

01673

1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

PROGRAMA DE MAESTRIA EN CIENCIAS DE LA PRODUCCION Y LA SALUD ANIMAL

NIVELES SERICOS DE PROGESTERONA Y PROLACTINA EN PERRAS CON PSEUDOGESTACION CLINICA

TESIS QUE SE PRESENTA PARA OBTENER EL GRADO DE: MAESTRIA EN PRODUCCION ANIMAL PRESENTA: ERNESTO GUADARRAMA MERCADO

TUTORES: ROSA MARIA PARAMO RAMIREZ CARLOS ESQUIVEL LACROIX

CIUDAD UNIVERSITARIA, MEXICO, D.F.

2002

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.

**A ABBÁ, gracias Padre por permitir tú voluntad. Nada se mueve si Tú no lo permites. Todo te lo debemos desde lo pequeño hasta lo divino.**

**Maestro, por que Tú eres la luz del mundo. Todo esta escrito. Hacer la voluntad del Padre la finalidad de esta creación. El Amor es el camino. El que tenga oídos que oíga.**

**A mis padres, José Luis Guadarrama y Ma. del Carmen Mercado, de quienes he aprendido que la salud y la educación no tienen precio, GRACIAS.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **AGRADECIMIENTOS**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**Al Dr. Luis Zarco, por todo su apoyo y ejemplo como persona , investigador y médico, Gracias por colaborar a hacer ésto una realidad**

**Al Dr. Alfonso García por su amistad e interés por la investigación y el desarrollo de la medicina veterinaria.**

**Al Dr. Jorge Román por toda la ayuda prestada y su búsqueda por ser mejor cada día.**

**Al CONACYT que a través de su apoyo (Beca: 72003) se pudo realizar este proyecto**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## CONTENIDO

	Página
Introducción	1
Revisión Bibliográfica	3
Justificación	20
Objetivos	21
Hipótesis	22
Material y Métodos	23
Resultados	26
Discusión	29
Conclusiones	33
Referencias	34
Lista de Figuras	39

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

La pseudogestación clínica en las perras se presenta durante la segunda mitad del diestro en perras no gestantes. La pseudogestación clínica se da cuando se presenta por lo menos un signo de gestación con secreción de glándula mamaria que puede ir desde una secreción clara hasta leche propiamente hablando. Se consideraba que esta situación se producía por el descenso de la progesterona sérica y por el incremento de la prolactina sin haberse comprobado esto anteriormente. Tampoco se había determinado si la signología estaba relacionada a los niveles séricos de dichas hormonas. En la presente investigación se determinaron los niveles séricos de progesterona y prolactina en perras pseudogestantes clínicas, lactantes, no gestantes en diestro y en anestro, así como, la relación de éstas con la signología presentada. Se utilizaron 15 perras en cada grupo, obteniéndose muestras sanguíneas en diferentes días pos-estro para conocer los niveles séricos hormonales bajo estudio mediante radioinmunoanálisis. El análisis estadístico se efectuó con la prueba T de Student y de análisis de varianza con mediciones repetidas de acuerdo a los diferentes muestreos realizados. Dando como resultado una diferencia significativa ( $P < 0.05$ ) entre los niveles séricos hormonales de las perras pseudogestantes clínicas y las perras no gestantes en diestro, lactantes y en anestro, tanto para los niveles de progesterona como con los de prolactina, en los diferentes muestreos que se tomaron. A través de los resultados obtenidos, la pseudogestación clínica se presenta debido a un descenso de los niveles de progesterona y a un aumento de los de prolactina durante la segunda mitad del diestro en algunas perras. Y en otras, la sensibilidad al efecto de la prolactina parece estar más desarrollada, lo cual favorece la presentación de la pseudogestación. Así también, los signos clínicos y la intensidad de los mismos está en relación directa a los niveles hormonales que presenta cada perra pseudogestante. El desarrollo de esta situación no está relacionado al hecho de que la hembra canina haya o no sido inseminada durante la fase folicular del ciclo. La causa que desencadena las variaciones hormonales y por consiguiente una pseudogestación clínica en las perras domésticas es difícil de establecer.

