

136 Zujin



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
VETERINARIA Y ZOOTECNIA

Diversos Métodos Utilizados en Perras
para Controlar la Natalidad Canina
Revisión Bibliográfica

TESIS DONADA POR
D. G. B. - UNAM

T E S I S
Que para obtener el título de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
p r e s e n t a
Rosa Elena Méndez Aguilar

Asesor: M. V. Z. VALERIO RIVERO MEDINA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESUMEN

DIVERSOS METODOS UTILIZADOS EN PERRAS PARA CONTROLAR LA NATALIDAD CANINA. REVISION BIBLIOGRAFICA.

MENDEZ AGUILAR, ROSA ELENA

Asesor: M.V.Z. VALERIO RIVERO MEDINA

Se revisaron los métodos, utilizados en perras, para controlar la natalidad canina, agrupándose en: quirúrgicos, mecánicos, radioactivos, inmunológicos y químicos; estos últimos se subdividieron en fármacos empleados para controlar el ciclo estral y fármacos empleados para evitar o interrumpir la gestación.

De los métodos quirúrgicos, la ovariosterectomía resulta costosa en tiempo y dinero y por lo tanto no puede aplicarse a nivel masivo; la salpingoclasia por implicar una técnica más barata y rápida puede ser accesible a un mayor número de perras.

El dispositivo intravaginal que se utilizó en E.U.; a nivel clínico durante algunos años, tuvo poca aceptación por parte del público.

Los métodos radioactivos y los inmunológicos aun se encuentran en su etapa experimental.

Se localizaron reportes sobre 15 fármacos que se han empleado para controlar el ciclo estral; 5 de ellos (Implantes de testosterona, acetato de delmadinona, KOV 909, 6,6 spiroetilene 19-norspiroxenone y proligestona) se encontraban a nivel experimental con resultados preliminares satisfactorios; el acetato de melengestrol mostró no ser particularmente conveniente para la perra; 3 productos (17 alfa acetoxiprogesterona, MER-25 y la metilostrenolona) aparentemente dejaron de investigarse a pesar de haber presentado resultados preliminares satisfactorios; lo mismo sucedió con 3 substancias (Azaserina, N-desacetyl tiocolchicina y malucidin) empleadas para interrumpir la preñez.

De 4 productos (Mibolerone y los acetatos de Medroxiprogesterona de noretisterona y de megestrol) se encontraron reportes tanto de tipo clínico como experimental; los 3 primeros se encuentran a nivel comercial en nuestro país.

Con respecto a los estrógenos empleados para prevenir la nidación, se observó que, a pesar de que se usan ampliamente a nivel clínico, no existe acuerdo general sobre calendarios de administración y dosis. En lo referente a las otras substancias (no estrogénicas) empleadas para interrumpir la preñez canina, las prostaglandinas y los compuestos denominados L-10492 y L-10503 se encuentran a nivel experimental; con las primeras los resultados obtenidos han sido contradictorios.

LISTA DE CONTENIDO

| | <u>Página</u> |
|--|---------------|
| I INTRODUCCION | 1 |
| II GENERALIDADES SOBRE EL CICLO ESTRAL CANINO | 6 |
| III ENDOCRINOLOGIA DEL CICLO ESTRAL DE LA PERRA | 14 |
| IV METODOS QUIRURGICOS | 19 |
| V METODOS MECANICOS | 22 |
| VI METODOS RADIOACTIVOS | 25 |
| VII METODOS INMUNOLOGICOS | 28 |
| VIII METODOS QUIMICOS: | |
| A. Substancias químicas para controlar el ciclo estral: | |
| Esteroides androgénicos | 34 |
| Esteroides progestacionales | 45 |
| Antiestrógenos | 99 |
| Otras substancias | 102 |
| B. Substancias químicas para evitar o interrumpir la gestación: | |
| Estrógenos | 104 |
| Otras substancias | 120 |
| IX DISCUSION | 129 |
| X CONCLUSIONES | 142 |
| XI BIBLIOGRAFIA | 144 |

LISTA DE CUADROS

| <u>Cuadro</u> | <u>Página</u> |
|---|---------------|
| 1. Duración de las etapas del ciclo estral | 13 |
| 2. Respuesta de cachorros Beagle a la inmunización contra gonadotropinas ovinas | 32 |
| 3. Dosis efectivas de Mibolerone para inhibir el estro en la perra | 39 |
| 4. Nombres genéricos y fórmulas de los progestágenos usados en la perra | 54 - 55 |
| 5. Diferentes formas de uso que han sido probadas con los progestágenos | 58 |
| 6. Dosis óptimas de proligestona para prevenir el estro canino | 83 |
| 7. Diversos problemas uterinos reportados a nivel clínico y experimental durante la administración de diferentes progestágenos | 87 |
| 8. Análisis de 5 reportes sobre desordenes uterinos asociados al uso de MAP inyectable | 94 - 95 |
| 9. Niveles (clínico o experimental) en los que se han empleado los diferentes estrógenos en la perra | 106 |
| 10. Diferentes regímenes de dosificación recomendados, utilizando: dietilestilbestrol de depósito (intramucular) | 111 |
| 11. Diferentes regímenes de dosificación recomendados, utilizando: dietilestilbestrol de depósito (IM) combinado con DES (oral) | 112 |
| 12. Diferentes regímenes de dosificación recomendados, utilizando: dietilestilbestrol de depósito (IM) combinado con dipropionato de DES (IM) | 113 |

LISTA DE CUADROS

| <u>Cuadro</u> | <u>Página</u> |
|---|---------------|
| 13. Diferentes regímenes de dosificación recomendados, utilizando: dipropionato de DES (IM) y DES (oral) solos o combinados entre si. | 114 |
| 14. Diferentes regímenes de dosificación recomendados, utilizando: 17-ciclopentilpropionato de estradiol (IM) | 115 |
| 15. Calendario de administración y dosis de otros estrógenos aplicados a nivel clínico | 116 |
| 16. Sustancias (no estrogénicas) empleadas para interrumpir la preñez canina | 121 |
| 17. Fármacos para controlar el ciclo estral canino empleados a nivel experimental (en pruebas de laboratorio) | 134 |
| 18. Fármacos para controlar el ciclo estral canino empleados a nivel experimental (en pruebas de campo) | 137 |
| 19. Fármacos para controlar el ciclo estral canino empleados a nivel clínico | 137 |
| 20. Fármacos para controlar el ciclo estral canino empleados en más de un nivel | 138 |

LISTA DE FIGURAS

| <u>Figura</u> | <u>Página</u> |
|---|---------------|
| 1. Contraceptivo ABCD | 22 |
| 2. Núcleo de un esteroide | 34 |
| 3. Fórmula estructural de la testosterona | 35 |
| 4. Fórmula estructural de Mibolerone | 37 |
| 5. Fórmulas estructurales de los progestágenos utilizados para controlar el ciclo estral canino | 49 - 50 |
| 6. Supresión de estro. Guía para la administración de acetato de megestrol | 73 |
| 7. Fórmula estructural de MER-25 | 99 |
| 8. Fórmulas estructurales de los estrógenos utilizados para prevenir la nidación en la perra | 105 |

I INTRODUCCION

En 1965, Pérez-gil (106) realizó un breve estudio sobre la población canina en el D. F., cuyo propósito fue el de remarcar la necesidad de efectuar un control de los perros capitalinos con el objeto de:

- A) En materia de sanidad animal y zoonosis, erradicar los casos de rabia transmitida por perros.
- B) Evitar los perros sin dueño que sólo ocasionan lástima, peligros y molestias al público.
- C) Mantener la Ciudad limpia de deyecciones caninas.

En 1980, 15 años después, éstos objetivos además de ser aun vigentes han cobrado mayor importancia puesto que si para 1962 la población canina en el D. F. se calculó en 456 378 perros con una población humana de 4 160 289 habitantes; (116) en 1974 el número de perros se calculaba en 900 000, aproximadamente un perro por cada 10 habitantes; (64) y en 1976 se consideraba una cantidad mayor a la del millón de perros. (43) Es obvio que se ha registrado un aumento tanto de la población humana como de la canina en la misma área geográfica, lo cual agudiza los problemas antes señalados. Por ejemplo, en lo referente al problema de la rabia, lamentablemente es México después de Brasil el país que sufre el más elevado índice de defunciones humanas a causa de dicha enfermedad y ocupa el primer lugar en América con animales rabiosos. (28)

En los Centros antirrábicos del D. F. se aplican aproximadamente 150 000 vacunas al año " y se calcula que los MVZ a nivel de clínicas

privadas aplican 84 000 en el mismo lapso*, lo cual arroja una cifra - de 234 000 perros vacunados que, restados a la población canina aproximada (1 millón) nos muestra que 666 000 perros permanecen sin vacunar, lo que se refleja en el hecho de que tengamos un promedio de 2.39 perros con rabia al día*.

La existencia de tal cantidad de perros expuestos a rabia, explica por qué de cerca de 28 000 personas que anualmente requieren de atención médica, en el D. F. a causa de mordeduras de perros, 14 000 reciben tratamiento completo contra la rabia*. En el período comprendido entre 1970 y 1975 inclusive, ocurrieron 89 defunciones humanas causadas por rabia en el D. F.. (28)

Es importante recalcar que la rabia se considera una enfermedad de "sobre población", (64) (106) (112) ya que su incidencia aumenta en una proporción directa al número de animales susceptibles. No se trata exactamente de un problema de número, sino de densidad de población, el cual se pone de manifiesto durante el celo de la perra. La aglomeración aumenta las posibilidades de contacto entre el animal afectado y los susceptibles y multiplica las posibilidades de exposición a la infección. (106)

Con respecto a otras zoonosis, las oportunidades de que dichas enfermedades sean transmitidas del animal al hombre y del hombre al animal se incrementan en proporción al crecimiento de la población animal y humana (136) por lo que en las áreas urbanas uno de los problemas relacionados con la salud pública lo constituyen los perros, los cuales son transmisores de enfermedades bacterianas, virales, micóticas y parasitarias; (141) siendo las zoonosis más importantes: rabia, micosis, brucelosis, tuberculosis, leptospirosis, salmonelosis, dipilidiasis, larva migrans visceral (Toxocara canis), larva migrans cutánea (Ancylostoma braziliense), Trichinella spiralis, Strongyloides stercoraria,

Echinococcus granulosus. (136)

En México, en 50 perros a los que se les practicó la necropsia, — las principales zoonosis encontradas fueron: Ancylostomiasis en 46 casos, dipilidiasis en 25 casos, leptospirosis en 11 casos, toxocariasis en 8 casos, salmonellosis en 3 casos, cisticercosis en 2 casos, rabia y uncinariasis en 1 caso. (43)

Pérez-gil (106) señaló acertadamente el problema de las deyecciones caninas. En Estados Unidos se ha estimado que los perros contaminan el ambiente con 3 500 toneladas de heces fecales y 36 millones de litros — de orina diariamente. (38) Si calculamos 300 gramos de heces fecales — perro/día y 500 ml. de orina perro/día (79) y lo relacionamos con la población canina estimada en el D.F., obtenemos que la Ciudad se contamina diariamente con 500 000 litros de orina y 300 toneladas de heces por día.

En Estados Unidos se ha calculado que aproximadamente 13.3 millones de perros y gatos, un 12 % de la población total, son destruidos cada — año en establecimientos públicos y privados a un costo anual cercano a los 100 millones de dólares. (68) En el D. F. la eliminación anual de perros por la S.S.A. es de 12 000* lo constituye 1.2 % de la población total, la cual tiene un incremento anual de 20 % *, lo que corresponde a 200 000 perros. Es por esta razón que estamos de acuerdo en que los perros callejeros deben ser eliminados, pero pensamos que atacar el — problema desde ese único ángulo, como se ha venido haciendo, no lo elimina, ni siquiera lo disminuye; es necesario que para que la población canina se mantenga estable o bien se reduzca, se aumente el índice de — mortalidad y se disminuya el índice de natalidad. Para aumentar el primo se necesitaría incrementar el sacrificio masivo de los canes, practica que además de ser costosa, pues implica personal capacitado para — recoger animales, instalaciones tanto para sacrificio como para destrug

ción de los cadáveres, no tiene una amplia aceptación en la comunidad que por lo consiguiente no colabora, sino que entorpece y obstaculiza dicha práctica.

Para disminuir el índice de natalidad, actualmente se cuenta con la esterilización quirúrgica y en el caso específico de las hembras con la aplicación de estrógenos, una vez que ha ocurrido el coito, para interrumpir la preñez.

El método quirúrgico aunque efectivo para esterilizar a las mascotas, no lo es para controlar la sobrepoblación animal debido por una parte al gran número de animales que tendrían que someterse a cirugía y por otra a la resistencia económica de los dueños de las mascotas. (1) (149)

La administración de estrógenos, con el fin de interrumpir la preñez, unicamente resulta eficaz si se realiza dentro de un cierto límite de tiempo después de haberse efectuado la cópula; sólo se recurre a este método bajo circunstancias determinadas y puede provocar efectos laterales nocivos para la salud de la perra.

Ahora bien, en Estados Unidos desde hace aproximadamente 10 años, la necesidad de disminuir la población canina ha sido objeto de gran atención tanto de parte de la comunidad científica como de parte de la sociedad en general; lo que se refleja en los muchos reportes publicados, sobre el tema, de 1971 a 1977: (19) (34) (37) (39) (42) (68) (69) (74) (98) (102) (119) (125) (149)

Probablemente este gran interés impulsó a un gran número de investigadores de diversas universidades americanas y de algunos laboratorios privados a buscar nuevos métodos para controlar la natalidad canina, como son los inmunológicos, los radiológicos, el dispositivo intrauterino; los esteroides androgénicos dentro de los cuales destaca el Mibolorone desarrollado específicamente para uti-

lizarse en la perra; (134) las prostaglandinas etc. y también a revisar los que se habían desarrollado no con el fin de reducir este problema sino con el de evitar las molestias e inconveniencias provocadas por el celo de la perra, como son los progestágenos los cuales se venían utilizando desde 1952 en esta especie.

Algunas de estas investigaciones, aun se encuentran en su fase experimental, otras ya han culminado y sus productos se encuentran a nivel comercial; de los progestágenos, uno, el acetato de medroxi progesterona se puso a la venta y tuvo que retirarse del mercado — debido a que aparentemente provocó graves efectos laterales en las perras en las que se utilizó.

Así dandonos cuenta del gran número de productos, disponibles — ya a nivel comercial o bien en proceso de desarrollo, aplicables a las perras para controlar su función reproductiva, es el objetivo — de este trabajo, el hacer un estudio recapitulativo de estos métodos, exponiendo y analizando sus características, modo de acción, — calendario de administración, dosis, efectos laterales y algunos — otros puntos que se consideran importantes para que el médico veterinario pueda evaluar las ventajas y desventajas de los diversos — métodos y la posibilidad de aplicarlos en nuestro país ya sea a nivel de clínicas privadas o bien de asilos animales.

No debemos olvidar el hecho de que es la gente y no los perros quienes crean el problema de la sobrepoblación y de los perros callejeros. La gente debe ser motivada a utilizar las tecnologías — que faciliten una propiedad responsable de las mascotas (1) pero — para ello, es necesario que los médicos veterinarios conozcan dichas tecnologías para poder orientar de una manera eficaz un programa de acción que reduzca el problema de la sobrepoblación canina.

* Angelini de la Garza Alfonso. Jefe de la Sección Zoonosis. Depto. de Epidemiología. Dirección General de Salud en el D. F.. Comunicación personal.

II GENERALIDADES SOBRE EL CICLO ESTRAL CANINO

Kolb (79) considera a la perra como un animal diéstrico, es decir que presenta dos épocas de celo al año, y utiliza el término monoéstrico en aquellos animales, como el lobo y el zorro, que sólo manifiestan un celo anual. Christie y Bell (25), Sokolowski (122)- y Evans (35) definen a la perra como un animal monoéstrico estacional, queriendo decir con esto que sólo presenta un celo en cada estación reproductiva.

Aunque todos los autores concuerdan en el hecho de que la perra presenta dos épocas de celo al año, no todos aceptan que estas manifestaciones se presenten en épocas del año determinadas (primavera y otoño). Sokolowski (122) y Simmons (120) trabajando con colonias de perros de la raza Beagle observaron actividad estral en cada mes del año sin patrón estacional significativo, pero Christie y Bell (26) encontraron en perras de cría comercial un promedio de actividad estral significativamente más alto en los meses de febrero a mayo que en los períodos de junio a septiembre o de octubre a enero.

Sokolowski (122) y Cox (32) opinan que las perras que ciclan a intervalos regulares de 6 meses constituyen más una excepción que una regla y el primer autor sugiere que ya que la mayoría de las perras presentan celo en períodos que pueden variar de 6.5 a 11.5 meses, entonces a través de su vida reproductiva probablemente podrán ciclar durante cada una de las 4 estaciones climáticas y con-

cluye que la estacionalidad de la actividad monoféstrica de la perra - no está confinada a épocas determinadas del año.

PUBERTAD

En la perra, la pubertad se presenta según los diferentes autores a los 6 - 12 (122), 6 - 10 (87), 7 - 11 (79), 10 - 12 (71) meses de edad dependiendo de la raza y del individuo, generalmente las razas - miniaturas son más precoces que las gigantes. En la perra Beagle, -- Simmons (120) encontró que la edad promedio en su primer estro fue de 379 días con un rango de 284 a 545 días.

ETAPAS DEL CICLO ESTRAL

La mayoría de los autores (25) (122) (118) (35) dividen el ciclo-estral de la perra en 4 etapas: proestro, estro, metestro y anestro; ahora bien la duración de cada una de estas etapas es variable y esta variabilidad se debe al animal en si y al hecho de que, como veremos - al describir cada una de estas fases, se usan diferentes criterios - para determinar el inicio y el fin de cada una de ellas, incluso aun usando el mismo criterio ejem.: signos externos, no todos los autores concuerdan sobre que signo es el que marca el comienzo y el final de cada etapa.

PROESTRO

Generalmente el inicio del proestro se caracteriza por sangrado vaginal y edema vulvar, aunque puede presentarse proestro silencioso en el cual los signos externos no son evidentes o bien, puede iniciarse el sangrado, particularmente en perras jóvenes, una semana antes del comienzo del proestro propiamente dicho. (25)

Durante esta etapa los machos son atraídos por las hembras y -- éstas juegan con ellos pero no aceptan la monta. Prole (109) reporta

que el reconocimiento de la proximidad de esta etapa se facilita si se aloja a un macho y a una hembra juntos; días antes de la aparición del edema vulvar se presentan cambios en la conducta de ambos sexos, el macho se hace mas excitable y agresivo y huele la vulva - de la hembra, la cual al ser sacada a caminar orina con mayor frecuencia.

Las feromonas aparentemente estimuladas por los estrógenos endógenos, son producidas en el tracto reproductivo durante las últimas etapas del proestro y llegan a su máximo de atracción cuando pequeñas cantidades de progesterona empiezan a ser secretadas. (122)

Como se puede observar en el Cuadro No. 1, según los diferentes autores, el proestro puede durar de 5 a 12 días.

ESTRO

Esta fase se define como la etapa en la cual la perra está preparada para aceptar al macho y se inicia con la primera aceptación de monta; sin embargo, este criterio no siempre es válido ya que las perras pueden tener preferencia por un macho en particular y a pesar de estar en estro no permitir que haya monta (25) por lo que la receptividad sexual puede no ser absoluta. (32) La perra en estro puede resultar atractiva a otras hembras sobre todo a aquellas que están en metaestro, pudiendose presentar montas de tipo homosexual. (27)

Las descargas vaginales usualmente cambian a un fluido color — amarillo aserrín y la vulva aun agrandada se hace suave (32), las perras adoptan una postura característica con los miembros posteriores fuertemente situados, la cola desviada hacia un lado y la vulva hinchada y activamente movible. (122) Normalmente la perra alcanza — máxima receptividad a la mitad de esta etapa (27) aunque la ovulación haya ocurrido en el 1º y 2º día de estro. (25) (27) (32)

A diferencia de otros mamíferos la perra libera los óvulos en la etapa de oocyto primario, (32) dentro del oviducto se forman los 2 — cuerpos polares aproximadamente al tercer día de la ovulación presentándose el oocyto ya maduro y listo para ser fertilizado del 4° al — 6° día de estro. (71) (91) Aunque la vida media del óvulo fertilizable puede ser sólo de 12 a 24 horas como en otras especies, el espermatozoide depositado en el 2° o 3er día de estro es capaz de sobrevivir — hasta que el óvulo haya madurado. Se ha visto que los espermatozoides sobreviven por más de 7 días en el tracto genital de la perra. (69)

La fertilización del óvulo se presenta en la porción distal del oviducto (71) de donde se transporta al útero, proceso que según los diferentes autores varía de 2 a 5 (76), 4 a 8 (77) ó 5 a 12 días — (118); en la raza Beagle se han encontrado blastocistos flotando libremente en el útero entre los 8 y 20 días post-coito. (66)

Ahora bien en esta misma raza, se ha visto que aunque los sitios definitivos de implantación pueden reconocerse por la presencia de — edema endometrial desde los 16 hasta los 20 días post-coito (71) no es sino hasta los 21 - 22 días cuando se presenta la implantación. (118)

Según los diferentes reportes (Ver cuadro No. 1) el estro puede durar de 1 a 14 días.

METAESTRO

Se considera al metaestro como la fase luteínica del ciclo estral (79) (118) por lo que en sentido estricto se inicia al comenzar la — ovulación (67) (122) superponiéndose parcialmente al estro, pero con fines prácticos se dice que es la etapa que se inicia al finalizar — el período de receptividad sexual. (25) (32) (78) (118)

La duración del metaestro no se ha definido claramente. Mc. - - Donald (90) ha propuesto que el término metaestro, en el caso de la perra, sea usado para describir, como en otras especies, el período durante el cual se forma y se hace funcional el cuerpo lúteo (CL); - usando este criterio establece que el metaestro canino dura cerca de 2 días. Gier (50) ha sugerido que el metaestro finaliza al involu- - cionar el CL lo que ocurre aproximadamente a los 75 días post-ovula- - ción en la perra no preñada. (118) Anderson y Simpson (4) sugieren que el término metaestro se aplique tanto al tiempo que dura la funci- - ón lútea como al período requerido para la reparación del endome- - trio.

Aunque hay reportes que indican que la reparación del endometrio se inicia desde aproximadamente 25 días después de finalizado el - - estro (32) Sokolowski (122) encontró que la mayoría de los cambios - asociados a influencias progestacionales empiezan a involucionar a - los 60 días después del proestro pero que el retorno al estado de a- - nestro no se presenta sino hasta 120 días post-proestro concordando - con la observación de Shille et al (118) quienes dicen que el esta- - blecimiento del epitelio endometrial normal no se alcanza sino hasta aproximadamente 45 días después de la regresión del cuerpo lúteo. Stabenfeldt (135) afirma que la reparación del endometrio no es com- - pleta sino hasta aproximadamente 150 días post-ovulación haya o no - habido preñez.

Sokolowski (122) sugiere calcular la longitud del metaestro en - - 90 ó hasta 100 días a partir del inicio del proestro, esta duración coincide con el retorno de la progesterona plasmática a niveles pro- - vulutorios, marca el punto en el cual el peso tanto ovárico como - uterino se acerca a los niveles de anestro y cuando histológicamente el útero tiene menos evidencia de engrosamiento del endometrio y el

número de tortuosidades de las glándulas endometriales ha disminuido.

En lo relacionado a los aspectos conductuales de esta etapa, se ha visto que las perras pueden presentar homosexualidad (27) (132) y muy frecuentemente signos de pseudopreñez (25) (68) (118), siendo — además el período durante el cual se presentan la mayoría de los problemas clínicos asociados a la reproducción (preñez, pseudopreñez, — metritis, endometritis y piometra). (122)

ANESTRO

Se recomienda que las sustancias progestacionales útiles para — controlar el ciclo estral de la perra se apliquen durante la etapa — de anestro por lo que resulta obvia la importancia de definir el — inicio y la duración de esta fase.

Clásicamente se define esta etapa como aquel período que se inicia al finalizar el metaestro y que termina al presentarse los primeros signos de proestro. Si se toma como referencia el primer día de proestro y se suma la duración dada por diferentes autores para cada una de las etapas previas al anestro (Ver cuadro No. 1), se — observará que esta fase puede iniciarse dentro de un rango muy variable que iría de 48 hasta 166 días, a partir del inicio del ciclo.

De la literatura revisada, los estudios mas exhaustivos son aquellos presentados por Sokolowskii(122) y Shille et al (118) ya que — incluyen análisis tanto histológicos del aparato reproductor como niveles de progesterona en sangre y en ambos se considera que el retorno al estado de anestro se presenta hasta los 120 días post—primer día de proestro por lo que se considera este criterio como el más — válido aunque sin olvidar que pueden existir amplias variaciones entre las diferentes razas.

La duración del anestro varía según los diferentes reportes, —

desde 30 (69) hasta 240 días (118) (Ver cuadro No. 1,) incluso debido a esta variabilidad, se ha establecido que el intervalo interestros es en gran parte determinado por la duración del anestro. (6) - (27) (118)

Para determinar esta etapa, se recomienda que se utilice como evidencia confirmatoria de historia y apariencia clínica, la citología vaginal. (27)

El frotis vaginal de la perra en anestro consiste principalmente de leucocitos y células epiteliales no cornificadas. (32) (122)

Sokolowski (122), Cox (32) y Bell y Christie (9) reportan el hallazgo de la presencia de eritrocitos en improntas vaginales obtenidas 2 semanas antes del inicio del sangrado vulvar por lo que el frotis vaginal podría ayudarnos a predecir el inicio de un proestro inminente, siempre y cuando la técnica de colección sea cuidadosa ya que si al tomar la muestra se daña la mucosa, aparecerán eritrocitos en el frotis (27) y el diagnóstico será incorrecto.

CUADRO No. 1

DURACION DE LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL

| AUTOR Y REFERENCIA | PROESTRO | ESTRO | METAESTRO | ANESTRO | | TOTAL | |
|-----------------------------|----------|--------|-----------|------------|-------------|-----------|-----------|
| | d* | d* | d* | inicio**d* | duracion d* | días | meses |
| Christie y Bell (25) | 7 - 10 | 4 - 12 | 60 | 71 - 82 | 105 | 176 - 187 | 5.8 - 6.2 |
| Cox (32) | 9 | - | 80 | - | 105 | - | - |
| Christie y Bell (27) | 6 | 12 | 60 | 78 | 120 - 150 | 198 - 228 | 6.6 - 7.6 |
| Djerassi <u>et al.</u> (34) | 5 - 12 | 8 - 14 | 140 | 153 - 166 | 30 - 90 | 183 - 256 | 6.1 - 8.5 |
| Sokolowski (122) | 6 - 9 | 1 - 4 | 60 - 105 | 67 - 118 | 100 - 150 | 167 - 268 | 5.6 - 8.9 |
| Shille <u>et al.</u> (118) | 9 | 9 | - | - | 60 - 240 | - | - |
| Evans (35) | 9 | 9 | 30 | 48 | 98 - 154 | 146 - 202 | 4.8 - 6.7 |
| Kirk <u>et al.</u> , (78) | 7 - 9 | 5 - 12 | 90 | 102 - 111 | 60 | 162 - 171 | 5.4 - 5.7 |
| RANGO: | 5 - 12 | 1 - 14 | 30 - 140 | 48 - 166 | 30 - 240 | 146 - 268 | 4.8 - 8.9 |

* = días; ** = inicio de la etapa de anestro contando a partir del primer día de proestro.

III ENDOCRINOLOGIA DEL CICLO ESTRAL DE LA PERRA

Hasta 1970 había poca información sobre el control hormonal de la reproducción canina (25); a partir de entonces se han hecho varias investigaciones sobre su perfil endocrino, el cual ha presentado características únicas que diferencian a la perra de otros animales domésticos. (69) (91) (118)

Existe aún falta de unificación de criterios sobre los eventos — endocrinos que inician el proestro. Christie y Bell (27) y Sokolowski (122) proponen, a nivel teórico, que al final del anestro se libera — hormona folículo estimulante (H.F.E.) en la hipófisis, liberación — debida probablemente a factores ambientales, a ritmicidad inherente al animal o a una combinación de ambos y que en respuesta a esta liberación, en el ovario se inicia la maduración folicular y la secreción de estrógenos, antes del sangrado típico del proestro.

Shille y colaboradores (118) opinan que los folículos se desarrollan bajo la influencia de niveles basales de H.F.E. y quizá hormona luteinizante (H.L.) y que al haber crecimiento folicular, al cual sitúan enteramente dentro de la etapa de proestro, se incrementan los niveles de estrógenos lo que ocasiona una descarga por retroalimentación positiva de los factores de liberación de las gonadotropinas en el hipotálamo que a su vez causan una liberación " en marca " de H.F.E. y H.L..

Los estrógenos, específicamente el estradiol, se elevan durante el proestro, alcanzan su cúspide uno o dos días antes de que se presente la cúspide de H.L. (en o cerca del primer día de estro), cuando

esta última se manifiesta el estradiol declina. (91) Munro (96) y - Christie y Bell (27) concuerdan en que los estrógenos alcanzan su cúspide al finalizar el proestro o en el primer día de estro sin -- embargo, Jöchle (69) encontró que los estrógenos totales se incrementan a niveles pico durante los primeros cuatro días de estro y entonces declinan constantemente hasta llegar a un mínimo al final de esta etapa.

Los estrógenos están relacionados al crecimiento folicular, incluso en la mujer los cambios en el estradiol sanguíneo parecen estar predominantemente relacionados a los cambios que sufre el número de células de la granulosa.(101) Si los estrógenos dependen del crecimiento folicular es de esperarse que la proximidad de la ovulación marque un cambio en sus valores sanguíneos, ésta usualmente se presenta de uno a dos días después de la cúspide de H.L. que a su vez dura uno o dos días y se presenta en o cerca del primer día de estro, (91) incluso Mc. Donald (91) opina que sería más preciso calcular el día de la ovulación a partir de la cúspide de H. L. y no a partir del inicio del estro conductual ya que éste es un parametro subjetivo influenciado por muchas variables de tipo endocrino y ambiental. Shille - et al.(118) y Jöchle (69) opinan que un factor importante a considerar al calcular el tiempo de ovulación lo constituye la edad ya que la perra adulta joven parece ovular en el primer día de estro mientras que las perras más viejas tienden a hacerlo después del inicio de la receptividad sexual (días 1 a 5, promedio:3). En la raza Beagle, se ha encontrado que la ovulación en el primer estro se presenta de 6 a 12 horas después de la primera aceptación del macho y que entre los 2 y 6 años de edad, el tiempo de ovulación varía entre el 2º y cuarto día después del inicio del estro. (71)

Cox (32) y Christie y Bell (27) sin tomar en cuenta la edad,--

conducen en que la mayoría de las perras ovulan el primero o segundo día de estro aunque también conducen en que la ovulación se puede presentar durante varios días, como Mc. Donald (91) y Kenelly (77) -- quienes señalan que dicha ovulación puede ocurrir durante los 6 primeros días de estro y que los folículos pueden romperse sucesivamente -- por un período de 3 días, a este respecto, Stabenfeldt (135) reporta la presencia de grandes folículos durante todo el estro de la perra, lo cual podría resultar en una significativa producción de estrógenos, hecho que según del autor explicaría la prolongada receptividad sexual a pesar de la existencia de un cuerpo lúteo activo.

El cuerpo lúteo se forma al presentarse la ovulación y es el encargado de producir progesterona, sin embargo Mc Donald (91) encontró que antes de presentarse la ovulación en la perra, hay un incremento en la producción de progesterona, Christie y Bell (27) también encontraron que los niveles de progesterona plasmática se elevaban al final del proestro aunque no en todas las perras. En la mujer también se ha encontrado que la progesterona se eleva justo antes de la ovulación. (101)

A medida que avanza el estro, la concentración de progesterona -- primero muestra un marcado aumento en el tercer o cuarto día de esta etapa y después continúa elevándose poco a poco hasta principios del metaestro. (27)

Una característica poco usual de la perra es que el estro se mantiene aunque los valores de progesterona vayan en aumento. (27) (91)

En la mayoría de los animales, el destino del cuerpo lúteo está condicionado al del óvulo, si éste es fecundado el cuerpo amarillo -- mantiene su actividad y si no ha habido fecundación entonces involuciona. (79) En la perra, la función lútea es incluso más duradera en perras no preñadas que en preñadas ya que en estas últimas la involu-

ción del cuerpo lúteo se presenta 24 a 48 horas antes del parto mientras que el cuerpo lúteo de las perras no preñadas no involuciona sino hasta dos semanas después o sea aproximadamente a los 75 días post-ovulación. (118) Es por esto que el perfil sérico de la progesterona es similar en perras preñadas y no preñadas (27) (34) (69) (91) (135) y en perras clínicamente pseudopreñadas o que presentan metaestro discreto. (69) (118) Esta prolongada actividad progestacional sobre el útero predispone en el endometrio la formación de hiperplasia glandular quística y debe de tenerse en cuenta al determinar el calendario de dosificación de las sustancias progestacionales para evitar interacción entre los progestágenos exógenos y la progesterona endógena.

