su utilización. Posteriormente con el avance en los sistemas de purificación de las hormonas polipépticas, el uso de preparados de LH se constituyó en el tratamiento de elección y aún sigue siendo utilizado con gran éxito. Se ha aplicado también la progesterona sola (11) o combinada con la LH (20) y la combinación de esta última con rutura manual del quiste (20, 29). Derivaux (11) cita varios otros tratamientos de diversos autores tales como la testosterona, la vitamina E, la tireiectomía, la tiroxina, pero en realidad ninguno de ellos se ha generalizado, debido a la irregularidad de los resultados.

Después del descubrimiento de la estructura química y posterior síntesis de la Gn-RH (Hormona liberadora de las gonadotropinas) o de análogos, empieza a ser

utilizado con muy buen éxito este nuevo polipéptido (1, 2, 33). Es punto de anotar que en el trabajo de Saumande *et al.* (33) se recomienda la combinación de Gn-RH o HCG y PGF2alfa, y Baars *et al.* (1) combinan Gn-RH, HCG y Progesterona. Este tipo de tratamiento combinado se apoya en la distinta naturaleza de los quistes en cuanto a sus características endocrinas no reconocibles clínicamente (33) y en sus causales específicas, también indiscernibles clínicamente (1).

En la presente investigación se ha querido indagar acerca de la utilización terapéutica del estilbestrol (DES) en el tratamiento del síndrome del ovario quístico en bovinos de leche.

MATERIALES Y METODOS

Dentro del programa de control reproductivo regular de un hato lechero de ganado Holstein ubicado en la zona ecológica bosque muy húmedo-montano bajo (b.m.h.M.B.) propiedad de la Universidad Nacional de Colombia — Sede de Medellín y durante un período aproximado de dos años, se destinaron para los tratamientos experimentales las hembras, novillas y vacas, que indistintamente presentaron ovarios quísticos a la palpación rectal en el curso de los exámenes reproductivos periódicos del hato.

Se establecieron dos tratamientos: HCG* 1.000 a 2.000 ui, en una sola aplicación muscular, y Dietilestilbestrol** en aplicación vía muscular como sigue:

- * Primogonyl (R), marca registrada de Schering.
- ** Grafoleon (R), marca registrada de LIFE.

primer día: 1 mg
segundo día: 2 mgs
tercer día: 3 mgs
cuarto día: 3 mgs
quinto día: 2 mgs
sexto día: 1 mg

Los animales afectados de degeneración quística fueron asignados al azar a uno u otro tratamiento, generalmente en forma alternada a medida que se iba detectando el problema. Se consideraron exitosos aquellos tratamientos después de los cuales el animal reiniciaba sus ciclos regularmente y quedaba preñado con una o dos inseminaciones sin necesidad de ninguna otra terapia. En caso contrario o cuando se detectó en un chequeo posterior la persistencia de los quistes ováricos, se consideró fallido el tratamiento.

Se asignaron 13 animales al tratamiento HCG y 10 animales al tratamiento DES; utilizando para el análisis estadístico prueba de Ji cuadrado.

RESULTADOS Y DISCUSION

En la tabla 1 se resumen los resultados obtenidos en desarrollo de la investigación.

El análisis estadístico reveló que la diferencia entre ambos tratamientos no era significativa.

Se conoce un buen número de reportes que señalan la capacidad que tienen los estrógenos exógenos para producir quistes ováricos (12, 23, 38, 39). Este efecto se debe a la capacidad que tienen estos esteroides de inhibir la secreción de LH de la hipófisis (7, 25); inhibición que se cumple a nivel de la eminencia media (9), median-

TABLA 1. RESULTADOS DE LOS TRATAMIENTOS CON HCG O CON DES EN CASOS DE QUISTES OVARIOS EN BOVINOS HOLSTEIN

Tratamiento	Nro. Total de animales	Con Exito	Sin Exito
HCG	13	9	4
DES	10	9	1

$P > 0,1$

te competencia con la FSH por el mismo receptor hipotálmico, para la acción liberación de Gn-RH (24).

Sin embargo es también ampliamente reconocido el efecto estimulatorio de los estrógenos sobre la secreción de LH (4, 7, 19, 32). En realidad el tipo de efecto depende de la dosis, duración y tiempo de tratamiento y de la ruta de administración (19).

Si partimos de la base de que algunos de los folículos de los bovinos se tornan quísticos debido a un déficit en la secreción de LH, tal como lo han postulado algunos investigadores (10, 30, 40), tal déficit puede deberse a un estímulo deficitario de estrógenos ováricos, ya que, como lo postula Turner y Bagnara (36), los folículos quísticos secretan menos estrógenos que los folículos normales, o a una inhibición de la secreción de LH por un incremento en los niveles de progesterona, ya que Saumande *et al.* (33) han encontrado que en un 29% de casos de ovarios quísticos los niveles de progesterona son similares a los de la fase luteína. No se puede desechar la posibilidad de una falla enzimática, con actividad esteroidiogénica anormal a nivel de las capas de la granulosa, tal como lo sugiere el

estudio de Prabhu y Weisz (27), que bien puede estar relacionada con el hallazgo de Turner y Bagnara antes citado, o con el caso de quistes que no responden fácilmente a hormonoterapia, caso este último en el que habría que incluir además aquellos quistes con origen en una endometriosis.