Palabras claves: perros, pseudogestación, clínica, progesterona, prolactina, reproducción

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ABSTRACT

Clinical pseudopregnancy occurs in non-pregnant bitches during the latter half of dioestrus. Clinical pseudopregnancy is when some bitch develops pregnant signs may be one or more and mammary glands secretion or lactation. This situation was considered to produce for a descent progesterone levels and an increase prolactin levels too without testing before. In the present study progesterone and prolactin levels were determined on pseudopregnants, lactation, non pregnant in dioestrus and anoestrus bitches with relationship signs developed. Significant differences ( $P < 0.05$ ) were observed between hormonal serum levels of clinical pseudopregnants bitches and others in different samples during this study. This study suggests that clinical pseudopregnancy occurs when descent progesterone levels and increase in prolactin during second half of dioestrus in some non pregnant bitches. But, in others sensibility is increase to prolactin effects, becoming to develop a clinical pseudopregnancy. Symptoms and intensity of those are come involved with hormonal levels in each bitch. There is not a relationship between this situation and if a female dog was inseminated or not during follicular phase. Cause to initiate this phenomenon is very difficult to distinguish.

Key words: Dogs, pseudopregnancy, clinic, progesterone, prolactin, reproduction

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCION

Debido al prolongado período de estimulación progestacional que se presenta durante el diestro de la perra, se pueden desarrollar varias alteraciones reproductivas, una de ellas es la *pseudogestación clínica*.(1, 2).

La pseudogestación clínica en la perra se manifiesta durante la segunda mitad del diestro de una perra no gestante. Cuando se presenta por lo menos un signo de gestación (entre los signos de gestación se incluyen los cambios en la actividad y comportamiento, nerviosismo, alteraciones en la ingesta, desarrollo del útero y glándula mamaria, desarrollo de placentas, signología de parto y la adopción de objetos inanimados) acompañado de secreción de las glándulas mamarias, a esto se denomina pseudogestación clínica (3, 4).

Dentro de este fenómeno existen dos hormonas involucradas (la progesterona y la prolactina) que hasta el presente se desconoce exactamente el papel que juegan en la pseudogestación clínica. En condiciones normales la progesterona promueve el comportamiento de estro y prepara al aparato reproductivo para la gestación, estimula la secreción endometrial, mantiene el desarrollo de la gestación y favorece el crecimiento de los alvéolos mamaros e inhibe la producción de leche (5, 6).

Las concentraciones de prolactina se elevan al final de la gestación y en la lactancia. La prolactina tiene efectos sobre la reproducción, el crecimiento orgánico, el comportamiento materno, la iniciación y mantenimiento de la lactancia. En la perra es una luteotropina esencial desde la mitad de la fase lútea tanto en gestantes como en las no gestantes (5, 7, 8).

En el caso de la pseudogestación clínica parece ser que el descenso gradual de los niveles de progesterona y el incremento de la prolactina es lo que desencadena este fenómeno. Aunque esto no es bien conocido, debido a la escasez de investigaciones sobre la endocrinología reproductiva al respecto de la pseudogestación clínica.

No se conoce con certeza el mecanismo que desencadena la pseudogestación clínica, pero parece estar asociado con alteraciones en la secreción de progesterona y prolactina. En el presente trabajo se determinaron los niveles séricos de progesterona y prolactina en perras con pseudogestación clínica y se compararon con perras que



lactan sus crías, perras no gestantes en fase de diestro y perras en anestro. Se pretende, con esto, ayudar en el conocimiento del papel que tienen estas hormonas en la presentación de esta alteración en las perras domésticas.

## **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Las hembras de las diferentes especies domésticas se clasifican en tres grupos de acuerdo al tipo de ciclo estral que presentan. La cerda y la vaca son consideradas como poliéstricas continuas (presentan ciclos estrales a lo largo de un año); la oveja y la yegua son poliéstricas estacionales (tienen varios ciclos estrales dentro de una determinada estación del año). La perra se clasifica como monoéstrica estacional (7), siendo la única especie doméstica con este tipo de ciclo estral.

