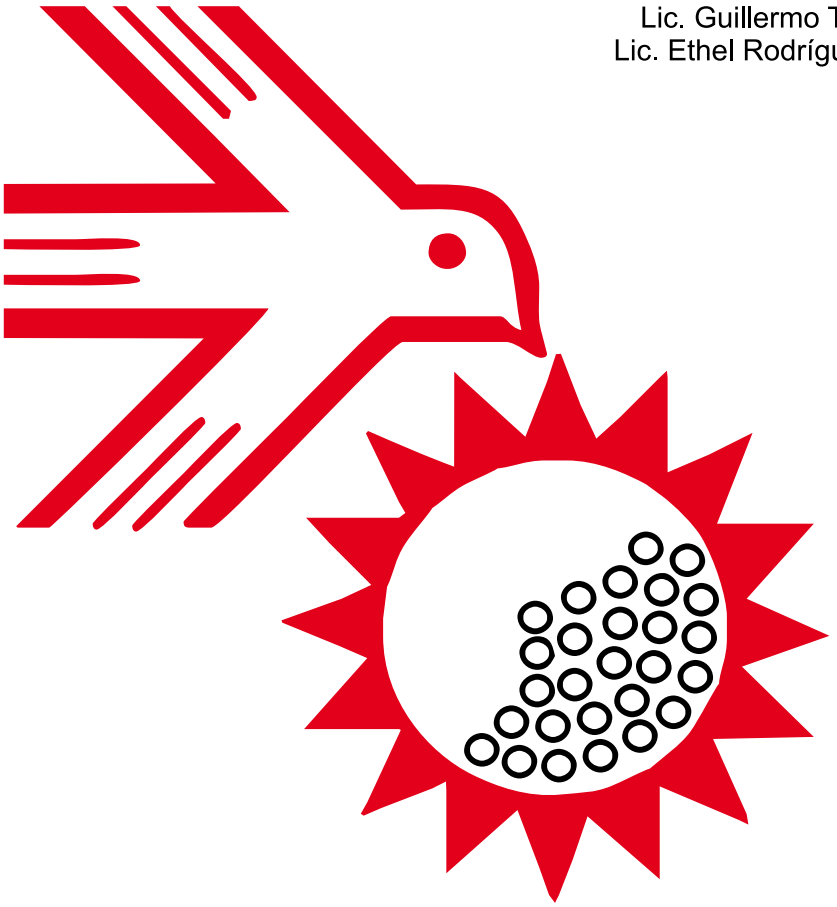
PROSPECCIÓN DEL USO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS EN DOS AVES PLAGA DE AGRICULTURA DE URUGUAY

Lic. Guillermo Tellechea
Lic. Ethel Rodríguez, PhD



Área de Políticas Territoriales - OPP
PACC
Programa de Competitividad de Conglomerados y Cadenas Productivas

ALUR
ALCOHOLES DEL URUGUAY

MTO
MESA TECNOLÓGICA DE OLEAGINOSOS

INIA
Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria
URUGUAY

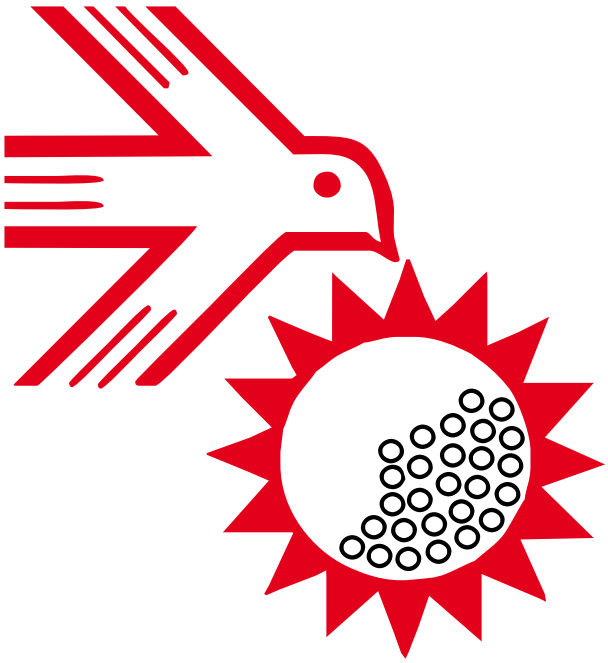
MINISTERIO DE GANADERÍA AGRICULTURA Y PESCA
REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

- 2016 -

Prospección del uso de métodos contraceptivos en dos aves plaga de agricultura de Uruguay

Periodo de ejecución:
Mzo. - Nov. 2014

Lic. Guillermo Tellechea y
Lic. Ethel Rodríguez, PhD



Financian:

Área de Políticas Territoriales - OPP
PACC
Programa de Competitividad de Conglomerados y Cadenas Productivas

ALUR
ALCOHOLES DEL URUGUAY

MTO
MESA TECNOLÓGICA DE OLEAGINOSOS

INIA
Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria
URUGUAY

MINISTERIO DE GANADERÍA AGRICULTURA Y PESCA
REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

Título: Prospección del uso de métodos contraceptivos en dos aves plaga de agricultura de Uruguay

Autores:
Lic. Guillermo Tellechea Técnico contratado por proyecto.
Lic. Ethel Rodríguez, PhD. Responsable técnico, DGSA-MGAP.

© 2016, PACC - ALUR - MTO - INIA - MGAP

ISBN: 978-9974-38-368-5

Ejemplar de distribución gratuita

Editado por la Unidad de Comunicación y Transferencia de Tecnología
Andes 1365, Piso 12. Montevideo - Uruguay
Página Web: http://www.inia.uy

Quedan reservados todos los derechos de la presente edición. Este libro no se podrá reproducir total a parcialmente sin expreso consentimiento del INIA.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Instituto Nacional de Investigaciones Agropecuarias (INIA), la Dirección General de Servicios Agrícolas (MGAP), la Mesa Tecnológica de Oleaginosos (MTO) y Alcoholes del Uruguay (ALUR) por el apoyo financiero, logístico y administrativo. En particular queremos agradecer al Director de la Estación Experimental INIA La Estanzuela, Ing. Agr. Enrique Fernández y al jefe Programa Cultivos de Secano, Ing. Agr. Jorge Sawchik por recibir este tema dentro del programa y su apoyo constante. Al National Wildlife Research Center (NWRC) y a la MTO, por facilitar mediante acuerdo la suma de capacidades para la mejor resolución de los conflictos de la producción con las aves. Al Sr. Presidente de INIA, Ing. Agr. Álvaro Roel, y al Sr. Director de la DGSA, Ing. Agr. Inocencio Bertoni, por apoyar el acuerdo que ha hecho posible la suma de capacidades de ambas instituciones para el progreso del tema en Uruguay. También queremos agradecer al Dr. Michael Avery por sus aportes y comentarios sobre este tema. Un agradecimiento especial a la Lic. Lourdes Olivera por sus aportes, dedicación y entusiasmo durante todo el proceso de elaboración de este documento.

INDICE

RESUMEN 7

1. INTRODUCCIÓN 9

2. ANTECEDENTES 11

3. CLASIFICACIÓN 14

4. MAMÍFEROS 15

5. AVES 15

5.1. 20, 25-diazacolesterol dihidrocloruro 17

5.2. NICARBAZIN 22

5.3. ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO 27

6. CONSIDERACIONES FINALES 29

7. BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA 31

Revisión de contraceptivos para aves

RESUMEN

Actividades humanas como la agricultura introducen cambios en los ambientes naturales que en ocasiones provocan un incremento de las poblaciones de aves y mamíferos. Estas poblaciones superabundantes pueden generar conflictos entre los seres humanos y los animales silvestres. Problemas como el daño a cultivos, transmisión de enfermedades, riesgo de colisiones con vehículos, accidentes aéreos, degradación ambiental, etc. Hasta mediados de los 50 el control letal mediante el envenenamiento con cebos tóxicos, caza o trampas era la técnica utilizada como medio de regular las poblaciones abundantes. Sin embargo estos métodos son deficientes y presentan limitaciones legales, sanitarias, ambientales y concernientes a la opinión pública, por lo que se hace necesario el desarrollo de técnicas alternativas. Entre estas técnicas se desarrolla a principios de los 60 y 70 el control poblacional mediante el uso de quimioesterilizantes. Desarrollados principalmente para mamíferos, los contraceptivos han presentado un éxito relativo. Con un enfoque de la investigación cada vez mayor en el desarrollo de contraceptivos, y un mejor conocimiento de los sistemas y los comportamientos reproductivos de los animales, el control de la fertilidad como tecnología ha avanzado rápidamente. Actualmente la investigación en mamíferos está dirigida al desarrollo de vacunas contraceptivas. En aves el campo está orientado al desarrollo de contraceptivos orales como el nicarbazin, ácido linoleico conjugado y el diazacolesterol. El presente trabajo realiza una revisión de los trabajos publicados concernientes a los contraceptivos en aves. Esta publicación es fruto de un proyecto desarrollado en el marco de un acuerdo de vinculación tecnológica entre INIA-DGSA-MTO-ALUR, con financiación PACC-ALUR.

1. INTRODUCCIÓN

Las actividades humanas como la agricultura han producido cambios en el medio ambiente con consecuencias en la distribución y abundancia de las especies silvestres. De esta forma existen casos en donde ocurren extinciones locales y otros en donde las especies se adaptan con gran éxito a las nuevas condiciones y tienen un incremento poblacional. Este determina que se produzca un conflicto entre las actividades humanas y las especies problema.

Históricamente los problemas con aves plagas se había solucionado disminuyendo las poblaciones mediante el control letal a través de diferentes métodos: caza, modificación de hábitat, traslocación de especies, trampeo, uso de cebos tóxicos, etc. (Bomford, 1990; Fagerstone *et al.*, 2002). Sin embargo, este tipo de control ha resultado ser poco efectivo y peligroso para el ambiente (Kirkpatrick & Torner, 1985; Bomford, 1990; Bruggers, 1998; Dell´Omo & Palmery, 2002). La caza y trampeo de animales presenta limitaciones legales, no puede realizarse en zonas urbanas, suburbanas y parques, y tiene un fuerte rechazo público. La traslocación de las especies problemas es costosa (desde el punto de vista financiero y logístico) y funciona únicamente si hay un ambiente adecuado para realojar a los individuos. El control poblacional mediante el uso de cebos envenenados ha demostrado ser desastroso, dañino para el ambiente, peligroso para el ser humano y poco especifico (Kirkpatrick & Torner, 1985, Bruggers, 1998). Para el caso concreto de las palomas torcazas (*Zenaida auriculata*) y cotorras (*Myiopsitta monachus*) de la región, este tipo de control resultó poco efectivo desde el punto de vista de la reducción de daños, y muy dañino para el ambiente. La reducción de la población era solamente temporal, los cebos envenenaban a otras especies de animales que no se querían controlar (especies no blanco) y las especies blanco eran eliminadas con prácticas que hoy resultan poco éticas (Bucher 1992; Bucher & Ranvaud, 2006). Este problema se veía agravado debido a que algunos de los pesticidas usados, como el Endrin (actualmente de uso prohibido), tenían una gran persistencia en el ambiente (Bruggers, 1998).

Hacia mediados del siglo pasado, en buena parte del mundo occidental, además del aumento del cuidado ambiental y el bienestar animal, surgen diferentes técnicas alternativas tendientes a la disminución del daño. Entre ellas se proponen diferentes técnicas de protección al cultivo y como otra estrategia de manejo se desarrollan los contraceptivos.

