



49  
24

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**CONTROL FARMACOLOGICO DEL CICLO  
REPRODUCTIVO DE LA PERRA**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**P R E S E N T A :**

**Verónica Garza Medina**

**Asesores: MVZ PhD. Rosa María Páramo Ramírez  
MVZ MPA. Carlos F. Esquivel Lacroix**

**MÉXICO D.F.**

**1996.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

# **CONTROL FARMACOLOGICO DEL CICLO REPRODUCTIVO DE LA PERRA**

**Tesis presentada ante la  
División de Estudios Profesionales de la  
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia**

**de la**

**Universidad Nacional Autónoma de México  
Para la obtención del título de  
Médico Veterinario Zootecnista**

**Por**

**Verónica Garza Medina**

**Asesores:**

**MVZ PhD. Rosa María Páramo Ramírez  
MVZ MPA. Carlos F. Esquivel Lacroix**

**México, D. F., 1996**

Los hechos son siempre vacíos, son  
recipientes que tomarán la forma del  
sentimiento que los llene.

J. C. Onetti

Nosotros no recordamos días, sino  
momentos.

Cesare Pavese

Nosotros estamos hechos en buena  
parte, de nuestra memoria y esa memoria  
está hecha en buena parte de olvido.

J. L. Borges

El tiempo madura todas las cosas,  
ningún hombre nace sabio.

Miguel de Cervantes



## **DEDICATORIAS**

### **A MI MADRE**

("Mi perrito", "Mi borreguito"), a quien le admiro su fuerza para salir adelante en la vida, aceptando con decisión las jugadas que ésta le va poniendo, y a quien le agradezco su infinito esfuerzo y apoyo para que yo lograra encontrar mi propio camino, dándome las bases para ser lo que soy y para llegar hasta aquí.

### **A MI ABUELITA**

("Mi gülla"), por su gran amor, sus cuidados, su interés y sus consejos para conmigo, por su presencia y sus "apapachos" en los momentos difíciles de mi vida.

### **A MI TIO OSCAR**

("Mi Juan Ferrara"), por que a pesar de la distancia familiar ha tratado siempre de apoyarme en mis decisiones, por que ha encontrado la manera de acercarse a mí y hacerme saber que cuento con su cariño.

### **A MIS TIOS**

("Memo" (Guillermo), "El chiquitín" (Victor) y "El turo" (Arturo)), por que a pesar de que intentan aparentar que son muy "Duros" he logrado percibir su cariño hacia mí, y por que todos y cada uno me ha brindado algo de su tiempo y sus cuidados en alguna etapa de mi vida.

### **A JULIO**

Por su gran amor y paciencia para escucharme y tratar de comprenderme, por estar a mi lado a pesar de la distancia, del tiempo y de las ausencias que hemos tenido que enfrentar, por esperar a que me decidiera a llegar hasta aquí, y por aceptarme tal cual soy.

### **A JOSE JUAN S. B.**

Por enseñarme a descubrir lo que soy, por darme las bases para disfrutar de la vida, con todas sus satisfacciones, felicidades, pesares y dificultades, por hacerme consciente de que para vivir hay que decidirse a apostar, sabiendo que en cada jugada puedo ganar o puedo perder y en esta medida podré cobrar o pagar a la vida.

### **A JORGE:**

Por su presencia y apoyo a todo lo largo de mi vida.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A MIS ASESORES:**

**MVZ Ph.D. Rosa María Páramo y  
MVZ MPA, Carlos Esquivel**

**Ante todo por su amistad, y posteriormente por el tiempo invertido para que este trabajo pudiera salir adelante.**

### **AL DEPARTAMENTO DE REPRODUCCION ANIMAL:**

**Por haberme permitido desarrollar en algunos aspectos prácticos de la carrera y no solo en los teóricos. Por todas las facilidades otorgadas para poder llegar hasta el final de este trabajo.**

### **A MIS SODALES:**

**MVZ Miguel A. Martínez C.  
MVZ Joel Hernández Corón  
MVZ Jesús Ramírez Reyes  
MVZ Adriana Baharros Medina  
MVZ Rosa Ma. Páramo Ramírez**

**Por su tiempo y esfuerzo para leer este pequeño trabajo.**

### **A LA UNAM Y EN PARTICULAR A LA FIVZ:**

**Por que en ella obtuve gran parte de mi desarrollo como persona y ahora como profesional, por que los mejores momentos que hasta ahora he vivido los pasé allí, por haberme dado tanto... tanto... tanto.**

### **A PILAR:**

**Por permitir compartir algo de su vida conmigo, por su gran amistad a lo largo de toda la carrera, por seguir a mi lado a pesar de los enojos, de los malos entendidos, de mi carácter... de todo. Sé que ahí estás para apoyarme o por lo menos para escucharme o para darme algún consejo o ¡ay Maaana!... enterarme de un chisme.**

**A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS DE LA FACULTAD:**

Por todos los grandes momentos que pasamos durante toda la carrera, los recuerdo con muchísimo cariño por que con todos los que conviví aportaron algo para enriquecerme espiritualmente y para ayudarme a crecer. No los menciono por que no me gustaría omitir a alguno... A todos ¡GRACIAS!

**AL DOCTOR JORGE:**

Por su paciencia y apoyo para mi buen desarrollo profesional, por sus consejos, su confianza en mí y su amistad sincera.

**A JAVIER:**

Por su amistad, por enseñarme otros ámbitos del mundo, por permitirme saber que la esencia de la vida se debe buscar en uno mismo y que en la medida en que nosotros la encontremos seremos capaces de entregarnos a los demás de una manera más íntegra, que la riqueza se mide en el espíritu y no en la cartera y que los libros y la música entre otras cosas son elementos importantes para crecer.

**¿Dónde está el conocimiento que  
hemos perdido en la información ?.**

**T.S.Eliot**

**El estudio no se mide por el número de  
páginas leídas en una noche, ni por la  
cantidad de libros leídos en un semestre;  
estudiar no es un acto de consumir ideas  
sino de crearlas y recrearlas.**

**Paulo Freire**

**Sin ansiedad fundamental no hay  
investigación fundamental.**

**J. Monod**

## CONTENIDO

	<b>Página</b>
Resúmen	1
Introducción	2
Procedimiento	
I Anatomía del sistema reproductor de la perra	9
II Fisiología y endocrinología del ciclo estral de la perra	13
III Fármacos esteroidales hormonales	
1. Progestágenos	18
Progesterona	20
Acetato de melengestrol	22
Acetato de medroxiprogesterona	27
Acetato de clomadinona	31
Altrenogest	34
Proligestona	35
2. Antiprogestágenos	
Mifepristona	38
3. Estrógenos	41
Dietilestilbestrol	43
Cipionato de estradiol	47
Benzoato de estradiol	51
Valerato de estradiol	53
4. Antiestrógenos	
Tamoxifeno	55
5. Andrógenos	58
Testosterona	59
Propionato de testosterona	61
Metil-testosterona	63
Mibolerone	65
6. Corticosteroides	68
Glucocorticoides	69
IV Fármacos esteroidales no hormonales	
1. Prostaglandinas	71
Prostaglandinas y análogos	73
2. Factores liberadores	83
Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)	84
Agonistas deGnRH	87
Antagonistas de GnRH	91
Anti-GnRH	93
GnRH más citotoxinas	94
3. Hormonas gonadotrópicas hipofisarias	95
3.1 Hormonas gonadotrópicas	95

<b>Hormona folículo estimulante (FSH)</b>	<b>98</b>
<b>Hormona luteinizante (LH)</b>	<b>100</b>
<b>Anti-LH</b>	<b>102</b>
<b>3.2 Medicamentos inhibidores de la prolactina</b>	<b>96</b>
<b>Bromocriptina</b>	<b>104</b>
<b>Cabergolina</b>	<b>108</b>
<b>Metergolina</b>	<b>112</b>
<b>Epostano</b>	<b>114</b>
<b>3.3 Hormona neurohipofisaria</b>	<b>97</b>
<b>Oxitocina</b>	<b>116</b>
<b>4. Hormonas placentarias</b>	<b>119</b>
<b>Gonadotropina Coriónica Equina (eCG)</b>	<b>120</b>
<b>Gonadotropina Coriónica Humana (hCG)</b>	<b>124</b>
<b>V Métodos sin clasificación</b>	
<b>1. Isoquinolonas</b>	<b>126</b>
<b>2. Zona pelúcida</b>	<b>128</b>
<b>3. Radiaciones</b>	<b>134</b>
<b>Análisis de la información</b>	<b>135</b>
<b>Literatura citada</b>	<b>138</b>

## LISTA DE CUADROS

	<u>Página</u>
Cuadro 1: Progesterona	20
Cuadro 2: Acetato de megestrol (MGA,MA)	22
Cuadro 3: Acetato de medroxiprogesterona (MAP,MPA)	27
Cuadro 4: Acetato de clomadinona (CAP)	31
Cuadro 5: Altrenogest	34
Cuadro 6: Proligestona (PRG)	35
Cuadro 7: Mifepristona	38
Cuadro 8: Dietilestilbestrol (DES)	43
Cuadro 8.1: Dosis de DES	44
Cuadro 9: Clonato de estradiol (ECP)	47
Cuadro 9.1: Dosis de ECP	49
Cuadro 10: Benzoato de estradiol	51
Cuadro 11: Valerato de estradiol	53
Cuadro 12: Tamoxifeno	55
Cuadro 13: Testosterona	59
Cuadro 14: Propionato de testosterona	61
Cuadro 15: Metil-testosterona	63
Cuadro 16: Mibolerona	65
Cuadro 16.1: Dosis de mibolerona	66
Cuadro 17: Glucocorticoides	69
Cuadro 18: Prostaglandinas y análogos	73
Cuadro 19: Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)	84
Cuadro 20: Agonistas de GnRH	87
Cuadro 21: Antagonistas de GnRH	91
Cuadro 22: Hormona folículo estimulante (FSH)	98
Cuadro 23: Hormona luteinizante (LH)	100
Cuadro 24: Anti-LH	102
Cuadro 25: Bromocriptina	104
Cuadro 26: Cabergolina	108
Cuadro 27: Metergolina	112
Cuadro 28: Oxitocina	116
Cuadro 29: Gonadotropina coriónica equina (eCG)	120
Cuadro 29.1: Dosis de eCG	122
Cuadro 30: Gonadotropina coriónica humana (hCG)	124
Cuadro 31: Isoquinolonas	126
Cuadro 32: Usos y efectos de los fármacos utilizados para el control del ciclo reproductivo de la perra	135

## **RESUMEN**

**GARZA MEDINA VERONICA. Control farmacológico del ciclo reproductivo de la perra: Estudio Receptulativo. (Bajo la dirección de: MVZ PhD. Rosa María Páramo Ramírez y MPA. Carlos Fernando Esquivel Lacroix.**

La población canina ha aumentado considerablemente en la última década, lo que ha traído consigo problemas de salud pública, por lo que es necesario establecer sistemas de control de dicha población; ya sea aumentando el índice de sacrificios o bien disminuyendo el índice de natalidad. Para esto último una de las alternativas es el control farmacológico del ciclo reproductivo de la perra. Por lo que se consideró importante realizar una investigación bibliográfica con información recabada de 1980 a 1995, con el objetivo de aportar elementos científicos y actualizados que permitan al Médico Veterinario ampliar sus conocimientos para implementar tratamientos adecuados que permitan controlar el ciclo reproductivo de la perra. Concluyéndose que el uso de los diferentes métodos farmacológicos utilizados hasta la fecha para dicho control, si bien aportan múltiples alternativas de uso, no son confiables, debido a que presentan efectos colaterales importantes y en su mayoría aún se encuentran en fase experimental.



## **CONTROL FARMACOLOGICO DEL CICLO REPRODUCTIVO DE LA PERRA: ESTUDIO RECAPITULATIVO**

### **INTRODUCCION**

La sobrepoblación canina es un problema que a nivel mundial sigue en aumento, a pesar de los esfuerzos que se han hecho para su control (17). En México, durante 1971 había 1 perro por cada 10 habitantes y de 1981 a la fecha la proporción perro-hombre es de 1:6<sup>1</sup> (15,42), dicha población se compone de 2 grupos:

A) Perros sin dueño (callejeros)

B) Perros con dueño, cuyo fin zoológico puede ser:

- Mascotas
- Perro de trabajo (Guardia y protección, caza, de carreras, etc.)
- Reproductores

Desde el punto de vista de salud pública, los perros, en general constituyen serios problemas como son:

1. Transmisión de enfermedades zoonóticas de origen viral como la rabia (8,8a).
2. Problemas de contaminación ambiental y transmisión de enfermedades zoonóticas de origen parasitario y bacteriano debidas a la gran cantidad de excretas depositadas en las calles (38). Se calcula que cada perro defeca de 200 a 300g de heces, y de orina un promedio de 500 ml diariamente (42); de acuerdo con la población canina calculada en el D. F. se estima que la ciudad se contamina con 500 000 lt de orina y 500 ton de heces por día (38,42), por tal motivo es necesario tomar algunas medidas para que la población canina se reduzca. Por ejemplo:
  - En perros callejeros, aumentar el índice de sacrificios (17).
  - En mascotas y en perros de trabajo, disminuir o controlar el índice de natalidad o bien ambas(17).

Para el control de los perros callejeros es necesario incrementar el sacrificio masivo de éstos (con los métodos adecuados de eutanasia) (38,80), lo cual implica tener personal capacitado para su captura e instalaciones adecuadas para el sacrificio y la incineración (38). Para llevar a cabo este

---

<sup>1</sup> Censo de la Jurisdicción Sanitaria (4). Delegación Coyacán, Secicukur. D. D. F. Oficinas de Secicukur.

proyecto es importante tomar en cuenta su financiamiento, ya que dicho control es sumamente costoso. En EE UU, país con buena solvencia económica se sacrifica únicamente el 12% de su población total, con un costo anual de 100 millones de dólares y aún así el problema no se ha controlado; en contraste, en la Ciudad de México, solo se sacrifica el 1.2% de la población canina callejera cuando la tasa de crecimiento anual es del 20% por no contar con los recursos económicos necesarios para controlar el problema, además de que la comunidad no colabora, sino que llega a entorpecer y obstaculizar la captura de los animales (38,61,72).

Para controlar la natalidad en perros con dueño se cuenta también con diversos métodos. Elegir el más adecuado depende entre otras factores del fin zootécnico de la hembra, por ejemplo:

**MASCOTA:** Es necesario que el Médico Veterinario Zootecnista (MVZ) eduque y motive a sus clientes acerca de los métodos que faciliten el control reproductivo de sus animales, así como también los concientice de que al controlar esta parte de la población canina indirectamente se disminuye el índice de perros callejeros (38), por lo que se sugiere elegir algún método que suprima de manera permanente el ciclo estrol, en este caso la técnica más adecuada hasta ahora es la ovariectomía, que es un método quirúrgico.

**HEMERA DE TRABAJO:** Lo que el dueño busca es retrasar o posponer el celo para que ocurra en una temporada fuera de competencias, exposiciones, entrenamientos etc., ya que de lo contrario dicha hembra distraería a los demás animales que estén trabajando. Si se escoge alguno de los métodos quirúrgicos como la ovariectomía disminuye la iniciativa y carácter de dominancia del animal (35), además de ser un método quirúrgico permanente. Por lo que el MVZ debe ofrecer algún método que controle de manera temporal el ciclo estrol (2,16), por lo que el más adecuado sería un método farmacológico. Con lo cual si la hembra resulta ser excelente en el tipo de trabajo que desempeña se va a requerir su reproducción posteriormente.

**HEMERA REPRODUCTORA:** En este caso lo que se busca es obtener el mayor número de camadas en el menor tiempo posible, ya que el costo para mantener perras reproductoras en periodos prolongados de anestro es muy alto. Por lo que se requiere algún método de inducción o programación del celo (16).

- **INDUCCION:** Se utiliza para obtener camadas durante alguna época en la cual la venta de cachorros sea mayor (26); como por ejemplo en la temporada navideña y de reyes, donde se buscan éstos para regalo.
- **PROGRAMACION:** Se utiliza para cuando se acerca la temporada de exposiciones, o competencias, donde se requiere que la hembra no se distraiga ni distraiga a otros animales.

Para que esta tarea tenga éxito es importante que el MVZ, especialista en pequeñas especies, se mantenga informado y actualizado acerca de las innovaciones técnicas sobre el manejo reproductivo de la perra para hacer frente al problema, tomando muy en cuenta que las características del ciclo estral de la perra son únicas, ya que el patrón reproductivo de esta especie es notoriamente diferente en varios aspectos al de la vaca, que es el modelo reproductivo más difundido (39).

La perra es monoéstrica porque en cada estación reproductiva presenta solo un estro seguido de un periodo prolongado de anestro. Durante cada ciclo estral, la hembra tiene, tanto la fase folicular como la kútea muy prolongadas, a diferencia de las especies poliéstricas. Contrariamente al modelo reproductivo de la vaca, la perra ovula al principio del estro y libera ovocitos primarios. La vida media de los cuerpos kúteos de la perra no gestante es aproximadamente igual que en la perra preñada y el útero no parece ejercer una función importante en la regresión de los cuerpos kúteos del ciclo. (43,69).

En la actualidad el MVZ puede modificar algunos eventos del ciclo reproductivo de la perra utilizando: **Métodos quirúrgicos**  
**Métodos farmacológicos**

- **MÉTODOS QUIRÚRGICOS:** Dentro de estos métodos, el más utilizado es la ovariectomía (OVH) (17,38,45,59), que es el tratamiento de elección para condiciones patológicas como hiperplasia quística endometrial (HQE), piometra, y, si se realiza en perras prepúberas, disminuye la incidencia de tumores mamarios (17,22,23,35,39,69,83); también se practica para condiciones no patológicas como la supresión completa del ciclo reproductivo de la perra (39,83). Sin embargo es un método radical e irreversible (45,59), por lo que no es muy aceptado por los dueños sobre todo si se tiene el deseo de futuras gestaciones (1,17). Como toda cirugía mayor requiere de anestesia general, por lo que hay que tomar en cuenta las complicaciones y riesgos que ésta implica (1,17,45), así como los cuidados y las atenciones que se requieran durante el periodo postoperatorio (17). Además algunas instituciones como la Federación Canófila Mexicana o el American Kennel Club de los

Estados Unidos de América sancionan para competencia cualquier tipo de alteración en el organismo del animal resuelta quirúrgicamente (15). Como efectos colaterales de la OVH pueden presentarse incontinencia urinaria y obesidad (1,22,23,34,50,83). Si se realiza en perras prepúberes, vulva infantil, caída de pelo y dermatitis perivulvar. (1,7,22,23,34,35,50,83).

- **MÉTODOS FARMACOLÓGICOS:** Son otros métodos que en ocasiones se solicitan como recurso para controlar el ciclo reproductivo de la perra (30). Estos pueden actuar de diferente manera.
  - Evitando o retrasando la presentación del ciclo estral o alguna de sus etapas sin excluir el posible reinicio del estro y la continuación de la fertilidad (39).
  - No permitiendo la implantación (30).
  - Interrumpiendo la gestación en etapas tempranas (30), o bien
  - Induciendo artificialmente el ciclo estral (30).

Los fármacos utilizados para dichos fines se pueden dividir en los siguientes grupos:

#### **A) FARMACOS ESTEROIDALES HORMONALES:**

- **Progestágenos:** 1ª. Generación(Naturales): Progesterona  
 (Sintéticos) Acetato de melengestrol  
 Acetato de medroxiprogesterona  
 Acetato de clomadinona  
 Altrenogest (18,34,68,73,91)
- 2ª. Generación: (Sintéticos): Proligestona (18,34,68,73)
- **Antiprogestágenos:** Mifepristona
- **Estrógenos:** Clonato de estradiol  
 Dietilestilbestrol  
 Benzoato de estradiol  
 Valerato de estradiol (18,34,68,73).
- **Antiestrógenos no esteroideos:** Tamoxifen (11,80,92,97)
- **Andrógenos:** Testosterona  
 Propionato de testosterona  
 Metiltestosterona  
 Mibolerona (1,23,46,55).
- **Corticosteroides:** Glucocorticoides: Dexametasona  
 Flumetazona (23,106).

## **B) FARMACOS NO ESTEROIDALES HORMONALES:**

- Prostaglandinas: (Naturales) F2 $\alpha$  (18,34,68,73)

E2 $\alpha$

(Análogos sintéticos): Cloprostenol

Dinoprost

Fluprostenol

Luprosteol

Tiaprosteol (23,41,106)

Hormonas liberadoras: Hormona liberadora de gonadotropinas: (GnRH)

Agonistas de GnRH

Antagonistas de GnRH

Anti-GnRH (2,17,21,22,23,37)

GnRH+citotoxinas

(2,3,13,21,22,23,24,20,43,48,49,58,78,91,112)

- Hormonas hipofisarias:

Adenohipófisis: Gonadotropinas: Hormona luteinizante (LH)

Hormona folículo estimulante (FSH) (43,48)

Prolactina: (Inhibidores sintéticos):

Bromocriptina

Cabergolina

Metergolina

Epostano (13,76,78,84,88)

Neurohipófisis: Oxitocina (2,3,27,97,113)

- Hormonas placentarias: Gonadotropina coriónica humana (hCG) (43,48)

Gonadotropina coriónica equina (eCG) (43,48,94,97)

## **C) METODOS SIN CLASIFICACION**

- Isoquinolonas (2,23,72)
- Radiaciones(18,34,68,73))
- Zona pelúcida (17,23,30,63)

Los medicamentos anteriores son algunos ejemplos de los fármacos que se pueden utilizar para el control del ciclo reproductivo de la perra, para elegir el más adecuado se deben de tomar en cuenta algunas consideraciones como son:

- Si el control del ciclo estrol de la perra será permanente o temporal (18,79), de acuerdo al fin zootécnico de ésta o de las preferencias del dueño.
- Etapa del ciclo estrol en la que se encuentre la hembra al iniciar el tratamiento (23).
- La disponibilidad de ésta en el mercado.
- Facilidad para dosificar el producto.
- Facilidad de aplicación
- Porcentaje de eficacia (15,79).
- Los efectos colaterales que pueda producir el fármaco empleado (79).

Para elegir el método adecuado es importante considerar las ventajas y desventajas de cada fármaco en relación al problema que se desea resolver.

#### VENTAJAS:

- Al suprimir el celo se suspenden sus signos y los inconvenientes que ésta puede causar (2).
- Se puede prevenir la preñez (2).
- Se puede prevenir la pseudopreñez
- Al programar el celo se pueden obtener camadas en una época predeterminada (25).

#### DESVENTAJAS:

- Los métodos farmacológicos no sustituyen a la cirugía (2) por lo siguiente:
- Si se utiliza algún fármaco se requiere de inyecciones o tabletas que se apliquen con regularidad (2).
- Algunos medicamentos utilizados por largos periodos pueden producir efectos colaterales serios (2), como hiperplasia quística endometrial, piometra, etc.
- No se recomienda suprimir el primer estro (2) debido a su dificultad para detectarlo con precisión.

Ahora bien, si se considera que el MVZ especialista en pequeñas especies, tiene una enorme carga de trabajo que le dificulta mantenerse informado, al igual que mantener viable su práctica clínica, parece razonable sugerir que un estudio recapitulativo que presente información sobre las innovaciones técnicas del manejo reproductivo de la perra en forma concentrada, resumida y ordenada puede contribuir a mejorar la manera en que se controla la reproducción en esta especie.

El objetivo de este trabajo es realizar un estudio recapitulativo de 1990 a 1995, para que de manera práctica el MVZ, criadores y gentes afines puedan mantenerse informados y actualizados acerca de los métodos farmacológicos utilizados para modificar los eventos del ciclo reproductivo de la perra, analizando

las ventajas y desventajas de acuerdo a sus características farmacológicas, aplicaciones, mecanismo de acción, calendario de administración, dosis, efectos colaterales, disponibilidad en el mercado y otros puntos importantes.

La estructura temática de este trabajo será la siguiente:

**Resumen**

**Introducción**

**I. Anatomía del sistema reproductor de la perra**

**II. Fisiología y endocrinología del ciclo estral de la perra**

**III. Fármacos esteroidales**

**IV. Fármacos no esteroidales**

**V. Métodos sin clasificación**

**Análisis de la información**

**Literatura citada**

## PROCEDIMIENTO

### CAPITULO I

#### ANATOMIA DEL SISTEMA REPRODUCTOR DE LA PERRA

El sistema reproductor de la perra está formado por las siguientes estructuras:

##### 1.- ORGANOS INTERNOS:

Ovarios

Oviductos

Utero

Cuello uterino ó cervix

Vagina

Vestíbulo vaginal

##### 2.- ORGANOS EXTERNOS:

Clitoris

Vulva

##### 1.- ORGANOS INTERNOS:

##### OVARIOS:

Son órganos pares de forma oval, alargada y aplanada, con superficie lisa, aunque después de la preñez se puede tomar nodular (42). Cada ovario está situado aproximadamente a 2 cm de la parte caudal del riñón, a la altura de la vertebra lumbar III ó IV. El derecho asienta entre la parte derecha del duodeno y la pared abdominal lateral. El izquierdo está relacionado lateralmente con el bazo. Cada ovario está completamente envuelto por una bolsa peritoneal (49) llamada bolsa ovárica, que tiene una hendidura que se abre ventralmente. Las 2 capas que forman ésta bolsa contienen gran cantidad de grasa y músculo liso; se continúan por el cuerno uterino formando el mesosalpinx y el ligamento propio del ovario(43,105,111). El aporte sanguíneo lo reciben de las arterias ováricas y de la anastomosis de las arterias uterinas. El drenaje venoso llega a la vena cava posterior y por anastomosis a las venas uterinas. Cada ovario contiene una médula central, por donde corren los vasos y una corteza externa que contiene dentro de su tejido conjuntivo numerosas células germinales y folículos en varias etapas de desarrollo de acuerdo a la fase del ciclo estral (42,43).



El ovario permanece en la cavidad abdominal realizando funciones exócrinas, que consisten en la liberación de los óvulos y funciones endócrinas como los procesos de esteroidogénesis. (7).

### OVIDUCTOS:

Son estructuras tubulares que comunican al ovario con el útero; miden de 5 a 8 cm. de longitud; el ligamento que los sostiene es el mesosalpinx, éste es un pliegue peritoneal del ligamento ancho (105). Están formados por una túnica serosa externa y una subserosa conjuntiva, que contiene algunas fibras elásticas y elementos musculares; una túnica muscular y una mucosa. (111).

El oviducto presenta 3 porciones:

- A) Infundíbulo: Presenta forma de embudo, está cercano al ovario; su función es captar el óvulo cuando es liberado (105).
- B) Ampula: Es la porción media, su diámetro es mayor al del istmo, su tamaño es casi la mitad de la longitud total del oviducto (105).
- C) Istmo: Su función es conectar al oviducto con el útero (105).

En los oviductos es donde se lleva a cabo la fecundación, particularmente en el ampula. Por tener un epitelio ciliado interviene en el transporte de ovocitos y sus secreciones aportan nutrientes para el embrión.

### UTERO:

Es un órgano músculo-membranoso (11), su cuerpo es corto. Se le considera bicornual por que tiene cuernos extremadamente largos, con un diámetro uniforme casi rectos y asientan totalmente dentro del abdomen, divergen del cuerpo en forma de "V" hacia cada riñón; sus partes caudales están unidas por el peritoneo (105). Las paredes del útero constan de tres túnicas:

- A) Serosa o perimetrio: Está formada por los pliegues del peritoneo visceral engrosado y provista de numerosos vasos linfáticos, enriquecida en la capa subserosa con fibras elásticas.
- B) Muscular o miometrio: Está formada en gran parte por fibras musculares lisas dispuestas en varias capas y en diferentes direcciones, siendo ésta la más gruesa de las tres capas.
- C) Mucosa o endometrio: Está formada por epitelio más compacto, poliestratificado, cilíndrico, contiene numerosas glándulas tubulares simples y criptas tubulares cortas que sirven como órganos glandulares (48,105,111).

El útero está sostenido por los ligamentos anchos y los redondos, que son bandas de músculo liso y grasa.

En éste órgano se lleva a cabo el desarrollo embrionario.

**CERVIX:**

Es la estructura anatómica que separa al útero de la vagina, es muy corta (1-2cm) dependiendo de la raza (111) y tiene una capa muscular espesa mucho más gruesa que la de la vagina; conteniendo células productoras de moco. Su posición es vertical con la abertura uterina dorsal y la abertura vaginal ventral (32,43,48,105).

**VAGINA:**

Es un órgano relativamente largo, estrecho cranealmente y más ancho en su porción caudal (43,48,105). Se encuentra formado por una capa serosa, una muscular gruesa constituida fundamentalmente por fibras circulares y una mucosa con pliegues longitudinales que terminan en el orificio uretral, donde se une la vagina con el vestibulo (32,105,111). En la perra es muy larga y la abertura caudal del canal cervical se dirige hacia abajo en dirección al piso de la porción craneal de la vagina (42). Existe una constricción entre los límites del vestibulo y la vagina -el cingulum- (38,42).

Este órgano sirve para que se lleve a cabo la cópula

**VESTIBULO:**

Este órgano se extiende desde la vagina hasta la vulva. El orificio uretral delimita la unión entre la vagina y el vestibulo; en el piso vestibular se localiza el clitoris formado por tejido eréctil que son los homólogos del bulbo peniano en el macho (105,111).

**2.- ORGANOS EXTERNOS****CLITORIS:**

Su cuerpo es pequeño ancho y plano, mide aproximadamente de 3 a 4 cm de longitud, dependiendo de la raza. Se localiza en el piso del vestibulo cerca de la vulva, cuenta con dos porciones:

- A) Cuerpo: Formado de grasa.
- B) Glándula: Estructura pequeña constituida por tejido eréctil cubierto por un epitelio escamoso estratificado y una gran cantidad de terminaciones nerviosas; localizándose en la fosa del clitoris, siendo ésta porción la homóloga del pene (7,105,111).

**VULVA:**

Tiene labios gruesos que forman una comisura ventral puntiaguda; la mucosa que la recubre es lisa y de color rosado (23), poblada de glándulas

sebáceas y tubulares que son el depósito de grasa, tejido elástico y una delgada capa de músculo liso (7). Posee dos músculos circulares estriados que conectan al vestíbulo con la vulva y son los homólogos de los músculos bulbocavernosos del macho (105,111). Los labios menores están formados por tejido conectivo y en su superficie contienen gran cantidad de glándulas sebáceas (7).

## CAPITULO II

### FISIOLOGIA Y ENDOCRINOLOGIA DEL CICLO ESTRAL DE LA PERRA

#### **PUBERTAD:**

Se define como la edad en la cual la perra es capaz de producir gametos viables (39,55). En la mayoría de las especies se asocia con la presencia de estro y ovulación (43). Esta etapa se alcanza entre los 6 y 24 meses de edad (39,55). Generalmente son más precoces las perras de razas pequeñas que las de razas grandes. Existen sugerencias de que las perras de vida libre entran en calor con mayor precocidad que las perras alojadas en hogares ó criaderos(39,43).

La pubertad no debe confundirse con la madurez sexual, ya que esta última se alcanza posteriormente, ya que todos los sistemas que intervienen se encuentren funcionado en armonía a toda su capacidad. La pubertad representa el inicio de la actividad reproductiva; la madurez sexual corresponde al máximo potencial reproductivo (43). La edad ideal para la reproducción en la perra está entre los 2 y 6 años (39,43).

La perra posee solo un estro en cada ciclo reproductivo. El intervalo interestral es muy variable entre razas y entre hembras de la misma raza; por ejemplo, las hembras Basset Hound y las Cocker Spaniel tienen un intervalo interestral significativamente corto, mientras que las Poodle toy, Pekines, Boston terrier y Beagles son de intervalos largos (10). El promedio de dicho intervalo es de 7 meses (10,39,104), pero puede variar desde 4 hasta 12 (10,19,39,59,77,106). Algunas observaciones clínicas sugieren que en las perras que tienen intervalos interestrales menores de 4 meses, son regularmente infértiles y predisponen a hiperplasia quística endometrial (104). Se han realizado estudios que demuestran que el intervalo interestral tiene un porcentaje de heredabilidad del 35% en las siguientes generaciones (10).

El ciclo reproductivo de la perra presenta 4 fases:

**I. PROESTRO:** Es el inicio del periodo de actividad sexual. Esta etapa se establece en forma gradual con cambios anatómicos, fisiológicos y conductuales. Se considera que el proestro inicia cuando la vulva se edematiza y descarga una secreción sanguinolenta, producto de una diapedesis del aparato reproductivo (39,55). Su duración varía de 3 a 25 días con un promedio de 9 (33,43,109).

**SIGNOS:**

- La perra tiende a estar inquieta
- Puede perder ocasionalmente el apetito
- Incrementa la ingestión de agua y subsecuentemente aumenta el número de micciones
- La hembra libera ferhormonas (en la orina y en las secreciones vaginales), que la vuelven atractiva para el macho
- No permite ser montada por el macho, e inclusive puede ser agresiva con él (39,46,51,55).

**EVENTOS ENDOCRINOS:**

Es el periodo de la hiperactividad folicular. La perra en proestro está bajo influencia estrogénica. Los estrógenos son sintetizados por los folículos ováricos en desarrollo. La hormona folículo estimulante (FSH) es la responsable del crecimiento folicular. Los folículos que se desarrollan en el momento que coincide con la estimulación gonadotrófica maduran y son capaces de sintetizar y secretar estrógenos; éstos últimos son responsables de los cambios de conducta, secreciones vaginales, atracción de los machos, preparación uterina para la gestación y todos los demás eventos postestrosales. El pico de estrógenos ocurre entre la 24 y 48 horas que preceden al estro y luego van declinando conforme éste último se acerca.

Las concentraciones de progesterona son bajas excepto en las últimas 12-48 horas (33,39,43,51, 109).

**II. ESTRO:** Es el periodo de receptividad sexual. Se determina por la aceptación del macho por la hembra para el apareamiento y finaliza cuando ella no permite más la monta. Dura de 3 a 21 días con un promedio de 9 (39,43,55).