El ciclo estral de la perra, es más largo en comparación que el de otras especies animales y su duración presenta más variación entre individuos que el de otras especies (9).

La domesticación ha influido sobre la estacionalidad de las distintas razas de perros, por lo que no se puede hablar de una estación reproductiva fija para la especie (4, 10, 11). La mayoría de las perras tienden a presentar un período fértil en una estación del año (10). Sin embargo, algunas razas presentan un ciclo al año, mientras que otras pueden tener dos o tres a lo largo del mismo año.

La endocrinología reproductiva endócrina de la perra difiere en ciertas características con respecto a la de las otras especies domésticas. Originalmente se sugirió que el ciclo estral de la perra, se dividiera en cuatro etapas: proestro, estro, metaestro y anestro. Sin embargo, con el desarrollo de análisis hormonales confiables y el conocimiento así generado sobre los eventos reproductivos en la perra, la clasificación de las etapas del ciclo estral ha sido modificada en cierta medida (12). Así, actualmente se considera que el ciclo estral de la perra se divide en : **proestro, estro, diestro y anestro** (4, 13, 14).

### **PROESTRO**

El proestro es la fase inicial del ciclo estral. Puede variar entre 3 y 27 días, pero el promedio es de 9 (4, 15). Varía debido a la influencia de factores, tales como: la raza, el ambiente y el propio individuo (4, 16, 17).

Se ha observado que esta etapa dura menos tiempo en los primeros ciclos que se presentan al alcanzar el animal la pubertad (14).

El comienzo del proestro es gradual, y frecuentemente es difícil establecer con certeza en que día inicia (12).

La actividad fisiológica que caracteriza al proestro es el crecimiento folicular. Las estructuras ováricas que predominan durante esta etapa son los folículos en desarrollo (4), los cuales crecen debido a la estimulación de la Hormona Foliculo Estimulante (FSH) (11, 18, 19). Conforme el proestro avanza, los niveles de FSH en suero pueden reducirse por la inhibina secretada por los folículos dominantes en desarrollo (5, 17, 19). Por otra parte, las concentraciones de la Hormona Luteinizante (LH) durante el proestro son bajas (5).

Durante el proestro los folículos producen estrógenos, los cuales comienzan a aumentar 3 o 4 semanas antes de la aparición externa de los signos propios del proestro (17, 19). Los niveles basales de estrógenos en plasma oscilan entre los 5 y los 15 pg/ml de plasma (4, 5). Cuando su concentración sobrepasa los 15 pg/ml comienza a provocar efectos observables externamente, y se observan cambios en la citología vaginal exfoliativa. El pico en las concentraciones plasmáticas de estrógenos, durante el cual llegan a alcanzar una concentración de entre 50 y 100 pg/ml plasma, ocurre entre 24 y 48 horas antes de finalizar el proestro (4, 5, 10,19).

Existe una relación variable entre la signología externa que presenta una perra durante el proestro y los eventos endócrinos que suceden en la misma etapa. La citología vaginal exfoliativa permite conocer con mayor exactitud la fase del ciclo estral en la cual se encuentra una hembra, ya que los cambios celulares observados a la citología vaginal se deben al predominio endócrino de una determinada hormona (10, 11).

Durante el proestro la concentración creciente de estrógenos provoca la proliferación y maduración del epitelio vaginal. Los estrógenos son la única hormona

capaz de producir la proliferación completa del epitelio vaginal, desde el estrato celular interno hasta el estrato superficial de la mucosa vaginal. Así, su acción es fácilmente reconocida (10).

Al inicio del proestro la citología vaginal exfoliativa está compuesto por células parabasales e intermedias, neutrófilos y eritrocitos. Hacia el final del proestro predominan las células intermedias y superficiales, mientras que los neutrófilos tienden a disminuir y los eritrocitos están presentes en cantidades variables (4, 13, 17, 20). También se pueden observar en cantidades variables ciertas bacterias, pero esto no es considerado como patológico (20).