Mc Donald (91) encontró al medir la progesterona sérica que el cuerpo lúteo permanece activo hasta por 60 - 90 días post-estro (aproximadamente 80 - 110 días post-primer día de proestro); Sokolowski (122) reporta que los niveles de progesterona alcanzan su máximo aproximadamente el día 30 del ciclo (día uno del ciclo: primer día de proestro) y después declinan hasta alcanzar valores similares a los del proestro aproximadamente el día 100 del ciclo; tampoco encontró diferencias significativas en los niveles de progesterona en perras gestantes y no gestantes. Shille et al (118) reportan que los niveles de progesterona alcanzan su cúspide aproximadamente en el día 20 - 25 post-ovulación (30-35 post-primer día de proestro) - la cual es seguida por una prolongada disminución en actividad, siendo apenas detectable alrededor de los 70 - 80 días post-ovulación (80 - 90 días a partir del primer día de proestro).

Christie y Bell (27) explican en lo referente a la progesterona que hay variaciones individuales importantes pudiéndose presentar la cúspide desde un poco antes del final del estro hasta la tercera se-

mana de metaestro, asimismo, señalan que la magnitud de la cúspide - también es variable, lo cual podría reflejar en gran parte el número de cuerpos lúteos maduros que se han formado.

Aun no se conocen con exactitud los factores que originan la involución del cuerpo lúteo, probablemente tenga una vida media innata y sufra una regresión espontánea. (32) La identificación de prolactina en hipófisis de origen canino sugiere la posibilidad de que esta hormona hipofisaria pudiera estar involucrada en el control del cuerpo lúteo (27) (32) pero su significancia aun no se ha establecido. - (25) La regresión parece no estar influenciada por la presencia del útero ya que la remoción de este órgano no interrumpe la actividad - ovárica cíclica normal. (79) (118)

El cuerpo amarillo es un importante elemento regulador de la evolución del ciclo estral: A medida que disminuye la tasa de progesterona en sangre, aumenta la producción de gonadotropinas hipofisarias responsables de la maduración folicular (79) sin embargo aunque en el caso de la perra también se acepta al cuerpo lúteo como el factor más importante en el control del ciclo estral (27) (122) no es la disminución en los niveles de progesterona lo que determina el comienzo del siguiente ciclo ya que esta reducción se presenta meses - antes de que se inicie la maduración folicular. (32)

IV METODOS QUIRURGICOS

OVARIECTOMIA

La remoción de los ovarios evitaría la presentación de estro y preñez, sin embargo ya que la técnica quirúrgica es casi tan complicada como la de la ovariectomía, se prefiere esta última para impedir un posible desarrollo posterior de enfermedades uterinas. - (121)

HISTERECTOMIA

Ya que no impide la presentación del estro y puesto que técnica mente no presenta ninguna ventaja en relación a la anterior, esta operación ha recibido poca atención como método para controlar la natalidad canina.

SALPINGOCLASIA

La ligadura de las trompas implica una técnica mas simple, barata y rápida en comparación a las otras operaciones además, ya que se cortan menos vasos sanguíneos se considera también mas segura presentando un post-operatorio más corto. (19) Entre sus secuelas potenciales se menciona: piometra, adherencias, preñez ectópica y separación del mesosalpinx. (19) Su principal desventaja es el no impedir la presentación del estro. (34)

OVARIOHISTERECTOMIA

Es el método más comunmente utilizado para prevenir la preñez en la perra. (94) Algunos prefieren realizarla entre los 4 y 6 meses de edad aduciendo que en estas condiciones se puede anestesiar al animal con relativa seguridad; (121) otros, consideran que si la perra se castra antes de su primer estro, los rasgos físicos femeninos — pueden no desarrollarse completamente, además de que hay una mayor probabilidad de que se presenten efectos laterales y que éstos sean mas severos. (87)

En el caso de la perra adulta, no se recomienda operar durante el estro ya que la incrementada irrigación sanguínea del útero dificulta la operación y aumenta los riesgos de hemorragias, (121) tampoco durante el metaestro puesto que si existen altos niveles de progesterona la remoción súbita del cuerpo lúteo puede provocar trastornos conductuales, (61) siendo entonces el período mas favorable el anestro o sea aproximadamente 3 a 4 meses después del último estro. (121)

Aunque la ovariectomía post-parto no inhibe la producción láctea, algunos no la recomiendan ya que el útero aun no ha involucionado y la irrigación sanguínea del órgano no ha retornado a niveles normales por lo que también en este caso habría mas posibilidades de hemorragia; otra desventaja radica en la dificultad de alejar a los cachorros lactantes de la incisión quirúrgica (85) por lo que sería mas conveniente operar hasta que haya tenido lugar el destete y una vez que la actividad de la glándula mamaria haya cesado, o sea de 6 a 8 semanas post-parto. (121)

Efectos laterales

La remoción de los ovarios puede provocar trastornos endocrinos

(87) como incontinencia urinaria, vulvitis, vaginitis (11) (73) (80) y desordenes cutaneos (87) atribuidos todos ellos a un estado de hipoeestrogenismo. (11) (121)

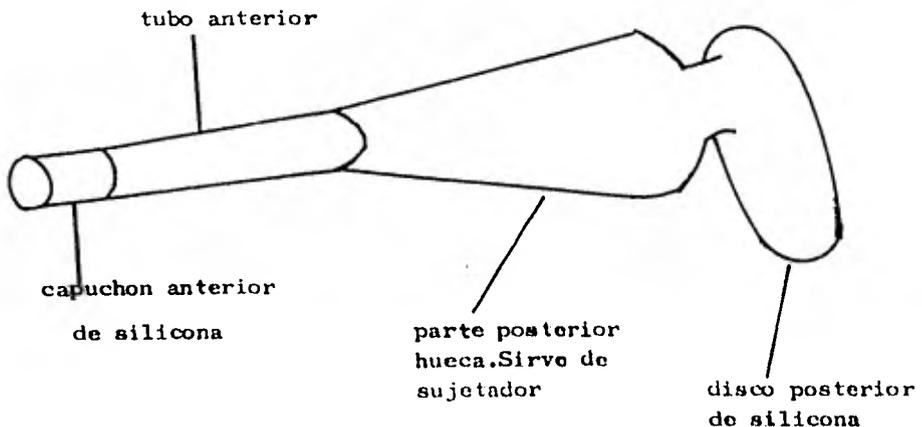
Se ha visto que las perras ovariectomizadas presentan una mayor tendencia hacia la obesidad; (87) en una región de Inglaterra se realizó una encuesta en la que se advirtió que el 38 % de un grupo de perras castradas estaban sobrepasadas de peso en comparación a sólo 6 % de las perras enteras; se menciona también que en un estudio llevado a cabo por más de 15 años, se mostró que el 3 % de las perras ovariectomizadas sufrían obesidad a pesar de un estricto control de la dieta. (80)

V METODOS MECANICOS

DISPOSITIVO INTRAVAGINAL

Desde 1973, la compañía Agrophysics establecida en San Francisco, California puso a disposición de los veterinarios americanos un dispositivo intravaginal denominado contraceptivo ABCD (Agrophysics - - Breeding Control Device) adecuado para utilizarse en la perra, (62) (149) este dispositivo se ha evaluado a nivel clínico, (62) y a nivel experimental en la Universidad de California. (117)

FIGURA No. 1 CONTRACEPTIVO ABCD (62)



El contraceptivo ABCD (Ver figura No. 1) consiste de 3 partes: un sujetador, un tubo de polietileno y un capuchón en el extremo anterior que al igual que el sujetador está construido de silicona; estos materiales son similares a los utilizados en los dispositivos para uso humano y no son reactivos. (62)

Con la ayuda de un equipo especial que acompaña a los dispositivos, se mide la profundidad del tracto vaginal, del fornix a los labios de la vulva y el diametro del esfinter vaginal posterior ya que de estas medidas dependerá el tamaño del dispositivo que se va a colocar; normalmente, no es necesario utilizar ni anestésicos (62) ni sedantes (149) para la inserción del aparato.

El dispositivo no obstaculiza la salida de fluidos vaginales ni de orina ya que éstos drenan hacia la parte posterior, alrededor de la superficie lisa del contraceptivo. (62) (149)

Se recomienda (62) que la inserción no se realice durante el proestro o estro ya que puede haber rechazo, que sólo se utilice en animales saludables y maduros que ya hayan presentado su primer estro y que se evite contaminar el tracto genital puesto que esta es la causa principal de problemas posteriores.

Si la adaptación es correcta, se presenta un alto índice (aproximadamente de un 89 %) de retención y el animal no muestra conductas anormales que pudieran indicar que siente alguna molestia ni presenta alteraciones histopatológicas del tracto genital. (149)

El dispositivo evita la concepción en tres formas: (62)

- 1.- Reduce la receptividad de la hembra
- 2.- Impone una barrera a los intentos de penetración del macho
- 3.- Produce inmovilidad espermática dentro del moco vaginal

En relación a su efectividad, Hauge (62) informa que de 170 perras a las que se les colocó el dispositivo, sólo 2 quedaron preñadas; en otra publicación (149) se menciona que un 50 % de las perras formaron el vínculo coital pero sólo el 25 % quedó gestante. Debido al alto índice de aparamientos, los fabricantes están investigando un dispositivo intravaginal al que se le ha adaptado un anillo de cobre con el que no se pretende evitar la cruce sino causar una reacción espermaticida. (149)

La fertilidad post-tratamiento parece no verse afectada: 12 perras que mantuvieron el dispositivo in situ por 150 a 402 días, entraron en estro, se aparearon y parieron camadas normales al retirar el contraceptivo. (62)

Según un último reporte este dispositivo intravaginal* tuvo poca aceptación por parte del público, por lo que fue retirado del mercado.

* Olson, P.N.S.: The ovary, ovarian hormones, and contraceptives. In: Current Veterinary Therapy, VII Small Animal Practice.- Edited by: Kirk, R.W., 1030 Saunders Co. Philadelphia, 1980.-

VI METODOS RADIOACTIVOS

A partir de la literatura localizada, se observó que se ha evaluado la aplicación de radiaciones (Rayos X) en perras Bagle: preñadas, (139) (149) recién nacidas (de 2 a 40 días de edad) (3) — (149) y de primer estro; (2) en estos casos la radiación se ha aplicado sobre la piel intacta del animal; existen otros reportes (81) — (82) (149) sobre la exposición directa de cada uno de los ovarios — por medio de incisiones quirúrgicas y bajo anestesia general.

Tietz et al. (139) expusieron bilateralmente a perras preñadas a 100 Roentgens (R) los días 13, 16, 19, 22 ó 25 de la gestación; — los autores consideran basándose en los resultados obtenidos, que — el período de máxima radiosensibilidad coincide toscamente con la — implantación y que la respuesta a la radiación dada unos pocos días antes de que esta ocurra puede resultar en muerte neonatal mas que prenatal.

Los cachorros que sobrevivieron a término, mostraron anomalías del desarrollo que afectaron principalmente al sistema nervioso central y al sistema urogenital; con respecto a esto último, Wildt et al. (149) mencionan que estudios no publicados por Andersen indican que la aplicación de radiaciones a perras jóvenes, en dosis — fraccionadas de 10 R totalizando 300 R a lo largo de toda la gestación, reduce enormemente la espermatogonia en los perros machos.

En la perra, del nacimiento a los 2 meses de edad se presenta — la ovogénesis. (149) 15 cachorros hembra recibieron 10 ó 30 R en —

días alternos de los 2 a los 40 días de nacidas. (dosis total: 200 ó 600 R), a los 7 meses de edad los ovarios mostraron una ausencia casi absoluta de folículos, lo mismo que a los 12 - 14 meses pero sólo en el caso de los animales que presentaban anestro, en el resto, los ovarios mostraron folículos de formas extrañas y cuerpos luteinizados; (149) 3 de las perras exhibieron algunos signos de estro pero no se aparearon; (3) no se encontraron efectos adversos en la apariencia general o el crecimiento de las perras durante el estudio - (149) sin embargo a los 15 meses de edad se observaron pequeños tumores ováricos (3) los cuales no se tipificaron.

Andersen, Schultz y Hage (2) con el propósito de evaluar la fertilidad post-radiación, aplicaron 100 ó 300 R en una sola dosis o en dosis fraccionadas a intervalos de 7, 14 ó 28 días a más de 300 perras Beagle de 10 a 12 meses de edad que durante el período de radiación se encontraban próximas, en o al final de su primer estro.

La radiación se aplicó a 135 cm de distancia de la piel del animal, la mitad de la dosis se descargó en un lado del perro y la otra mitad en el lado opuesto.

Los autores concluyeron que la capacidad reproductiva inmediata no se vio afectada al aplicar rayos X pero puesto que sólo limitaron su investigación a 2 partos o hasta los 4 años de edad (lo que ocurriera primero) mencionan que sus resultados no implican que este tipo de radiación no tenga efecto a lo largo de la vida reproductiva de la perra.

Lee y Carlson (81) (82) con el propósito de evaluar la capacidad reproductiva post-radiación, aplicaron de 600 a 6 000 R a una colonia de 75 perras Beagle de las cuales 8 se mantuvieron como control.

La radiación, que sólo se aplicó durante la etapa de anestro, se dirigió directamente a los ovarios a través de una incisión quirúrgica.

gica.

Las hembras que recibieron 900 R mostraron esto pero el índice de concepción fue sólo del 50 %, en contraste con 96 % para los controles. En algunos grupos la infertilidad inducida fue reversible; la esterilidad inmediata a la radiación estuvo presente durante los primeros tres períodos de celo en el caso de las perras que recibieron 1 300 R pero algunas concibieron durante su cuarto estro. El - incremento de la dosis radioactiva causó una reducción proporcional en el peso ovárico y uterino. (149)

Se observaron efectos diferentes en un estudio preliminar en el cual una colonia constituida por diferentes razas se trató en forma similar. (81)

De 15 meses a tres años después de la exposición, los ovarios - se removieron y estudiaron histológicamente; (82) las hembras que - recibieron 2 100 R ó más mostraron en su gran mayoría una actividad ovárica completamente acíclica hasta por 43 meses. (149)

VII METODOS INMUNOLOGICOS

DESARROLLO

La posibilidad de aplicar métodos inmunológicos para controlar - la función reproductiva del perro, se hizo aparente durante algunos experimentos en los que al administrar hormona luteinizante (H.L.) bovina purificada a conejos, éstos produjeron anticuerpos que reaccionaban no sólo contra esta hormona sino también contra las gonadotropinas endógenas, ocasionando atrofia de los órganos genitales en ambos sexos. (27) (40) (41) (108)

En estudios posteriores se observó que los anticuerpos producidos por los conejos contra la H. L. bovina presentaban una reacción cruzada contra las gonadotropinas presentes en extractos hipofisarios de varios animales; entre ellos y en forma significativa contra las de los perros. (41) (108)

Se inmunizaron perros machos contra la H. L. bovina purificada - (41) (84) (108) obteniéndose un control reproductivo satisfactorio - desde el punto de vista experimental, pero poco práctico para uso - clínico ya que por una parte el calendario de administración consistía en 12 aplicaciones durante 3 meses y por la otra, se presentaba la dificultad de conseguir a nivel comercial una hormona de pureza - similar a la utilizada en el experimento.

Con el fin de superar estos obstáculos, el siguiente paso consistió en inmunizar perros adultos de ambos sexos con una sola dosis de gonadotropina coriónica humana (GCH) (75) disponible a nivel comer

cial con un alto grado de pureza.

En ambos sexos se produjeron anticuerpos contra la GCH en niveles aceptables, pero dichos anticuerpos no presentaron inmunidad — cruzada contra las gonadotropinas endógenas y consecuentemente no se vieron afectadas las funciones reproductivas.

Se probó, entonces, con un preparado comercial de gonadotropinas ovinas con las cuales se obtuvieron resultados variables. (41)

Todos los estudios anteriores se llevaron a cabo en la Universidad de Colorado, Estados Unidos; en Inglaterra otros investigadores reportan (44) (45) el haber obtenido resultados satisfactorios utilizando factor de liberación de la H.L., producto disponible a nivel comercial en aquel país.

HORMONA LUTEINIZANTE BOVINA PURIFICADA (41)(84)(108)

Se administraron 33.0 mg de H.L. bovina purificada en 12 inyecciones aplicadas, con adyuvante completo de Freund, en un período de 94 días, a 2 grupos de perros machos de la raza Beagle.

El primer grupo, constituido por 4 perros, se sacrificó a las 15 semanas de haberse iniciado el tratamiento; los perros presentaron atrofia genital y a partir de la sexta semana perdieron la habilidad para eyacular y continuaron así hasta su sacrificio; también se observó que sus niveles de andrógenos eran similares a los de — perros orquiectomizados.

El segundo grupo, también constituido por 4 perros, se sacrificó a las 52 semanas de haberse iniciado el tratamiento. Tres de éstos animales mostraron altos títulos de anticuerpos contra la H.L. bovina y mantuvieron su falta de capacidad eyaculatoria hasta su sacrificio; los anticuerpos del 4º perro disminuyeron por debajo de los niveles críticos alrededor de la semana 25 fecha en la que empezó a

cyacular, recobrandose completamente antes de que el experimento finalizara.

GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA (75)

Seis perros y seis perras de la raza Beagle, recibieron cada uno, una sola inyección de 5 000 UI de GCH en adyuvante completo de Freund. En todos los perros se encontraron altos niveles de anticuerpos contra esta hormona, pero como previamente se mencionó, éstos no presentaron reacción cruzada contra las gonadotropinas endógenas y la función reproductiva fue normal en ambos sexos. Este estudio fue significativo puesto que se observó que con una sola administración de la gonadotropina, en adyuvante completo de Freund, se estimulaban niveles razonables de anticuerpos, los cuales, persistieron por aproximadamente 20 semanas.

GONADOTROPINAS OVINAS (41)(108)

Se diseñaron 2 experimentos utilizando gonadotropinas hipofisarias ovinas comercialmente disponibles.

En el primer experimento, se inoculó a cada uno de 3 perros - machos adultos con el producto comercial emulsificado en adyuvante completo de Freund. La dosis se administró por vía intramuscular en 4 diferentes sitios. A los 21 días de la inmunización, los perros dejaron de eyacular por 147, 168 y 210 días contando a partir del inicio del experimento. Después de haber recuperado su habilidad para eyacular, se les administró una segunda dosis pero sin adyuvante; en esta ocasión los perros dejaron de eyacular de los 21 a los 28 días y continuaron en este estado por 119, 168 y 56 días; éste último perro, el que sólo tuvo arresto eyaculatorio por 56 días, recibió una tercera inyección, dejando de eyacular a las 2 semanas, —

pero recuperó su capacidad eyaculatoria después de 3 semanas a pesar de que sus niveles séricos de anticuerpos eran similares a los de los otros 2 perros.

Los niveles de anticuerpos se midieron, en suero diluido 1:400, por el porcentaje de captación de H. L. ovina y H. L. canina marcadas radioactivamente.

Los niveles primarios de anticuerpos, que captaron un promedio de 13.8 % de la H. L. ovina y aproximadamente 4 % de la H. L. canina, se asociaron con la falta de habilidad para eyacular; dicha habilidad se reestableció cuando el antisuero primario captó menos de 5 % de la H. L. ovina.

La segunda inyección del antígeno, estimuló la producción del antisuero que captó de 30 a 50 % de la H. L. ovina y 10 a 25 % de la H. L. canina; como se mencionó, éstos niveles de anticuerpos se asociaron con falla eyaculatoria en 2 perros pero el tercero eyaculó a pesar de que su antisuero captaba 35 % de la H. L. ovina y de 5 a 10 % de la H. L. canina.

En el segundo experimento se inmunizaron, también en 2 ocasiones y con el mismo antígeno 4 machos y 4 hembras de la raza Beagle en edad prepuberal e igual número de cachorros machos y hembras se mantuvieron como controles.

En ambos sexos, se observó que la inmunización tendió a retrasar la presentación de la pubertad, pero en el caso de las hembras, la tendencia fue más marcada. (Ver cuadro No. 2)

Asimismo, se observó que la respuesta a los estímulos inmunogénicos, en el caso de los machos fue similar en magnitud a la de los machos adultos tratados en el primer experimento, pero el suero de las perras prepuberales inmunizadas, captó un promedio de 50 a 60 % de la H. L. ovina marcada, durante la respuesta primaria; y la segun

da inyección de antígeno estimuló anticuerpos que captaron un promedio de 60 a 70 % de la H. L. ovina.

Este suceso sugirió la posibilidad de una diferencia sexual en la respuesta inmune sin embargo, como los estudios de captación se hicieron con diferentes lotes de la H. L. marcada, los autores consideran que los resultados no son concluyentes.

CUADRO No. 2

| Respuesta de cachorros Beagle a la inmunización contra gonadotropinas ovinas | | | |
|---|---------|----------------|----------------|
| Pubertad | Sexo | Cachorros | |
| | | controles | tratados |
| edad promedio (meses) en que se alcanzó | Machos | 9.7 \pm 1.8 | 12.4 \pm 2.8 |
| | Hembras | 11.0 \pm 2.4 | 15.9 \pm 1.5 |

FACTOR DE LIBERACION DE LA HORMONA LUTEINIZANTE
(44) (45)

Desafortunadamente los artículos (44) (45) obtenidos sobre este particular son muy ambiguos. En uno de ellos, (45) los autores reportan el haber desarrollado un método de castración en machos y hembras (no mencionan especie) inmunizandolos contra el factor de liberación de la hormona luteinizante el cual, se encuentra comercialmente disponible, en su país, en forma sintética pura.

En el otro reporte (44) sólo mencionan el haber iniciado un proyecto sobre la supresión de la conducta sexual en caballos y perros (no indican el sexo) por inmunización activa contra este factor -

pero no incluyen ni los métodos ni los resultados preliminares.

EFFECTOS LATERALES

Los riesgos de los métodos inmunológicos se relacionan con la pureza antigénica, (37) los efectos adversos mas obvios de antígenos - gonadotrópicos impuros serían desordenes metabólicos, problemas en el crecimiento y atrofia adrenal y tiroidea. (108)

Por otra parte, se menciona (40) (108) la presencia de reacción inflamatoria y formación de abscesos en el sitio de la inyección al utilizar el antígeno emulsificado con adyuvante completo de Freund.

VIII METODOS QUIMICOS

ESTEROIDES ANDROGENICOS

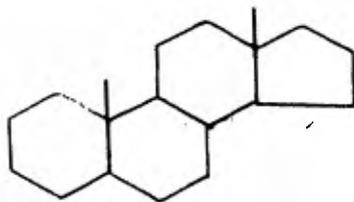
INTRODUCCION

Se les llama andrógenos a las hormonas sexuales masculinas, (24) y sustancias androgénicas a aquellas que presentan una actividad biológica similar a la de dichas hormonas.

Todos estos compuestos, andrógenos y sustancias androgénicas, presentan estructura esteroide (51) (Ver figura No. 2) similar a la de los estrógenos. (24)

FIGURA No. 2

Núcleo de un esteroide (59)



Unicamente encontramos reportes de 2 esteroides de actividad androgénica para controlar el ciclo estral canino: la testosterona y el mibolerone.

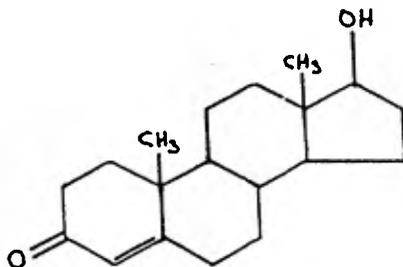
TESTOSTERONA

Origen

La testosterona (Ver figura No. 3) es sintetizada por la actividad de las células intersticiales (células de Leydig) del testículo, a partir del colesterol. (59)

FIGURA No. 3

Fórmula estructural de la Testosterona (24)

Características

Posee potentes efectos anabólicos, (51) presenta características antigonadotrópicas; (73) en la hembra, produce efectos masculinizantes como agrandamiento del clitoris; al igual que los estrógenos, — puede no sólo acelerar el crecimiento del cartílago epifisiario sino también promover el cierre de la epifisis. (52)

Modo de acción

Se considera que la testosterona inhibe la ovulación alterando — la elaboración y/o liberación de gonadotropinas por el sistema hipotálamo-hipofisiario. (149)

Formas de administración

Murray (97) reporta el uso de preparaciones inyectables de testosterona para evitar las manifestaciones de celo en la perra; dichos productos, de corta acción, debían aplicarse frecuentemente por lo que su uso resultó poco práctico.

Simmons y Hamner (120) con el objeto de superar el problema que representa el tener que inyectar repetidamente esta hormona, realizaron una investigación utilizando implantes de testosterona la cual pusieron dentro de cápsulas de caucho siliconizado, preparadas para tener un determinado índice de liberación diaria; dichas cápsulas, de 40 mm de largo, fueron insertadas, previa anestesia general, en el tejido subcutáneo de la región torácica y abdominal de perras Beagle de 9 a 10 kg de peso. El número de cápsulas insertadas, dependió de la dosis diaria de testosterona que se esperaba obtener. Experimentaron varias dosificaciones, desde 50 hasta 4 000 mcg/testosterona/día encontrando que una dosis de 759 mcg de testosterona o más por cada 4.5 kg de peso corporal por día, era efectiva para inhibir el celo en todas las perras. Utilizaron como criterio de efectividad mantener el anestro por lo menos durante 420 días aunque hubo casos en que se mantuvo hasta por 840 días.

Efectos laterales

Durante el período de implantación, no se observaron cambios conductuales o molestias debidas a los implantes. En ninguna perra se notaron signos del complejo hiperplasia quística del endometriopiometra. De 21 perras tratadas, 4 tuvieron desarrollo mamario y secretaron fluido lechoso. Todas las perras que recibieron más de 400 mcg/testosterona/día desarrollaron hipertrofia del clítoris, pero sólo en el 20 % hubo protrusion de este órgano por la vulva; el 85 % de las perras que recibieron estos niveles de dosificación presentaron una -

descarga vaginal intermitente, inodora y de poco volumen.

El intervalo entre la remoción de las cápsulas de testosterona y el retorno a estro fue de 34 a 291 días. El índice de concepción en el primer estro post-tratamiento, el número de cachorros, peso al nacimiento, relación de sexos y la conducta maternal no difirieron de los controles.

Para evitar el tener que someter al animal a otra operación para retirar las cápsulas de caucho siliconizado, se están investigando materiales biodegradables para su fabricación. (149)

MISOLERONE

Nombre genérico

Mibolerone

Fórmulas

7alfa-17-dimethyl-19-nortestosterona (149)

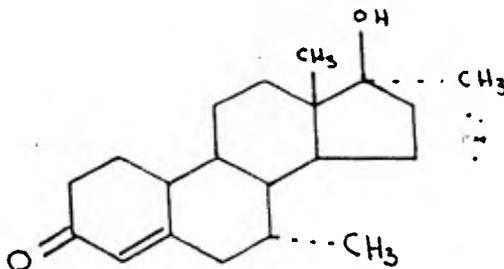
17-beta-hidroxi-7alfa-17-dimethylester-4-en-3-one (128)

Origen

El Mibolerone (Ver figura No 4) es de origen sintético, derivado del compuesto 19-nortestosterona el cual es inactivo. (51)

FIGURA No. 4

Fórmula estructural de Mibolerone (149)



Historia

La mayoría de los agentes usados en perras para inhibir, suprimir o prevenir el estro, son esteroides progestacionales derivados de programas de investigación de contraceptivos en el humano. (134) Sokolowski y colaboradores (134) diseñaron un programa de investigación en el cual evaluaron varios compuestos esteroides y no esteroides, de administración oral, seleccionados específicamente para usarse en la perra, con el objeto de encontrar un producto que tuviera una relación riesgo-beneficio aceptable; de los compuestos estudiados Mibolerone inhibió el estro y presentó el menor número de efectos indeseables — por lo que se seleccionó para un programa de investigación exhaustivo y a largo plazo.

Características

Presenta en el perro actividad andrónica, anabólica y antigona-
dotrópica, sin tener actividad estrogénica ni progestacional. (126) -
(127) (134) (149)

Usos

Iniciando la administración de Mibolerone antes de que el proes-
tro tenga lugar, evita la presentación de celo mientras dure el trata-
miento.

Modo de acción

Siendo un esteroide androgénico se ha determinado que el mecanis-
mo de acción es antigonaotrópico, bloqueando en la perra específica-
mente, la liberación de la hormona luteinizante (H.L.). (149) Nor-
malmente, bajo la influencia de la hormona folículo estimulante, de -
la H.L. y de los estrógenos, los folículos desarrollan sus etapas pri-
marias, secundarias y terciarias; cuando los folículos terciarios - -
están maduros, se rompen, hay ovulación y se forma el cuerpo lúteo. -

Al bloquear a la H. L., los folículos no se desarrollan más allá de la etapa secundaria y se evita así la ovulación; los folículos primarios y secundarios involucionan y son reabsorvidos. (140)

Calendario de administración y dosis

Las primeras investigaciones en el laboratorio mostraron que la dosis efectiva para una raza determinada no estaba específicamente relacionada con su peso ni parecía variar con el tamaño de la perra; — además razas de peso corporal similar requirieron dosis diferentes de Mibolerone por unidad de peso, para lograr la inhibición del estro lo que sugiere la posibilidad de diferencias en la respuesta farmacológica debidas a variaciones genéticas (raciales) dentro de la especie; sin embargo las pruebas realizadas, también mostraron que una — dosis determinada es efectiva para la mayoría de los animales que se encuentren dentro de un rango de peso dado, así a partir de sus experimentos Sokolowski (127) determinó los niveles de dosificación de — Mibolerone para inhibir el estro en la perra (Ver cuadro No. 3), siendo éstos efectivos en más del 95 % de los casos.

CUADRO No. 3

| DOSIS EFECTIVAS DE MIBOLERONE PARA INHIBIR EL ESTRO EN LA PERRA (126) | |
|---|--------------------------|
| Peso corporal o descripción | MIBOLERONE mcg/perra/día |
| 0.5 a 12 kg | 30 |
| 12.0 a 23 kg | 60 |
| 23.0 a 45 kg | 120 |
| más de 45 kg | 180 |
| Paator Aleman o cruza con esta raza, con peso de. — | |
| 20 a 45 kg | 180 |

En cuanto al inicio de la dosificación, Wildt et al.(149) repor-

tan que la droga es efectiva sólo cuando el tratamiento comienza antes de que principie el proestro. Sokolowski no determina explícitamente la etapa del ciclo en la cual debe iniciarse la administración de Mibolerone, sin embargo en los experimentos realizados, (128) (134) -- empezó a dosificar aproximadamente 120 días post-proestro o sea durante el anestro.

La inhibición del estro se mantiene durante todo el tiempo que se administre la droga por vía oral, diariamente. (127) (128) (149)

En lo referente a la edad en la cual puede iniciarse el tratamiento, Wildt et al. (149) recomiendan evitarlo en la perra inmadura puesto que los andrógenos pueden causar cierre epifisiario prematuro, marcado agrandamiento del clítoris y vaginitis. Sokolowski y Geng (128) realizaron un experimento utilizando las mismas dosis en perras inmaduras (edad aproximada: 6 meses) y perras maduras (edad aproximada: 1.5 años) y reportan que a una dosis de 20 mcg/perra/día durante 365 y 730 días; en el caso de las inmaduras, de 21 perras, 85.7 % presentaron agrandamiento del clítoris que varió de ligero a marcado y en el caso de las maduras, de 23 perras, sólo 34.7 % presentaron un clítoris ligeramente agrandado, siendo la incidencia de irritación vaginal y agrandamiento del clítoris más marcada en perras inmaduras que en maduras. (126) Las perras inmaduras que recibieron 20 mcg durante 730 días, presentaron disminución en el índice de concepción en el primer estro post-tratamiento, asimismo la mortalidad al nacimiento fue mayor en la camadas de perras inmaduras a las que se les había dado Mibolerone por uno o dos años en comparación a las perras no tratadas; sin embargo, reporta que esto podría relacionarse a la mayor mortalidad de cachorros usualmente asociada con perras de primero y segundo parto.