Esta herramienta de manejo se basa en el control de la población mediante la disminución de las tasas de nacimiento o reclutamiento (Bomford, 1990). Teóricamente al usar quimioesterilizantes se introduce en la población problema una fracción de individuos estériles. Estos compiten con los miembros fértiles por recursos limitantes como comida, territorios, posiciones sociales, etc. disminuyendo el éxito reproductivo y/o supervivencia de estos últimos, y con el tiempo el tamaño poblacional (Bomford, 1990).

Este tipo de control presenta ciertas ventajas frente al control letal que lo hacen una opción más atractiva a la hora de desarrollar planes de manejo de poblaciones:

1) Es una herramienta de control flexible y tiene un impacto positivo en la opinión pública. Esta flexibilidad radica en que el uso de contraceptivos brinda un espectro más amplio de opciones a la hora de controlar las poblaciones. Sus efectos son reversibles, si ocurre un problema se suspende el uso del quimioesterilizante y las poblaciones tratadas retornan a sus densidades normales. En cambio el control letal tiene una baja capacidad de respuesta y es una medida irreversible.

2) Los contraceptivos son que no deja carcasas en el medio lo que evita el problema que se genera cuando los animales envenenados son consumidos por especies no blanco. De igual forma el consumo de individuos tratados por parte de estas especies no blanco tiene un menor impacto en las mismas.

3) Este método no genera la aversión que se genera en algunas especies al consumir cebos envenenados. Este fenómeno se observa por ejemplo en roedores en donde los individuos aprenden a evitar los cebos con raticidas porque asocian los efectos negativos con esa comida (Dell´Omo & Palmery, 2002). Este comportamiento no se observa cuando se trata a los individuos con quimioesterilizantes porque estos no asocian su éxito reproductivo con el consumo del químico. Estas características hacen que esta medida de control tenga un impacto positivo en la opinión pública lo que facilita su aplicación práctica (Dell´Omo & Palmery, 2002, Kirkpatrick & Turner, 1985).

Sin embargo el uso de contraceptivos se ve limitado en la práctica debido a una serie de dificultades técnicas, logísticas, legales y biológicas, que son discutidas por Fagerstone *et al.* (2010), Eisemann *et al.* (2006), Bomford (1990) y Guynn (1985):

1) Entre las dificultades técnicas se encuentran los inconvenientes de desarrollar un químico que cumpla con los requisitos para ser un buen contraceptivo. Este químico debe de ser inocuo o presentar el menor impacto posible en las especies no blanco. A su vez no debe de presentar riesgos para la salud de las especies tratadas. Además de poseer estas características es importante que el quimioesterilizante no suprima o cambie el comportamiento reproductivo de la especie blanco. Por ejemplo, se ha observado que cuando se tratan machos de especies territoriales, en donde un macho tiene un harem de hembras, el uso de contraceptivos que suprimen el comportamiento reproductivo falla en disminuir el tamaño poblacional. Esto se debe a que el macho dominante es sustituido por otro macho y la reproducción no es interrumpida (Bomford, 1990; Kirkpatrick *et al.*, 2011).

2) En el momento de implementación de los quimioesterilizantes es necesario considerar las características biológicas de la especie blanco. Algunas limitantes biológicas son el sistema de apareamiento de las especies, el comportamiento social, características de las poblaciones, etc. En muchos casos la limitante radica en la falta de conocimiento sobre los factores que regulan la poblaciones en las especies tratadas (Bomford, 1990). Existen casos en donde el quimioesterilizante es efectivo en la disminución de la fertilidad pero no se produce una disminución

de la población debido a que ocurren cambios compensatorios en otros parámetros que regulan las poblaciones. Por ejemplo, se ha observado que el uso de contraceptivos en algunas especies llevan al aumento de la sobrevivencia de los individuos tratados, lo que disminuye las tasas de mortalidad de la población que compensa la disminución de la fertilidad. Si el objetivo del uso de los contraceptivos es además disminuir el daño que produce una especie plaga, en este caso se produce el efecto contrario. En otros casos puede ocurrir que en la población la mayor parte de las mortalidades se den en juveniles, de modo que solamente una parte de estos llega a la adultez. En estas especies el uso de contraceptivos no tendrá impacto en el tamaño poblacional. La esterilización simplemente prevendrá el nacimiento de individuos que ya estaban destinados a morir o migrar sin reproducirse.

3) Finalmente desde el punto de vista logístico las dificultades que deben superarse están relacionadas con el desarrollo y aplicación a gran escala de sistemas de entrega del producto (cebos, etc.). Se debe desarrollar sistemas que sean específicos para las especies blanco y que además sean suficientemente económicos y prácticos para su aplicación a gran escala. En muchos casos la implementación de una campaña de contracepción implica manejar poblaciones que están distribuidas en diferentes territorios legales. Para garantizar el éxito de la misma se deben de superar las trabas legales concernientes a cada territorio.

2. ANTECEDENTES

Fagerstone *et al.* (2002) y Kirkpatrick & Turner (1985) realizan una revisión de la historia de esta línea de investigación. Como método de control surge en la década de los 60 y principios de la década del 70 con el descubrimiento de diferentes químicos esteroideos y no esteroideos que podrían usarse como contraceptivos para el control de felinos, canidos, équidos, ciervos, roedores y aves. Los primeros trabajos involucraban el uso de diethylstilbestrol para controlar las poblaciones de coyotes (Balser, 1964) y zorros (Linhart & Enders, 1964). Si bien se obtuvieron buenos resultados logrando la reabsorción de los embriones, su puesta en práctica se vio limitada por la falta de especificidad y el corto periodo en el que se podía aplicar el producto.

Dentro de las sustancias contraceptivas testadas en la época se encuentran: trietilenmelamina, 20, 25-diazacolesterol, acetato de megestrol, proligestona, mibolerona, parches de silicona con hormonas androgenizadoras, etc. Muchas de ellas tuvieron resultados positivos en pruebas de laboratorio pero fallaron al momento de ponerlos en práctica debido a problemas con la toxicidad, pasaje a especies secundarias por predación sobre individuos tratados, efectos adversos en el comportamiento social, altos costos de aplicación, dificultades en el desarrollo de un sistema de aplicación del producto, problemas de absorción, etc. (Kirkpatrick *et al.*, 2011). Desde el descubrimiento de dichos quimioesterilizantes se ha avanzado mucho en el campo de la investigación y se han propuesto una amplia variedad de químicos que funcionan como contraceptivos (Yoder & Miller, 2006; Kirkpatrick *et al.*, 2011). Es de destacar que desde su comienzo este campo de investigación estuvo orientado a su desarrollo en mamíferos y es en este grupo en donde se han puesto más esfuerzos.

En este sentido desde mediados de los 80 el estudio de los contraceptivos en mamíferos se ha encauzado al desarrollo de vacunas contraceptivas (Kirkpatrick *et al.*, 2011). Esta técnica consiste en utilizar el sistema inmune del individuo para producir anticuerpos que ataquen hormonas reproductivas, proteínas específicas de los gametos y otras proteínas esenciales para la reproducción. Se sintetiza una vacuna que estimula la producción de anticuerpos que interfieren en el desarrollo de alguna de las etapas del proceso reproductivo. Esta técnica de control es más natural que usar compuestos sintéticos, dado que una sola inyección del contraceptivo estimula la producción de anticuerpos durante uno o más años. No es necesario administrar dosis adicionales de compuestos y se elimina el problema de diseñar cebos que sean atractivos para las especies blanco. A su vez el riesgo de que se traten especies no blanco disminuye dado que este contraceptivo se administra vía dardos. En el caso del consumo de animales tratados, las especies blanco tienen un riesgo menor de que el contraceptivo las afecte (Kirkpatrick, 1999; Kirkpatrick *et al.*, 2011).

En las aves, la investigación ha sido limitada y si bien se han propuesto diversos químicos, la investigación ha estado centrada en el desarrollo del nicarbazin y 20, 25-diazacolesteroldihidrocloruro (Yoder & Miller, 2006, Kilkpatrick & Turner, 1985).

En Uruguay se plantea por primera vez evaluar el uso de contraceptivos como alternativa para controlar las poblaciones de palomas y cotorras en el año 1991 a raíz de una de las 19 consultorías del proyecto FAO “Control Integrado de las Aves Plaga” (Bruggers, 1998). En ella, Feare (1991) revisó el posible rol que los quimioesterilizantes pueden jugar en un programa de manejo integrado de aves. El objetivo era evaluar la posibilidad de usar contraceptivos para reducir el daño inmediato que las palomas y cotorras hacían a los cultivos. Se planteó la hipótesis de aplicar la medida en zonas en donde los daños fuesen producidos por los juveniles de colonias cercanas inmediatamente después de que estuviesen prontos para volar. Los quimioesterilizantes reducirían el daño al reducir los juveniles pero no preverían una reducción del daño de los adultos. Pero en vista de las características de las especies blanco y de los quimioesterilizantes de esa época, Feare (1991) concluyó que el método no sería efectivo para las especies de aves uruguayas citadas. Los quimioesterilizantes que se tuvieron en cuenta para la consultoría fueron: 20, 25-diazacolesterol dihidrocloruro, thiotepa, trietilenmelamina, mestranol y dos productos comerciales europeos basados en azacolesterol (Sterilivia) y progesterona (Ornisteril). Para que estas especies pudieran ser controladas de manera efectiva con los contraceptivos revisados por Feare (1991), estas deberían: tener un corto periodo reproductivo (de ser posible que se reprodujeran una sola vez al año), ser coloniales y con las colonias cercanas a los cultivos dañados y reproducirse simultáneamente. Las palomas torcazas se caracterizan porque sus poblaciones presentan una alta tasa de dispersión y mortalidad juvenil, por lo que reducir el número de juveniles no disminuiría el daño a corto plazo. El alto nomadismo y comportamiento impredecible de las palomas haría que fuese poco práctico ubicar cebos en los campos donde se produce el daño. A su vez señalaba la imprácticidad de colocar los cebos cerca de los nidaderos dado que las palomas se dividían en grupos pequeños para buscar donde alimentarse. Por ende, se necesitaría de una gran cantidad de cebos para alcanzar una fracción de la población suficientemente grande como para producir un impacto significativo. En el caso de las cotorras, Feare (1992) estimó que si bien el método podría ser efectivo en controlar la natalidad de las cotorras no se

impediría el daño inmediato de los adultos a los cultivos. Además si se dejan los adultos vivos estos podrían reclutar nuevos miembros para la colonia. El reclutamiento de nuevos adultos en la colonia podría verse favorecido por el sistema de apareamiento de las cotorras, quienes presentan un grado significativo de poligamia (Martínez *et al.*, 2013). Dado que el objetivo era disminuir el daño inmediato Feare (1991) recomendó continuar con la campaña de control letal de las cotorras.

A partir de la culminación del proyecto FAO, los esfuerzos se centraron en el desarrollo e implementación de métodos de prevención de daño (minimización de granos no cosechados en el ambiente, sincronización de fechas de siembra, métodos de evaluación de daño) y protección de cultivos a escala predial (repelentes químicos y físicos).

Sin embargo ante el aumento de las áreas productivas de la última década, los problemas de aves (especialmente de palomas torcazas), aumentaron y es necesario ampliar las estrategias de manejo que se utilizan. Con el fin de probar la potencialidad de estos métodos para la situación de aves plaga de Uruguay se signó un convenio en el año 2013 entre INIA – DGSA – MTO – ALUR con fondos de ALUR y del Programa de Competitividad de Conglomerados y Cadenas Competitivas (PACC).

