



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

División de Estudios Profesionales
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

" EL USO DE PROGESTAGENOS PARA CONTROL
DEL CICLO ESTRAL EN LA PERRA: ESTUDIO
RECAPITULATIVO "

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Médico Veterinario Zootecnista

P R E S E N T A :

Victoria Yukie Tachika Ohara

Asesor: MVZ. PhD: Víctor Octavio Fuentes Hernández



MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

CUNTENIDO

| | PAGINA |
|----------------------------|--------|
| RESUMEN | 1 |
| INTRODUCCION | 2 |
| ANALISIS DE LA INFORMACION | 4 |
| CONCLUSIONES | 37 |
| CUADROS | 39 |
| LITERATURA CITADA | 41 |

RESUMEN

TACHIKA DHARA, VICTORIA YUKIE. "EL USO DE PROGESTAGENOS PARA CONTROL DEL CICLO ESTRAL EN LA PERRA. ESTUDIO RECAPITULATIVO" (BAJO LA DIRECCION DE: MUZ, PhD VICTOR O. FUENTES HERNANDEZ)

La sobrepoblación canina en México es causa de problemas severos en lo que concierne al área de la salud pública. Para tratar de solucionar este problema es necesario disminuir el índice de natalidad canina, y el empleo de anticonceptivos químicos como los progestágenos pueden ofrecer una alternativa médica para este fin. En este trabajo se realiza una recopilación bibliográfica de los bancos de información de la F.M.V.Z., U.N.A.M. y del Centro de Información Científica y Humanística (C.I.C.H.), donde se describen las características farmacológicas de estos agentes progestágenos, sus aplicaciones, dosis, presentaciones comerciales y los principales problemas secundarios que pudieran traer con su uso, haciendo énfasis en la hiperplasia endometrial quística como el principal efecto adverso de la aplicación de estos fármacos. Las principales conclusiones a las que se llegó son: que actualmente el mejor método de anticoncepción es la ovariosterectomía, el uso de los agentes progestágenos ofrece ventajas y desventajas que tanto el médico veterinario como el propietario de mascotas deben considerar para su uso como alternativas médicas para tratar de solucionar el problema de propiedad irresponsable de mascotas y de sobrepoblación canina.

EL USO DE PROGESTAGENOS PARA EL CONTROL DEL CICLO ESTRAL DE LA PERRA. ESTUDIO RECAPITULATIVO.

INTRODUCCION

La sobrepoblación canina en la República Mexicana se ha convertido en un serio problema tanto en áreas urbanas como en áreas rurales (10,18). Las mordidas por perros, así como la posibilidad de transmisión de zoonosis virales, parasitarias y bacterianas hacen énfasis en este problema (10,25).

Las causas de este problema son complejas pero están relacionadas a la falta de educación de los propietarios acerca de la biología de la reproducción de sus mascotas y qué pueden hacer para prevenir apareamientos no deseados (10). Otra causa importante es la creencia de los propietarios de que no deben interferir con la "libertad sexual" o el "derecho de aparearse" de sus mascotas (10).

Para el control de la población canina existen métodos temporales y permanentes, los que se mencionarán más tarde. Para escoger qué método utilizar, se deben tener en cuenta razones tales como la función zootécnica del animal (es importante recordar que si el perro o la perra son animales de trabajo la presencia del ciclo estral o bien la gestación afectarán su entrenamiento y su desempeño dentro del mismo) (10), o bien, si es un animal para exposición, las

instituciones competentes, tales como la Federación Canófila Mexicana o el American Kennel Club de Estados Unidos de América, sancionan para competencia cualquier tipo de alteración en el organismo del animal resuelta quirúrgicamente (10). Esto último apoya la razón de utilizar un método temporal para el control de la natalidad canina (10).

El contraceptivo "perfecto" en teoría debe ser aquel que ofrezca un 100% de eficacia con ningún riesgo para el paciente, así como ser de fácil adquisición y administración por el propietario y de bajo costo (10,14,25). Aún se sigue investigando para poder desarrollarlo (10). Hasta ahora el contraceptivo más efectivo y de menor costo sin ocasionar efectos secundarios adversos es el confinamiento y control físico de los animales, evitando de esta forma un apareamiento indeseado, pero desgraciadamente, esto es aún inaceptable o incapaz de ser llevado a cabo por la gran mayoría de propietarios (10).

El desarrollo y uso de compuestos hormonales para el control de la reproducción canina son revisados brevemente en este trabajo sabiendo la necesidad que existe por el Médico Veterinario de considerar en cada caso individual las ventajas y las desventajas del uso de métodos quirúrgicos o el control químico, tomando en consideración el estado de salud del animal y las necesidades del propietario.

ANATOMIA DEL APARATO REPRODUCTOR DE LA HEMBRA

El aparato reproductor de la perra está formado por 2 ovarios, 2 oviductos, el útero, la vagina y la vulva (16).

Los ovarios son glándulas pares situadas caudalmente a los riñones y tienen forma almendrada (12,16). Cada ovario está rodeado por una bolsa que contiene abundante tejido graso (12,24).

Los oviductos son conductos sinuosos que llevan el óvulo del ovario al cuerno del útero respectivo, siendo a la vez el lugar donde se lleva a cabo la fecundación (16).

El útero consta de cuerpo, cuello y dos cuernos (12). El cervix es una masa de forma oval que separa el útero de la vagina (12,16). La vagina es una estructura musculomembranosa situada en la pelvis, entre el útero y la vulva (12,16,24). La vulva es la porción externa de los genitales de la hembra (16), compuesta de un vestíbulo, el clitoris y los labios vulvares (24).

Los ovarios y los oviductos reciben su aporte sanguíneo de la arteria ovárica (16), en tanto que el útero recibe su irrigación de la rama uterina de la arteria vaginal, así como de la rama uterina de la arteria ovárica, que se anastomosan entre sí (24). La vagina y los genitales externos reciben su irrigación de las arterias vaginal, pudenda interna y pudenda externa (24).

FISIOLOGIA DEL APARATO REPRODUCTOR DE LA PERRA

La perra alcanza su pubertad de los 6 a los 12 meses de edad (16,22,27,29,37), pero esto puede variar por efecto del clima, nutrición, raza, herencia y niveles de hormonas liberadas (12,16), encontrándose rangos de edad entre los 6 u los 18 meses (12). La madurez sexual normalmente ocurre 2 o 3 meses después de que la hembra ha alcanzado su peso corporal adulto (37). Las perras de raza pequeña experimentan la pubertad antes que las de raza grande, ya que alcanzan su peso adulto a una edad más temprana (12,27,37). En la perra la actividad ovárica u la presentación del estro puede ocurrir en cualquier época del año, aunque algunos estudios sugieren que existe una mayor frecuencia de estros en ciertas épocas del año (37).

CICLO ESTRAL.

Se considera que la perra es un animal monoestrico estacional que presenta 2 estaciones reproductivas al año (12,16), aunque existen excepciones como el dingo y el basenji que tienen solamente una estación reproductiva anualmente (12,28). El periodo de anestro muy variable entre dos ciclos estrales (28,37) u puede durar de 6 a 8 meses (16,37).