Conforme va transcurriendo el proestro comienzan a aumentar las concentraciones plasmáticas de progesterona debido a que los folículos comienzan a luteinizarse. Esta elevación preovulatoria de las concentraciones de progesterona es exclusiva de los cánidos y se debe a que en esta especie, el pico preovulatorio de LH se presenta entre 24 a 72 hrs antes de la ovulación (18). Las elevadas concentraciones de LH inducen la luteinización folicular, por lo que las concentraciones de progesterona aumentan rápidamente, aún antes de existir un cuerpo lúteo (10, 19, 21).

Debido a que durante el proestro se sintetizan y liberan feromonas, las hembras son capaces de atraer a uno o varios machos, lo que suele ser un indicativo de que una hembra está en fase de proestro (13, 19). Sin embargo, esto no indica que dicha hembra esté disponible a aceptar la monta por parte del macho (12, 19). Conforme la fase de proestro avanza, las hembras se tornan menos resistentes a la aceptación sexual del macho (4).

Otra característica que es común observar durante el proestro de la perra es la secreción sanguinolenta vaginovulvar. Esta se debe a que las elevadas concentraciones de estrógenos circulantes provocan el fenómeno conocido como diapedésis o permeabilidad vascular, en el cual existe salida de glóbulos rojos de los vasos sanguíneos endometriales hacia el lumen uterino (4, 14, 19). Algunos informes relatan que puede haber ruptura de capilares subepiteliales del endometrio (4).

La secreción sanguinolenta durante el proestro puede ser abundante o escasa. En general, se aprecia más en las hembras de razas de pelo largo. Siendo más difícil en aquellas de pelo corto y oscuro (4).

Desde el punto de vista práctico se considera que la fase del proestro se inicia el primer día en que es observada la secreción vulvar sanguinolenta. Sin embargo, esto no es real, ya que tanto la actividad endócrina como la ovárica comienzan tiempo antes de que suceda este fenómeno (12).

Durante el proestro las perras suelen volverse nerviosas, intranquilas y reducen el consumo de alimento, ingieren una cantidad de agua mayor a la normal y orinan con mayor frecuencia y en mayor cantidad. Esto permite que la dispersión de las feromonas, eliminadas junto con la orina, sea hecha de una manera más eficaz, para así atraer a un mayor número de machos y poder asegurar la cópula y la gestación (20).

## ***ESTRO***

El estro es la etapa del ciclo reproductivo de las hembras que marca el final del proestro. La característica primordial de esta fase es que la hembra se vuelve receptiva sexualmente y acepta la cópula del macho (13, 15, 19, 22).

La duración del estro es en promedio de 9 días (7), pero se ha observado una oscilación desde 3 hasta 27 días (12). Esta variabilidad es debida a factores tales como raza, características individuales del animal y ambientales (4). También se ha observado que el estro suele ser de menor duración en aquellos ejemplares que acaban de entrar a la pubertad (14).

En la perra el pico preovulatorio de LH provoca la luteinización de los folículos, por lo que las concentraciones de estrógenos comienzan a reducirse, mientras que las de progesterona se elevan al mismo tiempo que el folículo se prepara para la ovulación o dehiscencia (4, 21). La LH provoca la maduración terminal de los folículos en crecimiento, propicia la ovulación y promueve la transformación de folículos secretores de estrógenos a secretores de progesterona, ocurriendo el cambio de la fase folicular a la fase lútea (5, 19).

Existe una falta de acuerdo en cuanto al momento en que ocurre el pico preovulatorio de LH, ya que según diversos investigadores, éste puede coincidir con el inicio del estro (4, 5), ocurrir entre 1 y 5 días antes del estro (4) o entre 2 y 3 días después del inicio del mismo (5). Una vez iniciado el pico de LH los niveles de esta gonadotropina pueden mantenerse elevados hasta por tres días más (5, 19).