Con la aparición de nuevos contraceptivos (como por ejemplo OvoControl G y P) y los avances realizados con el uso de este método en el control de cotorras en Estados Unidos se plantea evaluar nuevamente este método de control como una medida complementaria a las ya recomendadas y ambientalmente sustentable a tomar en cuenta para la reducción del daño a mediano y largo plazo (Fagerstone *et al.* 2010; Avery *et al.*, 2008 a y b; Avery *et al.*, 2006).

Figura 1. A la izquierda se observa una paloma torcaza (*Zenaida auriculata*) y a la derecha un ejemplar de cotorra (*Miyopsitta monachus*). Fotos extraídas de los sitios web: http://commons.wikimedia.org/ (07/12/2014)

3. CLASIFICACIÓN

En la actualidad se conocen varias sustancias que tienen efecto contraceptivo. Ellas se pueden dividir de acuerdo a diferentes criterios como por ejemplo el modo de acción, el tipo de contraceptivo según su naturaleza química o el tejido objetivo sobre el que actúan. De esta forma, Yoder & Miller (2006) clasifican a los quimioesterilizantes de aves según su objetivo fisiológico en aquellos que actúan en: hormonas no-esteroideas, hormonas esteroideas, aquellos que afectan la espermatogénesis, la síntesis de colesterol y los componentes de los huevos. La clasificación de los contraceptivos así como una breve descripción de su modo de acción se puede observar en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de los contraceptivos de acuerdo a su objetivo fisiológico. Se describen su modo de acción y los ingredientes activos. Las vacunas contraceptivas utilizadas actualmente en mamíferos se ubican de acuerdo al criterio usado por Yoder & Miller (2006).

Objetivo fisiológico	Modo de acción	Ingredientes activos
Hormonas no esteroideas	Los quimioesterilizantes actúan a nivel de las hormonas de naturaleza peptídica. Entre las hormonas objetivo se encuentran la hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH) y la melatonina. La primera se encarga de la síntesis de FH y FSH, hormonas que son importantes para la ovogénesis y espermatogénesis. La melatonina inhibe la síntesis de GnRH.	Vacunas contraceptivas Pipecolinomethyl-hydroxyindane (PMH).
Hormonas esteroideas	Se inhibe la producción de hormonas esteroideas de importancia para la reproducción como la pregnanolona, testosterona, progesterona y estradiol. Este último estimula la producción de precursores de la yema en el hígado. La testosterona y progesterona intervienen en la producción de esperma, en la ovulación y ovoposición.	Progestinas Antiprogestrinas 20,25-diazacolesterol azacolesterol
Síntesis de colesterol	Se inhibe la síntesis de colesterol impidiendo la conversión del demosterol a colesterol. Este último es la hormona precursora de la pregnanolona que da origen a las hormonas sexuales testosterona y progesterona.	20, 25-diazacolesterol dihidrocloruro
Espermatogénesis	Se inhibe la producción y/o liberación de espermatozoides. Se pueden usar químicos que afecten la producción de esperma o que bloquen los túbulos seminíferos y epidídimo.	
Componentes de los huevos	Los contraceptivos tienen como objetivo la síntesis o modificación de vitelogenina y de lipoproteínas de muy baja densidad que son los componentes esenciales de la yema del huevo. También hay contraceptivos que cambian la permeabilidad de la membrana del saco vitelino produciendo la muerte del embrión.	Nicarbazin Inhibidores de la enzima Aromatasa Acido linoleico conjugado

4. MAMÍFEROS

En este grupo zoológico gran parte del desarrollo del campo de los contraceptivos se ha producido para el control de animales de zoológicos, parques de vida silvestre y zonas urbanas y suburbanas (Fagerstone *et al.*, 2008; Kirkpatrick *et al.*, 2011). La problemática se centra en el control de especies en las que el control letal no es posible por motivos legales, sanitarios o sociales. Un ejemplo de ello es el control del venado de cola blanca (*Odocoileus virginianus*), caballos salvajes (*Equus caballus*), bisontes (*Bison bison*) y elefantes (*Loxodonta africana*). En este caso los quimioesterilizantes han tenido gran éxito en su aplicación práctica (Killian *et al.*, 2004; Miller *et al.*, 2006; Killian *et al.*, 2006; Nash *et al.*, 2007; Gionfriddo *et al*, 2008; Fagerstone *et al.*, 2008; Rutberg & Naugle, 2008; Gionfriddo *et al.*, 2011; Kirkpatrick *et al.*, 2011). En las últimas décadas esta área se ha enfocado en el desarrollo de vacunas con efecto contraceptivo. Hay principalmente dos líneas de investigación que involucran vacunas inmunocontraceptivas de las hormonas liberadoras de gonadotrofinas y vacunas de la zona pelúcida porcina (Kirkpatrick *et al.*, 2011). También se han investigado otros compuestos con propiedades contraceptivas tales como vacunas de anticuerpos espermáticos y leuprolide (Orduna & Canavelli, 2010).

5. AVES

Existen diferentes químicos y compuestos naturales que se pueden utilizar como contraceptivos en aves (Fagerstone *et al.*, 2010; Yoder & Miller, 2006; Fagerstone *et al.*, 2002). Además se puede reducir la capacidad reproductiva interfiriendo con la puesta o la eclosión de los huevos. Una buena medida que reduce la eclosión consiste en sacudir violentamente los huevos o untarlos en el nido con aceite (Pochop *et al.*, 1998; Rodríguez & Tiscornia, 2002). Al recubrir los huevos con aceite se obstruye los poros de la cáscara reduciendo la difusión de gases entre éste y el medio, lo que provoca la muerte del embrión. Sin embargo estos métodos requieren de mucho trabajo pero son prácticos en operaciones a pequeña escala.

El primer quimioesterilizante para aves probado fue la trietilenmelamina (TEM) en 1959 (Davis, 1961; Kirpatrick & Turner, 1985). La misma demostró tener un efecto contraceptivo al reducir la producción de esperma y el peso de los testículos en pruebas de laboratorio de estorninos (*Sterna vulgaris*, Figura 2) y pájaros negros de alas rojas (*Ageladius phoeniceus*, Figura 2). Sin embargo presentaba una alta toxicidad que impedía su uso práctico (Kirpatrick & Turner, 1985). Continuando con la línea de contraceptivos orales se probó el mestranol en codornices (*Coturnix coturnix japonica*, Figura 2) y palomas de plaza (*Columba livia*, Figura 2) (Fagerstone *et al.*, 2002; Bomford, 1990; Wentworth *et al.*, 1968). Se redujo la fertilidad en adultos y provocó esterilidad permanente en juveniles cuando se aplicaba en la superficie de los huevos o a través de la leche de buche de adultos tratados. Pero como el caso anterior, problemas de toxicidad, palatabilidad y practicidad impidieron su aplicación a gran escala.

Figura 2. Arriba de izquierda a derecha: estornino, *Sterna vulgaris* y pájaro negro de alas rojas, *Agelaius phoeniceus*. Abajo, de izquierda a derecha: codorniz japonesa, *Coturnix coturnix japonica* y paloma de plaza, *Columba livia*. Fotografías extraídas del sitio web: http://commons.wikimedia.org/ (07/12/2014).

En la actualidad la investigación se ha centrado en dos químicos: el inhibidor de colesterol 20, 25-diazacolesterol dihidrocloruro y en el nicarbazin (único contraceptivo para aves registrado bajo el nombre de OvoControl en USA (Fagerstone *et al.*, 2008). Aunque también se han probado químicos como el ácido linoleico conjugado y la pipecolinomethylhydroxyindane (Fagerstone *et al.*, 2010; Yoder & Miller., 2006; Fagerstone, 2002). En la tabla 2 se resumen los quimioesterilizantes utilizados, las especies testeadas, el nivel al que se probó el químico y el éxito del tratamiento.

Tabla 2. Estudios con contraceptivos actuales. Se detallan las especies utilizadas en las pruebas, el nivel al que se testo el producto (PL: pruebas de laboratorio – PC: pruebas de campo) y el éxito del producto (+ se disminuyó la reproducción, - no se disminuyó la reproducción). ND se refiere a que no se encontraron datos de ensayos con ese producto, especie o nivel.

Especie	20, 25-DIAZACOLESTEROL DIHIDROCLORURO		NICARBAZIN		ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO	
	PL	PC	PL	PC	PL	PC
Coturnix coturnix japonica	+	ND	ND	ND	+	ND
Streptopelia risoria	-	ND	ND	ND	ND	ND
Agelaius phoeniceus	ND	+	ND	ND	ND	ND
Molothrus ater	ND	+	ND	ND	ND	ND
Quiscalus quiscula	+	ND	ND	ND	ND	ND
Passer domesticus	+	ND	ND	ND	ND	ND
Myopsitta monachus	+	+	ND	ND	ND	ND
Psittacula krameri	+	ND	ND	ND	ND	ND
Corvus brachyrrynchos	+	-	ND	ND	ND	ND
Anasplaty rhynchos	+	ND	+	ND	ND	ND
Gallus gallus	+	ND	+	ND	+	ND
Branta canadienses	ND	ND	+	+	ND	ND
Columba livia	ND	ND	+	-	+	ND

5.1. 20, 25 - DIAZACOLESTEROL DIHIDROCLORURO

El 20, 25-diazacolesteroldihidrocloruro (Figura 3) es una molécula análoga al colesterol desarrollada por G. D. Searle Inc. en la década del 60. Originalmente se utilizó como un posible tratamiento para enfermedades cardíacas relacionadas con altos niveles de colesterol. La droga tenía como cometido disminuir los niveles de colesterol en sangre. Resultó exitosa en disminuir el colesterol pero fue suspendida en humanos debido a que presentaba efectos secundarios contraproducentes (Yoder *et al.*, 2005a; Johnston *et al.*, 2003). Más tarde, se retoma esta droga y testea su capacidad como contraceptivo en aves y como un medio para disminuir los niveles de colesterol de la yema de huevos destinados al consumo humano. En esta misma década se registra la droga como contraceptivo para palomas de plaza bajo el nombre de Ornitrol®. Posteriormente los costos de renovar el registro impidieron que se mantuviese este producto en el mercado y en 1993 deja de existir. Hacia principios del 2000 se retoma la investigación con este químico.

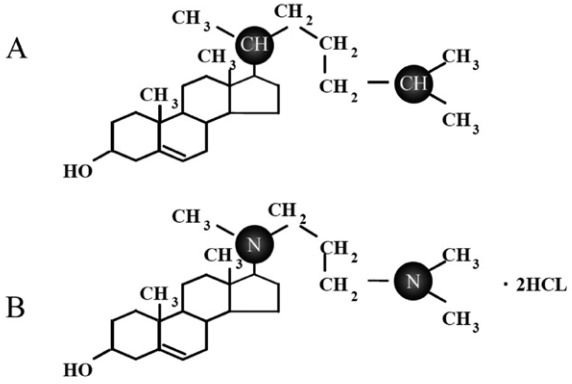


Figura 3. Se observan las estructuras químicas del colesterol (A) y del 20, 25-diazacolesterol dihidrocloruro (B). En gris se muestran las sustituciones en la molécula. Extraído y modificado de Yoder *et al.* (2005).