**SIGNOS:**

- La perra busca activamente al macho para aparearse
- Atracción de machos desde grandes distancias debido a que la liberación de ferhormonas en este momento es máxima
- La hembra permite la monta
- La perra desvía y mantiene la cola sobre un lado y expone la vulva al arquear el dorso
- Existe tensión de los miembros pélvicos para sostener el peso del macho durante la monta

- La vulva está menos edematizada y se vuelve blanda y flácida para favorecer la penetración.
- El sangrado puede existir aún ó volverse más acuoso ó amarillento (39,43,55).

#### EVENTOS ENDOCRINOS:

Los estrógenos alcanzan su nivel máximo 1 o 2 días antes del inicio del estro, la perra acepta al macho cuando los niveles de éstos una vez elevados declinarán debido a que los folículos ya están maduros. Las células de la teca interna y de la granulosa comienzan a luteinizarse y a secretar progesterona, elevándose así los niveles de esta hormona. La LH comienza a secretarse y se inicia la ovulación en 24-48 hrs (39,43,69,104), después de lo cual se forma el cuerpo lúteo. Los niveles de progesterona aumentan constantemente en la circulación durante éstos días. Con el desarrollo de un cuerpo lúteo funcional la progesteronemia continua en aumento durante un periodo de 1 a 3 semanas. (39,39,43,51,55). La receptividad sexual tan prolongada parece ser necesaria para que los ovocitos primarios maduren y puedan ser fertilizados (43). El metaestro (fase lútea) como tal, en la perra no existe más bien, se define como un pequeño periodo dentro del mismo estro. Durante este periodo disminuyen los niveles de estrógenos, hay formación de cuerpos hemorrágicos, inicia la secreción de progesterona y subsecuentemente, la formación de cuerpos lúteos, pero éstos eventos se presentan en su totalidad durante el estro, que es cuando la perra ovula; de ésta manera el metaestro se limita al corto periodo postovulatorio y no dura más de 3 a 5 días (39,43,55).

**III DIESTRO:** Es el periodo postcópula. Se asocia a la actividad del cuerpo lúteo. La perra rechaza la monta y fisiológicamente es capaz de mantener la gestación. Dura aproximadamente 53-68 días en perras preñadas y 60 -100 en las no preñadas (43,109). En ésta etapa se puede presentar también pseudogestación (76) o piometra.

#### SIGNOS:

- La hembra rechaza la cópula
- La vulva retorna a su tamaño normal y pierde flacidez

#### EVENTOS ENDOCRINOS:

Para entender mejor lo que sucede en esta etapa se considerará lo siguiente: La ovulación ocurre 24 horas después de que se inicia el estro y se tienen datos de que durante estas horas los cambios en el crecimiento, división y

diferenciación de las células de la granulosa del folículo son mínimas, por lo que se sugiere que la luteinización de éste ocurre cuando se presenta la liberación de LH y los cambios morfológicos se observan 24 horas después de la entrada del estro. En los días subsiguientes el proceso de cambio continuará hasta que pase a ser un cuerpo lúteo completamente maduro (entre los días 15-21 del diestro) (76). En éste periodo la progesterona es secretada por el cuerpo lúteo con niveles más altos que durante el estro para favorecer así la gestación. La implantación en la perra se da alrededor del día 21 postovulación (107). La secreción máxima de progesterona (15-60 ng/ml) ocurre aproximadamente 2 a 3 semanas después del inicio del diestro por lo siguiente: Los niveles de progesterona aumentan antes de la ovulación como resultado de la luteinización preovulatoria de los folículos, pero después de la ovulación la progesterona se incrementa dramáticamente y durante la 2a. mitad del diestro declina gradualmente (alrededor del día 51-52 después del pico de LH en perras no preñadas o 24-48 horas antes del parto en las gestantes) (76), es por ésto que todas las perras normales, no gestantes, que han pasado el celo son pseudopreñadas en el sentido que tienen cuerpo lúteo funcional que produce altos niveles de progesterona (76), a pesar de la ausencia de gestación, ya que en la perra no se sabe que exista un sistema para el reconocimiento de la preñez, por lo consiguiente el cuerpo lúteo funciona durante todo el periodo gestacional independientemente de la presencia ó ausencia de un feto, inclusive el cuerpo lúteo de las perras no gestantes tiene una expectativa de vida funcional mayor que la del cuerpo lúteo de las preñadas (38,39,43,55). La fase lútea finaliza abruptamente en la perra gestante aproximadamente 64-66 días postfertilización, como parte del comienzo del parto. Sin embargo en la perra no gestante ésta fase cae lentamente durante un lapso adicional de 10 a 20 días (39,43,55,104).

El mecanismo responsable de mantener o lisar el cuerpo lúteo de la perra no está muy claro, pero se sugiere que los factores importantes para este fin durante la primera mitad del diestro son los niveles séricos de prolactina y LH, mientras que los de la segunda mitad son solamente las hormonas luteotrópicas de la hipófisis (76).

**IV. ANESTRO:** Es el periodo entre el final de la fase lútea y el inicio del próximo proestro. Comienza con el momento del parto o al término de la pseudogestación (73) y finaliza con el proestro. El anestro dura en promedio 120 días, pero puede variar de 40 a 300 (32,51,104,109). Esta variación depende de la raza, salud del animal, edad, ambiente, etc. (38).

**EVENTOS ENDOCRINOS:**

En esta etapa se producen pequeños pulsos esporádicos de LH; ellos representan un delicado mecanismo afinador necesario en la coordinación del desarrollo folicular con el apareamiento, la ovulación y la fertilización final, y pueden preparar la evolución de un significativo número de folículos e iniciar el proceso de maduración, así como la propia ovulación (38).

Se han observado pulsos de estrógenos que derivan del crecimiento folicular, que son de corta vida (38). La progesterona se mantiene en concentraciones extremadamente bajas ( $<1\text{ ng/ml}$ ) durante todo el anestro (43).

Se desconoce qué ocasiona el inicio del proestro y el comienzo de un nuevo ciclo. Es probable que sea el resultado de interacciones complejas entre ambiente, salud general, estado ovárico, estado uterino, edad y otros factores sin identificar que dictan el papel de la FSH y la LH, ya que la iniciación de la función folicular en la perra no está gobernada por la fase del cuerpo lúteo que va acompañado por el decremento de la progesterona mediado por un efecto negativo en las gonadotropinas (104). Esta teoría adquiere importancia clínica cuando se intenta mejorar la fertilidad mediante la administración parenteral de medicamentos (38,39).



## CAPÍTULO III

### FARMACOS ESTEROIDALES HORMONALES

#### 1.-PROGESTAGENOS

La progesterona es el progestágeno natural más importante, ésta hormona es producida por las células del cuerpo lúteo (CL) (13,41,43), la placenta y la glándula adrenal (48). En la perra, al igual que en otras especies, la progesterona es el primer factor que favorece y mantiene la gestación (13,31,80), preparando el útero para la implantación del embrión, por medio de la sensibilización de éste (43,48) y nutrir al embrión, mediante el aumento de las glándulas secretoras del endometrio que producen la leche uterina (43,48), inhiben la molilidad del miometrio (41,43,48) y mantienen la integridad de la placenta (13). La progesterona promueve una mayor eficacia en la utilización de nutrientes, aumenta el apetito, al igual que el peso corporal y disminuye la actividad física (41).

Existen sustancias parecidas a la progesterona, pero de origen sintético, éstos son los llamados progestágenos (1,33,35), los cuales pueden aplicarse por vía parenteral u oral (35). En pequeñas especies su uso se encamina a prevenir o suprimir el estro (1,19,33,35), o bien como tratamiento para la pseudogestación (1,33,35) ya que pueden suprimir el desarrollo folicular y la producción de estrógenos, previniendo así la ovulación y la formación de cuerpo lúteo (19,35). También se ha sugerido que se utilicen para el tratamiento de tumores mamarios (33), pero esto resulta paradójico puesto que por un lado se dice que controlan el crecimiento del tumor y por el otro pueden estimular la formación de neoplasias (36). Algunos de estos compuestos pueden tener una acción puramente progestacional (33,34,35,36,72), mientras que otros pueden tener grados variables de acción antigonadotrópica (19,35,36,72), estrogénica, antiestrogénica (35,36,72), controlando así el sangrado vaginal (35), anabólica, androgénica (36,72) y antiandrogénica en el macho (35,94) ya que compiten por los receptores androgénicos del órgano blanco (94). Los compuestos de primera generación son fuertemente progestagénicos (34). Recientemente se han desarrollado compuestos de segunda generación que tienen una acción más antigonadotrópica que progestágena (1,36).

Dentro de los efectos colaterales que pueden causar los progestágenos son: Acromegalia (19,22), resistencia insulínica (22), cambios patológicos en el útero (100) como mucometra (33), hiperplasia quística endometrial (HQE) y

piometra (1,22,33,35,36,37,61,70), debido a sus efectos progestacionales (33), ya que provoca aumento en el número y la tortuosidad de glándulas secretoras uterinas, niveles anormales en la producción de progesterona (34,35,36,74,100), supresión del cortisol, proliferación de los alveolos de la glándula mamaria (33) y subsecuentes tumores en ésta (22,34,36,61,70,74,100), estos últimos pueden ser benignos (adenomas mixtos) (36) o malignos (carcinomas o adenocarcinomas) (36) según el tipo de compuesto usado y la dosis empleada (33,36,74), puesto que algunos estudios sugieren que los progestágenos intervienen en el desarrollo, proliferación y diferenciación de las células de la glándula mamaria (36,74). Según algunas investigaciones han mostrado que el riesgo de inducción de estos cambios disminuyen cuando se usan progestágenos de 2a. generación (1,36). En general, el uso seguro de éstos compuestos depende del control preciso de la dosis, de la duración del tratamiento (se sugiere que no dure más de 40 días) (33) y de la etapa del ciclo estral en que se encuentre la perra en el momento de la aplicación de la terapia (34,36).

Actualmente en el mercado existen disponibles numerosos productos comerciales que contienen diversos progestágenos (ver los cuadros 1,2,3,4,5 y 6), así como antiprogestágenos (ver cuadro 7).

**CUADRO 1**  
**PRINCIPIO ACTIVO: PROGESTERONA**

PROGESTABERT	DIU	LIBERACION CONTINUA	NO	-----
PROGESTAYECT	SOL. INYECTABLE	25MG/ML 100MG/ML	NO	-----
PROGESTERONA	SOL. INYECTABLE	50MG/KG	SI	SINTEX
PROGESTERONE	IMPLANTE	50MG/ML	NO	INTERVET
PROGESTYNA-B	SOL. INYECTABLE	50MG/KG	SI	TORNEL
PROGESTIVIT A-B	SOL. INYECTABLE	25MG/ML	SI	BROVEL
PROGESTERONA	SOL. INYECTABLE	50	SI	PARFARM

Productos comerciales existentes en el mercado que contienen como principio activo progesterasas (3,46,97,106).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

La progesterona es secretada por las células de la granulosa del cuerpo lúteo para mantener la preñez (13). Se metaboliza en su mayor parte en el hígado, su vida media es corta, de 22 a 36 minutos (41,46,106) y se excreta por riñón (106). Tiene acción antigonadotrópica (72), es decir, la progesterona utilizada a niveles adecuados suspende la secreción de FSH y LH (106), por lo que inhibe la ovulación y la presentación del celo (16).

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

- Inhibición de la ovulación y la presentación del celo (17,18)
- Prevención de la hiperplasia vaginal (106).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

Como la progesterona se excreta por riñón hay que corroborar con pruebas de laboratorio el buen funcionamiento de éste (106).

**REACCIONES SECUNDARIAS:**

- **SISTEMA NERVIOSO:** La progesterona fomenta el apetito, por lo que el animal aumenta de peso (115).
- **SISTEMA URINARIO:** Provoca retención de cierta cantidad de sodio en el organismo, lo que induce a la retención de agua (1)
- **SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO:** Causa dolor en el sitio de aplicación (1)
- **SISTEMA REPRODUCTOR:** Puede producir mucometra (1), hiperplasia quística endometrial y piometra (1,17,19,55,115).

La inducción de éstos cambios uterinos depende de la cantidad de progesterona administrada y de la duración del tratamiento, siendo favorecidos cuando el útero se ha sensibilizado con estrógenos (1).

- **ENDOCRINO:** Acromegalia (93,103).
- **PIEL Y FANERAS:** La progesterona produce atrofia y decoloración de la piel y tejidos circunvecinos, así como caída de pelo (1).

#### **POSOLOGIA:**

De acuerdo a los productos comerciales citados en el cuadro 1 se tiene lo siguiente:

- Progesterona (Syntax) y Progestyn A-E: 10-20mg/kg (IM) (97,106)
- Progesterona (Parfam): 10mg (IM), cada 20-30 días (18).
- Progesterone: (Intervet) 50-100mg/animal (SC). Su acción dura 200 días aproximadamente (18).

Algunos experimentos han demostrado que la colocación de implantes de progesterona inhiben el ciclo estral de la perra durante 15 a 20 meses sin que sea necesario reemplazarlos, debido a que son de liberación prolongada (21,23), pero es probable que no se comercialicen implantes propios para perra por lo que su inserción y remoción de acuerdo al tamaño de ésta requieren de cirugía mayor, lo cual puede no ser aceptado por los dueños debido a razones económicas, estéticas y los propios riesgos que implican las cirugías (23).

#### **SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

No se tienen datos.

**CUADRO 3**  
**PRINCIPIO ACTIVO: ACETATO DE MELENGESTROL**  
**(MGA,MA)**

DOGALACT <sup>3</sup>	TABLETAS	2mg 5mg	SI	VEROQUINOL
OVABAN	TABLETAS	5mg 20mg	NO	SCHERING FLOUO
OVARID	TABLETAS	5mg 20mg	NO	GLAXOVET
SYNTEX SUPPRESS	TABLETAS	---	NO	SYNTEX

Productos comerciales existentes en el mercado que contienen como principio activo Acetato de melestrol (MGA) (5,18,23,34,35,36,38,39,46,48,50,52,56,71,91,115).

**SINONIMIAS:** Acetato de megestrol (23,72,115).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

El MGA es un potente progestágeno sintético de primera generación (81). Tiene acción progestágena (35,72), antigonadotrópica (35,72) y antiestrogénica muy marcada (35,41,72). Es activo por vía oral (5,15,55) y biotransformado en el hígado. En el perro el 10% de su excreción es por vía renal (79). La vida media del MGA es de 8 días (15,55), eliminándose totalmente en 22 días (87) a través de las heces (5). Tiene menores efectos residuales que el acetato de medroxiprogesterona (MAP) debido a que se excreta con más rapidéz (36) Su mecanismo de acción radica en inhibir la liberación de gonadotropinas hipofisarias (FSH y LH), dando como resultado la supresión de la ciclicidad ovárica (18,23,48,51,53,79,81,115) no permitiendo la presentación del proestro. Se cree que el MGA actúa también en el moco cervical, haciéndolo más espeso y creando así un medio ambiente inhóspito para el espermatozoide (33,82,91). En el miometrio produce también alteraciones que no permiten la implantación del embrión (82,91). El MGA también tiene acción sobre la prolactina (115) que actúa a nivel de glándula mamaria, donde dosis pequeñas estimulan y dosis altas inhiben la lactación (87). En hembras gestantes no causa efectos teratogénicos (33).

<sup>3</sup> Según algunas encuestas que se realizaron en clínicas veterinarias particulares.

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

La acción del MGA dependerá de la etapa del ciclo reproductivo en la que se encuentre la perra al iniciar la terapia; ya que puede ser utilizado tanto en proestro como en anestro (1,34,46,48,71,72), verificando ésto por medio de citología vaginal exfoliativa (CVE) (1,15,34).

**Usos:**

- Supresión temporal del celo: Medicación al comienzo del proestro para suprimir sus signos (1,2,5,17,34,35,36,41,52,91,100,115).
- Retraso temporal del ciclo estrol: Medicación justo antes de la fecha esperada del celo para así posponer su aparición hacia fechas más convenientes (1,33,34,35,36,52).
- Bloqueo continuo del celo: Medicación repetida administrada en anestro (1,115).
- Como anovulatorio (5,35,36,52,72,115).
- Corrección de los signos de pseudogestación (2,23,91,93)
- Inhibición (en dosis altas) o incremento (en dosis bajas) de la producción láctea (23,41,82).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

El MGA no está recomendado para postponer el primer calor, debido a la dificultad para predecirlo (34,41,82), ya que si se utiliza muy temprano durante el anestro tendrá muy poco efecto en la presentación del siguiente estro (91). Sin embargo se menciona que este fármaco es seguro y efectivo cuando la aparición del primer proestro se determina con exactitud (16,48,55), Burk y Reynolds (1975) mencionan que solo el 0.6% de perras tratadas en el proestro temprano presentaron piometra (34). El uso de MGA no se recomienda para perras con enfermedades del tracto reproductivo, con tumores mamarios (22,23,34,41,66,82), ni en perras que se encuentren en etapa de estro debido a la respuesta endometrial y crecimiento uterino anormal que es causado cuando este progestágeno actúa en un útero sensibilizado con estrógenos (35,48), por lo que se recomienda que el MGA se utilice en perras a las que posteriormente se les practicará la ovarihiectomía (3). Tampoco está recomendado para hembras gestantes ya que puede causar masculinización de los fetos hembra (22,23,82), e intervenir con el proceso del parto normal (22,35,55), sin embargo algunos investigadores sugieren que el MGA no causa efectos teratogénicos (33). La seguridad en el uso de éste producto dependerá de que la dosis sea precisa, de

la duración del tratamiento y del momento del ciclo estral en que se encuentre la perra al iniciar la terapia (1,35).

Está contraindicado realizar 2 tratamientos consecutivos (más de 2 veces al año) (2,22,23,41,82,115) ya que puede causar Hiperplasia Quística Endometrial y piometra (22).

Se puede presentar un estro fértil mientras se está recibiendo la medicación (23,34,39,46).

#### **RECCIONES SECUNDARIAS:**

• **SISTEMA NERVIOSO:** El MGA puede producir cambios de conducta por su efecto sobre los receptores celulares del cerebro medio y el sistema límbico (1,23,34,55,87) así como alteración a nivel de los centros hipotalámicos del apetito, la sed y el sueño:

A) **APETITO:** Estimula este centro provocando aumento de peso (26), e inclusive obesidad (1,23,34,35,55,87).

Las causas fisiológicas pueden ser debidas a:

Un efecto directo del MGA sobre las áreas del apetito y saciedad del hipotálamo (1,23,35,81,87).

Una disminución de la excreción de sodio por el riñón, lo que provoca la retención de agua (23,87).

B) **SED:** Provoca poliuria y polidipsia (23,87)

C) **SUEÑO:** Al actuar a nivel de este centro disminuye la actividad física y mental (5,21a), produciendo letargo (35).

• **SISTEMA REPRODUCTOR:** El MGA puede producir endometritis (26), infecciones uterinas (23,91,115), mucometra (115), Hiperplasia Quística Endometrial (2,15,17,18,23,34,46,55,68,79,81,82,87,115), y piometra (17,36,52, 87). En un estudio solo el 0.6% de 700 hembras que recibieron tratamiento con "OVABAN" (Lab. SCHERING PLOUG) (ver cuadro 2), presentaron piometra (82). Burk y Reynolds (1975) mencionan que el 0.8% de 389 perras tratadas en el proestro también la presentaron (34).

• **GLANDULA MAMARIA:** Desarrollo mamario postratamiento (5,16,26), lactación (26) y tumores mamarios (1,23,35,36,82,115).

• **SISTEMA ENDOCRINO:** El MGA puede causar predisposición a diabetes mellitus (82) debido a que causa intolerancia anormal a la glucosa (18,23,35,94) y resistencia insulínica (23), también puede causar supresión en la función de la glándula adrenal (35).

• **SISTEMA HEMATOPOYETICO:** Eosinopenia (52,87).

Los efectos colaterales desaparecen al dejar de administrar el tratamiento (115).

### **POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 2).

La vía de administración del MGA es oral (5,23,36,41,50,55,82). La dosis dependerá de la etapa del ciclo estrol en que se inicie el tratamiento (1,34,46,72), verificando ésta por medio de citología vaginal exfoliativa (15,23,39).

**ANESTRO:** Cuando se aplica el MGA durante esta etapa es con el fin de suprimir el estro y tiene una efectividad de hasta el 97% (35), según el protocolo a utilizar.

MGA se debe aplicar durante 7-14 días antes de la fecha esperada del estro (2,15,23,34,41,55,72,82,115). La dosis recomendada para prevenir el proestro y el estro es de 0.55mg/kg durante 30-32 días (15,22,23,34,39,42,55,72,82,93,106,115), otros autores sugieren que el tratamiento debe implementarse hasta por 40 días (1,2,18,23), para después continuar con una dosis de 0.1-0.5 mg/kg 2 veces por semana durante 4 meses (23) y dejar que se presente un ciclo estrol (23), este puede comenzar en cualquier momento después de retirar el tratamiento, desde 1 a 7 meses con un promedio de 2 a 4 (22,115).

Si una perra es tratada en el inicio del anestro no habrá un retraso apreciable del ciclo estrol, mientras que si el tratamiento se inicia al final del anestro la perra puede entrar en proestro y requerir un cambio en la dosis del producto (2,22,23,34). Si el tratamiento se inicia inmediatamente antes de la aparición del proestro se puede esperar un retorno a este último 2 a 4 semanas después de retirar la terapia (22,23); por lo tanto se recomienda que la iniciación del tratamiento con MGA sea determinado después de revisar los intervalos interestrol anteriores de la perra (34).

**PROESTRO:** Cuando el MGA se aplica en esta etapa es con el fin de posponer el estro (35,47,115) o evitar que el proestro continúe (22). Tiene una efectividad de hasta el 92% (35).

El tratamiento debe aplicarse durante los 3 primeros días de iniciado el proestro, evitando así que continúe (23,34,41). Los mejores resultados se han obtenido de perras con un proestro de 9 días en promedio, a diferencia de aquellas que lo tienen con un rango tan abierto que va desde los 3 a los 21 días (23,34). La dosis de MGA empleada es de 2 (41,72) a 2.2 mg/kg/día, durante 3-8 días (22,23,34,39,46,51,55,72,82,93,106) hasta que cese la descarga vulvar (22).



El protocolo anterior es para una perra con un proestro promedio de 9 días, en el caso contrario o en una perra que se encuentre conviviendo con otras perras ciclando y éstas la induzcan a entrar en celo, se utiliza una dosis de 2mg de MGA por 4 días, seguida por una dosis de 0.5mg/kg durante 16 días más. En ambos casos se administra una dosis total de 16mg/kg (23,39). El proestro es suprimido 3-6 días posteriores al tratamiento (22,23), se espera que el siguiente ciclo estral ocurra 4 a 6 semanas antes de lo que ocurriría si la perra no hubiese sido tratada (23). En general se dice que puede aparecer de 1 a 9 meses, con un promedio de 6 post tratamiento (22,34,82).

Para corregir los signos de pseudogestación se pueden administrar 2 (22,23)-4 mg/kg de MGA, durante 8 días (23), o bien 2mg/kg de MGA por 4 días y luego 0.5mg/kg por 16 días (34).

#### **SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

La aplicación parenteral de MGA producirá en glándula mamaria inhibición de la lactación (12a) y tumores (18,36).

Si el tratamiento se prolonga más de lo preestablecido o bien se administran 2 tratamientos consecutivos puede producir endometritis, HQE, y piometra (18,23,36,52,68,79).

Dosis de 5mg/14 días pueden causar intolerancia a la glucosa y supresión de la médula ósea (35).

**CUADRO 3**  
**PRINCIPIO ACTIVO: ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA**  
**(MAP, MPA)**

ANOVULIN	SOL. INYECTABLE	---	NO	UPJOHN
DEPO PROVERA	SOL. INYECTABLE	28mg/ml 100mg/ml 400mg/ml	SI	UPJOHN
PERLUTEX	TABLETAS SOL. INYECTABLE	5mg 25mg/ml	NO	LBO
PROMONE-E <sup>3</sup>	SOL. INYECTABLE	50mg/ml	NO	UPJOHN
PROVERA	TABLETAS	2.5mg 5mg 10mg	NO	UPJOHN
SUPRESTRAL <sup>4</sup>	TABLETAS	10mg	SI	VETOQUINOL

Productos comerciales existentes en el mercado, que contienen como principio activo Acetato de medroxiprogesterona (23,34,35,36,80,83,74,97).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

El MAP es un progestágeno sintético de 1a. generación, muy potente (1), poco soluble en compuestos acuosos (22,23,87). Tiene acción antigonadotrópica y progestacional muy marcadas (35) y en menor grado tiene algo de actividad antiestrogénica (35,72). Una sola inyección intramuscular de MAP forma un depósito que puede alcanzar concentraciones circulantes efectivas durante varios meses (22,23). Algunos estudios han demostrado un 75% de excreción después de 7.5 meses (87), este efecto a largo plazo se debe a su baja solubilidad en los fluidos corporales (18,87).

El mecanismo de acción del MAP es por medio de la supresión de la secreción de hormonas gonadotrópicas (LH y FSH), lo cual se traduce en una supresión prolongada de la ovulación y de la ciclicidad ovárica (1,19,72,97).

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

- El MAP puede causar supresión permanente del celo (17,19,34,35,52,68,97,100) y por ende, prevención del comportamiento típico

<sup>3</sup> Se retiró del mercado estadounidense desde 1969 por sus efectos colaterales

<sup>4</sup> Según una encuesta que se realizó en distintas clínicas veterinarias.

de éste (2), por lo que solo se recomienda utilizarlo durante el anestro (34,68,100), de esta manera provocará intereses prolongados (35,41,87).

- Como anovulatorio de acción prolongada (97).

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

No se recomienda el uso de MAP en etapas distintas del anestro (18,22,23,34,35,68), ni en perras prepúberes, (68), gestando (35), criando, con alguna enfermedad genital (35,41), con tumores, diabetes mellitus u obesidad (35). El uso seguro del MAP depende de un control preciso de la dosis, de la duración de la administración y de la etapa del ciclo estral de la perra al momento del tratamiento (1,35,41), por lo que se recomienda su uso después del primer celo con el fin de establecer la terapia cuando el endometrio no tenga efectos hormonales fuertes (41). Se recomienda que la zona de aplicación sea poco visible y alopésica por naturaleza (zona interna del muslo) ya que causa adelgazamiento y decoloración de la piel y pelo (18,41). El MAP es un progestágeno muy fuerte en comparación con el acetato de megestrol o la proligestona, por lo que los efectos colaterales son más frecuentes (34). Este producto fue comercializado como anticonceptivo en los EE UU. hasta 1969, pero se retiró del mercado debido a la alta incidencia de Hiperplasia Quística Endometrial, sin embargo en otros países hasta la fecha es ampliamente utilizado (34,87).

#### **EFFECTOS SECUNDARIOS:**

En general los efectos adversos producidos por el MAP ocurren en el 4-10% de los animales tratados con el fin de posponer permanentemente el calor (35).

- **SISTEMA NERVIOSO:** El MAP puede producir cambios de conducta menos marcado que el MGA (87), incremento transitorio del apetito (1,35) y una ligera ganancia de peso (1), así como poliuria y polidipsia (87), o bien vómito y anorexia (115) debido a que el MAP tiene un efecto directo sobre las áreas del apetito y la saciedad del hipotálamo (1,81,87). También puede causar disminución de la actividad física y mental (87), y letargo (35).
- **SISTEMA REPRODUCTOR:** El MAP puede causar mucometra (93,115), infecciones uterinas (23), alta incidencia de Hiperplasia Quística Endometrial (17,18,22,23,34,39,41,93,115) y piometra (36,52,41,115).
- **GLANDULA MAMARIA:** Altas dosis o tratamientos largos con MAP pueden producir tumores (1,2,18,22,23,36,39,74,93,115), tanto benignos (adenomas) como malignos (carcinomas o adenocarcinomas) (35). Según un estudio en

hembras grey hound que tuvieron un control permanente del celo con MAP provocándoles lactación anormal (35).

- **SISTEMA ENDOCRINO:** La aplicación de MAP puede causar supresión de la actividad de la glándula adrenal (18,22,23,35,36,115) y por lo tanto disminución en la excreción de sodio, dando como resultado la retención de este mineral y de agua (87).

Asimismo supresión de la hormona ACTH, pero este efecto puede desaparecer 4 semanas después de retirar el tratamiento con MAP (35). En contraposición otros autores reportan diabetes mellitus (15,18,23,79,81) por hipersecreción de ACTH. (23).

Alteración en la función pancreática como respuesta a la resistencia insulínica (23), enfermedad hepática, (hepatomegalia), o enfermedad de la vesícula biliar (23).

Alteración del mecanismo de los carbohidratos ya que tiene una acción parecida a la de los glucocorticoides (1,18,79,87), la cual puede ser irreversible (87).

Acromegalia (18,22,23,3683,103); es decir aumento de la hormona del crecimiento (1,18,35,36,79), debido a que los progestágenos inducen la hiperplasia e hipertrofia de las células eosinófilas hipofisarias, con la consiguiente superproducción de hormona del crecimiento (93). Se menciona que tanto la administración de progestágenos exógenos, como la producción endógena de progesterona pueden inducir elevaciones en la producción de ésta hormona (93), aproximadamente a las 9 semanas posteriores al tratamiento con MAP (93). Esta entidad se ve mayormente favorecida cuando a esa hembra se le premedica con estrógenos (36,87), ambos casos pueden resultar en una disminución de la tolerancia a la glucosa y/o acromegalia (93), así como en una disminución en los niveles séricos de prolactina (87). Estos resultados son más frecuentes en hembras maduras (8.5 años de edad en promedio) (87,93).

- **PIEL Y FANERAS:** El MAP puede producir adelgazamiento y atrofia de la piel cercana al sitio de aplicación y decoloración, adelgazamiento y caída del pelo en el mismo sitio (1,18,35,36).
- **SISTEMA HEMATOPOYETICO:** Eosinopenia (15,52).

#### **POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 3)

La vía de administración del MAP puede ser IM, SC y oral (22,35,36,50,55). Se recomienda utilizarlo en anestro (35)

Para el control del estro se recomienda administrar el MAP de 6 a 8 semanas antes del inicio de éste (55).

La eficacia del MAP puede ser hasta del 90 al 98% (35).

La dosis MA efectiva mínima es de 2mg/kg cada 3 meses (22,23,39), ó 3mg/kg cada 4 meses (22,23). En promedio se sugiere que se usen 50mg para perras que pesen menos de 40 kg y de 50 a 75 mg para las que pesen más. Con la dosis de 50mg se puede producir anestro durante 12.5 meses (41). Jones (55) recomienda aplicar una dosis de 28 mg/kg en perras de hasta 25 kg y duplicar o triplicar la dosis en las que pesen más. Randolph (93) sugiere una dosis de 1.1-2.2mg/kg de "DEPO-PROVERA" (Lab. UPJOHN) (ver cuadro 3) cada 7 días.

La dosis SC de MAP es de 30 a 100mg/kg cada 6 meses (2,18,23,41), o también se sugiere aplicar 10mg/kg cada 3 semanas. Otros autores recomiendan una dosis de 75 mg/kg cada 3 meses (83). Se recomienda utilizar 50mg/animal de "PROMONE E" (Lab. UPJOHN) (ver cuadro 3) durante el anestro.

La dosis oral de MAP recomendada para posponer el ciclo estral es de 1 tableta de 5 mg/día (19,41,55) en perras que pesen menos de 25 kg o 2 tabletas en las que pesan más, mientras se requiera (41,55) o durante 2-3 semanas, tomando en cuenta que puede causar efectos colaterales severos (41).

Para la supresión del estro se administran durante el proestro 10mg de MAP cada 24 horas, durante 4 días y luego 5mg por día, por 12 días al inicio del sangrado, en perras de hasta 25 kg y en las de mayor peso la dosis se duplica (55). Otro protocolo utilizado es el de 2 mg/kg hasta que los signos de proestro desaparezcan (19). Al administrarlo durante esta etapa su eficacia puede disminuir (35).

En general el efecto del tratamiento es muy variable (34), puede durar desde 1.5 hasta 28 meses (23,35).

#### **SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

Los efectos adversos pueden ir en aumento proporcionalmente a la dosis utilizada y a la administración del MAP durante otras etapas del ciclo estral distintas al anestro (23,36,42).

Las dosis de 10mg/kg cada 3 semanas producen acromegalia 8 semanas después de la terapia o a los 6 meses cuando se administran 75mg/kg cada 3 meses (93).

**CUADRO 4**  
**PRINCIPIO ACTIVO: ACETATO DE CLORMADINONA**  
**(CAP)**

LUTORAL	TABLETAS	2mg 5mg	SI	SYNTEX
SECUTEX-21	TABLETAS	80µg	SI	SYNTEX
TARDAK	SOL. INYECTABLE	10mg/ml	NO	SMITH KLINE

Productos comerciales existentes en el mercado que contienen como principio activo Acetato de Clormadinona (CAP) (35,52,97,102,115).

**SINONIMIAS:**

Acetato de delmadinona (DMA) (23,52)

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

EL CAP es un progestágeno de primera generación con acción altamente progestacional (35,72,90,102), aunque también tiene acción antigonadotrópica (35,99), antiandrogénica y antiestrogénica (35,41,99), esta última se debe a que posiblemente ocupe o reemplace al estradiol en sus sitios receptores (72). El CAP es poco soluble en los fluidos corporales (102). Su mecanismo de acción se basa en suprimir la secreción de hormonas gonadotrópicas (23) a nivel de la adenohipófisis (100). En los ovarios de las perras a las que se les administraron 5mg/kg o más se observó que había presencia de folículos ováricos, pero únicamente inmaduros y ausencia del cuerpo lúteo por que suprime la secreción de LH (99).

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

- El CAP puede aplicarse para la prevención del estro (18,35,41,52,99,100,106), hasta por 12 a 36 meses (106).
- Puede acortar el periodo del estro (41)
- Puede utilizarse para problemas de pseudociestis, con comportamiento materno y galactorrea (2,41,52)

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

La aplicación del CAP se recomienda únicamente durante el anestro (102).