La liberación de todos los ovocitos no es simultánea. En algunos individuos el período de ovulación puede prolongarse de 24 hasta 96 horas (12).

La elevación en las concentraciones de progesterona y la reducción en las de estrógenos que resultan de la luteinización temprana de los folículos (4, 10, 13, 17, 21, 23), provoca la conducta típica asociada a la fase del estro en la perra doméstica (13, 17, 23).

El número de óvulos liberados depende de la raza (4) y de la maduración fisiológica de cada hembra. Los ovocitos son liberados como ovocitos primarios. Después de la ovulación los ovocitos requieren de 5 a 10 días para efectuar el tránsito tubario y de 1 a 5 días para madurar y estar aptos para la fertilización (12, 17, 21, 22). La fecundación se lleva a cabo en el tercio distal del oviducto. Los ovocitos caninos maduros llegan a presentar una sobrevivencia de hasta 5 días, y durante este lapso pueden ser fertilizados (12).

La citología vaginal durante el estro se caracteriza por la presencia de las células superficiales y anucleadas, teniendo estos tipos celulares un incremento en su porcentaje con respecto a los otros tipos celulares, que son las células intermedias y parabasales (4, 14, 16, 19). Los eritrocitos pueden o no estar presentes, no hay presencia de neutrófilos y el fondo del frotis generalmente se observa limpio (4, 14, 19, 21).

El patrón celular durante la fase de estro se modifica entre 5 o 6 días antes y 2 o 3 días después del pico preovulatorio de LH, y este cambio se relaciona con el momento de la ovulación (5). Sin embargo, no existe ningún cambio que indique el momento exacto en que una hembra canina ovula (4, 15, 20).

A consecuencia de la continua liberación de feromonas al ambiente junto con la orina y secreciones vaginales del animal, la hembra en estro es capaz de atraer a varios machos. El número de micciones durante esta fase del ciclo se incrementa para colaborar a esto (4, 20, 24).

Durante el estro la vulva pasa de un estado turgente e hinchado a uno flácido y suave. Esto se da para favorecer la intromisión del pene. En algunas perras este signo solo se presenta después de varios días de iniciado el estro (19), con la ovulación (5).

Las hembras en estro se toman nerviosas, inquietas, bajan el consumo del alimento e incrementan el de líquidos, y suelen ladrar con una mayor frecuencia (4,20). La perra en estro permite que uno o más machos la monten (17, 23). La perra sexualmente receptiva moviliza lateralmente la cola para dejar visible y libre el paso hacia vulva, y tensa el tren posterior para permitir la penetración por parte del macho (4, 5, 19).

Conforme el estro va transcurriendo, el interés por los machos va desapareciendo, y cuando la perra pasa a la fase de diestro, éste se vuelve menos imperativo, hasta que rechaza completamente la monta (4).

Después de la ovulación las células foliculares continúan luteinizándose para dar lugar al cuerpo lúteo (13). En otras especies este fenómeno caracteriza a la etapa de metaestro, sin embargo, en la perra ocurre cuando el animal aún está en estro.

Debido a que la secreción de progesterona en la perra comienza antes de la ovulación, la fase del metaestro ocurre enmascarada o sobrepuesta con el estro (12). Por lo tanto, la fase de metaestro en la especie canina no se considera como una fase más (4, 13).

### ***DIESTRO***

La fase lútea del ciclo reproductivo se conoce como diestro, y se caracteriza por concentraciones altas de progesterona (4, 5, 13, 17, 23).

La duración del diestro varia de animal a animal. El promedio de duración del diestro en la mayoría de las perras es de 80 a 100 días (4, 16, 19), aunque puede durar tan solo 50 días (4, 17, 19). Por otra parte, en muchos casos se ha observado en la perra no gestante una función lútea por más de 100 días, y que incluso ha llegado hasta los 160 días (19). La perra no gestante tiene una fase de diestro más larga que la de una hembra gestante (4, 10, 13), siendo la única especie doméstica en la que se presenta esta situación.