El intervalo existente entre fin del tratamiento y próximo estro, es variable como podemos apreciar a partir de los datos reportados --

por Sokolowski y Geng (128) en el experimento llevado a cabo en perras Beagle: 6 de 48 perras inmaduras y 8 de 48 perras maduras no expresaron estro en los 6 meses siguientes al fin del tratamiento, las restantes 42 perras inmaduras tratadas con 20 y 60 mcg de Mibolerone por - - 365 ó 730 días presentaron un intervalo promedio que varió de 67.58 ± 14.92 a 94.09 ± 10.59 días, rango: 18-162 días. 40 perras maduras tratadas con las mismas dosis en iguales períodos, presentaron un intervalo promedio que varió de 70.73 ± 13.27 a 109.10 ± 23.52 días, rango: 14-165 días. El intervalo estral no tuvo relación aparente a la edad que las perras inmaduras presentaban al momento del estro post-tratamiento o en el caso de las perras maduras al estro pre-tratamiento. Se puede apreciar que para ambos grupos el intervalo entre primer estro post-tratamiento y fin de este último es similar.

Vía de administración y presentaciones

Mibolerone se administra por vía oral. Las formas de presentación comercial incluyen gotas para administración oral (directamente a la boca o en una pequeña porción de alimento), como "dulce" para mascotas y en alimentos altamente aceptables los cuales están siendo desarrollados por Carnation Company en E.U.. (125)

Metabolismo y excreción

Por medio de estudios realizados en perras con Mibolerone titulado con tritio, se encontró que aproximadamente cantidades iguales del producto extensamente metabolizado, son excretadas por la orina y las heces fecales. Mibolerone estuvo presente en la mayoría de los tejidos encontrándose las más altas concentraciones en hígado, glándulas anales y órganos reproductivos; también se presentaron niveles significativos de radioactividad a lo largo del sistema digestivo. (126)

Efectos secundarios

Desde que se empezó a trabajar con Mibolerone, se observó que cau

saba agrandamiento del clítoris y que las perras tratadas mostraban - descargas vaginales cremosas 1 a 4 meses después de iniciado el tratamiento. (134) En un experimento posterior (128) en el que se administró Mibolerone a dosis de 20, 60 y 200 mcg/perra/día por 365 ó 730 - días, todas las perras tratadas presentaron grados variables de agran- damiento del clítoris pero sólo aquellas que recibieron 200 mcg pre- sentaron un agrandamiento que se consideró desagradable. También se observó cierto grado de irritación de la fosa del clítoris y descarga vaginal de tipo cremoso que consistía de material mucoso y leucocitos polimorfonucleares. Algunas perras presentaron osificación del clíto- ris y unas pocas tenían vesículas y/o papulas sobre la mucosa vaginal. Como se mencionó anteriormente, la incidencia de irritación vaginal y agrandamiento del clítoris fue más pronunciada en las perras inmadu- ras que en las maduras. (126)

Otros efectos en el tracto genital, producidos por dosis de - - 3 000, 10 000 ó 30 000 mcg/kg/día por 28 días, incluyen engrosamiento del miometrio y endometrio, incremento, aparentemente relacionado a - la droga, en el peso uterino y una disminución en el peso de los ova- rios. (126) A dosis de 200 mcg/día por 730 días, se produjo, en lo - que concierne al tracto genital, bloqueo del desarrollo de los folí- culos terciarios pero no de los primarios ni los secundarios, mante- nimiento del peso prepuberal ovárico y útero-cervical en el caso de - las perras inmaduras. (126)

Otros efectos encontrados a nivel de estudios toxicológicos, (126) trabajando dosis mayores de las recomendadas, en perros y perras de - diferentes edades, incluyen: epífora, reducción de lípidos en la corteza adrenal, hipocolesterolemia, incremento en el peso renal, ligeros incrementos en los valores medios de SGOT y SGPT que se consideró - fueron debidos a cambios en la permeabilidad de las membranas hepato- celulares, ya que no se encontraron evidencias histológicas de daño o

alteración en la función hepática.

Actualmente se está llevando a cabo un estudio (127) de por vida en 13 diferentes razas, utilizando las dosis efectivas mínimas y múltiplos de esas dosis para evaluar si Mibolerone afecta la vida media de los animales. Todas las perras se someten a exámenes físicos anuales que incluyen química sanguínea, hematología, pruebas de funcionamiento de tiroides, adrenales y pruebas de función hepática, aunadas a biopsias de este órgano para determinar si existen alteraciones histológicas en su morfología ya que por la naturaleza de su sustituto te 17 methyl, Mibolerone podría asociarse a disfunciones hepáticas — del tipo colestásico. (92)

Capacidad reproductiva post-tratamiento

Únicamente encontramos datos relacionados a la fertilidad de las perras post-tratamiento en el artículo publicado por Sokolowski y — Geng (128) en el experimento que realizaron con perras Beagle maduras e inmaduras tratadas con 20, 60 y 200 mcg de Mibolerone por 365 ó 730 días.

Las perras inmaduras tratadas con 20 mcg/día durante 730 días, — presentaron disminución en el índice de concepción, en la relación — hembras destetadas/ machos destetados y significativa reducción en el número de cachorros destetados. A una dosis de 60 mcg/día por 730 — días se presentó disminución en el porcentaje de cruzamientos. En general, se presentó en las perras inmaduras tratadas, aumento en la — mortalidad al nacimiento en relación a los controles, tanto en la camada en su totalidad como de los cachorros machos, además hubo una — significativa reducción en el porcentaje de machos destetados.

Las perras maduras únicamente mostraron disminución en el índice de concepción; el promedio del número de cachorros paridos, el promedio del número de cachorros hembra paridos y la duración de la gesta-

ción fueron iguales en las perras tratadas y en los controles. No se encontraron anomalías anatómicas de naturaleza consistente en los cachorros concebidos en el estro posterior al tratamiento con Mibolerone.

Dentro de los estudios toxicológicos (126) se evaluó el efecto de Mibolerone en la perra gestante. A dosis de 20 ó 60 mcg/perra/día, - administradas a los pocos días después de la monta y hasta el destete (42 días post-parto) se encontró que la concepción, implantación, gestación, parto y lactación fueron normales en todas las perras tratadas. No se encontraron lesiones ni en las perras ni en los cachorros excepto que los cachorros hembra estaban masculinizados.

Nombres comerciales

En Estados Unidos, los laboratorios UpJohn Co. lo registraron con el nombre de "CHEQUE" (149) y según comunicación personal* actualmente ya está a la venta; en nuestro país, UpJohn de México lo sacará al mercado próximamente, bajo el nombre de "MATENON" en la presentación de gotas para añadir al alimento.

* Comunicación personal: Dr. Jorge Cárdenas Contreras.
Laboratorios UpJohn de México.- División Tico.

VIII METODOS QUIMICOS
ESTEROIDES PROGESTACIONALES

INTRODUCCION

En la década de los 30's se aisló la progesterona a partir del — cuerpo lúteo y se purificó; en 1937 se descubrió que las inyecciones de esta hormona inhibían la ovulación en el conejo; (35) en 1948 se — publicó que la inyección diaria de progesterona a vacas y ovejas podía prevenir el estro, el cual retornaba al terminar el tratamiento; (140) 4 años después apareció el primer reporte (18) (25) (60) (125) (140)— publicado por Murray y Eden (97) sobre el uso satisfactorio de progesterona para controlar el estro canino, el cual abrió el camino para — evaluar el uso de agentes progestacionales en la perra. (25) Es digno de mención el hecho de que estos agentes se han derivado de programas de investigación sobre contraceptivos en humanos (134) y que en general no se han escogido por su especial conveniencia para la perra sino en base a su disponibilidad. (25)

En la mujer, las progestinas, en combinación con estrógenos, se — han usado para prevenir la concepción; en la perra, se usaron primero con el objeto de evitar las manifestaciones de celo (7) (14) (29) (97) y a partir del inicio de la década de los 70's su uso se ha enfocado — más en evitar la preñez y ayudar a reducir el problema de la sobrepoblación canina. (34) (125)

Las primeras presentaciones de progesterona, utilizadas para controlar el estro canino, debían aplicarse frecuentemente y por vía parenteral lo que resultaba poco conveniente, de tal manera que las in—

investigaciones se desviaron hacia la evaluación de progestágenos por vía oral como la 17 alfa acetoxiprogesterona, la metilgestrenolona y el acetato de noretisterona el cual se introdujo al mercado veterinario de Gran Bretaña, por los laboratorios Parke-Davis, bajo el nombre comercial de Norlutín A, utilizándose mucho en la raza Greyhound. (110)

En Estados Unidos, los laboratorios Up-John Co. introdujeron el acetato de medroxiprogesterona en dos presentaciones para uso veterinario; una era para administración oral (PROVERA*) y otra para usarse por vía parenteral (PROMONE*), esta última que parecía ser la panacea por tanto tiempo esperada para controlar el estro canino, por su larga acción, (sólo se aplica cada 6 meses) fue retirada del mercado en Abril de 1966 debido a que parece se incrementaron los problemas endometriales después de un uso prolongado tanto en perras jóvenes — como en viejas. (153)

En Inglaterra, donde la filial de este laboratorio también la introdujo (PROMONE E**), se usó por un período de 18 meses (150) en dosis de 50 a 150 mg según el peso corporal; en Noviembre de 1965 la dosis recomendada se redujo a 50 mg para todos los tamaños, seis meses más tarde se retiró el producto del mercado para hacer mas estudios — sobre la posible relación de Promone-E a una incrementada incidencia de anomalías uterinas en la perra; en Febrero de 1968 se decidió no volver a venderlo, sin embargo, se reintrodujo a este país por 2 — firmas: Berk Pharmaceuticals y Leo Laboratories Ltd. quienes les dieron los nombres comerciales de Anovulin y Perlutex respectivamente. (32)

La imposibilidad de retirar un tratamiento administrado por vía parenteral, en caso de presentarse efectos laterales, hizo que se pusiera mas énfasis en las investigaciones que se realizaban sobre progestágenos orales.

* Nombre Comercial: Laboratorios Up-John Co.

** Nombre Comercial: Laboratorios Up-John Ltd.

El acetato de megestrol, que desde 1966 ya había estado a la venta en Finlandia, para uso veterinario, se introdujo en Inglaterra hasta marzo de 1969, por los laboratorios Galaxo, con el nombre comercial de Ovarid (36) y después los laboratorios Schering lo introdujeron en Estados Unidos bajo el nombre de Ovaban; este compuesto de corta acción se administra por vía oral por lo que en caso de presentarse efectos indeseables se puede retirar de inmediato.

El deseo de encontrar, entre los diferentes progestágenos existentes, alguno que sea idóneo para el control del estro canino ha hecho que se utilicen en la perra tanto a nivel clínico como experimental, otras sustancias con actividad progestacional tales como la proligestona y los acetatos de melengestrol, de clormadinona y de delmadinona, estos 2 últimos ya disponibles para uso veterinario en Europa. (34)

CLASIFICACION

Los esteroides progestacionales también llamados progestágenos y menos comunmente progestinas, son compuestos con estructura (Ver figura No. 5) y actividad biológica similar a la progesterona. (35) (135)

Jones (73) y Goodman (51) consideran a la progesterona como la progestina más común, Corner y Allen la aislaron a partir del cuerpo lúteo de la cerda y después se obtuvo por síntesis, pero debido a que tenía que administrarse por inyección y su acción duraba poco (51) se sintetizaron muchos derivados en búsqueda de mayor potencia, excreción más lenta y actividad oral. (32) (35)

En 1940 se aisló de las glándulas suprarrenales la 17 alfa-hidroxi progesterona la cual presentó poca actividad progestacional, pero a partir de ella se sintetizaron varios compuestos, que se han usado en la perra, entre ellos su ester acético: 17 alfa-acetoxiprogesterona, su análogo 6 metílico: acetato de medroxiprogesterona, (51) el acetato clormadinona (101) (143) y el análogo 6 metílico de esta última subs-

tancia denominado megestrol. (51)

En 1954, (51) se descubrió que la remoción del carbono 19 del núcleo esteroide de los andrógenos resultaba en una clase de compuestos con actividad progestacional, (135) el compuesto primitivo 19-nortestosterona es inactivo pero se han encontrado varios derivados como la noretindrona (noretisterona), el derivado 17 alfa-metilico (51) metilostrenolona (49) y el mibolerone, pero este último con propiedades androgénicas. (134)

Otros compuestos progestacionales usados en perras son el acetato de delmadinona, el acetato de melengestrol y la proligestona; esta última obtenida a partir de un nuevo grupo de esteroides. (105)

CARACTERÍSTICAS

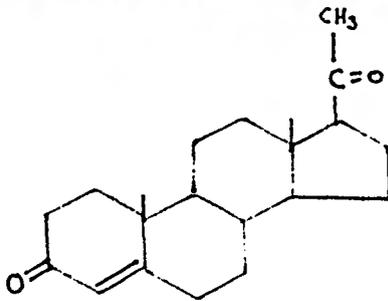
Las progestinas pueden tener diferentes acciones, así aunque algunas son puramente progestacionales, otras pueden tener grados variables de actividad estrogénica, androgénica, anabólica, antigonadotrópica o antiestrogénica.

Los progestágenos con actividad estrogénica generalmente se han considerado indeseables para usarse en la perra (25) ya que incluso pueden alargar el estro (60) y/o sensibilizar el útero; (9) en cambio la actividad antiestrogénica puede ser significativa en reducir el riesgo de desordenes uterinos cuando este órgano está en proceso de sensibilizarse al administrar el contraceptivo; también puede ayudar a abolir los signos de estro durante la dosificación de tipo supresivo (25) de esto resulta la necesidad de conocer las diferentes actividades de los progestágenos; ahora bien, estos esteroides tienen una marcada diferencia de actividad según la especie en que se use (99) por lo que existen serias limitaciones para extrapolar los resultados de una especie a otra. (65)

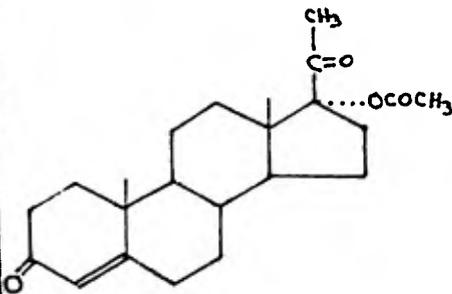
La progesterona y la 17 alfa-acetoxiprogesterona han mostrado - -

FIGURA No. 5

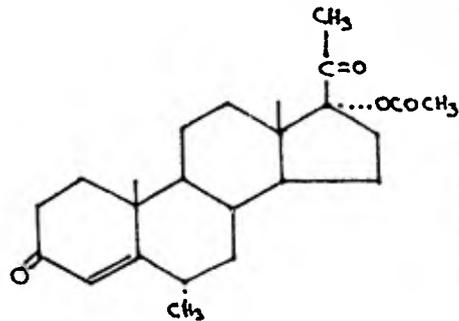
FORMULAS ESTRUCTURALES DE LOS PROGESTAGENOS UTILIZADOS
PARA CONTROLAR EL CICLO ESTRAL CANINO



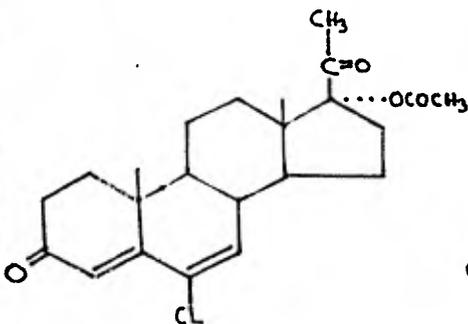
PROGESTERONA (51)



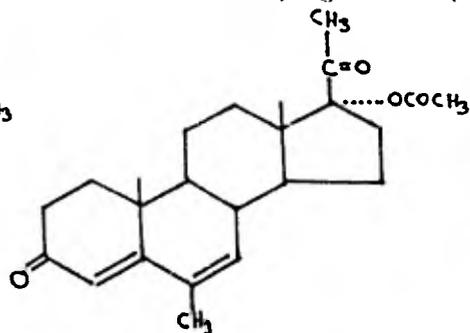
17 alfa-acetoxipregesterona (25)



acetato de medroxipregesterona (25)



acetato de clormadinona (51)

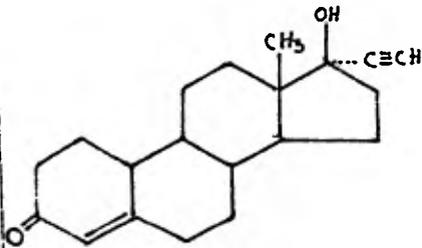


acetato de megesterol (33)

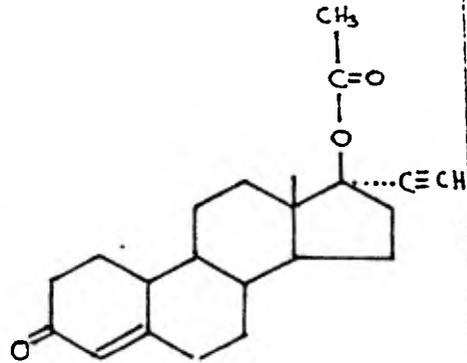
FIGURA No. 5.

continúa

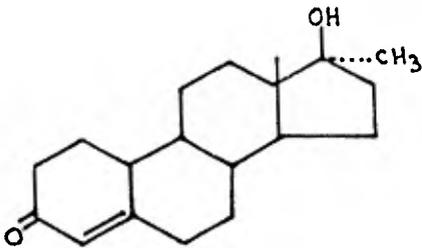
FORMULAS ESTRUCTURALES DE LOS PROGESTAGENOS UTILIZADOS
 PARA CONTROLAR EL CICLO ESTRAL CANINO



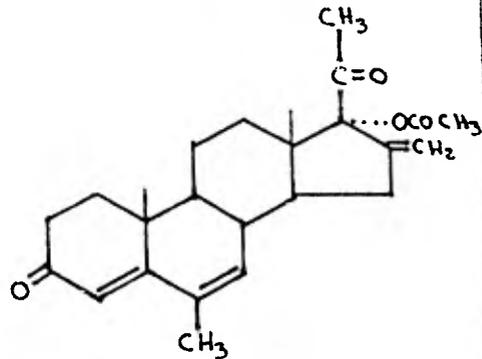
Noretisterona (51)



acetato de noretisterona (25)



Metilostrenolona (25)



acetato de melengestrol (135)

tener al usarse en perras, actividad antigonadotrópica. (8) (21)

El acetato de clormadinona (CAP) en el humano tiene actividad puramente progestacional de alta potencia (51) pero ésta varía mucho en las diferentes especies animales en que se ha descrito. (54) En la mujer la potencia progestacional de CAP es 5 veces que la de la noretisterona (NET). La perra Beagle presenta la misma sensibilidad que la mujer a NET pero es marcadamente más sensible a CAP que el humano. (65) Según la prueba utilizada para medir la actividad progestacional, CAP es de 30 a 225 veces más potente que NET en la perra. (65)

El acetato de medroxiprogesterona (MAP) es un esteroide sintético antiestrogénico en la perra y en la gata (60) siendo aproximadamente 3 veces más activo que la progesterona en lo relativo a esta actividad; su potencia progestacional es excepcionalmente alta y muy prolongada. (5) Bryan (16) atribuye su acción a largo plazo, después de una inyección subcutánea o intramuscular, a la poca solubilidad de MAP en los fluidos corporales; este autor también reporta que MAP tiene efectos anti-inflamatorios. Por vía oral parece ser 5 veces más potente que la progesterona por vía subcutánea, (60) es de 20 a 30 veces más potente que esta última en suprimir la ovulación en los animales. (29) La potencia biológica de MAP sobre el endometrio del conejo es 24 a 48 veces la de la progesterona, sin embargo la potencia relativa de estos 2 compuestos sobre el endometrio canino es desconocida. (14)

El acetato de megestrol (MA) tiene propiedades semejantes al acetato de clormadinona (51) pero la comparación de dosis iguales de estos agentes en el perro, indica que el segundo es más potente que el primero. (143)

Harris y Wolchuk (60) al comparar el acetato de megestrol con el-

de medroxiprogesterona encontraron que MA es más potente que MAP en — inhibir el estro en la perra. En conejos, MA presentó una mayor actividad progestacional en comparación a MAP administrado por vía oral y a la progesterona por vía subcutánea. (33)

El acetato de megestrol carece de actividad estrogénica, anabólica y androgénica; tiene actividad antigonadotrópica y antiestrogénica y — parece ser el esteroide sintético antiovlatorio más activo. (33)

Su vida media biológica, en el perro, (por nivel sanguíneo) es — de 8 días (18) siendo casi 10 veces más larga que la vida media de este producto en la mujer. (99)

La noretisterona, en la mujer, es una potente progestina con leve acción androgénica, (51) en la perra inmadura causa una respuesta pre dominante estrogénica (143) (144) aunque parece que sólo cuando se — aplica a altas dosis (12.8 mg/kg por 30 días). (69)

En el humano la noretisterona es 2 veces más potente que su acetato (104) pero para suprimir los signos de estro en la perra, el acetato resultó aproximadamente 2 veces más potente que la noretisterona. (20)

La metilostrenolona es intensamente progestacional pero en el — hombre también es apreciablemente androgénica (51) incluso Goodman — (51) no la incluye en el capítulo de progestinas sino en el de substancias androgénicas y anabólicas.

Gerber y Sulman (49) reportan que su uso en la perra tuvo efectos anabólicos, provocó en el endometrio hiperplasia con formación de — quistes mucosos y que aparte de ésto, no se encontró ningún efecto ad verso en la apariencia clínica. Debido a que se presentó estimula- — ción de tipo progestacional en el útero y a que no se reportó agrand miento del clítoris (característico al usar substancias androgénicas) consideramos que por lo menos en la perra, la metilostrenolona actúa

más como progestágeno que como andrógeno.

El acetato de melengestrol (MGA) ha probado ser un potente progestágeno en los rumiantes; en la perra causa efectos uterinos similares a los reportados para la progesterona, MA, MAP, 17 alfa-acetoxiprogesteronona y CAP. (53)

El acetato de delmadinona (DMA) es una potente progestina, tanto por vía oral como parenteral, que ejerce efectos antiestrogénicos y antiandrogénicos; se supone que tiene propiedades antigonadotrópicas pero esto aún está en controversia. (48)

NOMENCLATURA

Debido a que un solo progestágeno puede tener varios nombres genéricos y a que sus fórmulas tienen diversas formas de expresión, se ha creado cierta confusión con respecto a la nomenclatura de estas sustancias, de la cual tenemos ejemplo en el artículo de Colton (29) - - quien cita como diferentes al acetato de medroxiprogesteronona y al 6 - alfa-metil-17-acetoxiprogesteronona siendo que esta última es la fórmula del primero, por lo cual, consideramos que sería de utilidad conocer los diferentes nombres genéricos y fórmulas que existen para un sólo producto.

En el Cuadro No. 4, se anotan los diferentes nombres genéricos, fórmulas, abreviaciones usuales y las referencias de donde se obtuvieron.

USOS

Algunos progestágenos se han usado con fines terapéuticos (25) - (69) (81) (150) lo que está fuera del objetivo de esta revisión. Al hablar de los diferentes usos de las progestinas, sólo nos referimos a aquellos relacionados con el control del ciclo estral de la perra.

La terminología empleada para describir el uso y respuesta a los agentes progestacionales es confusa. (9) (25) (32)

CUADRO No. 4.

| NOMBRES GENERICOS Y FORMULAS DE LOS PROGESTAGENOS USADOS EN LA PERRA | | |
|--|--|---|
| NOMBRES GENERICOS | | FORMULAS |
| 17 alfa-acetoxiprogesterona (15) | | |
| acetato de hidroxiprogesterona (8) | | 17 alfa-acetoxiprogesterona (93) |
| acetato de medroxiprogesterona (25) | | 17 alfa-acetoxi-6 alfa-metilprogesterona (93) |
| MAP* (25) | | 6 alfa-metil-17 alfa-acetoxiprogesterona (93) |
| MPA* (14) | | |
| Progesterona | | delta ⁴ -pregnene-3, 20 dione (93) |
| acetato de clormadinona (65) | | 6-cloro-6-dehidro-17 alfa-acetoxi-progesterona (65) |
| CAP* (65) | | 6 alfa-cloro-delta ⁶ -17 alfa-acetoxiprogesterona (51) |
| | | acetato de 6-cloro-17 alfa-hidroxipregna-4,6-dieno-3,20-diona (93) |
| MGA* (135) | | |
| acetato de melengestrol (135) | | 17 alfa-acetoxi-6-metil-16-metilene-4,6-pregnadiene-3,20-dione (93) |
| acetato de delmadinona (48) | | delta ¹ -6-clor-6-dehidroacetoxi-progesterona (48) |
| DMA* | | |
| proligestona (105) | | 14 alfa, 17 alfa-propylidene-dioxy progesterona (105) |

* Abreviaciones

CUADRO No. 4

continúa

| NOMBRES GENERICOS Y FORMULAS DE LOS PROGESTAGENOS USADOS EN LA PERRA | | | |
|--|------|--|------|
| NOMBRES GENERICOS | | FORMULAS | |
| Noretindrona | | 17-hidroxi-19-nor-17 alfa-pregn-4-en-20-yn-3-one | |
| Noretisterona | (51) | 19-nor-17 alfa-etinilttestosterona | |
| Anhidrohidroxinorprogesterona | | 17 alfa-etinil-19-nortestosterona | |
| 19-noretisterona | | 19-nor-17 alfa-etinil-17 beta-hidroxi-4-androst-en-3-one | (93) |
| Norpregneninolona | (93) | 19-nor-17 alfa-etinilandrosten-17 beta-ol-3-one | |
| NET* | (65) | 17 alfa-etinil-19-nortestosterona | |
| | | 19-nor-etinil-testosterona | (10) |
| Acetato de megestrol | (80) | 17 alfa-acetoxi-6 metil prena 4:6-diene-3:20-dione | (33) |
| MA * | (80) | 6-metil-6-dehidro-17-acetoxiprogesterona | (60) |
| | | 6-dehidro-6-metil-17 alfa-acetoxiprogesterona | (25) |
| | | 6-metil-delta ⁶ -17-alfa-acetoxiprogesterona | (23) |
| Metilgestrenolona | (49) | 17 beta-hidroxi-17-metilestr-4-en-3-one | |
| Normetandrolona, normetandrona | | 17 alfa-metil-19-nortestosterona | (93) |
| Metil-nortestosterona | (93) | 17.alfa-metilnortestosterona | (51) |
| Acetato de noretisterona | (25) | Acetato de 17 alfa-etinil-19-nortestosterona | (25) |

* Abreviaciones

8

A la administración de un progestágeno durante los primeros días del proestro, se le ha denominado: dosificación supresiva. (25) (35) - (48) curso de prevención, (80) (109) aplazamiento del estro. (10)

A la administración del progestágeno días antes de que se presenten los primeros signos de proestro, se le ha denominado: supresión de estro inminente, (40) prevención del estro, (25) aplazamiento del estro, (35) (48) curso de prevención. (109)

A la administración del progestágeno durante la etapa de anestro para prevenir la presentación de un celo no inminente, se le ha denominado: prevención del estro, (25) (48) aplazamiento del estro, (35) - (80) curso de aplazamiento. (109)

Como puede observarse, un mismo término ejem: aplazamiento del estro se usa para los 3 diferentes tipos de administración; el problema radica en que muchos autores utilizan estos términos sin explicar exactamente en que etapa del ciclo estral de la perra, iniciaron la dosificación lo que impide una correcta evaluación de los resultados obtenidos ya que por ejemplo aunque se informe no haber observado efectos laterales en el útero, en un determinado número de perras en las que se "evitó" el estro, no se sabe si el progestágeno se administró durante la etapa de anestro (útero no sensibilizado con estrógenos) o cuando la perra ya presentaba celo (útero estrógeno sensibilizado).

Christie y Bell (25) propusieron que el término "supresión" sólo se use para describir la abolición de los signos de proestro o estro cuando la droga comienza a utilizarse durante alguna de éstas fases, y que el término "aplazamiento" sólo para indicar el intervalo entre la administración de una dosis supresiva y el retorno a un estro normal; también propusieron que "prevención" debe usarse para describir la administración de un progestágeno a una perra normal que no esté en calor, y el término "retraso" para indicar el intervalo entre la administración de una dosis preventiva y la presentación del siguiente

estro.

Basándose en esta terminología, el administrar un progestágeno — justo antes de que se inicie el proestro (aun en la etapa de anes — tro) se denominaría también dosificación preventiva, pero puesto — que algunos progestágenos se usan en diferentes dosis para prevenir — un celo no inminente y uno inminente, y ya que en algunos casos el — momento en que se inicia la dosificación es crítico, es preferible — no limitarse a 2 términos: prevención y supresión, sino incluir tam — bién el de "prevención de un celo inminente" para referirse a la — administración de un progestágeno días antes de que se presenten los — primeros signos de proestro.

En el Cuadro No. 5, se anotan las diferentes formas en que se — han tratado de usar los progestágenos para controlar el ciclo estral — de la perra.

En el caso de la progesterona, Murray y Eden (97) recomiendan ini — ciar la terapia antes de que se presenten los signos externos de pro — estro (prevención de celo inminente); Burch (17) reporta que de 3 — perras tratadas, una de ellas estaba en proestro (supresión), siendo la única que entró en celo durante el tratamiento, Brodey y Fidler — (14) reportan que dos perras dosificadas supresivamente presentaron — piometra.

Beard (8) se refiere al uso de 17 alfa-acetoxiprogesterona en — perras en anestro (prevención), pero Bryan (15) no reporta la etapa — del ciclo en que inició la dosificación.

Up-John Ltd. recomendaba que MAP inyectable (PROMONE-E) sólo se — administrara durante la etapa de anestro (32) o sea para prevenir la — presentación de celo, sin embargo en la literatura revisada observa — mos que en la década de los 60's, MAP inyectable se usaba tanto para — prevenir el celo como para suprimirlo (5) (14) (29) (150) y este —

CUADRO No. 5

| DIFERENTES FORMAS DE USO QUE HAN SIDO PROBADAS CON LOS PROGESTAGENOS | | | | | |
|--|---------------|------|-----|----|---------------------------|
| PRODUCTO | VIA DE ADMON. | USOS | | | REFERENCIAS |
| | | P | PEI | S | |
| PROGESTERONA | INY. | ? | SI | SI | (14) (17) (97) |
| 17 ALFA ACETO XI PROGESTERO NA | ORAL | SI | ? | ? | (8) (15) |
| MAP | INY. | SI | ? | SI | (5) (14) (29) (135) (150) |
| | ORAL | SI | SI | SI | (9) (32) (60) (95) (129) |
| MA | ORAL | SI | SI | SI | (7) (10) (18) (32) |
| | | | | | (35) (36) (60) (80) |
| NET | ORAL | NO | SI | SI | (102) |
| ACETATO DE NET | ORAL | NO | SI | SI | (31) (32) (50) |
| | | | | | (57) (109) (113) |
| METIL OESTRENOLONA | ORAL | NO | SI | SI | (49) |
| | INY. | NO | SI | SI | |
| MGA | ORAL | SI | NO | NO | (130) |
| | IMPLANTE | SI | NO | NO | |
| DMA | ORAL | SI | SI | SI | (48) |
| | INY. | SI | SI | SI | |
| PROLIGESTONA | INY | SI | ? | SI | (105) |

P: Prevención PEI: Prevención de aborto inminente S: Supresión

mal uso del producto pudo haber influido en la alta incidencia de —
desordenes uterinos.

MAP en forma de tabletas para administración oral, también se ha—
usado para prevenir y para suprimir el estro. Sólo encontramos repor—
tes de administración oral por largos períodos a nivel experimental —
(9) (60) (95) (129) pero en cuanto a su uso a nivel clínico, general—
mente se recomienda (32) (135) para administrarlo durante cortos pe—
ríos, ya sea para prevenir la presentación de un estro inminente —
como para suprimirlo.