El ciclo estral comprende las siguientes fases: proestro, estro, diestro y anestro (16). Algunas autoridades en la materia consideran que el metaestro, etapa no considerada en esta especie animal, se limita a la fase lútea temprana del diestro (16,28), o bien, como una parte del estro con actividad lútea (12). Esto es debido a que existe una luteinización preovulatoria de los folículos ováricos (28,29,34), lo que provoca que no exista la formación del cuerpo hemorrágico en el ovario al momento de la ovulación (28).

El proestro se caracteriza, porque bajo el estímulo de la FSH (Hormona folículo estimulante) de la adenohipófisis el ovario produce cantidades crecientes de estrógenos que provocan aumentos de tamaño del útero, vagina, oviductos y folículos ováricos (16). Los estrógenos estimulan la creciente vascularización y el crecimiento celular de los genitales, como preparación del estro (12,37). Durante este periodo también los genitales internos sufren cambios debidos

a los estrógenos. Dichos cambios incluyen un engrosamiento del tejido del oviducto, la proliferación de la fimbria, alargamiento de los cuernos uterinos, hiperplasia del epitelio de la vagina, desarrollo endometrial, aumento en la contractibilidad del miometrio, alargamiento del cervix y un aumento en la permeabilidad de la vasculatura endometrial que permiten un sangrado por diapedesis, siendo este efecto de los estrógenos el responsable de la descarga sanguinolenta por vulva en la perra (16,22,23,27,34,37). El proestro se caracteriza también por cambios en el comportamiento de la perra, volviéndose inquieta e irritable, y algunas veces aparece la conducta de montar a otros animales, objetos o personas realizando movimientos coitales como si fueran machos (12). Las hembras secretan ferormonas en la secreción vaginal y en la orina, las que atraen al macho, aunque la hembra no se interese por él en este período y pudiendo incluso ser agresiva cuando intenta montarla (12,25,29,37). La duración de esta etapa en la perra es de aproximadamente 9 días (12,16,22,23,28,37), con un rango que va de los 3 a los 16 días (12,23,34).

El estro es el período de receptividad sexual de la hembra, como consecuencia sobre todo de la concentración de estrógenos circulantes (16,23,29,37), pero se menciona que un incremento en la producción de progesterona 2 o 3 días antes de la aceptación de la monta es necesaria para que la perra presente la receptividad sexual característica de este período (28,37). Este incremento parece estar relacionado con

la luteinización preovulatoria de los folículos ya mencionada anteriormente (28,29,34). En la perra dura aproximadamente 9 días también, variando de 5 a 19 días (12,16,22,23,28,29). En esta fase o poco después ocurre la ovulación (16), que está provocada por reducción de los niveles de FSH y elevación de los niveles de LH sanguíneos (16). En el caso de la perra la ovulación ocurre de manera espontánea durante los primeros 3 o 4 días del estro verdadero (16,23,37), o bien de 24 a 72 horas después de la concentración máxima de LH sanguínea (28).

El término diestro ha sido sugerido para la última parte de la fase lútea del ciclo (12,28), definiéndose su inicio desde un punto de vista conductual, como el primer día en que la perra no acepta la monta del macho (23,29), y una diferencia entre el ciclo estroal de las perras y el de las demás especies domésticas comprende el hecho de que no existe luteolisis si no se lleva a cabo la fertilización (12) y que el cuerpo lúteo permanece activo durante este tiempo (37). Durante el diestro temprano, las concentraciones séricas de progesterona continúan en aumento, alcanzando su pico 10 o 20 días después del pico de secreción de LH (23,29). La duración de esta etapa es de aproximadamente 60 días (37).

El anestro es el tiempo de inactividad ovárica de duración variable en forma normal después de la regresión de los cuerpos lúteos, por lo que esta etapa se considera como integrante del ciclo (23,29,37) pero algunos trabajos mencionados por Olson y Nett (28) sugieren que ni el ovario

ni la glándula pituitaria permanecen inactivos durante este período. En las perras dura aproximadamente de 80 a 90 días (16), encontrándose rangos desde los 15 hasta los 265 días (12,37).

Se distinguen 2 fases en el ciclo sexual estricto: La estrogénica o folicular, que comprende el proestro y el estro; y la fase luteínica que abarca el diestro (16,28,29).

HORMONAS PRESENTES EN LAS ETAPAS DEL CICLO ESTRAL.

Existen tres grupos principales de hormonas que controlan el ciclo reproductivo de la perra: Las hormonas liberadoras, las hormonas gonadotrópicas y las hormonas esteroides (12). Las hormonas liberadoras se originan del hipotálamo y controlan la síntesis y liberación de las gonadotropinas hipofisarias (Hormona folículo-estimulante o FSH, Hormona luteinizante o LH y Prolactina o PRL), que a su vez controlan la maduración de las células germinales y la producción de las hormonas esteroides, como estrógenos y progesterona en la hembra (12). Las hormonas esteroides también actúan, vía retroalimentación (positiva o negativa) para estimular o inhibir la secreción o liberación de las hormonas pituitarias (12).

MÉTODOS UTILIZADOS PARA LIMITAR LA FERTILIDAD EN LAS PERRAS.

Las opciones disponibles para prevenir la presentación del estro o la preñez en pequeñas especies son limitadas (11) y a grandes rasgos se podrían clasificar en dos grandes grupos según el tiempo en que ejercen su efecto: en métodos temporales y métodos permanentes.

Para elegir algún método en especial es necesario tomar en cuenta algunas consideraciones, tales como:

- Si se quiere utilizar posteriormente a la hembra como reproductora (12,25).
- Si sólo se quiere posponer el celo temporalmente para que no cause problemas en algún viaje o alguna exposición.
- Las posibles complicaciones de cada método (12).
- El costo de cada método (12,25).
- La disponibilidad en el mercado del fármaco a emplear.
- La facilidad de los propietarios para administrar algún anticonceptivo oral (12).
- La etapa del ciclo estral en la cual se encuentra la hembra al iniciar el método elegido (11).
- etc.

La fertilidad puede ser limitada mediante la anticoncepción (previniendo o suprimiendo el estro) o terminando la gestación (12).