Hasta el momento se desconoce porqué la actividad lútea es más prolongada en la perra no gestante que en la gestante, pero se ha postulado que el cuerpo lúteo en una perra gestante se torna susceptible al efecto de las prostaglandinas (4), a diferencia de lo que ocurre en la perra no gestante.

Cuando una hembra en diestro no está gestante, se considera desde el punto de vista endócrino como pseudogestante, ya que presenta un cuerpo lúteo activo que la mantiene bajo la influencia de la progesterona a pesar de que no existen fetos *in útero* (4, 10, 17, 19).

Los niveles de estrógenos en la perra no gestante se elevan durante el diestro, pero esto no ha sido establecido en las perras gestantes (23). Los estrógenos que están en niveles basales 1 a 2 días antes del inicio del diestro, alcanzan hasta 30 ng/ml en la segunda mitad de la misma fase (4).

Durante la examinación de un frotis de citología vaginal de una hembra en diestro se puede observar una disminución en el porcentaje de células anucleadas y superficiales aunado a un incremento de las intermedias y de las parabasales (14,16,17). Se ha reportado que este cambio en el patrón celular es abrupto, completándose en un período de 24 a 48 horas (4, 14, 19).

En la citología vaginal de las perras en diestro se aprecian células denominadas espumosas debido a que presentan vacuolas citoplasmáticas. Estas células son características de la fase de diestro en esta especie animal (14), aunque no se ha establecido la razón de su presencia. Durante el diestro también puede observarse la presencia de neutrófilos (4, 14) sin considerarse patológico.



Al inicio del diestro la vulva puede estar todavía edematizada y flácida, pero gradualmente vuelve a su estado normal (13, 25). La secreción vaginal que se llega a observar en una perra durante el diestro es de tipo pálida a café, viscosa e inodora. Suele estar presente hasta por 4 días y luego va desapareciendo conforme avanza el diestro (16, 17, 26).

Al iniciarse el diestro y concluir el estro, la hembra rechaza al macho y deja de ser atractiva para los machos. Estos cambios conductuales pueden ser paulatinos o bruscos (4, 14, 19).

No existe diferencia externa alguna entre una hembra en diestro y una que se encuentre en la fase de anestro (4). También es difícil diferenciarlos a partir de citología vaginal ya que el patrón celular del frotis es muy similar en las dos etapas (19).

### ***ANESTRO***

La etapa que sucede entre el final del diestro o la gestación y el inicio del siguiente proestro es llamada anestro (16). La duración de la fase de anestro de la perra puede variar desde 1 (5, 12) hasta 13 meses (16, 19). Dependiendo de varios factores aislados o juntos, como la edad, raza, estado nutricional, estación del año, convivencia con cogéneros del mismo o de diferente sexo, estado de salud de cada individuo (4, 16, 17, 25).

La duración de la fase de anestro no tiene relación directa con el hecho de que la hembra haya estado gestante o no. Lo que si se ha establecido es que este período se puede alargar en las hembras que lactan en comparación con las que no amamantan a sus crías (19).

El anestro se caracteriza por la involución uterina y un lapso de aparente reposo en la actividad reproductiva de la hembra canina (4, 16, 17). Aunque externamente no existen manifestaciones, si hay actividad ovárica, ya que continúa habiendo secreción de hormonas en niveles basales (4, 5, 17, 19).

Con el desarrollo de nuevas y modernas técnicas para determinar niveles sanguíneos de hormonas se ha demostrado que aún durante el anestro se mantiene la secreción de hormonas tanto hipofisarias como ováricas (12).

Así, se ha determinado que la LH presenta un patrón de tipo pulsátil, esporádico y con concentraciones séricas basales durante la fase de anestro (4, 18, 19). Conforme el anestro avanza, los pulsos de gonadotropinas van incrementándose tanto en frecuencia como en intensidad y duración, haciéndose más presentes conforme se va acercando el siguiente proestro. Con ésto, se desarrollan oleadas foliculares que anteceden a la que culmina con la ovulación (4, 5, 17), reiniciándose la actividad reproductiva en las hembras caninas.