Bell y Christie, (9) a nivel experimental, obtuvieron resultados—
satisfactorios iniciando la administración de MA en las semanas 2 a —
9 de anestro, pero a nivel clínico sólo se ha usado para prevenir un—
estro inminente o para suprimirlo.

Gerber y Sulman (49) probaron la metilostrenolona para prevenir—
un estro inminente y para suprimir un estro ya presente y según su —
investigación el producto no tuvo éxito como supresivo.

Gerber et al. (48) probaron las 3 formas de uso con el DMA pero —
en el caso de las perras dosificadas supresivamente, en caso de monta—
accidental, no siempre se evitó la concepción; esto mismo ocurrió con—
la proligestona. (105)

MODO DE ACCION

En general, los progestágenos tienen numerosas acciones fisioló —
gicas, pero las siguientes son las más importantes:

- 1) Inhiben la liberación y/o producción de HFE, lo que probable —
mente suprime el crecimiento de los folículos ováricos y la —
producción de estrógenos, evitando los cambios internos y ex —
ternos característicos del estro. (5) (9) (10) (21) (29) (32)—
(33) (35) (69)

- 2) Inhiben la liberación de HL, lo que evitaría la ovulación, — formación de cuerpo lúteo y liberación de progesterona. (5) — (10) (21) (29) (32) (33) (35) (69)
- 3) Inhiben la liberación de factores luteotrópicos de tal mane — ra que pueden afectar la vida del cuerpo lúteo, (29) (35) — pero hay que recordar (ver capítulo: Endocrinología del ci — clo estral canino, pág. 14) que aunque se ha identificado — prolactina en hipófisis de origen canino (25) (32) su signi — ficancia en el control del cuerpo lúteo aún no se ha estable — cido. (27)
- 4) Ejercen efectos antiestrogénicos periféricos. (9) (10) (32) — (35) (69)
- 5) Provocan que el moco vaginal se torne más espeso, haciéndose — hostil a los espermatozoides. (35) (120)
- 6) En el útero, promueven el crecimiento y secreción endometrial. — (8) (29) (32) (35)
- 7) Retrasan en algunas especies y en ciertas circunstancias la — implantación del óvulo fertilizado. (35) (120)

Ya que no todos los progestágenos presentan las acciones enlista — das, y puesto que su actividad relativa con respecto a cada función — puede variar de compuesto a compuesto y de especie a especie, (35) — hemos creído necesario describir la información obtenida, a partir — de estudios en perras, sobre el modo de acción probable de algunos — de los progestágenos.

Bryan (15) no pudo definir claramente el mecanismo de acción de — la 17 alfa-acetoxiprogesterona para retrasar el estro; sólo observó — que en los ovarios de los animales sometidos a tratamiento a largo — plazo se había inhibido la maduración de los folículos de Graaf, lo — que aparentemente se debió a que la inhibición de la HFE por la 17 — alfa-acetoxiprogesterona no es total. (8)

Se ha sugerido que básicamente el modo de acción de el acetato — de medroxiprogesterona es antigonadotrópico, suprimiendo la secre— ción de HFE, HL y HLT, (150) aunque también podría actuar por medio— de sus propiedades antiestrogénicas. (60)

Burke y Reynolds (18) opinan que el mecanismo de acción de el — acetato de megestrol para la supresión del estro es por medio de la— inhibición de la liberación de gonadotropinas, pero en realidad el — sitio y modo de acción de el acetato de megestrol en la perra es des— conocido. (10) (149)

A pesar de que Gerber y Sulman (49) creen que la metilostrenolona actúa deprimiendo el hipotálamo y la hipófisis, aceptan que su modo de acción aún está en controversia y que no puede excluirse una — supresión periférica directa en los ovarios.

A partir de los resultados que se obtuvieron al usar el acetato— de delmadinona en perras, Gerber et al. (48) sugieren que la preven— ción del estro podría ser el resultado de la acción directa del ace— tato de delmadinona sobre los centros hipotalámicos responsables de— la liberación de HFE y HL hipofisiarias, y que el control de un estro inminente o la supresión pudiera deberse a la acción directa o indi— recta de DMA sobre la hipófisis suprimiendo la secreción de HFE y — probablemente también de HL, aunque no excluyen la posibilidad de un— bloqueo a nivel de hipotálamo, el cual explican por las característi— cas antiestrogénicas del compuesto lo que le permitiría ocupar los — sitios receptores o reemplazar al estradiol en esos sitios.

En general, cuando los progestágenos se usan para prevenir el — estro o la presentación de un celo inminente, es probable que sea la— actividad antigonadotrópica la que en gran medida actúe para controlar la función reproductiva. (25) Si la dosificación es de tipo supresi— vo, existe la probabilidad de que también en este caso el modo de —

acción sea por bloqueo a la HFE, (9) aunque quizá la inhibición a la liberación de la HL, aunada a las propiedades antiestrogénicas del compuesto jueguen un papel más importante; a estas últimas se les atribuye la reversión de los cambios conductuales. (9)

Bell y Christie(9) consideran que mientras no se hagan estudios detallados sobre los efectos fisiológicos y bioquímicos de los agentes progestacionales sobre la hipófisis, ovario y útero de las perras, el sitio y modo de acción permanecerá obscuro.

CALENDARIO DE ADMINISTRACION Y DOSIS

PROGESTERONA DE DEPOSITO

Vía de administración

Intramuscular profunda. (17)

Dosis recomendadas

- 1) 2.2 a 3.3 mg/kg a intervalos de 2-3 semanas; iniciar la terapia antes de la presentación de los signos externos de estro. (97)
- 2) Dosis inicial de aproximadamente 2.2 mg/kg y las subsecuentes a intervalos de 2 semanas, de aproximadamente 3 mg/kg; en los casos en que la dosificación se inició cuando ya estaban presentes los signos de proestro, se presentó estro durante el tratamiento. (17)
- 3) 1.6 mg/kg a intervalos de 14 días, no se menciona la etapa del ciclo en que debe iniciarse la dosificación. (125)

Intervalo entre remoción del tratamiento y próximo estro

Teóricamente depende de la cantidad de hormona usada y el número de inyecciones aplicadas, (97) pero a nivel clínico los reportes no apoyan esta afirmación ya que en el primer caso, la dosis se adminis-

tró de una a tres veces y la mayoría presentaron estro a los 3 meses -- de finalizado el tratamiento; (97) en el segundo caso la dosis se ad-- ministró 6 veces y el estro se presentó de 16 a 21 días después de la-- última inyección, (17) y en el tercer caso no se reporta el intervalo.

Fertilidad post-tratamiento

Sólo Burch (17) menciona que una de las 3 perras tratadas se cru-- zó, presentó una gestación normal y tuvo 7 cachorritos saludables.

17 ALFA-ACETOXIPROGESTERONA

Vía de administración

Oral.

Dosis

Bryan (15) estableció como dosis mínima efectiva 2.5 mg/kg/día; -- dicha dosis incorporada en el alimento de 9 perras durante 70 semanas-- evitó la presentación de estro en todas ellas. Sin embargo, cuando -- la misma dosis se dió en suspensión y se administró una vez al día a -- 3 perras durante 32 semanas, 2 presentaron estro durante el tratamien-- to, pero cuando se administraron 4mg/kg/día en la misma forma y a igual número de perras, el estro no apareció en las 32 semanas de tratamien-- to. Estos datos parecen indicar que se requieren dosis más altas de -- este compuesto cuando es más largo el intervalo entre cada administra-- ción. El que no se haya determinado la etapa del ciclo que presentaban las perras al inicio del tratamiento y el pequeño número de perras -- dosificadas impide obtener alguna conclusión.

Intervalo entre remoción del tratamiento y próximo estro

Las perras dosificadas con 2.5 mg/kg/día por 70 semanas presenta-- ron el primer estro post-tratamiento en un período promedio de 2.5 me-- ses; y las dosificadas con 4 mg/kg/día por 32 semanas lo presentaron -- 1.5 meses después de finalizada la dosificación; además, un grupo de --

perras que recibieron 100 mg/kg/día, en el alimento, por 36 semanas presentó estró hasta 6.5 meses después de haber cesado el tratamiento. El autor no reporta los rangos para cada grupo, pero informa - que algunas perras retornaron al estró dentro de las 2 semanas posteriores al tratamiento mientras que otras tardaron hasta 8 meses.

Fertilidad post-tratamiento

Aunque al primer estró, muchas de las perras quedaron preñadas y tuvieron partos y camadas normales, otras presentaron problemas reproductivos y algunas no concibieron sino hasta el segundo calor, por lo que Bryan (15) sugiere que después de la dosificación con 17 alfa-acetoxiprogesterona las perras no deben aparearse antes de 6 meses de finalizado el tratamiento para asegurar un máximo de fertilidad.

ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA (MAP)

Vía de administración

Oral.

Dosis

Harris y Wolchuk (60), usando 0.01 mg/kg, no pudieron mantener un estado uniforme de anestro, pero con 0.05 mg/kg/día mantuvieron el anestro durante los 365 días que duró el tratamiento en 5 de 6 perras Beagle. Bell y Christie (9), usando también 0.05 mg/kg/día, pudieron mantener el anestro en 4 de 4 perras Beagle adultas durante 28 semanas (196 días) iniciando la dosificación de 91 a 140 días después del inicio del celo. Moltzen (95) con 5 mg/día/perra, sin tomar en cuenta el peso corporal, previno el estró en 26 de 26 perras durante 95 días.

Intervalo entre remoción del tratamiento y próximo estró

Los 3 autores aportan datos similares en lo referente a inter-

valo entre fin del tratamiento y próximo estro, así tenemos que — Harris y Wolchuk (60) reportan un rango de 28 - 111 días con un promedio de 70.5 días; Bell y Christie (9), de 14 - 122 días, promedio: 87 días y Moltzen (95) de 7 - 150, promedio: 62 días. Esta similitud de datos pudiera ser muy interesante debido a que los autores — dosificaron durante diferentes períodos: 365, 196 y 95 días; sin embargo, es difícil obtener alguna conclusión ya que Harris y Wolchuk— (60) no informan en qué etapa del ciclo iniciaron la dosificación. En el caso de Moltzen (95) no conocemos el peso promedio de las perras, lo que nos impide obtener la dosis por kg; además, aunque nos informan sobre el lapso entre fin del tratamiento y primer estro, no aportan datos separados para las perras dosificadas supresivamente.— También hay que considerar el pequeño número de animales tratados — tanto por Harris y Wolchuk (6) como por Bell y Christie. (9)

Sokolowski et al. (129) reportan haber evitado la progresión — normal del ciclo, iniciando la dosificación en diferentes etapas pero sin establecerlas, usando 5 ó 10 mg/perra/día durante 14, 49 y 84 días en perras con peso promedio de 11 kg, o sea que la dosis aproximada por kg, fue de 0.45 a 0.90 mg; muy alta en relación a la dosis mínima efectiva establecida de 0.05 mg/kg, por lo cual no es sorprendente el hecho de que haya alcanzado el éxito en el 100 % de los casos.

Los laboratorios Leo Ltd. que tienen una presentación comercial (Perlutex tablets) en Inglaterra de MAP para administración oral,— recomiendan una tableta de 5 mg/día durante todo el tiempo que se — desee prevenir la presentación del estro (32), iniciando el tratamiento 5 días antes de que el efecto sea requerido. (135) Para suprimir el estro, se recomienda una tableta de 5 mg/día durante 2 ó 3 semanas (32) a partir del inicio del proestro. (135) Moltzen (95)— con 5 mg/perra/día suprimió el estro en 22 de 25 perras. En algunos

de los animales dosificados, la administración de la droga no se — inició sino hasta el 5° día de proestro; en algunos de estos casos, — en los cuales la dosificación se continuó por 2 ó 3 días, los signos de estro reaparecieron pero se pospusieron nuevamente administrando MAP otra vez.

Fertilidad post-tratamiento

Harris y Wolchuk (60) reportan que todas las perras se cruzaron al primer estro post-tratamiento y que parieron cachorritos normales y saludables. Moltzen (95) sólo menciona que de 9 perras 7 fueron — fértiles; Bell y Christie (9) reportan que la mayoría de las perras tratadas se cruzaron al primer estro post-tratamiento y que la mayoría quedaron preñadas.

ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

Vía de administración

Parenteral.

Bryan (16) utilizando una misma dosis de MAP, pero aplicada por varias vías de administración (subcutánea, intramuscular e intraperitoneal), encontró que el retorno al estro fue más largo en las — perras dosificadas por vía subcutánea. También reporta haber encontrado en el 28.5 % de 14 perras dosificadas por vía subcutánea, una mancha caracterizada por pérdida de pelo y piel delgada, la cual desapareció en un período de 2 a 12 meses; debido a esto, se recomienda que MAP se aplique por vía subcutánea en un sitio poco observable ejem: aspecto medial del flanco. (29)

Dosificación para suprimir el estro

Se sabe que el endometrio y la glándula mamaria requieren sensibilización con estrógenos para que pueda desarrollarse hiperplasia — endometrial y mamaria, por lo que se sugiere que las perras que desarrollan algún problema uterino como hiperplasia quística del endome-

trio o piometra, estén sensibilizadas con estrógenos al recibir MAP, esto es que están en proestro o estro. (150) Sin embargo, varios autores (29) (86) (89) (150) reportan haber usado MAP tanto en forma preventiva como supresiva; desgraciadamente al exponer sus resultados no separan los obtenidos a partir de una dosificación preventiva de los obtenidos a nivel supresivo, lo que hace difícil evaluarlos.

Para suprimir el estro, se han usado dosis que varían desde 50- (86) hasta 250 (150) mg/perra; Mathieu y Rambaud (89) usaron de 100- a 175 mg dependiendo del peso corporal. La mayoría recomienda comenzar la dosificación supresiva en los 3 primeros días de proestro (25) desapareciendo los signos de estro en 3 a 4 días, (86) 2 a 5 (89) - ó 1 a 7, en promedio 3 días. (29)

Los autores antes mencionados no reportan cuándo retornan los animales a estro, después de la inyección supresiva; sin embargo, parece haber relación entre la magnitud de la dosis y el retraso en el estro alcanzado. (25)

Dosificación para prevenir el estro

Para prevenir el estro, se ha recomendado que MAP se aplique — después del primer calor, cada 6 meses y sólo durante la etapa de — anestro; (32) sin embargo, la presentación impuntual del ciclo subse-
cuente al tratamiento presenta una desventaja, ya que incluso dando inyecciones a intervalos de 5 meses, algunas perras entran en calor antes de poder dar la siguiente inyección. (87)

Por otro lado, se encontró que 200 días después de la inyección subcutánea de MAP radioactivo, había aún aproximadamente 1 % del material marcado en los tejidos subcutáneos (14) y que 221 días post- inyección, cuando la excreción del material radioactivo era apenas — perceptible, por medio de cirugía se encontró en el sitio de la in-
yección un residuo que representaba el 0.2 % de la dosis original. — (16) Es por esto que Brodey y Fidler (14) consideran esencial reali

zar más estudios sobre absorción de MAP a partir del tejido subcutáneo para determinar exactamente el intervalo óptimo entre administraciones sucesivas del compuesto, ya que si se aplica el producto cuando todavía hay estimulación progestacional, no se da oportunidad al endometrio de involucionar; asimismo, consideran que sería lógico reducir la dosis según se vayan aplicando.

Magnumson y Ottander (86) usando dosis fijas de 50 mg/perra, - encontraron que las razas más pequeñas permanecían sexualmente inactivas por un período más largo que las razas grandes, lo que justificaría variar la dosis de acuerdo al peso corporal. Así, inicialmente se recomendaba 50 mg para perras hasta de 9 kg de peso, 100 mg para el rango 9 - 18 kg y 150 mg para aquellas que pesaran más de - 18 kg, (150) pero debido a los problemas uterinos que se presentaron y quizá también a que un investigador reveló claramente que la respuesta endometrial a la progesterona estaba estrechamente relacionada a la cantidad de hormona dada, (14) la dosis de MAP se redujo a 50 mg para todos los tamaños.

Usando 50 mg/perra, Bryan (16) obtuvo un retraso en el estro de 6 a 26.5 meses, con un promedio de 12.5 meses. Los laboratorios - - Up-John* consideran que en promedio las perras retornan a estro en - 3 meses, aunque algunas pueden hacerlo en 3 ó más años; además se informa que en algunos casos pueden pasar hasta 1 ó 2 años antes de - que puedan concebir otra vez, ya que aunque presentan celo antes, - éste es anovulatorio. Con respecto a este factor, Bryan (16) reportó haber cruzado a las perras en su segundo estro post-tratamiento, - obteniendo un promedio de 5.2 perros vivos por camada.

* Comunicación personal: Dr. Mario Osorio Herrera. Laboratorios Up-John, S.A. de C.V.

ACETATO DE MEGESTROL (MA)

Vía de administración

Oral.

Dosificación para prevenir el estro

Sólo a nivel experimental se ha usado MA para prevenir el estro. En 1963, Harris y Wolchuk (60) mantuvieron el estado de anestro durante los 365 días que duró el tratamiento, usando dosis de 0.01 mg/kg/día y de 0.05 mg/kg/día en perras en las que no se determinó etapa del ciclo al inicio del tratamiento. A la dosis de 0.01 mg, el primer estro post-tratamiento se presentó en promedio a los 93.8 días (rango 22 - 243 días), y las perras en que se usó 0.05 mg presentaron su primer estro en promedio a los 211 días post-tratamiento (rango: 116-311 días).

Bell y Christie (9), con la dosis de 0.01 mg/kg/día administrada durante 196 días en perras que al inicio del tratamiento se encontraban en anestro (91 - 140 días a partir del primer día de proestro), reportan que el primer estro post-tratamiento se presentó en promedio a los 115 días (rango: 91 - 133 días), y que con una dosis de 0.20 mg/kg/día administrada en iguales condiciones el promedio fue de 210 días (rango: 140 - 252 días).

Analizando estos datos, se observa que a una misma dosis, 0.01 mg, el intervalo promedio entre fin del tratamiento y primer estro es más o menos similar, independientemente de la duración del tratamiento; que al incrementar la dosis a 0.05 mg casi se duplicó este intervalo, y que con una dosis mayor, 0.20 mg, administrada durante menos tiempo que la dosis de 0.05 mg, no hubo diferencia entre el efecto producido.

Harris y Wolchuk (60) dosificaron 11 perras con MA y sólo reportan que una no quedó preñada en el primer estro post-tratamiento. Bell y -

Christie (9) reportan que todas las perras dosificadas con MA quedaron preñadas, aunque no establecen claramente si durante su primer estro post-tratamiento.

Dosificación para prevenir un estro inminente

Para prevenir la presentación de un estro inminente, el acetato de megestrol debe administrarse a una dosis de 0.5 mg/kg/día, de preferencia 14 días (lo menos 7 días) antes de la fecha de inicio del próximo proestro; el tratamiento no debe continuarse por más de 32 días (máximo: 40 días (35)). (7) (32) (35) (149) No es posible — predecir con precisión cuándo ocurrirá el próximo estro, (7) (32) ya que esto depende de la duración del tratamiento y de la etapa de — anestro en que se inició la dosificación. (35) Rara vez se retrasa — por más de 6 meses (7), generalmente se obtiene un retraso de 3 meses. (35) Burke y Reynolds (18) reportan en base a pruebas clínicas un aplazamiento de 30 a 280 días y en base a pruebas experimentales — de 77 a 356, con un promedio de 170 días; además informan que usando este régimen, sólo el 3 % de 119 perras presentó signos de estro — durante el tratamiento.

Con respecto a la frecuencia con que puede repetirse el trata — miento completo, unos autores (7) (32) dicen que no debe repetirse — más de una vez cada 6 meses, la literatura del producto establece — que no deben administrarse más de 2 tratamientos consecutivos y — Evans (35) recomienda no repetir el tratamiento más de 2 veces en 12 meses.

La dosis de 0.5 mg/kg, es aproximadamente 50 veces la dosis m — nima. efectiva para aplazar el estro, pero no se continúa durante el tiempo suficiente para inducir hiperplasia quística del endometrio; — (32) además, supora un posible olvido del dueño (35) aunque si se — deja de dar por 1 ó 2 días puede presentarse estro. (149)

En base a pruebas experimentales (18) se ha visto que no hay diferencia significativa entre perras tratadas para prevenir el celo inminente y perras control, en el índice de concepción al primer celo, cachorros por camada al nacimiento y al destete, ni tampoco entre el porcentaje de hembras y machos destetados. Sin embargo, la literatura del producto (Ovaban Laboratorios Schering) advierte que si se presenta celo dentro de los 30 días posteriores al tratamiento, se debe evitar la cruce.

Dosificación para suprimir el celo

Para suprimir el celo, la dosis recomendada es de 2 mg/kg/día por 8 días comenzando la administración al inicio del celo. (35) (36) Los fabricantes del acetato de megestrol en Inglaterra, específicamente mencionan los signos de inflamación vulvar y hemorragia como la indicación de iniciar el tratamiento (32) y en esto concuerdan Evans et al. (36), pero otras fuentes de información (9) indican que la dosificación debe comenzar al presentarse la inflamación vulvar y antes de que haya sangrado. En realidad, la principal dificultad para suprimir el celo se refiere al tiempo de administración; si la dosificación se inicia mucho antes de que el celo principie ejemplarmente: perras jóvenes que presentan descarga hemorrágica por uno ó dos días, una semana antes de entrar propiamente en celo, el celo no se suprime sino sólo se pospone y en consecuencia retorna muy pronto (2 a 3 meses después de finalizado el tratamiento.) Por otro lado, si la dosificación se inicia varios días después de iniciado el celo ejemplarmente: perras que presenten celo silencioso, puede presentarse " celo de rebote " el cual, aunque fértil, frecuentemente no es precedido por hemorragia proestral. (35) (36) (80) Se supone que este " celo de rebote " se debe a que un folículo muy grande para sufrir atresia está presente al iniciarse la dosificación y su desarrollo ac-

suspende por el efecto de bloqueo de MA sobre la producción de hormona luteinizante, (35) y que una vez que el compuesto es excretado, el folículo reinicia su crecimiento.

Cabe aquí mencionar los resultados obtenidos por Chainey y McCoubrey (23) sobre el metabolismo y excreción de MA en el perro. Ellos encontraron que 24 horas después de la última dosis (2mg/kg/día por 8 días) ya se habían eliminado las tres cuartas partes del total y una semana después el 90 % de la dosis ya había sido excretada.

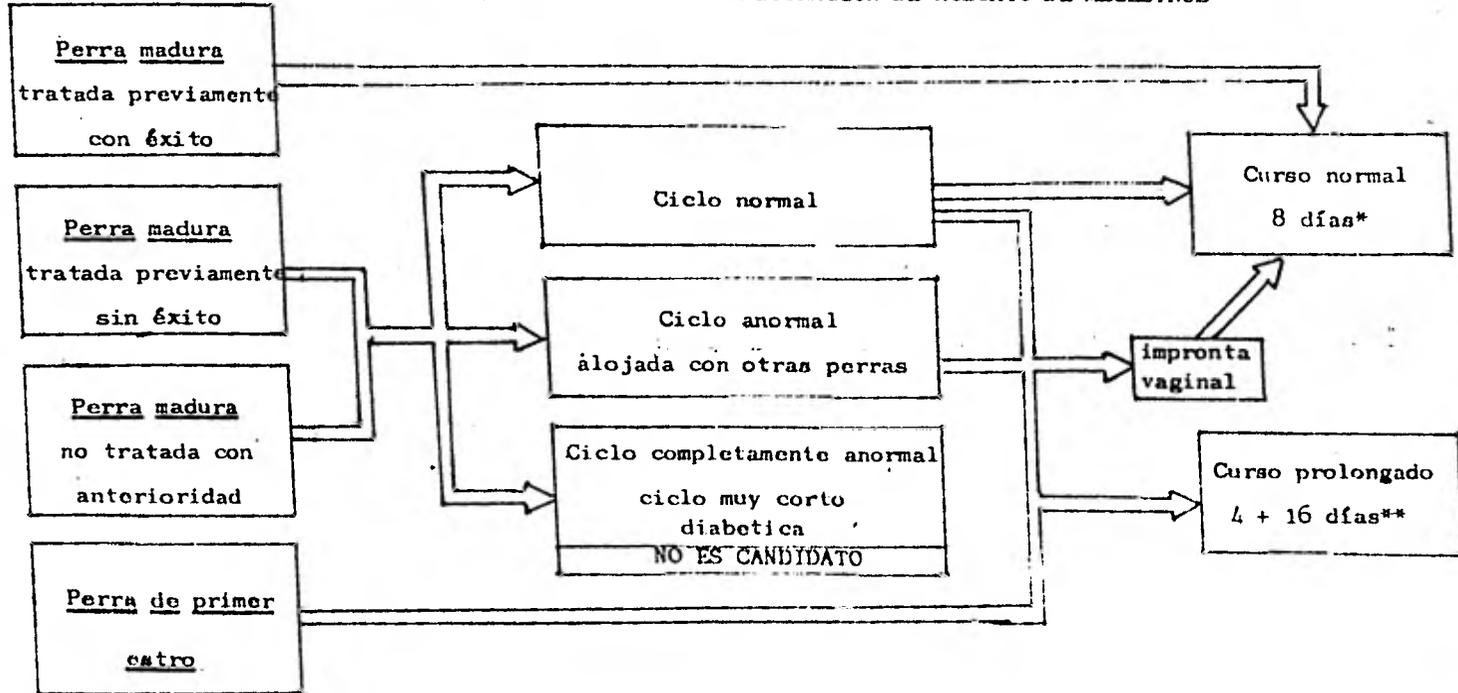
Ahora bien, si MA se administra correctamente (al inicio del proestro), los signos asociados al celo se suprimen en 3 a 4 días (36), - 2 a 3 días. (35)

Con respecto al intervalo entre la administración de un tratamiento supresivo y próximo estro, Evans (35) estableció que ya que el efecto de la correcta administración de MA al inicio del proestro es suprimir todos los días de estro, reducir los días de proestro y reemplazar el período de metaestro con el tiempo que dura la administración de la droga y el tiempo que necesita para ser eliminada del organismo, entonces la longitud del ciclo se acorta de 4 a 6 semanas, o sea que el estro posterior a un tratamiento supresivo se presentaría de 4 a 6 semanas antes de lo previsto si la medicación no se hubiese dado. Burke y Reynolds (18) reportan que 251 perras sometidas a este tipo de dosificación presentaron estro en un período de 28 a 196 días, lo que sugiere que en algunos casos hubo presentación de " estro de rebote ".

Evans (35) ha preparado una guía (Ver figura No. 6) que indica claramente el tipo de dosificación supresiva a seguir en varias circunstancias; sin embargo, aunque es muy útil, implica el conocimiento de la actividad reproductiva previa de la perra o bien el tener que realizar improntas vaginales, las cuales no siempre aportan informa-

FIGURA No. 6.

SUPRESION DE ESTRO. GUIA PARA LA ADMINISTRACION DE ACETATO DE MEGESTROL



* 2 mg/kg/día por 8 días

** 2 mg/kg/día por 4 días y 0.5 mg/kg/día por 16 días

Fuente: Evans, J.M.: The veterinary uses of progestagens. New Zealand Veterinary Journal. 24:25-34 (1976).

ción precisa. (27) Debido a esto, se evaluó un régimen de dosificación supresiva (3 mg/kg/día por 4 días seguido de 1 mg/kg/día por 12 días) cuyo inicio no tuviera que ser muy preciso. Con este calendario de administración, el intervalo entre el estro pre y post-tratamiento fue de 9 a 44 semanas, promedio: 21.4, que al compararse con los controles (rango: 15 a 52 semanas, promedio: 30.1) sólo acertó la longitud del ciclo 8.7 semanas. Esta dosis es más compleja y la posibilidad de error por parte del cliente es mayor; además es más costosa, por lo que en general no se recomienda. (80)

La literatura de los laboratorios que producen el acetato de megestrol en Estados Unidos indica que este producto no debe usarse antes o durante el primer estro; sin embargo, Bigbee (10) trató a 85 perras de 15 diferentes razas en su primer calor con 2.2 mg/kg/día por 8 días, iniciando el tratamiento en los 3 primeros días de proestro. Este autor reporta que el 92 % de las perras tratadas respondieron satisfactoriamente, es decir que el sangrado proestral y/o la inflamación vulvar se eliminaron y el estro se suprimió. De las 85 perras, sólo siguió la historia de 56, en las cuales el aplazamiento del estro varió de menos de 2 meses en 15 perras a más de 8 meses en una, y que en el 50 % de los casos el estro se pospuso por más de 4 meses. En base a sus hallazgos, considera que el acetato de megestrol es seguro y efectivo para suprimir el primer estro de las perras siempre y cuando el inicio del proestro se determine con precisión, ya que no es efectivo si se da al final de esta etapa o en el estro.

NORETISTERONA (NET)

Vía de administración

Oral.

Dosificación

La noretisterona fue administrada por Oliver (104) a nivel clínico (no se reporta el número de animales tratados) a las siguientes dosis: Preventiva: 0.2 mg/kg/día, iniciando la dosificación 1 ó 2 semanas antes de la fecha esperada de proestro. Supresiva: 0.5 a 0.6 mg/kg/día por 2 a 3 días después del primer signo de proestro visto por el dueño, y se continuó con dosis de 0.1 a 0.2 mg/kg/día por cuatro semanas.

El autor reporta un retorno al estro que puede variar de 14 días a más de 3 meses de haber finalizado el tratamiento.

Ruse y Jöchle (113), usando la misma dosis preventiva que Oliver (104), afirmaron que el estro recurría en 4 a 24 semanas; para la supresión, recomendaron una dosis más alta pero también en disminución: 1.0 mg/kg/día del primero al quinto día de proestro, 0.5 mg/kg/día del sexto al décimo día y del octavo día en adelante 0.2 mg/kg. En este caso el estro se presentó a veces a los 10 días, pero usualmente a los 20 - 30 días después de que el tratamiento había cesado.

No se encontraron datos sobre la fertilidad post-tratamiento.

ACETATO DE NORETISTERONA

Vía de administración

Oral.

El acetato de noretisterona administrado al inicio del proestro, usualmente al presentarse la inflamación vulvar pero algunas veces cuando comenzó la descarga hemorrágica, a una dosis de 0.15 a 0.2 mg/kg durante no menos de 21 días ni más de 30, fue efectivo en 38 de 40 perras en reducir las secreciones y hemorragias propias del celo; también disminuyó o suprimió el deseo por parte de la perra de buscar la compañía de otros perros; cuando la dosis se incrementó a 0.3 mg/—

kg aproximadamente en la fecha que normalmente coincidiría con el -
estro, o sea al décimo día a partir del inicio del proestro, y se -
mantuvo por 4 ó más días dependiendo de la respuesta de la perra, -
también se inhibió el desco de apareamiento. (56)

Utilizando un calendario de dosificación similar, en 4 de 7 perra-
rras se presentó 3 días después de haber finalizado el tratamiento -
una secreción vulvar que duró aproximadamente 4 días, pero no se con-
sideró indicativa de estró verdadero puesto que no fue acompañada por
los cambios conductuales propios del estró. (57)

En ninguno de los reportes citados se menciona el intervalo en-
tre fin del tratamiento y próximo estró.

Coulden (31) administrando 5 mg/perra/día durante períodos de
8 a 14 meses a 5 perras Greyhound, evitó la presentación de estró du-
rante el tratamiento en 4 de ellas. El retorno al estró post-trata-
miento varió de 6 días a 3 meses (sin relación a la longitud del tra-
tamiento).

Prole (109) llevó a cabo un extenso estudio utilizando acetato-
de noretisterona en perras Greyhound de carreras.

En una prueba preliminar, de 6 perras dosificadas antes, al ini-
cio o al final del proestro con 7.5 mg/perra/día divididos en 3 dosis
diarias, durante 4 semanas, sólo en las dosificadas antes o al inicio
del proestro, se evitó la presentación de estró durante el tratamien-
to y el celo reapareció en promedio 78 días después de iniciado el -
tratamiento, o sea que si se restan los 28 días que duró éste, el re-
torno al estró post-tratamiento se presentó a los 50 días.

En una segunda prueba, 6 perras dosificadas antes o al inicio -
del proestro con 10 mg/perra/día divididos en 2 dosis diarias durante
4 semanas, presentaron celo de 34 a 300 días después de iniciado el
tratamiento, o sea que el retorno al estró post-tratamiento se pre-
sentó a los 6 - 272 días. El hecho de que 3 de estas perras re-

tornaran rápidamente al estro se atribuyó a la súbita remoción del progestágeno, por lo que se pensó en la conveniencia de reducir gradualmente la dosis en la última semana.