1. Anticoncepción.

Puede llevarse a cabo mediante diferentes formas:

- a) A. Quirúrgica: Ovariohisterectomía (10,12,35)
 Ovariectomía (12)
 Histerectomía (12)
 Salpinguectomía (12,35)

- b) A. Física: Dispositivo intravaginal (10,11,12,14,25,35):
 Desarrollado para bloquear la cópula,
 pero han fracasado por los problemas de
 talla de la perra, retención del
 dispositivo, perforaciones y reacciones
 inflamatorias (11,25)

Dispositivo intrauterino (25): Pueden inhibir
 la fertilidad, pero son difíciles de
 colocar por vía vaginal u a través del
 cérvix, por lo que se considera un método
 impráctico (25).

c) A. Química:

- Prevención del estro: Progestágenos (12,35)
 Andrógenos (testosterona y
 miboleronal) (12,35)
 Compuestos no hormonales
 (6,6-Espiroetileno-19-
 Norpiroxenona) (12)
- Supresión del estro: Progestágenos (12)

- Prevención de la Implantación:

Diétilstilbestrol (12)

Estrógenos (12)

Progestágenos (12)

d) A. por Radiaciones: Exposición directa por medio de laparotomía de rayos X a ovarios para causar infertilidad a hembras prepúberes (12).

e) A. Inmunológica: Formación de anticuerpos contra LH o GnRH (10,11,12,14,25).

vacuna anti-zona pelúcida (10,12,25,27)

f) A. por Inducción de la asexualidad: Mediante la administración parenteral de andrógenos a hembras menores de 48 horas de nacidas. Esto no ha sido muy exitoso y si se han encontrado problemas adversos como el agrandamiento del clitoris (12,35). Otra técnica empleada radica en la administración de esteroides masculinos a las hembras preñadas durante los periodos críticos de organogénesis para esterilizar in utero a las hembras sin que los machos fueran afectados aparentemente (10,13).

II. Terminación de la gestación.

a) Quirúrgica: Ovariohisterectomía (12)

Ovariectomía (12)

b) Química: Corticosteroides (12)

Prostaglandinas (12)

ANTICONCEPCION QUIMICA.

Existen ocasiones en que los propietarios y los Médicos Veterinarios no encuentran justificación en la práctica de los métodos quirúrgicos, físicos, por radiaciones, inmunológicos o inductores de la asexualidad para provocar la anticoncepción en las perras, encontrando en el uso de fármacos una alternativa para lograr este fin, cuya principal ventaja radica en que es un método reversible (2,3).

Se ha demostrado que varias hormonas esteroides suprimen la ciclicidad ovárica en perras durante el tiempo de su administración (11). Estas incluyen los esteroides naturales (progesterona u testosterona) u una variedad de esteroides sintéticos derivados de estos últimos (11).

Haec cerca de 30 años fué utilizado por primera vez el primer producto químico destinado al control del ciclo estral en la perra, desde entonces el uso de progestágenos para este fin ha sido objeto de debate u controversia (13). Esto fué

debido a que no se contempló en ese entonces la necesidad de controlar una dosis exacta y el tiempo de administración del producto para hacer que fueran efectivos y seguros (13,14). Se encontraron efectos secundarios tales como plometra, pérdida de pelo y exacerbación de diabetes mellitus (13).

Actualmente se cuenta con compuestos esteroides sintéticos para su administración oral o parenteral (2). Entre ellos se encuentran los derivados de la progesterona como el acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de delmadinona, acetato de melengestrol, proligestona y los derivados de la nortestosterona como el acetato de noretisterona y la mibolerona (2,11,13)

A la fecha solamente existen dos productos disponibles comercialmente y aprobados para su uso como anticonceptivos caninos en Estados Unidos de América, son el progestágeno acetato de megestrol y el derivado androgénico mibolerona (13,10,11,35). Ninguno está aprobado para su uso en gatos (9,11).

EL USO DE PROGESTAGENOS PARA EL CONTROL DE LA REPRODUCCION CANINA.

La primera hormona utilizada para el control del estro en animales fué la progesterona, y el primer trabajo publicado con este uso en perras fué en 1952 (3.7.10).

Originalmente los progestágenos sintéticos se encaminaron para prevenir y suprimir el estro en pequeñas especies y para la sincronización de la ovulación en grandes especies (2). El término prevenir se refiere al uso de estos fármacos cuando se desea evitar que el animal presente el periodo del estro (17). En este contexto, los progestágenos evitan la liberación de gonadotropinas, que a su vez evita el desarrollo de los folículos ováricos (17). El término supresión denota entonces la capacidad de suprimir la actividad sexual de una hembra que va está manifestando los signos de estro (17). Más tarde se encontró que también son útiles en el tratamiento de la pseudoqestación en perras (2.7), en el control de la hipersexualidad en perros (2.20), en el control de algunos aspectos del comportamiento canino y felino (7.17.31), en el tratamiento de la dermatitis miliar en el gato (17), y en el tratamiento de la hipertrofia de la próstata en el perro (17).

Los progestágenos con los que primeramente se trabajó son la progesterona natural, el acetato de hidroxiprogesterona, el acetato de medroxiprogesterona y el acetato de megestrol, como compuestos de primera generacion

(2.3.9.10). y recientemente se han desarrollado compuestos de segunda generación como la proligestona.

El primer progestágeno efectivo por vía oral fue la 17-alfa-etinilttestosterona (etisterona). De ahí se derivó la 17-alfa-etil-19-nortestosterona (noretandrolona), la noretindrona, el etinodiol y el etinilestrenol (19). Otros progestágenos activos por vía oral son el acetato de clormadinona y el megestrol (19).

METODO DE USO DE LOS AGENTES PROGESTAGENOS.

El ciclo estral de las perras puede ser controlado hormonalmente de las siguientes tres formas:

- 1.- Supresión del celo: Medicación al comienzo del proestro para suprimir los signos de proestro y prevenir así la concepción (2,13).
- 2.- Retraso temporal del celo: Medicación justo antes de la fecha esperada del celo para posponer su aparición a una fecha más conveniente (2,13).
- 3.- Bloqueo continuado del celo: Medicación repetida administrada en anestro (2,13).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS Y DESCRIPCION DE LOS AGENTES PROGESTAGENDOS.

PROGESTERONA.

La progesterona es secretada por el ovario, principalmente por el cuerpo amarillo. El efecto estimulador de la LH sobre la síntesis de progesterona y la secreción del cuerpo lúteo está mediada por una mayor síntesis de AMP cíclico (19).

La progesterona administrada por vía oral es relativamente ineficaz a causa de un extenso metabolismo de primer paso por el hígado (33). La progesterona inyectada en solución oleosa es absorbida rápidamente y es efectiva si se administra diariamente en dosis adecuadas. La vida media de la progesterona circulante es de sólo unos cuantos minutos (19), aunque se menciona hasta 24 horas (31).

En forma de una suspensión cristalina de depósito, puede prevenir la aparición del estro si se administra parenteralmente cada 2 o 3 semanas (12). Viene en presentación inyectable a una concentración de 25 a 100 mg de progesterona por mililitro de aceite vegetal (Progestaject)* (19).

La progesterona también se encuentra en la forma de dispositivos intrauterinos anticonceptivos que liberan continuamente la hormona en la cavidad uterina durante 1 año. Este dispositivo se encuentra en el mercado norteamericano

bajo el nombre de PROGESTASERT* u contiene 38 mg de progesterona (19).

Entre los efectos secundarios a la administración I.M. de progesterona encontramos dolor u reacción tisular en el sitio de aplicación, hiperplasia endometrial y pìometra (21).