**REACCIONES SECUNDARIAS:**

- **SISTEMA REPRODUCTOR:** El CAP promueve el desarrollo de Hiperplasia Quística Endometrial (23,99,115), infecciones uterinas (26,115), mucometra (99), piometra (99,115), calcificación endometrial y fibrosis miometrial (115). Los cambios en el endometrio pueden deberse a la acción progestacional del CAP, pudiendo ser reversibles al retirar el tratamiento (99). En general las reacciones secundarias pueden verse disminuidas cuando el medicamento se aplica durante el anestro (23).
- **GLANDULA MAMARIA:** El CAP predispone a desarrollo mamario y lactación (23b) con subsecuente tumoración (99) postterapia (23,115).
- **SISTEMA URINARIO:** El CAP puede causar estrofia de la corteza adrenal sobre todo si se administra por vía oral durante periodos muy prolongados (99). Los efectos colaterales son mayores conforme se aumenta la dosis (99).

**POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 4).

La vía de administración del CAP puede ser IM (23), SC (41,99) y oral (18,14,99). Algunos investigadores sugieren que para obtener mejores resultados se apliquen las  $\frac{2}{3}$  partes de la dosis calculada por vía SC y la  $\frac{1}{3}$  parte sobrante por vía IM (18).

Existen varios protocolos de tratamiento para aplicarse por vía IM:

- Se recomienda una dosis de 1.5-3mg/kg de CAP (23), 2 veces al año, aunque existen efectos clínicos secundarios indeseables (41,99).
- Para acortar el estro y sus signos se recomienda administrar 25-50mg cada 24 hrs durante 2 o 3 días, de esta forma disminuye la atracción al macho y cesa la descarga vaginal (41).
- Para problemas de pseudociestis se recomiendan 2 aplicaciones de 25-50mg de CAP cada 24 horas (41).

Por vía SC se pueden utilizar implantes que contengan de 10 a 30 mg de CAP por animal (41,102), con el fin de suprimir el ciclo estral. Dicho implante se puede remover después de 12-48 meses. La efectividad del CAP después de la remoción de éste es de 10 meses en promedio (100).

Este método se puede considerar como seguro y recomendable para prevenir el estro en perras por largos periodos, además es reversible, ya que al remover el implante la hembra retorna a un ciclo estral normal y no se requiere de cirugía mayor para introducir o remover dicho implante (100).

La administración de CAP por vía oral con el objetivo de prevenir el ciclo estral es a razón de 4-12 mg/animal durante 7 días, 2 veces al año, o bien de 2-

6.25mg/animal 1 vez por semana debido a que el CAP es excretado rápidamente (18,102). Ambos tratamientos se comienzan 2 (41)-4 meses después del proestro (102). Sin embargo la administración oral de CAP puede hacer más severos los efectos secundarios que cuando se aplica en forma de implante SC, debido a que las concentraciones de progesterona en sangre son más bajas con el implante (99). El efecto a largo plazo de CAP por vía SC después de haber terminado el tratamiento puede deberse a que éste es poco soluble en los fluidos corporales y cuando se administra por vía oral puede ser excretado rápidamente después de terminar el tratamiento (102). En hembras inmaduras el tratamiento oral puede ser implementado hasta por 1 año sin efectos colaterales aparentes (102).

Para acortar el estro con el fin de controlar los signos clínicos y el comportamiento típico de esta etapa se utilizan dosis de 20-50 mg de CAP por animal, por vía oral cada 24 horas, durante 6 días (41).

Para problemas de pseudogestación se administran 10-20mg/día/durante 6 días. Con esto se suprime la galactorea y el comportamiento maternal (41).

La fertilidad después del tratamiento se presenta sin alteraciones (35).

#### **SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

Los efectos colaterales son proporcionales a la dosis empleada y pueden ser reversibles al quitar el tratamiento (99).



**CUADRO 5**  
**PRINCIPIO ACTIVO: ALTRENOGEST**

<b>REGUMATE<sup>®</sup></b>	<b>SOL. OLEOSA</b>	<b>0.400g/ml</b>	<b>SI</b>	<b>HOECHST ROUSSEL</b>
-----------------------------	--------------------	------------------	-----------	----------------------------

Productos comerciales disponibles en el mercado que contienen como principio activo Altrenogest (3,91)

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

Altrenogest es un progestágeno sintético (91).

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

- Terapia de sustitución en hembras ovariectomizadas (91).
- Prevención del aborto por falta de progesterona, es decir da sustento a la preñez por insuficiencia lútea (91).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

El tiempo de tratamiento con Altrenogest y la dosis de éste deben ser respetados (3).

**REACCIONES SECUNDARIAS:**

No se tienen reportes.

**POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 5)

La vía de administración del Altrenogest es oral (3), la dosis para perros aún no se ha especificado, más bien solo se ha traspolado de acuerdo a las utilizadas en cerdas. Se recomienda dar el medicamento mezclado con el alimento durante un lapso de 7 días (3).

**SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

No se tienen reportes.

<sup>®</sup> Este producto está recomendado para cerdas.

**CUADRO 6**  
**PRINCIPIO ACTIVO: PROLIGESTONA (PRG)**

COVINAN	SOL. INYECTABLE	100mg/ml	SI	INTERVET
DELVOSTERON	SOL. INYECTABLE	10mg/ml	NO	MYCOFARM

Productos comerciales existentes en el mercado que contienen como principio activo Proligestona (3,22,35,36,50,52).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

La proligestona es un progestágeno sintético de 2a. generación (1,86) bastante seguro y efectivo sobre todo cuando se aplica en el anestro (18). La proligestona es un medicamento de mediana duración (36), por lo que no es considerado como residual (36). Tiene acción antigonadotrópica, antiestrogénica (18,35,36,86), y a diferencia de los progestágenos de 1a. generación tiene menos acción progestágena (18,34,35,36,86), por lo que ejerce muy poca actividad sobre el endometrio induciendo menos efectos indeseables en éste (18,34) aunque se encuentre sensibilizado por los estrógenos (18). Por tener menos efecto progestacional también disminuye la incidencia de tumores mamarios (35). Carece de acción androgénica (34).

Su mecanismo de acción es inhibir la secreción de hormonas gonadotrópicas (1,23), por lo que en las perras tratadas con proligestona, se reduce en más de 50% la frecuencia de la pseudogestación (1).

**INDICACIONES DE USO:**

La proligestona puede producir:

- Supresión temporal del celo (1,2,34,35,36,50,52,86,100)
- Retraso temporal del celo (1,2,34,35,36,50,52,86,100)
- Bloqueo continuado del celo (1,2,34,35,36,50,52,86,100)

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

Se recomienda que el sitio de aplicación de la proligestona sea en un lugar poco visible y desprovisto de pelo debido a que causa alopecia y decoloración (41).

**REACCIONES SECUNDARIAS:**

- **SISTEMA NERVIOSO:** La proligestona puede inducir aumento en el peso corporal (1,18) y obesidad (86) debido a que actúa en el centro de la saciedad del hipotálamo. También provoca comportamiento anormal (1,18).
- **SISTEMA REPRODUCTOR:** Infecciones uterinas (23,86), endometritis (1), HQE (18,23), la cual puede hacerse presente entre los 9 y 12 meses después del tratamiento (41) y piometra (2,52,86). En pruebas clínicas realizadas con proligestona se informa que la incidencia de problemas uterinos fue solamente del 0.3% en perras que fueron tratadas durante el anestro, y no se reportó ningún caso en las que fueron inyectadas en el proestro (1,4168). En otro experimento (23) donde el régimen de proligestona fue de 10-30mg/kg con repetición de éste a los 3-7 meses, no se notificó que el medicamento provocara el desarrollo de enfermedades uterinas ó tumores mamaricos (23). En general se ha observado que los efectos colaterales se presentan en menor porcentaje que con el uso de progestágenos de 1a. generación (86).
- **GLANDULA MAMARIA:** Desarrollo mamarico (23) y tumoraciones (86).
- **PIEL:** Reacciones locales en el sitio de aplicación, como alopecia y decoloración de la piel (2,18,34,41).

En general, la mayoría de los efectos secundarios causados por la aplicación de proligestona pueden desaparecer 4 semanas después de que se ha retirado el tratamiento (35).

**POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 6).

La proligestona puede aplicarse en cualquier fase del ciclo estral (1,523,35,36), la vía de administración es SC (22,23,34,41,50,86) y se recomienda aplicarla en zonas desprovistas de pelo y poco visibles debido a sus efectos adversos (decoloración y alopecia) (35) en el sitio de aplicación (35,41).

Para la supresión temporal del celo, se recomienda aplicar 1 sola dosis (2) de 10-30mg/kg de proligestona (1,15,22,23) al inicio del proestro, y repetir la inyección de 3 a 7 meses después (22). La desaparición de los signos estrales se presenta 2-5 días posttratamiento (2,23,41). En la mayoría de las hembras tratadas el próximo celo ocurrirá en promedio entre los 8 y los 9 meses, pero el rango puede variar desde los 6 hasta 18 meses (1,23,34,41). Con estas dosis no se promueve el desarrollo de desordenes uterinos ni de tumores mamaricos (22).

Para el retraso temporal del celo, se sugiere aplicar una dosis de 6-50mg/kg de proligestona (115,18,41) un mes antes de la fecha en que se desea conseguir el efecto (41).

Si lo que se busca es el bloqueo continuo del celo se administran inyecciones repetidas de 6-50mg/kg de proligeston, durante el anestro, la 2a. dosis se aplica 3 meses después de la 1a., la 3a. dosis es 4 meses después, la 4a. y las siguientes aplicaciones se administran a intervalos de 5 meses (1,2,18,23,88). Con éste protocolo se mantendrá un anestro permanente en el 94-97% de las perras tratadas (1) y el siguiente celo se puede presentar de 3 a 5 meses después de la última inyección (88).

De acuerdo a las indicaciones de cada producto, según el cuadro 6, se tiene lo siguiente:

"COVINAN": 33mg/kg, o bien 300mg en perras que pesen menos de 15kg y 500mg en las que pesen más (34).

"DELVOSTERON": 3ml en perras que pesen menos de 15 kg más 2.10ml en las que pesen más (34).

El retorno al estro después del tratamiento con proligestona es de 3 a 9 meses, con un promedio de 6 y la fertilidad posterior es normal (35).

#### **SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

No se tienen datos.

## 2.-ANTIPIROGESTAGENOS

### CUADRO 7 PRINCIPIO ACTIVO: MIFEPRISTONA

RU-486			EN FRANCIA	ROUSSEL
--------	--	--	------------	---------

Productos comerciales disponibles en el mercado, que contienen como principio activo Mifepristona (3,71,80).

#### EVENTOS FARMACOLOGICOS:

La mifepristona es un esteroide sintético con acción antiprogestacional (62) y antiglucocorticoide más marcada (13,62). Se sugiere que el mecanismo de acción de la mifepristona se establece cuando interactúa con los receptores de la progesterona, bloqueándolos, (62,80) es decir, funciona como antagonista de dichos receptores (23,80). Esto provoca la disminución de la progesterona y la prolactina plasmáticas (62). Los niveles bajos de progesterona pueden deberse también a la influencia de la mifepristona sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, o a una acción de este medicamento como inhibidor de enzimas esteroideas (62). En la perra a diferencia de otras especies la placenta no produce progesterona, por lo que el factor principal para mantener la gestación está dado por la LH ovárica, es por esto que la mifepristona funciona mejor durante la fase de crecimiento lúteo (62), que es cuando los niveles de esta hormona se encuentran mas altos (Ver etapa de Diestro en el Capítulo II). Algunos estudios sugieren que su efecto antiprogestágeno induce luteolisis, por sus efectos inhibitorios sobre la función hipotalámica e hipofisaria (62), por lo que, mientras la progesterona y prolactina disminuyen los metabolitos de Pg F2 $\alpha$  aumentan, probablemente a causa de las contracciones uterinas y la expulsión fetal (62). Por otra parte en el útero, al disminuir la progesterona aumenta la sensibilidad del miometrio a las prostaglandinas endógenas (62) favoreciendo más su función.

Las máximas concentraciones de mifepristona en el plasma se alcanzan 13 horas posteriores a su administración y se excretan 20-24 horas después siempre y cuando se hayan aplicado dosis bajas de hasta 5mg/kg, de lo contrario la dosis de hasta 50mg/kg se acumulan y se excretan más lentamente (62).

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

- La mifepristona puede evitar o prevenir el establecimiento de la gestación (13,23,62,71).
- Puede terminar la gestación (22).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

No se han realizado suficientes estudios.

**REACCIONES SECUNDARIAS:**

No se han observado efectos colaterales severos (23,62). En general los efectos adversos se presentan cuando se utilizan dosis muy altas pero aún así dichos efectos son mínimos (80).

- **SISTEMA REPRODUCTOR:** Se han observado descargas vaginales purulentas, pero solo de manera temporal después de la aplicación de mifepristona (13).
- **SISTEMA ENDOCRINO:** La mifepristona produce efectos antigluco corticoides (13) y puede provocar aumento del cortisol (13).

**POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 7)

Las dosis aún no han sido bien determinadas. La vía de administración es oral durante 4.5 días (22,23).

Los protocolos sugeridos son lo siguientes:

Si se va a utilizar como antinidatorio se recomienda aplicarlo antes de la implantación a razón de 0.5-1mg/kg (13). Con ésta terapia se interrumpe la gestación 3-4 días después del inicio del tratamiento (23).

Aplicar 2.5mg/kg de mifepristona cada 12 horas a partir del día 32 de la gestación o 40-45 días después de la ovulación (80), con este protocolo el aborto se presenta 2-11 días postratamiento, con signos clínicos iguales a los de un parto normal, tales como hipotermia, contracciones abdominales y uterinas, etc. (62).

Se han hecho experimentos aplicando 5mg/kg de mifepristona durante la 1a. mitad de la gestación y se han obtenido buenos resultados como abortivo (13).

Aplicar 5-10mg/kg de mifepristona (13) por vía oral (22), durante 5-7 días a partir de la 2a. mitad de la preñez (24-63 días de gestación). El aborto ocurre entre los 5 y 7 días posteriores al inicio de tratamiento (13)

Aplicar 20mg/kg de mifepristona en los días 26-36 de la gestación. Los fetos serán expulsados 48 horas postratamiento (62)

Para tratar una pseudogestación, aplicar 3mg/kg de mifepristona durante 3-4 días en el días 25-35 postovulación (60).

#### **SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

Faltan estudios en perros (23), pero la dosis letal 50 en la rata es de 1g/kg (13).

### 3.-ESTROGENOS

Los estrógenos son secretados en su mayor parte por las células de la teca interna y granulosa del ovario (43,108) y en menor cantidad por la glándula adrenal (48,108). Esta hormona ejerce sus efectos metabólicos a nivel intracelular, es decir que interactúa con un receptor específico en las células de los órganos efectores para formar un complejo que estimula la síntesis de DNA y proteínas; tales receptores se han identificado en el hipotálamo, hipófisis, vagina, uretra, glándula mamaria, hígado y osteoblastos (97).

Los estrógenos actúan a nivel del SNC induciendo el comportamiento propio del estro (41). En el útero provocan el aumento de la masa endometrial debido a una hiperplasia e hipertrofia de sus células (33,106), ya que tienen efectos epiteliotrofos, por lo que promueven la mitosis y la cornificación (33,106), producen también un aumento en la actividad y frecuencia de sus contracciones (13,43,48), mediante la potencialización de los efectos de la oxitocina y la Pg F2 $\alpha$  (43,48) e intervienen también en la relajación del cérvix (33). En la glándula mamaria inducen el crecimiento tubular (33,106). Intervienen también en la manifestación de las características sexuales secundarias de la hembra y ejercen efectos de retroalimentación positiva y negativa en el control de la liberación de hormonas gonadotrópicas (12,43,48,94). Por ejemplo, si la retroalimentación es negativa se inhibe la liberación de GnRH y por lo tanto disminuye la secreción y liberación de LH y FSH (41,108) y viceversa, por lo que juegan un papel importante en los procesos de ovulación (12). Por otro lado favorecen la osificación de las epífisis de los huesos largos (108).

Algunos experimentos sugieren que su eficacia para terminar con la gestación se relaciona con:

- La inhibición del transporte de los ovocitos por los oviductos (2,22,23,33,38,59,80,82,88).
- Dosis farmacológicas de estrógenos provocan una acción embriotóxica (13,23,39,82), es decir, cambiando el medio ambiente uterino, haciéndolo impropio para la supervivencia del embrión (2,33) y su nidación (2,22,33,88). Los estrógenos pueden producir cambios en los sitios de implantación embrionaria del endometrio (13), sin que estos 2 puntos estén totalmente comprobados (13).
- Los estrógenos pueden terminar con la gestación (después de la segunda mitad), debido a un posible efecto luteotrópico prematuro en el cuerpo lúteo (13,78)



- Por último los estrógenos estimulan las contracciones uterinas y relajan el cérvix. Esto último puede producir la penetración de bacterias, que aunado a los niveles altos de progesterona puede predisponer a piometra (2).

A menudo los estrógenos se utilizan después de cópulas indeseadas en perras (39,41) con el fin de evitar la gestación. Se ha investigado que dosis bajas reducen el tiempo de transporte oviductual, mientras que dosis más altas lo prolongan. Esta prolongación es el objetivo terapéutico (39). Al parecer la elevación de la estrogenemia provoca una estrechez de la unión utero-tubular (unión del útero con los oviductos) (13,39) por la formación de edema (41). Partiendo de que la fertilización de los óvulos así como los 6 a 10 días posteriores al desarrollo embrionario se llevan a cabo en el oviducto, antes de que el embrión en desarrollo migre hacia el útero para adherirse al endometrio, nutrirse y crecer. Al aplicar dosis altas de estrógenos los óvulos fertilizados pueden ser retenidos en los oviductos durante el tiempo correspondiente a la migración e implantación, lo cual causará una degeneración y muerte de dichos embriones y así finalizará la gestación (6,13,39,41).

Se han sugerido varios tratamientos para evitar la implantación de los embriones, pero la mayoría de ellos no han sido cuidadosamente evaluados; al parecer no existe información confiable acerca de la dosis mínima efectiva (39). Sin embargo se ha demostrado que la estimulación excesiva con estrógenos en la perra puede causar efectos adversos como supresión de la médula ósea, con trombocitopenia, anemia aplásica y muerte (6,22,59,88); endometritis (88), e HQE (13,14,22,41,106), ya que por ser compuestos epiteliotrofos provocan la hipertrofia del epitelio y glándulas endometriales (14,41,88,106), así como piometra (13,22,106), e infertilidad (106). En contradicción algunos estudios sugieren que los estrógenos se pueden utilizar en el tratamiento de piometras para iniciar la relajación cervical y aumentar la capacidad contráctil del miometrio (55).

Actualmente en el mercado existen numerosos productos comerciales que contienen diferentes estrógenos, (ver los cuadros 8,9,10 y 11). Sin embargo algunos laboratorios no recomiendan su uso en pequeñas especies (22).

**CUADRO 8**  
**PRINCIPIO ACTIVO: DIETILESTILBESTROL (DES)**

200ESTRERON	-----	-----	-----	-----
DES	-----	-----	ELI-LILLY Co.	NO
-----	TABLETAS	1-3MG	-----	-----
-----	SOL. INYECCABLE	-----	-----	NO ya no se elabora (9)

Productos comerciales existentes en el mercado que contienen como principio activo Dietilestilbestrol (DES) (21,23,106).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

Se sugiere que el mecanismo de acción del DES este relacionado con la inhibición del transporte de los ovocitos por los oviductos (23,80,106), impidiendo la implantación del blastocisto al endometrio (106), o bien, provocando una toxicidad o muerte del embrión directa y proporcional a la dosis utilizada (23). Se sugiere también que puede inducir celo fértil, es decir con ovulación, pero no se sabe a ciencia cierta por qué mecanismo (8). Por retroalimentación negativa los niveles de estrógenos inhiben la secreción de FSH y LH de la hipófisis y de GnRH del hipotálamo (106). Su vida media plasmática es de 40-60 minutos (106).

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

- El DES puede impedir la implantación en perras con cópula no deseada (23,39).
- El DES se puede utilizar como tratamiento en problemas de pseudogestación (2,3).
- Tratamiento de vaginitis no infecciosas en hembras prepúberes (106)
- Tratamiento para mastitis (106).
- Inducción de celo, ya sea solo (91) o combinado con LH (21,91) y FSH (9,21,91).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

A menudo el DES puede causar anemias mortales (106).

Las precauciones que se deben de tomar al utilizar DES se citan en el siguiente cuadro

**CUADRO 8.1**  
**DOSIS DE DES**

mg/kg	COMENTARIO
0.4	PRIMERAS 36-48 HORAS POSTMONTA
1.0	SEGURIDAD DUDOSA
1.1	PRIMEROS 5 DÍAS DE LA MONTA
2.0	MAXIMA DOSIS (en general) 25mg

Dosis de DES utilizadas con fines anticonceptivos (23).

**REACCIONES SECUNDARIAS:**

- **SISTEMA REPRODUCTOR:** Algunos estudios realizados muestran que el uso de DES puede producir enfermedades uterinas como endometritis (23,71,80), mucometra (71), HQE (23,71,80) y piometra (9,62,71) a cuello abierto o cerrado, la cual puede hacerse aparente hacia 1-10 meses posteriores al tratamiento (39). Así como quistes foliculares (71,80).
- **SISTEMA HEMATOPOYETICO:** El DES puede causar supresión de la médula ósea, anemia aplásica (9,23,62,91,80) o mortal (62,106), y hemorragias internas (23,91).
- **SISTEMA URINARIO:** En tratamientos largos con DES se puede presentar incontinencia urinaria (9).
- **PIEL:** Alopecia (9).

**POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 8).

La vía de administración del DES puede ser oral (2,8,22,50,72,80,91) o IM (9,22,106).

Para la inhibición de la implantación existen varios protocolos:

- A) Se recomiendan de 100-200 mg por 5 días (22,23)
- B) Otros autores recomiendan 2-3 mg/kg, 1 ó 2 inyecciones (2,39,106) durante 2 a 5 días después del coito (39,106).
- C) Se ha aplicado a razón de 75µg/kg por 7 días (80,91) y los animales en experimentación no presentaron efectos colaterales, pero éste no es un buen protocolo para prevenir la preñez (91).

La reabsorción fetal puede ocurrir 20 días después del primer día de diestro, ésta puede ser total o parcial por lo que se tiene que estar monitoreando a la hembra (9).

Para la inducción del celo se recomiendan distintos tratamientos:

- A) Se ha aplicado DES en dosis de 5mg/animal, por vía oral, hasta que los signos de proestro sean observados y se continúa con el tratamiento 2 días más (8,50,91). En este experimento cuando las hembras entraron en celo fueron montadas o inseminadas artificialmente, dependiendo de su receptividad, ésto último con el fin de evaluar la fertilidad del celo inducido obteniéndose como resultados gestaciones con camadas de  $8 \pm 3.5$  cachorros (8).
- B) Administrar por vía oral 5mg/perra de DES cada 24 horas, durante 7 días hasta inducir signos de proestro, es decir hasta que comience la descarga vaginal (7 días aproximadamente), posteriormente en los días 5, 9, y 11 del proestro aplicar 5mg de LH, y 10 mg de FSH por vía IM, 2 veces al día. Con este protocolo el 100% de las perras quedaron gestantes en el estro inducido (21,104).
- C) Aplicar 5mg/perra de DES diariamente por 4-10 días; ) hasta el día 3 del proestro inducido), posteriormente en los días 5,9 y 11, del proestro se le inyecta 10mg/perra de FSH-P, por vía IM. Con este protocolo se tienen 70% de posibilidades de inducir el estro (9,21), el cual puede presentarse a los 5-10 días postratamiento. Este experimento se realizó en 13 perras, de las cuales el 70% presentó estro y de esas el 46% ovuló según una prueba que mide el aumento de progesterona (9,21). La ovulación varió de 1-14 días después del final del tratamiento. El 30% de estas perras quedaron gestantes y tuvieron camadas (9,21). No hubo signos de reabsorción fetal (9). El pico de progesterona fue significativamente más bajo en las hembras con calor inducido que en las de celo espontáneo (9), pero ambas estuvieron por arriba de los 5 ng/ml en sangre, lo cual es indicativo de ovulación (9). Con este protocolo no se observaron efectos colaterales (9).
- D) Administrar oralmente 5mg de DES por animal al día, durante 7 días. El primer día que se observe edematización y sangrado vulvar se considera como día 1. El tratamiento se continúa hasta el día 2. Si éstos efectos no son observados se aplica nuevamente DES pero 10mg/animal durante otros 7 días y se continúa su aplicación hasta el día 2 de sangrado y edematización vulvar. Si aún así los signos no son observados la terapia se suspende durante 30 días. En el 5to. día de proestro se aplican 5mg/animal de LH por vía IM, y 10mg/animal de FSH o 2.2 mg/kg de GnRH también por vía IM. En el día 11 aplicar otros 10mg de FSH y se procede a la inseminación artificial en el día 13 (8,91).
- E) Administrar por vía oral 5mg de DES cada 24 horas hasta observar la descarga vaginal sanguinolenta, ésta puede ser hasta 14 días posteriores al tratamiento; el día 1 se considera a partir del primer día de sangrado y el tratamiento con

DES se continúa por 2 días más. En el día 5 se aplican 1000 UI de hCG, y en el día 9 y 11 se administran 10mg de FSH, ambos por vía IM (104). Con este protocolo los resultados fueron muy variados, por ejemplo: El tratamiento con DES se aplicó desde 5 hasta 14 días dependiendo de cada perra, solo algunas hembras fueron atractivas para el macho, la secreción sanguinolenta y edema vulvar varió de animal a animal, tanto en cantidad como en duración y en algunas perras el sangrado se presentó en 2 periodos por separado (104), pero en general en el 100% de ellas se observó la inducción del celo con ovulación (104).

Para el tratamiento de vaginitis no infecciosas en hembras prepúberes se puede aplicar 0.5-1 mg/kg de DES por vía IM en forma de depósito, sin excederse de una dosis total de 25mg (106).

Para el tratamiento de mastitis aplicar 0.5mg/kg de DES sin excederse de 25 mg en total, por vía IM, 1 ó 2 días junto con la asociación de metil testosterona (5-30 mg/día/4 días ) (106).

#### **SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

Dosis muy elevadas pueden causar hemorragias internas, anemia y muerte (24).

**CUADRO 9**  
**PRINCIPIO ACTIVO: CIPIONATO DE ESTRADIOL (ECP)**

ECP	SOL. INYECTABLE	2mg/ml	UPJOIN	SI
ESTRADIOL	SOL. INYECTABLE	2mg/ml	WITNEY	SI
ESTROGENO	SOL. INYECTABLE	2mg/ml	BIO-300	SI
FORESTRO	SOL. INYECTABLE	1mg/ml	PARFARM	SI

Productos comerciales existentes en el mercado, que contienen como principio activo Cipionato de Estradiol (3,23,91).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

El ECP es un éster de estradiol. Su liberación es prolongada y de larga acción (23,91). Su efectividad puede durar de 21 a 28 días (91). Algunos experimentos sugieren que su eficacia se relaciona con la inhibición del transporte de gametos por lo oviductos (23,60), o bien que tiene una acción embriotóxica directa de acuerdo a la dosis utilizada (23). El ECP impide la implantación del blastocisto al endometrio provocando la muerte embrionaria (55,106). Estimula el tono muscular del miometrio (2). Otros autores afirman que puede causar luteolisis prematura (78) El ECP permite el aumento de la sensibilidad de la hipófisis a otras hormonas (3). Por retroalimentación negativa los niveles de estrógenos inhiben la secreción de FSH de la hipófisis y de GnRH del hipotálamo (55).

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

- El ECP puede impedir la implantación en perras con cópula indeseada (2,3,23,39)
- Puede aliviar la congestión de las ubres en la perra y disminuye la lactación (2,41)
- Se utiliza para el tratamiento de incontinencia urinaria (2,41)
- Como terapia de reemplazo en perras ovariectomizadas u ovariopsectomizadas (2,3)
- Tratamiento de mucometra (52).

- Para el tratamiento de piometra: Algunos estudios sugieren que el ECP se puede utilizar en este caso con el fin de iniciar la relajación cervical y aumentar la capacidad contractil del miometrio (55).

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

El ECP no se recomienda en hembras gestantes a menos que se desee inducir el aborto (3). Es importante usar la dosis mínima efectiva para disminuir las probabilidades de complicaciones uterinas o de otro tipo (23). Se recomienda utilizar la CVE con el fin de calcular la etapa del ciclo estral en que se encuentre la perra al inicio de la terapia, ya que algunos experimentos muestran que los ovocitos permanecen en los oviductos y por lo tanto siguen siendo susceptibles a los efectos de transporte retardado provocado por los estrógenos hasta 1-3 días después del inicio del estro citológico; por lo que el ECP solamente debe ser considerado si la CVE indica estro temprano. Otros autores reportan que si la CVE sugiere que la hembra está en proestro temprano no se debe administrar ECP solo hasta estar plenamente seguro de que ocurrió la monta ya que la perra puede haber estado atrayendo machos pero no ser receptiva para la cópula (22,23).

Si la CVE sugiere un proestro tardío se debe considerar un retraso de 1-3 días antes de administrar el ECP para que esto se realice durante estro y después de la ovulación (22,23).

Si la CVE indica estro tardío o diestro temprano el medicamento no está indicado por que puede aumentar el riesgo de piometra (22,23). Se ha probado experimentalmente que el ECP no puede ser efectivo y seguro a menos que se tenga cuidado de programar los tratamientos en base al estro citológico (23). Si se administra al final del estro puede causar la prolongación de los signos de éste, pero sin ovulación (2). En un experimento una sola dosis IM de 22µg/kg de ECP solo fue efectiva en un 50-75% de las perras tratadas cuando se administró en estro ó diestro temprano. La dosis de 44µg/kg fue efectiva en 100% (22,39,91), pero ninguna de las dosis anteriores fue efectiva en otra etapa (23,39). Sin embargo algunos autores sugieren que las dosis de 22-44µg/kg aumentan las posibilidades de causar piometra (13). Según un experimento cuando se aplicó durante el diestro, el 26% de las perras tratadas presentaron piometra (52,52,91).

Por ser un medicamento de liberación prolongada no se recomienda aplicarlo más de una vez (23).

**REACCIONES SECUNDARIAS:**

- **SISTEMA REPRODUCTOR:** Enfermedades uterinas (23,71,80,91). En un estudio, el 25% de 400 perras presentaron enfermedades uterinas después de haber recibido tratamientos con estrógenos con el fin de evitar la implantación (23). HQE (23,71,80,91). 92 de 164 perras con endometritis habían recibido estrógenos para evitar la implantación durante 6 meses previos (23). Píometra (39,62,71,80), ésta puede presentarse a cuello abierto o cerrado después de 1 a 10 semanas de la terapia (39).
- **SISTEMA HEMATOPOYETICO:** Supresión permanente de la médula ósea (39,91), anemia aplásica (2,80), hemorragias internas (23,82), trombopenia y leucocitopenia graves (39,62,80).

En casos extremos se ha presentado la muerte por su aplicación (23,91).

**POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 9).

La vía de administración es IM (13,80,108). La dosis mínima para evitar la implantación es de 0.05-0.125mg/animal y la máxima es de 0.6-1mg/animal (1,22,23,39). Sumano (108) recomienda como dosis total 1mg/10kg, mientras que otros autores sugieren que la dosis terapéutica recomendada es de 22 (80)-44µg/kg, (13,80) entre el día 25 y 33 de la preñez (13). También se ha sugerido que el ECP debe aplicarse antes de 4 días postmonta (3,39), pero es difícil seleccionar una dosis en base al tiempo transcurrido desde la cópula ya que una perra puede copular desde 10 hasta 1 ó 2 días antes de que los embriones estén programados para ser liberados desde el oviducto hacia el útero (23).

En el siguiente cuadro se hacen algunas recomendaciones acerca de las dosis:

**CUADRO 9.1  
DOSIS DE ECP**

mg	COMENTARIO
0.25mg/30 kg	DOSIS MAXIMA 0.5MG
0.25	PARA PERRAS MINIATURA
0.5-2	PRIMEROS 5 DIAS
1-2	PRIMEROS 5 DIAS
1-2	DESPUES DE 5 DIAS
0.1-0.2	UNA VEZ, EN ESTRO

Dosis recomendadas de ECP (23)

Para problemas de incontinencia urinaria se recomienda aplicar 3 dosis seguidas de 1mg de DES, cada 24horas y posteriormente 1mg cada tercer día según se necesite (41).



**SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**  
No se tienen datos.

**CUADRO 10**  
**PRINCIPIO ACTIVO: BENZOATO DE ESTRADIOL**

<b>ESTRADIOL BENZOATE</b>	<b>SOL. INYECCABLE</b>	<b>5mg/ml</b>	<b>INTERVET</b>	<b>NO</b>
<b>PRIMOSON-F</b>	<b>SOL. INYECCABLE</b>	<b>3mg/ml</b>	<b>QUIMICA SON'S</b>	<b>SI</b>
<b>PROGERAN</b>	<b>SOL. INYECCABLE</b>	<b>3mg/ml</b>	<b>DIBA</b>	<b>SI</b>

Productos comerciales existentes en el mercado, que contienen como principio activo Benzoato de estradiol (21,23,50,97).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

Los estrógenos en general inhiben la secreción de FSH y LH de la hipófisis y de GnRH del hipotálamo, por medio de retroalimentación negativa. También alteran el tiempo de migración del embrión por el oviducto y en la implantación del blastocisto en el endometrio provocando muerte embrionaria (106). El estradiol se metaboliza principalmente en el hígado, sus metabolitos más importantes son el estriol y la estrona (97). La duración de acción del benzoato de estradiol es de 2-4 días (91), su vida media de eliminación desde el plasma es de 1 hora aproximadamente (97).

**INDICACIONES DE USO:**

- El benzoato de estradiol evita la implantación embrionaria en casos de cruzamientos no deseados (23,52).
- Puede terminar tempranamente la preñez (13)
- Puede provocar la inducción del estro (2)
- Se puede utilizar como tratamiento de piometra (2)
- Se puede implementar el tratamiento con benzoato de estradiol en casos de incontinencia urinaria (2)

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

No se tienen datos de su eficacia (23,39).

**REACCIONES SECUNDARIAS:**

No se tienen datos muy amplios de los efectos adversos (23,39), sin embargo algunos reportes señalan lo siguiente:

- SISTEMA REPRODUCTOR: HQE (13) y piometra (13,22,23)

• **SISTEMA HEMATOPOYETICO:** Trombocitopenia y anemia fatal (22,23).

**POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 10)

La vía de administración es IM (13,39) y SC (23).

Para interrumpir la gestación se aplica una dosis de 3-5 (39), o de 5-10 mg (50) de benzoato de estradiol en el día 4 (39,50)-10 postmonta (23).

Otro protocolo sugiere aplicar una inyección SC de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de benzoato de estradiol, 2 veces al día, por 3-5 días postcoito (13).

En algunos experimentos se ha utilizado la vía SC en forma de implantes con dosis suficientes para mantener los niveles sanguíneos de estrógenos parecidos a los del proestro. Con este protocolo todas las perras tratadas reabsorbieron o abortaron sus camadas (23), pero este implante aún no se vende comercialmente.

**SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

El sobreauso de benzoato de estradiol puede producir piometra, trombocitopenia y anemia fatal. El grado de toxicidad puede variar de acuerdo a la dosis empleada (23).

**CUADRO II**  
**PRINCIPIO ACTIVO: VALERATO DE ESTRADIOL**

.....	SOL. INYECTABLE	.....	.....	NO
.....	IMPLANTE	.....	.....	NO

Productos comerciales existentes en el mercado mexicano que contienen como principio activo Valerato de estradiol (22,23).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

No se tiene mucha información sobre el mecanismo de acción del valerato de estradiol, pero se sabe que los estrógenos en general inhiben la secreción de FSH y LH de la hipófisis y de GnRH del hipotálamo, por medio de un mecanismo de retroalimentación negativa. También intervienen en la migración del embrión por el oviducto y en la inhibición de la implantación del blastocisto al endometrio, provocando muerte embrionaria (106). La duración de acción del valerato de estradiol es de 7-14 días (91). Se considera un fármaco de acción prolongada, por lo que se recomienda una sola aplicación (23,72).

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

- El valerato de estradiol puede inducir la interrupción de la gestación en caso de cruzamientos no deseados (23,52).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

No se tienen datos de la eficacia, seguridad ni efectos secundarios del valerato de estradiol (23,39).

**EFFECTOS SECUNDARIOS:**

- **SISTEMA REPRODUCTOR:** El valerato de estradiol puede causar piometra (22,23) y ovarios poliquísticos. Algunos estudios realizados en ratas comprueban que el valerato de estradiol puede provocar ciclos estrales anovulatorios, persistencia de células vaginales cornificadas y ovarios poliquísticos (12). A nivel del hipotálamo produce lesiones en el núcleo arcuato, lo cual se traduce en:
  - A) Bloqueo de la producción de gonadotropinas
  - B) Reducción de las concentraciones de las  $\beta$  endorfinas hipotalámicas, provocando la supresión plasmática, crónica de LH (12).

• **SISTEMA HEMATOPOYETICO:** Trombocitopenia, y anemia fatal (23)

**POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 11).

La vía de administración del valerato de estradiol es IM (72). Se recomienda una dosis única de 0.05-1mg (23,39), pero también se menciona que pueden usarse dosis mayores como 3-7 mg una sola vez entre los 4 a 10 días posteriores a la monta (23).

**TOXICIDAD Y SOBREDOSIS:**

La sobredosis de Valerato de estradiol puede causar piometra, trombocitopenia y anemia mortal (23).

## 4.-ANTIESTROGENOS

**CUADRO 12**  
**PRINCIPIO ACTIVO: TAMOXIFENO**

<b>NOVALDOX</b>	<b>TABLETAS</b>	<b>10-20mg</b>	<b>SI</b>	<b>ICI DE MEXICO</b>
<b>TAMOXIL</b>	<b>TABLETAS</b>	<b>20mg</b>	<b>SI</b>	<b>CRYOPHARMA</b>

Productos comerciales existentes en el mercado, que contienen como principio activo Tamoxifeno (97).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

El tamoxifeno es un antiestrógeno no esterooidal (92,94). Inhibe los efectos de los estrógenos endógenos probablemente por que se enlaza con los receptores de estrógenos citoplasmáticos, sin embargo, algunos estudios clínicos realizados en humanos demostraron algunos efectos benéficos sobre los tumores con receptores estrogénicos negativos, lo que parece sugerir otros mecanismos de acción (92,94). La regulación del tamoxifeno esta mediada por receptores estrogénicos, pero este medicamento puede actuar como agonista o antagonista estrogénico. Actúa como antagonista bloqueando los receptores  $\beta$ -estradiol cuando se utiliza para tratar tumores dependientes de estrógenos y como agonista con efectos similares a los de los estrógenos. Estas 2 actividades están dadas por un gen en la célula. Cuando éste es activado el tamoxifeno puede actuar como antagonista y si se desactiva actuará como agonista (92).

Por lo anterior el tamoxifeno puede provocar luteolisis temprana, ya que disminuye los niveles de progesterona durante la primera mitad de la fase lútea, periodo durante el cual el cuerpo lúteo es menos dependiente de las hormonas gonadotrópicas, y también puede inhibir o alterar los niveles séricos de gonadotropinas (80), por ejemplo la secreción de LH (78,80).

La gestación en perras es dependiente de la continua producción ovárica de progesterona y de LH, que son las hormonas que ayudan a la luteinización de l cuerpo lúteo en la perra (11). El tamoxifeno en ésta especie tiene un efecto estrogénico en el epitelio uterino (11), por lo que puede alterar el tránsito de los ovocitos por los cuernos uterinos, dando como resultado una falla en la implantación o en la preñez, ya que puede evitar la primera o interrumpir la segunda (11).

Después de su administración oral el tamoxifeno se absorbe rápidamente, obteniéndose máximas concentraciones séricas dentro de las 4-7 horas posteriores. Después de 4 semanas de tratamiento se consiguen concentraciones constantes de 300 ng/ml. (97)

El fármaco se enlaza fuertemente por las proteínas, a la albúmina del suero, se metaboliza por hidroxilación, desmetilación y conjugación, generando varios metabolitos principales con un perfil farmacológico similar el compuesto original, se excreta por las heces. La vida media de eliminación del tamoxifeno es de 7 días, mientras que para sus metabolitos es de 14 (97).

#### INDICACIONES TERAPEUTICAS:

El tamoxifeno se utiliza primordialmente en humanos, pero algunos estudios también recomiendan utilizarlo en perlas (92) como:

- Abortivo (11,78,80)
- Para el tratamiento de cáncer de mama (92,97) (como antagonista) (92).
- Para el tratamiento de cáncer de endometrio (97) (como antagonista) (92).
- El tamoxifeno puede prevenir o controlar las hemorragias vaginales que se presentan durante el proestro y estro, sobre todo cuando éstas son muy profusas (33).
- Puede prevenir la preñez cuando se aplica durante el estro (2c)

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:

No se recomienda su uso durante la gestación (97).

Cuando se combina con anticoagulantes este efecto puede verse incrementado (97). Si los efectos colaterales son muy severos se debe disminuir la dosis y si aún así éstos no disminuyen, el tamoxifeno se debe suspender (97).

#### REACCIONES SECUNDARIAS:

- **SISTEMA REPRODUCTOR:** El tamoxifeno puede producir carcinoma endometrial cuando actúa como agonista estrogénico (92), puede también producir endometritis (11,80), quistes ováricos (11,80,97), piometra (11,80), hemorragias vaginales (97) y prurito vulvar (97).
- **SISTEMA GASTROINTESTINAL:** Irritación gástrica, náuseas, vómito (22a), anorexia y daño hepático (11).
- **SISTEMA EXCRETOR:** Retención de líquidos (97).
- **SISTEMA ENDOCRINO:** El uso de tamoxifeno puede producir hipocalcemia (22a).

- **SISTEMA HEMATOPOYETICO:** El tamoxifeno puede producir leucopenia y trombocitopenia de leve a moderada y tromboflebitis (97).

La gravedad de los efectos colaterales son proporcionales a la dosis, por lo que estos pueden aminorarse conforme se reduce la cantidad administrada (97).

#### **POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales, citados en el cuadro 12).

La vía de administración del tamoxifeno es oral (11,78,80,97). La dosis recomendada es de 1mg/kg, cada 12 horas (78,80), durante 10 días (11,78,80). Según un estudio se recomienda que el tratamiento se comience durante el estró y los primeros días del diestro debido a que en otras etapas los efectos colaterales son más frecuentes (11).

#### **SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

Con una sobredosis de tamoxifeno se ven aumentados los efectos colaterales o bien se pueden producir efectos estrogénicos muy marcados (97).



## 5.-ANDROGENOS

Los andrógenos en el macho son sintetizados por las células de Leydig del testículo, en la hembra en la teca interna del ovario y en ambos sexos por la corteza adrenal en pequeñas cantidades (48,94). Las sustancias precursoras de los andrógenos son la hidrocortisona y androstenediona, que después de ser producidas por las gónadas y por la corteza adrenal son convertidas en testosterona en el hígado (94).

Los andrógenos en general son rápidamente metabolizados en el hígado y riñón para ser excretados por la orina en forma de 17-cetosteroides (41).

En el macho estimulan la espermatogénesis y prolongan la vida de los espermatozoides en el epidídimo, promueven el desarrollo y mantenimiento de las características sexuales secundarias, el comportamiento sexual o libido, e inducen una actividad protéica anabólica en todo el organismo (41,43,48). Su producción está controlada por los estrógenos y tienen un efecto de retroalimentación negativa en el eje hipotálamo hipofisario para el control de la liberación de LH y FSH (43,48). En la hembra inhiben la síntesis de gonadotropinas (82), estimulan el desarrollo de la glándula mamaria (108) e inducen desde una tenue hasta una severa masculinización externa (22,23,61), por lo que se debe poner especial atención en utilizar la preparación farmacológica apropiada, la dosis correcta y tomar en cuenta la etapa del ciclo estral en que se encuentre la perra al momento iniciar el tratamiento (23).

Los andrógenos se utilizan por lo general en hembras grey hound con el fin de controlar el calor (35), para que puedan participar en las carreras, que son muy populares en los EE UU. Sin embargo, este tratamiento provoca efectos androgénicos y anabólicos (35). Su principal efecto colateral es el alargamiento del clitoris (35).

Actualmente en el mercado existen numerosos productos comerciales que contienen como principio activo distintos tipos de andrógenos (ver cuadros 13, 14, 15 y 16).

**CUADRO 13**  
**PRINCIPIO ACTIVO: TESTOSTERONA**

<b>IMPLIX-H<sup>6</sup></b>	<b>IMPLANTE SC</b>	<b>200mg/20ml</b>	<b>SI</b>	<b>ROUSSEL</b>
<b>TESTOSTERONE</b>	<b>IMPLANTE SC</b>	<b>25mg</b>	<b>NO</b>	<b>INTERVET</b>

Productos comerciales disponibles en el mercado que contienen como principio activo testosterona (3,115).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

La testosterona en el macho es sintetizada por las células de Leydig del testículo y en la hembra en la teca interna del ovario, a partir del colesterol (72,94). Esta hormona como tal es inactiva, por lo que se tiene que convertir en dihidrotestosterona (94). Se ha sugerido que en la hembra inhibe la ovulación alterando la elaboración y liberación de gonadotropinas por el eje hipotálamo-hipofisario (72) a través de retroalimentación negativa.

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

- La testosterona puede utilizarse para la prevención del celo y de la ovulación en la perra (22,72,82,115).
- Se ha utilizado como tratamiento de la pseudogestación (22).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

La testosterona no debe utilizarse durante el embarazo debido a que puede causar masculinización de los fetos hembra (3) tampoco debe utilizarse durante la lactancia, ya que interfiere con ésta (44,115).

**REACCIONES SECUNDARIAS:**

- **SISTEMA REPRODUCTOR:** En la hembra, la testosterona puede producir efectos masculinizantes, agrandamiento del clitoris (72,82,94,115), vaginitis y descarga vaginal (82). Si el tratamiento es muy prolongado los efectos secundarios pueden ser irreversibles. Eventualmente puede desencadenar desórdenes en la producción de gonadotropinas dando lugar a problemas de infertilidad, retención de líquidos y edema (94).
- **GLANDULA MAMARIA:** Interviene también en el desarrollo de ésta (106).

<sup>6</sup> Este producto es utilizado en bovinos (1a).

- **SISTEMA OSEO:** En hembras prepúberes puede causar el cierre prematuro de las epífisis de los huesos largos (77).
- **SISTEMA DIGESTIVO:** Daño hepático (77).

**POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 13).

La vía de administración es oral (22), pero no se tienen dosis específicas en perros.

**SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

No se tienen datos.

**CUADRO 14**  
**PRINCIPIO ACTIVO: PROPIONATO DE TESTOSTERONA**

<b>ANDROYECT</b>	<b>SOL. INYECTABLE</b>	<b>10 mg/ml</b>	<b>NO</b>	<b>INTERVET</b>
<b>DURATESTON</b>	<b>SOL. INYECTABLE</b>	<b>30 mg/ml</b>	<b>NO</b>	<b>INTERVET</b>
<b>SINOVEX-H<sup>1</sup></b>	<b>IMPLANTE SC</b>	<b>200mg/20mg</b>	<b>SI</b>	<b>SYNTEX</b>
<b>STEN</b>	<b>SOL. INYECTABLE</b>	<b>25mg/3ml</b>	<b>SI</b>	<b>ATLANTIS</b>

Productos comerciales existentes en el mercado que contienen como principio activo Propionato de Testosterona (3,94,97).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

Los andrógenos en general son rápidamente metabolizados en el hígado y riñón para ser excretados por la orina en forma de 17-cetosteroides (41), inhiben las síntesis de gonadotropinas (82) y estimulan el desarrollo de la glándula mamaria (106).

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

- El propionato de testosterona puede causar la supresión del calor y de la ovulación (23,34,55,82).
- Puede controlar el estro en perras con períodos interestrales cortos (91)
- Se puede utilizar el propionato de testosterona para el tratamiento de pìometra (15) ya que causa luteolisis, secundaria a la atrofia ovárica (55).
- Puede también utilizarse para tratamientos de tumores mamaricos (3,41).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

No se recomienda el uso del propionato de testosterona en hembras gestantes debido a que puede causar masculinización de los productos hembra (3). Tampoco se recomienda su uso en hembras lactantes ya que el producto interfiere con la lactación (3,115).

**REACCIONES SECUNDARIAS**

No se tienen datos.

<sup>1</sup> Este producto se utiliza principalmente en bovinos (1a).

**POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 14).

La vía de administración del propionato de testosterona es IM (22,41,94).

El tratamiento comunmente utilizado en hembras Grey Hound de galgodromos (22) con el fin de prevenir el celo es de 110 mg de propionato de testosterona cada semana (22,41).

Para el control y reducción de tumores mamarios se sugieren 5mg cada 2 días o 10 mg cada 7 días (41).

Para el tratamiento de la pseudogestación se recomienda dosis de 5mg de propionato de testosterona cada 2 o 3 días (41).

**TOXICIDAD Y SOBREDOSIS:**

Se pueden incrementar los efectos colaterales.

**CUADRO 15**  
**PRINCIPIO ACTIVO: METILTESTOSTERONA**

<b>ORANDRONE</b>	<b>TABLETAS</b>	<b>5mg</b>	<b>NO</b>	<b>INTERVET</b>
<b>SESORAL</b>	<b>TABLETAS</b>	<b>4mg</b>	<b>NO</b>	<b>INTERVET</b>

Productos comerciales disponibles en el mercado que contienen como principio activo Metiltestosterona (82).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

Los andrógenos en general son rápidamente metabolizados en el hígado y en el riñón para ser excretados en la orina en forma de 17-cetosteroides (41). Su mecanismo de acción se basa en inhibir las síntesis de gonadotropinas (82) y estimular el desarrollo de la glándula mamaria (106).

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

- La metiltestosterona puede utilizarse para la prevención del estro (23,55,82,91), ésto se ha realizado sobre todo en hembras Grey Hound de carreras (23,55,82).
- Como tratamiento auxiliar en hembras con piometra (55).
- Puede suprimir la lactación
- Para tratamiento de la mastitis(106).
- Para tratamiento de la pseudogestación.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

No se recomienda utilizar la metiltestosterona durante el embarazo debido a que puede causar masculinización de los productos (3), ni durante la lactancia ya que interfiere con ésta (3,115).

**REACCIONES SECUNDARIAS:**

- **SISTEMA REPRODUCTOR:** La metiltestosterona puede causar efectos virilizantes secundarios (23) como agrandamiento del clitoris (82,91), periodos interestreales prolongados (91), disminución de la fertilidad en la primera preñez después de retirar el tratamiento (91) vaginitis, y descarga vaginal (82).
- **SISTEMA ENDOCRINO:** Daño hepático (94).

**POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 15).

La vía de administración es oral (22), de preferencia sublingual (100).

La dosis para prevenir el estro puede ser de 5-20 mg de metiltestosterona por día, o bien 25mg/kg cada 1 (23) ó 2 (91) semanas. En hembras Grey Hound, este tratamiento se ha implementado hasta por 5 años (23,91).

Para el tratamiento de piometa se administran 25mg/kg de metiltestosterona 2 veces por semana. Si se logra la relajación del cérvix se puede estimular la descarga del contenido con estrógenos y oxitocina (55).

Para tratamientos contra mastitis administrar 5-30mg de metiltestosterona por día, durante 4 días con asociación de DES (0.5mg/kg, sin excederse de 25mg totales) (106).

**SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

No se tienen datos.

**CUADRO 16**  
**PRINCIPIO ACTIVO: MIBOLERONE**

<b>CHEQUE DROPS</b>	<b>LIQUIDO</b>	<b>---</b>	<b>SI</b>
---------------------	----------------	------------	-----------

<b>UPJOHN</b>
---------------

Productos comerciales disponibles en el mercado, que contienen como principio activo Mibolerone (23,71,91,115).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

El mibolerone es un esteroide androgénico, anabólico (1,22,35,41,82,91,115), derivado de los andrógenos (22,23), en especial del 19-Nortestosterona, el cual es inactivo (72). Tiene actividad antigonadotrópica (35,72,91) y androgénica (91). Actúa bloqueando el pico ovulatorio de LH (82,115), por lo cual los folículos ováricos raramente maduran y ovulan (82). Se excreta en heces y orina (82). Es considerado como un medicamento de larga acción (22).

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

El mibolerone puede ser auxiliar para el control del ciclo estral canino (91), es decir:

- Puede prevenir de manera prolongada el proestro (22,23,41,82) y estro (2,35,71) hasta por 5 años (23,41,82).
- Puede inhibir la receptibilidad sexual durante el tratamiento (115).
- Se puede utilizar como tratamiento para la pseudogestación (2) y puede regular los desordenes de la producción láctea asociados a esta entidad (82).
- Disminuye el crecimiento de tumores mamarios (2).
- Algunos estudios sugieren que se puede utilizar para tratar perras con ciclo estral muy frecuente (cada 4 meses), los cuales pueden ser infértiles debido a que es inadecuado el tiempo de descamación y reparación del endometrio (91).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

Al iniciar la terapia con Mibolerone se recomienda verificar la etapa del ciclo estral en que se encuentre la perra (por medio de CVE), ya que si ésta se inicia en el proestro, no inhibe el estro (115) y si se inicia tardíamente puede de igual forma no ser efectivo con la subsecuente presentación del estro durante los primeros 30 días de tratamiento (23,82,115).

Mibolerone no debe administrarse en perras gestantes ya que puede causar masculinización de los fetos hembra (22,23,71,82,115), con alteraciones



físicas de la cría, múltiples orificios uretrales en la vagina y acumulación de líquidos en vagina y útero (82). Tampoco se recomienda en las hembras que estén lactando debido a que interfiere con ésta (115). En hembras prepúberes está prohibido su uso puesto que cierra las epífisis óseas no permitiendo el desarrollo completo del animal además de que provoca alargamiento significativo del clitoris y vaginitis (82,115). Algunos estudios afirman que el Mibolerone se puede utilizar hasta por 5 años, sin embargo otros sugieren que no se use por más de 2 (22,23,35).

#### REACCIONES SECUNDARIAS:

- **SISTEMA REPRODUCTOR:** Se tienen datos de que con el uso de Mibolerone se puede presentar alargamiento variable del clitoris (22,23,35,41) en un 15-20% de las perras tratadas (23,82); puede haber aumento en las descargas vaginales (22,23,35,41,82) y comportamiento sexual anormal (35).
- **SISTEMA ENDOCRINO:** Epifora y constipación de glándulas anales y por consiguiente mal olor (35).

Los efectos colaterales disminuyen o desaparecen al cesar el tratamiento (35).

#### POSOLOGIA:

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 16).

El mibolerone se administra en el alimento (2,35,70,82,115). El tratamiento se puede administrar hasta por 5 años, pero lo más recomendable es que solo sean 2 (22,23,35).

El tratamiento para el control del ciclo estral debe iniciarse por lo menos 30 días antes del proestro esperado (23,82,91). Las dosis se muestran en el siguiente cuadro:

CUADRO 16.1  
DOSIS DE MIBOLERONE

KG	$\mu\text{g}/\text{día}$
0.5-12	30
13-23	60
23-45	120
>45	180

Dosis de Mibolerone recomendadas de acuerdo al peso del animal (22,23,82).

Según otras investigaciones la dosis de Mibolerone en perras que pesan de 10-15 kg es de 30 $\mu\text{g}/\text{día}$  durante el tiempo necesario.

Si se busca la supresión del estro por un corto periodo la dosis recomendada es de 25µg/kg (41), o bien 0.016 mg/kg comenzando el tratamiento 30 días antes del proestro esperado (82,91). Sin embargo se desconoce la razón por la que la dosis requerida en razas puras y en perras que son cruce de Pastor Alemán es muy elevada (23).

El retorno al estro después del final del tratamiento se espera desde los 7 días siguientes (82,91) hasta 7 meses después (2.5 en promedio), (23). Se ha aprobado su uso hasta por 24 meses continuos y se ha demostrado su eficacia hasta por 5 años (22,23).

Para tratar problemas de pseudogestación se recomienda aplicar 0.016 mg/kg por vía oral durante 5 días (22,23).

#### **SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

Los riesgos de toxicidad son mínimos (115), una sobredosis puede resultar en la condensación de las glándulas anales, con su consecuente olor (23).

## 6. CORTICOSTEROIDES

Los glucocorticoides son producidos por la corteza adrenal (27,106). La corteza posee 3 zonas:

- ZONA GLOMERULAR: Secreta mineralocorticoides (27)
- ZONA FASCICULAR: Es la más importante y secreta glucocorticoides (27)
- ZONA RETICULAR: Secreta glucocorticoides (27).

Los mineralocorticoides juegan un papel importante en el equilibrio electrolítico (27).

El colesterol es el material inicial para la síntesis de hormonas esteroides, para lo cual se tiene que convertir en pregnenolona. En el hígado se conjugan los esteroides haciéndose hidrosolubles para que puedan pasar por orina (27). La vida media del colesterol es de 60 minutos. Los glucocorticoides son hormonas esteroides que influyen en varios aspectos del metabolismo. De manera general intervienen en la movilización de la glucosa y estimulan la gluconeogénesis hepática (27).

El control de la secreción de glucocorticoides está dada por la hormona adrenocorticotrófica (ACTH). Por medio de retroalimentación negativa los glucocorticoides inhiben a la hormona hipotalámica de corticotropina (CRH), la cual a su vez da lugar a una disminución en la secreción de ACTH por la hipófisis (27).

Los más activos son el cortisol y la corticosterona (27,106). En reproducción son utilizados como inductores del parto. Se sabe que grandes cantidades de glucocorticoides menos activos y de corta acción como la cortisona o la prednisona pueden causar aborto si se aplican en el último tercio de la gestación. Este mismo efecto se logra con dosis terapéuticas de glucocorticoides de acción prolongada y fuerte como la dexametasona o flumetasona (106). También tienen la capacidad de no permitir el establecimiento de la preñez, pero los mecanismos de acción aún se desconocen (22).

Actualmente en el mercado existen diversos productos comerciales que contienen en su fórmula diferentes corticosteroides, (ver cuadro 17).

**CUADRO 17**  
**PRINCIPIO ACTIVO: GLUCOCORTICOIDES**

ALIN DEPOT (Dexametasona)	SOL. INYECTABLE	5mg/ml	SI	CHINOIN
AZIUM (Dexametasona)	SOL. INYECTABLE	2mg/ml	SI	SCHERING- PLOUGH
BIODEXAL (Dexametasona)	SOL. INYECTABLE	1mg/ml	SI	BIOVET
BURSOL (Dexametasona)	SOL. INYECTABLE	1mg/ml	SI	BROVEL
DECTAN (Dexametasona)	SOL. INYECTABLE	2.5mg/ml	SI	HOECHST
DEPO-MEDROL (Prednisiolona)	SUSPENSION INYECTABLE	40mg/ml	SI	UPJOHN
DEVAN (Dexametasona)	SOL. INYECTABLE	2.5mg/ml	SI	QUIMICA HOECHST
DEXAFIORIN (Dexametasona)	SOL. INYECTABLE	2mg/ml	SI	FIORJ
DEXAFORT (Dexametasona)	SOL. INYECTABLE	3mg/kg	SI	INTERVET
DEXALONG (Dexametasona)	SOL. INYECTABLE	1mg/ml	SI	VEDI
DEXVET (Dexametasona)	SOL. INYECTABLE	3mg/kg	SI	PARFARM
LAPICOR (Dexametasona)	SOL. INYECTABLE	2mg/ml	SI	LAPISA
FLUCORT (Flumetasona)	SOL. INYECTABLE	0.5mg/ml	SI	U.G.R.P.E.G.
FLUMETAZONA PANVET	SOL. INYECTABLE	0.5mg/ml	SI	PANAMERICAN A VET.
FLUSOL (Flumetasona)	SOL. INYECTABLE	0.5mg/ml	SI	TORNEL
FLUVET (Flumetasona)	SOL. INYECTABLE TABLETAS	0.5mg/ml 0.0625mg/ml	SI	SYNTEX
FLUVIN (Flumetasona)	SOL. INYECTABLE	0.5 mg/ml	SI	TRIANON

Productos comerciales existentes en el mercado, que contienen en su fórmula Glucocorticoides (3,97).

#### EVENTOS FARMACOLOGICOS:

Parece ser que el aborto o la inducción del parto son producidos por los glucocorticoides a través de su acción sobre la placenta, donde ejercen un efecto similar al que en forma natural tienen los corticosteroides fetales durante la iniciación del parto; es decir que disminuye la producción de progesterona y aumenta la producción de estrógenos y Pg F2α. Esta última ejerce un efecto

luteolítico (2,23,106) para agudizar la caída de los niveles de progesterona y se desencadena el trabajo de parto por retroalimentación positiva en la neurohipófisis, quien liberará oxitocina (23,106). Puede disminuir también la producción de gonadotropinas, provocando reabsorción o muerte fetal (80).

#### **INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

Los glucocorticoides pueden actuar como:

- Abortivos (2,23,106)
- Inductores del parto (2,23,106)

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

Si los glucocorticoides se utilizan como inductores del parto puede ser que las crías nazcan débiles, con disminución de la viabilidad y supervivencia reducida (106).

Se recomienda utilizar estos medicamentos en etapas tardías de gestación, ya que el cuerpo lúteo de la perra es muy resistente a éstos durante otras etapas (2).

#### **REACCIONES SECUNDARIAS:**

\*GLANDULA MAMARIA: Retardo en la producción láctea (106)

#### **POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 17).

**Dexametasona:** Se administra por vía IM en dosis de 5mg cada 12 horas. Cuando se inicia el tratamiento en el día 30 de gestación puede causar reabsorción embrionaria (78,106) y si se emplea en el día 45 causará aborto (24), que ocurren 10 días postratamiento (22).

#### **SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

Los efectos colaterales se pueden hacer más severos.

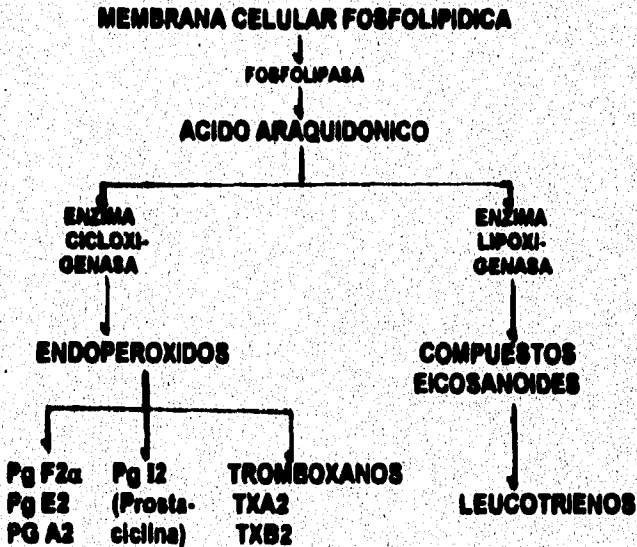
## CAPITULO IV

## FARMACOS NO ESTEROIDALES HORMONALES

## 1.-PROSTAGLANDINAS

## HORMONA UTERINA

Las prostaglandinas (Pg's) son producidas por la mayoría de las células del organismo por lo que tienen una acción local (43,48,60,106) y una vida media corta (106). Son ácidos grasos derivados del ciclopentano, que se sintetizan a partir de un precursor común: el ácido araquidónico ó prostanico (60,109); éste se deriva a su vez de diversos fosfolípidos como los de la membrana celular (60,106).



(60).

Los Pg's se originan a partir de diversos estímulos químicos, físicos, hormonales y neurohormonales, que transforman al ácido araquidónico en 2 líneas principales de Pg:

1. Los derivados de la lipoxigenasa cuyas acciones son de orden inmunológico, tales como: activación de macrófagos, agregación plaquetaria, formación de

trombos, activación del músculo liso, secreción de ácido gástrico, y reacciones inflamatorias (60,108). Los leucotrienos son uno de los principales derivados de la lipoxigenasa (38,60).

2. Los derivados de las ciclooxigenasas que dan lugar a las Pg de las líneas E, F, G, H e I. Algunas de éstas son muy importantes desde el punto de vista reproductivo (108). Por ejemplo:

La Pg I<sub>2</sub> (prostaciclina) mantiene el tono uterino evitando sus contracciones. Dentro de otras funciones previene la hipertensión (60).

La Pg E<sub>2</sub>α al secretarse en el útero estimula su contracción y dilata los vasos sanguíneos, pero no tiene acción luteolítica.

La PgF<sub>2</sub>α es uterotónica, es decir estimula las contracciones uterinas para un mejor transporte de los espermatozoides, provoca constricción de los vasos sanguíneos y en la mayoría de las especies es luteolítica (13,43,48,60,71), por lo que puede utilizarse como abortivo (22,60), sin embargo en la perra este efecto no está totalmente comprobado (43,48,71).

Durante las primeras fases del embarazo la PgF<sub>2</sub>α es secretada por el útero y la placenta (60). Gerber et al (1979) sugieren que la Pg F<sub>2</sub>α no es importante fisiológicamente durante la preñez tardía, ya que al parecer no se produce de manera significativa durante este periodo (78).

La PgF<sub>2</sub>α tiene análogos sintéticos como son: el luprostiol, cloprostenol, tiaproset, dinoprost y fluprostenol (13,23,41,62,108). Las ventajas de utilizar los análogos de la PgF<sub>2</sub>α en lugar de la Pg natural son que tienen una mayor eficacia luteolítica en dosis relativamente bajas y una menor ocurrencia y gravedad de los efectos colaterales causados por este medicamento (39,60), aunque las pequeñas especies son altamente susceptibles a sus efectos adversos (60) como el vómito y la diarrea (13).

Actualmente existen en México diversos productos comerciales que contienen como principios activos distintos análogos de las prostaglandinas, ( ver cuadro 17).

**CUADRO 18**  
**RINCIPIO ACTIVO: PROSTAGLANDINAS (Pg) Y ANALOGOS**

PROSOLVIN® (luprostiol)	SOL. INYECTABLE	7.5 mg/ml	INTERVET-SERVA	SI
CELOSIL® (cloprostenol)	SOL. INYECTABLE	265µg/ml	CIBA-GEIGY	SI
ESTRUMATE® (cloprostenol)	SOL. INYECTABLE	250µg/ml	HAYER-LOCKHART	NO
PLENATE® (cloprostenol)	SOL. INYECTABLE	175µg/ml	PITMAN-MORE	NO
LUTALYSE (dinoprost)	SOL. INYECTABLE	5mg/ml	UPJONH-TUCO	SI
ILIREN® (flaprost)	SOL. INYECTABLE	0.196mg/ml	QUIMICA HOECHST	SI
EQUIMATE® (fluprostenol)	SOL. INYECTABLE	-----	HAYER-LOCKHART	NO
PROSTIN®	SOL. INYECTABLE	-----	UPJONH	NO

Productos comerciales disponibles en el mercado que contienen como principio activo algún análogo de la prostaglandina F2α (3,39,60,41,44,55,60,71,106,113,114).

\*Ninguna de las presentaciones comerciales de PgF2α utilizadas para bovinos, equinos y cerdos han sido totalmente aprobadas para administrarse en perros, pero algunos análogos de ésta sí se han utilizado (23), como por ejemplo el "LUTALYSE" (44,91), con la ventaja de que sus dosis son menores que las de la Pg natural (39,60).

#### EVENTOS FARMACOLOGICOS:

Las prostaglandinas se generan en todo el organismo, su vida media biológica es corta. Al secretarse prostaglandinas en el tracto reproductor declinan los niveles de progesterona (71). La Pg F2α se elimina por completo 6 horas después de su aplicación (106). Se biotransforma en gran medida por oxidación del Carbono 15, principalmente a nivel de pulmón, bazo y riñón (106).

**Pg F2α:** (Sal de trometamina) (22,39,60). Causa contracciones del músculo liso del útero y luteolisis (13,39,60,77,91,114) por la inhibición transitoria de la esteroidogénesis (39) o por una disminución en la irrigación(41,106), lo que puede tener un papel importante en la inducción del aborto (23,77,106). La Pg F2α lisa el cuerpo lúteo en la mayoría de las especies (41,106), pero en la perra es diferente. Hansel, Hóchle y Andersen tienen principios de que el comportamiento cíclico del cuerpo lúteo de esta especie tiene 3 estadios y cada uno de éstos ocupa aproximadamente 1/3 de la gestación (60,71,75).