En una tercera prueba, de 51 perras a las que se les administró la dosis de 10 mg/perra/día modificada (reducción gradual de la dosis en la cuarta semana de tratamiento), las que recibieron antes del inicio del proestro presentaron un intervalo interestros en promedio de 130 días; en las que se comenzó al inicio del proestro, de 151 días y en las que se dió al final del proestro; de 80 días; resulta interesante mencionar que con la dosis usada los animales de más de 26 kg de peso retornaban a estro más rápido que los de menor peso.

Prole (109) recomienda comparar estos datos con el promedio natural interestros de las perras Greyhound que es de 244 días.

Como puede observarse, el intervalo interestros fue más corto cuando se dió a finales del proestro que cuando se dió antes o al inicio de él; sin embargo, de estas dos últimas categorías, el intervalo interestros fue más largo cuando el tratamiento se empezó en el primer día de proestro que cuando se inició antes del comienzo del proestro, o sea que con el acetato de noretisterona al igual que con MA también es crítica la relación inicio del tratamiento - inicio del proestro.

Halnan (56) también indica que, para ser efectivo, el acetato de noretisterona debe empezar a administrarse al comienzo del proestro; sin embargo, los resultados obtenidos por Prole (109), como él mismo lo dice, no pueden explicarse por una mayor incidencia de "estros de rebote" en aquellas perras dosificadas antes de iniciarse el proestro, ya que también se presentaron en las perras dosificadas al inicio del proestro.

Si se excluyen los "estros de rebote", o sea aquellos que — se presentaron dentro de los 60 días siguientes al inicio del tratamiento de ambos grupos (los dosificados antes y al inicio del proestro,) entonces el intervalo promedio de interestros para ambos — fue de 174 días.

Prole (109) y Coulden (31) utilizaron el acetato de noretiste — rona durante varios meses en perras Greyhounds sin afectar la actitud para la carrera o la función reproductiva, pero los fabricantes no — recomiendan su uso en otras razas por más de 30 días. (32)

Fertilidad post-tratamiento

La información sobre la fertilidad post-tratamiento es escasa. — Halnan (56) se limita a indicar que 3 perras tratadas por 3 ocasio — nes cada una, se aparearon en el estro siguiente al último tratamien — to; de 2 de ellas supo que tuvieron camadas saludables. Coulden (31) reporta que una de las 5 perras tratadas se apareo en el primer — estro post-tratamiento teniendo gestación, parto y camadas normales. Prole (109) sólo menciona que una de las 6 perras utilizadas en la — segunda prueba, la cual se tardó 10 meses en presentar estro, se — cruzó y parió.

METILOESTRENOLONA

Gerber y Sulman (49) pudieron prevenir la presentación de un — estro inminente administrando por vía oral 2 mg/kg/día de metiloes — trenolona durante 2 ó 3 semanas, a un grupo de menos de 10 perras — de diversas razas. No reportan cuántos días antes de la posible — presentación del estro iniciaron el tratamiento ni indican el método seguido para averiguar la fecha probable de celo.

Las perras dosificadas durante 2 semanas presentaron estro des — pués de 2 ó 3 meses, y en cuanto a las dosificadas por 3 semanas — no se menciona claramente el grado de aplazamiento obtenido.

Los autores también utilizaron la vía subcutánea para administrar el producto dando 100 mg/perra/día por 3 días ó 50 mg/perra/día por 10 días, pero sólo informan que la última forma de dosificación probó ser superior.

Con respecto a la fertilidad post-tratamiento, sólo no indican que 5 de la 10 perras tratadas por vía oral o subcutánea se cruzaron y parieron normalmente. No indican si la cruce se efectuó en el primer estro post-tratamiento o en estros posteriores.

En esta investigación no se obtuvieron resultados satisfactorios al usar metiloestrenolona para suprimir un estro ya presente.

ACETATO DE MELENGESTROL (MGA)

Sokolowski y Van Ravenswaay (130) dieron MGA a dosis de 200 mcg/-animal/día/oral durante 243 días iniciando el tratamiento de 139 a 180 días post-proestro, lo que previno el estro en 4 de 4 perras - - Beagle; dosis de 100 mcg administradas en las mismas condiciones sólo fueron efectivas en 3 de 4 casos.

El intervalo entre fin del tratamiento y próximo estro se alargó en relación directa a la dosis usada; las perras tratadas con 200 mcg retornaron a estro a los 62 ± 25 días, o sea el intervalo interestros fue de más de 400 días.

Aparentemente no se afectaron estro, apareamiento, gestación, parto y progenie posteriores al tratamiento.

Desafortunadamente no se informa el peso de las perras tratadas, aunque Zimbelman et al. (152) reportan que dosis orales de MGA de 200 mcg/perra/día efectivamente previnieron estro y ovulación en perras con peso promedio de 10 kg.

Sokolowski y Van Ravenswaay (130) también reportan haber inhibido el estro durante los 240 días que se mantuvo un implante polimérico insertado quirúrgicamente en el tejido subcutáneo; en este caso no se reporta etapa del ciclo presente al momento de colocar el implante; -

éste liberó una dosis mayor por día (0.317 y 0.401 mg) de la dosis — esperada (0.200 mg). Tres de las 4 perras a las que se les colocó el implante, mostraron hiperplasia del endometrio 150 días después de — iniciado el tratamiento. No se evaluó intervalo entre fin de este — último y próximo estro.

ACETATO DE DELMADINONA (DMA)

Gerber, Jöchle y Sulman (48) administraron por vía oral o subcutá — nea 2 diferentes dosis a cada uno de 3 grupos integrados por perras — de distintas razas, con edades que oscilaban entre 9 meses y 12 años; 10 perras se dosificaron con el objeto de prevenir el estro, 10 con — el fin de evitar la presentación de un estro inminente y 10 para su — primirlo; durante el curso de la investigación que duró 36 meses, se observó que de los 2 niveles de dosificación usados en cada grupo, el más bajo satisfacía el criterio de éxito establecido, por lo que los — animales generalmente se dosificaron con este nivel.

Prevención del estro

Etapas del ciclo en que se inició el tratamiento. No antes de — 90 días, de preferencia después de 120 a 150 días de haberse presenta — do el último celo; como prevención recomiendan hacer improntas vagina — les y no iniciar la dosificación después de que éstas indiquen la — proximidad del proestro.

Por vía oral se administraron 0.25 ó 0.5 mg/kg, usando el nivel — más alto en las perras de menor tamaño; con respecto a la duración — del tratamiento únicamente se indica que debe darse una vez a la sema — na, pero no especifican por cuánto tiempo. Suponemos, a partir de — los datos que proporcionan, que lo administraron por períodos varia — bles de 6 a 12 meses, que no se presentó estro durante todo el tiempo que se mantuvo la dosificación y que una misma perra se sometió a — varios tratamientos a lo largo del estudio; pero de ser así, no indi —

can el intervalo inter-tratamientos.

Para prevenir el estro utilizando la vía subcutánea se aplicaron dosis de 1.0 ó 3.0 mg/kg, los cuáles se repitieron de ser posible - 2 a 4 semanas después del tratamiento inicial, pero nunca dentro de los 2 meses anteriores a la fecha anticipada de estro. Este curso - de dosificación se administró cada 6 meses por uno a tres años, sin - que se presentara estro durante todo el tiempo que se estuvo adminis- trando el acetato de delmadinona.

Con respecto a la dosis, el nivel mínimo de DMA para prevenir el celo aún no se ha establecido. Los autores recomiendan el nivel de - dosificación más bajo usado por ellos (1 mg/kg) y mencionan que otros autores han obtenido buenos resultados administrando el producto por vía subcutánea a dosis de 0.15 a 1.0 mg/kg.

No se menciona el intervalo entre fin de la dosificación y próxi- mo estro.

Prevención de un estro inminente

Etapa del ciclo en que se inició el tratamiento. De una a tres - semanas antes de la fecha calculada para el comienzo del próximo pro- estro.

Se utilizó por vía oral 0.50 ó 1.0 mg/kg/día por 6 días y por vía subcutánea 2.50 ó 5.0 mg/kg. Los autores indican que deben aplicarse 2 inyecciones en 24 horas, pero no especifican si ésta es la dosis - total de un día o sin en cada inyección deben administrarse 2.50 ó - 5 mg/kg.

Por ambas vías de administración se logró un retraso en el estro de 3 a 7 meses, el cual pudo prolongarse por más tiempo administrando un tratamiento de tipo preventivo.

Con respecto a la fertilidad post-tratamiento, los autores indi- can que 4 porras, pertenecientes tanto a este último grupo como al do - sificado preventivamente, se aparearon en estros subsecuentes al tra-

tamiento y parieron normalmente.

Supresión del estro

Etapas del ciclo en que se inició la dosificación: No se especifica claramente en qué etapa del proestro se inició la dosificación, e incluso parece haber sido administrado en algunas ocasiones durante el estro.

Para suprimir el estro se probaron dosis de 1.0 ó 2.5 mg/kg/día, por 6 días/vía oral y de 2.5 ó 5.0 mg/kg/día/vía subcutánea, aplicando 2 ó 3 inyecciones con un lapso de 24 horas entre cada una de ellas. En ambos casos (vía oral y subcutánea) desaparecieron las descargas vaginales y la conducta propia del estro de 1 a 3 días después de haberse iniciado el tratamiento, pero la atracción por los machos sólo se redujo y, en caso de apareamiento, no siempre se evitó la concepción.

PROLIGESTONA

Vía de administración

Subcutánea.

Van Os y Oldenkamp (105) realizaron una investigación en la cual aplicaron proligestona a todas las perras presentadas en 9 clínicas veterinarias para que se les controlara el estro.

El producto se administró por vía subcutánea en la parte interna del antebrazo, utilizando una suspensión acuosa al 10 % (DELVOSTERON^R Mycofarm Ltd.)

Prevención del estro

De más de 1 000 perras que recibieron un total de 2 565 tratamientos con dosis que oscilaron entre 6 y 50 mg/kg, se encontró que las dosis óptimas dependían del peso corporal. (Ver cuadro No. 6)

CUADRO No. 6

| DOSIS OPTIMAS DE PROLIGESTONA PARA PREVENIR EL ESTRO CANINO | |
|---|---------------|
| DOSIS | PESO CORPORAL |
| mg/kg | kg |
| 20 - 33 | 10 |
| 17 - 25 | 11 - 20 |
| 15 - 20 | 21 - 30 |
| 12 - 15 | 31 - 40 |
| 10 - 13 | 41 |

Con el fin de evaluar si la eficacia del producto se veía afectada por el tiempo de administración, el tratamiento se aplicó en promedio a los 76, 108, 138, 163 y 215 días de haberse iniciado el estro, encontrando un intervalo promedio inyección-primer estro post-tratamiento de 157, 177, 151, 166 y 148 días respectivamente.

Como puede observarse, cuando el tratamiento se aplicó después de 6 meses de haberse presentado el celo, el intervalo promedio entre la inyección y el siguiente estro fue ligeramente más bajo que en los otros casos, lo que quizá pudo haberse debido a que ya no fue del tipo preventivo sino que cayó en prevención de estro inminente. Sin embargo, como no hubo una gran diferencia entre los distintos intervalos tratamiento-primer estro, los autores consideraron que la eficacia del producto no se vió afectada por el tiempo de administración.

En contraste, la eficacia si pareció verse afectada por la edad. Cuando el producto se administró a perras menores de 2 años, el número de animales que no presentaban estro a los 3, 4 ó 5 meses fue menor que cuando el tratamiento se dió a perras de 2 ó más años, o-

sea que en este último caso la eficacia fue mayor.

Otro factor que afectó la eficacia fue el número de tratamientos, siendo mayor después de varias inyecciones en comparación con la obtenida después de la primera dosificación.

Se pudo obtener un aplazamiento continuo del estro en el 97 y 98% de los animales administrando varios tratamientos, pero desafortunadamente no hemos podido comprender perfectamente el intervalo que hubo entre cada uno de ellos. Parece ser que después de la primera dosis, aplicada durante el metaestro o anestro, se dosificó otra vez a los 3 y a los 4 meses y de ahí en adelante cada 3 ó quizá cada 5 meses.

De las perras que no se dosificaron otra vez después de uno o varios tratamientos, el 94.4 % entró en estro dentro de los 9 meses y el 98.2 % dentro del año después de la última inyección con proligestona.

Supresión del estro

En el 95.6 % de 342 perras tratadas en la fase de proestro, los signos desaparecieron en 2 - 5 días; cuando los animales se trataron después de que la descarga sanguinolenta había estado presente por más de un día, el éxito fue menor. Si después de 5 días de administrado el producto el proestro no había desaparecido, se consideró que el tratamiento no había tenido efecto y esto ocurrió en 12 de 239 perras tratadas, en promedio con 10.8 mg/kg y en 4 de 119 que recibieron un promedio de 20.5 mg/kg. Aparentemente, la eficacia del tratamiento no dependió de la dosis y fue muy poco influenciada por la edad.

Utilizando las mismas dosis que las establecidas para el tratamiento en meta o an-estro, el intervalo tratamiento en proestro-primer estro duró en promedio 185 días, o sea menor al compararlo con el lapso entre la administración en meta o an-estro-primer estro. Sin embargo, fue posible continuar el control dando una segunda dosis a -

los 3 meses, en el 97 % de las perras así dosificadas.

Al igual que con otros progestágenos ejemplo: acetato de megestrol, administrados durante el proestro, también con la proligestona se presentaron " estros de rebote ".

Fertilidad post-tratamiento

Evaluada en 19 perras que se aparearon en el primer estro post-tratamiento y en 4 que se aparearon días después de haber sido tratadas durante el proestro. De estos 23 animales que oscilaban en edad entre 1 y 10 años, 21 tuvieron partos y camadas normales y 2 requirieron cesárea; de una perra se menciona que había necesitado esta operación en un parto previo y de la otra que se había cruzado días después del tratamiento.

Los autores establecen claramente que las perras tratadas en el proestro pueden aún concebir durante algunos días, pero no especifican en el caso de los animales que se aparearon en el primer estro post-tratamiento, si éste último fue del tipo supresivo o del preventivo, ni tampoco el número de tratamientos previos.

EFFECTOS LATERALES

Cuando Murray y Eden (97) aplicaron progesterona de depósito para controlar el ciclo estral de la perra, no sabían de ningún dato que indicara que la terapia a base de progesterona fuese detrimental. Sin embargo, en el mismo año que apareció su reporte, se publicaron los resultados de una investigación (137) en la que se encontró que la progesterona jugaba un papel importante en la etiología de la endometritis

con hiperplasia de los túbulos glandulares y en la piometra. De ese año a la fecha, han sido innumerables los autores que informan de diversos problemas uterinos provocados por el uso de progestágenos en la perra. (5) (9) (13) (14) (21) (22) (29) (35) (53) (100) (123) (125) (142) (149) Y a lo largo de la administración de estos compuestos en pruebas tanto clínicas como experimentales, se han presentado problemas uterinos en mayor o menor grado (Ver cuadro No. 7)

Entre las acciones fisiológicas de la progesterona, se cuenta la de estimular la proliferación de las glándulas endometriales e incrementar su actividad secretoria; además, mantiene cerrado el cervix e inhibe las contracciones del miometrio evitando un drenaje adecuado. También se ha visto que el útero bajo la acción de la progesterona es más susceptible a infecciones bacterianas. (58)

La hiperplasia quística endometrial (HQE) se presenta como una respuesta del útero a una exagerada estimulación progestacional. (58)

En la mujer el endometrio hiperplásico se descama (menstruación) poco después de haberse suspendido la medicación, permitiendo que un nuevo ciclo se inicie (14); pero las perras no menstruan y no tienen oportunidad de deshacerse del endometrio sobre-estimulado. (34) Además, como vimos anteriormente (calendario de administración y dosis), el intervalo entre fin del tratamiento y próximo estro es muy variable, por lo que se piensa que también varía el tiempo requerido para que el endometrio involucre, y si se aplica un progestágeno cada determinado período, como es el caso de MAP parenteral, entonces la estimulación progestacional es continua y el endometrio no tiene oportunidad de involucionar. (14)

En 1958, un investigador administró estrógenos y progesterona a perras ovariectomizadas de 1 a 1.5 años de edad. Si sólo se administraban estrógenos, únicamente se producía una ligera hiperplasia glandular del endometrio. Altas dosis de progesterona produjeron todos los signos

CUADRO No. 7

DIVERSOS PROBLEMAS UTERINOS REPORADOS A NIVEL CLINICO Y EXPERIMENTAL
DURANTE LA ADMINISTRACION DE DIFERENTES PROGESTAGENOS

| PROGESTAGENO | EFECTOS UTERINOS ENCONTRADOS | REFERENCIA |
|---------------------------------------|---|--|
| progesterona | endometritis, mucometra, piometra HQE, calcificación distrófica del endometrio* | (2)* (137) |
| 17 alfa ace- toxiprogeste- rona | útero en forma de sacacorchos, hiperplasia glandular del endometrio | (15) |
| MA | mucometra; H Q E; endometritis ulcerativa *, metritis*, piometra | (18) (100)* (143)* (144)* |
| metil- oestrenolona | hiperplasia del endometrio con formación de quistes mucosos, endometritis ligera | (49) |
| CAP | endometritis, miometritis, piometra hiperplasia glandular quística, metritis cronica ulcerativa | (100)* |
| MAP | útero en forma de sacacorcho, H Q E, piometra, mucometra, falsa preñez, endometritis cronica | (5) (14) (16) (86) (89) (131) (132) (133) (150) |
| MGA | H Q E , mucometra, piometra, útero en forma de sacacorcho | (53) (130) |

Reportes sobre experimentos realizados en perras con el propósito de evaluar efectos de progestágenos en el hombre, con dosis y tiempo de administración mayores a los recomendados en el uso veterinario.

H Q E: Hiperplasia Quística del Endometrio

típicos de piometra, y cuando se administraban estrógenos y progesterona, la dosis de esta hormona necesaria para inducir piometra se reducía. (14) En otro estudio se obtuvieron resultados similares, ya que se vio que repetidas inyecciones de progesterona y estrógenos producían endometritis en la perra y que en el útero no sensibilizado por estrógenos se obtenía la misma patología al inyectar el triple de la dosis de progesterona. (137) Es por esto que se piensa que el útero estrógeno sensibilizado responde más a la progesterona que el órgano que no lo está. (14) (25) (131)

En base a lo anterior, se sugiere que las perras que desarrollan disturbios uterinos como hiperplasia quística, mucometra, piometra etc., están sensibilizadas con estrógenos al aplicárseles el progestágeno, esto es, que se encuentran en proestro, estro o a principios del metaestro. (14) (29) (34) (48) (68) (69) (150) Esto se ha hecho evidente a nivel experimental usando acetato de melengestrol (53) y MAP inyectable (131), pero en el caso del acetato de megestrol se ha visto que a pesar de que el tratamiento se inicie en los primeros días del proestro, la incidencia de piometra es muy baja. De 389 perras tratadas con la dosis y por el tiempo recomendado, sólo el 0.8 % la presentaron (18) y en otros estudios la incidencia ha sido nula (10) o del 0.6 % en 700 perras (149), lo que se supone es debido a la corta acción del producto. Incluso Burke y Reynolds (18) consideran que después de la administración oral del acetato de megestrol durante el proestro, el cuerpo lúteo no se desarrolla y por lo tanto el período de influencia progestacional sobre el tracto reproductivo puede ser más corto que en la perra con ciclo normal, lo que de hecho sucede ya que el intervalo interestros se reduce (35), y que al disminuir el efecto progestacional a largo plazo sobre el útero, la administración del acetato de megestrol incluso podría reducir la incidencia de piometra.

El acetato de noretisterona es otro progestágeno oral que se ha

administrado al inicio del proestro, Halnan (56) lo administró a 40 perras durante 21 días a una dosis de 0.175 mg/kg y tampoco encontró que se desarrollara pimetra; además, este compuesto también reduce el intervalo interestros (109), lo que podría sugerir un efecto similar al del acetato de megestrol; pero hay que recordar que este último se caracteriza por ser un potente antiovlutorio mientras que el acetato de noretisterona en ciertas circunstancias ha probado tener efectos estrogénicos en la perra. (43) (144)

Otro factor que no permite comparar el efecto del acetato de megestrol con el acetato de noretisterona ni con MAP oral, es el tiempo de administración puesto que estos dos últimos se administran a partir del proestro durante 21 días en tanto que MA sólo se administra por 8 días.

No hay información publicada, con relación a hiperplasia quística del endometrio, disponible para el acetato de noretisterona (32), ni tampoco encontramos para MAP oral administrado durante el proestro.

Ni la proligestona administrada durante el proestro (105) ni el acetato de delmadinona cuando se aplicó en proestro o estro provocaron disturbios endometriales; en el caso de DMA, los autores (48) consideran que esto se debió a que las perras recibieron 1 mg de estriol por vía subcutánea simultáneamente a la dosis de DMA ya que este es un estrógeno débil que actúa como metabolito competitivo desplazando al estradiol de los receptores del endometrio y recomiendan más investigaciones sobre la combinación estriol-progestinas, puesto que podría llegar a ser muy valiosa para prevenir disturbios del endometrio.

Otra etapa del ciclo en la que la administración de progestágenos puede resultar adversa, es durante el metaestro, ya que el endometrio podría verse sobre-estimulado al sumar el efecto de progesteterona exógena y progesterona endógena producida por el cuerpo lúteo presente en esta etapa. (14) (32) (69)

Los cambios uterinos vistos por varios investigadores (5) (14) después de la administración de MAP inyectable, se asemejan a los que se observan en el metaestro o en estados de pseudopreñez cuando el cuerpo lúteo secreta activamente progesterona, pero en ningún caso se observaron cuerpos lúteos en los ovarios ni macro ni microscópicamente, lo que hace suponer que en el caso de MAP inyectable, dichos cambios fueron ocasionados por el progestágeno y no por la progesterona endógena. Incluso Brodey y Fidler (14) reportan el caso de una perra que fue ovariectomizada 2 meses después de haber recibido 150 mg de MAP inyectable para suprimir el estro y que desarrolló piometra un mes después de la operación, cuando la única fuente posible de progesterona era el acetato de medroxiprogesterona.

Se considera, en base a lo antes mencionado, que la etapa para iniciar el tratamiento con progestágenos, en la que menos probabilidades hay de producir efectos adversos en el útero, es durante el anestro. (14) (34) (48) (68) (69) (150)

No sólo es crítica la etapa del ciclo en la que se inicia el tratamiento con progestágenos, sino también edad, dosis usada, periodo de administración e irregularidades del ciclo.

En un estudio con MAP inyectable (131) se encontró una mayor frecuencia de hiperplasia del endometrio y/o actividad hipersecretoria en las perras jóvenes tratadas (10.6 %) en comparación con las no tratadas (2 %), y en las perras de más de 5 años de edad se encontró una alta incidencia de desórdenes uterinos, pero que fue similar a la observada en los controles.

Se considera que la inducción de cambios patológicos en el útero depende de la cantidad de progestágeno dada y también de la duración de la administración (32) (35) (80). Parece que cualquier progestina puede causar estos problemas si la dosis escogida es muy alta. (48)

Capel-Edwards et al (21) encontraron que una prolongada exposi-

-ción a la progesterona resultaba en una exagerada hiperplasia endometrial quística con signos de calcificación distrófica, y que la secuencia de eventos progresaba más rápidamente en los animales dosificados con altas dosis que en los que recibieron dosis más bajas.

El acetato de megestrol administrado a una dosis de 2 mg/kg/día por 32 días no indujo hiperplasia quística del endometrio, ni 6 mg/kg/día por 16 días administrados al inicio del proestro; pero si la primera dosis se daba por 64 días entonces sí había evidencias de hiperplasia. (32)

Burke y Reynolds (18) reportan que dosis de 0.55 mg/kg/día por 150 días produjeron hiperplasia quística del endometrio en una de dos perras, pero involucionó al cesar el tratamiento.

Otras investigaciones han demostrado que no se presentó hiperplasia quística endometrial en las perras, cuando la dosis recomendada se dio por 4 veces el tiempo recomendado o cuando 4 veces la dosis de 0.5 mg/kg se dio por el periodo recomendado. (7)

Sokolowski y Zimelman (133) reportaron una respuesta uterina más marcada en perras tratadas 3 ó 4 veces con MAP (50 mg/perra) a intervalos de 180 días.

El estudio de Goyings et al. (53) indica que MGA no provoca cambios uterinos si se dan dosis menores a aquellas que interfieren con el ciclo reproductivo.

El acetato de noretisterona administrado a perras inmaduras a una dosis de 12.8 mg/kg por 30 días causó signos clínicos de aproximación al estro y estimulación estrogénica de las glándulas del endometrio uterino y del epitelio cervical y vaginal. (69)

Se considera que un animal que ya presenta algún signo de afección en el aparato reproductor (ciclos estrales irregulares, descargas vaginales anormales, falsa preñez etc.), aunque sea leve, puede estar más predispuesto al desarrollo de enfermedades uterinas severas al

aplicársele un progestágeno (25), por lo que generalmente no se recomienda administrarlos en estos casos. Van Os y Oldenkamp (105), a pesar de tener en mente esta contraindicación, utilizaron proligestona en 46 perras que tenían historia de desórdenes reproductivos y en 127 que mostraban signos de falsa preñez al momento del tratamiento; en el primer caso, sólo 4 animales mostraron disturbios uterinos después de la primera o segunda inyección, y en el segundo caso se observó que después del tratamiento los signos no se volvieron a presentar en el 84 % de los animales y en el restante 16 % fueron mucho más leves.

No encontramos ningún dato, excepto que la proligestona pertenece a un nuevo grupo de esteroides (105), que pudiese aclarar el porqué este producto, a pesar de usarse bajo las condiciones mencionadas y durante etapas del ciclo estral que se consideran como de alto riesgo (de 776 perras que recibieron 1342 tratamientos durante el meta o anestro y 266 en proestro, sólo 5 presentaron problemas uterinos), parece ser tan seguro.

Del progestágeno del que más reportes encontramos (5) (14) (86) (89) (150), sobre efectos adversos en el tracto reproductivo, fue del acetato de medroxiprogesterona y consideramos importante presentar un análisis de estas publicaciones por 3 factores:

- 1) En 2 países (Estados Unidos e Inglaterra) MAP inyectable se retiró del mercado por los laboratorios que lo trabajaban (Up-John Co.), debido a que después de un prolongado uso parece se incrementaron los problemas endometriales tanto en perras jóvenes como en viejas. (153)
- 2) Dos autores mencionan (68) (153) que los problemas uterinos se debieron en gran parte a un uso incorrecto del producto.
- 3) El acetato de medroxiprogesterona, para uso veterinario, se pondrá a la venta en fecha próxima en nuestro país.*

* Comunicación personal; Dr. Jorge Cardenas Contreras. Laboratorios UpJohn de México. División Tuco

Al analizar el cuadro No. 8 encontramos con respecto a población en riesgo:

Anderson et al. (5) y Brodey y Fidler (14) no la establecen. Whitters y Whitney (150), Mathieu y Rambaud (89) y Magnusson y Ottander (86) encontraron problemas en el tracto genital en el 9.3 % de 86 perras tratadas, en el 4 % de 100 y en el 6 % de 83 respectivamente o sea que de 269 animales tratados, 17 (6.3 %) presentaron problemas uterinos. A este respecto, Sokolowski y Zimelman (131) apuntan que la frecuencia de desórdenes uterinos encontrada en 921 perras tratadas con MAP inyectable fue de 9.9 % y posteriormente Sokolowski (124), basándose en observaciones específicas en la necropsia y en los resultados de pruebas clínicas, informa que hasta un 30 % de una población tratada con MAP inyectable podría desarrollar algún grado de problema uterino, relacionado con la droga, durante la vida del animal.

Por otra parte, si consideramos, en base a las recomendaciones actuales para el uso de MAP inyectable, que "uso correcto" supone:

- 1) Sólo administrarlo durante el anestro para prevenir el estro,
- 2) Dosis: 50 mg/perra,
- 3) No aplicarlo a perras de menos de un año de edad,
- 4) No aplicarlo a perras que presenten o hayan presentado algún problema o irregularidad en el tracto reproductivo,

entonces, quedan excluidas de "uso correcto" de MAP inyectable, todas las perras en las que se suprimió el estro. Ahora bien, de las perras en las que se usó con fines preventivos, los autores no mencionan en ningún caso la etapa del ciclo en la que se administró el producto. Si suponemos que se administró durante el anestro, observamos que de las 31 perras, 14 se dosificaron exclusivamente en esta etapa, si de esos 14 casos restamos aquellos en los que se usó en perras menores de un año, podemos notar que sólo 12 se dosificaron durante el anestro y eran mayores de un año; si analizamos las dosis empleadas

CUADRO No. 8

ANALISIS DE 5 REPORTES SOBRE DESORDENES UTERINOS ASOCIADOS AL USO DE MAP INYECTABLE

| Referencia | No. de animales tratados afectados | edad años | No. de tra- tamientos | objetivo | dosia mg/perra | consecuencia uterina | |
|----------------------------|---------------------------------------|--------------|--------------------------|----------|-------------------|-------------------------|---------------|
| Anderson <u>et al.</u> (5) | N.E. | 4 | <1 | 2 | S | N.E. | H.Q.E. |
| | | | <1 | 1 | P | | |
| | | | 2 | 1 | P | | |
| | | | 10 | 2 | N.E. | | |
| Mathieu y Rambaud (89) | 100 | 4 | <1 | 1 | S | N.E. | descarga |
| | | | <1 | 1 | P | N.E. | vaginal |
| | | | 4 | N.E. | S | N.E. | mucometra |
| | | | 10 | 1 | P | N.E. | piometra |
| Magnusson y Ottander (86) | aprox. 83 | 5 | 4 | 2 | S/S | 50/50 | mucometra |
| | | | 5.5 | 2 | P/P | 50/50 | |
| | | | 5 | N.E. | P | 50 | piometra |
| | | | 6 | N.E. | P | 50 | |
| | | | 2.5 | N.E. | P | 50 | desc. vaginal |

N.E.: No. Establecida

P: Preventiva

S: Supresiva

H.Q.E.: Hiperplasia Quística del Endometrio

continua

CUADRO No. 8

ANALISIS DE 5 REPORTES SOBRE DESORDENES UTERINOS ASOCIADOS AL USO DE MAP INYECTABLE

| Referencia | No. de animales | | edad | No. de tra- | objetivo | dosis | consecuencia |
|-------------------------|-----------------|-----------|------|-------------|----------|-------------|--------------|
| | tratados | afectados | años | tamientos | | mg/perra | uterina |
| Brodey y Fidler (14) | N.E. | 10 | 1 | 1 | S | 150 | piometra |
| | | | 2* | 3 | P/P/P | 75/75/75 | |
| | | | 3 | 1 | S | 100 | |
| | | | 3 | 2 | P/P | 100/100 | |
| | | | 3* | 2 | S/S | 150/150 | |
| | | | 3 | 3 | S/P/P | 125/125/75 | |
| | | | 7 | 2 | P/P | 150/50 | |
| | | | 2 | 3 | P/P/P | 100/75/75 | mucometra |
| | | | 3* | 1 | S | 150 | |
| | | | 9 | 2 | P/P | 150/75 | |
| Whitern y Whitney (150) | 86 | 8 | 2 | 1 | N.E. | N.E. | falsa |
| | | | 3 | 4 | P | N.E. | |
| | | | 4 | 4 | N.E. | N.E. | |
| | | | 5* | 1 | N.E. | N.E. | preñez |
| | | | 7 | 4 | N.E. | N.E. | H.Q.E. |
| | | | <1 | 4 | S/P/P/S | 250/?/?/250 | |
| | | | 6 | 4 | S/?/?/? | 250/?/?/? | |
| | | | 3.5* | 2 | S/P | 250/N.E. | endometritis |

N.E.: No Establecido

P: Preventiva

S: Supresiva

H.Q.E.: Hiperplasia Quística del Endometrio

* Animales con problemas uterinos previos al tratamiento con MAP inyectable

en esos 12 casos, encontramos que en 3 la dosis no se estableció; en 5 se usaron mas de 50 mg y en 4, 50 mg.