Inicialmente, se pensaba que se podía reducir la capacidad reproductiva de los individuos disminuyendo el nivel de colesterol en la sangre. Esta falta de esta molécula afectaría la producción de huevos, ya que estos tienen muchos componentes que utilizan el colesterol (Nash *et al.*, 2007). Pero estudios posteriores demostraron que la droga inhibe a las enzimas responsables de la síntesis de colesterol. El nitrógeno que sustituye a los carbonos en la posición 20 y 25 de la molécula compiten con el colesterol por los sitios activos de la enzima reductasa Δ_{24}. El 20, 25-diazacolesterol dihidrocloruro se une a estas enzimas e impide que el demosterol sea convertido a colesterol reduciendo la concentración del mismo en sangre (Yoder *et al.*, 2005a). Como producto secundario de este proceso, en las aves tratadas se puede observar un aumento en la concentración sanguínea de demosterol, que puede utilizarse como biomarcador para medir la eficacia del contraceptivo (Johnston *et al.*, 2003). También se ha propuesto que tal vez existe una segunda acción del contraceptivo al inhibir la enzima P450, que se encarga del clivaje de la cadena principal del colesterol para formar pregnanolona (Counsell *et al.*, 1971).

El colesterol es transformado a través de una serie de pasos en pregnanolona (la hormona precursora de la testosterona, progesterona y estradiol). La testosterona es la hormona desencadenante de los comportamientos de cortejo en machos y de la espermatogénesis. La progesterona regula la ovulación y la ovoposición en las hembras. A su vez el estradiol se utiliza como mensajero que estimula la producción de moléculas precursoras de los componentes de la yema de los huevos, como la vitelogenina y lipoproteínas de muy baja densidad. De esta forma el efecto en las aves se traduce en una disminución en la producción de huevos y en la fertilidad (Yoder *et al.*, 2004).

Esta droga ha sido probada fundamentalmente en aves, aunque hay unos pocos casos en mamíferos (Yoder *et al.*, 2011; Lambert *et al.*, 2010; Orduna & Canavelli, 2010; Avery *et al.*, 2008a; Nash *et al.*, 2007; Yoder *et al.*, 2007; Yoder *et al.*, 2005a; Yoder *et al.*, 2004; Lacombe & Bergeron, 1986; Mitchell *et al.* 1979; Fringer & Granett, 1970). Los primeros estudios en aves tuvieron resultados ambiguos. Esto se debe a que, por un lado se desconocía el modo de acción del químico en las aves y por el otro

no se contaba con un método fiable que estimara la efectividad del químico en la sangre. Entre las especies de aves en las que se ha probado el quimioesterilizante se encuentran: la codorniz japonesa (*Coturnix coturnix japonica*), la tórtolas del cabo (*Streptopelia risoria*), en tordos (*Agelaius phoeniceus* y *Molothrus ater*), el zanate común (*Quiscalus quiscula*), gorriones (*Passer domesticus*), cotorra, cotorras de collar (*Psittacula krameri*), cuervos americanos (*Corvus brachyrrynchos*) y en patos domésticos (*Anasplaty rhynchos*) (Figura 4).

Figura 4. Especies de aves tratadas con DiazaCon. Arriba de izquierda a derecha: Tórtola del cabo, *Streptopelia risoria* y tordo, *Molothrus ater*. En el medio, de izquierda a derecha: zanate común, *Quiscalus quiscula*, gorrión, *Passer domesticus* y cotorras de collar, *Psittacula krameri*. Debajo de izquierda a derecha: cuervo americano, *Corvus brachyrrynchos* y pato doméstico, *Anas platyrhynchos*. Imágenes extraídas de los sitios web: http://commons.wikimedia.org/ (07/12/2014).

En codornices Yoder *et al.* (2004) encontraron una disminución en la fertilidad, producción y eclosión de los huevos en parejas tratadas con este producto. Se trató a machos y hembras por separado con aproximadamente 60mg/kg/día/ave de DiazaCon®. Se observó que además existió una correlación entre la dosis y las concentraciones de colesterol y demosterol, lo que permite tomar estas variables como indicadores de efectividad. En todos los grupos de aves tratadas el colesterol en sangre disminuyó y el demosterol aumentó. Además se detectó una disminución en los niveles de testosterona de los machos y de progesterona en las hembras. El efecto contraceptivo duró hasta tres meses y se obtuvo en conjunto una disminución del 85% de la producción de huevos, 70% de la fertilidad y 100% de huevos sin eclosionar.

Resultados alentadores se encontraron para tordos, gorriones y zanates. En estos últimos, estudios de laboratorio determinaron que dosis de 8.5, 18.7 y 52.2 mg/kg/día/ave administradas durante 14 días reducían los niveles de colesterol y aumentaban los de demosterol de manera significativa. Sin embargo no se pudo monitorear la reproducción de las aves por lo que no se puede relacionar las concentraciones observadas en sangre con una disminución real de la reproducción (Yoder *et al.*, 2005a). En estudios de campo pioneros con el Ornitrol®, se obtuvieron buenos resultados logrando reducir la fertilidad de tordos de ala roja y mirlos (Fringer & Granett, 1970). El estudio consistió en probar dos dosis de 0.1 % y 0.05 % de Ornitrol® en un ambiente de pantano para reducir la reproducción de estas especies. Para ello se trataron granos de maíz triturados con las dosis propuestas y se los presentó a las aves en comederos sobre plataformas para elevarlos del suelo. Los granos tratados fueron ofrecidos luego de un periodo de tres semanas de pre-cebado de las aves para que se acostumbraran a comer de los comederos, y luego se les presentaron los granos tratados durante 76 días. En mirlos solamente se pudo probar la dosis de 0.1%. Se observó una reducción significativa de la eclosión de los huevos con un éxito del 2.9 % en la zona tratada y un 84.6 % en la control. Es importante mencionar que como control se utilizó información proveniente de un estudio anterior de la misma zona. En tordos con esta dosis se encontró una relación entre la distancia a la que estaban los cebaderos de los nidos y el éxito de la eclosión de los huevos. Se distinguieron dos zonas, una con un 29.7 % de éxito en las eclosiones y otra área más lejana y sin comederos en donde el éxito fue de 63.2 %. Con la dosis más baja se redujo el éxito de las eclosiones al 28.4 %. Lacombe & Bergeron (1986) obtuvieron resultados similares en ensayos realizados con tordos de alas rojas en pasturas y cultivos. El estudio de dos años probó una dosis de 0.1 % de Ornitrol durante 27 días mezclada en maíz picado. Se evaluó la producción de huevos y la tasa de eclosiones como el porcentaje de huevos que eclosionaron con respecto al total de huevos del nido. En ambos años la producción de huevos fue igual en los sitios tratados y controles, demostrando que el producto no influyó en esa variable. Las tasas de eclosiones mostraron variaciones en ambos años. En el primero se redujo en un 49 % menos con respecto al control pero en el segundo año del experimento no se encontraron diferencias significativas entre el tratamiento y la zona de control.

En gorriones Mitchell *et al.* (1979) obtuvieron buenos resultados de laboratorio al tratar un grupo de gorriones con 0.1 % de Ornitrol durante 49 días. El producto fue mezclado con ración de comida para canarios y puesto en comederos que se rellenaban cada lunes, miércoles y viernes. Se midió el número de eclosiones y la productividad de cada nido. Con esta dosis y tiempo de administración se tuvo un 0% de eclosiones en el grupo tratado y una disminución de más del 50 % en la producción de huevos. Pero el grupo tratado estaba conformado por un menor número de parejas que además no tenían experiencia reproductiva previa. Por lo que los autores explican que la producción de huevos observada pudo haber estado influenciada más por estas variables que por el contraceptivo.

A pesar de los resultados positivos obtenidos para codornices, en tórtolas del cabo se observó que el tratamiento de parejas con DiazaCon no produjo una reducción significativa en la producción de huevos ni en el éxito de eclosiones (Yoder *et al.*, 2005a). Estas palomas fueron administradas con tres dosis: 14.0, 25.7 y 52.5 mg/kg/ave/día de DiazaCon, durante 14 días. Las raciones tratadas fueron elaboradas aplicando el producto sobre una mezcla de semillas sin cáscara, consistente en mijo, semillas de

girasol, de maní y semillas de cardos. Si bien existió una reducción en el colesterol sanguíneo (48%, 43% y 46% menos respectivamente) y un aumento del desmosterol (3800-5500 µl/mL en tratadas y 20 µl/mL en control), este aumento no se tradujo en un efecto contraceptivo. Esta palomas tienen un nivel de colesterol en sangre que es naturalmente elevado y se necesita de una dosis muy alta de producto para alcanzar niveles contraceptivos. Sin embargo dosis elevadas pueden provocar toxicidad en las aves (Yoder *et al.*, 2005a) por lo que se necesitarían más estudios para poder usar de manera efectiva este producto en esta especie de palomas.

En otras especies se han obtenido resultados positivos en la reducción de la reproducción. En cotorras, se han hecho pruebas de laboratorio y de campo con buenos resultados. Yoder *et al.* (2007) realizaron un sondeo para determinar la dosis objetivo que tuviera efecto contraceptivo en las cotorras. Alimentaron cuatro grupos de cinco parejas de cotorras con 50, 75 y 100 mg/kg/ave/día dosis de DiazaCon durante 10 días consecutivos. Para ello el producto se disolvió en agua de tal manera de que cada ave recibiera la cantidad de producto adecuada en 1 ml de agua. El grupo control consistió en la administración de 1 ml de agua. Las aves de ambos grupos fueron alimentadas por sonda una vez al día durante 10 días. Se extrajo 1 ml de sangre de la vena yugular en los días 0, 7, 14, 28, 42, 70 y 98, y las aves se pesaron en el momento de la recogida de sangre. El plasma se analizó para las concentraciones de colesterol y demosterol por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando el método de Johnston *et al.* (2003). Todas las dosis probadas disminuyeron los niveles de colesterol en sangre y aumentaron los de demosterol significativamente. No se encontraron diferencias significativas entre las tres dosis probadas en cuanto a la disminución de colesterol. Se observó mortalidad de aves en los grupos tratados. Dado estos resultados y la mortalidad asociada a las dosis testadas los autores concluyen que para esta especie una dosis menor a 50 mg/kg/ave/día es adecuada para alcanzar un efecto contraceptivo. Además se concluyó que un período de 5 - 10 días de tratamiento sería suficiente para alcanzar el efecto contraceptivo durante toda la etapa reproductiva. Como parte de esa misma investigación, se condujeron ensayos de jaula para ver el efecto de esta dosis objetivo en la producción de huevos y el número de eclosiones. Para ello se prepararon cebos mezclando el producto en agua y aplicando la solución a semillas peladas de girasol. Estas semillas se dejaron secar toda la noche y luego fueron presentadas a las aves. Durante 5 días consecutivos se alimentó a las aves con 5 g de semillas tratadas. La producción de huevos fue menor en las aves tratadas (1.6 ± 0.7 huevos/nido) con respecto a las usadas como control (3.6 ± 1.1 huevos/nido). En el grupo tratado no eclosionó ningún huevo mientras que en los controles eclosionaron en promedio 1.1 ± 0.6. Avery *et al.* (2008a) realizaron un ensayo en campo tratando semillas de girasol con DiazaCon® en nidaderos de subestaciones eléctricas del sur de Florida con la dosis objetivo descripta anteriormente durante 10 días. Observaron que hubo una disminución de la actividad reproductiva con un 32% de nidos sin huevos y una baja producción de juveniles y huevos fértiles en comparación con los sitios usados como control. Lambert *et al.* (2010) encontraron resultados similares para las cotorras de collar en condiciones de laboratorio y de semi-cautiverio. El propósito fue determinar la dosis objetivo para esta especie y probarla en ensayos de jaula. Para ello se probaron dos dosis: 9 mg/kg/ave/día durante 5 días y 18 mg/kg/ave/día durante 10 días. El producto se disolvió en 0.5 ml de agua desionizada. En este estudio se determinó que una dosis objetivo de 18 mg/kg/ave/día durante 10 días bastaba para obtener un efecto contraceptivo en esta especie. Con esta dosis se realizó un ensayo

con parejas en semi-cautiverio que demostró una reducción en la producción de huevos fértiles de parejas tratadas. Para ello se prepararon 0.5 ml de agua destilada con la dosis efectiva, y fueron dados diariamente a las aves en dos bloques de 5 días cada uno (10 días de tratamiento). La fertilidad de los huevos se redujo en un 54 % en la primera puesta y un 66.5 % en la segunda puesta. Sin embargo la producción total de huevos (fértiles + infértiles) no se vio afectada.