1. Formación (día 0 a 21 de la gestación) (71,75)



2. Desarrollo completo o maduración (día 22 a 43 de la gestación) (71,75)

3. Regresión (día 44 a 63 de la gestación) (71,75)

El mantenimiento de la preñez en la perra depende de varios factores importantes:

1. De la secreción lútea de progesterona durante la gestación (60).

2. De la relación existente entre el pico preovulatorio de hormona luteinizante con respecto al tiempo de formación del cuerpo lúteo. Este pico de LH puede darse de manera temprana a los 57 días postmonta o tardíamente en el día 66-70 postcópula. El parto ocurre 64-66 días después del pico preovulatorio de LH (60)

y

3. De la secreción de prolactina por la pituitaria (60).

El proceso de parto en la perra aparentemente involucra la secreción de PgF<sub>2α</sub> en respuesta a eventos iniciados por la maduración de la unidad feto-placentaria, resultando en un aumento de éstas (60).

Algunos estudios sugieren que el cuerpo lúteo de la perra es bastante resistente o refractario a la PgF<sub>2α</sub> (39,55,85,112) debido su relativo largo tiempo de vida (75,78), por lo menos durante las 2-3 primeras semanas de preñez (71,75,78,96,85), es decir durante los primeros días del diestro (60,71,76,78,80). Concannon y Hansel tienen fundamentos de que el cuerpo lúteo de la perra es refractario al efecto de la PgF<sub>2α</sub> durante todo el 1er. tercio de la preñez (75,96,112). Al parecer la PgF<sub>2α</sub> puede causar efectos luteolíticos hasta el 2o. tercio de la gestación (13,71,75,112,114), sobre todo en el día 22-30 que es cuando se desarrolla el cuerpo lúteo (39,55,75,78), por lo que se recomienda que para inducir el aborto, las perras sean tratadas en éste o después de este periodo (39). El aborto se presentará cuando los niveles plasmáticos de progesterona disminuyan hasta 1ng/ml (85). Como la progesterona es una hormona con efecto termogénico cuando ésta disminuye, la temperatura corporal baja (28,71,85), ésto explica la hipotermia preparto (85).

En contraposición otros autores sugieren que la aplicación de PgF<sub>2α</sub> como abortivo se administre 5 días después del inicio del diestro verificándolo por medio de Citología Vaginal Exfoliativa y repetirla cada 2 días (97).

En general la inducción de la luteolisis prematura depende de la duración del tratamiento, de la dosis empleada por día y de la dosis total al término de la terapia (26,71)

**Cloprostenol y Fluprostenol:** Tienen efectos luteolíticos sostenidos causando la supresión de la actividad lútea y la depresión constante y sostenida de la progesterona por debajo de 2ng/ml causando el aborto (39).

Para el tratamiento de la piometra existen datos discutibles de que el cloprostenol puede promover la relajación cervical; sin embargo de manera regular se acepte que su principal contribución para el vaciamiento del útero radica en la poderosa estimulación de las contracciones uterinas (55).

**Dinoprost y Luprostitol:** Es un análogo de la PgF<sub>2α</sub>, en forma de sal (44,60,115), tiene como función estimular las contracciones uterinas (113) y también actúa como abortivo (85).

#### **INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

**Pg F<sub>2α</sub>:** Aunque no se ha probado como un abortivo en perras se ha utilizado clínicamente con este fin (13,23,52,60,80,114), sobre todo si se utilizan dosis repetidas en la 2a. mitad de la gestación (13,88,107). Existe una gran preocupación por los efectos colaterales que produce, por lo que el uso de este medicamento probablemente solo se justifique en circunstancias muy especiales (23,114) como por ejemplo:

- Interrupción de la gestación en perras que se han cruzado con perros no deseados (2,3,23,41,85,88,93,107). Puede producir aborto hasta 15 días después de la concepción (106), ya que evita la implantación del embrión (23,107).
- Inducción prematura del parto, ya que provoca contracciones uterinas (22,113), aunque no es muy efectivo (2,107).
- Tratamiento de piometra (2,39,55), evacuando el útero (2)
- En algunos casos se ha utilizado para acortar el intervalo interestral (8,108)

#### **Pg E<sub>2α</sub>:**

- Incrementan la motilidad del útero a niveles superiores que los de la Pg F<sub>2α</sub> (41,106,113).

#### **Dinoprost y Luprostitol:**

- Tratamiento de piometra (44,88,91,113).
- Como abortivo (22,39,41,113).
- Al actuar como luteolítico puede acortar el periodo de anestro (77).

Se realizó un estudio con dinoprost con el fin de probar el efecto que tiene sobre las contracciones uterinas en función de la dosis empleada. Los resultados demostraron que no había diferencia significativa en cuanto al incremento de la presión uterina producida por 50µg/kg de dinoprost en comparación con 250µg/kg

del medicamento (113), la única diferencia es que con la dosis más alta el efecto contráctil se mantiene durante más tiempo que cuando se utilizan dosis de  $50\mu\text{g}/\text{kg}$ , pero los efectos colaterales son más severos conforme se va aumentando la dosis (113). El efecto de motilidad inducida se obtiene 30 minutos después de la aplicación de Dinoprost y la motilidad espontánea se reestablece 1 hora después (113).

#### **Cloprostenol:**

- Puede utilizarse como abortivo, a partir de los 30 días de gestación (40).

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

Es importante hacer un buen examen físico general del paciente incluyendo la inspección del sistema respiratorio, cardiovascular y reproductor, puesto que las perras con desordenes en estos sistemas no son buenas candidatas para iniciar algún tratamiento con Pg's. (60). Es también importante considerar la edad del animal, ya que en perras mayores de 8 años los efectos colaterales pueden ser más drásticos (39).

**Pg F<sub>2α</sub>:** Se recomienda que cuando se inicie el tratamiento se hospitalice a la perra por lo menos durante las 24 horas posteriores al aborto (22,23,52,60,88,91), con el fin de asegurarse de que la expulsión de los fetos sea completa (23), o bien diagnosticarla por medio de palpación, ultrasonido o ambos (2,22,91) y verificar que la hembra no se coma los fetos, lo cual provocaría confusión acerca de si ésta abortó o no (23,60). Además, la expulsión de los fetos pueden estar acompañada de descargas hemorrágicas (2) de grado variable, lo cual se debe observar. El intervalo de tiempo entre cada feto abortado puede ser hasta de 3 horas (71), si esto no sucede a veces resulta necesario administrar 20 UI de oxitocina, por vía IM. En este caso el feto es expulsado 15 minutos después (71). Si el tratamiento se suspende el aborto puede ser incompleto (22,88), por lo que para obtener buenos resultados el aporte de PgF<sub>2α</sub> debe ser constante durante varios días (85). En un estudio se encontró que la infusión IV de  $30\mu\text{g}$  de PgF<sub>2α</sub> durante 6 horas en perras en diestro causa una sustancial pero transitoria declinación de progesterona plasmática; en contraste una administración de  $20\mu\text{g}/\text{kg}$  de PgF<sub>2α</sub> por vía IM cada 8 horas o  $30\mu\text{g}/\text{kg}$  cada 12, después del día 25 del estro, causó un decremento permanente de la progesterona plasmática y como consecuencia un aborto completo (85). Por lo anterior se concluye que el efecto luteolítico de las PgF<sub>2α</sub> es más eficiente cuando se administra de manera constante, que cuando se aplica la dosis total en una sola ocasión (85).

La progesterona tiene un efecto termogénico sistémico, al disminuir los niveles de esta hormona entre 1-2 ng/ml, por la administración de Pg F2 $\alpha$  se tiene que monitorear la temperatura del paciente (28,71) ya que va a descender y será el primer indicativo de que el aborto comenzará. La hipotermia se puede presentar 30-60 minutos después de la administración del medicamento (71).

Debido a los efectos miotónicos de las Pg's su efecto está contraindicado en las perras con fetos momificados a causa de la posibilidad de rupturas uterinas por la existencia anterior de adhesiones y tejido fibroso; este trauma podría inducir una peritonitis secundaria (39).

Se debe evitar el contacto directo de la solución con la piel (2), sobre todo en mujeres embarazadas y en personas asmáticas (3). El derrame accidental de la droga sobre la piel debe ser lavado inmediatamente con agua (2). El medicamento se debe mantener en la obscuridad y en un lugar fresco (3)

**Cloprostenol:** Se sugiere que este medicamento se utilice con precauciones en el tratamiento de pimetres a cuello cerrado, ya que su principal función es el vaciamiento uterino por aumento de la contractilidad del miometrio y en estos casos las paredes uterinas se encuentran sumamente frágiles por lo que se puede provocar ruptura uterina y peritonitis secundaria a ésta (55). También se debe tomar en cuenta la edad del animal, ya que en perras viejas el útero también es más frágil.

Los efectos adversos producidos por las Pg's y sus análogos como son vómito, salivación, etc. pueden controlarse con sulfato de atropina por vía IM (23,40,60,85) en dosis de 50 (60,71)-500 $\mu$ g/kg (22,23), ya sea inmediatamente después de la administración de las Pg's (23,60) o bien cuando comiencen los signos (23). Pero hay que tomar en cuenta que al administrar este medicamento se pueden antagonizar las contracciones uterinas inducidas por la PgF2 $\alpha$  (13). La dosis de 250 $\mu$ g de Pg's frecuentemente se asocia con los efectos colaterales anteriores, por lo que se recomienda que el medicamento se administre cuando el animal se encuentra en ayunas, y no se le debe de dar de comer durante varias horas postratamiento (28,85).

#### **EFFECTOS SECUNDARIOS:**

Los efectos secundarios normalmente se observan 10 (28,40,96,114)-30 (28,44)-60 minutos (22,23,107) y hasta 2 horas (107) postinyección. El grado de severidad es proporcional a la dosis (23,91,107,113), es decir depende de la dosis total administrada, de su repelibilidad y de la adaptación de cada paciente al medicamento (60). Se ha observado que los dichos efectos van disminuyendo

conforme se continúa con la terapia (96), ya sea que desaparezcan de manera total o bien se vuelvan muy poco severos (96). Se ha reportado que cuando se aplican dosis de  $PgF_{2\alpha}$  menores a  $280\mu g/kg$  y se administran repetidas veces, las perras parecen adaptarse a los efectos colaterales disminuyendo éstos considerablemente hacia la 4a.-5a inyección (23,28,60).

- **SISTEMA NERVIOSO:** Incoordinación y depresión del sistema nervioso central (con dosis de  $444\mu g/kg$ ) (85), ataxia (13,23,60,85,113) en grado variable (75), temblores (113) letargo (22,23,28,60), ansiedad, dilatación seguida por constricción de la pupila, (22,23,60), daño cerebral (18).
- **SISTEMA DIGESTIVO:** Salivación excesiva (con dosis de  $250\mu g/kg$ ) (85), defecación (con dosis de  $110\mu g/kg$ ) (85), diarrea, vómito (2,13,22,23,28,35,40,444,60,76,78,80,85,91,96,107,113,114), este último se presenta 20-120 minutos después de la administración (28,60,62,71,75,76,85,107,113)
- **SISTEMA RESPIRATORIO:** Polipnea (2,23,28,44,60,85,91,96,113,114) (con dosis de  $250\mu g/kg$ ) (85), jadeo (113), tos (113), insuficiencia respiratoria (96) y por ende broncoespasmo (2,96) debido a una broncoconstricción (106) causada por la contracción del músculo liso de los bronquiolos (41).
- **SISTEMA CARDIOVASCULAR:** Taquicardia (60), hipotensión (113) fibrilación ventricular (39), vasodilatación y vasoconstricción (41).
- **SISTEMA REPRODUCTOR:** Hipotermia (2,13,22,23,28,40,71,85) 30-60 minutos postinyección (71), debido a la disminución de progesterona (85), sangrados vaginales (28,71,96), con dosis de  $60\mu g/kg$  2 veces al día durante 3 días (23) y descargas vaginales (28,71,96).

La  $Pg E$  disminuye la presión arterial y aumenta el flujo sanguíneo de riñón y corazón (41).

#### **POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 19).

La vía de administración es IM o SC (23,39,60,71,80,85,107).

El margen de seguridad en el uso de las  $Pg$ 's es limitado (114). La dosis de seguridad va de  $150-250\mu g/kg$  (13).

$Pg F_{2\alpha}$ : Un factor importante para medir la eficacia de las  $Pg$ 's es el tiempo de gestación (13,75,78,85,88). Las  $Pg$ 's son mucho más efectivas cuando se utilizan después de la 1a. mitad de la preñez (88).

**TERMINACION DE LA GESTACION TEMPRANA:**

Para evitar la gestación temprana, se debe de tomar en cuenta que la implantación de los fetos en la perra ocurre 16-21 días después de la ovulación (85,107) o 10-12 días después de iniciado el diestro (85). Esta puede ser la razón de que se observen descargas vulvares posteriores a la administración de Pg F2 $\alpha$  en perras tratadas después del día 12 del diestro (85), por lo que se prefiere utilizar la terapia con Pg F2 $\alpha$  alrededor del día 9 a 12 de gestación (96).

Cuando las hembras se tratan inmediatamente después de la ovulación, puede suceder que los niveles de progesterona disminuyan, pero solo temporalmente, incrementándose después, hasta alcanzar los niveles normales, lo cual no causará regresión del cuerpo lúteo (107).

Con el fin de provocar el aborto se han utilizado 125 $\mu$ g/kg de PgF2 $\alpha$ , por vía SC. Con esta terapia el aborto puede tardar 30 $\pm$ 10 horas desde la primera descarga vaginal hasta la expulsión del último feto (114). El siguiente estro se presenta 187 días después del aborto o en su defecto 102 días después de la luteolisis completa (114).

Se puede obtener un buen efecto abortivo utilizando 180  $\mu$ g/kg de PgF en el día 10-12 del diestro (96).

En perras con 15-25 días de gestación se aplicaron 200 $\mu$ g de PgF por animal, dicho tratamiento provocó reabsorción en el 50% de las perras tratadas (107), mientras que el 50% restante tuvo camadas muy pequeñas debido a que el medicamento altera la implantación de los embriones (107)

Otros autores sugieren que para evitar la implantación, o terminar la gestación de manera temprana, la PgF2 $\alpha$  se debe emplear 5 días después de la terminación del estro citológico, utilizando dosis SC de 250  $\mu$ g/animal (71,91), cada 12 horas, durante 4 días (23,76,78,80,91,96), así se obtiene hasta un 80% de eficacia si el tratamiento se inicia alrededor del día 13 de gestación (22,23,91), El retorno al estro puede presentarse desde 15 hasta 208 días pòsterápia (91,96).

La dosis de 250 $\mu$ g/kg frecuentemente causa efectos secundarios (23), por lo que otro protocolo sugerido es administrar la Pg F2 $\alpha$  por vía IM o SC cada 8-12 horas iniciando con una dosis de 50  $\mu$ g/kg con el fin de observar si se toleran los efectos colaterales y luego se puede aumentar la dosis a 100-250  $\mu$ g/kg, lo que induce a un incremento máximo en la presión intrauterina, sin embargo una dosis de 50 $\mu$ g/kg parece tener mayor efecto luteolítico si se administra más de 1 vez al día y el tratamiento se continúa hasta que se expulse el último feto (23). Las dosis de 250 a 1000  $\mu$ g/kg han logrado terminar la gestación si la Pg se inyecta una sola vez al día, (22,23) La dosis más alta tiene efectos luteolíticos confiables, se

le considera una dosis rutinariamente abortiva, pero a veces es debilitante, y además se acerca a la dosis letal media de 5mg/kg (22,23).

### **TERMINACION DE LA GESTACION TARDIA:**

Cuando el aborto se requiere a la mitad de la gestación (día 25-30 del diestro) (91) las Pg F2 $\alpha$  pueden aplicarse como tratamiento luteolítico (23,71) si se administran repetidas veces en dosis suficientes (23). Por ejemplo: un autor sugiere aplicar 0.1 (71,91)-0.25 mg/kg por vía SC cada 8 horas por 3-10 días y revisar los niveles sanguíneos de progesterona (91). Con este protocolo el aborto se presenta 20 minutos después de la última inyección (71). En otro experimento, las dosis bajas (20 $\mu$ g/kg cada 8 horas ó 30 $\mu$ g/kg cada 12), durante 3-7 días comenzando después del día 30 (33-53 días) (39) de la gestación causó luteólisis completa y aborto en el 50% de las perras probadas (22,39,44,60,71,78). Concannon y Hansel (1977) demostraron que aplicando un tratamiento 20  $\mu$ g/kg cada 12 horas por 3 (44,86) -4 (75) días produjo luteólisis en 8 perras tratadas 25 días después del estro (44,60).

En otros ensayos donde se han utilizado de 50 a 100  $\mu$ g/kg 2 veces al día hasta que ocurra el aborto (4-10 días), se ha logrado éste en perras con gestaciones medianas o tardías (1,23,60), sin embargo si se detiene el tratamiento cuando se está iniciando el aborto éste puede ser incompleto, con el resto de la camada llegando a término. Por lo que las inyecciones deben de seguirse administrando hasta que el aborto sea total (23,60).

El aborto tanto de gestaciones tempranas como tardías deberá ser corroborado por medio de:

- **Medición de la temperatura:** Como la progesterona tiene un efecto termogénico sistémico (71), el aborto será precedido por una caída de la temperatura por debajo de 37.7°C debido a que las Pg's reducen la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo mediante la inhibición de la síntesis de esta hormona o por medio de la destrucción celular, lo cual provoca la iniciación de una secuencia de eventos similares a los del parto natural (28,39,85).
- **Palpación abdominal** (23,71,91,96).
- **Ultrasonido** (23,71,91,96).
- **Medición de los niveles plasmáticos de progesterona:** Estos deben estar por debajo de 1ng/ml (23,78,81,88). Algunos estudios demuestran que si se utiliza una dosis única de Pg F por vía IV pueden declinar las concentraciones plasmáticas de progesterona pero no comprometer la preñez (60). Por lo que la eficacia del medicamento también depende de aplicar la dosis más de 1 vez al día y de manera constante debido al corto tiempo de vida de éste (71).

Todo esto determinará que el aborto sea completo, de lo contrario hay que repetir el tratamiento.

En general el aborto puede ocurrir hasta 2-9 días postratamiento (60,66).

### **ACORTAMIENTO DEL INTERVALO INTERESTRAL:**

Algunos estudios sugieren que aplicando 200µg/kg de PgF2α, por vía IM el periodo interestral se ve acortado hasta por 40 días, siempre y cuando el cuerpo lúteo se encuentre en fase de desarrollo completo o maduración (25-50 días postovulación) y no en fase de regresión (108).

En conclusión, la regresión del cuerpo lúteo, el aborto y el parto prematuro se inducen con el tratamiento de 100-200µg/kg de Pg's, siempre y cuando no se administre en la fase de formación del cuerpo luteo (107).

### **TRATAMIENTO DE PIOMETRA:**

Para tratar una piometra se han utilizado dosis de 100-250µg/kg cada 24 horas, durante 5 días, por vía SC (39,55,113), pero no se han observado buenos resultados (39).

En algunos estudios se han utilizado dosis de 20-50µg/kg, 2-3 veces al día y se han obtenido resultados favorables (113).

La dosis de 50-100µg/kg cada 8 horas, durante 3-10 días o hasta que el drenado sea completo (en casos extremos hasta 21 días consecutivos), ha logrado que se expulse todo el exudado purulento, lo cual se verificó por medio de Citología Vaginal Exfoliativa y química sanguínea, al mismo tiempo que provocó luteólisis debido a que se retiró la fuente principal de progesterona (91). Sokolowsky (1980) usó PgF2α para tratar 14 de 16 perras con diferentes patologías uterinas como metritis postparto o inducida por la administración de progestágenos o piometra, con resultados satisfactorios (44). Nelson et. al. (1982) trataron 14 de 17 perras que sufrieron piometra o metritis postparto, también con buenos resultados (44).

**Fluprostenoil:** Se han reportado buenos resultados como abortivo cuando se administra 25 días después del primer servicio por vía SC o intravaginal en dosis únicas de 10-40 µg/kg (39,41).

**Cloprostenoil:** Con fines abortivos se recomienda aplicar 250 µg/kg por vía SC, cada 48 horas. Con este protocolo el aborto se presenta a las 24 horas postinyección (2,40).



**Dinoprost:** Se ha utilizado como luteolítico abortivo en dosis de 250 (41)-1000 (91)  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Dosis de 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , por vía SC de Dinoprost en el día 25-30 de la preñez, durante 3-5 días causaron luteolisis y aborto en 3 de las 5 perras tratadas (85), pero se sugiere que el cuerpo lúteo de la perra es más susceptible al Dinoprost después del día 30-35 de la preñez si se emplea a razón de 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$  cada 12 horas, por 5 días (85).

Para acortar el periodo de anestro se recomienda iniciar la terapia en el día 25 del diestro, utilizando 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de Dinoprost durante 4 días y 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , durante otros 19. Con este tratamiento el periodo de anestro se puede acortar hasta a 2 meses (77).

Como tratamiento para piometra se sugiere una dosis de 200 -250  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Coulson (1981) reporta que 15 de 16 perras tratadas reaccionaron favorablemente a una dosis de 250  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; 5 de ellas dieron resultados excelentes en crías posteriores (55). Otros autores sugieren que para el tratamiento de piometra con dinoprost se debe sensibilizar ligeramente al útero con estrógenos, para lo cual se han utilizado 3 mg de DES (Ver productos comerciales de DES en el cuadro 9) y luego emplear Dinoprost por vía SC, a razón de 250  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , cada 24 horas, durante 4 días. La inyección debe ser en la mañana y se recomienda mantener al paciente en ayunas hasta el medio día, aunado a este tratamiento también se debe administrar antibioterapia durante 10 días. Con este protocolo se obtuvieron resultados satisfactorios en el 85% de la perras tratadas (26).

La dosis letal es de 5.13mg/kg (91)

### **SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

El grado de severidad de los efectos colaterales causados por la administración de Pg's son proporcionales a las dosis empleadas, inclusive pueden ser letales. La administración de sulfato de atropina disminuye la severidad de la salivación, vómito, diarrea y problemas respiratorios (13,23) (ver contraindicaciones y precauciones de las Pg's).

La dosis letal media de  $\text{PgF}_{2\alpha}$  es de 5 (23)-5.13mg/kg (13,60,71,78)

La dosis letal media de Dinoprost es de 5.3mg/kg (76,85).

La muerte por sobre dosis suele ocurrir de 2 a 12 horas postinyección (71).

## 2.-FACTORES LIBERADORES

Algunas de las hormonas gonadotrópicas que se mencionarán más adelante requieren de sustancias específicas para que puedan ser liberadas, estas sustancias se llaman factores liberadores; uno de los que se han utilizado para el control del ciclo reproductivo en la perra es el factor liberador de gonadotropinas (112).

### FACTOR LIBERADOR DE GONADOTROPINAS (Gn-RH o LH-RH):

Esta hormona es un decapeptido. De manera normal es secretada en forma pulsátil por las neuronas de la eminencia media del sistema porta-hipotalámico (112). Su función es inducir la liberación tanto de LH como de FSH a partir de la hipófisis. Existen 2 tipos de análogos del Gn-RH:

**A) Antagonistas de GnRH:** Al parecer se unen a un sitio receptor en la hipófisis, pero no inducen la liberación de LH ni FSH y bloquean la acción de la hormona GnRH que es producida naturalmente (43,48), por lo que tienen efectos anticonceptivos (112). Las dosis empleadas para este fin son relativamente más altas que las de los agonistas (112).

**B) Agonistas de GnRH:** Inducen la liberación de GnRH y por ende, la de LH y FSH naturales (43,48), por lo que se utilizan para aumentar la fertilidad (112). Por largos periodos de tratamiento, a dosis constantes y no pulsátiles, los agonistas de GnRH pueden servir para inhibir el celo (112). Para inhibir el celo, a diferencia de los antagonistas, los agonistas de GnRH requieren de que el tiempo de tratamiento sea largo y con resultados tardíos (112). Las dosis que se utilizan son menores, en comparación con los antagonistas (112).

Actualmente en el mercado existen numerosos productos comerciales que contienen como principio activo GnRH, (ver cuadros 19,20,Y,21).

**CUADRO 19**  
**PRINCIPIO ACTIVO: HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS**  
**(GnRH)**

NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACION	ESTADO EN EL MERCADO	LABORATORIO
CYSTORELIN	SOL. INYECTABLE	-----	NO	-----
FERTAGYL*	SOL. INYECTABLE	1mg/ml	SI	INTERVET
FRACTREL	SOL. INYECTABLE	-----	NO	FORT DODGE
GnRH	SOL. INYECTABLE	-----	NO, EN EE UU	SIGMA
OVALYSE*	SOL. INYECTABLE	50µg/ml	SI	UPIOHIN
OVARELIN*	SOL. INYECTABLE	50µg/ml	SI	SANOFI

Productos comerciales disponibles en el mercado, que contienen como principio activo GnRH (3,49,58,91)

\*Estos medicamentos se utilizan en vacas principalmente (3).

**SINONIMIAS Y ABREVIATURAS:**

GnRH (3,16), LHRH (16,112), LRF (16), Gonadorelinas (3).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

El GnRH es un decapeptido (45,71,91,112). En circunstancias normales el GnRH es secretado en forma pulsátil (16,112), cada 1-2 horas durante la foliculogénesis (16), por las neuronas de la eminencia media del hipotálamo (16,112) y las moléculas secretadas son rápidamente desactivadas (16). Por lo anterior se requiere de que la aplicación exógena de GnRH para inducir el celo sea pulsátil (16), ya que la liberación de LH con este patrón de liberación se asocia con la terminación espontánea del anestro y la inducción del estro fértil en la perra (20).

Cuando se aplica GnRH se obtiene una estimulación folicular más parecida a la estimulación fisiológica natural que cuando se aplican gonadotropinas (110).

La administración de GnRH sintética induce la liberación de gonadotropinas endógenas hipofisarias (9,21,23,45,91), en especial de LH (9,16), la cual se ve aumentada al igual que el estradiol 40-60 minutos postinyección (49), además se aumenta el número de receptores hormonales específicos en los folículos preovulatorios (9). Todo esto provoca el crecimiento de folículos y la presentación del estro (21). La ovulación en éstos casos ocurre

espontáneamente tal vez como resultado de la oleada inducida de crecimiento folicular y consecuentemente secreción de estrógenos (21,110).

#### **INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

- Inducción de celo (16,21,91), estimulando la actividad ovárica (16) ya sea sola (110) o combinada con DES (ver posología de DES) (21b).
- Inhibición del celo (91).
- Tratamiento de quistes ováricos (91)

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

Durante la inducción de la fase lútea mediante la aplicación de GnRH la perra debe ser monitoreada para verificar que no presente piometra (91). También hay que tomar en cuenta que las concentraciones de LH pueden aumentar pero no acortar el proestro (49)

#### **REACCIONES SECUNDARIAS:**

No se tienen datos.

#### **POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 19).

Para la inducción del celo existen varios protocolos:

A) En un ensayo se analizaron 2 formas de aplicar el GnRH:

En el experimento 1 se aplicaron 0.2-14ng/kg/minuto de GnR durante 3-11 días. La dosis mínima que logró inducir el estro fue de 1.9 ng/kg/minuto, pero ninguna dosis logró que las perras tratadas ovularan (16).

En el experimento 2 se aplicaron 140ng/kg de GnRH, de manera pulsátil cada 90 minutos, por medio de bombas de infusión constante, durante 11-12 días. 7 de las 8 perras tratadas ciclaron 11-16 días postratamiento, su proestro duró de 4 a 12 días y el estro de 4 a 7. Todas quedaron gestantes, la ovulación se comprobó cuando los niveles de progesterona plasmática eran mayores de 1 ng/ml. El periodo interestral se acortó hasta  $80 \pm 12$  días en hembras tratadas comparadas con las hembras control (16).

B) En otro experimento en el cual se aplicó GnRH de manera pulsátil (21b), a razón de 40-400 ng/kg cada 90 minutos indujo la aparición del proestro de 3 a 6 días posteriores al tratamiento; el estro y la ovulación fértiles tuvieron lugar de 1 a 2 semanas después (21). La tasa de fertilidad fue del 37 al 85% en perras tratadas durante el anestro (16,21).

C) Se ha logrado inducir el estro aplicando 40-400 ng/kg de GnRH, por vía IV, de manera pulsátil (1 pulso cada 1.5 horas), durante 6-12 días. Los signos de proestro se presentaron 2-4 días posteriores al tratamiento y el 80% de las perras tratadas quedaron gestantes (110).

D) Aplicar por vía IV, de manera pulsátil (21,58,91) cada 90 minutos (12,21,58,91) 50-100 µg de GnRH por perro, durante 6-12 días (21).

El inconveniente de algunos de estos trabajos es que se utilizaron bombas de inducción pulsátil activadas con pilas, lo cual no es práctico para el uso rutinario o clínico (6,21,58,91). Actualmente en el mercado estadounidense se encuentran disponibles bombas para infusión constante bajo el nombre comercial de "Pulsamat" y "Zyclomat" (16).

E) Otro tratamiento utilizado es el de aplicar por vía IM (21) 50-100µg/perro, cada 24-48 horas (58).

F) Se puede aplicar GnRH previo tratamiento con DES más LH y FSH (21,91) (ver posología de DES).

La ovulación se puede esperar hasta 42-63 días postratamiento (16).

Para el tratamiento de quistes ováricos se recomienda aplicar 2.2 µg/kg de GnRH, por vía IM durante 3 días, con el fin de inducir la fase lutea. Durante este periodo se debe monitorear a la perra para que no presente piometra (91).

#### **SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

No se tienen datos.

**CUADRO 20  
AGONISTAS DE GnRH**

<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	<b>PRESENTACION</b>	<b>CONDICION DE TRACCIÓN</b>	<b>ESTADO EN EL MERCADO</b>	<b>FABRICANTE</b>
LUTRELIN	-----	-----	SOLO EXPERIMENTALMENTE	PHILADELPHIA
NAFARELIN	IMPLANTE CON EMULGEL	-----	SOLO EXPERIMENTALMENTE	SYNTEX
RS49937*	IMPLANTE SILICONIZADO	-----	NO	SYNTEX

Productos comerciales disponibles en el mercado, que contienen como principio activo agonistas de GnRH (20,24,112).

\*Actualmente no existen productos comerciales a precios razonables para estudios en animales (21,112), además de que el uso de bombas osmóticas resulta poco práctico clínicamente (20).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

A los agonistas de GnRH tienen función gonadotrópica (2). El mecanismo que se ejerce para la inducción del celo con el uso de agonistas de GnRH es que se produce la liberación de gonadotropinas en la hipófisis, lo que a su vez provoca al crecimiento de los folículos y la presentación del estro (21). La ovulación es espontánea debido a la oleada inducida de crecimiento folicular y secreción de estrógenos (21). La liberación de gonadotropinas, aunque no sea de manera fisiológica (dado que no se aplican agonistas de GnRH de manera pulsátil) causa una rápida inducción de desarrollo folicular suficiente para producir proestro, estro y ovulación espontánea en algunas perras que reciban el tratamiento (20). Sin embargo, algunos autores sugieren que la estimulación de las gonadotropinas a veces puede ser transitoria y no se presenta la ovulación (70).

Sin embargo la administración constante y por largos periodos de agonistas de GnRH resulta en la regulación a la baja de los receptores hipofisarios para GnRH y en la supresión de la secreción de gonadotropinas (LH y FSH) (20,22,24,24,29,45), es decir; la continua aplicación de agonistas de GnRH provoca la inhibición de la función pituitaria-gonada (29).

En varios ensayos, cuando se buscaban los efectos de supresión en la pituitaria resultante de la constante infusión de un potente agonista de GnRH como un eficaz anticonceptivo en perras en anestro, la respuesta en algunos casos era la de inducir el proestro y estro, pero al seguir administrándolo se observó que resultaba también en la regulación a la baja de la pituitaria y en la supresión de las gonadotropinas (20).

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

- Inducción de celo (20,21,25,70), cuando se aplica de manera pulsátil (20,21).
- Algunos experimentos sugieren que el tratamiento con agonistas de GnRH suprime los ciclos estrales en perras adultas (2,21,25,70) y prepúberes (2,21,22,24) en las que el ciclo se haya iniciado (2,21,70), siempre y cuando la administración sea de manera constante y por periodos prolongados (20,22,23,24,29,45).
- Aplicado al final del estro evita gestaciones no deseadas, ya sea solo (23,70) o cuando se combina con PgF<sub>2α</sub> (23,20)

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

Si los tratamientos se aplican durante el anestro, pueden resultar en la inducción del proestro y estro debido a la estimulación ovárica que se produce por la liberación inicial de gonadotropinas inducida por el agonista de GnRH; sin embargo el tratamiento continuado suprime la secreción de LH, evita el mantenimiento de la función lútea normal y por lo tanto evita la viabilidad de la gestación (20,22,23,63). Las interrupciones breves en la administración del agonista pueden resultar en la presentación del proestro y estro (22,24).

**REACCIONES SECUNDARIAS:**

No se tienen datos.

**POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 20)

Hasta el momento no se ha encontrado un método práctico de administración de agonistas de GnRH, ya que se requiere de una infusión pulsátil, y de manera constante, que es como naturalmente se secreta esta hormona (22,23). Experimentalmente ésto se ha logrado mediante la utilización de prototipos de implante SC de emulgel (23,112) o la inserción mensual de bombas osmóticas en miniatura (22,23,25,70,112). El uso de un implante de matriz sólida compuesto de un agonista de GnRH, mezclado con un elastómero de silicón, que dura hasta 6 meses, podría probablemente evitar la aparición de estros hasta por 1 año o más (23,112), con la ventaja de que al retirar el tratamiento la fertilidad se reinicia (112). El potencial de mercado para este tipo de sistemas administrados una vez al año es evidente, pero no se han reportado pruebas de campo (23). La constante infusión SC de altas concentraciones de agonista de GnRH por 14 días en perras en anestro resulta en la liberación de LH por varios días (20). La dosis

de agonistas de GnRH empleada se calcula en base al producto comercial utilizado. Por ejemplo en un experimento donde se utilizó "NAFARELIN" (Lab. SYNTEX), (ver cuadro 19), la dosis recomendada fue de 32  $\mu\text{g}$  por animal, cada 24 horas, durante 60 días; en cambio en otros experimentos se han utilizado productos comerciales diferentes y la dosis que se recomienda es de 16  $\mu\text{g}$  por día. En ambos experimentos el resultado obtenido fue el de la presentación de un estro con ovulación en los 12 a 18 meses posteriores al tratamiento (112).