Así, de las 31 perras que presentaron problemas uterinos, sólo 4 se dosificaron correctamente y a pesar de eso se presentaron disturbios endometriales; en los 27 casos restantes, MAP inyectable se empleo en forma incorrecta.

Además del útero, la glándula mamaria de la perra parece ser extraordinariamente sensitiva a la administración de progestágenos. (69) De 389 perras que recibieron 2.2 mg/kg/día de MA durante 8 días, el 5.9 % presentó agrandamiento mamario. (18) Sokolowski y Zimbelman (131) reportan haber observado frecuentemente agrandamiento mamario y una placa azulada en la base de la teta en 100 perras Beagle tratadas con 50 mg de MAP inyectable. Brodey y Fidler (14) informan que de 12 perras con secuelas patológicas después del uso de MAP inyectable, una de ellas de raza indefinida y de 10 meses de edad presentó una enfermedad fibroquística en todas las glandulas mamarias. Parece ser que la raza Greyhound es especialmente susceptible, en este aspecto, a MAP y por ello no se recomienda su uso en esta raza. (29) Sin embargo, otro autor (32) menciona que 300 perras Greyhound tratadas con este producto no mostraron ni crecimiento mamario ni lactación después del tratamiento.

Se ha visto en investigaciones realizadas en perros, pero que tienen el propósito de evaluar posibles efectos adversos de los progestágenos en el humano, que después de una exposición prolongada a la progesterona (21) (99), a los derivados del grupo de la 17 alfa-hidroxi-progesterona (12) (55) (65) (99) y a los derivados del grupo 19-nortestosterona (55), las perras desarrollan nódulos mamarios los cuales microscópicamente se asemejan al tumor benigno mixto canino, (99) También se ha visto que su incidencia aumenta en proporción directa al in-

crecimiento de la dosis (99) y que, a diferencia de los tumores mamarios de presentación espontánea, estos nódulos inducidos por fármacos muestran un alto índice de desaparición después del tratamiento. (69)

También en este tipo de investigaciones se ha encontrado tendencia hacia elevadas concentraciones de colesterol plasmático y de glucosa sanguínea, alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y/o lípidos después de una prolongada administración a la progesterona (21), y franca diabetes cuando se usó por largos periodos CAP ó MA (100)(143), aunque esta condición se notó primero y con mayor severidad en las perras tratadas con CAP. (144)

De los reportes sobre uso clínico de los diferentes progestágenos, sólo Whitters y Whitney (150) mencionan un caso en el que al usar MAP inyectable en una perra con diabetes mellitus, la aplicación de este progestágeno pareció causar una marcada recaída en la condición, por lo que los autores opinan que MAP puede representar un riesgo para las perras con diabetes, el cual podría superarse si de rutina se llevan a cabo exámenes de orina antes de la administración de MAP.

Nelson y Kelly (100) mencionan la presentación de hiperplasia mucinosa quística de la mucosa de la vesícula biliar en los perros que recibieron altas dosis de MA y de CAP. Goyings et al. (53) llevaron a cabo un estudio sobre la vesícula biliar de perras que habían presentado cambios uterinos después de haberseles administrado una dosis de 50 mg de MAP inyectable y que se seleccionaron como potencialmente hipersensibles a los progestágenos, no encontrando evidencias de que el acetato de medroxiprogesterona, a la dosis usada, resultara en hiperplasia quística epitelial de la vesícula biliar.

Se sabe que los derivados ó metilados de la progesterona (MAP, MA, MGA) causan atrofia adrenal. (21) Nelson y Kelly (100), después de haber administrado 0.25 mg/kg/día de MA ó de CAP durante 2 años, encontraron atrofia adrenal, la cual fue menos evidente después de 4

años de tratamiento, lo que sugeriría una respuesta de adaptación.

Perras dosificadas intramuscularmente con MGA una vez cada 3 meses con 6, 20, 60/mg/kg presentaron atrofia de la corteza adrenal relacionada con la dosificación. (152)

Sokolowski y Zimbelman (131), después de aplicar una sola dosis de MAP inyectable de 50 mg, no encontraron alteraciones en las glándulas adrenales ni tampoco que su función estuviese disminuida.

VIII METODOS QUIMICOS

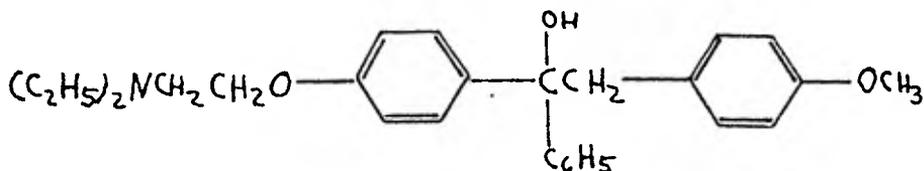
ANTIESTROGENOS

El término antiestrógeno se aplica a los compuestos que de un modo u otro inhiben o modifican la acción de los estrógenos. (51)

Uno de los antiestrógenos más notables es el etamoxitrifetol - (MER-25). (51)

FIGURA No. 7

Fórmula estructural de MER-25 (25)



1-(4-diethylaminoetoxi) fenil-1-fenil-2-(4-metoxifenil) etanol (63)

Este compuesto no esteroide ha probado ser antagonista de los estrógenos en ratas, monos, pollos y conejos, (63) inhibe el estrógeno endógeno y el que se administra en forma de compuestos naturales y también al dietilestilbestrol; se ha visto la inhibición en diversidad de efectos, (51) bloquea la respuesta de los órganos blanco de los estrógenos a la acción estimulante de estos últimos. (63) Sin embargo, no inhibe el crecimiento mamario producido por ellos ni impide su efecto represor en la función gonadotrópica de la hipófisis; (51) es un débil inhibidor de las gonadotropinas e interfiere con el ciclo estral y preñez de las ratas. (63)

Hershberger et al. (63) lo utilizaron en perras, administrándolo por vía oral a dosis de 5, 10 ó 25 mg/kg/día si los animales estaban en proestro o bien a dosis de 5 mg/kg/día si el tratamiento se iniciaba en la etapa de estro.

A los 3 días de iniciada la dosificación, las perras fueron expuestas a machos fértiles diariamente a lo largo de todo el tratamiento o hasta que todos los signos de calor hubiesen desaparecido; si la perra no se cruzaba, el tiempo de administración sólo era de 21 días y si había habido copulación, entonces era de 28 días.

A dosis de 5 ó 10 mg/kg, el etamoxitrifetol resultó un efectivo agente atifertilidad en 12 de 12 perras, bloqueando en algunos casos la presentación de estro y por lo tanto la cruce y en los restantes la preñez, a pesar de haberse efectuado la cópula.

En 2 casos el tratamiento (5 mg/kg) se inició post-copulación y en ambos también se previno la preñez.

Ninguna de las perras entró en calor inmediatamente después de retirar la terapia, una lo presentó a los 5 meses post-tratamiento, se cruzó y tuvo 4 cachorros.

Sobre efectos laterales, se menciona únicamente que sólo la dosis de 25 mg produjo vómito y anorexia.

Sokolowski y Zimbelman (134) utilizaron, también en perras, 3 diferentes compuestos que habían mostrado actividad antiestrogénica en otras especies. Uno de ellos, el hidrocloreuro de nafoxidina, presentó potente actividad antigonadotrópica ya que inhibió la ovulación en 4 de 4 perras, sin embargo, en el útero provocó una respuesta estrogénica por lo que no sugiere que en la perra el compuesto no actúa como anti-estrógeno sino como un potente estrógeno.

Los otros 2 compuestos: Triethylamino,2-(p-(3,4-dihydro-6-methoxy-2-phenyl-1-naphthyl)phenoxy)-,hydrochloride y 1,2-Propanediol,3-(p-(3,4-dihydro-6-methoxy-2-phenyl-1-naphthyl)phenoxy)-, se administraron a una

dosis oral de 40 mg/perra/día por 240 días iniciando el tratamiento aproximadamente 120 días después del último proestro; uno de ellos bloqueó la presentación de estro y la ovulación en 4 de 4 casos y el otro sólo en 3 de 4.

Ambos provocaron efectos adversos significantes tanto en el tracto reproductivo: hiperplasia quística del endometrio, agrandamiento del útero y/o del clítoris e hiperplasia vaginal, como en el organismo en general: leucocitosis, índice de sedimentación incrementado, lesiones en la piel y falta de crecimiento del pelo.

Los autores atribuyeron los efectos uterinos a cierta potencia estrogénica presente en los compuestos.

El gran número de efectos adversos reportados por Sokolowski y Zimbelman, (134) nos podrían inducir a pensar que las sustancias antiestrogénicas presentan más riesgos que beneficios al usarse para controlar la fertilidad de la perra, pero es necesario tomar en cuenta que los compuestos utilizados por una parte presentaron cierta actividad estrogénica, y por la otra, se administraron ininterrumpidamente durante un largo período; Hershberger et al (63) utilizando un compuesto notablemente antiestrogénico (51) durante sólo 21 ó 28 días logró evitar la preñez en todos los animales tratados.

En ambos estudios, el número de animales tratados fue reducido, sin embargo, los resultados obtenidos por Hershberger et al (63) son muy interesantes ya que:

- 1) A diferencia de las progestinas, el inicio de la dosificación no fue crítico; administrando el compuesto en proestro o estro, de cualquier manera se evitó la preñez.
- 2) El período de tratamiento fue corto
- 3) El intervalo interestro fue de 5 meses ó más

Los resultados de Sokolowski y Zimbelman (134) sugieren la necesidad de sólo emplear compuestos con probada actividad antiestrogénica en la perra.

VIII. METODOS QUIMICOS

OTRAS SUBSTANCIAS

6,6-spiroethylene-19-norspiroxenone

Este 19-noresteroide sintético ha mostrado ser un potente inhibidor del estro en vacas, ovejas y cueros. Es antiestrogénico, con 3-5 % de la actividad androgénica de la testosterona, una actividad progestacional 10 veces mayor que la de la progesterona, poca actividad estrogénica y en ratones parabióticos ha probado ser un potente inhibidor de las gonadotropinas. (92)

Mellin et al., (92) al evaluar los efectos de este compuesto sobre el control del ciclo estral de la perra, encontraron que inhibió el estro en 10 de 10 perras tratadas, administrándolo a una dosis oral de 0.9 mg/kg/día durante 90 días iniciando la dosificación en etapa de anestro. El 60 % de las perras tratadas retornaron a estro 10 meses después de finalizado el tratamiento.

Al examen macro y microscópico del tracto reproductivo, realizado al finalizar el tratamiento, no se encontraron evidencias de crecimiento folicular ni de una reciente ovulación. El endometrio de 4 de 5 perras analizadas presentaba actividad secretoria, pero sin evidencias de hiperplasia endometrial quística; la glándula mamaria no mostró signos de secreción láctea y al examen histológico se encontró normal. La poca actividad androgénica del compuesto no produjo hipertrofia del clítoris.

En 3 de 5 perras se encontraron altos niveles séricos de hormona luteinizante; en base a esto, los autores sugieren que este producto

no actúa primariamente como antigonadotrópico, pudiendo ejercer su acción a nivel hipotalámico inhibiendo la expresión del estro psíquico y a nivel ovárico bloqueando la esteroidogénesis y la ovulación.

KOV 909

En el VIII Congreso Internacional sobre reproducción animal e inseminación artificial celebrado en 1976, los doctores De Vries y Daykin (142) expusieron los resultados preliminares obtenidos con un compuesto al que designaron con el nombre de KOV 909.

KOV 909 se administró por vía intramuscular a 16 perras, 8 de ellas recibieron una dosis de 20 mg/kg y las 8 restantes 60 mg/kg; cada perra se trató 3 veces con un intervalo de 3 meses entre cada inyección. Sólo una de las 8 perras tratadas con 20 mg presentó calor durante el tratamiento.

Al finalizar el tratamiento, se practicó la necropsia a 8 perras, de las cuales ninguna presentó anomalías en el endometrio. Los únicos efectos adversos observados fueron: reacciones locales menores en los sitios de inyección, agrandamiento en el clítoris, aparentemente relacionado con la dosis y una ligera descarga vaginal mucopurulenta.

Los autores recomendaron hacer más investigaciones sobre KOV 909, ya que según los estudios preliminares, parece controlar el estro canino sin causar ninguno de los desórdenes uterinos provocados por los agentes progestacionales.

VIII METODOS QUIMICOS

ESTROGENOS

La actividad estrogénica es una cualidad común de varios compuestos químicos. (51) En la perra se han utilizado tanto derivados de los estrógenos naturales, más específicamente del estradiol, como compuestos que no poseen estructura esteroide.

Algunas características de los estrógenos

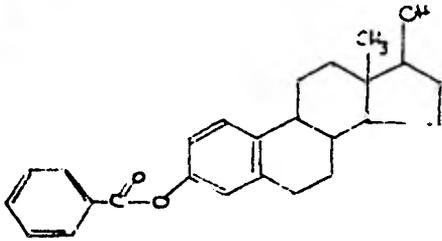
Como su nombre lo indica, tienen la propiedad fisiológica de inducir estrus o sea el impulso de apareamiento en los animales. (24)

Se les considera como agentes anabólicos débiles. (51)

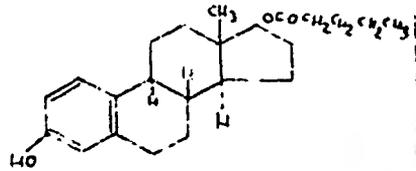
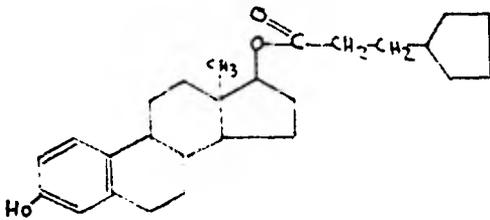
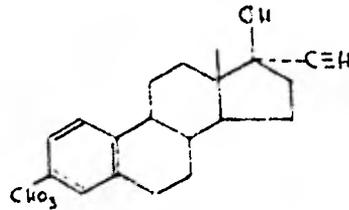
El valerato, también denominado valerianato de estradiol, es el estradiol esterificado en el 17-OH por el ácido pentanoico (ver fig. No. 8); es un fármaco de larga acción adecuado para uso intramuscular; su velocidad de absorción se encuentra entre la del benzoato de estradiol (ver fig. No. 8), de corta acción y la del cipionato de estradiol (ver fig. No. 8). (51)

Uno de los estrógenos semisintéticos más potente, eficaz por vía bucal, es el etinilestradiol; parece que la adición de un grupo etinil

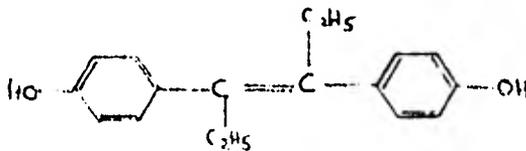
FIGURA No. 8

 FORMULAS ESTRUCTURALES DE LOS ESTROGENOS UTILIZADOS PARA
 PREVENIR LA NIDACION EN LA PERRA


Benzoato de estradiol (52)

Valerato de estradiol (107)
(valerianato de estradiol)Ciclopentilpropionato de estradiol
(cipionato de estradiol) (52)

Mestranol (101)

Diethylstilbestrol (52)
(stilbestrol)

(-C OI) en la posición 17 del estradiol lo protege de la inactivación por el hígado. (51)

El etinilestradiol es el estrógeno más activo que se conoce; es unas 25 veces más potente que el dietilestilbestrol (51) y aproximadamente 100 veces más que el estradiol, en las ratas. (83)

El mestranol (ver fig. No. 8), el éter 3 metílico del etinilestradiol, es casi tan activo como este último y se usa mucho como estrógeno en las combinaciones progestina-estrógenos de los anticonceptivos bucales de uso humano. (51)

Entre los primeros estrógenos no esteroides que se descubrieron está el más potente hoy conocido, llamado dietilestilbestrol (stilbestrol) (ver fig. No. 8). Es muy activo por vía bucal y la acción de una sola dosis tiene mayor duración, lo que se debe a su degradación más lenta en el organismo. (51)

El dietilestilbestrol es tan activo como el estradiol; (51) en las ratas, presenta 10 veces el efecto estrogénico del estradiol. (83)

USOS

Al igual que las progestinas, los estrógenos se han utilizado con fines terapéuticos; (11) (69) (70) (83) (87) sólo nos referiremos a su empleo en la prevención de la nidación.

CUADRO No. 9

| Niveles (Clínico o experimental) en los que se han empleado los diferentes estrógenos en la perra | | |
|---|------------------------------------|-----------------------|
| Nivel | Estrógeno | Vía de administración |
| Clínico | Benzoato de estradiol | inyectable |
| | Valerato de estradiol | " |
| | Ciclopentilpropionato de estradiol | " |
| | Dietilestilbestrol (DES) | oral e inyectable |
| Experimental | Mestranol | oral |

A pesar de que varios estrógenos se han utilizado ampliamente a nivel clínico (ver cuadro No. 9) para evitar la preñez, no se ha comprendido aún su modo de acción ni se conoce la dosis mínima efectiva necesaria para lograr dicho objetivo. (71) (77)

El mestranol se ha utilizado a nivel experimental con el doble objetivo de determinar si el compuesto también actúa en la perra evitando la preñez y de comprender el mecanismo de acción de las sustancias estrogénicas.

Kenelly (77) administró una sola dosis oral de 5 mg/kg a 2 grupos de 8 perras Beagle cada uno en el día 6 ó 21 después de la primera aceptación del macho.

A los 35-40 días post-cruza, los animales se sacrificaron y al realizar la necropsia del grupo control y de los perros tratados en el día 6 ó 21, se encontró una pérdida embrionaria del 34.5 %, 95 % y 67.3 % respectivamente. Dicha pérdida se calculó en base al número de cuerpos lúteos presentes en el ovario.

En la raza Beagle se ha observado que los oocytos maduros están listos para fertilizarse entre el cuarto y sexto día de estro (91) y que la implantación se presenta a los 21-22 días después de la primera cruza; (118) estos días coinciden con los seleccionados por Kenelly para administrar el Mestranol, aunque el autor no especifica la razón de dicha selección.

Jöchle et al. (71) administraron una sola dosis oral de 4.5, 1.5 ó 0.5 mg/perro a 7 perras Beagle de primer estro en el día 5 post-coito; al sacrificarlos 21 a 28 días después de haber sido cruzados, encontraron que los embriones se encontraban flotando libremente en el lumen uterino, presentaban retraso en su desarrollo o bien estaban en proceso de degeneración; la placenta materna presentaba su revestimiento interno dividido en áreas focales conteniendo células necróticas y restos celulares.

En el primer experimento el mestranol interfirió con la supervivencia embrionaria, tanto cuando se administró en el día 6 como en el día 21 siendo más efectivo en el primer caso, Kenelly sugiere que posiblemente una dosis superior a los 5 mg/kg en el día 21 pudiera ejercer un mayor efecto antifertilidad; sin embargo, al comparar las dosis de ambos experimentos se observa que Kenelly ya de por sí utilizó una dosis muy alta, por lo que parecería más conveniente dosificar en los días cercanos a la fertilización y no durante la implantación.

MODO DE ACCION

La mayoría de los autores (27) (76) (77) (78) (146) concuerdan en que los estrógenos evitan la implantación del óvulo fertilizado. Jöchle et al., (71) en el experimento previamente mencionado (uso de los estrógenos), confirmaron que ninguno de los embriones se había implantado en el día 21 a 28 postapareamiento siendo que como ya se mencionó en fisiología de la reproducción canina (ver pag. 9), la implantación en la raza Beagle se presenta a los 21-22 días post-apareamiento.

Lo que aún no se ha determinado claramente es la forma por medio de la cual estas sustancias evitan la implantación; se ha pensado que pudieran ejercer su acción en 3 diferentes niveles:

1) Alterando la estructura interna del útero. Ya que los estrógenos aumentan notablemente la vascularidad de los tejidos del aparato reproductor femenino, con el consiguiente incremento de las secreciones y función del endometrio, (73) un exceso de estrógenos bien pudiera alterar la estructura interna del útero; (111) o bien, puesto que los efectos estrogénicos primarios incluyen involución del cuerpo lúteo, (83) pudiera alterarse la producción de progesterona, lo que a su vez afectaría al útero. Sin embargo, Jöchle et al., (71) en el experimento multiplicado, observaron que el perfil sanguíneo de la progesterona no se veía afectado.

2) Modificando la velocidad de transporte del óvulo fertilizado a

través del oviducto. Ya que una de las propiedades de los estrógenos es la de aumentar la motilidad espontánea normal de oviducto y útero, (73) (83) se ha pensado que al aplicar estrógenos se acelera la fase de transporte. Sin embargo, Kenelly (77) al administrar mestranol a 9 perras Beagle en el día 6 post-apareamiento, observó que por lo menos a la dosis utilizada: 5 mg/kg, el estrógeno parecía no acelerar el transporte sino retardarlo, ya que al realizar la necropsia de los perros tratados recobró 38 óvulos fertilizados de los oviductos y sólo uno del útero, mientras que en los 3 perros utilizados como control todos los óvulos se encontraron en el útero.

Sea cual fuere el efecto, incremento o disminución en la velocidad de transporte, la interacción normal entre blastocistos y endometrio materno se rompe hasta el punto en el cual o no se ha formado la placenta materna o el endometrio ya desarrollado muestra necrosis superficial en lugar de placentación. (71)

3) Afectando directa o indirectamente al óvulo fertilizado. Kenelly (77) sugiere un posible efecto directo del mestranol sobre los óvulos fertilizados, basándose en el hecho de que la degeneración se presentaba en una etapa muy temprana de desarrollo.

Jöchle et al., (71) sin embargo, sugieren que el retraso en el desarrollo de los blastocistos y/o su degeneración se deben no a un efecto directo, sino a una acción indirecta ocasionada por la probable lenta liberación de los oviductos.

CALENDARIO DE ADMINISTRACION Y DOSIS

Al principio, con el objeto de encontrar alguna concordancia entre los diferentes regímenes de dosificación recomendados por varios veterinarios o en varias publicaciones, y posteriormente con el propósito de ilustrar la diversidad de criterios que prevalece con respecto a los calendarios de administración, dosis, regímenes de dosificación y dosis máximas permitidas, hemos confeccionado e incluido los cuadros No. 10,

11, 12, 13, 14 y 15.

Es necesario aclarar que en la mayoría de los casos en los que se catalogó el porcentaje de éxito como " no establecido ", los autores calificaron la efectividad de su tratamiento con frases como: " satisfactorio en la mayoría de los casos " Kassirer en (145), "exce_lentes resultados" Tigert en (145) etc.. En el caso del ECP (cuadro No. 14), ninguno menciona el porcentaje de efectividad excepto Kamp, (76) quien indica que pudo prevenir la concepción en 537 casos consecutivos que se dosificaron dentro de los 5 días posteriores al apareamiento. Ahora bien, de los autores que proporcionan el porcentaje de éxito en forma numérica, ninguno reporta el número de casos tratados excepto Melanson en (145) (cuadro No. 13), quien refiere que de 30 casos, en el 99 % logró prevenir la preñez.

Noonan en (145) hace notar que al evaluar los resultados se debe tener en mente que en muchos casos el dueño no está seguro de que la perra en realidad se haya cruzado. Okin en (103) recomienda que en estos casos, si la perra se presenta en el día en que supuestamente se apareó, se realicen improntas vaginales para observar la posible presencia de espermatozoides.

Con respecto al tiempo de administración, algunos veterinarios - (Williams, Tigert, Childers) en (145), LaDu en (103), (87), (111) recomiendan administrar el estrógeno tan pronto como sea posible después de haberse efectuado la cruce; algunos aumentan la dosis hasta cierto límite en relación al número de días que hayan pasado a partir del apareamiento (Williams) en (145), (Nugent) en (103), (76), mencionándose que entre más días pasen el porcentaje de éxito se reduce (Williams) en (145); sólo Noonan en (145) recomienda iniciar el tratamiento a los 7 días (cuadro No. 13) y en el caso del benzoato y valerato de estradiol (cuadro No. 15) se recomienda iniciarlo entre el 4º y décimo día, (71) habiéndose visto que si el benzoato de estradiol se admi

CUADRO No. 10

| DIFERENTES REGIMENES DE DOSIFICACION RECOMENDADOS, UTILIZANDO : DIETILESTILBESTROL DE DEPOSITO (INTRAMUSCULAR) | | | |
|---|---|---------------------|--------------------|
| DIAS* | REGIMEN DE DOSIFICACION RECOMENDADO | PORCENTAJE DE EXITO | REFERENCIA |
| 5 | 1.10 mg/kg una sola aplicación, dosis máxima: 35 mg/perra | N.E. casi 100 | (94) (76) (111) |
| 3 | 2.20 mg/kg una sola aplicación | N.E. | Kassirer en (145) |
| N.E. | 2.20 mg/kg una sola aplicación | 95 | Childers en (145) |
| 5 | 2.20 mg/kg una sola aplicación | N.E. | Crawford en (145) |
| 3 | 2.20 mg/kg una sola aplicación, dosis máxima: 25 mg/perra | N.E. | Nugent en (103) |
| 10 | 5 a 25 mg/perra en una sola aplicación | 70 | Mc Carty en (145) |
| 3 | Aplicar dos dosis, la primera dentro de las 72 hrs. posteriores al apareamiento y la otra 7 días después de la primera, utilizando 50 miligramos para perras de 16 a 18 kilos. En perras de menor peso, usar dosis más altas y en perras de mayor peso, dosis más bajas | 100 | Whitford en (145) |

* No. de días después de haberse efectuado el apareamiento, dentro de los cuales se recomienda aplicar la dosis.

N.E.: No Establecido

CUADRO No. 11

| DIFERENTES REGIMENES DE DOSIFICACION RECOMENDADOS UTILIZANDO: | | | |
|---|--|---------------------|-------------------|
| DIETILESTILBESTROL DE DEPOSITO (IM) COMBINADO CON DES (ORAL) | | | |
| HORAS * | REGIMEN DE DOSIFICACION RECOMENDADO | PORCENTAJE DE EXITO | REFERENCIA |
| 24 | De una solución al 2.5 %, 0.2 ml cada 4.5 kg (0.001 g/kg) y dar una tableta de 5 mg diario durante 5 días | 95 | Williams en (145) |
| De -a 24 48 | La misma dosificación anterior, pero repetir la inyección a las 48 horas | 85 | Williams en (145) |
| mas de 48 | Igual que la dosificación de 24 a 48 horas, pero el pronóstico es reservado | ? | Williams en (145) |
| 72 | Inyectar 2.2 mg/kg (no mas de 25 mg/perra). Si está cercano el 5 ^a día después de la cruce, combinar con DES oral: 1.0 mg/día por 5 días | N.E. | Nugent en (103) |
| 48 | Inyectar 2.2 mg/kg combinado con 0.5 mg/kg de DES oral por 3 días. Si el tratamiento se inicia a los 2-5 días de la cruce, el porcentaje de éxito se reduce. | 100 | (146) |

* No. de horas después de haberse efectuado la cruce, dentro de las cuales se recomienda iniciar el tratamiento N.E.: No Establecido

CUADRO No. 12

| DIFERENTES REGIMENES DE DOSIFICACION RECOMENDADOS, UTILIZANDO ; | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---------------------|--------------------|------|-----------|------|-----------|------|------------|------|-------------|------|-------------|------|-----------------|
| DIETILESTILBESTROL DE DEPOSITO (INTRAMUSCULAR) | | | | | | | | | | | | | | | |
| COMBINADO CON DIPROPIONATO DE DES (INTRAMUSCULAR) | | | | | | | | | | | | | | | |
| DIAS * | REGIMEN DE DOSIFICACION RECOMENDADO | PORCENTAJE DE EXITO | REFERENCIA | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Inyección inicial de DES de depósito y a los 5 días aplicar dipropionato de DES. Dosificar ambos según el peso: <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td>mg</td> <td>kg</td> </tr> <tr> <td>12.5</td> <td>2.0 - 3.5</td> </tr> <tr> <td>20.0</td> <td>3.5 - 4.5</td> </tr> <tr> <td>25.0</td> <td>5.0 - 10.0</td> </tr> <tr> <td>30.0</td> <td>10.5 - 13.5</td> </tr> <tr> <td>37.5</td> <td>más de 13.5</td> </tr> </table> | mg | kg | 12.5 | 2.0 - 3.5 | 20.0 | 3.5 - 4.5 | 25.0 | 5.0 - 10.0 | 30.0 | 10.5 - 13.5 | 37.5 | más de 13.5 | N.E. | Tigert en (145) |
| mg | kg | | | | | | | | | | | | | | |
| 12.5 | 2.0 - 3.5 | | | | | | | | | | | | | | |
| 20.0 | 3.5 - 4.5 | | | | | | | | | | | | | | |
| 25.0 | 5.0 - 10.0 | | | | | | | | | | | | | | |
| 30.0 | 10.5 - 13.5 | | | | | | | | | | | | | | |
| 37.5 | más de 13.5 | | | | | | | | | | | | | | |
| N.E. | Administrar de 6 a 12.5 mg/perra de DES de depósito y reexaminar a los 21 días; si entonces el estro ya no está presente, aplicar una inyección de dipropionato de DES; 6 a 12.5 mg/perra | 90 | Broadwell en (145) | | | | | | | | | | | | |

* No. de días después de haberse efectuado el apareamiento, dentro de los cuales se recomienda aplicar la dosis
 N.E.: No establecido

CUADRO No. 13

| DIFERENTES REGIMENES DE DOSIFICACION RECOMENDADOS, UTILIZANDO : | | | |
|---|---|---------------------|-------------------|
| DIPROPIONATO DE DES (INTRAMUSCULAR) Y DES (ORAL) | | | |
| SOLOS O COMBINADOS ENTRE SI | | | |
| DIAS [*] | REGIMEN DE DOSIFICACION RECOMENDADO | PORCENTAJE DE EXITO | REFERENCIA |
| 7 | Una inyección de 0.5 mg/kg a los 7 días de haberse efectuado el apareamiento, la cual se repite 2 días después. | casi 100 | Noonan en (145) |
| 1 | De 10 a 20 mg/perra dependiendo del peso corporal. Una sola aplicación. | N.E. | Lauder en (145) |
| N.E. | Aplicar 3 inyecciones de 0.5 mg/kg con un día de intervalo entre cada una de ellas. | 99 | Melanson en (145) |
| 1.5 | Una sola inyección: 0.2 a 0.4 mg/kg | N.E. | (87) |
| 2 | Administración diaria de DES: 1 a 5 mg por vía oral durante 6 días. | N.E. | (78) |
| 5 | Una inyección de 0.5 a 4.0 mg/perra y al día siguiente empezar a dosificar por 5 a 7 días con DES oral: 0.5 a 4.0 mg/perra/día. | N.E. | (94) |
| [*] No. de días después de haberse efectuado el apareamiento, dentro de los cuales se recomienda iniciar el tratamiento. N.E.: No Establecido | | | |

CUADRO No. 14

DIFERENTES REGIMENES DE DOSIFICACION RECOMENDADOS, UTILIZANDO :

17-CICLOPENTILPROPIONATO DE ESTRADIOL (INTRAMUSCULAR)

| DIAS* | REGIMEN DE DOSIFICACION RECOMENDADO | PORCENTAJE DE EXITO | REFERENCIA |
|-------|--|---------------------|------------------|
| 2 | 0.25 mg para perras hasta de 9 kg 0.5 mg para razas más grandes | N.E. | LaDu en (103) |
| 2 | 0.25 mg para perras hasta de 13.5 kg; 0.5 mg para razas más grandes | N.E. | Mandell en (103) |
| 3 | 1.0 mg para perras de todos los tamaños repitiendo la dosis una semana después | N.E. | Wells en (103) |
| N.E. | 0.5 a 2.0 mg, dependiendo del tamaño del perro | N.E. | Durr en (103) |
| 5 | 0.5 a 2.0 mg, según el tamaño de la perra; para razas mas chicas reducir la dosis a 0.25 mg. | N.E. | (94) |
| 5 | 1.0 mg/perra y en caso de perras muy grandes dar 2 mg; si han pasado más de 5 días del apareamiento, dar una segunda inyección 5 días después de la primera ó dosificar por vía oral con DES: 1 a 2 mg/dfa por 5 días. | 100 | Kamp (76) |
| 3 | 1.0 mg cada 10 kg de peso | N.E. | (125) |

* No. de días después de haberse efectuado el apareamiento dentro de los cuales se recomienda iniciar el tratamiento

N.E.: No Establecido

CUADRO No. 15.

| CALENDARIO DE ADMINISTRACION Y DOSIS DE | | |
|--|--|--------------|
| OTROS ESTROGENOS APLICADOS A NIVEL CLINICO | | |
| SUSTANCIA | CALENDARIO DE ADMINISTRACION Y DOSIS | REFERENCIA |
| Benzoato de estradiol | 0.5 a 3.0 mg. Aplicar 3 inyecciones con 48 horas de intervalo entre cada una de ellas. Iniciar el tratamiento entre el cuarto y décimo día de haberse efectuado el apareamiento. Si se administra dentro de las 48 horas posteriores, el producto falla. | (71) (87) |
| Valerato de estradiol | 3.0 a 7.0 mg. Aplicar una inyección entre el cuarto y décimo día de haberse efectuado el apareamiento. | (71) |

nistra dentro de las 48 horas posteriores, el producto falla. (87)

Teóricamente y si generalizamos los siguientes datos obtenidos en la raza Beagle a todas las razas: " La ovulación en el primer estro se presenta de 6 a 12 horas después del coito, y entre los 2 y 6 años de edad el tiempo de ovulación varía entre el segundo y cuarto día después del inicio del estro; los óvulos están listos para fertilizarse al quinto día post-ovulación; la implantación se presenta a los 21-22 días después de la primera cruce ". (71)

Entonces, si una perra adulta se aparea en el primer día de estro y nosotros administramos el estrógeno " tan pronto como sea posible ", probablemente lo hagamos incluso antes de presentarse la ovulación.