Si la línea de análisis es correcta, considera el autor válido postular que los estrógenos utilizados en las dosis acá señaladas y eventualmente aún un poco más bajas y por un tiempo similar al utilizado estimulan el hipotálamo para que este a su vez estimule la secreción de LH desde la hipófisis por intermedio de la Gn-RH.

La efectividad demostrada por este tratamiento (90% vs 69,2%) ofrece dos ventajas adicionales sobre los corrientemente utilizados con base en hormonas polipépticas: el costo y la ausencia de choques anafilácticos o formación de anticuerpos para posteriores aplicaciones que resultarían entonces completamente inocuas.

SUMMARY

A field study was conducted in a dairy herd (Holstein cows) which were the

objects of a reproductive health-status program. The ovarian cystic syndrome was specifically studied and two treatments were tested: Human chorionic gonadotropin (HCG) or Diethylstilbestrol (DES).

The females affected (cows or heifers) were randomly assigned to one of each treatment. Nine out of 13 HCG treated animals reassumed the estrous cycle and became pregnant after one or two insemini-

nations. Nine out of 10 DES treated animals reassumed the estrous cycle and became pregnant after one or two inseminations. The difference between treatments were not significant ($P > 0,1$).

Response to DES treatment is discussed as far as neurohormonal relationship concerns and the economics and immunologic advantages over the HCG treatment are analyzed.

BIBLIOGRAFIA

1. Baars, J. C., A. J. Breeuwsma and H. Schleicher (1.980). Cystic ovary syndrome: therapy with Gonadorelin, Chorionic Gonadotrophin and progesterone. 9th Int. Cong. Anim. Reprod. & A. I. Vol. III. Symposia. P. 240 Madrid.
2. Backstrom, G., L.E. Edquist and A. Lillo (1.980). Gn-RH and HCG for treatment of cystic ovaries in the cow: Evaluation of a comparative field study. 9th Int. Cong. Anim. Reprod. & A. I. Vol. III. Symposia. P. 199. Madrid.
3. Bane, A. (1.968). Control and prevention of inherited disorders causing infertility. Brit. Vet. J., 124: 1-8.
4. Beck, T. W. and J. J. Reeves (1.973). Serum luteinizing hormone (LH) in ewes treated with various dosages of 17B - Estradiol at three stages of the anestrous season. J. Anim. Sci., 36: 566-570.
5. Bonadonna, T. (1.972). Fisiopatología de la reproducción y fecundación artificial ganadera. Trad. por C. L. De Cuenca. Salvat Edit. S. A. Barcelona. T. I. y II. 1406 pp.
6. Britt, J. H., D. S. Harrison and D. A. Morrow (1.977). Frequency of ovarian follicular cysts. Reasons for culling and fertility in Holstein-Friesian cows given gonadotropin-releasing hormone at two weeks after parturition. Anim. J. Vet. Res., 38: 749-751.
7. Caligaris, L., J. J. Astrada and S. Taleisnik (1.971). Release of luteinizing hormone induced by estrogen injection into ovariectomized rats. Endocrinology, 88: 810-815.
8. Casida, L. E. and A. B. Chapman (1.951). Factors affecting the incidence of cystic ovaries in a herd of holstein cows. J. Dairy Sci., 34: 1200-1205.
9. Corbin, A. and J. C. Story (1.967). "Internal" feedback mechanism: Response of pituitary FSH and stalk-median eminence follicle stimulating hormone-releasing factor to median eminence implants of FSH. Endocrinology, 80: 1006-1012.
10. Dawson, F. L. M. (1.957). Bovine Cystic Ovarian Disease. A review of recent progress. The Brit. Vet. J., 113: 112-133.
11. Derivaux, J. (1.961). Fisiopatología de la reproducción e inseminación artificial de los animales domésticos. Trad. por J. Gómez P. Edit. Acribia. Zaragoza. 416 pp.
12. Easterbrooks, H. L. and W. N. Plastridge (1.953). The treatment of certain types of sterility in cattle with the hormone, ECP. J. A. V. M. A., 122: 287-288.
13. Eriksson, K. (1.954). Genetic analysis of hereditary diseases with incomplete phenotypic manifestation. Roy. Swed. Acad. Agric. Sci. Sec. Report No. 6. 58 pp.