### **INDUCCION DEL CELO:**

Para inducir el celo se puede aplicar un goteo SC constante, por medio de bombas osmóticas, durante 14-28 días a razón de 24 $\mu\text{g}$  cada 24 horas, lo cual produce una rápida presentación del proestro y el estro (3-8 días postratamiento) con tasas de fertilidad del 25% si se aplica después del final de la lactación y del 50% después de un ciclo sin gestación (20,21), ésto según pruebas que miden los niveles de progesterona plasmáticos (20). La desventaja es que el agonista utilizado no está disponible comercialmente y las bombas osmóticas utilizadas subcutáneamente (20,21,112), a pesar de ser baratas y pequeñas requieren de cirugía menor para su implantación y su extracción (20,21).

También se puede poner una inyección SC de agonista de GnRH 3 veces al día. En este experimento se aplicó como agonista el DTp-6 GnRH a dosis de 1ng/kg cada 8 horas durante 3 días, lo que dió lugar a un estro entre los 9-11 días posteriores en el 80% de las perras, de éstas el 100% quedaron gestantes (21). Este último parece ser el protocolo más eficiente desde el punto de vista clínico (21).

Algunos autores han recomendado aplicar PgF<sub>2</sub> $\alpha$  antes del tratamiento con GnRH, con el fin de terminar con los remanentes de la función lútea (20) (ver Posología de Pg's), o bien administrar inhibidores de la prolactina como bromocriptina con el fin de acortar el anestro rápidamente y que el proestro se presente en un tiempo relativamente más corto (20).

### **INHIBICION DEL CELO:**

Para evitar el celo en hembras prepúberes según un experimento, se aplicaron en perras de 6 meses de edad, implantes siliconados que liberaban diariamente dosis de 0.8-16 $\mu\text{g}$  en perras que pesaran de 10 a 15 kg y de 16-32 $\mu\text{g}$  en las que pesaban de 15 a 25kg. El implante fue retirado 12 (24) - 18 (70) meses después y las perras presentaron su primer celo desde 1 hasta 6 meses postratamiento. Estas perras fueron cruzadas, pero ninguna quedó gestante (70), lo cual demuestra que la administración de agonistas de GnRH a largo plazo



puede ser un tratamiento efectivo y reversible para retardar la pubertad e inducir la anticoncepción en perras (24,70).

Para prevenir el estro se debe tratar a las perras durante la 1<sup>o</sup>. semana de proestro, aplicando 32 $\mu$ g de algún agonista de GnRH, por animal, cada 24 horas, por medio de bombas osmóticas implantadas subcutáneamente hasta por 18 meses. Con este tratamiento el estro fue suprimido y el siguiente estro se presentó 3-18 meses posttratamiento, el cual fue fértil (70).

#### **SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

No se tienen datos.

### CUADRO 21 ANTAGONISTAS DE GnRH

DETIRELIX	-----	-----	SOLO EXPERIMENTALMENTE	-----
RS-15378	-----	-----	SOLO EXPERIMENTALMENTE	-----

Hasta la fecha no hay productos comerciales a la venta, los que existen son a nivel experimental debido entre otras cosas a que el costo por unidad del producto es muy alto (13,113).

#### EVENTOS FARMACOLOGICOS:

Los antagonistas de GnRH actúan mediante una rápida supresión de la secreción de LH y FSH (23), casi inmediatamente después de su aplicación (112), lo cual resulta en una caída de la secreción de esteroides ováricos (22,23,112). Algunos estudios demuestran que los niveles plasmáticos de gonadotropinas y esteroides gonadales se reducen a niveles muy pequeños 2 horas después de haber aplicado el tratamiento (112). Si el antagonista se administra durante la gestación ésta se ve interrumpida debido a que suprime la función lútea (13,22,23,112) sobre todo cuando el cuerpo lúteo se encuentra en fase de desarrollo completo (13,22,78).

La vida media del "DETIRELIX" (Ver cuadro 21) es de 22 horas (112).

#### INDICACIONES TERAPEUTICAS:

- Los antagonistas de GnRH en la perra generalmente se utilizan con fines anticonceptivos (112)
- Interrupción de la gestación (13,23,112)

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:

Para obtener mejores resultados se recomienda aplicar antagonistas de GnRH a la mitad de la gestación (22,78)

#### REACCIONES SECUNDARIAS:

Los antagonistas de GnRH activan las células de degranulación provocando la liberación de histamina y otros mediadores químicos (13).

**POSOLOGIA:**

(ver productos utilizados experimentalmente citado en el cuadro 21).

Con el fin de terminar la gestación no se tienen datos de las dosis específicas, sin embargo un experimento reporta que una sola inyección de un potente antagonista de GnRH suprimió la función lútea y terminó con la gestación en perras a las que se les administró a la mitad de ésta (13,23,112). Su eficacia se reduce cuando es aplicado en etapas más tempranas de la gestación (23,78,122).

Se recomienda aplicar una inyección de 300µg/kg de un antagonista de GnRH cada 24 horas, durante 7 días consecutivos, a la mitad de la fase lútea (después del día 20 del diestro). Con esta terapia la función lútea es suprimida tanto en perras gestantes como no gestantes (78,112).

Cuando se utiliza para suprimir el estro se recomiendan dosis de 300µg/kg de "DETIRELIX" (ver cuadro 21), cada 24 horas durante 7-14 días a partir de que se observan los primeros signos de proestro. Con este protocolo la perra retorna al anestro aproximadamente 2 días después. El siguiente estro se puede presentar 37±5 días postratamiento (78,112).

También se puede utilizar una sola dosis de 2mg/kg de "DETIRELIX" (ver cuadro 21), subcutáneamente obteniéndose resultados muy similares a los del protocolo anterior. El retorno al proestro con este tratamiento es de 23±1 días, con la ventaja de que es una sola aplicación (112).

Con ambos tratamientos se tiene la ventaja de poder posponer el proestro para una temporada predecible y el porcentaje de fertilidad posterápica es bueno (112).

El compuesto RS-15278 (ver cuadro 21) se ha utilizado con el mismo fin a razón de 400µg/kg, una sola vez. El retorno al proestro se presenta a los 17 días (112).

Se puede combinar un antagonista de GnRH con PgF2α (13,23,112) y aplicarse en el día 2 del diestro, dando como resultado una luteólisis transitoria y una mayor eficacia anticonceptiva (23,112).

**SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

No se tienen datos.

## ANTI-GnRH

### PRODUCTOS COMERCIALES:

Hasta la fecha no existen productos comerciales a la venta.

### EVENTOS FARMACOLOGICOS:

Algunos estudios han proporcionado evidencias de que la inmunización contra GnRH (21,37) conjugada con proteínas acarreadoras como el dipéptido treonil-muramyl como coadyuvante, puede tener un efecto anticonceptivo en la perra (21,22,37), disminuyendo la tasa de fertilidad (2).

La aplicación de anti-GnRH provoca la formación de antihormonas para neutralizar heterólogos de gonadotropinas y así poder inhibir la actividad endógena de éstas (37).

Los efectos fisiológicos de crear títulos de anticuerpos contra GnRH incluyen la supresión del comportamiento reproductivo, la supresión tanto de la síntesis como de la secreción de las hormonas esteroidales gonadales y atrofia gonadal (45).

### INDICACIONES TERAPEUTICAS:

- Anticoncepción inmunológica (17,22,23,37). Previendo el estro (17)
- Interrupción de la gestación (23,37)
- Tratamiento para inhibir la pseudogestación (37)

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:

Los títulos de anticuerpos logrados con la inmunización contra GnRH fue insuficiente para prevenir el estro en todas las perras tratadas, pero aparentemente sí redujo la incidencia de estros (23).

### REACCIONES SECUNDARIAS:

La vía de administración es IM (17).

### POSOLOGIA:

No se tienen datos exactos sobre las dosis utilizadas.

### SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:

No se tienen datos.

**GnRH + CITOTOXINAS****PRODUCTOS COMERCIALES:**

Hasta la fecha no existen productos comerciales a la venta.

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

Una citotoxina unida a anticuerpos contra los receptores de gonadotropinas se puede utilizar para destruir a las células lúteas, debido a que logra destruir en forma selectiva a las células secretoras de gonadotropinas en la hipófisis y de esa forma evita o interrumpe la gestación (22,23).

**INDICACIONES DE USO:**

- Anticoncepción permanente (23).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

Cualquier toxina que se seleccione para éstos fines debe ser inócua para el resto del cuerpo (23)

**RECCIONES SECUNDARIAS:**

No se tienen datos.

**POSOLOGIA:**

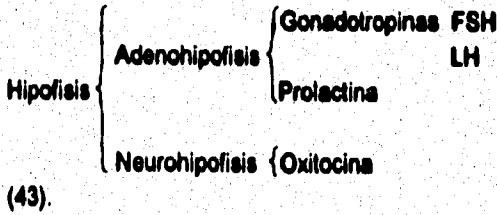
No se tienen datos.

**SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

No se tienen datos.

### 3.-HORMONAS GONADOTROPICAS HIPOFISIARIAS

Las hormonas hipofisarias que tienen un efecto directo sobre el aparato reproductor y pueden servir para controlar el ciclo estral canino. Dichas hormonas están clasificadas de la siguiente manera:



#### 3.1 HORMONAS GONADOTROPICAS

##### HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (FSH):

Estimula al crecimiento y la maduración de los folículos de Graaf. La FSH no provoca por sí sola la secreción de estrógenos, pero sí cuando interactúa con la LH (43,48).

En la perra se puede aplicar artificialmente para estimular el desarrollo folicular, pero su purificación es muy costosa.(43,48).

##### HORMONA LUTEINIZANTE:

Los niveles tónicos ó basales de la LH actúan junto con la FSH para inducir la secreción de estrógenos de los folículos de Graaf. Se atribuye que la ruptura de la pared folicular y la subsecuente ovulación se debe a la elevación preovulatoria de la LH. En la mayoría de las especies la LH tiene función luteotrópica, pero en la perra el mantenimiento del cuerpo lúteo funcional es por un mecanismo distinto a éste.(43,48), el cual aún no ha sido completamente entendido.

La purificación de ésta hormona para uso exógeno es costosa, pero llega a utilizarse (43,48).

En general la interacción de éstas 2 hormonas produce de manera secuencial crecimiento folicular y maduración de ovocitos, secreción de estrógenos, ovulación, desarrollo del cuerpo lúteo (CL) y secreción de progesterona (43).

El patrón de liberación de LH de manera pulsátil se asocia con la terminación espontánea del anestro, en cambio la FSH no es un factor importante

para la inducción del celo ni contribuye de manera relevante para el desarrollo folicular ya que sus concentraciones son a menudo altas durante el anestro y se reducen durante el proestro (20)

Actualmente en el mercado existen numerosos productos que contienen FSH y LH, (ver cuadros 22 y 23).

### **3.3 PROLACTINA Y MEDICAMENTOS INHIBIDORES**

La prolactina tiene varias funciones; es considerada como la 2ª hormona gonadotrópica después de la LH, debido sus propiedades luteotrópicas (43,48), actúa a nivel de SNC induciendo el comportamiento materno.

El mecanismo responsable de mantener o lisar el cuerpo lúteo de la perra no está muy claro, pero se sugiere que los factores importantes para este fin durante la primera mitad del diestro son los niveles séricos de prolactina y de LH, mientras que los de la segunda mitad son solamente las hormonas luteotrópicas de la pituitaria (78).

Algunas investigaciones sugieren lo siguiente: La LH y la prolactina son los principales agentes luteotrópicos en la perra (88). El cuerpo luteo de esta especie posiblemente tiene una función autónoma durante la 1ª parte de la fase lútea, posteriormente durante la 2ª mitad de esta fase es necesario un soporte por parte de la hipófisis (76,84).

Por lo anterior al inhibir la secreción de prolactina se sugiere que se presentará el aborto, lo cual confirma el rol tan importante que juega esta hormona en el mantenimiento de la actividad lútea (76,84).

La bromocriptina, la cabergolina, la metergolina y el epostano son agentes supresores de la prolactina, provocando aborto completo o reabsorción embrionaria, sobre todo cuando se utilizan después de la 2ª mitad de la gestación (13,88) haciendo que disminuyan los niveles plasmáticos de progesterona (13) aproximadamente 24 horas después de la 1ª aplicación (88), ya que se ha demostrado que estos medicamentos no son lo suficientemente luteotrópicos durante la primera mitad de la gestación (88). La perra no es suficientemente sensitiva al efecto luteolítico de estos fármacos durante la primera mitad de la gestación posiblemente debido a que su cuerpo luteo tiene un rápido crecimiento y se vuelve más sensible cuando se encuentra en estado de regresión (88). Alternativamente el rápido desarrollo del cuerpo luteo puede depender de la LH que es el principal factor luteotrópico durante este periodo. Otra interpretación de la responsabilidad del cuerpo luteo durante la segunda mitad de la gestación en la perra está basado en el postulado de que durante la primera mitad de la

gestación la función leutea es autónoma, ya que también se presenta en la perra no preñada (88).

Actualmente existen numerosos productos comerciales que contienen en su fórmula alguno de los inhibidores de la prolactina, (ver cuadros 25,26, y 27).

### **3.3 HORMONA NEUROHIPOFISIARIA**

La oxitocina es una hormona que se produce en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo y solo se almacena o libera en el lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis) (3,97). Su función es estimular las contracciones uterinas (2,3,113), ya que tiene un efecto sobre la musculatura lisa del útero, particularmente al final del embarazo, durante el parto y después del mismo (97). En la glándula mamaria estimula el descenso de la leche (3).

La vida media plasmática de la oxitocina es corta, (de uno a varios minutos). La oxitocina es inactivada por el hígado y los riñones (97).

Actualmente se cuenta con productos comerciales que contienen oxitocina, (ver cuadro 28).



### 3.1 HORMONAS GONADOTROPICAS

**CUADRO 22**  
**PRINCIPIO ACTIVO: HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (FSH)**

F.S.H.-P	SOL. INJECTABLE	50mg/ml	SI	SCHERING- PLOUGH
PERGONAL	SOL. INJECTABLE	75-150UI/ml	SI	BERONO

Productos comerciales existentes en el mercado que contienen como principio activo FSH (97).

#### EVENTOS FARMACOLOGICOS:

La aplicación de FSH endógena induce el proestro, el desarrollo de folículos, induce la ovulación (9,21,33) y estimula la secreción de estrógenos (9,33).

#### INDICACIONES TERAPEUTICAS:

- Inducción de celo (21,25,110), ya sea sola o combinada con GnRH (21,110). (ver GnRH), LH (21) (ver LH), HCG (21) (ver hCG), o DES (ver posología de DES, pag. 43) (21,91).

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:

No se tienen datos.

#### RECCIONES SECUNDARIAS POR SISTEMA:

No se tienen datos.

#### POSOLOGIA:

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 22)

La vía de administración es IM o SC (21,110).

Para inducir el estro en perras, se recomienda utilizar dosis de 400 a 800 UI por vía IM o SC (21,110). En otro estudio se han utilizado dosis de 1 (5a,25b)-10mg por animal, diariamente, lo cual produjo estro y ovulación hasta en el 50% de las perras tratadas (21). Se puede utilizar otro protocolo aplicando primero FSH y posteriormente LH o HCG para provocar la ovulación de los folículos inducidos (21), pero se ha visto que dicho protocolo de tratamiento tiene mayor éxito en relación con el que utiliza PMSG en lugar de LH (21). Cuando se utiliza

una preparación de FSH previa aplicación de DES, sin utilizar LH el éxito parece ser bueno, (ver DES) (8,21).

Un experimento en Grey Hounds a los que se les administró DES (ver posología de DES) y posteriormente 10 mg de FSH, durante 5 días no dió tan buenos resultados como con el uso de LH (91).

#### **SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

Se ha comprobado que la estimulación de la ovulación con FSH en dosis altas (mas de 1mg/kg) da como resultado una estimulación no fisiológica de la ovulación y una prematura luteinización de los folículos (110).

**PRINCIPIO ACTIVO: HORMONA LUTEINIZANTE (LH)****CUADRO 23**

PRODUCTO COMERCIAL	PRESENTACION	CONCENTRACION	ESPECIE	LABORATORIO
CHORULON	SOL. INYECTABLE	1500 UI/2ml	SI	INTERVET
LH 1500	SOL. INYECTABLE	1500UI/2ml	NO	UNIVET

Productos comerciales disponibles en el mercado que contienen como principio activo Hormona Luteinizante (L.H) (21).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

Le LH es necesaria para mantener la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo, por lo que es considerada como una hormona luteotrópica. En la perra, esta hormona solo es necesaria a partir de la 2ª mitad de la fase lútea, ya que es uno de los 2 principales factores para mantener la gestación en esta especie; el otro factor es la prolactina (13,26) (Ver mecanismo de acción de la bromocriptina).

La aplicación de LH exógena induce el desarrollo de folículos, provocando la ovulación (21,33) y por ende la formación de cuerpo lúteo con altos niveles de progesterona (33).

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

- Como anticonceptivo si se administra durante el proestro (23).
- Inducción de celo fértil si se combina con GnRH (21,91), (ver GnRH), PMSG (ver PMSG), FSH (ver FSH), o con DES (ver DES) (21,91).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

No se tienen datos.

**RECCIONES SECUNDARIAS:**

No se tienen datos.

**POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 23)

La vía de administración es IM e IV. Dosis: 100 a 500 UI (21).

Se ha sugerido que el proestro normal puede ser interrumpido con la inyección IV de una preparación comercial de LH a dosis de 20 UI/kg, repitiendo la dosis 2-3 días después si los signos del proestro continúan. La eficacia puede depender del tiempo en que haya sido administrada; por ejemplo, la administración lo suficientemente temprana en el desarrollo folicular asegura que dicha inyección no induzca estro ni ovulación y cuando se administra suficientemente tarde se asegura que la LH cause luteinización prematura de los folículos más que la estimulación del crecimiento folicular (23).

Como inductor de celo se puede aplicar primero FSH o PMSG y posteriormente LH para provocar la ovulación de los folículos inducidos (21), (ver posología de DES).

Según un experimento en el cual primero se aplicó DES (Ver DES) y posteriormente se utilizó 5 mg de LH durante 5 días por vía IM tuvo como resultado un 100% de perras preñadas (91).

#### **SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

No se tienen datos.

## ANTI-LH

CUADRO 24

COMERCIAL	PRESENTACION	ESPECIE	INDICACIONES	LABORATORIO
KAE-0669	ANTISUERO INYECTADO	-----	NO, SOLO ESPERIMENTALMENTE	-----

Este producto aún no se encuentra comercialmente, solo se ha utilizado de manera experimental (26).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

Algunos estudios han comprobado que para que se mantenga la 2ª mitad de la fase lútea normal tanto en perras gestantes como no gestantes se requiere de 2 factores importantes:

1. Niveles altos de prolactina
2. Niveles altos de LH

Estas dos hormonas tiene función luteotrópica en la perra (26).

Se han realizado experimentos administrando antisuero de LH equina que tiene la función de inhibir la función de la LH endógena (26). Cuando se ha aplicado suero anti-LH en perras que se encuentran en el día 42 después del pico de LH se reducen las concentraciones séricas de progesterona, lo cual sugiere que la LH es necesaria para mantener la función lútea de la perra durante la 2ª mitad del diestro (78).

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 24).

- La inducción de anticuerpos contra LH se puede utilizar para una posible terminación temprana de la gestación (26).
- Cuando se administra LH bovina se induce anticoncepción inmunológica (22,23).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

La eficacia de la anticoncepción por medio de la aplicación de LH bovina ha sido altamente variable (23).

**EFFECTOS SECUNDARIOS:**

- **PIEL:** El adyuvante de LH bovina puede causar decoloración en el sitio de aplicación (23).

**POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 24).

Con el fin de terminar la gestación, se aplicaron experimentalmente 10 ml de antisero de LH equina (KAE 0669) en el día 42 de la preñez. Con este tratamiento se produjo el aborto 2.5-4 días después del tratamiento (26)

Algunas perras se pueden inmunizar contra la LH por medio de una inyección de LH bovina mezclada con un adyuvante (22,23), pero la duración de esta anticoncepción es altamente variable (22). En otros experimentos se han inmunizado perras con LH ovina y FSH y los anticuerpos han durado hasta 6 meses (45).

**SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

No se tiene datos.

## 3.2 MEDICAMENTOS INHIBIDORES DE LA PROLACTINA

**CUADRO 25**  
**PRINCIPIO ACTIVO: BROMOCRIPTINA**

FORMA COMERCIAL	PRESENTACIÓN	CONCENTRACION	EN EEUU	FABRICANTE
CB-134	-----	-----	EN EEUU	SANDOZ
BROMOCRIPTINA	TABLETAS	2.5mg	SI	CRYOPHARMA
DYKEN	TABLETAS	2.5mg	SI	KENDRICK
PARLODEL	TABLETAS	2.5mg	SI	SANDOZ

Productos comerciales que se encuentran en el mercado y que contienen como principio activo bromocriptina (59,93,113).

### EVENTOS FARMACOLOGICOS:

La bromocriptina es un alcaloide derivado de la ergotamina (23,54,59,91,94) y agonista de la dopamina (4,13,22,23,59,91). La dopamina tiene la función de inhibir la secreción de prolactina. La prolactina es una hormona secretada por la pituitaria anterior (2,4,13,22,52,73,80,91,97,112), en la perra tiene funciones principalmente luteotrópicas (91). La bromocriptina, por ser un agonista de la dopamina inhibe al factor liberador de la prolactina (2,4,26,52,88,91,114), debido a que estimula los receptores dopaminérgicos que se localizan en la pituitaria y sintetizan prolactina (13,24,76,88), esta última no es sintetizada y se produce la luteolisis (13,22,23,26,52,88,91,114) con el subsecuente aborto (13,23,52,80,91,114), ya que la prolactina es uno de los principales factores luteotrópicos en esta especie (13,24,76,88) al igual que la LH, sobre todo durante la 2ª mitad de la gestación (26,88).

La bromocriptina es un compuesto muy estable al diluirse con agua (91). Su absorción y distribución es rápida, la máxima concentración en el plasma se alcanza en 1 ó 2 horas después de su administración. Su vida media es de aproximadamente 3 horas, su excreción es principalmente por hígado, aunque el 6% de ésta es por riñón (97).

### INDICACIONES TERAPEUTICAS:

La bromocriptina tiene efecto luteolítico y por lo tanto abortivo, sobre todo hacia la segunda mitad de la gestación (2,13,22,23,26,52,80,88,91,114).

- Al tener efecto luteolítico puede utilizarse para la inducción del proestro en la perra (2,47).
- Suspende los signos de pseudogestación (2,4,52,54,91), incluyendo los problemas de prolactinemia (22,114).

- Se utiliza también para el tratamiento de galactorrea postparto (114).
- Reduce la lactación postparto en caso de que los cachorros se hayan muerto o en hembras con eclampsia (2,52,91).
- Para el tratamiento de congestión mamaria postparto (97).

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:

Para el vómito se sugiere administrar clorpromazina, a una dosis de 0.25mg/kg por vía IM (2), ó metoclorpromida (97); en general cualquier droga antiemética (4). Si el vómito persiste se recomienda reducir la dosis de PgF<sub>2α</sub> a 0.5 mg/kg (2)

#### EFFECTOS SECUNDARIOS:

La bromocriptina tiene efectos secundarios más marcados que la cabergolina (13,84), éstos se pueden presentar hasta 3 horas después del tratamiento (26).

- **SISTEMA DIGESTIVO:** Emesis (2,11,13,26,54,97,88,114) de 1 a 3 horas postratamiento (114), inapetencia, náuseas, anorexia (13,26,97), polidipsia (2b), y contracciones abdominales (97).
- **SISTEMA CARDIOVASCULAR:** Arritmias cardiacas y taquicardias (97).
- **SISTEMA REPRODUCTOR:** Descargas vaginales hemorrágicas (47).
- **SISTEMA NERVIOSO:** Sueño (97).

#### POSOLOGIA:

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 25).

La vía de administración es oral (13,47,52,80,97) o IM (23,26).

Las dosis de Bromocriptina requeridas para terminar la gestación se deben aplicar después del día 30 de la gestación (22,23,26,80,88), es decir en el día 43-45 postovulación (114). Según un experimento cuando se administraron en el día 30 no se logró luteolisis permanente y la gestación se mantuvo (23), ya que durante esta etapa de la gestación el efecto supresor de la bromocriptina sobre la prolactina solo es temporal por lo que la luteolisis no es completa y no se compromete la gestación (22,88). Sin embargo existen varios protocolos recomendados:

- A) Un estudio reporta que al aplicarse 0.1mg/kg de bromocriptina por vía IM cada 24 horas, por 6 días en los días 8-22 de gestación provocó el aborto en cuanto declinaron los niveles de progesterona (26).



- B) La administración de 30 µg/kg, cada 12 horas, por 4 días (22,23,80) resultó en luteolisis y aborto cuando la bromocriptina se aplicó después del día 35 (22,23).
- C) En otro protocolo se aplicaron 62.5 µg/kg de bromocriptina, por vía oral, causando aborto en 2 de 4 perras tratadas. El aborto se presentó 94 ± 4 horas postratamiento, con un rango de duración de 12 horas desde la 1ª descarga vaginal hasta la explosión del último feto. El retorno al estro con este tratamiento se espera 214 días después del aborto, o bien 180 días después de la luteolisis completa (114).
- D) En un estudio al utilizar la dosis de 0.1 mg/kg, por vía IM cada 24 horas a partir del día 42 (23,26,114) y hasta el 48 terminó con la gestación en el 60% de las perras sometidas a tratamiento (23).
- E) Otros estudios realizados sugieren lo siguiente: La bromocriptina se puede aplicar en promedio en el día 35 de la gestación, sin embargo el rango va desde el día 30 hasta el 45 de la preñez. La dosis sugerida para aplicarse durante este periodo es de 10 µg/kg por vía oral, 3 veces al día, durante 5 días. En el día 3 de la terapia se administra también 0.1 mg/kg de PgF2α (91,114), por vía SC, 3 veces al día, por 5 días, es decir del día 3 al 7 de la terapia con bromocriptina (91), ésto con el fin de provocar contracciones uterinas. Como la tableta trae 250 µg se puede diluir en un ml de agua y de allí ir dosificando. La solución resultante debe ser refrigerada para protegerla de la luz y del calor (91). Este protocolo parece no tener efectos adversos sobre la subsecuente fertilidad de la perra (91).

En general el aborto postratamiento se espera cuando declinan los niveles de progesterona plasmática a menos de 2 ng/ml y los signos son parecidos a los que se provocan cuando se aplica PgF2α (26).

Para acortar el intervalo interestral se recomienda aplicar 20 µg/kg de bromocriptina después del día 21 del diestro (47). Algunos estudios han demostrado que la administración constante de pequeñas dosis de bromocriptina por vía oral pueden provocar que se acorte la fase lútea y se reduzca el intervalo interestral (26).

Las dosis requeridas para producir la disminución en la producción láctea son de 20 µg/kg, cada 24 horas, durante 14 días (2), otros autores recomiendan una dosis oral de 20-30 µg/kg, cada 12 horas (13).

**SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

No se ha registrado ninguna reacción que constituya una amenaza para la vida del animal tras una sobre dosificación aguda, pero si se ha observado que altas dosis de bromocriptina pueden exacerbar los efectos colaterales (97,114).

**CUADRO 26**  
**PRINCIPIO ACTIVO: CABERGOLINA**

<b>AGRIMONT</b>	-----	<b>50µg/ml</b>	<b>ENITALIA</b>	-----
-----------------	-------	----------------	-----------------	-------

Productos comerciales disponibles en el mercado, que contienen como principio activo cabergolina (4).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

En la perra se ha demostrado que la regulación del cuerpo luteo se da por influencia uterina. El cuerpo luteo posiblemente tiene una función autónoma durante la 1ª mitad de la fase lútea (76,84,88), ya que también se presenta en la perra no preñada (88), posteriormente durante la 2ª mitad es necesario un soporte por parte de la hipófisis. La LH y la prolactina son los principales agentes luteotrópicos en la perra (76,84,88). La terminación de la preñez por lo tanto puede estar relacionada con la inhibición de la prolactina, lo cual confirma la importancia que juega esta hormona en el mantenimiento de la actividad lútea (84).

La cabergolina es un medicamento de generación más reciente que la bromocriptina (88). Es un derivado de la ergotamina (114) o ergolina (4,13,53,59,80,84). Actúa directamente sobre los receptores de la dopamina, estimulando las células lactotrópicas de la hipófisis (4,54,88), es decir tiene efecto dopaminérgico (59). Sin embargo, en contraposición otros investigadores señalan que este producto no tiene efectos dopaminérgicos a nivel de SNC (88), por lo que tiene un buen margen de seguridad (54,88).

La cabergolina es un compuesto de larga acción (54) y más efectiva que la bromocriptina (84).

La cabergolina es un agente supresor o inhibidor de la prolactina (4,11,13,22,52,53,54,76,78,80,84,88), (hormona producida en la hipófisis anterior) (84). Al inhibirse la prolactina, disminuyen los niveles plasmáticos de progesterona (13b) aproximadamente 24 horas después de la 1ª aplicación (88), al inhibir la prolactina se puede provocar aborto completo o reabsorción embrionaria (76,84,88), sobre todo si se utiliza después del día 43 de la ovulación (21e) o 30 de la preñez, es decir durante la 2ª mitad de la gestación (13,76,84,88), ya que se ha demostrado que la cabergolina no es lo suficientemente luteolítica durante la primera mitad de la gestación de la perra (88), posiblemente debido a que su cuerpo lúteo tiene un rápido crecimiento y se vuelve más sensible cuando se encuentra en estado de regresión (88).

alternativamente el rápido desarrollo del cuerpo lúteo puede depender de la LH, que es el principal factor luteotrópico durante este periodo. Otra interpretación de la responsabilidad del cuerpo lúteo durante la 2ª mitad de la gestación en la perra está basado en el postulado que durante la 1ª mitad de la gestación la función lútea es autónoma, ya que también se presenta en la perra no preñada (88). Se han obtenido mejores resultados utilizando la Cabergolina después del día 30 de la gestación lo cual se atribuye a su acción antiprolactínica. En la perra se ha demostrado que la regulación del cuerpo lúteo se da por influencia uterina. Posiblemente éste tiene una función autónoma durante la primera mitad de la fase lútea, posteriormente durante la 2ª mitad es necesario un soporte por parte de la hipófisis. La LH y la prolactina son los principales agentes luteotrópicos en la perra (76,84,88). Por lo tanto, la terminación de la preñez puede estar relacionada con la inhibición de la prolactina, lo cual confirma la importancia que juega esta hormona en el mantenimiento de la actividad lútea (84).

#### **INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

- La cabergolina puede utilizarse como tratamiento de hiperprolactinemia (23,52,54), después de la OVH o en lactaciones persistentes (4)
- Tratamiento para suprimir la lactancia (53)
- Tratamiento para la pseudogestación (4,52,53)
- Abortivo cuando se utiliza hacia la 2ª mitad de la gestación (2,4,52,53,84,88,114)
- Eclampsia (4)
- Tratamiento para la regresión de la glándula mamaria (52)
- Inducción del estro (52)

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

Las dosis bajas de cabergolina (2.5µg/kg) no causan interrupción de la lactancia, solo regresión parcial de la glándula mamaria (54). En algunos casos después del tratamiento para suspender la lactancia, ésta puede retomar al 9º día (54).

Para verificar que la perra ya abortó o reabsorbió a los embriones se recomienda medir los niveles plasmáticos de progesterona, los cuales deben de ser menores a 2 ng/ml.

En perras gordas el efecto del tratamiento es más tardado (54).

**REACCIONES SECUNDARIAS:**

Son raros los efectos colaterales (54,69).

- **SISTEMA DIGESTIVO:** Emesis (4,53,84) con un grado de severidad menor a la provocada por la bromocriptina (2,13,84,88), pero esta reacción puede ir disminuyendo conforme avanza el tratamiento (4), inapetencia (4), náuseas, anorexia y polidipsia (13).
- **SISTEMA REPRODUCTOR:** La cabergolina puede producir descargas vaginales serosanguinolentas después del aborto o la reabsorción embrionaria (84).

**POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en cuadro 26).

Se puede administrar por vía oral (54,60) o por vía SC (4,84).

**SUPRESION DE LA PRODUCCION LACTEA:**

Por vía oral se recomienda dosis de 2.5-5µg/kg cada 48 horas, máximo 4 inyecciones. Los resultados de disminución en la producción de leche, involución de la glándula mamaria y pseudogestación se observan aproximadamente 7 días posteriores al tratamiento (4,52).

En las hembras lactando se han utilizado dosis de 5-10 µg/kg de cabergolina a partir del 8º al 11º día de lactancia, con el fin de que ésta cese, observándose los resultados a los 2 días de tratamiento (54).

Otros investigadores recomiendan una dosis de 5 a 15 µg/kg de cabergolina por vía oral, cada 24 horas (13).

Para problemas de pseudogestación o falsa lactación se recomienda aplicar 5µg/kg, por vía oral (53,68).

Para la regresión de la glándula mamaria se recomienda aplicar 2.5-5µg/kg cada 24 horas (53).

**TERMINACION DE LA GESTACION:**

La dosis empleada para terminar la gestación es de 1.65 µg/kg por vía subcutánea, durante 5 días. Los mejores resultados se han obtenido cuando la cabergolina se aplica después del día 40 de la gestación (84) y puede terminar con esta hasta en el 100 % de las perras sometidas a tratamiento, ya sea que éstas aborten o reabsorban a sus embriones (84). El intervalo interestral después del tratamiento es de 6±0.3 meses (84).