Ahora bien, si utilizamos un estrógeno de corta acción como el benzoato de estradiol, entonces lo más probable es que nuestro tratamiento falle como en efecto Mann (87). lo observó, pero si utilizamos estrógenos de lenta degradación como el dietilestilbestrol de depósito cuya acción dura de 1 a 2 semanas (Childers) en (143), quizá sí logremos evitar la nidación.

Konelly (77) y Böchle et al. (71) obtuvieron buenos resultados administrando el Mestranol aproximadamente en la fecha en que ocurriría la fertilización, lo que vendría a presentarse en el caso de las perras de primer estro entre el quinto y sexto día post-inicio del estro y en las perras adultas entre el séptimo y noveno día.

Estamos conscientes de que a nivel práctico es difícil obtener información precisa, pero a partir de lo expuesto, parecería conveniente tratar de informarnos hasta donde sea posible de:

- 1) Si la perra efectivamente se apareó o sólo existe la sospecha.
- 2) Edad
- 3) Condiciones que prevalecieron al efectuarse la monta: vive sola o en compañía de otros perros, se salió de la casa al iniciarse el celo o se mantuvo restringida al principio y después se soltó etc..

4) Cuando se observaron las primeras descargas hemorrágicas.

Por otra parte, también parece necesario investigar el tiempo de acción de los estrógenos que utilizamos, y con el fin de evaluar la eficacia del tratamiento llevar un control de los casos tratados. Estas evaluaciones clínicas aunadas a investigaciones experimentales ayudarían a establecer en forma más clara dosis, tiempo de administración, régimen de dosificación, etc..

EFFECTOS LATERALES

Al aplicar estrógenos con el fin de evitar la nidación, el estro puede extenderse de 7 (146) a 21 (94) días. Este período se ve influido por la dosis: altas dosis prolongan el estro por más tiempo (11) y/o por el régimen de dosificación: parece que si la dosis total se administra durante varios días y no en una única inyección, la prolongación del estro se reduce. (Melanson) en (143)

De cualquier manera, es necesario recomendar al dueño que mantenga cautiva a su mascota con el fin de evitar un apareamiento post-tratamiento; en caso de que este ocurra, se pueden aplicar otra vez estrógenos, (146) pero se incrementa la posibilidad de que se presente piometra. (87)

Se ha reportado la presentación de pseudopreñez después de la administración de DES de depósito (Broadwell) en (145) o de ECP (LaDu) en (103), pero este último autor considera que no más de la que uno podría esperar si el estrógeno no se hubiese dado.

La gran sensibilidad del endometrio canino a los estrógenos (68) provoca que su uso incremente el riesgo de producir piometra. (34) (69) (87) (123)

Okin en (103) menciona que en su experiencia la piometra se presenta más frecuentemente después del uso de ECP que de otros estrógenos, Jöchle (7) reporta que de 391 pacientes que presentaban disturbios en-

dometriales, 41.9 % habían estado sujetos a tratamiento hormonal dentro de los 6 meses anteriores; 23.5 % habían recibido estrógenos para prevenir la nidación; 17.6 % DES y 5.9 % estradiol.

Otro tejido particularmente sensible en el perro a los estrógenos, es el mieloide; (68) (83) todos los estrógenos, tanto los naturales como los sintéticos, tienen efectos mielotóxicos pero su potencia relativa varía; a dosis estrogénicas equivalentes el estradiol produjo una mielotoxicidad más fulminante que el dietilestilbestrol, de tal manera que el ciclopentilpropionato de estradiol es más tóxico por unidad de dosis que el DES; la dosis tóxica exacta no puede determinarse debido a que se presentan marcadas variaciones individuales en la respuesta.

(83)

Encontramos dos reportes de discracias sanguíneas debidas al uso de estrógenos aplicados con el fin de evitar la nidación; en uno (83) la dosis utilizada fue muy alta (1.2 mg/kg de ECP) (ver cuadro No. 15 pero en el otro, (114) en el que también se usó ECP, la dosis total fue de 3 mg para una perra de 18 kg, o sea ligeramente más alta en relación a las dosis recomendadas (ver cuadro No.15); en este caso el examen de la médula ósea, realizado a los 31 días post-tratamiento, reveló una severa mielotoxicidad y en las pruebas hematológicas se encontró marcada leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y anemia no regenerativa; ambas pacientes fallecieron a pesar del tratamiento, una de ellas por diatesis hemorrágica debida a fallas en la función de las plaquetas.

b) OTRAS SUBSTANCIAS

De los compuestos que se utilizan para impedir la preñez una vez que se ha efectuado el apareamiento, hemos visto los estrógenos, los cuales son efectivos o más eficaces si se administran durante los primeros días de la gestación.

Encontramos varios reportes sobre otras sustancias, de diversa constitución química, que se han utilizado al final del primer tercio de la gestación y durante el segundo y tercer tercio también con el propósito de interrumpir la preñez (ver cuadro No. 16).

Hemos considerado de interés poner énfasis en la fecha de publicación del reporte, ya que como puede observarse, de 3 sustancias, los reportes datan de hace más de 10 años. Sin embargo, los hemos incluido en nuestra revisión porque según el experimento en el caso de los 2 primeros o los experimentos y el uso clínico en el caso del Malucidin, las drogas efectivamente lograron interrumpir la preñez.

Desafortunadamente no encontramos ningún reporte posterior que ratificara o rectificara lo previamente publicado, o bien que por lo menos ofreciera alguna explicación del porqué el uso de estas sustancias no se desarrolló más.

AZASERINA

Friedman (46) administró Azaserina (O-diazo-acetyl-L-serina) por vía intramuscular a un grupo de 17 perras de raza indefinida.

La dosis utilizada fue de 5 mg/kg/día por 3 días, iniciando el tratamiento en varios períodos de la preñez, desde el día 19 hasta el día 51 después del primer apareamiento.

De 14 perras que recibieron la droga del día 19 al 23 post-apareamiento, en 13 cesó el desarrollo fetal completamente y en una parcialmente, ya que parió un cachorro.

En 12 de estos 14 animales, se realizó una laparotomía explor-

CUADRO No. 16.

SUBSTANCIAS(NO ESTROGENICAS)

EMPLEADAS PARA INTERRUMPIR LA PREÑEZ CANINA

| SUBSTANCIA | R E P O R T E | | REFERENCIA |
|------------------------------|----------------------|------|------------|
| | FECHA DE PUBLICACION | TIPO | |
| Azaserina | 1957 | E | (40) |
| N-desacetyl tiocolchicina | 1967 | E | (138) |
| Malucidin | 1959 | E | (115) |
| | 1960 | E/C | (145) |
| | 1965 | C | (147) |
| | 1965 | C | (148) |
| L-10492 y L-10503 | 1976 | E | (47) |
| Prostaglandinas | 1973 | E | (30) |
| | 1977 | E | (72) |

E: Experimental

C: Clínico

toria entre los 28 y 47 días de la gestación, encontrando a los fetos parcial o completamente necróticos envueltos en membranas fetales desintegradas y en proceso de reabsorción.

De 3 perras tratadas entre el día 29 y 53, dos parieron normalmente y una abortó; el autor consideró que después del día 29 de la gestación, el feto adquiere cierta resistencia contra la droga.

El único efecto lateral reportado fue anorexia por uno o dos días.

N-DESACETYL TIICOLCHICINA

Tiersch (138) administró N-desacetyl thiocolchicina a un grupo de 25 perras de diferentes razas durante la segunda mitad del periodo de gestación, del día 31 hasta el 59.

La dosis utilizada fue de 2 mg/kg, en una sola aplicación por vía intravenosa o intraperitoneal.

En las 25 perras (4 de ellas tratadas en 2 ocasiones) se produjo la muerte y aborto de 29 camadas; a las 12-15 horas de administrado el producto apareció en la vulva una descarga vaginal de color café, a la palpación se notaron contracciones uterinas; la expulsión de los fetos muertos pero intactos y de las membranas fetales empezó entre las 24 y 48 horas y no completó dentro de las 62 horas.

Los efectos laterales observados antes de producirse el aborto incluyen ligera disminución de la temperatura, cuenta leucocitaria disminuida, vómito y diarrea; en un caso se presentó piometra y en otro endometritis. No se alteró la fertilidad en ninguna de las perras en partos posteriores.

MALUCIDIN

Malucidin es el nombre dado a un extracto de levadura descubierto por el Dr. Parfentjev que presenta actividad anti-infecciosa; (147) por varios años no ha utilizado en E.U. en solución jabonosa para combatir

infecciones de la piel. (148)

Whitney, (147) utilizando una solución acuosa suficientemente refinada y concentrada para administración endovenosa, practicó pruebas de toxicidad durante las cuales descubrió que al aplicar Malucidin a perras gestantes se producía reabsorción embrionaria. Este hallazgo lo indujo a realizar más investigaciones (148) sobre este efecto del Malucidin en la perra, encontrando que si la droga se administraba durante los 2 primeros tercios de la gestación, se producía reabsorción, pero que si se daba durante el último tercio entonces había aborto, aunque algunas perras tratadas en el día 44 (148) y una entre el día 45 a 50 de la gestación (115) también presentaron reabsorción. Otro autor (146) reporta que la mayoría de las perras tratadas antes de que finalice la 4a. semana de la preñez presentan reabsorción de los embriones, mientras que si se tratan después de la 4a. semana abortan. Sin embargo, la mayoría (76) Williams en (145) (115) concuerdan con los datos aportados por Whitney. (147) (148)

Se encontró que se necesitan dosis ligeramente mayores para producir aborto que para provocar reabsorción, recomendándose que de una solución al 3 %, durante los dos primeros tercios de la gestación se utilice 1 ml por 1.5 kg de peso y en el último tercio 1 ml por 1.3 kg. (148)

El Malucidin administrado por vía endovenosa (la única ruta por la que resulta efectivo) causa una caída en la presión sanguínea, la cual, aún no se sabe cómo, se evita administrando el 10 % de la dosis total 10 minutos antes de dar el tratamiento completo.

Como ya se mencionó, a consecuencia de la administración de Malucidin puede haber reabsorción o aborto; en el primer caso los embriones sufren necrosis y en pocos días desaparecen completamente; en gestaciones de 6 semanas, la reabsorción se completó en sólo 2 días; (148) Schauflier (115), por medio de radiografías tomadas a los 8 días post-

tratamiento de una perra de 3 años que se encontraba entre los días 45-50 de la gestación, observó un útero de tamaño normal comparable al que presentan las perras multíparas.

El aborto se inició en promedio a las 23 horas post-inyección; generalmente la totalidad de la camada fue expulsada en menos tiempo del requerido para un parto normal y también el sangrado fue menor; todos los cahorros abortados se encontraron envueltos en sus membranas fetales intactas y rodeados de la placenta. (148)

El mecanismo de acción no se ha comprendido aún, no se explica el porqué la reabsorción se completa en tan pocos días. En el caso del aborto, se supone que la caída de la presión sanguínea provoca que la placenta se separe del útero pero no se sabe qué origina la apertura del cervix. (148)

Los efectos laterales observados incluyen postración y debilidad por algunas horas después de la inyección; se ha visto que en perras anémicas estos signos son más severos; en todos los casos las perras se recuperan rápidamente. La capacidad reproductiva no se vió afectada aun después de varios tratamientos. (148)

L-10492 Y L-10503

Galliani y Lerner (47) indujeron durante la primera mitad de la gestación reabsorción embrionaria; y durante la segunda, reabsorción o aborto administrando por vía subcutánea una o varias dosis de dos compuestos no hormonales: (2-(3-methoxy-phenyl)-5H-s-triazolo [5,1-a] isoindole) y (2-(3-methoxyphenyl)-5,6-dihydro-s-triazolo [5,1-a] isoquinoline a los que denominaron L-10492 y L-10503 respectivamente.

El efecto de los compuestos dependió de la dosis y del tiempo de gestación; la mayor efectividad se logró administrando 12.5 mg/kg de L-10503 en el día 20 de la gestación, o sea aproximadamente cuando se produce la implantación. Sin embargo, el mecanismo de acción no

involucró efectos en la nidación ya que cuando el producto se administró en este día o antes, produjo su efecto antifertilidad después de la implantación, lo cual se hizo evidente por la presencia de sitios de implantación a la necropsia.

Parece que el compuesto tampoco presenta actividad luteolítica ya que el cuerpo lúteo de las perras en las que se indujo aborto presentó tamaño, apariencia y función normales; además, los niveles de progesterona plasmática de los animales tratados cuya gestación se interrumpió, fueron similares a los que presentaban las perras preñadas utilizadas como control y a los de las perras tratadas que no abortaron.

En base a estudios realizados en animales de laboratorio, se supone que estos compuestos actúan en parte afectando el metabolismo de las prostaglandinas.

Los efectos laterales que incluyeron disminución del apetito, pérdida de peso corporal y diarrea algunas veces sanguinolenta, dependieron de la dosis.

Las perras que abortaron, posteriormente presentaron estró, conducta estral, fertilidad, parto, lactación y camadas normales.

PROSTAGLANDINAS

En la perra, el cuerpo lúteo es esencial para el mantenimiento de la preñez hasta aproximadamente el día 56 del período de gestación de 63 ± 2 días; la ovariectomía bilateral antes del día 56 causa aborto dentro de las siguientes 24 a 36 horas. (72)

La prostaglandina F_2 alfa (PGF_2 alfa) presenta actividad luteolítica en una gran variedad de especies (72) y se están acumulando experiencias de que hay un incremento en la secreción de PGF_2 alfa antes del parto en algunas especies que, como en la perra, muestran una caída prepartum en los niveles de progesterona plasmática. (30)

En 40 perras estudiadas, la progesterona plasmática invariablemente disminuyó antes del parto y durante éste se mantuvo debajo del nivel de 2 ng/ml; la adición de progesterona exógena evitó el parto normal. (30)

Ya que el cuerpo lúteo es esencial para el mantenimiento de la preñez, la acción luteolítica de la PGF₂ alfa podría utilizarse para interrumpirla. (72) (125)

Jöchle et al. (72) administraron por vía endovenosa lenta de 1 a 4 mg/porra de PGF₂ alfa divididos en 2 dosis (la segunda de la cual se aplicó 7 horas después que la primera) a 4 perras que al momento del tratamiento se encontraban en los días 33, 41, y 51 (2 casos) de la gestación.

En ningún caso se presentaron efectos sobre la preñez; las perras parieron normalmente y en la fecha calculada, camadas saludables de tamaño normal; la lactación y el periodo post-parto tampoco se vieron afectados.

La progesterona plasmática disminuyó bruscamente después de administrado el tratamiento, pero retornó a sus niveles normales dentro de un periodo de 24 horas.

En todos los niveles de dosificación, la PGF₂ alfa causó emesis, la cual comenzó aproximadamente 30 segundos después del inicio de la inyección; a la dosis de 2 mg, los perros mostraron ligera incoordinación; los signos, que fueron menos pronunciados en la segunda aplicación, desaparecieron en 3 a 4 minutos después de finalizado el tratamiento.

Connanon y Hansel (30) administraron a 7 perras preñadas un tratamiento a base de PGF₂ alfa que consistió de inyecciones intramusculares de 20 mcg/kg cada 8 horas ó 30 mcg/kg cada 12 horas durante un periodo de 72 horas (dosis total: 180 mcg/kg).

Cuatro perras, que recibieron el tratamiento en los días 33, 40, 43 ó 53 de la gestación, abortaron aproximadamente a las 56, 64, 74 y

80 horas después de la primera inyección, cuando los niveles de progesterona eran de 0.6, 0.4, 1.2 y 1.4 ng/ml respectivamente. En cada caso los abortos ocurrieron después de que el nivel de progesterona se había mantenido por debajo de 2.5 ng/ml durante 36 a 48 horas. Después de cesar el tratamiento, la progesterona plasmática permaneció disminuida en o cerca de niveles no detectables.

Tres perras, tratadas en los días 31, 39 ó 40 de la gestación, no abortaron; en ningún caso los niveles de progesterona plasmática permanecieron por debajo de 2.5 ng/ml por más de 24 horas. En estos animales hubo un aumento en la progesterona circulante al finalizar el tratamiento.

Ninguna de las perras tratadas mostró efectos laterales severos y las que abortaron no mostraron signos de agotamiento durante la expulsión de los fetos; la mayoría de los cuales presentaban las membranas intactas.

Los autores compararon sus resultados con los obtenidos por Jöchle et al. (72) y calcularon, a pesar de que estos últimos no indicaron el peso corporal de los animales tratados, que habían utilizado aproximadamente 250 mcg/kg en contraste con 100 mcg/kg utilizados por ellos. Sugieren que la inducción de una luteolisis permanente por la PGF_2 alfa en la perra, parece depender más de la longitud del tratamiento que de la dosis total y que la vía intramuscular es preferible para lograr dicha luteolisis.

Las perras que no abortaron presentaban, en comparación a las que si respondieron al tratamiento, niveles pre-donificación más altos de progesterona, lo que podría sugerir que una mayor actividad lútea fue la causa de la falla de las prostaglandinas para inducir aborto. Sin embargo, puesto que en perras no preñadas que mostraban niveles tan o más altos de progesterona que las perras que no abortaron, sí se logró provocar luteolisis permanente.

Connanon y Hansel (30) sugieren que existe una gonadotropina coriónica propia de la preñez responsable de la resistencia del cuerpo lúteo hacia las prostaglandinas; de ser así, surgiría la pregunta de porqué 4 perras si abortaron.

También Sokolowski (125) menciona la obtención de resultados contradictorios en investigaciones llevadas a cabo por los laboratorios Up-John con el propósito de evaluar a las prostaglandinas como abortificantes en la perra.

IX DISCUSION

GENERALIDADES Y ENDOCRINOLOGIA DEL CICLO ESTRAL CANINO

Al iniciar el estudio recapitulativo sobre los métodos existentes, aplicables a hembras, para controlar la natalidad canina, se observó que para que se pudiese comprender el mecanismo de acción de estos métodos, era necesario en primer término recordar los aspectos más generales sobre el ciclo estral canino y conocer el perfil endocrinológico de la actividad reproductiva de la perra.

Se sabe que el ciclo estral canino se divide en 4 etapas: proestro, estro, metaestro y anestro; que los sucesos con los que se inician el proestro, estro y metaestro son observables, no existiendo en general dificultad para reconocerlos; pero puesto que ningún signo indica cuando finaliza el metaestro, entonces resulta difícil medir la duración de esta etapa y por consecuencia saber cuando se inicia el anestro.

Esta dificultad se hace patente al observar (ver cuadro No. 1, pág. 13) que según los diferentes autores el metaestro puede durar de 30 a 140 días y el anestro de 30 a 240 días.

Aunque es inobjetable que la perra puede presentar amplias variaciones determinadas por la edad, la raza y el individuo en sí, también es indiscutible que a falta de signos, mientras no existan criterios definidos para determinar que eventos inician y finalizan estas etapas, no se podrán identificar con precisión.

De los criterios expuestos para definir la duración del metaestro por Mc Donald, (90) Gier, (50) y Anderson y Simpson (4) se con-

sidera que lo sugerido por estos últimos; esto es, que el término - metaestro se aplique tanto al tiempo que dura la función lútea como al período requerido para la reparación del endometrio, resultaría - la más conveniente, sobre todo desde el punto de vista de áquel que desea utilizar progestágenos para controlar el ciclo estral, ya que aplicando este criterio, la posibilidad de interacción entre el progestágeno exógeno y el endógeno sería mínima.

Los estudios endocrinológicos relacionados al ciclo estral canino, han revelado que el cuerpo lúteo de las perras no preñadas permanece activo hasta por 90 días post-estro (91) o en los términos - propuestos por Sokolowski (122) hasta por 100 días a partir del primer día de proestro; este autor también ha reportado en base a estudios histológicos que la reparación del endometrio finaliza aproximadamente a los 120 días de haberse iniciado el ciclo.

Aunque los estudios sobre endocrinología canina a este respecto se han realizado en perras de la raza Beagle, estos lineamientos básicos aunados a la historia reproductiva, apariencia clínica y pruebas de citología vaginal podrán ayudar a identificar la etapa del ciclo estral prevaleciente en un determinado animal.

MÉTODOS QUIRÚRGICOS

De los 4 métodos quirúrgicos expuestos: ovariectomía, histerec-tomía, salpingoclasia y ovariohisterec-tomía, es este último el más - utilizado para prevenir la preñez en la perra (94) sin embargo, a pesar de constituir un método efectivo para esterilizar a las mascotas, no lo es para controlar la sobrepoblación animal debido a la resis - tencia económica y psicológica de los dueños de las mascotas (1) - (149).

Para contra-atacar el problema económico, en algunos estados

americanos se construyeron, con ayuda del gobierno, clínicas en las que se realizaba la ovariectomía a un precio 50 % menor al cobrado en una clínica veterinaria privada promedio, pero el éxito de este programa social es controvertido. (149) Entre las limitaciones que tienen estas clínicas están las siguientes: (1)

- 1) El gran volumen de animales que tienen que someterse a castración lo que hace imposible que dichas clínicas puedan resolver por sí solas el problema
- 2) El alto costo de la construcción, equipo y operación
- 3) Duplicación de las facilidades quirúrgicas privadas, ya en existencia
- 4) La necesidad de servicios auxiliares

Burns (19) incluso considera que este tipo de clínicas fomentan la irresponsabilidad de los dueños de mascotas al reducirles los costos de mantenimiento de sus animales; además comenta que es injusto que se utilicen fondos del erario federal para construir y mantener estas clínicas puesto que una gran parte de la población no tiene perros y sin embargo parte de sus impuestos se usan para solucionar el problema de los que al adquirir un perro, han contraído la responsabilidad de cuidar de él.

Sugiere, que puesto que el objetivo no es el de evitar el estrosino el de reducir el índice de natalidad, en las clínicas veterinarias privadas ya existentes, se realice la salpingoclasia, operación que implica una técnica más simple, barata y rápida que la de la ovario-histerectomía, pudiéndose cobrar a un precio más reducido.

DISPOSITIVO INTRAVAGINAL

El dispositivo intravaginal se utilizó en E.U., a nivel clínico por varios años.

Hauge (62) le atribuyó un alto grado de eficacia y efectos laterales mínimos. Sin embargo, Olson^{*} reportó que a causa de que el dispositivo ocasionaba vaginitis persistente, había tenido poca aceptación por parte del público por lo cual dicho aparato fue retirado del mercado.

METODOS RADIOACTIVOS

Los métodos radioactivos para controlar la función reproductiva de la perra, aún se encuentran a nivel experimental, y según los resultados preliminares, esto es: posibilidad de provocar muertes neonatales más que prenatales al radiar a perras preñadas, (139) la de inducir la formación de tumores ováricos (3) y en general la de provocar efectos adversos en los animales, parecen reducir las probabilidades de que este método tenga aplicación práctica .

METODOS INMUNOLOGICOS

Los métodos que se están investigando en la Universidad de Colorado aún se encuentran en etapa de desarrollo en la cual por conveniencias de tipo técnico se están utilizando machos como sujetos de experimentación; (41) (108) de llegar a perfeccionarse estos métodos en el macho, aún se necesitaría evaluarlos en la hembra; ahora bien, como la hembra presenta un intervalo interestros largo, los estudios que en ella se realicen necesariamente implican investigaciones a largo plazo.

Se considera entonces, que a nivel clínico no se podrá contar con estos métodos para controlar el ciclo estral canino sino hasta

* Olson, P.N.S.: The ovary, ovarian hormones and contraceptives. In: Current Veterinary Therapy, VII, Small Animal Practice. Edited by: Kirk, R.W., 1030, W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1980.

dentro de un futuro a largo plazo.

MÉTODOS QUÍMICOS PARA CONTROLAR EL CICLO ESTRAL

Se encontraron 15 diferentes fármacos que se han empleado en uno o más de los siguientes niveles:

- 1) Experimental (en pruebas de laboratorio)
- 2) Experimental (en pruebas de campo)
- 3) Clínico

En el cuadro No. 17 se han incluido los productos de los cuales sólo se encontraron reportes a nivel experimental (en pruebas de laboratorio).

Djerassi et al.(34) y De Vries et al.(142) consideran que para desarrollar y probar la eficacia y seguridad de una droga para controlar el ciclo estral canino, se necesitan por lo menos 9 años de investigación antes de que el producto salga al mercado.

Si se toma en consideración que los resultados preliminares sobre los productos investigados en la década de los 70's fueron satisfactorios, cabría suponer que dichos fármacos aún se encuentran en proceso de desarrollo con excepción del acetato de melengestrol del cual se reportó que no presenta ninguna entaja en relación a los otros progestágenos, lo que aunado a la información que proporciona Goyings et al.(54) de que este acetato no provoca cambios uterinos si se administran dosis menores a aquellas que interfieren con el ciclo reproductivo, hace poco probable que se continuaran los experimentos sobre este producto como agente para controlar el ciclo estral canino.

Con respecto a las sustancias cuyo reporte se publicó en la década de los 60's, la pregunta a responder es: ¿ Por que no se continuó la investigación ?.

CUADRO No. 17

FARMACOS PARA CONTROLAR EL CICLO ESTRAL CANINO
 EMPLEADOS A NIVEL EXPERIMENTAL (en pruebas de laboratorio)

| PRODUCTO | AÑO DE PUBLICACION DEL REPORTE | REFERENCIAS |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--|
| Implantes de testosterona | 1973 | Simmons y Hamner (120) |
| DMA | 1973 | Gerber <u>et al.</u> (48) |
| KOV 909 | 1976 | De Vries <u>et al.</u> (142) |
| 6,6 spiroetilene 19-norspiroxenone | 1976 | Mellin <u>et al.</u> (92) |
| MGA | 1976 1977 | Sokolowski <u>et al.</u> (130) Coyings <u>et al.</u> (54) |
| 17 alfa acetoxi- progesterona | 1960 | Bryan (15) |
| MER 25 | 1962 | Hershberger <u>et al.</u> (63) |
| metiloestrenolona | 1964 | Gerber y Sulman (49) |

En el caso de la 17 alfa acetoxiprogesterona, Jöchle (68) informa que los progestágenos utilizados posteriormente son más potentes, pero la información resulta vaga ya que cabe la pregunta: ¿ Más potentes en cual de sus actividades ?.

Se ha visto (características de los progestágenos, pág. 48) que estas sustancias no sólo poseen actividad progestacional sino también estrogénica, antiestrogénica, androgénica, antigonadotrópica etc. y que cada una de estas varía en su grado de potencia según la especie animal en que se apliquen los diversos progestágenos.

Christie y Bell (25) consideran que la actividad progestacional en el perro, quizá deba de considerarse, en la perra, más como un inconveniente que como una ventaja.

Sería deseable conocer, específicamente en la perra, el grado de potencia de cada una de las diferentes actividades no sólo de la 17 alfa acetoxiprogesterona, sino de todos los progestágenos para poder evaluar si merecen mayor investigación como contraceptivos.

Con la metilostrenolona también se lograron resultados satisfactorios, desafortunadamente no se obtuvo mayor información sobre este producto.

El etamoxitriquetol (MER-25) por su actividad antiestrogénica presenta por lo menos a nivel teórico, grandes ventajas al compararse con los progestágenos y los andrógenos; los resultados del experimento realizado sobre este compuesto, pusieron en evidencia que a diferencia de los progestágenos, el momento de iniciar la administración no fue tan crítico, lo que supone una gran ventaja sobre estos últimos.

La muestra utilizada fue muy pequeña (12 animales) pero los resultados reportados, inducen a pensar que valdría la pena averiguar porqué no se continuaron dichos estudios y de no existir una respuesta válida, a continuar la investigación.

De la proligestona, sólo se encontró un reporte de tipo experimental (en pruebas de campo) (ver cuadro No. 18); la fecha de publicación del mismo y los resultados presentados (sa isfactorios en más de 1000 perras) inducen a pensar que este producto se encuentra aún en proceso de desarrollo.

Con respecto a los productos aparecidos en el cuadro No. 19, los 2 primeros dejaron de utilizarse a nivel clínico debido a que su uso resultó poco práctico ya que debían de administrarse frecuentemente por vía parenteral.

Según los datos de Cameron (20) el acetato de noretisterona es más potente que la noretisterona para suprimir los signos de estro en la perra, lo que explicaría el que no aparecieran más reportes que el publicado en la década de los 60's sobre este producto.

De los productos estudiados en más de un nivel (Cuadro No. 20), Mibolerone y MAP por sus características, servirían para prevenir el estro por largos períodos mientras que los acetatos de megestrol y de noretisterona para prevenir la presentación de un estro inminente o bien para suprimirlo, obteniéndose consecuentemente un acortamiento en el intervalo inter-estros .

El calendario de administración de MAP (una inyección cada 5 ó 6 meses) resultaría ideal de no ser por la imposibilidad de retirar el tratamiento en caso de presentarse efectos secundarios.

El calendario de administración de Mibolerone (dosificación diaria por vía oral) requiere de responsabilidad y constancia por parte del dueño de la perra; los laboratorios Up-John (140) han observado en pruebas de campo, que los propietarios tienden a reducir gradualmente la dosis o bien a omitir tratamientos.

Al igual que Mibolerone, el acetato de megestrol se administra por vía oral diariamente pero sólo por un corto período (8 días si la dosificación es de tipo supresivo, no más de 32 días si el objetivo

CUADRO No.18

FARMACOS PARA CONTROLAR EL CICLO ESTRAL CANINO
 EMPLEADOS A NIVEL EXPERIMENTAL (en pruebas de campo)

| PRODUCTO | AÑO DE PUBLICACION DEL REPORTE | REFERENCIAS |
|--------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Proligestona | 1978 | Van Os y Oldenkamp (105) |

CUADRO No.19

FARMACOS PARA CONTROLAR EL CICLO ESTRAL CANINO
 EMPLEADOS A NIVEL CLINICO

| PRODUCTO | AÑO DE PUBLICACION DEL REPORTE | REFERENCIAS |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|
| Testosterona en solución oleosa u acuosa | 1952 | Murray y Eden (97) |
| Progesterona de depósito | 1952 1961 | Murray y Eden (97) Burch (17) |
| Noretisterona | 1962 | Oliver (104) |

CUADRO No. 20

FARMACOS PARA CONTROLAR EL CICLO ESTRAL CANINO
EMPLEADOS EN MAS DE UN NIVEL

| PRODUCTO | AÑO DE PUBLICACION DEL REPORTE | TIPO DE ESTUDIO | REFERENCIAS |
|----------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------------------|
| Mibolerone | 1976 | E.l. | Sokolowski y Zimbelman (134) |
| | 1976 | E.c. | Sokolowski (126) |
| | 1976 | E.c. | Sokolowski (127) |
| | 1977 | E.l. | Sokolowski y Geng (128) |
| MAP (parenteral) | 1965 | C | Anderson <u>et al.</u> (5) |
| | 1965 | C | Joshua (74) |
| | 1966 | C | Brodey y Fidler (14) |
| | 1967 | C | Whiters y Whitney (150) |
| | 1970 | E.c. | Yasmuth <u>et al.</u> (151) |
| | 1973 | E.l. | Bryan (16) |
| | 1973 | E.l. | Sokolowski y Zimbelman (131) |
| | 1973 | E.l. | Sokolowski y Zimbelman (132) |
| MA | 1963 | E.l. | David <u>et al.</u> (33) |
| | 1963 | E.l. | Harris y Wolchuk (60) |
| | 1970 | E.l. | Chainey y Mc Coubrey (23) |
| | 1971 | E.l. | Bell y Christie (9) |
| | 1975 | E.c. | Burke y Reynolds (18) |
| | 1976 | C | Evans (35) |
| | 1977 | E.c. | Bigbee y Hennessey (10) |
| Acetato de NET | 1962 | E.c. | Halnan y Cameron (57) |
| | 1964 | C | Coulden (31) |
| | 1965 | E.c. | Halnan (56) |
| | 1974 | E.c. | Prolo (109) |
| | 1974 | E.c. | Prolo (110) |

E.l.: Experimental (en pruebas de laboratorio)

E.c.: Experimental (en pruebas de campo)

C : Clínico

es prevenir la presentación de un estro inminente).