A continuación se enlistan los productos comerciales a base de progesterona disponibles en la República Mexicana, su presentación u el laboratorio que los distribuye.

| PRODUCTO COMERCIAL | PRESENTACION | COMBINADO CON* | LABORATORIO |
|--------------------|--------------|--|---------------|
| Progesterona | Inyectable | ----- | SYNTEX |
| Ganamax-machos | Inyectable | Estradiol | CIBA |
| Implix-M | Inyectable | Estradiol | ROUSSEL |
| M-PO | Inyectable | Estradiol | UPJOHN |
| Progestin-A-E | Inyectable | Ult.A, Ult.E | TORNELL |
| Synovex-B | Inyectable | Estradiol | SYNTEX |
| Synovex-M | Inyectable | Estradiol | SYNTEX |
| Prolidon | Inyectable | ----- | CARNOT |
| Inetal combinado | Inyectable | Estradiol | MARCEL |
| Lutoginestruil F | Inyectable | Estradiol | ROUSSEL |
| Metrigen Fuerte | Inyectable | Estradiol | ORGANON MEX |
| Primason F | Inyectable | Estradiol | QUIMICA SON'S |
| Progediol | Inyectable | Estradiol | DIBA |
| Progeran | Inyectable | Estradiol | FARMAQUILA |
| Trigenul | Inyectable | Dihidrofoliculina Metilandrostenediol | ROUSSEL |

* No disponibles en México.

17 α -ACETOXIPROGESTERONA.

Previene el estro cuando se da por vía oral. Después de terminado el tratamiento la hembra retorna a un ciclo normal u fértil (12). Este producto no se encuentra en forma comercial en la República Mexicana.

ACETATO DE MEGESTROL (MA).

Su fórmula es: 6-metil6-17- α -acetoxiprogesterona (12). Es un potente progestágeno sintético, activo por vía oral el cual es biotransformado principalmente en el hígado y excretado en aproximadamente 10% por el riñón en el perro (7,25,31). Su vida media es de 8 días (10,31), eliminándose totalmente en 22 días (9). Su mecanismo de acción radica en la supresión del estro inhibiendo la liberación de gonadotropinas hipofisarias (12,25,26,31,35), teniendo también efecto sobre la próstata u la glándula mamaria, donde dosis pequeñas estimulan y dosis altas inhiben la lactación (31). La droga también produce signos clínicos asociados con la alteración de la función hipotalámica (apetito, sed, sueño) y cambios de conducta, por su efecto sobre los receptores celulares del cerebro medio y el sistema límbico (31).

Este producto se comercializa en los Estados Unidos de América (Ovaban, Schering Corp), en el Reino Unido (Ovarid, Glaxovet ltd) como anticonceptivo canino en tabletas de 5, 20 u 40 mg para administración oral (9,11,13,14,19,22,35). No se

encuentra en forma comercial en la República Mexicana. Es el único producto aprobado para su uso como contraceptivo para perras en los Estados Unidos de América (25,26). No se utiliza en gatos en E.U.A., pero sí está aprobado su uso en esta especie en el Reino Unido (11).

La dosis diaria y la duración del tratamiento dependen si la administración se inicia durante el anestro o el proestro (11).

La dosis de MA que se debe administrar dependen del estado del ciclo reproductivo en que se encuentran las perras (25).

El tratamiento con este fármaco para evitar que continúe el proestro y se inicie el estro debe iniciarse durante los primeros tres días del proestro (11). Esto supone que el proestro se detecta temprano y que tiene una duración promedio de 9 días. En algunas perras sin embargo el primer signo de proestro puede no ser observado sino hasta poco antes de la aparición del estro (11). Concannon (11) informa que Harding menciona que una perra con un periodo de proestro anormal de menos de 4 días o de más de 20 días no es buen candidato para el tratamiento oral de acetato de megestrol. El proestro temprano se debe verificar mediante la técnica de citología vaginal exfoliativa (9,10,11,36), y una vez verificado el estadio de proestro temprano se debe administrar una dosis de 2.2 mg/kg diario durante 8 días (11,14,22,25,26). Se debe confinar a la perra durante 3 a 8 días o bien hasta que cese el sangrado durante este periodo.

va que las perras pueden estar aún receptivas al macho (11). El proestro es suprimido de los 3 a 8 días posteriores al inicio del tratamiento (11). Aunque se debe esperar un retorno a proestro y estro entre los 4 y los 6 meses después del tratamiento, en pruebas clínicas se ha observado un rango entre 1 y 7 meses. Si el tratamiento es iniciado durante el proestro tardío puede desarrollarse un estro fértil durante el tratamiento (11).

En las perras en anestro se recomienda un tratamiento más largo (de 32 días) con una dosis más baja, de 0.55 mg/kg para posponer el proestro y el estro (10,11,17). El siguiente ciclo estral puede empezar en cualquier momento después del retiro del tratamiento (11). El momento para iniciar el tratamiento durante el anestro debe ser por lo menos de una a dos semanas antes de la fecha esperada del siguiente proestro (17). Si una perra es tratada demasiado pronto en el anestro no habrá un retraso apreciable del ciclo estral, mientras que si el tratamiento es iniciado demasiado tarde la perra puede entrar en proestro y requerir un cambio en la dosis del producto (11). Si el tratamiento se inicia inmediatamente antes de la aparición del proestro, se puede esperar un retorno al proestro de 2 a 4 semanas después del retiro del tratamiento (11).

El uso del acetato de megestrol no está recomendado para perras con enfermedades del tracto reproductivo o en perras con tumores mamarios (11,25,26,35). Se debe tener cuidado de no administrar el fármaco a perras preñadas porque el

progestágeno puede causar masculinización en los fetos (11,35). La administración de más de dos tratamientos consecutivos es inadecuada, ya que éstos, o sobredosificación, o tratamientos prolongados, pueden causar hiperplasia endometrial quística (1,12,22,25). Otros efectos secundarios que se mencionan en su uso por periodos prolongados son la endometritis, pruebas de tolerancia a la glucosa anormales, secreciones u/o tumores mamarios y cambios de temperamento (12). No se recomienda el tratamiento para evitar el primer estro de perras púberes, sin embargo se ha mencionado que el fármaco es seguro y efectivo cuando la aparición del primer proestro se determina con exactitud (11,25,26,35). Este fármaco no debe ser utilizado por más de 32 días o solamente cada 6 meses (12).

ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA (MPA).

Su fórmula es: 4 α -metil-17 α -acetoxiprogesterona (11).

Su uso se restringe a la supresión permanente del celo en las perras, debido a que su uso está contraindicado en todas las etapas del ciclo estral a excepción del anestro (13.22), causando intereses prolongados (31).