En otras especies como es el caso de los cuervos americanos se obtuvieron buenos resultados de laboratorio pero no tanto en campo. Alimentando a las aves durante 14 días con una dosis de 50 mg/kg/día/ave se obtuvo una reducción del colesterol en sangre del 46% y un aumento del nivel de demosterol del 136 µl/mL de sangre. Cuando se quiso poner en práctica esta dosis en campo se encontraron dificultades al momento de desarrollar un cebo que fuera suficientemente atractivo para los cuervos y desarrollar un método de seguimiento efectivo de los animales tratados (Yoder *et al.*, 2005a). Además, en esta especie en la época reproductiva las parejas se dispersan haciendo que sea necesario aumentar el número de cebaderos, lo cual resulta muy costoso y peligroso para otras especies no blanco.

En patos domésticos se obtuvieron buenos resultados utilizando dosis de 67.6 mg/kg/ave. Esta dosis fue administrada en dos modalidades: la primera consistió en dar la dosis durante 6 días consecutivos y en la segunda modalidad se dieron 5 dosis en 10 días de tratamiento. Se alimentó a las aves *ad libitum* tratando alimento para aves acuáticas con DiazaCon al 0.1%. Ambas modalidades presentaron una disminución de la producción de huevos del 94 % y 37% respectivamente. En ambos casos el éxito de eclosión fue de 0. En esta especie se tiene la ventaja de que no se debe consumir diariamente la dosis para lograr un efecto contraceptivo (Yoder *et al.*, 2005a).

5.2. NICARBAZIN

El nicarbazin es un esteroide utilizado en aves de corral desde los años 50 como droga anticoccídica para prevenir coccidiosis en aves (Fagerstone *et al.*, 2008). Se trata de una sal bimodal que consiste en dos componentes: el DNC (4, 4´dinitrocarbanilide) (componente activo) y el HDP (hydroxy-4, 6-dimethylpyrimidine), que actúa como "ayudante" (Figura 5). Su efecto contraceptivo fue descubierto accidentalmente al observar que las gallinas ponedoras a las que se suministraba esta droga, tenían menos producción de huevos y número de eclosiones. En gallinas tratadas con 25 - 100 ppm de nicarbazin se observó una reducción en la eclosión de los huevos entre el sexto y décimo día de tratamiento. La máxima dosis testada reducía la eclosión de los huevos a menos del 1%. Y se observó un aumento en la concentración del DNC en huevos proporcional a la cantidad de nicarbazin ingerida (Jones *et al*,.1990). A partir de estos estudios, la investigación en este contraceptivo ha sido llevada a cabo por el National Wildlife Research Center de Estados Unidos (NWRC). En el 2005 la empresa Innolytics LLC registra este químico bajo el nombre de OvoControl G® para gansos de Canadá (*Branta canadienses*, Figura 5), y en el 2007 para palomas de plaza bajo el nombre de OvoControl P® (Fagerstone *et al.*, 2008).

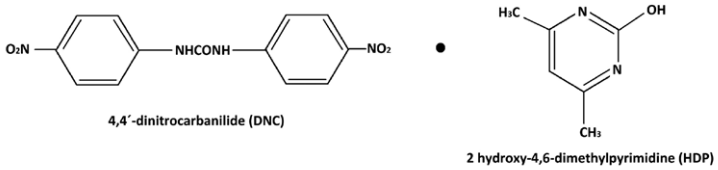


Figura 5. Arriba estructura molecular del nicarbazin. Esta sal bimodal está formada por el DNC (izquierda) y el HDP (derecha). Extraído y modificado de Bynum *et al.* (2005). Abajo: ganso canadiense, *Branta canadiensis* extraído del sitio web: http://commons.wikimedia.org/ (07/12/2014)

En términos generales este contraceptivo altera la permeabilidad de la membrana del saco vitelino del huevo, lo que aumenta el PH del ambiente donde se halla el embrión y provoca su muerte. El componente activo es altamente insoluble en agua y otros solventes y necesita del HDP para facilitar la absorción biológica en el tracto digestivo de las aves (Innolytics Report, 2010a). Cuando el nicarbazin en su forma cristalina es hidratado, el complejo equimolar se rompe y se libera por un lado el DNC y por el otro el HDP. Una vez absorbido, el nicarbazin tiene el mismo efecto contraceptivo en todas las aves. En el intestino del individuo el complejo se rompe y el DNC y HDP siguen rutas de excreción diferentes. El DNC queda en el organismo del ave por 4 días y se metaboliza por medio del hígado y excreta en las heces de las aves. El HDP es metabolizado rápidamente y se excreta a través de la orina. Siete días después de ser absorbido no quedan rastros de nicarbazin en ningún tejido (Innolytics Report, 2011). A nivel molecular hay indicios de que el nicarbazin actúa aumentando la actividad de las enzimas lipasas de lipoproteínas y funciona como un ionóforo de calcio, aumentando los niveles de calcio intracelular en el esperma. Además produce inhibición de la actividad de la enzima transglutaminasa (Yoder *et al*., 2006a). La actividad ionófora del nicarbazin permitiría explicar el cambio de permeabilidad de la membrana del saco vitelino. El mismo conduce a que la yema y el albumen se mezclen (Figura 6) generando un ambiente extremo para el embrión y reduciendo el éxito de la eclosión de los huevos. Por otro lado el aumento de la actividad lipasa podría llevar a una reducción en sangre de lipoproteínas de baja densidad disminuyendo la cantidad de esta proteína que puede depositarse en la yema (Yoder *et al*., 2006a).

Figura 6. Efectos del nicarbazin en el huevo. A la izquierda se observa el contenido de un huevo sin tratar (Untreated) y a la derecha el de un huevo tratado (Treated). Extraído y modificado de publicación miscelaneánea Nº 2035,Wildlife Contraceptives (http://www.aphis.usda.gov/wildlife_damage/nwrc/downloads/STS_WL%20Contraceptives_FINAL_optim.pdf , el día 16/01/2014).

El nicarbazin puede llegar al ambiente de dos formas: a través de las heces del ave como DNC y HDP ya separados y de manera directa debido a los cebos que quedan sin consumir. En cualquiera de las dos formas, el nicarbazin se rompe en sus dos componentes y estos no pueden volver a unirse. En el ambiente el componente activo (DNC) es insoluble en agua y se aglomera en cristales. El consumo por parte de especies no blanco del DNC que quede en el ambiente no produce efecto contraceptivo porque no es absorbido por el tracto digestivo. Queda unido irreversiblemente a las partículas del suelo y en el caso de caer en una fuente de agua, queda unido al sedimento (Innolytics Report, 2011).

Debido a que las pruebas con gansos canadienses (especie objetivo inicial) son difíciles de conducir en condiciones controladas, este contraceptivo ha sido probado en otras especies de más fácil manejo como patos y gallinas (*Gallus gallus*). En el desarrollo de los contraceptivos se hizo necesario encontrar un biomarcador que permitiera evaluar la eficacia del producto de manera práctica y económica. Estos marcadores son importantes porque se utilizan para asociar el efecto del contraceptivo con la disminución de la reproducción. Si no se dispone de un indicador que muestre que el producto funciona no se puede asociar la disminución en la reproducción con el contraceptivo. En el caso del nicarbazin se ha utilizado las concentraciones de DNC en huevos, plasma sanguíneo y fecas como biomarcador. Johnston *et al.* (2001), presentaron una primera aproximación al medir la eficacia del nicarbazin en la producción y éxito de eclosiones de huevos en gallinas y correlacionar los resultados con concentraciones de DNC en sangre y en huevos. Durante un período de 14 días se alimentó a gallinas con concentraciones de 0, 25, 50, 100 y 150 mg/kg de nicarbazin. Estas dosis produjeron una disminución de la tasa reproductiva, a través de la reducción en la cantidad de

huevos eclosionados y producidos. La dosis más elevada redujo la tasa reproductiva en un 33 % a los 6 días de tratamiento y del 85% a los 14 días de tratamiento. El resto de las dosis disminuyeron la tasa reproductiva únicamente a los 14 días de tratamiento en un 67 %. Stahl *et al.* (2003) encontraron que existe una relación similar entre la dosis y la concentración de DNC en la cáscara y contenido de los huevos de gansos canadienses.

Siguiendo esta línea de investigación se procedió a buscar una especie que se pudiera usar como modelo experimental del ganso canadiense. De esta forma Yoder *et al.* (2005b) condujeron pruebas de absorción del nicarbazin con gansos canadienses, gallinas y patos. Las tres especies fueron alimentadas de manera forzada durante 8 días con cápsulas conteniendo 8.4 mg/kg de peso corporal. Comparando las curvas de absorción del producto se determinó que los patos son un buen modelo para usar en pruebas de reproducción con nicarbazin, en sustitución de los gansos canadienses. Las gallinas tuvieron la mayor tasa de absorción, seguidas por los patos y en último lugar los gansos. Esto sugeriría que se debe aumentar la dosis si se quiere alcanzar un nivel contraceptivo. La tasa de absorción del nicarbazin es diferente para distintas especies, pero excretan el compuesto a tasas similares. Avery *et al.* (2008b) encontraron que las aves pequeñas tienen dificultad para absorber el producto. Para que la droga tenga efecto en controlar la eclosión de los huevos se debe de suministrar regularmente y en cantidades suficientemente grandes para que se alcance el nivel sanguíneo específico (Innolytics Report2010a).

Con este modelo experimental Yoder *et al.* (2006b) pasaron a una siguiente etapa en donde se determinó el efecto de varias dosis en la salud de los patos, en la reproducción y en la concentración de DNC en las heces. Se testaron 3 dosis de nicarbazin de 8.5, 17 y 33.75 mg/kg/ave/día durante 14 días consecutivos. La producción de huevos y proporción de huevos fértiles fueron similares a los del control. El número de eclosiones fue significativamente diferente únicamente cuando se aplicó la mayor dosis. Las concentraciones en el plasma, huevo y fecas de DNC variaron entre los tratamientos en función de la dosis. En otro estudio Yoder *et al.*, (2006c) encontraron una relación positiva entre las concentraciones de DNC en sangre y en el huevo.

