INHIBICIÓN DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA Y DE LECHE POR EFECTO DE LA CABERGOLINA EN OVEJAS LECHERAS A MITAD DE LACTACIÓN

Caja, G., Salama, A.A.K., Elhadi, A. y Such, X.
Grup de Recerca en Remugants (G2R), Departament de Ciència Animal i dels Aliments, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España. gerardo.caja@uab.es

INTRODUCCIÓN

La lactación está bajo control endocrino de hormonas lactogénicas y galactopoiéticas, tal como la prolactina (PRL), producida por los lactotropos de la pituitaria anterior bajo el control negativo de la dopamina (Ingram et al., 1986). La PRL es esencial para conseguir un buen arranque y mantenimiento de la lactación (Salama et al., 2007) y su supresión, mediante el empleo de agonistas de la dopamina, tal como la bromocriptina (potente alcaloide con alta afinidad a los receptores D1 a D5 de la dopamina y α-adrenérgicos), inhibe fuertemente la secreción de leche (Lacasse et al., 2016). Entre los agonistas de la PRL actualmente disponibles están la quinagolida (alcaloide no ergótico similar a la apomorfina) y la cabergolina (derivado de la ergolina) de alta afinidad por los receptores D2 y baja afinidad por los D1. El efecto de los agonistas de la PRL en vacas lecheras se produce tanto al inicio (Lacasse et al., 2011) como al final de la lactación (Ollier et al., 2013) y es, además, de corta duración y reversible, sin afectar a la oxitocina. Así, una inyección de PRL restaura la proliferación y supervivencia de las células epiteliales mamarias (Lollivier et al., 2015). Estas propiedades fisiológicas de los PRL-agonistas hacen su uso interesante para el secado en vacas de alta producción. La inyección de ergolida (Lacasse et al., 2011) o de cabergolina en vacas lecheras (Bach et al., 2015; Boutinaud et al., 2016) reduce la concentración de PRL en plasma y facilita el secado. La AEM (Agencia Europea del Medicamento) aprobó el uso de la cabergolina en vacuno en 2012 pero, recientemente se ha publicado una alerta rápida por algunos casos de accidentes en el secado en vacas lecheras en la UE (AEMS, 2016). Se desconocen los efectos y dosis de uso de los agonistas de la dopamina en la producción de leche de ovejas. El objetivo de este estudio fue determinar la dosis recomendable y los efectos fisiológicos producidos por la cabergolina en ovejas lecheras con la finalidad de facilitar el secado y reducir la inflamación producida durante el secado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales y manejo: Se utilizaron un total de 30 ovejas lecheras de raza Manchega (MN, n = 15) y Lacaune (LC, n = 15) del Servicio de Granjas y Campos Experimentales (SGCE) de la UAB. Las ovejas estaban en estabulación y se alimentaron con una ración total mezclada para lactación *ad libitum* y maíz entero (0,2 kg/d en dos porciones diarias), ofrecido en la sala de ordeño. La ración se calculó utilizando el programa INRAtion (v.4.06).

Tratamientos experimentales: El experimento duró 28 d (primavera de 2016), centrados en el tratamiento con cabergolina (1,12 mg/mL; Velactis, Ceva, Libourne, Francia), y consistió en un diseño 2×3 (raza × tratamiento) con 6 grupos equilibrados de ovejas (según raza, producción y días en leche, edad, peso y condición corporal) asignados al azar. Los tratamientos correspondieron a una dosis de cabergolina inyectada por via intramuscular después del ordeño de la tarde del día −1, y fueron:

- Alto (1 mL)
- Bajo (0,5 mL)
- Control (0 mL) inyectando 1 mL de solución salina 0,9%.

Reacción a la inyección: Se evaluó (d 0, 1 y 7) usando una escala de puntuación de 0 a 3 según el diámetro de la reacción adversa a la inyección (0, ninguna; 1, ≤2 cm; 2, >2 y ≤8 cm; 3, >8 cm; precisión, 0,5 puntos), así como por la aparición de cualquier efecto adverso.

Ordeño y control lechero: El ordeño se realizó 2 veces al día (7 y 17 h) en una sala 2×12 con línea alta (Amarre Azul-1, DeLaval, Alcobendas) y 12 unidades de ordeño (DeLaval SG-TF100) con medidores automáticos (MM25SG). Los parámetros de funcionamiento fueron de 40 kPa, 120 p/min y 50% y desconexión de pezoneras por flujo (<0,1 L/min) o tiempo (>3 min). Los pezones se desinfectaron al acabar el ordeño con una solución iodada.