Este fármaco es poco soluble en soluciones acuosas (11.31). Una sola inyección intramuscular forma un depósito del fármaco que mantiene una concentración circulante efectiva del mismo durante varios meses (11). Estudios usando MPA marcado, mostraron un 75% de excreción después de 7 u medio meses (31). El efecto a largo plazo del MPA es debido a su baja solubilidad en los fluidos corporales (12.31). Este producto fué comercializado como anticonceptivo canino en los E.U.A. hasta 1969, pero se retiró del mercado debido a la alta incidencia de hiperplasia endometrial quística en las perras tratadas (11.12.17). Los efectos adversos se pudieron relacionar con sobredosificación u/o la administración durante otras etapas del ciclo estral que no fueran el anestro (11). Las dosis altas de MPA en perras pueden causar tumores mamarios (11.12), supresión adrenal (11.12) con actividad glucocorticoide (12), elevación en la producción de la hormona del crecimiento (12) y acromegalia (11). También se han mencionado efectos adversos como endometritis con el uso de este fármaco (12.17). Si se administra por vía S.C., se recomienda que se aplique en un sitio de relativamente poco pelo, ya que puede ocasionar adelgazamiento de la piel u

del pelo en ese lugar (12). Para prevenir esto, se recomienda utilizar como principales vías de administración, la vía I.M. (12) o la vía S.C. en un área sin pelo, como sería la cara interna del muslo (17).

La dosis anticonceptiva mínima efectiva es una sola inyección I.M. de 2 mg/kg cada 3 meses, o 3 mg/kg cada 4 meses (11). Las precauciones básicas que deben tenerse al utilizar este medicamento son administrar con cuidado la dosis recomendada u la frecuencia de administración, aunque se encuentran en la literatura dosis de 30 a 100 mg/kg S.C. cada 5-6 meses (11,12,17), no administrar a animales con signos de padecer enfermedad genital, ni administrar durante la fase de proestro o estro (17,22). Tampoco se recomienda su uso en hembras prepubescentes (22).

El MPA es menos potente que el megestrol en la producción de cambios de conducta (31).

El acetato de medroxiprogesterona (Depo-provera, lab. UPJOHN) contiene 100 a 400 mg/ml en solución acuosa para inyección I.M. u las tabletas de medroxiprogesterona (PROVERA*) contienen 2.5, 5 u 10 mg.

* No disponible en México.

ACETATO DE CLORMADINONA (CAP).

Se administra por vía I.M. en una dosis de 1.5 a 3 mg/kg para la prevención del estro (12). Se encuentra disponible en la República Mexicana bajo el nombre comercial LUTORAL (Lab. SYNTEX). y en combinación con Mestranol con los nombres LUTORAL CON ESTROGENOS y SERCUENTEX 21 del mismo laboratorio. Los tres productos se encuentran en presentación de tabletas.

ACETATO DE DELMADINONA (DMA).

Su fórmula es: 6-6-cloro-6-deshidroacetoxi-progesterona (3,17).

Puede prevenir el estro por administración oral o por administración S.C. 2 veces al año (12). La dosis recomendada es de 2.5 a 10 mg por vía oral una vez por semana, o bien de 10 a 30 mg por vía subcutánea cada 4 meses (3,17). Para un mejor resultado se recomienda administrar S.C. tres cuartas partes de la dosis u una cuarta parte por vía I.M. (12).

Para suprimir o acortar el estro con fin de controlar los signos clínicos u el comportamiento indeseable, se utilizan dosis de 20 a 50 mg por vía oral, diario, durante 6 días (17). El mismo resultado se obtiene al aplicar por vía subcutánea de 25 a 50 mg cada 24 horas durante 2 o 3 días (17). Este producto no se encuentra disponible en México.

Se menciona que disminuyen los riesgos de efectos secundarios cuando se aplica durante el anestro (3).

PROLIGESTONA.

Su fórmula es 14- α -17 α -propilidindioxiprogesterona (17).

Es un agente progestágeno de segunda generación (2) muy efectivo y bastante seguro (12), sobre todo si se aplica en anestro (12).

Su acción radica en ser más antigonadotropo que progestágeno (2) y las investigaciones han mostrado que el riesgo de inducción de cambios uterinos se ve disminuido con su uso, aún con previa sensibilización estrogénica (2), aunque puede llegar a producir hiperplasia endometrial quística (12), comportamiento anormal (12), incremento en el peso corporal (12) y reacciones locales en el sitio de la inyección como pérdida del pelo y decoloración de la piel (12,13,17), razón por la cual el sitio de inyección preferido se localiza por detrás de la escápula y en zonas dérmicas desprovistas de pelo (17). En pruebas clínicas realizadas con proligestona se informa que la incidencia de trastornos uterinos fué solamente del 0.3% y no se presentó ningún caso en perras que fueron inyectadas durante el proestro (2,22).

Se cree que la proligestona tiene menos efectos progestágenos que el acetato de megestrol, por lo que, en comparación con este otro agente, induce menos efectos indeseables sobre el endometrio (13).

Para la supresión del celo se recomienda una sola dosis subcutánea al comienzo del proestro (2,3) a una dosis de 10 a 30 mg/kg (11,22), aunque se mencionan dosis que varían de 6 a

50 mg/kg (17). Los signos de estro usualmente desaparecen en aproximadamente 5 días. En la mayoría de las hembras el siguiente celo aparece en 6-12 meses (2.17)

Para el retraso temporal del celo se aplica una sola dosis durante el anestro, de preferencia un mes antes de la fecha en que se desea conseguir su efecto (2).

Para el bloqueo continuado del celo se administran inyecciones repetidas durante el anestro. La segunda dosis es 3 meses después de aplicada la dosis inicial, la tercera dosis es 4 meses después, y la cuarta y siguientes aplicaciones son aplicadas a intervalos de 5 meses cada una (2.11).

Se encuentra disponible en el mercado europeo y mexicano, pero no en el mercado norteamericano en forma de suspensión inyectable (COVINAN, lab. INTERVET) (2.11.13).

CONTRAINDICACIONES DEL USO DE PROGESTAGENOS

- 1.- Diabetes mellitus: A veces las progestinas pueden precipitar una diabetes mellitus incipiente (31).
- 2.- Preñez: Se ha dicho que el megestrol no es teratogénico y que no prolonga la preñez, sin embargo no puede decirse lo mismo del acetato de medroxiprogesterona.
- 3.- Estro: Debe considerarse la posibilidad de provocar enfermedades uterinas (31).

EFECTOS SECUNDARIOS INDESEABLES DE LOS PROGESTAGENOS.

Los efectos colaterales de una terapia prolongada de progestinas, se asemejan a aquellos provocados por un uso prolongado de corticosteroides (31). Se debe hacer ver claramente a los propietarios los posibles efectos colaterales que pudieran provocar las progestinas antes de prescribirlas (31). Estos efectos colaterales incluyen:

1.- Obesidad. Esta puede deberse a:

- a) Efecto directo de la droga sobre las áreas del apetito y saciedad del hipotálamo (2,3,27,31).
- b) Disminución en la excreción de sodio por el riñón lo que provoca retención de sodio y agua (4,31).
- c) Alteración en el metabolismo de carbohidratos, ya que aunque no se conoce el mecanismo exacto por medio del cual las progestinas alteran este metabolismo de carbohidratos, éstas tienen un efecto parecido a los glucocorticoides, que en el caso del MPA es prolongado y puede ser irreversible (31).
- d) Disminución de la actividad física y mental (31).