No se encontraron efectos adversos en la salud de los animales tratados. Esta ventaja se suma a que el nicarbazin por su modo de acción presenta un bajo riesgo para las especies no blanco. Para que una especie no blanco se vea afectada tiene que: ingerir el producto en una dosis adecuada por al menos 5 días; y coincidir su época reproductiva con la de las especies blanco (Innolytics Report, 2010b). En patos también se ha estudiado el efecto que presentan diferentes formas de administrar el producto, en la concentración de DNC en plasma y en el peso de los huevos (Yoder *et al.*, 2006c). Se testearon 4 formas de ofrecer el nicarbazin: suspendido en aceite de maíz, en agua, en cápsulas y en la comida. El aceite de maíz fue el sistema de administración del producto más efectivo ya que fue el que presentó las concentraciones de DCN en sangre más elevadas. El método menos efectivo fue el que involucraba mezclar el producto y administrarlo con la comida. El peso de los huevos registró una baja significativa cuando el producto fue administrado vía alimento durante 14 días pero no se redujo el número de huevos/hembra/día.

En gansos canadienses se ha probado el nicarbazin a nivel de campo, obteniendo resultados prometedores. VerCauteren & Marks (2003) realizaron un primer ensayo con nicarbazin en una población de gansos canadienses en un santuario para la vida silvestre del estado de Wisconsin. El cometido del mismo fue evaluar la efectividad de administrar dosis adecuadas a gansos silvestres y de registrar el efecto de la dosis en la eclosión de los huevos. Este primer estudio encontró que existía un gran problema de palatabilidad con los cebos utilizados, por lo que los gansos no recibieron las dosis adecuadas para alcanzar niveles contraceptivos. El desarrollo de un cebo que fuera atractivo para los gansos a lo largo del tratamiento y que fuera preferido por encima de los alimentos alternativos fue un proceso largo y complicado (Yoder *et al.*, 2005b). Luego de probar diferentes tipos de cebo se llegó a la conclusión que el cebo usado en el producto OvoControl G® era suficientemente atractivo como para que las aves lo ingirieran en cantidades efectivas. Este producto fue probado en gansos silvestres en el estado de Oregon con resultados que apoyaron el registro del producto OvoControl G (Bynum *et al.*, 2007). El estudio se realizó en 10 sitios distribuidos en dos ambientes diferentes: cuatro sitios fueron usados como control y seis como tratamiento. Se usó OvoControl G con 2.500 ppm de nicarbazin durante aproximadamente 6 semanas. Se consumieron aproximadamente 8.000 kg de cebo. De ellos, 5.100 kg correspondieron a los tratados y 2.900 kg al control. Los nidos de las aves de los sitios tratados y control fueron monitoreados para determinar el éxito de las eclosiones de los huevos. Este fue calculado como: % reducción de eclosiones = [(promedio de eclosiones del control – promedio de eclosiones del grupo tratado) / (promedio de eclosiones del control)] X 100. Se estimó una reducción total del éxito en las eclosiones del 35.6 % y una reducción individual del 50.7 %. En los sitios tratados hubo una reducción del número de nidos que presentaron el 100% de eclosiones del 62%. Comparando la cantidad de nidos en donde no hubo eclosiones entre el sitio control y el tratado se observó un incremento del 93% en este último. Éste químico demostró ser eficaz en la reducción de la reproducción del ganso canadiense. Estudios posteriores de costos/beneficios que consideran variables como presencia de especies no blanco, alimento alternativo y opinión pública determinaron que el tratamiento con OvoControl G sería más favorable a medida que aumenta la densidad poblacional de los gansos (Caudell *et al.*, 2010; Caudel & Shwiff, 2007).

Estudios similares fueron llevado a cabo en palomas de plaza (Avery *et al.*, 2008b; Giunchi *et al.*, 2007; Avery *et al.*, 2006). Estos han presentado resultados ambiguos en ensayos de laboratorio con animales en cautiverio. Giunchi *et al.* (2007) testearon la eficacia del nicarbazin en parejas de palomas con dosis de 500 ppm y 800 ppm durante seis meses. Obtuvieron una disminución significativa en la productividad de huevos y en el número de eclosiones con reducciones de hasta el 48%. En otro estudio, Avery *et al.* (2006) utilizando dosis de 2500 ppm y 5000 ppm durante 6 semanas de tratamiento no observaron diferencias significativas en la producción de huevos entre las aves tratadas y las usadas como control. El 80% de las parejas utilizadas pusieron huevos fértiles. A diferencia de lo observado para patos y gallinas, en palomas no se encontró una relación evidente entre las concentraciones de DNC en plasma y en huevos. Como parte de este estudio se probó la palatabilidad de cuatro cebos suministrados por la empresa interesada en el estudio (Innolitics LLC). Estos cebos se dividieron en dos grupos: cebos cubiertos por una capa de aceite de maíz y cebos sin recubrir. Uno de los cebos del primer grupo se administró en una dosis de 5000 ppm y el resto con dosis de 2500 ppm. Si bien no se encontró ninguna preferencia por un tipo de cebo en

particular, el consumo de cebos cubiertos con aceite de maíz fue ligeramente mayor. De estos últimos el que presentaba la dosis más alta fue el único que alcanzó niveles de DNC en sangre que pudieran producir un efecto contraceptivo. Esta última dosis en otro estudio realizado con palomas produjo una reducción en la eclosión de los huevos de 59% (Avery *et al.*, 2008). La producción de los huevos no se vio afectada y los pichones provenientes de parejas tratadas fueron saludables y una vez finalizado los ensayos la reproducción de las palomas retorno a la normalidad.

5.3. ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO

Los ácidos linoleicos conjugados forman parte de un grupo de ácidos grasos polinsaturados que se obtienen de la biodegradación bacteriana en el rumen. Están presentes en la carne y productos derivados de todos los rumiantes. Este ácido graso se usa como complemento alimenticio para incrementar el peso y la eficacia de la alimentación en pollos y ganado. También ha probado ser un complemento excelente para aves que presentan infecciones y pérdida de masa muscular (Fagerstone *et al.*, 2010). Se cree que su efecto contraceptivo radica en la sustitución de ácidos grasos de importancia en la yema del huevo (Aydin *et al.*, 2001). Parte del proceso contraceptivo se produce por un cambio en la relación entre ácidos grasos saturados con respecto a los ácidos grasos monoinsaturados (Aydin & Cook, 2006). El incremento de los primeros y la disminución de los segundos en la yema podrían ser los causantes de la mortalidad de los huevos (Aydin, 2005a).

En climas fríos este ácido provoca la solidificación de la yema lo que impide la eclosión de los huevos. En gallinas tratadas con este compuesto, los huevos dejados a 4 C° durante diez semanas presentaron yemas endurecidas de coloración rojiza. Además se observaron cambios en el PH de la albúmina y yema y en la concentración de minerales en los huevos guardados a esta temperatura (Aydin *et al.*, 2001; Aydin, 2005b; Aydin, 2006). Este fenómeno permite que se aproveche el comportamiento de las aves que no incuban los huevos hasta que este toda la nidada junta. En estos huevos sin incubar, cuando desciende la temperatura durante la noche, el compuesto provoca la solidificación de la yema, lo que impide la eclosión (Fagerstone *et al.*, 2010).

La dosis así como el tiempo requerido para que el ácido linoleico conjugado tenga efecto depende de la especie. Aydin & Cook (2006) estudiaron el efecto del mismo en la eclosión de los huevos de palomas de plaza. Alimentaron durante 12 semanas ocho parejas de palomas con una dieta suplementada con 0.5 % de ácido linoleico conjugado. A la sexta semana de iniciado el tratamiento se obtuvo una mortalidad de los huevos del 20 % que llegó al 100 % a la décima semana de tratamiento. Cuatro días después de finalizado los tratamientos las palomas habían recuperado el 60 % de la fertilidad, demostrando que el efecto del ácido en los huevos es reversible. Resultados similares de recuperación de la fertilidad fueron encontrados en gallinas (Aydin *et al.*, 2001). La misma dosis en gallinas produjo el 100 % de mortalidad a los 6 días de tratamiento, y en codornices japonesas produjo una mortalidad del 36 % de los huevos fértiles a las 11 semanas de tratamiento (Aydin *et al.*, 2001; Aydin *et al.*, 2006). En codornices otras variables como la producción, el peso y fertilidad de los huevos no se vieron afectadas. Otro estudio con codornices japonesas halló que existe una relación de dependencia de la dosis y el tiempo con respecto a la fertilidad de los huevos. De esta forma se encontró que los huevos de las aves tratadas con 3 %, 2 % y 1 % del

compuesto en la dieta alcanzaban una mortalidad del 100 % a los 6, 10 y 12 días respectivamente (Aydin & Cook, 2004).

Si bien se ha avanzado en la investigación de este compuesto como contraceptivo, los trabajos presentados no están enfocados en el uso de este ácido como tal. Es un campo de investigación que parece muy promisorio.

6. CONSIDERACIONES FINALES

El uso de contraceptivos para reducir las poblaciones se presenta como una medida potencialmente explorable y más atractiva al control letal. En los trabajos revisados se obtienen buenos resultados de laboratorio y campo para la mayoría de los quimioesterilizantes en los que se conduce la investigación actual. Sin embargo cabe resaltar la falta de trabajos de campo que demuestren que se puede utilizar este método en poblaciones naturales. Si bien se cuenta con trabajos de evaluación del método en la vida silvestre, estos son escasos y aplicados a unas pocas especies (ver tabla 2). Otro inconveniente encontrado es la falta de estudios que muestren la utilización de este método para disminuir el daño que una especie en particular realiza a los cultivos. No hay evaluaciones que estimen una disminución del daño a un cultivo luego de aplicar una campaña de contracepción.

La aplicación efectiva de un contraceptivo para controlar una población problema depende de que se cumplan un número de factores biológicos, logísticos y legales. Por un lado la biología de la especie y su dinámica poblacional determinaran si es posible reducir el tamaño de la población. En primer lugar es esencial determinar los factores que regulan la densidad poblacional de la especie problema para establecer el éxito o fracaso de un contraceptivo en poblaciones naturales (Bomford, 1990). Los factores a tener en cuenta son el tamaño de la población al momento de aplicar el método, la proporción de sexos, la tasa de mortalidad y nacimientos natural, la tasa de inmigración entre poblaciones, si la población es abierta o cerrada, etc. (Fagerstone *et al.*, 2002). Precisar si la población está regulada por factores dependientes del tamaño poblacional (como por ejemplo la disponibilidad de alimento) o si depende de factores independientes (como por ejemplo un incendio) es también un requisito.

En este sentido si se quiere regular poblaciones denso-independientes sería más efectivo realizar un control letal de la población para disminuir el tamaño poblacional y luego utilizar contraceptivos para mantener baja la población problema (Bomford, 1990). En este tipo de poblaciones el control letal produciría una disminución poblacional temporal, es decir que la población tratada recuperaría rápidamente sus valores originales, ya que su crecimiento poblacional es exponencial. De esta forma si se consideran ambos métodos de control una buena estrategia para este tipo de poblaciones es que se utilice el control letal para disminuir la población y luego contraceptivos para disminuir la tasa de crecimiento poblacional. Esta combinación de ambos métodos de control podría realizarse si se cuenta con controles y metodologías que sean económica, ecológica y éticamente aceptables y eficientes en su implementación.