Tomas de muestra y análisis: La producción de leche se controló diariamente durante todo el experimento (d −14 a 14) y se analizó individualmente la composición de leche (d −2, −1, 1, 2, 5, 7 y 14) en el laboratorio Interprofesional Lechero de Cataluña (Allic, Cabrils,

Barcelona). Se tomaron muestras de yugular (d −1, 1, 2, 5, 7 y 14), antes del ordeño de la tarde, para análisis de PRL en plasma por ELISA (DIAsource Immunoassays. Lovaina, BE).
Medidas de ubre: Se realizaron los d −2, −1, 1, 2, 5, 7 y 14 en el ordeño de la tarde. El volumen de ubre se calculó por desplazamiento en agua templada (5 L). La anchura máxima se medió con un compás de espesores. La distancia ubre-suelo, se medió con cinta métrica.
Análisis estadístico: Se utilizó el PROC MIXED para medidas repetidas de SAS (v. 9.4) considerando los tratamientos como efecto fijo y el animal y el error como aleatorios. Las medias se expresaron como LSM y se separaron mediante PDIFF a $P < 0,05$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La inyección de cabergolina no produjo reacciones locales adversas en las ovejas (0,10 ± 0,11 puntos). Sólo 3 ovejas MN (1 de cada tratamiento), mostraron una ligera reacción (1 punto) a las inyecciones, pero no se observó ningún tipo de reacción en las LC. Los valores de PRL en plasma por efecto de la inyección de cabergolina cayeron drásticamente al día siguiente en las ovejas tratadas (Figura 1; $P < 0,001$), sin diferencia entre dosis ($P = 0,98$) ni razas ($P = 0,99$), y se mantuvieron a niveles próximos a 0 hasta el d 7 ($P = 0,32$ a $0,98$). Los valores de PRL del control, durante todo el experimento, y de las dosis 0,5 y 1,0 de cabergolina al d 14 fueron similares ($P = 0,28$ a $0,60$; Figura 1).

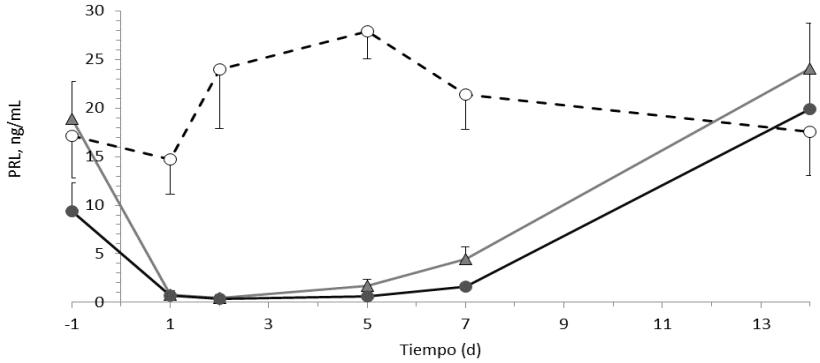


***Figura 1**. Efecto de la dosis de cabergolina (●: Alta, 1 mL; ▲: Baja, 0,5 mL; ○: Control, 0 mL) en los niveles de prolactina (PRL) en ovejas lecheras a mitad de lactación.*

La producción de leche, antes de los tratamientos con cabergolina, fue superior en las ovejas LC vs. MN (2,27 ± 0,05 vs. 1,02 ± 0,03 kg/d; $P < 0,001$) y la disminución natural de la producción al avanzar la lactación, calculada en las ovejas Control durante todo el experimento, fue mayor en las LC (−24 g/d) que en las ovejas MN (1 g/d), de acuerdo con su nivel de producción. La persistencia media fue moderada (12 g/d; Figura 2). La producción de leche disminuyó de forma inmediata después de inyectar cabergolina (Figura 2). Comparando la producción de leche antes y después del tratamiento (d −7 a 7), la inyección de cabergolina produjo una disminución media del 38,2% ($P < 0,01$). Los signos de recuperación de la producción se apreciaron en ambas dosis de cabergolina a partir de los 4-5 d del tratamiento, de forma que al d 7 ya no se observaron diferencias entre ellas.
La respuesta a la dosis fue similar en las ovejas de ambas razas y la pendiente de las líneas de regresión indicó una disminución media de 65 (25,4%), 64 (30,1%) y 12 (14,1%) g/d de leche para las dosis 1,0, 0,5 y control, respectivamente. El efecto neto medio de la inyección de la cabergolina se estimó en 27,7% cuando sólo el período efectivo (d 1 a 5) se tuvo en cuenta. Respecto a la composición de leche, se observaron aumentos en la grasa (24%) y la proteína (21%) durante los días efectivos del tratamiento (d 1 a 5; $P < 0,05$), lo que coincidió con la disminución en la producción. Los efectos fueron similares para ambas razas y dosis de cabergolina. El contenido de lactosa disminuyó consecuentemente (−10%; $P < 0,05$). El volumen de ubre varió según la raza (LC vs. MN, 2,28 ± 0,05 vs. 1,65 ± 0,05 L; $P < 0,01$) y se correlacionó con la producción de la leche del ordeño de la tarde ($R^2 = 0,51$; $P < 0.01$), indicando su disminución por los tratamientos.