Tanto en el caso del acetato de megestrol como en el del acetato de noretisterona, el momento del inicio del tratamiento supresivo es crítico: Si la dosificación se inicia antes de que el proestro principie, el estro no se suprime sino sólo se pospone y en consecuencia retorna muy pronto; por otro lado, si la dosificación se inicia varios días después de iniciado el proestro, puede presentarse "estro de rebote" el cual aunque fértil, frecuentemente no es precedido por hemorragia proestral. (35)

El acetato de noretisterona presenta además un calendario de dosificación complicado (Ver calendario de administración y dosis del acetato de NET, pág. 75).

El principal efecto secundario, producido por el uso de Mibolerone, es agrandamiento del clítoris efecto que, como Wildt et al. - (149) consideran sólo sería objetable en el caso de perras de exposición; es importante considerar que los reportes obtenidos sobre este producto son todos de tipo experimental ya sea a nivel de laboratorio o de campo.

El acetato de medroxiprogesterona por sus características progestacionales, de hecho puede provocar disturbios uterinos en la perra, pero como se observó (Efectos laterales de los progestágenos, pág. 92) de 31 perras que presentaron problemas uterinos, sólo 4 se dosificaron correctamente; en los 27 casos restantes, MAP (inyectable) se empleó en forma incorrecta.

Estas desafortunadas experiencias sufridas al utilizar en forma indiscriminada el acetato de medroxiprogesterona a nivel clínico, ponen de manifiesto el peligro potencial de los esteroides hormonales administrados en forma incorrecta.

Ya que cada progestágeno presenta sus propias características - en cuanto a su actividad (progestacional, estrogénica, antiestrogé-

nica, antigonadotrópica, etc.) y a su metabolismo de excreción, resulta casi imposible establecer reglas generales, aplicables al uso de estos compuestos en la perra; así por ejemplo, el acetato de me-droxiprogesterona inyectable, estaría contraindicado en cualquier etapa del ciclo estral que no fuera el anestro, mie tras que el acetato de megestrol está indicado para administrarse al principio del proestro.

Las únicas reglas válidas para la mayoría de estos compuestos serían: No administrarlos en perras con historial de desordenes re-productivos y/o que presenten ciclos estrales irregulares y no administrarlos en perras de primer estro ya que no es posible evaluar en ese momento si la perra presenta predisposición a disturbios endocrinológicos; Bigbee (10) considera que el acetato de megestrol es seguro y efectivo para suprimir el primer estro de las perras, siempre y cuando el inicio del proestro se determine con precisión lo cual en perras de primer estro, no siempre es fácil.

MÉTODOS QUÍMICOS PARA EVITAR O INTERRUMPIR LA GESTACION

ESTROGENOS

Se encontró información sobre el uso clínico de 4 sustancias - de actividad estrogénica para prevenir la nidación; de 2 de estos - compuestos (Benzoato y valerato de estradiol) la información obtenida fue mínima; de los otros 2: Ciclopentilpropionato de estradiol y dietilestilbestrol, los reportes son abundantes pero al analizarlos, se observó que su uso es hasta cierto punto empírico: no hay unificación de criterios con respecto a dosis mínimas efectivas, dosis máximas toleradas ni sobre el momento óptimo de administración.

Es indudable que hacen falta más estudios para determinar dosis y calendario de administración adecuados.

OTRAS SUBSTANCIAS

Se encontraron reportes sobre 5 diferentes sustancias utilizadas al final del primer tercio de la gestación y durante el 2º y 3er tercio con el fin de interrumpir la preñez.

De 3 de estos compuestos, los reportes datan de hace más de 15 años, sin embargo se incluyeron en el estudio porque según el experimento en el caso de la Azaserina y la N-desacetyl tiocolchicina o los experimentos y el uso clínico en el caso del Malucidin, las drogas efectivamente lograron interrumpir la preñez sin causar efectos secundarios graves.

No se encontró ningún reporte posterior que ofreciera alguna explicación del porqué el uso de estas sustancias no se desarrolló más.

En el caso de las prostaglandinas, los resultados obtenidos hasta 1977 eran contradictorios.

X CONCLUSIONES

La mayoría de los medios empleados para controlar la natalidad canina aún se encuentran en su fase experimental; sería de interés seguir el curso de estas investigaciones con el fin de mantenerse al día sobre los progresos obtenidos.

Asimismo, se considera importante el investigar las causas que motivaron el que se dejaran de estudiar sustancias que habían presentado resultados preliminares satisfactorios.

Ahora bien, de los productos y técnicas ya disponibles a nivel clínico es indudable que ninguno de ellos por sí solo puede ser recomendado como el más adecuado o el mejor, todos ellos presentan características individuales que según las circunstancias pueden ser convenientes o desventajosas para un caso determinado, esto significa que aunque el objetivo final es claro y único: reducir el índice de natalidad canina, las situaciones que se presenten para lograr este objetivo son múltiples y para cada una de ellas el método o producto a utilizar será diferente, así por ejemplo a nivel de asilos animales, se podría efectuar la ligadura de las trompas, operación menos costosa y de técnica más simple que la ovariectomía, mientras que ésta sería más aconsejable, por evitar la presentación de estro, a nivel de clínicas privadas.

Burns (19) opina que lo importante es reducir la natalidad y no el evitar molestias e inconveniencias a los dueños de las mascotas - sin embargo, pocas son las personas que están conscientes de este -

problema y por lo tanto si acuden al médico veterinario es exactamente con el propósito de evitarse las inconveniencias ocasionadas ya sea por el celo de la perra o por los nuevos cachorros, se considera entonces que el clínico debe aprovechar esta situación, pero para ello es necesario que conozca todos y cada uno de los productos o métodos disponibles, para que al mismo tiempo que satisface los deseos del dueño de la perra, contribuya a controlar la natalidad canina.

BIBLIOGRAFIA

1. American Veterinary Medical Association.: Something very serious must be done ", says conference on ecology of surplus dog and - cat problem. JAVMA 165: 140-143 (1974)
2. Andersen, A.C., Schultz, F.T., and Hage, T.J.: The effect of total-body X-Irradiation on reproduction of the female Beagle to - 4 years of age. Rad. Res. 15:745-753 (1961)
3. Andersen, A.C. and Simpson, M.E.: Effect of fractionated X-Irradiation during oogenesis in the Beagle. Rad. Res. 43:232 (1970)
4. Andersen, A.C. and Simpson, M.E.: The ovary and reproductive - cycle of the dog (Beagle). Geron-X, Los Altos, California 1973. citado por referencia No. 118
5. Anderson, R.K., Gilmore, C.E. and Schnelle, G.B.: Utero-ovarian disorders associated with use of medroxyprogesterone in dogs. - JAVMA 146: 1311-1316 (1965)
6. Anderson, A.C. and Wooten, E.: The estrous cycle of the dog. In: Reproduction in domestic animals, Vol II Ed. by Cole H.H. and - Cupps P.T. 359-397 Academic Press, London and New York 1959 - citado por referencia No. 32
7. Anonimus: News: A tablet for the control of oestrus in bitches. Vet Rec, 84: 283 (1969).
8. Beard, D.C.: Hydroxyprogesterone acetate: Use in estrogenic and progesterogenic states in the bitch. Small Anim Clin, 1: 215- - 218 (1961)
9. Bell, E.T. and Christie, D.W.: The use of progestogens in the - control of the canine oestrus cycle. J. Small Anim Pract, 12: 375-382 (1971).
10. Bigbee, H.G. and Hennessey, P.W.: Megestrol acetate for postponing oestrus in first-heat bitches. Vet. Mod. Small Anim. Clin. 72: 1727-1730 (1977).
11. Bloom, F.: Diseases of endocrine glands In: Canine Medicine. Edited by: Catcott E.J., 444 American Veterinary Publications Inc. Santa Barbara, California, 1968.

12. Briggs, M.: Beagle dogs and contraceptive steroids. Life Science, 21: 275-284 (1977).
13. Brodey, R.S.: Progesterone Compounds. JAVMA, 146: 798 (1965).
14. Brodey, R.S. and Fidler, I.J.: Clinical and pathologic findings in bitches treated with progestational compounds. JAVMA, 149 : - 1406-1415 (1966).
15. Bryan, H.S.: Utility of 17 alfa-acetoxypregesterone in delaying estrus in the bitch (25996). Proc. Soc. Exptl Biol & Med, 105: 23-26 (1960).
16. Bryan, H.S.: The parenteral use of medroxyprogesterone acetate as an antifertility agent in the bitch. Am J Vet Res, 34: 659-663 (1973).
17. Burch, G.R.: Progesterone injections to delay estrus in field trial bitches. Small Anim. Clin. 1: 149-150 (1961).
18. Burke, T.J. and Reynolds, H.A.Jr.: Megestrol acetate for estrus postponement in the bitch. JAVMA, 167: 285-287 (1975).
19. Burns, R.F.: Control of overpopulation of pets. JAVMA, 161:121-123 (1972).
20. Cameron, R.S.: Control of oestrus in the bitch by synthetic progestogens. Vet Rec, 74: 1136-1137 (1962).
21. Capel-Edwards, K., et al.: Long-term administration of progesterone to the female Beagle dog. Toxicol Appl Pharm, 24: 474-488 (1973).
22. Carrillo, M.H.: Control del ciclo estral. Vet Mex, 1: 25-29 (1970).
23. Chainey, D., McCoubrey, A. and Evans, J.M.: The excretion of megestrol acetate by Beagle bitches. Vet Rec, 86: 287-288 (1970).
24. Chen, P.S.: Chemistry inorganic, organic and biological. Barnes and Noble Books, London, 1968.
25. Christie, D.W. and Bell, E.T.: The use of progestogens to control reproductive function in the bitch. Anim Breeding Abstr, 38: 1-21 (1970).

26. Christie, D.W. and Bell, E.T.: J. Small Anim Pract. 12: 159-167 (1971a) citado por referencia No. 122
27. Christie, D.W. and Bell, E.T.: Endocrinology of the oestrus cycle in the bitch. J Small Anim Pract, 12: 383-389 (1971).
28. Colmenero R.F.J.: Panorama de la rabia en México, su problemática técnico-administrativa y su control en el año de 1975. Tesis de licenciatura Fac de Med Vet y Zoot Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F. 1977.
29. Colton, M.W.: Progestational hormones in pet practice. Modern Veterinary Practice, 46: 53-56 (1965).
30. Concannon, P.W. and Hansel, W.: PGF₂ alfa induced luteolysis, hypothermia and abortions in Beagle bitches. Prostaglandins, 13: 533-542 (1977).
31. Coulden, L.W.: Suppression of oestrus in the Greyhound bitch. Vet Rec, 76: 544 (1964).
32. Cox, J.E.: Progestogens in bitches: A Review. J Small Anim Pract, 11: 759-778 (1970).
33. David, A., Edwards, K., Fellowes, K.P. and Plummer, J.M.: Anti-ovulatory and other biological properties of megestrol acetate. J Reprod Fertil, 5: 331-346 (1963).
34. Djerassi, C, Israel, A. and Jöchle, W.: Planned parenthood for dogs and cats ? Science and Public Affairs. Bull Atomic Scientists, 29: 10-19 (1973).
35. Evans, J.M.: Veterinary uses of progestagens. N.Z. vet J, 24: 25-34. (1976).
36. Evans, J.M., Uvarov, O. and Valliance, D.K.: Hormonal control of the oestrus cycle in the bitch. Vet Rec, 85: 233-234 (1969).
37. Faulkner, L.C.: Control of canine and feline populations. JAAHA, 7: 250-255 (1971).
38. Faulkner, L.C.: Dimension of pet population problem JAVMA, 166: 477-478 (1975).

39. Faulkner, L.C.: Contraceptive technology in controlling reproduction in pets. Am. J. publ. Hlth., 65:77 (1975).
40. Faulkner, L.C.: An immunologic approach to population control in dogs. JAVMA, 166:479-480 (1975).
41. Faulkner, L.C., Pineda, M.H. and Reimers, T.J.: Immunization against gonadotropins in dogs. In: Immunization with hormones in reproduction research. Edited by: Nieschlag, E., 199-214, North-Holland Publishing Company. Amsterdam, The Netherlands, 1975.
42. Feldman, B.M.: The problem of urban dogs. Science, 185:903 (1974).
43. Flores, C.R., Uruchurtu, M.A., Ruiz, S.H. y Ordoñez, M.L.: Un estudio de 50 necropsias en perros callejeros. Vet. Mex., 8:131-139 (1977).
44. Fraser, A.F.: Suppression of sexual behaviour by active immunization to LH-RH. In: Proc. VIIIth International Congress on Animal Reproduction and Artificial Insemination, Cracow, Jul. 76 - Vol 5 Final Report 1258 1976.
45. Fraser, H.M., Gunn, A., Borthwick, R. and Fraser, A.F.: Letter. Sterilising by immunization. Vet Rec, 96: 323-325 (1975).
46. Friedman, M.H.: Effect of azaserine on the pregnancy of the dog. JAVMA, 130:159-162 (1957).
47. Galliani, G. and Lerner, L.J.: Pregnancy termination in dogs with novel nonhormonal compounds. Am. J. vet. Res., 37:263-268 (1976).
48. Gerber, H.A., Jüchle, W. and Sulman, F.G.: Control of reproduction and undesirable sexual behavior in dogs and cats. J. Small Anim Pract., 14:151-158 (1973).
49. Gerber, H.A. and Sulman, F.G.: The effect of methyloestrenolone on oestrus, pseudopregnancy, vagrancy, satyriasis and squirting in dogs and cats. Vet Rec, 76:1089-1092 (1964).
50. Gier, H.T.: Estrous cycle in the bitch: vaginal fluids. Vet Scope, 5:2-9 Upjohn Co. Kalamazoo, Mich. 1960. Citado por referencia No. 118.
51. Goodman, L.S. y Gilman, A.: Bases farmacológicas de la terapéutica 3a. ed. Nueva Editorial Interamericana, México 1974.

52. Goth, A.: *Farmacología médica*. 3a. ed. Interamericana, México 1966.
53. Goyings, L.S. and Sokolowski, J.H.: Histologic evaluation of gall-bladder in progestogen-treated bitches. Am. J. vet. Res., 36: 1263-1264 (1975).
54. Goyings, L.S., Sokolowski, J.H., Zimbelman, R.G. and Gengs, S.: Clinical, morphologic and clinico pathologic findings in beagles treated for two years with melongestrol acetate. Am. J. vet. Res., 38: 1923-1931 (1977).
55. Graf, K.J. et al.: Progestogenic potencies of different progestogens in the Beagle bitch. Contraception, 12: 529-540 (1975).
56. Halnan, C.R.E.: The use of norethisterone acetate for the control of signs of the oestrus in the bitch. J Small Anim Pract, 6: 201-206 (1965).
57. Halnan, C.R.E. and Cameron, R.S.: The control of the symptoms of oestrus in the bitch by the use of norethisterone acetate. Vet Rec, 74: 1037-1038 (1962).
58. Hardy, R.M. and Osborne, C.A.: Canine pyometra: pathophysiology, diagnosis and treatment of uterine and extrauterine lesions. JAAHA, 10: 245-268 (1974).
59. Harper, H.A.: *Manual de química fisiológica*. 3a. ed. El Manual Moderno, México 1971.
60. Harris, T.W. and Wolchuk, N.: The suppression of estrus in the dog and cat with long-term administration of synthetic progestational steroids. Am J vet Res, 24: 1003-1006 (1963).
61. Hart, B.L.: Gonadal hormones and behavior of the female dog. Canine Practice, 2: 11-12 (1975).
62. Hauge, R.T.: Experience with the ABCD contraceptive. Vet. Med. Small Anim. Clin., 69: 1263-1268 (1974).
63. Hershberger, L.G., Zamboanga, P.M. and Thompson, C.R.: Preliminary report on the effects of ethamoxtriphetol on estrus and pregnancy in the bitch. Am. J. vet. Res., 23: 168-169 (1962).
64. Higuera, B.F.: Aspectos generales de la rabia en México. Salud Pública de México, 16: 379-383 (1974).

65. Hill, R., Averkin, E., Brown, W., Gagne, W.E. and Segre, E.: Progestational potency of chlormadinone acetate in the immature Beagle bitch: Preliminary report. Contraception, 2: 381-390 (1970).
66. Holst, P.S. and Phemister, R.D.: The prenatal development of the dog: Preimplantation events. Biol. Reprod., 5: 194-206 (1971). Citado por referencia No. 71
67. Holst, P.A. and Phemister, R.D.: Onset of diestrus in the beagle bitch: Definition and significance. Am J vet Res, 35: 401 (1974). citado por referencia No. 68
68. Jöchle, W.: Pet population control. Canine Practice, 1: 8-18 (1974).
69. Jöchle, W.: Progress in small animal reproductive physiology, therapy of reproductive disorders, and pet population control. Fol. Veter. Lat., 4: 706-731 (1974).
70. Jöchle, W.: Hormones in canine gynecology: A review. Theriogenology, 3: 152-164 (1975).
71. Jöchle, W., Lamond, D.R. and Andersen, A.C.: Mestranol as an abortifacient in the bitch. Theriogenology, 4: 1-9 (1975).
72. Jöchle, W., Tomlinson, R.V. and Andersen, A.C.: Prostaglandin effects on plasma progesterone levels in the pregnant and cycling dog - (Beagle). Prostaglandins, 3: 209-217 (1973).
73. Jones, L.M.: Farmacología y terapéutica veterinarias. 1a ed. UTEHA, México 1975.
74. Joshua, J.O.: The use of medroxyprogesterone. Vet Rec, 77: 1192 (1965).
75. Kafawi, Al A., Hopwood, M.L., Pineda, M.H. and Faulkner, L.C.: Immunization of dogs against human chorionic gonadotropin. Am J vet Res, 35: 261-264 (1974).
76. Kamp, J.N.: Prevention of pregnancy. In: Current Veterinary Therapy, IV, Small Animal Practice. Edited by: Kirk, R.W., W.B. Saunders Co. Philadelphia 1971.
77. Kenelly, J.J.: The effect of mestranol on canine reproduction. - Biol. Reprod., 1: 282-288 (1969).

78. Kirk, R.W., Mc Entee, K. and Bentinck-Smith, J.: Diseases of the urogenital system. In: Canine Medicine Edited by: Catcott, E.J., 388-416, American Veterinary Publications Inc. Santa Barbara, California, 1968.
79. Kolb, E.: Fisiología veterinaria. 1a ed. ACRIBIA, España, 1971.
80. Lane, D.R.: Oestrus control in the bitch. In: 20th World Vet. Congr., Congr., Thessaloniki, Greece, Jul 1975. Vol 2: 1809-1811 1975.
81. Lee, A.C. and Carlson, W.D.: Reproduction in the beagle following irradiation of the ovaries. Rad Res., 25:210 (1965).
82. Lee, A.C. and Carlson, W.D.: The histopathology of beagle ovaries after acute irradiation of the individual gonads. Rad. Res., 31: 653 (1967).
83. Lowenstine, L.J., Ling, G.V. and Schalm, O.W.: Exogenous estrogen toxicity in the dog. The California Vet., s/vol:14-19 (1972).
84. Lunn, J.E., Faulkner, L.C., Hopwood, M.L. and Pickett, B.W.: Immunization of dogs with bovine luteinizing hormone. Biol. Reprod., 10: 453-460 (1974).
85. Luntz, J. et al.: Clinical forum: Effect of ovariectomy. - Canine Practice, 5: 24 (1978).
86. Magnusson, L. and Ottander, G.: Delayed oestrus in bitches. Svensk Vet. Tidn., No. 31:2-8 (1969). Citado por referencia número 25
87. Man, C.J.: Some clinical aspects of problems associated with oestrus and with its control in the bitch. J Small Anim Pract, 12: 391-397 (1971).
88. Mandesley-Thomas, L.E. and Noel, P.R.B.: Cystic hiperplasia of the gallbladder in the Beagle, associated with the administration of progestational compounds. Vet Rec, 80:658-659 (1967).
89. Mathieu, L. and Rambaud, M.: Medroxiprogesterone in the prevention and interruption of heat in bitches. L'Animal de Compagnie, No.7, 1st trimestre:45-51 (1968). Citado por referencia No. 25
90. Mc Donald, L.E.: Veterinary endocrinology. Lea and Febiger, Philadelphia, 1969. Citado por referencia No. 122

91. Mc Donald, L.: Endocrine profile of the bitch. In: 20th World Vet. Congr., Thessaloniki, Greece, Jul 1975, 2:1807-1808 (1975).
92. Mellin, T.N., Orczyk, G.P., Hichens, M. and Behrman, H.R.: Chemical - inhibition of estrus in the Beagle. Theriogonology, 5:165-174 (1976).
93. Merck and Co., Inc.: The Merck Index. 8th ed. Merck and Co., Inc. USA 1968.
94. Merck and Co., Inc.: The Merck veterinary manual. 4th ed. Editorial Board, Rahway, N.J. 1973.
95. Moltzen, H.: Hinausschiebung der Läufigkeit bei Hunden und Katzen mit Perlutex Leo. Kleintier-Prax., 8:25-27 (1963). Citado por referencia No. 25
96. Munro, C.D.: Endocrinology in the dog. In: Proc VIII Int. Congr. Anim. Reprod and A.I., Crakow, Jul 1976, Vol 5 Final report: 1249-1250 1976.
97. Murray, G.H. and Eden, E.L.: Progesterone to delay estrum in bitches. Vet. Med., 47:467-468 (1952).
98. National Conference on dog and cat control: Summary and conclusions. JAVMA, 168:1125-1134 (1976).
99. Nelson, L.W., Carlton, W.W. and Weikel, J.H.: Canine mammary neoplasms and progestogens. JAMA, 219:1601-1606 (1972).
100. Nelson, L.W. and Kelly, W.A.: Progestogen-related gross and microscopic changes in Beagles. Vet. Path., 13:143-156 (1976).
101. Odell, W.D. and Molitch, M.E.: Pharmacology of contraceptive agents. A. Rev. Pharmac., 14:413-434 (1974).
102. Ohio Veterinary Medical Association: Uncontrolled and unwanted pets: a major public problem. Vet Med Small Anim Pract, 72: 1705-1711 (1977).
103. Okin, R.E. Jr. et al.: Preventing pregnancy after mismating in dogs. (panel report). Mod. Vet. Pract., 57:1041-1042 (1976).
104. Oliver, J.J.: Control of oestrus in the bitch by synthetic progestogens. Vet Rec, 74: 1089-1090 (1962).

105. Os, van, J.L. and Oldenkampe, P.: Oestrus control in bitches with proligestone, a new progestational steroid. J. small Anim. Pract., 19:521-529 (1978).
106. Pérez-gil, CH. J.L.: Contribución a la estadística de la población canina en el Distrito Federal (zona de estudio: Col. del Valle) Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1965.
107. Pharmacopeia of the United States of America. 19th revised edition. By authority of the U.S. Pharmacopeial Convention, prepared by the Committee of revision. Official from July 1 1975. Rockville, Md. 1975.
108. Pineda, M.H. and Faulkner, L.C.: Immunologic control of reproduction in dogs. Canine Practice, 1:11-23 (1974).
109. Prole, J.H.B.: The control of oestrus in racing greyhound bitches using norethisterone acetate. J. Small Anim. Pract., 15:213-219 (1974).
110. Prole, J.H.B.: The effect of the use of norethisterone acetate to control oestrus in greyhound bitches on subsequent racing performance and fertility. J. Small Anim. Pract., 15: 221-228 (1974).
111. Purdue University: Notes on small animal reproduction and gynecology. Purdue University, West Lafayette, Indiana U.S.A. (sin año).
112. Ruiz, S.H. et al.: Rabia en caninos vacunados con virus vivo modificado. Congreso Nal. de Med Vet y Zoot (resúmenes) México, D.F. 1976, 126 Dirección General de Ganadería, México D.F. 1976.
113. Rüsse, M. and Jöchle, W.: Über die sexuelle Ruhingstellung weiblicher Hunde und Katzen bei normalem und gestörtem Zyklusgeschehen mit einem peroral wirksamen Gestagen. Kleintier-Prax., 8: 87-89 (1963). Citado por referencia No. 25
114. Schalm, O.W.: Exogenous estrogen toxicity in the dog. Canine Practice, 5: 57-60 (1978).
115. Schaufler, A.F.: Use of Malucidin to abort a Labrador bitch. Modern Veterinary Pract., 45: 72-73 (1964).
116. Schnass, G., Román, G.C.: Estudio sobre la población canina de la Cd. de México. Gaceta Médica de México, 92:508-513 (1962).

117. Shille, V.M.: Mechanical contraception for bitches (abstr.) JAVMA, 165: 729 (1974).
118. Shille, V.M., Stabenfeldt, G.H. and Andersen, A.C.: The estrous cycle of the bitch. Canine Practice, 1: 29-36 (1974).
119. Shipp, A.D.: Pet pollution: a possible solution. Vet. Med. Small Anim. Clin., 72: 1403-1407 (1977).
120. Simmons, J.G. and Hanner, C.E.: Inhibition of estrus in the dog with testosterone implants. Am J Vet Res, 34: 1409-1419 (1973).
121. Smith, K.W.: Female genital system. In: Canine Surgery. Edited by: Archibald, J., 661, American Veterinary Publications Inc. Santa Barbara, California, 1965.
122. Sokolowski, J.H.: Reproductive features and patterns in the bitch. JAAHA, 9: 71-81 (1973).
123. Sokolowski, J.H.: Pharmacologic control of estrus in small domestic animal (abstr). JAVMA, 165: 729 (1974).
124. Sokolowski, J.H.: Pharmacologic control of fertility in small domestic animals. Sc. Pres. Seminar Synopsis, 41st Ann. Mtg., Amer. Anim. Hosp. Assoc., San Fco., April 22-26 p.475 (1974).
125. Sokolowski, J.H.: Pharmacologic control of fertility in small domestic animals. Friskies Res Digest, 10: 1-15 (1974).
126. Sokolowski, J.H.: Androgens as contraceptives for pet animals with specific reference to the use of Mibolerone in the bitch. In: Pharmacology in the animal health sector. Edited by: Davis, L.E. and Faulkner, L.C., 164-175 Colorado State University Press. Fort Collins, Co 1976.
127. Sokolowski, J.H.: Efficacy and safety of mibolerone for estrus - inhibition in the bitch. In: Proc. VIII Int Congr. Anim. Reprod. and A.I., Crakow (jul 1976), Vol 3 Physiol Reprod (Selected Papers): 507-510 1976.
128. Sokolowski, J.H. and Geng, S.: Biological evaluation of mibolerone in the female Beagle. Am J vet Res, 38: 1371-1376 (1977).

129. Sokolowski, J.H., Medernach, R.W. and Helper, L.C.: Exogenous hormone therapy to control the estrus cycle of the bitch. JAVMA, 153: 425-428 (1968).
130. Sokolowski, J.H. and Ravenswaay, F. van,: Effects of melengestrol acetate on reproduction in the Beagle bitch. Am J vet Res, 37:943-945 (1976).
131. Sokolowski, J.H. and Zimbelman, R.G.: Canine reproduction: Effects of a single injection of medroxyprogesterone acetate on the reproductive organs of the bitch. Am J vet Res, 34: 1493-1499 (1973).
132. Sokolowski, J.H. and Zimbelman, R.G.: Canine reproduction: Effects of a single injection of medroxyprogesterone acetate on the reproductive organs of intact and ovariectomized bitches. Am J vet Res, 34:1501-1503 (1973).
133. Sokolowski, J.H. and Zimbelman, R.G.: Canine reproduction: Effects of multiple treatments of medroxyprogesterone acetate on reproductive organs of the bitch. Am J vet Res, 35: 1285-1287 (1974).
134. Sokolowski, J.H. and Zimbelman, R.G.: Evaluation of selected compounds for estrus control in the bitch. Am J vet Res, 37:939-941 (1976).
135. Stabenfeldt, H.: Physiologic, pathologic and therapeutic roles of progestins in domestic animals. JAVMA, 164:311-317 (1974).
136. Steele, J.H.: Diseases transmitted by pets and domestic animals, JAAHA, 10:507-510 (1974).
137. Teunissen, G.H.B.: The development of endometritis in the dog and the effect of oestradiol and progesterone on the uterus. Acta - Endocrinol, 9:407-420 (1952).
138. Tiersch, J.B.: Abortion of the bitch with N-desacetyl thiocolchicine. JAVMA, 151: 1470-1473 (1967).
139. Tietz, W.J. et al.: Effects of irradiation of the beagle embryo prior to completion of organogenesis. Rad Res, 31: 653-654 (1967).

140. Upjohn Co.: Notes on Mibolerone. Technical information section. The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan. Unpublished report, 1977.
141. Vadillo, S.R.B.: Correlación existente entre parasitosis humana y canina en el distrito sanitario No. XII de la Dirección General de Salubridad en el Distrito Federal (50 casos). Tesis de licenciatura. Fac de Med Vet y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1974.
142. Vries, de, H. and Daykin, P.W.: Development of a pharmaceutical preparation for controlling oestrus in the bitch. In: Proc. VIIIth. Int. Congr. Anim. Reprod. and A.I., Crakow, Jul 1976, Vol. 3, Physiol. Reprod (Selected Papers): 514-517 1976.
143. Weikel, J.H. Jr., Nelson, L.W. and Reno, F.E.: Four-year evaluation of the chronic toxicity of megestrol acetate in dogs. Toxic. appl. Pharmac., 33:414-426 (1975).
144. Weikel, J.H. Jr. and Nelson, L.W.: Problems in evaluating chronic toxicity of contraceptive steroids in dogs. J. Tox. envir. Hlth. 3: 167-178 (1977).
145. Whitford, E.D. et al.: Our panel reports: aborting mismatched bitch. Modern Veterinary Practice, 46:57-61 (1965).
146. Whitney, G.D.: Prevention of pregnancy. In: Current Veterinary Therapy, III Small Animal Practice. Edited by: Kirk, R.W., 679 Saunders Co. Philadelphia, 1968.
147. Whitney, L.F.: The effects of Malucidin on canine pregnancy. Vet. Med., 54:25-29 (1959).
148. Whitney, L.F.: Further studies on the effect of Malucidin on pregnancy. Vet. Med., 55: 57-65 (1960).
149. Wildt, D.E., Kinney, G.M. and Seager, S.W.J.: Reproduction control in the dog and cat: An examination and evaluation of current and proposed methods. JAAHA, 13:223-231 (1977).
150. Withers, A.R. and Whitney, J.C.: The response of the bitch to treatment with medroxyprogesterone acetate. J. Small Anim. Prac., 8: 265-271 (1967).

151. Yasmuth, C., Rowe, T.O., Doege, T.C. and Bangxang, H.N.: Ovarian suppressants in dogs: Pilot study of an approach to rabies control. Lancet, 1: 1312-1315 (1970).
152. Zimbelman, R.G., Lauderdale, J.W., Sokolowski, J.H. and Schalk, T.C.: Safety and pharmacologic evaluations of melengestrol acetate in cattle and other animals: A review. JAVMA, 157: 1528-1536 (1970).
153. Zimbelman, R.G. and Sokolowski, J.H.: Comments on chemical birth control. Canine Practice, 2: 4-8 (1975).