Pero la mayoría de las poblaciones son denso-dependientes por lo que el que se pueda o no controlar la población con contraceptivos dependerá en gran medida de la biología de la especie. En general se espera que especies que sean de tamaños pequeños con altas tasas reproductivas y una alta mortalidad sean más accesibles a controlar que aquellas especies que presenten pocas crías por periodo reproductivo. A su vez las especies que son poliestras (aquellas que tienen varias épocas de celo en el año) son más difíciles de controlar que aquellas que solamente tienen una temporada reproductiva (Fagerstone *et al.*, 2010). En este sentido es importante notar que al menos uno de los químicos (el DiazaCon) presenta toxicidad en dosis elevadas y trae

problemas en las aves cuando se aplica reiteradas veces. Otras características deseadas son que la especie sea colonial, con una alta tasa de producción de juveniles y poca dispersión. Para que de esta forma sea factible la entrega del producto mediante cebos (Feare, 1991).

Teniendo en cuenta estas características así como el tipo de contraceptivos presentes en la actualidad y sus resultados experimentales, parece factible controlar las poblaciones problemas de palomas torcazas y cotorras por este medio. Si bien ambas especies tienen diferentes modos de historia de vida y comportamiento, poseen algunas características poblacionales que las pueden hacer susceptibles al control mediante contraceptivos. Las palomas torcazas tienen una alta tasa de reproducción con una baja edad de inicio reproductivo, una elevada mortalidad, ciclo de vida corto y viven en grandes grupos (Bucher & Di Tada, 1975; Bucher et al., 1977; Bucher & Orueta, 1977). Como contraparte las cotorras se caracterizan porque también son especies coloniales que viven en grandes grupos, tienen una muy baja dispersión con una tasa de reproducción moderada con un único periodo reproductivo (Canavelli et al., 2012; Bucher & Aramburú, 2014). A su vez los contraceptivos deben de ser seguros para las especies blanco y no blanco, no deben de producir comportamientos anormales o problemas físicos en los individuos tratados, no deben de cambiar el comportamiento reproductivo normal de los individuos, etc.

Además de ser biológicamente viables los contraceptivos deben de ser económicamente prácticos para usar. Entre los costos que pueden acarrear se encuentran: los costos de desarrollo y registro del contraceptivo, de los equipos, de aplicación y del propio químico. En este sentido los contraceptivos actuales presentan dificultades en cuanto a que se necesitan de varias dosis para que funcionen, y requieren ser dados a la especie blanco por un mínimo de días todos los días. También se requiere de un sistema de administración que sea efectivo y específico para la especie blanco. El desarrollo de un cebo que cumpla estas características es costoso (Fagerstone *et al.*, 2010). Gynum (1985) establecen que en toda campaña de contraceptivos hay que hacerse dos preguntas: ¿Qué fracción de la población debo alcanzar para que la técnica sea eficaz? ¿Cuánto costará alcanzar esa fracción de la población? En especies que estén reguladas por la caza podrían suponer costos adicionales que surgen de la perdida de ese ingreso. Finalmente se encuentran los problemas legales que conllevan realizar una campaña de contracepción en poblaciones naturales. ¿Se debe de aplicar a nivel regional o en poblaciones concretas? ¿Quién cubre los costos de la campaña? ¿Deberá ser regulada por el estado y financiada por los productores?

En suma, el uso de la contracepción parece una medida suficientemente interesante que amerita su análisis en la situación concreta de las especies uruguayas en las condiciones agrícolas actuales y con la disponibilidad de las medidas de manejo que se tiene al presente. Podría ser un método complementario que enriquecería el plan de manejo del daño de dichas especies.

7. BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

Alexander, J.; Auðunsson, G. A.; Benford, D.; Cockburn, A.; Cravedi, J. P.; Dogliotti, E.; Di Domenico, A.; Férnandez-Cruz, M. L.; Fürst, P.; Fink-Germmels, J.; Galli, C. L.; Grandjean, P.; Gzyl, J.; Heinemeyer, G.; Johansson, N.; Mutti, A.; Schlatter, J.; Leeuwen, R.; Van Peteghem, C. & Verger, P. 2008. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission on cross-contamination of non-target feeding stuffs by nicarbazin authorised for use as a feed additive. The EFSA Journal, 690: 1 - 34.

Avery, M. L.; Keacher, K. L. & Tillman, E. A. 2006. Development of nicarbazin bait for managing rock pigeon populations. Vertebrate Pest Conference, 22: 116 - 120.

Avery, M. L.; Yoder, C. A. & Tillman, E. A. 2008a. Diazacon inhibits reproduction in invasive monk parakeet populations. Journal of Wildlife Management, 72 (6): 1449 - 1452.

Avery, M. L.; Yoder, C. A. & Tillman, E. A. 2008b. Nicarbazin reduces reproduction by pigeons (*Columba livia*). Wildlife Research, 35: 80 - 85.

Aydin, R.; Pariza, M. W. & Cook, M. E. 2001. Olive oil prevents the adverse effects of dietary conjugated linoleic acid on chick hatch-ability and egg quality. Journal of Nutrition, 31: 800 - 806.

Aydin, R. & Cook, M.E. 2004. The effect of dietary conjugated linoleic acid on egg yolk fatty acids and hatchability in Japanese quail. Poultry Science, 83: 2016 - 2022.

Aydin, R. 2005a. The effect of conjugated linoleic acid on the fatty acid composition of different tissues and yolk lipids in pigeons. South African Journal of Animal Science, 35: 253 - 259.

Aydin, R. 2005 b. The effects of conjugated linoleic acid (CLA) and canola oil on the fatty acid composition and quality of eggs from laying hens. South African Journal of Animal Science , 35 (3): 172 - 179.

Aydin, R. 2006. Effect of storage temperature on the quality of eggs from conjugated linoleic acid-fed laying hens. South African Journal of Animal Science, 36 (1): 13 - 19.

Aydin, R. & Cook, M. E. 2006. Dietary conjugated linoleic acid to control the population of wild bird species considered pest. Journal of Wildlife Management, 70 (6): 1786 - 1788.

Aydin, R.; Karaman, M; Toprak, H. H. C.; Ozugur, A. K.; Aydin, D. & Cicek, T. 2006. The effect of long-term feeding of conjugated linoleic acid on fertility in Japanese quail. South African Journal of Animal Science, 36 (2): 99 - 104.

Balser, D. C. 1964. Management of predator populations with antifertility agents. Journal of Wildlife Management, 28: 352 - 358

Bomford, M. 1990. A role for fertility control in wildlife management? Bur. Rural Resour. Bull. 7. Canberra, Australian Government Publishing Service. 50 pp.

Bomford, M. & O´Brien, P. 1993. Potential use of contraception for managing wildlife pests in Australia. Pages 205-214 *in* Contraception in Wildlife Management Keeger, T. J. (technical coordinator). USDA/APHIS Technical Bulletin 1853.

Bruggers, R. 1998. Control integrado de aves plaga. Reporte Técnico Final. Proyectos TCP/RLA/8965, 2363, 6721. 22 pp.

Bucher, E. 1992. Aves plaga en Argentina y Uruguay. Informe de consultoría no publicado preparado para la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación (FAO). Roma, Italia. 18 pp.

Bucher, E. 1988. Palomas: biología y dinámica poblacional. En: Rodríguez, E. N. & Zaccagnini, M. E. Manual de capacitación sobre el manejo integrado de aves perjudiciales para la agricultura. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). Proyecto "Control Integrado de Aves Plaga". Uruguay – Argentina. P. 41 - 47.

Bucher, E. & Ranvaud, R. D. 2006. Eared dove outbreaks in South America: patterns and characteristics. Acta Zoologica Sinica, 52 (Supplement): 564 - 567.

Bucher, E. H. & Aramburú, R. M. 2014. Land-use changes and monk parakeet expansion in the Pampas grasslands of Argentina. Journal of Biogeography, doi: 10.1111/jbi.12282.

Bynum, K.; Yoder, C.; Eisemann, J.; Johnston, J. & Miller, L. 2005. Development of nicarbazin as a reproductive inhibitor for resident Canada geese. Proceedings of the Wildlife Damage Management Conference, 11: 179 - 189.

Bynum, K.; Eisemann, J. D.; Weaver, G. C.; Yoder, C. A.; Fagerstone, K. A. & Miller, L. A. 2007. Nicarbazin OvoControl G bait reduces hatchability of eggs laid by resident Canada geese in Oregon. Journal of Wildlife Management, 71 (1): 135 - 143.

Caudell, J. N. & Shwiff, S. A. 2007. Modeling costs of using OvoControl G for managing nuistance Canada goose (*Branta canadensis*) populations. Proceedings of the Wildlife Damage Management Conference, 12: 42 - 49.

Caudell, J. N.; Shwiff, S. A. & Slater, M. 2010. Using a cost-effectiveness model to determine the applicability of OvoControl G to manage nuisance Canada geese. Journal of Wildlife Management, 74 (4): 843 - 848.

Counsell, R. E.; Lu, M.C.; Masry, S.E. & Weinhold, P.A. 1971. Inhibition of cholesterol side-chain cleavage by azacholesterols. Biochemical Pharmacology, 20: 2912 - 2915.

Davis, D. 1962. Gross effects of triethylenemelamine on gonads of starlings. The Anatomical Record, 142 (3): 353 - 357.

De Cooman, A.; Garmyn, L.; Van Waeyenberghe, L. & Martel, A. 2011. Anticonceptie bij vogels. Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, 80 (3): 201 - 213.

Dell'Omo, G. & Palmery, M. 2002. Fertility control in vertebrate pest species. Contraception, 65: 273 - 275.

Eisemann, J. D.; Fagerstone, K. A. & O´Hare, J. R. 2006. Wildlife contraceptives: a regulatory hot potato. Vertebrate Pest Conference, 22: 63 - 66.

Fagerstone, K. A.; Coffey, M. A.; Curtis, P. D.; Dolbeer, R. A.; Killian, G. J.; Miller, L. A. & Wilmot, L. M. 2002. Wildlife fertility control. Technical Review. The Wildlife Society, Bethesda, Maryland, USA. 30 pp.

Fagerstone, K. A., L. A. Miller, K. S. Bynum, J. D. Eisemann, and C. Yoder. 2006. When, where and for what wildlife species will contraception be a useful management approach? Vertebrate Pest Conference, 22: 45 - 54.

Fagerstone, K. A.; Miller, L. A.; Eisemann, J. D.; O`Hare, J. R. & Gionfriddo, J. P. 2008. Registration for wildlife contraceptives in the United States of America, with OvoControl and GonaCon immunocontraceptive vaccines as examples. Wildlife Research, 35: 586 - 592.

Fagerstone, K. A.; Miller, L. A.; Killian, G. & Yoder, C. A. 2010. Review of issues concerning the use of reproductive inhibitors, with particular emphasis on resolving human-wildlife conflicts in North America. Integrative Zoology, 1: 15 - 30.

Fringer, R. C. & Granett, P. 1970. The effects of Ornitrol on wild populations of red-winged blackbirds and grackles. Proceedings of the Bird Control Seminar, 5: 163 -176.

Gionfriddo, J. P.; Gates, N. B.; DeNicola, A. J.; Fagerstone, K. A. & Miller, L.A. 2008. Field test of GonaCon™ immunocontraceptive vaccine in free ranging female fallow deer. Vertebrate Pest Conference, 23: 235 - 239.

Gionfriddo, J. P.; DeNicola, A. J.; Miller, L. A. & Fagerstone, K. A. 2011. Efficacy of GnRH inmunocontraception of wild White tailed deer in New Jersey. Wildlife Society Bulletin, 35 (3): 142 - 148.

Giunchi, D; Baldaccini, N. E.; Sbragia, G. & Soldatini, C. 2007. On the use of pharmacological sterilization to control feral pigeon populations. Wildlife Research, 34: 306 - 318.