La dosis óptima recomendada es de 5µg/kg cada 24 horas por vía oral por 5 días (53,66), con este protocolo disminuyen los niveles sanguíneos de prolactina causando aborto en hembras gestantes cuando se aplica en la 2ª mitad de la gestación y puede ser parcialmente luteolítica cuando se aplica en la primera mitad (53).

El aborto es rápido después del tratamiento (52).

Se realizó un experimento donde se trataron perras gestantes, con dosis de 5µg/kg por vía oral, 5 días, durante los primeros 28 días de gestación y no se presentó el aborto; mientras que en las que se trataron con la misma dosis a partir del día 45 de gestación presentaron aborto 3 a 5 días después del 1er. tratamiento. Los niveles de prolactina en las segundas disminuyó, quedando en niveles basales (66). Al emplear cabergolina en la preñez temprana no se causan concentraciones plasmáticas de progesterona suficientemente bajas como para comprometerla (66).

#### **INDUCCION DEL ESTRO:**

Si se administra durante 7 a 10 días, en el anestro puede provocar un estro fértil (52,53) y si se aplica en perras en diestro con falsa lactación puede acortar el intervalo interestral (53).

#### **SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

Los signos colaterales presentados por la administración de cabergolina son proporcionales a la dosis empleada (4) y la vía de administración. Por vía oral los efectos colaterales disminuyen (4,64).

**CUADRO 27**  
**PRINCIPIO ACTIVO: METERGOLINA**

NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACION	CONCENTRACION	INDICACIONES	LABORATORIO
METERGOLINE	SOL. INYECTABLE	-----	EN EE. UU.	VIRBAC

Productos comerciales existentes en el mercado que contienen como principio activo metergolina (59).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS.**

La metergolina es un potente inhibidor de la prolactina, bloquea los receptores centrales de serotonina y además tiene efecto dopaminérgico (59). Es un derivado de la ergolina (54). Su mecanismo de acción es estimular directamente a los receptores dopaminérgicos en las células lactotrópicas de la hipófisis (54).

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

- Inducción del estro (59)
- Bloqueo de la producción láctea (54,59)
- Tratamiento de la pseudociosis (54)

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

No se tienen datos.

**REACCIONES SECUNDARIAS:**

No se tienen datos (54,59).

**POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 27).

La vía de administración de la metergolina es IM (59).

Para la inducción del proestro se recomiendan dosis de 2.5mg de metergolina por animal, cada 3 días, comenzando el tratamiento durante el anestro (de 78 a 161 días posteriores al proestro anterior), hasta que aparezcan los primeros signos del proestro (59).

Se han hecho varios experimentos para probar diferentes dosis y posibles combinaciones con otros fármacos, de los cuales se ha obtenido lo siguiente:

- A) Al aplicar 12.5 mg de metergolina, por animal en los 91-100 días posteriores al proestro el siguiente ciclo se presentó 40 días después de la aplicación del

tratamiento observándose edematización y sangrado vulvar. La ovulación fue confirmada por el incremento de la progesterona plasmática. La mayoría de las perras tratadas quedaron gestantes (59).

B) En este experimento se aplicó el mismo tratamiento, pero cuando las perras entraron en proestro fueron inyectadas con 500 UI de hCG por vía IM y el proestro se acortó en comparación con el ciclo de las perras no tratadas con hCG. También se redujo el porcentaje de ovulación y preñez en dichas perras (59).

#### **SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

No se tienen datos.



## PRINCIPIO ACTIVO: EPOSTANO

### PRODUCTOS COMERCIALES:

Hasta la fecha no se tienen productos comerciales que contengan epostano, en las investigaciones que se han realizado utilizaron este principio activo de manera experimental.

### EVENTOS FARMACOLOGICOS:

El epostano es un farmaco que inhibe la síntesis de esteroides. En la esteroidogénesis, el colesterol es convertido en pregnenolona y por acción de la enzima  $3\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa, 4-5 $\alpha$  isomerasa ( $3\beta$ -1-5HSDH) la pregnenolona se convierte en progesterona, ambas pueden ser convertidas en andrógenos y corticosteroides (13). El epostano es un inhibidor competitivo de la  $3\beta$ -1-5HSDH (13,23,80), que es una enzima esteroidogénica (13) de los hidroxisteroides, (13,23,57,59,62,80) dando como resultado una baja en la producción de progesterona (2,21,23,59), a partir de la pregnenoiona (13) hasta inhibir su producción o eficacia. debido a que inhiben la síntesis de esteroides (2,21,62). Al disminuir la síntesis de progesterona se incrementa la concentración de pregnenolona que es un precursor de la progesterona pero biologicamente inactivo (59). La progesterona se requiere para mantener la gestación (2,23) y si se disminuye la concentración de esta hormona, el resultado es producir un desfavorable ambiente uterino que previene la nidación o induce el aborto (57). En la mayoría de las especies el efecto es más marcado en los ovarios que a nivel adrenal (23).

Los niveles de progesterona después de la aplicación de epostano se ven disminuidos (59).

El epostano suprime la secreción de gonadotropinas por antagonismo con GnRH (22).

### INDICACIONES TERAPEUTICAS:

- Abortivo (22,23,52,57), sobre todo cuando se utiliza durante la segunda mitad de la gestación (53).
- Se puede utilizar también como preventivo de la preñez (57,59).
- Tratamiento de la pseudogestación y falsa lactancia (51).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

No se tienen datos

**REACCIONES SECUNDARIAS:**

- **PIEL:** Serios abscesos en el sitio de la inyección (7,57,59).
- **SISTEMA ENDOCRINO:** Fallas en las concentraciones de cortisol (2b,15f), este disminuye 4 a 8 horas después de la medicación con epostano a dosis de 10-35 mg por animal (59).
- **SISTEMA DIGESTIVO:** Vómito (53).

**POSOLOGIA:**

La vía de administración es oral (13,23).

El epostano se puede utilizar tanto en estro como en diestro, las dosis durante el estro deben de ser más altas que las utilizadas durante el diestro (59).

La dosis es de 2.5-5 mg/kg por 7 días (59,62,60), como abortivo, tiene una eficacia del 87% si se administra en el estro temprano y del 50% cuando se hace a mediados del estro (13).

Otros investigadores sugieren que la dosis mínima efectiva es de 10mg/kg (78)

Las dosis de 15-20 mg/kg de epostano han terminado eficazmente con la preñez (2b,20d). Se recomiendan dosis de 50 mg/perra, cada 24 horas, durante 7 días, comenzando en el primer día de diestro determinado por CVE (22,23,57).

En un estudio se probaron varias dosis, la más efectiva resultó ser la de 15-20 mg/kg, una sola vez por vía subcutánea (57,59). La solución aplicada fue oleosa (57).

El retorno al estro, la fertilidad y las subsecuentes gestaciones en las perras sometidas a tratamiento fueron normales (57,59).

**SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

No se tiene datos muy claros (57).

La dosis letal 50% durante el estro es de 19.5mg por animal mientras que la dosis letal 90% es de 43.2mg por animal.

La dosis letal 50% durante el diestro es de 8.6mg por animal y la dosis letal 90% es de 24mg por animal (59).

**3.3 HORMONA NEUROHÍPOFISIARIA****CUADRO 28  
PRINCIPIO ACTIVO: OXITOCINA**

<b>PRINCIPIO COMERCIAL</b>	<b>FORMA FARMACÉUTICA</b>	<b>CONCENTRACION TÉRICA</b>	<b>ACTIVIDAD</b>	<b>LABORATORIO</b>
INTERTOCINE-S	SOL. INYECTABLE	10UI/ml	SI	INTERVET
OXIPAR	SOL. INYECTABLE	20UI/ml	SI	ANCHOR
OXITOCIL	SOL. INYECTABLE	20UI/ml	SI	WITTNEY
OXITOCINA	SOL. INYECTABLE	20UI/ml	SI	BIO-ZOO
OXITO-SAINT	SOL. INYECTABLE	20UI/ml	SI	SYTEX
OXITOPISA	SOL. INYECTABLE	5 UI/ml	SI	PISA
PITUISIN	SOL. INYECTABLE	20UI/ml	SI	CHINOIN
POXINA FORTE	SOL. INYECTABLE	20UI/ml	SI	PARFARM
PROPARTO	SOL. INYECTABLE	20 UI/ml	SI	FERVET
SYNTOCINON	SOL. INYECTABLE	9UI/ml	SI	SANDOZ
XITOCIN	SOL. INYECTABLE	9UI/ml	SI	CRIOPHARMA

Productos comerciales disponibles en el mercado, que contienen como principio activo oxitocina (3,97).

**EVENTOS FARMACOLÓGICOS:**

La oxitocina es una hormona que se produce en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo y solo se almacena o libera en el lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis) (3,97).

Su función es estimular las contracciones uterinas (2,3,113), ya que tiene un efecto sobre la musculatura lisa del útero, particularmente al final del embarazo, durante el parto y después del mismo (97). En la glándula mamaria estimula el descenso de la leche (3).

La vida media plasmática de la oxitocina es corta, (de uno a varios minutos). La oxitocina es inactivada por el hígado y los riñones (97).

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

- Tratamiento para la inercia uterina primaria. y secundaria. (2,3)
- Excreción de leche (3)
- Tratamiento de hemorragias uterinas (3,94).
- Expulsión de fetos momificados o macerados (3)

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

La oxitocina está contraindicada cuando existe desproporción cefalopédica del feto con respecto a la madre o bien en posiciones fetales anormales (97).

Las prostaglandinas potencian la función de la oxitocina (97) y pueden causar fuertes hemorragias uterinas y en caso de hembras gestantes puede estimular el parto (101).

En caso de que la oxitocina se administre para el tratamiento de inercia uterina, se debe tomar en cuenta que el útero debe estar previamente sensibilizado con estrógenos, con el fin de que haya suficientes receptores para oxitocina; ya que los estrógenos inducen la formación de éstos en el miometrio (27).

**REACCIONES SECUNDARIAS:**

- **SISTEMA CARDIOVASCULAR:** Arritmia cardiaca materna (97).
- **SISTEMA DIGESTIVO:** Náuseas y vómito (97)
- **SISTEMA REPRODUCTOR:** Contracción tetánica y ruptura uterina (97).

**POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 28).

La vía de administración de la oxitocina puede ser IM, IV (97,113) y SC (3).

Segun los productos comerciales citados en el cuadro 28 las dosis recomendadas son las siguientes:

**INTEROCINE-S:** 3-10 UI, por vía IM ó SC y si es necesario repetir la dosis a los 40 minutos (3). Si se requiriera de resultados rápidos se puede administrar por vía intravenosa lenta  $\frac{1}{2}$  de la dosis requerida diluida 1:10 con solución inyectable (3).

**OXIPAR, OXITOCIL, OXITOCINA:** 10-20 UI por animal (3).

La actividad de la hipermotilidad uterina causada por la aplicación de oxitocina se registra aproximadamente en 13 minutos postinyección y su acción termina 1 hora después (113).

**SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

Las altas dosis de oxitocina en asociación con un excesivo aporte de líquidos puede dar por resultado una intoxicación por agua. La sobredosis de oxitocina durante el parto puede causar en la madre contracción tetánica o ruptura uterina, y en el feto daño o asfixia (97).

#### **4.-HORMONAS PLACENTARIAS**

##### **GONADOTROPINA CORIONICA EQUINA (eCG):**

La gonadotropina coriónica equina (eCG), es también llamada gonadotropina del suero de la yegua preñada (PMSG). Tiene un efecto parecido al de la FSH principalmente, ya que estimula el desarrollo de los folículos en el ovario, pero la mayoría de éstos se luteinizan por que la PMSG tiene una molécula parecida a la LH. En la yegua esto provoca que se formen CL accesorios productores de progestágenos que ayudan al mantenimiento de la gestación(43,48).

Esta hormona se aisla del suero de una yegua preñada, y en la perra se puede utilizar como análogo de la FSH (principalmente), de LH o de ambas (43,48).

##### **GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA (hCG):**

Esta hormona puede funcionar como un análogo de LH principalmente y en menor grado de FSH (43,48), estimula el tejido intersticial de las gónadas y juega un papel importante en la luteinización folicular (97), ya que es capaz de convertir y mantener el CL de un ciclo normal en uno de preñez (43,48).

Se encuentra en el suero y en la orina de mujeres embarazadas (43,48,94,97).

Actualmente existen en el mercado numerosos productos comerciales que contienen como principio activo hormonas gonadotrópicas placentarias, (ver los cuadros 29 y 30).

**CUADRO 29**  
**PRINCIPIO ACTIVO GONADOTROPINA CORIONICA**  
**EQUINA (eCG)**

NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACION	CONCENTRACION	INDICACION	LABORATORIO
AYERST	-----	-----	EN EU	MONTREAL
DIOSYNTH	-----	-----	EN EU	MONTREAL
EQUINEX	-----	-----	EN EU	MONTREAL
POLLIGON	SOL. INJECTABLE	1000UI	EU	INTERVET
QUESTYL	-----	-----	EN EU	MONTREAL

Productos comerciales existentes en el mercado, que contienen como principio activo (eCG) (3,6,31,31,47).

**SINONIMIA:**

Gonadotropina del suero de la yegua preñada (PMSG) (43,48).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

La eCG es una hormona glucoproteica (3), que funciona como análogo de FSH, es decir, estimula el desarrollo folicular (3,23,59,116,117).

Su aplicación exógena causa hiperestrogenemia (6) y folliculogénesis, esta última es dependiente de la respuesta ovárica hacia las gonadotropinas secretadas por la hipófisis (49).

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

- Inducción de proestro y estro (2,3,6,23,25,31,89,101,109,110), se puede utilizar sola o combinada con GnRH (21) LH (91), hCG (21,31,116), FSH (ver posología de GnRH) (5) o DES (101) (ver posología de DES).
- Inducción de la ovulación cuando se combina eCG con hCG (109,115,117).

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

Es necesario tomar en cuenta la biopotencia entre las diferentes preparaciones comerciales de eCG, ya que aún siguiendo los protocolos preestablecidos el grado de efectos colaterales es muy variable (21).

Se ha observado que en la mayoría de las hembras tratadas con eCG no se presentan signos típicos de estro, por lo que es necesario estar monitoreando a la perra por medio de CVE con el fin de determinar cual es el momento adecuado para la monta (116).

Algunos autores comentan que cuando se ha inducido el celo con eCG más hCG, los niveles de progesterona posiblemente no son suficientes como para mantener una gestación, sin embargo, Arnold et al (1989) usaron este mismo regimen y lograron la gestación en 3 de 6 perras tratadas (31).

En general la mayor parte de los protocolos que utilizan eCG parecen haber utilizado dosis supra fisiológicas durante más tiempo del necesario. Arnold y col. (1989) han comprobado que la eCG inyectada intramuscularmente, en dosis de 20UI/kg, cada 24 horas, durante 10 días, seguida por una única inyección de hCG de 500 UI/perro, da lugar a una concentración anormalmente elevada de estrógenos, ovulaciones anómalas que producen fases lúteas cortas y toxicidad por estrógenos provocando esto último enfermedades uterinas, trombocitopenia y aborto (21), por el contrario las mismas dosis de eCG administradas solo por 5 días y seguidas inmediatamente por la inyección de hCG dan lugar a secreciones fisiológicas de estrógenos, crecimiento folicular continuado después de la inyección de hCG, ovulaciones espontáneas alrededor de 1 semana después de dicha inyección y una tasa de fertilidad del 50%; pero el mismo experimento hecho por England y col. (1991) indujo concentraciones de estrógenos mayores a las normales en algunas perras (21). Las diferencias entre estos 2 estudios pueden estar relacionadas con la variación en la biopotencia entre las diferentes preparaciones de eCG (21).

#### **REACCIONES SECUNDARIAS:**

- **SISTEMA REPRODUCTOR:** Hiperestrogenismo (6,31), cuando se usa eCG más hCG (31), intoxicación por estrógenos lo que da lugar a enfermedades uterinas (6,21), severos sangrados vaginales (6).
- **SISTEMA HEMATOPOYETICO:** Debido al hiperestrogenismo se puede presentar anemia no regenerativa y trombocitopenia (1d)

#### **POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 29).

Para la inducción hormonal del celo se puede utilizar eCG sola, por vía SC (3,31) o IM (3,47). Las dosis se muestran en el siguiente cuadro:



CUADRO 29.1  
DOSIS DE eCG

METODO	DOSIS	DURACION	%ESTROS	%OVULACION	%CAMADAS
eCG	100UI	CADA SEMANA	80%	60%	-----
eCG	3-30UI/KG	9-14 DIAS	50-100%	50-100%	20%
eCG	20UI/KG	3 DIAS	80-90%	80-100%	50%

Dosis utilizadas para la inducción hormonal del estro (21).

En un experimento se aplicaron 500 UI de eCG por perra, durante el periodo de anestro (91-141 días posteriores al proestro). El siguiente proestro se observó 9 días postratamiento, pero tanto el proestro como el estro fueron extremadamente cortos y solamente el 50% de las perras tratadas ovuló, según indicaron las altas concentraciones plasmáticas de progesterona. Sin embargo, ninguna quedó gestante (59).

La eCG se puede combinar con LH o hCG (21). Los tratamientos tentativos para dicha combinación son los siguientes:

- A) Aplicar 20 UI/kg de eCG, cada 24 horas durante 5 días, seguida inmediatamente por la aplicación de 500UI de hCG y monta al 5°-9° día después de la inyección, una vez observado el estro (21).
- B) Aplicar 20 UI de eCG/kg, por vía SC, durante 5 días consecutivos y en el 5° día aplicar 500 UI de hCG por vía IM (31). Con este protocolo se pudieron inducir 5 de 6 perras tratadas y se concluyó que el celo inducido tiene menor duración que el espontáneo, que la ovulación tiene un tiempo de duración muy variable y que a la observación de la CVE las células queratinizadas propias del estro son escasas (31).
- C) Se recomienda administrar 110 UI de eCG, por vía IM a intervalos de 1 semana, máximo 3 inyecciones, posteriormente, en el día 1 del estro aplicar por vía IV 500 UI de hCG. Con este tratamiento se indujo la ovulación en 8 de las 11 perras tratadas, de estas solo el 50% ovuló, pero a pesar de lo anterior el porcentaje de ovulaciones es mayor y los signos de estro son más aparentes que cuando se utiliza eCG sola (116).
- D) En perras en anestro aplicar 200 UI de eCG, 500 UI de hCG por vía IM y posteriormente una 2ª aplicación de hCG. Los signos de estro se obtienen 3-6 días posteriores al primer día de tratamiento, el sangrado vulvar puede durar de 7 a 18 días. El estro citológico se observa en el día 10-13 postratamiento y las perras aceptaron al macho en el día 7-14. La ovulación se obtuvo en el 60% de las hembras tratadas (109).

- E) Aplicar 250 UI de eCG por vía SC, durante 14 a 20 días hasta que la perra presente estro con signos clínicos o bien estro citológico. En el día 1 y 21 del estro aplicar 500 UI de hCG por vía SC. Con este tratamiento el estro se presenta, pero puede no ser muy aparente y la ovulación ser muy variable (117).
- F) En perras en anestro aplicar 350 UI de eCG por vía IM cada 24 horas, durante 7 días consecutivos, en el 8º día administrar 500 UI de hCG. Con este protocolo se provocó el proestro y estro en el 75% de las perras tratadas en los 3-7 días posteriores al tratamiento. En el sistema reproductor de estas perras se observó lo siguiente: En los ovarios de las perras se encontró la presencia de cuerpo lúteo (89).
- G) Aplicar una sola dosis de 500 UI. de eCG, por vía SC y 10 días después 5mg de DES por vía IM durante 10 días. Con este protocolo se observaron signos típicos pero leves de estro. Las observaciones que se hicieron del tracto reproductor de las perras tratadas fueron las siguientes: Presencia de folículos ováricos en varias etapas de desarrollo, glándulas endometriales engrosadas y edematosas y sangrado diapedésico por vulva (101).
- H) En perras en anestro se aplica una inyección IM de 500 UI de hCG por animal y después 20 UI/kg de eCG durante 5 a 10 días, hasta que se presente el proestro. Con este protocolo se ha obtenido la inducción del celo con una alta incidencia de concepción y preñez, reduciéndose así los efectos colaterales como son el hiperestrogenismo y la trombocitopenia (6).

#### **SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

No se tienen datos.

**CUADRO 30**  
**PRINCIPIO ACTIVO: GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA (hCG)**

Nombre Comercial	Forma Farmacéutica	Dosis	Registro	Comercializador
CHORULON	SOL. INYECTABLE	1500UI	SI	INTERVET
CHORIONIC GONADOTROP	SOL. INYECTABLE	---	EN EU	BURNS BIOTECH
GONADOTROPYL	SOL. INYECTABLE	5000UI/2ml	SI	BOUISSEL
NYMFALON	SOL. INYECTABLE	300UI DE hCG+ 125mg DE PROCES TERONA	EN EU	INTERVET
PG-600 <sup>1</sup>	SOL. INYECTABLE	400UI DE GONADO TROPINA SERICA+ GONADOTROPINA CORIONICA	EN EU	INTERVET
PREGNYL	SOL. INYECTABLE	1500 a 5000 UI/ml	SI	ORGANON
PROFASI	SOL. INYECTABLES	500, 1000, 2000, 3000 UI/ml	SI	SERONO

Productos comerciales que se encuentran en el mercado y que contienen hCG como principio activo (3,31,31,9097).

**EVENTOS FARMACOLOGICOS:**

Es una glicoproteína con función análoga a la de LH principalmente, aunque también tiene función de FSH (94), por lo que causa ovulación de los folículos inducidos (21,59,116). Estimula la esteroidogénesis en las gónadas en virtud de su efecto biológico semejante al de la LH promoviendo así la producción de estrógenos y progesterona después de la ovulación (97). Estimula también los tejidos intersticiales de las gónadas y juega un papel importante en la luteinización folicular (97).

**INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

- Inducción del celo en perras (2, 116), ya sea si se utiliza sola o en combinación con GnRH (21), (ver GnRH), eCG, FSH, DES (ver posología de DES) (21,59,109) o metergolina (Ver Metergolina) (59, 109).
- Inducción de la ovulación (97, 109)
- Aborto (97)

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

No se tienen datos.

<sup>1</sup> Este producto es usado especialmente en cerdos

**REACCIONES SECUNDARIAS:**

- **SISTEMA REPRODUCTOR:** Hiperestrogenismo y por ende trastornos uterinos y severos sangrados vaginales (6). Con dosis de 500 UI de hCG, por vía IM, durante 8 días se obtuvieron los siguientes resultados: Transformación de la células de la granulosa a células evidentemente luteinizadas, de moderado a alto contenido de mucopolisacáridos ácidos o neutros en la membrana celular de la granulosa y en el líquido de los folículos atrésicos, también se encontró agua y mucopolisacáridos en la zona pelúcida (90).
- **SISTEMA HEMATOPOYETICO:** Anemia no regenerativa y trombocitopenia debidas al hiperestrogenismo (6,21).

**POSOLOGIA:**

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 30)

La vía de administración es IM (97) o IV (116).

Para la inducción de celo se observó que la hCG tenía menor eficacia cuando se combinaba con DES que, cuando se utiliza DES con LH (21) (ver posología de DES).

Cuando se utiliza hCG para inducir la ovulación ésta ocurre de 27 a 30 horas después de su administración. Se recomienda aplicar primeramente eCG y posteriormente hCG (116) (ver posología de hCG), también se puede combinar con Metergolina (59) (ver posología de Metergolina).

**SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

En algunos experimentos donde se han utilizado combinaciones de eCG mas hCG se han obtenido concentraciones anormales de estrógenos, ovulaciones anómalas que producen fases lúteas cortas y toxicidad por estrógenos. Esto último puede provocar enfermedades uterinas, trombocitopenia y aborto (21)

## CAPITULO V

## METODOS SIN CLASIFICACION

Actualmente existen pocos productos comerciales que contengan los diferentes principios activos que se mencionan en este capítulo, (ver cuadro 31).

## CUADRO 31

## 1. PRINCIPIO ACTIVO: ISOQUINOLONAS

FORMA COMERCIAL	PRESENTACION	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES	LABORATORIO
LITROFEN	SOL. INYECTABLE	-----	-----	-----

Productos comerciales existentes en el mercado que contienen como principio activo isoquinolonas (23).

## EVENTOS FARMACOLOGICOS:

Las isoquinolonas de corta acción (compuesto L-10503) son compuestos embriotóxicos (2,23). Su mecanismo de acción es desconocido (23). La isoquinolona "LITROFEN" (cuadro 31) tiene un ritmo de liberación lento y prolongado después de la inyección. Cuando se aplica al momento del servicio su efecto embriotóxico comienza 3 semanas después, es decir cuando se presenta la implantación (23).

## INDICACIONES TERAPEUTICAS:

- Abortivo (23)

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:

No se tiene datos

## REACCIONES SECUNDARIAS:

- SISTEMA DIGESTIVO: Anorexia, pérdida de peso, diarrea y melena (23,72).

## POSOLOGIA:

(Ver productos comerciales citados en el cuadro 31).

Su acción embriotóxica se da cuando se administran 12.5mg/kg en el día 20 de la gestación (5,17), algunos experimentos reportan que es inefectiva si se administra una semana antes o después de esta fecha (23).

**SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

Se han reportado efectos tóxicos con su uso (23).

## 2. ZONA PELUCIDA (ZP)

### PRODUCTOS COMERCIALES:

Hasta la fecha no existen productos comerciales a la venta, los estudios que se han realizado utilizaron preparaciones únicas de acuerdo al protocolo experimental a investigar (63,66,67).

### MECANISMO DE ACCION:

La zona pelúcida (ZP) es una capa de ácido glicoprotéico, no celular, que circunda al ovocito de los mamíferos. Este ácido se deposita totalmente durante la foliculogénesis temprana (63,66), es solamente un producto del desarrollo del cigoto (66).

La ZP del cigoto de los mamíferos tiene numerosas funciones:

1. Es la zona de mayor interacción del huevo con el espermatozoide para la fertilización (67,66)
2. Previene la entrada excesiva de espermatozoides en el ovocito (67)
3. Es un puente importante para la implantación embrionaria (66)
4. Es responsable de prevenir la adhesión a implantación de los embriones en el epitelio del oviducto (67).
5. Existen estudios que sugieren que la inmunización contra la ZP puede intervenir con los niveles normales de progesterona plasmática disminuyéndolos, por lo que se sospecha que puede causar fallas en la ovulación (66).
6. La ZP es altamente específica de especie, es pobremente aloantigénica pero muy xenoantigénica, es decir tiene una potente respuesta inmune cuando se utiliza ZP de una especie para inmunizar a otra distinta (67).

Por fertilización se entiende que un espermatozoide penetre en la ZP de un ovocito (63). Para que éste penetre se necesita de la fusión de la membrana plasmática del huevo con el espermatozoide (67) y del reconocimiento de las glicoproteínas de la ZP por el espermatozoide (63).

Se tiene como proyecto de investigación la inducción de inmunoanticoncepción aplicando antígenos contra la ZP (98), a partir de ZP de ovocitos ovulados (17,23,30). La técnica está basada en inducir artificialmente autoinmunidad, respondiendo inicialmente inhibiendo la fertilidad y eventualmente produciendo una infertilidad permanente (63,66) o bien fallas en la luteinización (66).

En el laboratorio se ha purificado proteína de la zona pelúcida porcina (ZPP) y se ha inoculado en perras produciendo así anticuerpos que responden en contra de la ZP del propio animal (63).

El posible mecanismo de acción de la ZPP aplicada en la perra puede basarse en lo siguiente:

- Por medio de inmunización pasiva
- Por la inhibición de la interacción ZP-esperma
- Por la desorganización del folículo ovárico al desarrollarse y diferenciarse (66), al degenerar los ovocitos pueden causar infertilidad (67). Pero como este efecto es temporal puede ser que la función ovárica normal retorne tiempo después (66).

Anteriormente se había asumido que la reducción de la fertilidad se debía a la inhibición del espermatozoide, a la penetración de una matriz glicoprotéica extracelular alrededor del óvulo, o bien a ambas. Recientemente se ha reportado que la efectividad de la inmunización con proteínas de la ZP puede resultar en una dramática alteración de la función ovárica, ya que la cantidad de folículos primarios, secundarios y terciarios se ven reducidos después de 7 semanas de haber inmunizado a las hembras (30).

Con la aplicación de ZP de otra especie se busca que se forme una capa de complejo antígeno-anticuerpo sobre los ovocitos ovulados de la perra para inhibir la penetración del espermatozoide (22,23,64,65) en la zona ya que bloquea los sitios receptores espermáticos que se encuentran aislados en la zona no permitiendo la fertilización (64,66), o bien que el acarreo de anticuerpos altere la interacción ovocito-folículo para que eventualmente se agoten los folículos fértiles del ovario (22,23).

Se ha escogido como antígeno preferencial la ZPP debido a que tiene una reacción antigénica cruzada con la zona pelúcida canina (ZPC) (65). Se han utilizado preparados de zona pelúcida porcina cruda (ZPPc) y preparados de zona pelúcida porcina purificada (ZPPp) (66,67). El antisuero con anticuerpos anti-ZPP inhibe la penetración del espermatozoide bloqueando la fertilización (65,66). Es posible que los cambios en la ZP de las hembras inmunizadas prevenga la interacción normal del ovocito con la eclosión folicular y también interfiera con la función de las células ováricas, lo cual se puede traducir en ciclos estrales anormales (65,66).

Durante el proceso de fertilización el complejo antígeno-anticuerpo aparentemente bloquea los sitios receptores del espermatozoide haciendo que el ovocito sea irreconocible para éste.



En caso de que ya hubiese desarrollo embrionario se inhibe el control enzimático de la ZP del ovocito, provocando la muerte del embrión o bien bloqueando o terminando la gestación (45).

Esta determinado que los anticuerpos existentes en el fluido folicular de las perras tratadas interactúan con la ZP del ovocito antes de la ovulación y así el óvulo no podrá ser fertilizado (45). Se ha observado que en las perras que se cruzaron y no quedaron gestantes los complejos antígeno-anticuerpo no interactúan con la capacidad del espermatozoide debido a una falla en él para reconocer los sitios receptores del ovocito (45). Se ha comprobado que para que se produzca una reacción es necesaria la penetración del espermatozoide en el ovocito y se requiere de que el título de anticuerpos producidos por la inyección de ZPP sea de 1:10000 o 1:100000, esto determinado por medio de inmunofluorescencia (65).

Esta inmunización tiene las siguientes ventajas:

- No es un método abortivo sino que más bien un inhibidor de la fertilización (30).
- Se necesitan bajos niveles de anticuerpos para bloquear la fertilización (30).
- Los antígenos contra la ZP son muy específicos (30).
- La ZP de una gran variedad de especies animales tienen una reacción inmunológica cruzada (30).

#### **INDICACIONES TERAPEUTICAS:**

Supresión de la fertilidad por medio de inmunización (23,30,45,63, 66,67) hasta por 1-2 años (65) o más.

#### **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES:**

No se sabe cuanto es el tiempo de efectividad como inmunoanticonceptivo en las hembras tratadas con ZPP (65), ya que la infertilidad es solo temporal (65,66). En promedio es un año, pero los periodos de infertilidad inducidos con este antígeno son muy variables (66).

#### **REACCIONES SECUNDARIAS:**

Algunas de las alteraciones en el tracto reproductivo de la perra causados por la aplicación de antígenos contra la ZP no se pueden considerar como efectos colaterales verdaderos, ya que de alguna manera son estos mismos los que van a causar el objetivo primordial, que es la infertilidad (66). Sin embargo, se mencionaran:

- **SISTEMA REPRODUCTOR:** Cuando se han utilizado preparaciones de ZPPc se ha observado que se producen quistes foliculares, fallas en la línea del células de la granulosa, discontinuidad en la teca interna del ovario, ovocitos degenerados, estros normales o anormales, pero infértiles, prolongada elevación del estradiol (67), sangrado prolongado durante el proestro y estro, quistes ováricos pequeños y ovarios engrosados (84).

Cuando se han utilizado preparaciones de ZPPP se han causado ciclos estrales anormales, quistes ováricos, fallas en la ovulación y que se puede ovular o degenerar el ovocito, estros prolongados pero infértiles hacia la 2ª inyección. Las perras con ciclos estrales anormales tuvieron también ovarios anormales (67)

En general cualquiera de las preparaciones pueden afectar de manera impredecible el ciclo estral de la perra tratada, es decir puede producir ciclos estrales anormales por razones desconocidas y puede haber descarga vaginal de tiempo en tiempo, se sugiere que interfiere con la función ovárica normal (65). Algunas investigaciones indican que puede haber alteraciones en los perfiles hormonales reproductivos e irregularidades fisiológicas en el ovario (98).

- **PIEL:** Formación de úlceras y abscesos en el sitio de aplicación, sobre todo cuando se utiliza coadyuvante de Freund's. La reacción se presenta 24 horas postinyección (66).

### **POSOLOGÍA:**

La vía de administración es IM (17,63) o SC ( ).

Para comenzar la terapia se tienen que tomar en cuenta los siguientes factores:

- Selección del régimen de inmunización (98)
- Dosis del antígeno (98)
- Adyuvante de selección (98)

Los adyuvantes pueden ser sales de calcio, sales de aluminio, preparaciones lipídicas metabolizables, aceite mineral, liposomas, polímeros biodegradables, etc. El adyuvante de elección es el de Freund's (66,67,98), ya que con el se han obtenido los mejores resultados para producir infertilidad tanto in vitro como in vivo (66) aunque también se han utilizado otros como el ALUM, y el CP 26,961, que es un aminolípido sintético (66,67) el cual alcanza títulos de anticuerpos muy variados que van desde 1:1000 hasta 1:10000, sin embargo también se obtienen buenos resultados (66).

El uso de compuestos antigénicos altamente purificados que contienen ZPP se ha inyectado en hembras prepúberes y ha podido prevenir el ciclo estral

en un período mayor a 17 meses (63). Al observarse histológicamente los ovarios de las perras tratadas presentaron ausencia de actividad folicular (63).

También se ha aplicado ZPP, altamente estéril y solubilizada con el coadyuvante de Freund's. Los títulos de anticuerpos logrados con esta preparación por medio de la prueba de inmunofluorescencia es de 1:10000 (65,66) y los anticuerpos tuvieron reacción cruzada con la ZPC.