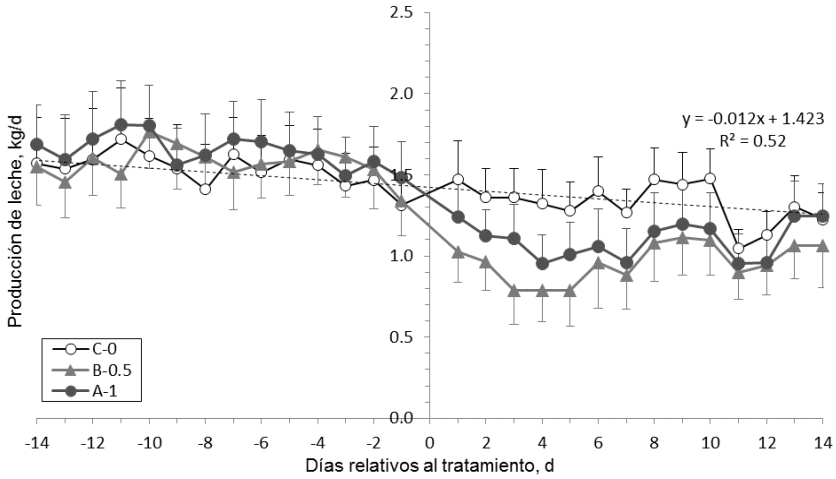


***Figura 2**. Efecto de la dosis de cabergolina (●: Alto, 1 mL; ▲: Bajo, 0,5 mL; ○: Control, 0 mL) en la producción de ovejas lecheras a mitad de lactación.*

No se detectaron efectos en el ancho de la ubre, pero si en la distancia base-suelo, que aumentó al disminuir el tamaño de la ubre (datos no mostrados).
En conclusión, el uso de la dosis de 0,5 mL/oveja de cabergolina no produjo reacciones adversas y redujo marcadamente la producción de leche a corto plazo a mitad de lactación, observándose su recuperación en la semana siguiente al tratamiento al continuar el ordeño.

Agradecimientos: Ceva Santé Animale (Libourne, FR), Laboratori de Bioquímica Clínica y personal del SGCE de la UAB.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

• AEMS, 2016. www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosVeterinarios/seguridad/2016/NI-MVET_05-2016-velactis.htm • Bach, A., De Prado, A. & Aris, A. 2015. J. Dairy Sci. 98:7097-7101 • Boutinaud, M., Isaka, N., Lollivier, V., Dessauge, F., Gandemer, E., Lamberton, P., De Prado, A.I., Deflandre, A. & Sordillo, L.M. 2016. J. Dairy Sci. 99:5707-5718 • Ingram, C.D., Bicknell, R.J. & Mason, W.T. 1986. Endocrinol. 119:2508-2518 • Lacasse, P., Lollivier, V., Bruckmaier, R.M., Boisclair, Y.R., Wagner, G.F. & Boutinaud, M. 2011. J. Dairy Sci. 94:1302-1309 • Lacasse, P., Ollier, S., Lollivier, V. & Boutinaud, M. 2016. J. Dairy Sci. 99:864-874 • Lollivier, V., Lacasse, P., Angulo, J., Lamberton, P., Wiart, S., Portanguen, J. & Boutinaud, M. 2015. J. Dairy Sci. 98:8775-8787 • Ollier, S., Zhao, X. & Lacasse, P. 2013. J. Dairy Sci. 96:335-343 • Salama, A.A.K., Caja, G., Albanell, E., Carné, S., Casals, R. & Such, X.J. 2007. Dairy Sci. 90:3751-3757.

INHIBITION OF PROLACTIN AND MILK SECRETION BY EFFECT OF CABERGOLINE IN DAIRY EWES IN MID-LACTION

ABSTRACT: The effects of cabergoline, a prolactin (PRL) agonist, were studied in 2 breeds of dairy ewes (Manchega, n = 15; Lacaune, n = 15). Ewes were penned indoors and fed ad libitum. Treatments were: A (1 mL), B (0.5 mL) and Control (0 mL). The values of PRL did no change in the Control treatment, whereas dramatically decreased in A and B after injection. Milk yield markedly decreased in both breeds immediately after the injection of cabergoline, but the net effect (28%) was not different by dose and breed. Milk fat and protein markedly increased by the treatments. Udder measurements varied by breed and cabergoline. In conclusion, the 0.5 mL dose of cabergoline inhibited PRL and milk secretion without side effects in dairy ewes.

Keywords: cabergoline, dairy sheep, prolactin, milk secretion.