2.- Polidipsia-poliuria. Algunas veces los pacientes beben tanta agua que empiezan a orinar dentro de la casa; este problema sólo dura unos cuantos días, pero si persiste, se debe reducir la dosis (31).

3.- Los progestágenos, pueden potencialmente inducir hiperplasia endometrial quística y mucometras o piometras (2,4,9,10,11,12,13,22,25,26,31). La aparición de estos

trastornos uterinos depende de la cantidad administrada diariamente u de la duración del tratamiento (2). Estos cambios son favorecidos si el útero ha sido previamente sensibilizado con estrógenos (2,31).

4.- Eosinopenia. A 12 perros a los que se les hicieron estudios hematólogicos antes u después de un tratamiento de 8 días con acetato de megestrol a una dosis de 15 mg/kg. los eosinófilos se redujeron de un promedio de 7% a cero (31).

5.- Reacción local en el sitio de la inyección. como alopecia local. Es importante inyectar el MPA en las razas de pelo rizado en una parte del cuerpo donde no sea visible. debido a que algunas veces se cae el pelo en el sitio de la inyección. el cual necesita por lo menos de un año para volver a crecer y puede ser blanco o grueso (2,31). También puede ocurrir atrofia de la piel y tejidos circunvecinos (2).

6.- Desarrollo mamario u lactación post-terapia (4.11.22).

7.- Desarrollo de neoplasias mamarias (2,9.10.11.13.22.25.26).

8.- Inducción de la producción de Hormona del crecimiento (2.4.25). Se menciona que tanto la administración de progestágenos endógenos como la producción endógena de progesterona pueden inducir elevaciones en la producción de hormona del crecimiento. lo cual puede resultar en una disminución de la tolerancia a la glucosa u/o acromegalia. así como en una disminución en los niveles séricos de prolactina (32). También se menciona que una premedicación de

hembras con estrógenos con un subsecuente tratamiento con progestágenos puede aumentar el peligro de sobresecreción de H. del crecimiento (32), así como que estos resultados son más frecuentes en perras maduras (8.5 años de edad en promedio) (32).

9.- Supresión adrenal profunda (2,13,32).

10.- Acromegalia (11,32).

11.- Alteración en la función pancreática como presencia de resistencia insulínica (11) u diabetes mellitus (10,11,12,25,26), por hipersecreción de ACTH (4).

12.- Alteración hepática, produciendo una hepatomegalia y/o enfermedad de la vesícula biliar (11).

COMPLEJO PIONETRA:

La hiperplasia endometrial quística (HEQ) es un desorden diestral mediado hormonalmente y que afecta varios sistemas, observándose con mayor frecuencia en perras maduras (entre 8 y 10 años) aunque se ha encontrado también en hembras jóvenes (1,7,15,23,30). Esta entidad patológica se caracteriza por una infección bacteriana severa del útero durante la etapa lútea del ciclo estral (8). También se le conoce como complejo piometra (1,30), metritis purulenta (1,30), piometritis (1), endometritis catarra (1) y endometritis quística crónica (1,30). Las teorías propuestas para su etiología son las siguientes:

- a) Una excesiva producción de progesterona (1,23,30).
- b) Hiperestrogenismo (1,30).
- c) Contaminación bacteriana (1,30).
- d) Un defecto en el metabolismo de la progesterona y los estrógenos en el útero (1,30).

Siendo una enfermedad que se presenta durante el diestro, la mayoría de los investigadores coinciden en que la progesterona es el principal agente etiológico (1,23,30). Durante este período la progesterona promueve el crecimiento endometrial y la secreción glandular mientras que suprime la actividad del miometrio, permitiendo así la acumulación de las secreciones glandulares, que son un medio adecuado para el crecimiento bacteriano, por lo que en la mayoría de las veces existe una contaminación bacteriana secundaria (1,23,30). Ocasionalmente la secreción glandular endometrial

resulta en la acumulación de un fluido claro, viscoso en el lumen del útero, lo cual se ha denominado mucometra o hidrometra, siendo el grado de hidratación de la mucina lo que determina esta descripción. Estas condiciones son típicamente estériles (23). También se ha visto que un útero premedicado con progesterona inhibe la respuesta leucocitaria a infecciones (23). La flora vaginal es la fuente más probable de la infección uterina, siendo la *E. coli* el microorganismo más frecuentemente aislado por la habilidad de esta bacteria de adherirse via sitios antigénicos específicos a receptores en el endometrio y miometrio estimulados por progesterona. También se han aislado *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Proteus sp.* y otros microorganismos también presentes como flora normal de la vagina (1,15,23,30).

Los estrógenos por sí solos no son usualmente asociados con el desarrollo de piometra, sin embargo potencializan los efectos estimulantes de la progesterona en el útero (23). Se ha mostrado que si se aplican estrógenos a animales previamente ovariectomizados, se induce a hipertrofia, hiperplasia, y la formación de células secretoras que contienen gránulos electrodensos. Un tratamiento subsecuente con progesterona induce primero la liberación de estos gránulos secretorios y después inducen cambios característicos de un útero preimplantado, los cuales incluyen hiperplasia, hipertrofia y síntesis de glicógeno (6,7).

HISTORIA Y SIGNOS CLINICOS.

Dependen de la apertura del cérvix, para considerarla una piometra a cuello abierto o a cuello cerrado. Una piometra a cuello abierto presenta una descarga que va de mucopurulenta a sanguinolenta por vulva, razón por la cual la perra es llevada a consulta (1,15). Esta descarga puede notarse desde las 4 a 8 semanas después del estro, o hasta 12 a 14 semanas después de éste (1,15,23).

El animal afectado se encuentra deprimido, con variaciones en su temperatura que van desde fiebre hasta hipotermia, deshidratación u otros signos característicos de toxemia o bacteremias (1,8,23,30). También puede presentarse poliuria, polidipsia y vómito (1). Algunas perras con piometra a cuello abierto se encuentran sin ningún signo clínico a excepción de la descarga vaginal (1,15,23).

Las perras con piometra a cuello cerrado pueden presentar los signos antes mencionados, excepto la presencia de las descargas vaginales (1) y pueden estar muy graves al momento del diagnóstico (15).

El vómito y la anorexia, en conjugación con la poliuria pueden causar un grave problema de deshidratación, shock, coma u muerte si no se da el tratamiento pronto u adecuado (1,15, 17,23). La condición general de la perra con piometra depende principalmente de qué tan pronto reconoce su dueño el problema u busca la asistencia médica veterinaria pertinente (15).

Al examen físico se puede observar depresión, deshidratación, la descarga por vulva (si es a cuello abierto) y se puede palpar el agrandamiento uterino (15,23,30). La temperatura corporal puede estar elevada, normal o subnormal dependiendo de la severidad de la inflamación uterina, sepsis y el estado general de la paciente (15).