Se ha utilizado también ZPC, con resultados similares a los obtenidos por la aplicación de ZPP. Ambas causan inhibición de la penetración del espermatozoide (65), pero los resultados de este estudio revelan que la ZPP es mucho más efectiva que la ZPC (65,66). Se necesitan por lo menos 3 inyecciones de ZPP para producir los títulos de anticuerpos suficientes para que no haya tal penetración (65). Algunos autores sugieren que los títulos de anticuerpos mínimos, necesarios para lograr un efecto de inmunointerconcepción son de 1:2000 los cuales provocan un ciclo estral normal pero infértil, mientras que cuando se logran títulos de 1:4000 el ciclo estral es anormal e infértil (16e).

Se han utilizado ZPPc y ZPPp, obteniéndose los siguientes resultados:

Se recomiendan dosis de 300 µg de ZPPc en 3 tiempos (67). La inmunización consiste en aplicar 0.5 mg de proteínas de la ZP, durante 3-5 días (67).

Con el uso de ZPPc las perras tratadas concibieron hasta 3 ciclos estrales posteriores a la inmunización (66). El comportamiento del celo después del tratamiento es normal (45), los celos fueron infértiles hasta por 2 años (67). Por lo que aunque la perra se aparee no quedará gestante (45). Los títulos de anticuerpos contra ZP creados con ZPPc son de 1:10000 ó más, (67).

En un estudio se aplicaron 3 inyecciones de ZPPp causando niveles de anticuerpos moderados, ciclos estrales y patrones esteroidales normales, pero con buena respuesta anticonceptiva. La aplicación de 6 inyecciones de ZPPp puede causar ciclos estrales anormales. Los mejores resultados en cuanto a títulos de anticuerpos se han obtenido cuando se utiliza ZPPp con coadyuvante de Freund's o CP20,961, causando buen porcentaje de infertilidad (66).

El experimento consistió en lo siguiente: Una perra fue tratada con 0.27mg de ZPPc sin adyuvante cada 2 semanas. Otras perras recibieron 0.4mg de ZPPc o ZPPp en 0.5ml de NaCl al 0.9% bufferado a pH 8 con adyuvante CP-20,961 (10.5mg de diluyente disuelto en 75 µg de etanol), emulsificado a 0.5ml de ZPPc ó ZPPp y 1.18ml de vehículo oleoso. Este preparado se aplicó en 3 ocasiones, por vía IM, a intervalos de 1 mes.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: El primer ciclo estral después de la inmunización fue normal, es decir edema vulvar, sangrado, etc.,

pero fue infertil. En un experimento en el cual se aplicaron 6 inyecciones el 2º ciclo estral se caracterizó por tener un estro prolongado (66).

Se realizó un experimento con ZPPc y ZPPp, en perras, para comparar resultados y se obtuvo que se presentan mucho mejores títulos de anticuerpos con la aplicación de ZPPc, pero tiene la desventaja de que produce más anomalías en el ciclo estral. Las hembras que se inmunizaron contra ZPPp quedaron inmunizadas sólo durante un ciclo estral (64). Sin embargo en otro experimento se obtuvieron mejores resultados con la aplicación de ZPPp (66).

Otro protocolo es utilizar un antisuero, con títulos de 1000 anticuerpos anti-ZP y adyuvante incompleto de Freund por vía SC (65), durante la mitad del diestro hasta el anestro (64,65).

El tratamiento consiste en inyectar un antisuero que contiene títulos de 2000 anticuerpos anti-ZPP inyectado en 0.5 ml de PBB emulsificado con 0.5ml de adyuvante completo de Freund's (65,98) por vía IM, cada mes durante 4 ó 6 meses (64,65).

#### **SOBREDOSIS Y TOXICIDAD:**

No se tienen datos.

### 3. RADIACIONES

**TIPO DE RADIACION:**

Radiaciones X

**MECANISMO DE ACCION Y USOS:**

- Control de la fertilidad (115).

**TECNICA:**

Radiación directa de los ovarios de la perra a través de cirugía abdominal (115).

**OBSERVACIONES:**

Es un método incosteable además de que puede ser reversible (115). El animal se tiene que someter a cirugía general por lo que conviene más realizar la técnica de OVH.

**VENTAJAS Y DESVENTAJAS:**

Puede producir tumoraciones, por lo que la técnica de OVH es mucho más segura y eficaz (115).

## ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

De acuerdo a la investigación y recopilación bibliográfica realizada en este trabajo se concluyó que la mayoría de los métodos farmacológicos existentes para controlar el ciclo reproductivo de la perra aún no producen resultados concretos, por lo tanto no pueden ser utilizados de manera confiable en la práctica clínica debido a que la mayoría de estos métodos aún se encuentran en fase experimental. Sin embargo, a pesar de lo anterior algunos Médicos Veterinarios los utilizan sin saber las repercusiones que con su uso pueden traer.

Además cada fármaco presenta características farmacológicas diferentes, existiendo variación en cuanto a su mecanismo de acción, método de aplicación, dosis y efectos colaterales. Todos estos aspectos deberán ser evaluados por el MVZ para que de esta manera sea capaz de establecer un tratamiento adecuado en función de las necesidades clínicas de cada caso en estableciendo las ventajas y desventajas que dicho tratamiento ofrece.

En el cuadro 32 se resumen las aplicaciones clínicas y efectos colaterales de los diferentes fármacos para el control del ciclo reproductivo de la perra.

**CUADRO 32**  
**APLICACIONES Y EFECTOS COLATERALES DE LOS METODOS**  
**FARMACOLOGICOS UTILIZADOS PARA EL CONTROL DEL CICLO**  
**REPRODUCTIVO DE LA PERRA**

FARMACO	USOS	EFECTOS COLATERALES
PROGESTAGENOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibición de la ovulación</li> <li>• Inhibición o control del celo</li> <li>• Prevención de la hiperplasia vaginal</li> <li>• Alivio de la pseudogestación</li> <li>• Aumento o disminución de la lactación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polidipsia, poliuria y letargo</li> <li>• Retención de líquidos</li> <li>• Acromegalia</li> <li>• Mucometra, HQE y piometra</li> <li>• Tumores mamarios</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Anemia</li> </ul>
ANTI-PROGESTAGENO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevención de la nidación</li> <li>• Abortivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento del cortisol</li> <li>• Descargas vaginales purulentas</li> </ul>
ESTROGENOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevención de la nidación</li> <li>• Alivio de la pseudogestación</li> <li>• Alivio de vaginitis no infecciosas</li> <li>• Inducción del celo</li> <li>• Tratamiento de</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucometra, HQE y piometra</li> <li>• Anemia mortal</li> <li>• Incontinencia urinaria</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incontinencia urinaria</li> <li>Tratamiento de piometra</li> </ul>	
<b>ANTIESTROGENOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abortivo</li> <li>Tratamiento para el cáncer de mama y de endometrio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipocalcemia</li> <li>Alteraciones hemáticas</li> </ul>
<b>ANDROGENOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevención del celo</li> <li>Interstero prolongado</li> <li>Tratamiento de pseudociela de</li> <li>Tratamiento de piometra</li> <li>Tratamiento de tumores mamarios</li> <li>Supresión de la lactación</li> <li>Tratamiento de mastitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cierre de las epífisis óseas</li> <li>Daño hepático</li> <li>Agrandamiento del clitoris</li> <li>Masculinización</li> <li>Aumento de descargas vaginales</li> <li>Constipación de las glándulas anales</li> </ul>
<b>CORTICOSTEROIDES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abortivos</li> <li>Inducción del parto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retardo en la producción láctea</li> </ul>
<b>PROSTAGLANDINAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abortivo</li> <li>Inducción del parto</li> <li>Tratamiento de piometra</li> <li>Acorchamiento del intervalo interestral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incoordinación, letargo y ansiedad</li> <li>Salivación, vómito, diarrea y defecación</li> <li>Polipnea, jadeo, insuficiencia respiratoria</li> <li>Taquicardia y fibrilación ventricular</li> <li>Sangrados vaginales</li> </ul>
<b>GnRH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inducción del celo</li> <li>Inhibición del celo</li> <li>Tratamiento de quistes ováricos</li> <li>Tratamiento de prolapso vaginal</li> <li>Tratamiento de pseugestación</li> <li>Abortivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se tienen datos</li> </ul>
<b>HORMONAS ADENOHIPOFISIARIAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FSH</li> <li>Inducción del celo</li> <li>LH</li> <li>Anticoncepción</li> <li>Inducción del celo</li> <li>ANTIPROLACTINICOS</li> <li>Abortivo</li> <li>Inhibición de la nidación</li> <li>Inducción del proestro</li> <li>Tratamiento de pseugestación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se tienen datos</li> <li>No se tienen datos</li> <li>Inapetencia, náuseas, anorexia y emesis</li> <li>Arritmia cardíaca y taquicardia</li> <li>Descargas vaginales</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de galeotomas e hiperprolactinemia</li> <li>• Tratamiento de congestión mamaria</li> <li>• Tratamiento para la regresión de la glándula mamaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hemorragias</li> <li>• Letargo</li> </ul>
<b>HORMONAS NEUROHIPOFISIARIAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de la inercia uterina</li> <li>• Tratamiento para la excreción de leche</li> <li>• Tratamiento de hemorragias uterinas</li> <li>• Expulsión de fetos momificados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arritmia cardíaca</li> <li>• Náuseas y vómito</li> <li>• Contracción tetánica y ruptura uterina</li> </ul>
<b>HORMONAS PLACENTARIAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inducción del celo</li> <li>• Prolongación del celo</li> <li>• Inducción de la ovulación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperestrogenismo</li> <li>• Enfermedades uterinas</li> <li>• Sangrados vaginales</li> </ul>
<b>MÉTODOS VARIOS</b>	<p><b>ISOQUINOLONAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abortivo</li> </ul> <p><b>ZONA PELUCIDA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticoncepción inmunológica</li> </ul> <p><b>RADIACIONES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticoncepción</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anorexia y pérdida de peso</li> <li>• Diarrea y melena</li> <li>• Daños en el tracto reproductor</li> <li>• La anticoncepción puede ser reversible</li> </ul>

Resultaría interesante investigar el por qué algunos estudios que se estaban realizando sobre este tema han quedado inconclusos a pesar de que aparentemente se estaban obteniendo resultados preliminares satisfactorios, o bien abrir el campo de investigación experimental con el fin de obtener resultados más certeros, concretos y confiables.



## LITERATURA CITADA

1. Alemán, A., van Tulder, G.: El uso de hormonas para el control del celo en pequeñas especies. Primer Curso Internacional de Reproducción Canina. (Memorias). Méx., D. F., México, 1992. 50-53. AIIBIR. México. (1992).
2. Allen, E. W.: Fertility and Obstetrics in the Dog. Blackwell Scientific Publications, London 1990.
3. Almanza, M. L. D.: Prontuario de Especialidades Veterinarias. 14ª. Edición. EDICIONES PLM. Méx. 1994.
4. Arbeiter, K., Bras, W., Bellavio, R. And Jöchle, W.: Treatment of pseudopregnancy in the bitch with cabergoline and ergoline derivats. J. Sm. Anim. Prac. 29: 781-788. (1988).
5. Archibald, L. F., Ingraham, R. H. and Godke, R. A.: Inability of progestagen pretreatment to prevent premature luteolysis of induced corpora lutea in the anestrus bitch. Theriogenology, 3: 419-426. (1984).
6. Arnold, S., Arnold, P., Concannon, P. W., Wellenmanns, R., Hubler, P.: Effect of duration of PMSG treatment on induction of per-oestrogenism in dogs. J. Reprod. Fert. Suppl. 39: 115-122 (1989).
7. Binnington, A. G. y Cocckshutt, J. R.: Toma de decisiones en Cirugía de Tejidos Blandos en Pequeños Animales. Interamericana Mc Graw Hill, México, D. F., 1991.
8. Bouchard, G. F., Gross, S., Ganjam, V. K., Youngquist, R. S., Concannon, P. W., Krause, G. F., and Reddy, C. S.: Oestrus induction in the bitch with the synthetic oestrogen diethylstilbestrol. J. Reprod. Fert. suppl. 47: 515-516. (1993).
9. Bouchard, G., Youngquist, R. S., Clark, B., Concannon, P. W. And Brawun, W. F.: Estrus induction in the bitch using a combination diethylstilbestrol and FSH-P Theriogenology 1: 51-65. (1991).
10. Bouchard, G., Youngquist, R. S., Villancourt, P., Krause, G. F., Guay, P. and Pararis, M.: Seasonality and variability of the interestrus interval in the bitch. Theriogenology, 1: 41-50. (1991).
11. Bowen, R.A., Olson, P. N., Young, S. and Withrow, S. J.: Efficacy and toxicity of tamoxifen citrate for prevention and termination of pregnancy in bitches. Am. J. Vet. Res. 1: 27-31. (1988).
12. Brawer, J. R., Beaudet, A., Desjardins, G. C., and Schipper, H. M.: Pathologic effect of estradiol on the hypothalamus. Biology of Reproduction, 49: 647-652. (1993).

13. Broakman, A., Okkens, A. C. And Haften, van, B.: Medical methods to terminate pregnancy in the dog. Small Animal 11: 1505-1511. (1993).
14. Buhl, C. W., Tatcher, M-J., Shille, M. V., Alvarez, M. I., Lannon, P. A. and Johnson, J.: Synthesis of uterine endometrial proteins during early diestrus in the cyclic and pregnant dogs and after estrogen and progesterone treatment. Biology of Reproduction 47: 326-336. (1992).
15. 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. 1988.
16. Cain, J. L., Lasley, B. L., Cain, G. R., Feldman, E. C. and Steberfeldt, G. H.: Induction of ovulation in bitches with pulsatile or continuous infusion of GnRH. J. Reprod. Fert. Suppl. 39: 143-147. (1989).
17. Carter, C. N.: Pet population control: Another decade without solutions? JAVMA 197: 192-195. (1990).
18. Christiansen, Y. J.: Reproduction in the Dog and the Cat. Bailliere Tindall W. B. Saunders Co. London 1984.
19. Colon, J., Kimball, M., Hansen, B. and Concannon, P. W.: Effects of contraceptive doses of the progestagen megestrol acetate on luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion in female dogs. J. Reprod. Fert. Suppl. 47: 519-512 (1993).
20. Concannon, P. W.: Induction of fertile oestrus in anoestrous dogs by constant infusion of GnRH agonist. J. Reprod. Fert. Suppl. 39: 149-160 (1989)
21. Concannon, P. W.: Métodos para la inducción rápida del estro en perras. En: Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales. Editado por: Kirk, W. R., Bonagura, D. J., 1063-1067. Interamericana-Mc Graw-Hills México, 1994.
22. Concannon, P. W. and Meyers-Wallen, V. N.: Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dogs and cats. JAVMA 7: 1214-122. (1991).
23. Concannon, P. W. and Meyers-Wallen, N. V.: Pet overpopulation. J. Am. Vet. Med. Ass. 199: 1215-1229. (1991).
24. Concannon, P. W., Montanes, A. and Frank, D.: Suppression of LH secretion by constant infusion of GnRH agonist in dogs by constant subcutaneous administration of GnRH-agonist. 11th. Congress on Animal Reproduction and Artificial Insemination (Memories). Dublin. Dublin, 1988.
25. Concannon, W. P., Temple, M., Montanes, A. and Frank, D.: Synchronous delayed oestrus in beagle bitches given infusions of gonadotrophin-releasing hormone superagonist following with drawal of progesterone implants. J. Reprod. Fert. Suppl. 47: 522-523. (1993).

26. Concannon, P. W., Weinstein, P., Whaley, S. and Frank, D.: Suppression of luteal function in dogs by luteinizing hormone antiserum and by bromocriptine. J. Reprod. Fert. **81**:175-180. (1987).
27. Cunningham, G. J.: Fisiología Veterinaria. 3ª. edición. Interamericana-Mc Gray-Hill, México. 1992.
28. Delverdier, M., Ferry, J., Royal, L. y Berthelot, X.: Tratamiento de la piometra de la perra por las prostaglandinas. Revue de Médecine Vétérinaire **3**: 28-34. (1984).
29. Doelle, G.C., Evans, R. M., Alexander, A. N., and Rabin, D.: Antifertility effect of an LHRH agonist in men. In Advances in Reproductive Health Care. Edited by: Vickery, B.H., Nestor, J. J. And Hafez, E. S. E. 271-2762. MTP Press Limited, Boston, Texas, 1984.
30. Dumbarr, S. B. and Schowcebel, E.: Fertility studies for the benefit of animals and human beings: Development of improved sterilization and contraceptive methods. JAVMA **9**: 1166-1170. (1988).
31. England, W. C. G., and Allen, E. W.: Repeatability of events during spontaneous and gonadotrophin-induced oestrus in bitches. J. Reprod. Fert. **93**: 443-488 (1991).
32. Evans, H. E. y Delahunta, A.: Disección del perro de Miller. Interamericana, Méx. D. F., 1981.
33. Evans, J. M.: The veterinary uses of progestagens. New Zealand Veterinary Journal **3**: 25-34.(1976).
34. Evans, J. M.: Oestrus control in the bitch. J. Small Anim. Pract. **29**.: 535-541 (1988).
35. Evans, J. M., and Sutton, D. J.: The use of hormones, especially progestagens, to control oestrus in bitches. J. Reprod. Fert. Suppl. **39**: 163-173. (1989).
36. Evans, J. M., and Sutton, D. J.: The versatility of progestagens in small animal. Veterinary Practice **3**: 3-12.(1992).
37. Faulkner, C. L.: Control of canine and feline populations. J. Am. Anim. Hos. Assoc. **165**: 250-255 (1975).
38. Faulkner, C. L.: Dimensions of the pet population problem. J. Am. Anim. Hos. Assoc. **166**: 477-478 (1975).
39. Feldman, C. E., Nelson, W. R.: Endocrinología y Reproducción Canina y Felina. Intermedica. 1991.
40. Fieni, F., Fuhier, M., Tainturier, O., Bruyas, J. F., and Pridi, S.: Use of cloprostenol for pregnancy termination in dogs. J. Reprod. Fert. Suppl. **39**: 332-333. (1989).

41. Fuentes, H. V. O.: *Farmacología y Terapéutica Veterinarias*. Interamericana. 2ª. ed. Méx. D.F., 1986.
42. Fuentes, R. M., Cárdenas, L. J., de Aluja, S. A.: Cálculo de la población canina en la ciudad de México, determinación de sus condiciones de estancia y su destino. *Rev. Vet. Méx.* 12: 59-71 (1981).
43. Galina, C., Salliel, A., Valencis, J., Becerril, J., Bustamante, G., Calderon, A., Duchateau, A., Fernández, S., Olguín, A., Páramo, R., y Zarco, L.: *Reproducción de Animales Domésticos*. 3ª. Edic. Limusa. México, D. F., 1991.
44. Gilbert, O. R., Nöthling, O. J. and Oettle, E. E.: A retrospective study of 40 cases of canine pyometra-metritis treated with prostaglandins F2 $\alpha$  and broad-spectrum antibacterial drugs. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 39: 225-229. (1989).
45. González, A., Allen, A. F., Post, K., Mapletoft, R. J. and Murphy, B. D.: Immunological approaches to contraception in dogs. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 39: 189-198. (1989).
46. Goodman, J., Gilman, T.: *Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 8a. Edic. Panamericana Méx., 1991.
47. Haeflén van, B., Dieleman, S. J., Okkens, A. C., Bevers, M. M., and Willems, A. H.: Induction of oestrus and ovulation in dogs by treatment with PMSG and/or Bromocriptine. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 39: 330-331. (1989).
48. Háfex, E. S.: *Reproducción e Inseminación en Animales*. 5ª edición. Interamericana Mc Graw Hill. Méx. D. F., 1989.
49. Jeffcoate, I. A.: Concentration of luteinizing hormone and oestradiol in plasma and response to injection of gonadotrophin-releasing hormone analogs at selected stages of anoestrus in domestic bitches. *J. Reprod. Fert.* 94: 423-429. (1992).
50. Jockson, E. K. M.: Contraception in the dog and cat. *Br. Vet. J.* 2: 132-137. (1984).
51. Jöchle, W.: Pet population control. *Canine Practice*, 1: 8-18 (1974).
52. Jöchle, W.: Pet population control in Europe. *JAVMA* 7: 1225-1229. (1991).
53. Jöchle, W., Arbeiter, K., Post, K., Ballabio, R. and D'Ver, A. S.: Effects on pseudopregnancy, pregnancy and interestrus intervals on pharmacological supression on prolactin secretion in female dogs and cats. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 39: 199-207. (1989).
54. Jöchle, W., Ballabio, R. and di Salle, E.: Inhibition of lactation in the beagle bitch with the prolactin inhibitor Cabergoline (FCE21336) dose response and aspects of long-term safety. *Theriogenology* 5: 799-810. (1987). (14E)
55. Jones, E. D., Joshua, O. J.: *Problemas Clínicos de la Reproducción Canina*. El Manual Moderno, México, 1982.

56. Keister, D. M., Guther, R. F., Kaiser, L. D. and D'Ver, A. S.: Efficacy of oral epostane administration to terminate pregnancy in mated laboratory bitches. J. Reprod. Fert. Suppl. **39**: 241-249. (1989).
57. Keister, D. M., Kaiser, L. D., Gensburg, L. J., D'Ver, A. S., and Ehrhart, W.: The use of epostane, A 3 $\beta$ -Hydroxysteroid D-hydrogenase 8 $\alpha$ -5 Isomerase enzyme inhibitor, in oil suspension as a mismating agent in the dog. Theriogenology **3**: 497-506. (1986).
58. Kirk, W. R., Bonagura, D. J.: Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales. 12<sup>a</sup> edición. Interamericana McGraw-Hill. México. 1994.
59. Kusuma, H. P. S. and Tainturier, D.: Comparison of induction of oestrus in dogs using metergoline, metergoline plus, human chorionic gonadotrophin, or pregnant mares'serum gonadotrophin. J. Reprod. Fert. Suppl. **47**: 363-370. (1993).
60. Lein, D. H., Concannon, P. W., Hornbuckle, W. E., Gilbert, R., O., Glendening, J. R. and Dunlap, H. L.: Termination of pregnancy in bitches for administration of prostaglandin F $2\alpha$ . J. Reprod. Fert. Suppl. **39**: 231-240. (1989).
61. Lerner, L. J.: Development of novel embryotoxic compounds for interceptive fertility control in the dog. J. Reprod. Fert. Suppl. **39**: 251-265. (1989).
62. Linde-Forsberg, C., Kindahl, H. and Madej, A.: Termination of mid-term pregnancy in the dog with oral RU486. J. Small Anim. Prac. **33**: 331-336. (1992).
63. Lowrey, F. E.: Use of recombinant zona pellucida proteins in developing immunocontraceptive vaccines for dogs and cats. J. Reprod. Fert. Suppl. **47**: 557. (1993).
64. Mahi-Brown, C. A.: Prospects for control of fertility in the female dog by active immunization with porcine zona pellucida proteins. Biology of Reproduction **31**: 301-309. (1985).
65. Mahi-Brown, C. A., Huang, T. T. F. and Yanagimachi, R.: Infertility in bitches induced by active immunization with Porcine Zonae pellucidae. The Journal of Experimental Zoology **222**: 89-95. (1982).
66. Mahi-Brown, C. A., Yanagimachi, R., Hoffman, J. C. and Huang, T. T. F.: Fertility control in the bitch by active immunization with Porcine Zonae pellucidae: Use of different adjuvants and patterns of estradiol and progesterone levels in estrus cycles. Biology of Reproduction **32**: 761-772. (1985).
67. Mahi-Brown, C. A., Yanagimachi, R., Nelson, M. L., Yanagimachi, H. and Palumbo, N.: Ovarian Histopathology of bitches immunized with Porcine Zonae pellucidae. AJRM **18**: 94-103. (1988).

68. Martin, R. J.: Small Animal Therapeutics. Wright, Great Britain, 1989.
69. McDonald, E. L., Pineda, H. M.: Endocrinología Veterinaria y Reproducción. 4a. Edic. Interamericana. Méx., 1989.
70. McRae, G.I., Robert, B. B., Worden, A. C., Bajka, A. And Vikery, B. H.: Long-term reversible supression of oestrus in bitches with nafarelin acetate, a potent LHRH agonist. J. Reprod. Fert. 74: 389-397. (1985)
71. Mamon, M. A., Myers, N. C., Agarwal, R. K., Penninck, D. G., and Kumar, A. M.: Termination of unwanted pregnancy with prostaglandin F2 $\alpha$  in two dogs. Canine Practice 1: 5-10. (1993).
72. Méndez, A. R. E.: Diversos métodos utilizados en perros para controlar la natalidad canina. Revisión bibliográfica. Tesis de licenciatura. Esc. Med. Vet. Zool. Universidad Nacional Autónoma de México. Méx., D. F. 1981.
73. Meyers-Wallen, N. V.: Estro persistente en la perra. En: Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales. Editado por : Kirk, W. R., Bonagura, D. J., 1067-1070. Interamericana, México, 1994.
74. Misdorp, W.: Progestagens and mamary tumors in dogs and cats. Acta Endocrinológica, 125: 27-31. (1991).
75. Oettle, E. E.: Clinical experience with prostaglandin F2 $\alpha$  THAM as a luteolytic agent in pregnant and non pregnant bitches. Journal South African Veterinary Association, 53: 239-242. (1982).
76. Oettle, E. E., Bertschinger, H. J., Botha, A. E. and Mareis, P.: Luteolysis in early diestrous beagle bitches. Theriogenology, 3: 515-521. (1987).
77. Oettle, E. E., Botha, E. and Peiter, I.: Preliminary report on the effect of prostaglandin F2 $\alpha$  on the duration of the oestrus interval in beagle bitches. Theriogenology, 2: 409-414. (1985).
78. Olson, P. N., Nett, T. M., Bowen, R. A., Sawyer, H. R. And Niswender, G. D.: Endocrine regulation of the corpus luteum of the bitch as a potential target for altering fertility. J. Reprod. Fert. Suppl. 39: 27-40, (1989).
79. Olson, P. N., and Nett, T. 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. 1989.
80. Olson, P. N., Johnston, S. D., Root, M. V. and Hegstad, R. L.: terminating pregnancy in dogs and cats. Animal Reproduction Science 28: 399-406. (1992).
81. Olson, P. N., Nett, T. M., Bowen, R. A., Aman, R. P. Sawyer, H. R., Gorell, T. A., Niswender, G. D.: A need for esterilization, contraceptives and abortifacients: Abandoned and unwanted pets. Part. II. Contraceptives. Compendium on Continuing Education 8: 3. 1986.

82. Olson, P. N., Nett, T. M., Bowen, P. A., Amann, R. P., Sawyer, H. R., Gorell, T. A., Niswender, G. D., Pickett, B. W., and Phemister, R. D.: Potential methods of contraception for dog and cats. Veterinary Technician, 2: 132-138. (1989).
83. Olson, P. N., Nett, T. M., Bowen, R. A., Amann, R. P., Sawyer, H. R., Gorell, T. A., Niswender, G. D., Pickett, B. W. And Phemister, R. D.: Current methods of sterilizing pets. Veterinarian Technician, 1: 66-80. (1989).
84. Onclin, K., Silva, L. D. M., Donney, Y. And Versteegen, J. P.: Lutetotropic action of prolactin in dogs and effects of a dopamine agonist, cabergoline. J. Reprod. Fert. Suppl. 47: 403-409. (1993).
85. Paradis, M., Post, K. and Mapletoff, R. J.: Effects of prostaglandin F<sub>2α</sub> on corpora lutea formation and function in mated bitches. Can. Vet. J. 8: 239-242. (1983).
86. Pares, V., and Sutton, D.: Recent investigations of the efficacy pseudopregnancy in bitch. J. Reprod. Fert. Suppl. 47: 544-545. (1993).
87. 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. 1984.
88. Post, K., Evans L. E. and Jöchle, W.: Effects of prolactin supression with cabergoline on the pregnancy of the bitch. Theriogenology, 6: 233-243. (1988).
89. Prabhakar, S., Sharma, R. D. and Dhaliwal, G. S.: Efficacy of hormonal and non-hormonal drugs for induction of oestrus in anoestrous bitches. Indian Vet. J. 67: 433-435. (1990).
90. Prabhakar, S., Sharma, R. D. and Roy, K. S.: Histological and histochemical changes in bitch ovaries after PMSG with hCG and clomiphene citrate treatment. Indian Vet. J. 66: 1133-1136. (1989).
91. Purswell, J. B.: Pharmaceuticals used in canine reproduction. Small Animal, 1: 54-60. (1994).
92. Ramkumar, T. and Adler, S.: Differential positive and negative transcriptional regulation by tamoxifen. Endocrinology, 13: 536-542. (1995).
93. Randolph, F. J. y Peterson, E. M.: Acromegalia (Exceso de hormona del crecimiento): Síndromes en perros y gatos. En: Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales. Editado por Kirk, W. R. y Bonagura, P. J., 358-363. Interamericana - Mc Graw Hill, México. 1994.
94. Rang, P. H., Dale, M. M.: Pharmacology. Churchill Livingstone, Edimburgo. 1987.

95. Rhoades, D. J., Turnwald, H. G.: Use of progestins. In: Small Animal Reproduction and Infertility. Edited by: Burke, J. T. 196-200 Lea and Febiger. Philadelphia 1966.
96. Romagnoli, S. E., Camillo, F., Cola, M., Jonston, S. D., Grassi, F., Ferdeghini, M., and Aris, G.: Clinical use of prostaglandin F2 $\alpha$  to induce early abortion in bitches: serum progesterone treatment outcome and interval to subsequent oestrus. J. Reprod. Fert. Suppl. **47**: 425-431. (1993).
97. Rosenstein, E.: Prontuario de Especialidades M3dicas. 38 $^{\circ}$  Edici3n. Ediciones PLM. M3xico, D.F. 1992.
98. Sacco, A. G.: Zona Pellucida: Current status as a candidate antigen for contraceptive vaccine development. AJRM **15**: 122-130. (1987).
99. Sahara, K., Murakoshi, M., Nishina, T., Kino, H., and Tsutsui, T.: Pathologic changes related to subcutaneous implantation, of Chlormadinone Acetate for preventing estrus in bitches. J. Vet. Med. Sci. **56**: 425-427. (1994).
100. Sahara, K., Tsutsui, S., Naiton, Y., and Fujikura, K.: Prevention of estrus in bitches by subcutaneous implantation of Chlormadinone Acetate. J. Vet. Med. Sci. **55**: 432-434. (1993).
101. Sarker, M., Basu, S., Bandyopadhyay, S. K., Roychowdhury, R. and Samanta, P. K.: Effects of gonadotrophic and gonadal hormones on the genital tract of bitch. IJAR **1**: 83-86. (1992).
102. Sawada, T., Tamada, H., Inaba, T., and Mor, J.: Prevention of estrus in the bitch Chlormadinone Acetate administered orally. J. Vet. Med. Sci. **54**: 595-598. (1992).
103. Selman, J. P., Mol, A. J., Rutterman R. G., and Rijnberk, A.: Progestins and growth hormone excess in the dog. Acta Endocrinologica. **125**: 42-47. (1991).
104. Shille, V. M., Thatcher, M.-J., Lloyd, M. L., Miller, D. D., Seyfert D. F. And Sherrod, J.D.: Gonatrophic control of follicular development and the use of exogenous gonadotrophins for induction of oestrus and ovulation, in the bitches. J. Reprod. Fert. Suppl. **39**: 103-113. (1989).
105. Sisson, S. y Grossman, J. D.: Anatomía de los Animales Dom3sticos. 5 $^{\circ}$  Edici3n. Salvat, M3xico. D. F., 1966
106. Sumano, L. H., Ocampo, C. L.: Farmacología Veterinaria. McGraw-Hill. M3xico, 1988
107. Tsutsui, T., Kawakami, E., Orima, H., Yamauchi, M., Okubo, T. and Stabenfeldt, H.: Effects of prostaglandin F2 $\alpha$ -analogue administration on luteal function implantation of embryos and maintenance of pregnancy in bitches. Jpn. J. Vet. Sci. **3**: 496-540. (1989).



108. Tsutsui, T., Kawakami, E., Orima, H., and Ogasa, A.: Effects of prostaglandin F<sub>2α</sub>-analogue administration during the luteal phase on the next estrous cycle in the bitch. Jpn. J. Vet. Sci. **4**: 809-811. (1989).
109. Tsutsui, T., Shimizu, T., Shimizu, K. and Matsuzaki, M.: Induction of estrus and ovulation in the bitch. The Bulletin the Nippon Veterinary **31**: 143-149. (1982).
110. Vanderlip, L. S., Wing, E. A., Felt, P., River, J., Concannon, P. W. And Lestey, L. B.: Ovulation induction in anestrus bitches by pulsatile administration of gonadotrophin-releasing hormone. Laboratory Animal Science. **4**: 459-464. (1987).
111. Vatti, G.: Ginecología y Obstetricia Veterinarias. UTEHA, México, D. F. 1980.
112. Vickery, H. B., McRae, Y. G., Goodpasture, C. J. And Sanders, M. L.: Use of potent LHRH analoges for chorionic contraception and pregnancy termination in dogs. J. Reprod. Fert. Suppl. **39**: 175-187. (1989).
113. Wheaton, L.G. and Barbee, D. D.: Comparison of two dosages of prostaglandin F<sub>2α</sub> on canine uterine motility. Theriogenology. **40**: 111-120. (1993).
114. Wichtel, J. J., Whitacre, M. O., Yates, D. J. And Van, Camp, S.P.: Comparison of the effects of PgF<sub>2α</sub> and Bromocryptine in pregnant beagle bitches. Theriogenology. **33**: 829-836- (1990).
115. Wildt, E. D. and Seager, J. W. S.: Reproduction control in the dogs. Veterinary Clinics of North America. **7**: 775-787. (1980).
116. Wright, P. J.: The induction of estrus and ovulation on in the bitch using pregnant mare serum gonadotrophin and human chorionic gonadotrophin. Australian Veterinary Journal. **58**: 137-140. (1980).
117. Wright, P. J.: The induction of oestrus in the bitch using daily injections of pregnant mare serum gonadotrophin. Australian Veterinary Journal. **59**: 123-124. (1982).