14. Fathalla, M.A., H. D. Geisinger and R. M. Liptrap (1.978). Effect of endometrial damage and prostaglandin $F_2\alpha$ on experimental cystic ovarian follicles in the cow. *Res. Vet. Sci.*, 25: 269-279.
15. First, N. L., F. W. Stratman, E. M. Rigor and L. E. Casida. (1.963). Factors affecting ovulation and follicular cyst formation in sows and gilts fed 6-methyl-17-acetoxyprogesterone. *J. Anim. Sci.*, 22: 66-71.
16. Garm, O. (1.949) A study on bovine nymphomania. *Acta Endocr., Copenhagen*, 2. Suppl., 3. 144 p.
17. Henricson, B. (1.957) Genetical and statistical investigations into so-called cystic ovaries in cattle. *Acta Agric. Scand.*, 7 (1): 3-93.
18. Johnson, A. D., J. E. Legates and L. C. Ulberg (1.966) Relationship between follicular cysts and milk production in dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 49: 865-868.
19. Labhsetwar, A. P. (1.973) Pituitary gonadotrophic function (FSH and LH) in various reproductive states. In "Advances in reproductive physiology". Edit. By M. W. H. Bishop. 6: 97-183. Paul Elek - London.
20. Laing, J. A. (1.970). Non-infectious abnormalities and disorders causing infertility in female animals. In "Fertility and infertility in the domestic animals" Edit. by J. A. Laing. Bailliere Tindall and Cassell. London. p. 255-428.
21. Marion, G. B. and H. T. Gier (1.968) Factors affecting bovine ovarian activity after parturition. *J. Anim. Sci.*, 27: 1621-1626.
22. McDonald, L.E. (1.971) Reproducción y endocrinología veterinarias. Trad. por F. Colchero A. Edit. Interamericana, S.A. México. 485-pp.
23. Nadaraja, R. and W. Hansel (1.976) Hormonal changes associated with experimentally produced cystic ovaries in the cow. *J. Reprod. Fert.*, 47: 203-206.
24. Ojeda, S. R. and V. D. Ramírez (1.970) Failure of estrogens to block compensatory ovarian hypertrophy in prepuberal rats bearing medial basal hypothalamic FSH implants. *Endocrinology*, 86: 50-56.
25. Parlow, A. F. (1.964) Differential action of small doses of estradiol on gonadotrophins in the rat. *Endocrinology*, 75: 1-8.
26. Polishuk, W. Z. and J. G. Schenker (1.969) Ovarian overstimulation syndrome. *Fert. and Ster.*, 20: 443-450.
27. Prabhu, V. K. K. and J. Weisz (1.970) Effect of blocking ovulation in the rat by pentobarbital on ovarian 3-hydroxy-steroid dehydrogenase: a histochemical study. *Endocrinology*, 87: 481-486.
28. Roberts, S. J. (1.955) Clinical observations on cystic ovaries in dairy cattle. *Cornell Vet.*, 45: 497-513.
29. Roberts, S. J. (1.956) Veterinary Obstetrics and Genital Diseases, Pub. by the author. Ithaca, N. Y. 551pp.
30. Roberts, S. J. (1.962) Disfunción ovárica en los bovinos. *Rev. Fac. Med. Vet. Zoot.* Año XXV (123): 810-819.
31. Romaniuk, J. (1.977). Factors influencing the frequency of ovarian cysts in cows. *Vet. Bull.* 47: 386. (No. 2784).
32. Salisbury, G. W. and N. L. VanDemark (1.961) Physiology of reproduction and artificial insemination of cattle. W. H. Freeman and Co., San Francisco. 639 pp.
33. Saumande, J., P. Humbert, D. Chupin, M. Thibier and P. Lockwood (1.980). Ovarian cysts in cattle: hormonal situation and new therapeutic approaches. 9th Int. Cong. Anim. Reprod. & A. I. Vol. III. Symposia. P. 198. Madrid.
34. Seitaridis, K. and T. Tsangaris (1.977) Histological examination of the endometrium of cows with cystic degeneration of the ovaries. *Vet. Bull.*, 47: 386 (No. 2786).
35. Thain, R. I. (1.963) Bovine infertility syndrome possibly involving pasture oestrogens. *Aust. Vet. J.*, 39: 37-38.
36. Turner, C. D. and J. T. Bagnara (1.976) General endocrinology. 6th ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia 596 pp.

37. Vorys, N., J. C. Ullery y V. Stevens. (1.965) The effects of sex steroids on gonadotropins. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 93: 641-658.
38. Wiltbank, J. N., J. E. Ingalls and W. W. Rowden (1.961). Effects of various forms and levels of estrogens alone or in combinations with gonadotrophins on the estrous cycle of beef heifers. *J. Anim. Sci.*, 20: 341-346.
39. Woelffer, E. A. (1.961). Aplicación clínica de las hormonas. In "Enfermedades del Ganado Bovino". Edit. por M. G. Fincher, W. J. Gibbons, K. Mayer y S. E. Park. Trad. por J. Santivañez. Imp. Benjamin Franklin. México. p. 289-299.
40. Yen, S. S. C., P. Vela and K. J. Ryan (1.970) Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic disease. *J. Clin. Endocr.*, 30: 435-442.