HALLAZGOS DE LABORATORIO Y DIAGNOSTICO.

La biometría hemática puede mostrar una leucocitosis por neutrofilia con desviación a la izquierda o bien una neutropenia degenerativa, así como una hemoconcentración (1,8,15,23). En casos de hidro o mucometra existe distensión abdominal, pero la cuenta leucocitaria es normal (1).

En muchos casos de piometra, se presenta una anemia normocítica normocrómica que va de ligera a moderada, que puede estar enmascarada por la deshidratación. Se piensa que la anemia es el resultado de una depresión tóxica de la médula ósea u/o pérdida de eritrocitos dentro del lumen del útero (1,15,23).

Se puede encontrar una hiperproteíнемia de moderada a severa e hiperglobulinemia como resultados de la deshidratación y estimulación antigénica crónica del sistema inmune del animal (1,15,23).

La química sanguínea puede mostrar alteraciones dependiendo si existe daño o no de otros órganos (8). El nitrógeno uréico sanguíneo y la creatinina pueden estar

aumentados a consecuencia de una azotemia prerrenal o renal primaria, o ambas (1,15,23). Ocasionalmente la TGP u FAS se encuentran ligeramente aumentadas debida al daño hepatocelular por la septicemia y/o disminución de la circulación hepática e hipoxia celular en una perra deshidratada (1,15,23).

La gravedad específica de la orina es variable, pudiendo ser ésta normal o baja (1). También se puede encontrar proteinuria sin piuria o hematuria (1). El depósito de complejos inmunes en el glomérulo causa una glomerulo nefropatia membranoproliferativa y escape de proteínas plasmáticas en el filtrado glomerular (1,15).

Aunque no siempre son necesarias, las radiografías de abdomen son de valor auxiliar para el diagnóstico de la pimetra u el pronóstico de la paciente (1,15,23). En éstas esperamos encontrar una masa tubular de densidad de tejido blando que desplace craneo-dorsalmente las asas intestinales, así como evidencia de peritonitis por una probable ruptura del útero (1). Asimismo, el ultrasonido nos permite la determinación del tamaño del útero, el grosor de las paredes uterinas, u la presencia de fluidos dentro del útero (1,15,23).

TRATAMIENTO.

El tratamiento de elección es quirúrgico (OVH), junto con antibióticos sistémicos, terapia de fluidos y otros cuidados hospitalarios necesarios (1,8,15,30). El tratamiento es necesario de 3 a 10 días según la evolución de la paciente(8).

CONCLUSIONES

Existen algunos aspectos acerca de la fisiología reproductiva canina que están aún sin comprender completamente (28).

Los progestágenos sintéticos de primera generación no son muy populares en su uso debido a que es necesario vigilar la administración de la dosis adecuada y la duración del tratamiento (2). además de producir serios efectos secundarios que pueden comprometer seriamente la vida de la paciente (2).

Existen ventajas y desventajas en el uso de los diferentes agentes químicos del grupo de los progestágenos como por ejemplo el hecho que si se trata de un producto que se administre por vía oral, es más fácil su administración por el mismo propietario, mientras que por otro lado, puede fallar en la dosificación adecuada y el tiempo indicado (13).

Para el futuro inmediato, la ovariectomía es el método de anticoncepción más práctico y seguro como una solución parcial al problema de la propiedad irresponsable de mascotas (14).

El control del estro con agentes progestágenos no reemplaza de ninguna manera a la ovariectomía.

sólomente debe tenerse en cuenta como un método alternativo el cual puede ofrecer ciertas ventajas al Médico Veterinario y a sus clientes (21).

El Médico Veterinario debe estar consciente de que juega un papel muy importante en la contribución para solucionar el problema de la sobrepoblación canina (13).

TABLA No.1 CONTROL DEL ESTRO EN PERRAS.

| NOMBRE GENERICO | PRODUCTOS | PRESENTACION DOSIS | COMENTARIOS USOS |
|--|-----------------------|--|---|
| Acetato de Medroxipro- gesterona | Anoestrulin | Injectable | Para supresión tem- poral o permanente |
| | Perlutex Promone-E | Iny o Tabs Injectable 50-75 mg/kg dosis unica | |
| Acetato de Megestrol | Ovarid | Tabletas | Para supresión tem- poral o permanente |
| | Syntex suppress | Tabletas 2 mg/kg/24 h por 8 dias | |
| Proligestona | Covinan | Injectable | Para supresión tem- poral o permanente |
| | Delvosteron | Injectable 33 mg/kg dosis unica | |

Tomado de Martin, R.J.: Small Animal Therapeutics.
Wright, 1st. Ed Great Britain, 1989.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA No.2 PRODUCTOS USADOS PARA EL CONTROL DEL ESTRO EN PERRAS.

| NOMBRE COMERCIAL | PRINCIPIO ACTIVO | LABORATORIO | PRESENTACION | USO | | |
|---------------------|---|--------------------|------------------------|-----|----|----|
| | | | | S | RT | RP |
| Androject | Fenilpropio- nato de testosterona | Intervet | Injectable | + | - | - |
| Covinan | Proligestona | Intervet | Injectable | + | + | + |
| Delvosteron | Proligestona | Gist-bro- cades | Injectable | + | + | + |
| Quarid | Acetato de Megestrol | Glaxovet | Tabletas | + | ** | - |
| Perlutex | Acetato de Me- droxiprogester- ona. | Leo | Tabletas Injectable | + | + | - |
| Promone-E | Acetato de Me- droxiprogester- ona. | Upjohn | Injectable | - | - | + |
| Syntex suppress | Acetato de megestrol | Syntex | Tabletas | + | ** | - |

S Supresión del estro

RT Retraso temporal del estro

RP Retraso permanente del estro

O En algunas perras el estro puede no ocurrir por más de
12 meses después del tratamiento

* Dosificaciones grandes son permitidas

Tomado de Evans, J.M.: Oestrus control in the bitch. J.Small Anim. Pract. 29: 535-541, 1988.

LITERATURA CITADA.