Guynn, D. C. Jr. 1985. Contraception in wildlife management: reality or illusion? Pages 241-246 *in* Kreeger, T. J. (Technical Coordinator) Contraception in Wildlife Management. USDA/APHIS Technical Bulletin 1853. Innolytics Report 2010a. The Absorption, Egg Hatchability Effects and Acute Toxicity of Nicarbazin. Extraído del sitio web: http://ovocontrol.com/wp-content/uploads/2010/08/Absorbtion-and-Toxicity-in-Birds.pdf (29/11/2013).

Innolytics Report. 2010b. The Effects of OvoControl® P (nicarbazin) on Non-target Birds and Other Wildlife. Extraído del sitio web: http://ovocontrol.com/wp-content/uploads/2010/03/The-Effect-of-OvoControl-P-on-Non-target-Birds-and-Wildlife.pdf (29/11/2013).

Innolytics Report a. 2010c. Non-lethal Integrated Pigeon Management. Extraído del sitio web: http://ovocontrol.com/wp-content/uploads/2010/05/Integrated-Pigeon-Management.pdf (29/11/2013).

Innolytics Report. 2011a. The Absorption, Excretion and Environmental Fate of Nicarbazin. Extraído del sitio web: http://ovocontrol.com/wp-content/uploads/2011/12/Absorption-Excretion-and-Environmental-Fate.pdf (29/11/2013).

Innolytics Report b. 2011b. The Secondary Toxicity of OvoControl® (nicarbazin) in Birds. Extraído del sitio web: http://ovocontrol.com/wp-content/uploads/2011/07/Secondary-Toxicity-of-Nicarbazin-in-Birds.pdf (29/11/2013).

Johnston, J.J.; Britton, W. M.; McDonald, A.; Primus, T. M.; Goodall, M. J.; Yoder, C. A.; Miller, L. A. & Fagerstone, K. A. 2001. Quantification of plasma and egg 4,4´-dinitrocarbanilide (DNC) residues for the efficient development of a nicarbazin- based contraceptive for pest waterfowl. Pest Management Science, 58: 197 - 202.

Johnston, J.; Goodail, M. J.; Yoder, C. A.; Furcolow, C. A.; Goldade, D. A.; Kimball, B. A. & Miller, L. A. 2003. Desmosterol: a biomarker for the efficient development of 20,25-diazacholesterol as a contraceptive for pest wildlife. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 51 (1): 140 - 145.

Jones, J. E.; Solis, J.; Hughes, B. L.; Castaldo, D. J. & Toler, J. E. 1990. Reproduction responses of broiler-breeders to anticoccidial agents. Poultry Science, 69: 27 - 36.

Killian, G.; Miller L. A.; Diehl, N. K.; Rhyan, J. and Thain, D. 2004. Evaluation of three contraceptive approaches for population control of wild horses. Vertebrate Pest Conference, 21: 263 - 268.

Killian, G., Eisemann, J.; Wagner, D.; Werner, J.; Shaw, D.; Engeman, R. and Miller, L. 2006. Safety and toxicity evaluation of GonaCon™ immunocontraceptive vaccine in white-tailed deer. Vertebrate Pest Conference, 22: 82 - 87.

Kirkpatrick J. F. & Turner, J. W. 1985. Chemical fertility control and wildlife management. Bioscience, 35: 485 - 491.

Kirkpatrick, J. F. 1999. Control de la fertilidad en la vida salvaje: un nuevo paradigma para el tratamiento humano de los animales. Teorema, 18 (3): 137 - 148.

Kirkpatrick, J. F.; Lyda, R. O. & Frank, K. M. 2011. Contraceptive vaccines for wildlife: a review. American Journal of Reproductive Immunology, 66 (1): 40 - 50.

Lacombe, D. & Bergeron, C. A. 1986. Effects of the chemosterilant Ornitrol on the nesting success of red-winged blackbirds. Journal of Applied Ecology, 23: 773 - 779.

Lambert, M. S.; Massei, G.; Yoder, C. A. & Cowan, D. P. 2010. An evaluation of diazacon as a potential contraceptive in non-native rose-ringed parakeets. Journal of Wildlife Management 74(3): 573 - 581.

Linhart, S. & Enders, R. 1964. Some effects of Diethylstilbestrol on reproduction in captive red foxes. Journal of Wildlife Management, 28 (2): 358 - 363.

Lofts, B.; Murton, R. K. & Thearle, J. P. 1968. The effects of 22, 25-diazacholesterol dihydrochloride on the pigeon testis and reproductive behavior. Journal of Reproduction and Fertility, 15: 145 - 148.

MacDonald, A. & Wolfe, E. 2009. The Efficacy of OvoControl® P (nicarbazin) as a Contraceptive for Pigeons in Urban IPM. Other Publications in Wildlife Management. Extraído del sitio: http://digitalcommons.unl.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1061&context=icwdmother, (24/01/2014).

Martínez, J. J.; Aranzamendi, M. C.; Masello, J. F. & Bucher, E. H. 2013. Genetic evidence of extra-pair paternity and intraspecific brood parasitism in the monk parakeet. Frontiers in Zoology, 10 (68): 1 - 7.

Mauldin, R. E., and L. A. Miller. 2007. Wildlife contraception: targeting the oocyte. Pages 434-444 *in* G.W. Witmer, W.C. Pitt, and K.A. Fagerstone, editors. Managing Vertebrate Invasive Species: Proceedings of an International Symposium. USDA/APHIS/WS National Wildlife Research Center, Fort Collins, CO.

Mitchell, C. J.; Hayes, R. O. & Hughes, T. B. 1979. Effects of the chemosterilant Ornitrol on house sparrow reproduction. American Midland Naturalist, 101 (2): 443 - 446.

Miller, L. A.; Talawar, G. P. & Killian, G. J. 2006. Contraceptive effect of a recombinant GnRH vaccine in adult female pigs. Vertebrate Pest Conference, 22: 106 - 109.

Miller, L.; Fagerstone, K.; Kemp, J.; Killian, G. & Rhyan, J. 2008. Immune mechanisms and characterization of injection site reactions involved in the multi-year contraceptive effect of the GonaCon™ vaccine. Vertebrate Pest Conference, 23: 244 - 249.

Nash, P.; Furcolow, C. A.; Bynum, K. S.; Yoder, C. A.; Miller, L. A. & Johnston, J. 2007. 20,25-Diazacholesterol as an oral contraceptive for black-tailed prairie dog population management. Human – Wildlife Conflicts, 1(1): 60 - 67.

Orduna, A. &Canavelli, S. B. 2010. Químicos para el manejo del daño por aves en cultivos. Estación Experimental Agropecuaria Paraná, serie técnica número 58, 78 pp.

Pochop, P. A.; Cummings, J. L.; Steuber, J. E. & Yoder C. A. 1998. Effectiveness of several oils to reduce hatchability of chicken eggs. Journal of Wildlife Management, 68 (1): 395 - 398.

Reinoso, V. 2008. Contraceptive action of nicarbazin in white pekin ducks. Tesis requerida para el grado de Master of Science. Pennsylvania State University. 74 pp.

Rodriguez, E. N. & Triscornia. 2002. Evaluación de alternativas del control de la cotorra (*Myopsitta monachus*). Serie FPTA 08, Unidad de Agronegocios y Difusión del INIA, Montevideo. p. 48.

Rodríguez, E. N. & Zaccagnini, M. E. 1998. Manual de capacitación sobre manejo integrado de aves perjudiciales a la agricultura. DEBAD Internacional S.A., Montevideo, Uruguay. 172 pp.

Rutberg, A. T. & Naugle, R. E. 2008. Population-level effects of immunocontraception in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). Wildlife Research, 35: 494 - 501.

Stahl, R. S.; VerCauteren, K. C.; Kohler, D. & Johnston, J. J. 2003. 4,4'-Dinitrocarbanilide (DNC) concentrations in egg shells as a predictor of nicarbazin consumption and DNC dose in goose eggs. Pest Management Science, 59 (9): 1052 - 1056.

Tell, L.; Shukla, A.; Munson, L.; Thosar, S.; Kass, P.; Stanton, R.; Needham, M. & Lasley, B. 1999. A Comparison of the Effects of Slow Release, Injectable Levonorgestrel and Depot Medroxyprogesterone Acetate on Egg Production in Japanese Quail (*Coturnix coturnix japonica*). Journal of Avian Medicine and Surgery, 13 (1): 23 - 31.

VerCauteren, K. C & Marks, D. R. 2002. Feasibility of administering an oral reproductive inhibitor to resident Canada geese. Vertebrate Pest Conference, 20: 187 - 193.

Wentworth, B.C.; Hendricks, B. & Sturtevant, J. 1968. Sterility induced in Japanese quail by spray treatment of eggs with mestranol. Journal of Wildlife Management 32: 879 - 887.

Wofford, J. E. & Elder, W. H. 1967. Field trials of the chemosterilizant, SC-12937, in feral pigeon control. Journal of Wildlife Management, 31 (3): 507 - 514.

Yoder, C. A.; Andelt, W. F.; Miller, L. A. & Goodall, M. J. 2004. Effectiveness of twenty, twenty-five diazacholesterol, avian gonadotropin-releasing hormone, and chiken riboflavin carrier protein for inhibiting reproduction in Coturnix quail. Poultry Science 83: 234 - 244.

Yoder, C. A.; Bynum, K. S. & Miller, L. A. 2005a. Development of DiazaCon™ as an avian contraceptive. Proceedings of the Wildlife Damage Management Conference, 11: 190 - 201.

Yoder, C. A.; Miller, L. A. & Bynum, K. S. 2005b. Comparison of nicarbazin absorption in chickens, mallards, and Canada geese. Poultry Science 84: 1491 - 1494.

Yoder, C. A.; Graham, J. K. & Miller, L. A. 2006a. Molecular effects of nicarbazin on avian reproduction. Poultry Science, 85: 1285 - 1293.

Yoder, C. A.; Graham, J. K.; Miller, L. A.; Bynum, K. S.; Johnston, J. J. & Goodall, M. J. 2006b. Evaluation of nicarbazin as a potential waterfowl contraceptive using mallards as a model. Poultry Science 85: 1275 - 1284.

Yoder, C. A.; Graham, J. K.; Miller, L. A.; Bynum, K. S.; Johnston, J. J. & Goodall, M. J. 2006c. Effect of method of delivering nicarbazin to mallards on plasma 4,4′-dinitrocarbanilide levels and reproduction. Poultry Science 85: 1442 - 1448.

Yoder, C. A. & Miller, L. A. 2006. Avian contraceptive tools: one size does not fit all. Vertebrate Pest Conference, 22: 110 - 115.

Yoder, C. A.; Avery, M. L.; Keacher, K. L. & Tillman, E. A. 2007. Use of Diaza-Con™ as a reproductive inhibitor for monk parakeets (*Myiopsitta monachus*). Wildlife Research, 34: 8 - 13.

Yoder, C. A.; Mayle, B. A.; Furcolow, C. A.; Cowan, D. P. & Fagerstone, K. A. 2011. Feeding of grey squirrels (*Sciurus carolinensis*) with the contraceptive agent Diaza-ConTM: effect on cholesterol, hematology, and blood chemistry. Integrative Zoology, 6: 409 - 419.

Impreso en Julio de 2016
en PRONTOGRÁFICA
Cerro Largo 850 - Tel.: 2902 3172
Montevideo Uruguay
E-mail: pgrafica@adinet.com.uy
Dep. Legal 369.743