- 1.- Alanis, C.L.J.: Fundamentos sobre urología clínica en perros y gatos. Facultad de Medicina Veterinaria u Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México. 1a. Ed. México, 1988.
- 2.- Aleman, A. y Van Tulder, G.: El uso de hormonas para el control del celo en pequeñas especies. Primer curso internacional de reproducción canina. México, D.F. 1992.
- 3.- Ansari, M.N.: Chemical manipulation of the feline estrous cycle. Feline Practice 13:27-31 (1983).
- 4.- Attia, M.A.: Thirteen-weeks subcutaneous treatment with oestradiol or oestradiol/progesterone combination in beagle bitches. Utsch. tierarztl. Wschr. 96: 399-408. (1989).
- 5.- Bareither, M.L. and Verhage, H.G.: Effect of estrogen and progesterone on secretory granule formation and release in the endometrium of the ovariectomized cat. Biology of reproduction 22: 635-643 (1980).
- 6.- Boomsma, R.A.; Jaffe, R.C. and Verhage, H.G.: The uterine progestational response in cats: Changes in morphology and progesterone receptors during chronic administration of progesterone to estradiol-primed and nonprimed animals. Biology of Reproduction 26: 511-521 (1982).
- 7.- Burke, T.J. and Reynolds, H.A.: Megestrol acetate for estrus postponement in the bitch. JAVMA 167: 285-287. (1975).
- 8.- Burke, T.J.: Reproductive disorders. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine. Vol II. Edited by: Ettinger, S.J. 1711-1724. W.B. Saunders Co. U.S.A. 1983.
- 9.- Burke, T.J.: Prevención del celo. En: Terapéutica Veterinaria. Editado por: Kirk, R.W. 836-844. Compañía Editorial Continental. 1a. Ed. México. 1984.
- 10.- Burke, T.J.: Population control in the bitch. In: Current therapy in theriogenology. Edited by: Morrow, D.A. 528-531. W.B. Saunders Co. U.S.A. 1986.
- 11.- Concannon, P.W. and Meyers-Wallen, V.N.: Métodos actuales y propuestos para la anticoncepción y terminación de la gestación en perros y gatos. Primer curso internacional de reproducción canina. México, D.F. 1992.
- 12.- Christiansen, I.J.: Reproduction in the dog and the cat. Bailliere Tindall/W.B. Saunders Co. 1st. Ed. London, 1984.
- 13.- Evans, J.M.: Oestrus control in the bitch. J. Small Anim. Pract. 29: 535-541, 1988.

- 14.- Faulkner, L.C.: Prevention of estrus. In: Current Veterinary Therapy VI. Edited by: Kirk, R.W. 1242-1245. W.B. Saunders Co., U.S.A. 1977.
- 15.- Feldman, E.C. and Nelson, R.W.: Diagnosis and treatment alternatives for pyometra in dogs and cats. In: Current Veterinary Therapy X. Small animal practice. Edited by: Kirk, R.W. 1305-1310. W.B. Saunders Co., U.S.A. 1989.
- 16.- Frandson, R.D.: Anatomía y fisiología de los animales domésticos. Interamericana. 4a. Ed. México. 1986.
- 17.- Fuentes, H.V.O.: Farmacología u terapéutica veterinarias. Interamericana 2a. Ed. México, D.F. 1992.
- 18.- Galliani, G.; Caramel, C. and Assandri, A.: DL 717-IT: A non-hormonal agent for the control of fertility in the bitch. J. Small Anim. Pract. 4(25): 211-222.(1984).
- 19.- Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Panamericana. 8a. Ed. México. 1991.
- 20.- Joby, R.; Jemmett, J.E. and Miller, S.H.: The control of undesirable behaviour in male dogs using megestrol acetate. J. Small Anim. Pract. 25: 567-572.(1984).
- 21.- Jones, D.E.: Problemas clínicos de la reproducción canina. Editorial El Manual Moderno. 1a. Ed. México, D.F. 1984.
- 22.- Martin, R.J.: Small animal therapeutics. Wright. 1st. Ed. Great Britain. 1989.
- 23.- Nelson, R.W. and Feldman, E.C.: Pyometra in the bitch. In: Current therapy in theriogenology 2. Edited by: Morrow, D.A. 484-489. W.B. Saunders Co. U.S.A. 1986.
- 24.- Nett, T.R. and Olson, P.N.S.: Reproductive physiology of dogs and cats. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine Vol II. Edited by: Ettinger, S.J. 1698-1710. W.B. Saunders Co. U.S.A. 1983.
- 25.- Olson, P.N. and Nett, M.: Small animal contraceptives. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine. Vol II. Edited by: Ettinger, S.J. 1725-1731. W.B. Saunders Co. U.S.A. 1983.
- 26.- Olson, P.N.; Nett, T.M.; Bowen, R.A.; Aman, R.P.; Sawyer, H.R.; Gorell, T.A.; Niswender, G.D.; Pickett, B.W. and Plemister, R.D.: A need for sterilization, contraceptives and abortifacients: Abandoned and unwanted pets. Part II. Contraceptives. Continuing Education 8(3) 1986.

27.- Olson, P.N.; Nett, T.M.; Bowen, R.A.; Aman, R.P.;
Sauer, H.R.; Gorell, T.A.; Niswender, G.D.; Pickett, B.W.
and Phenister, K.D.: A need for sterilization, contraceptives
and abortifacients: Abandoned and unwanted pets. Part IV.
Potential methods of controlling reproduction. Continuing
Education 8151 1986.

28.- Olson, P.N. and Nett, T.M.: Reproductive endocrinology
and physiology of the bitch. In: Current therapy in
Theriology 2. Edited by: Morrow, D.A. 453-457. W.B.
Saunders Co. U.S.A. 1986.

29.- Olson, P.N.; Thomas, T.N.; Husted, P.W. and Nett, T.M.:
Clinical evaluation of infertility in the bitch. In: Clinical
signs and diagnosis in small animal practice. Edited by:
Ford, R.B. 631-654. Churchill Livingstone. U.S.A. 1988.

30.- Pazzi, G.H.J.: Hiperplasia endometrial quística en la
perra. Estudio recapitulativo. Tesis de licenciatura. Fac. de
Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México.
México, D.F. 1984.

31.- Pemberton, P.L.: Control del comportamiento canino y
felino: Terapia con progestina. En: Terapéutica Veterinaria,
editado por Kirk, R.B. Compañía Editorial Continental S.A. de
C.V. 1a. Ed. México. 1984.

32.- Rutterman, G.R.; Stolp, R.; Rijnberk, A.;
Loeffler, S.; Bakker, J.A.; Bevers, M.M.; Meulenber, P.M.M.
and Eigenmann, J.E.: Medroxy-proesterone acetate
administration to ovariectomized, oestradiol-primed
beagle bitches. Effect on secretion of growth hormone,
prolactin and cortisol. Acta Endocrinologica (Copenh) 114:
275-282 (1987).

33.- Scott-Moncrieff, J.C.; Nelson, R.W.; Bill, R.L.;
Matlock, C.L. and Bottoms, G.D.: Serum disposition of
exogenous progesterone after intramuscular administration in
bitches. Am. J. Vet. Res. 51(6): 893-895. 1990.

34.- Shille, V.M.; Calderwood-Mays, M.B. and Tatcher, M.J.:
Infertility in a bitch associated with short interstrous
intervals and cystic follicles: A case report. Journal of the
American Hospital Association 20, 1984.

35.- Wildt, D.E. and Seager, W.J.: Reproduction control in
dogs. In: The Veterinary Clinics of North America. Small
Animal Practice. 775-788. W. B. Saunders Co. U.S.A. 1977.

36.- Wright, P.J.: Application of vaginal cytology and plasma
progesterone determinations to the management of reproduction
in the bitch. J. Small animal practice 31: 335-340. 1990.

37.- Zarco, Q.L.: Características reproductivas de la hembra

canina. Primer curso internacional de reproducción canina
(Memorias). México, D.F. 1992. 1-6.