Durante esta misma etapa, la FSH se encuentra presente y puede llegar a niveles que alcanzan hasta los 260 ng/ml (4, 19). Las concentraciones séricas basales de esta gonadotropina, son capaces de estimular el crecimiento de varios folículos que no llegan a completar su desarrollo y sufren de regresión. Con este desarrollo folicular, hay presencia de estrógenos durante el anestro. Aunque los estrógenos no son capaces de provocar manifestaciones conductuales ni cambios en la morfología celular detectables en un estudio citológico vaginal (4).

Las concentraciones séricas de progesterona y estrógenos permanecen a concentraciones séricas basales durante la fase de anestro del ciclo reproductivo de la perra (19).

En las hembras no gestantes es difícil diferenciar el diestro del anestro ya que no existe ningún signo físico externo o de comportamiento que lo pueda indicar y la citología en ambas etapas muestra patrones muy similares (14, 16, 17).

### ***PSEUDOGESTACIÓN CLÍNICA***

Debido a la prolongada etapa progestacional durante el diestro de la perra, se pueden desarrollar varias alteraciones, que incluyen, la Hiperplasia Quística Endometrial, que a su vez crea un ambiente intrauterino favorable para el establecimiento y multiplicación de varios microorganismos dentro del útero, lo cual puede desencadenar una infección, dando como resultado la patología conocida como piometra (2).

Otro fenómeno que se puede desarrollar durante la última mitad de la fase de diestro del ciclo reproductivo de la perra, aunque no en todas se presenta, es la pseudogestación clínica (1).

En el pasado, la pseudogestación en la perra era considerada como una anomalía, ya que de las hembras domésticas, solamente en la perra habían sido observados signos conductuales de gestación sin la presencia de crías (26). Sin embargo, debe aclararse que endócrinamente todas las perras no gestantes en diestro son “*pseudogestantes*” por presentar un cuerpo lúteo funcional. Esto debe de ser diferenciado de una “*Pseudogestación Clínica*” (4).

En 1934 y durante una investigación sobre la glándula mamaria de la perra, se describió por vez primera una condición llamada “Pseudogestación completa”, siendo éste el primer reporte conocido a nivel científico (27).

La pseudogestación clínica puede ocurrir en perras no gestantes sin necesidad de que haya habido cópula o inseminación artificial (1), pero también se presenta en perras que sostuvieron una o más cruces durante el período fértil del ciclo.

Varios investigadores consideran como una pseudogestación clínica a la que se acompaña de signos de gestación durante el diestro aunado al desarrollo de las glándulas mamarias y a la presencia de secreción láctea (3, 26, 27, 28).

Una pseudogestación clínica parece ser iniciada por la caída de las concentraciones de progesterona ( P4 ) con un leve aumento de los estrógenos más el incremento en los niveles séricos de la prolactina ( PRL ) durante la segunda mitad del diestro (4, 7, 26).

Estos cambios hormonales actúan sobre la glándula mamaria, provocando el inicio de la secreción láctea (2, 3).

Además de los perros domésticos, la pseudogestación se ha observado en mujeres (28, 29), en los perros silvestres de Africa, coyotes, zorras, chacales, lobos (28), cerdas (30), gatas (4), ratas y ratones (31, 32). Aunque en casos como el de la mujer, la(s) causa(s) que desencadena este fenómeno son diferentes (33, 34), mientras que en el caso de las cerdas y de los roedores generalmente es inducida (30, 35).

No existen factores específicos para determinar qué hembra puede desarrollar una pseudogestación clínica. La incidencia de pseudogestación es difícil de valorar ya que en algunos casos los signos pueden ser muy leves. Sin embargo, los reportes indican que la mayoría de las perras (50 a 75%) pueden mostrar algún signo del proceso (36).

La signología de una pseudogestación clínica puede variar en número e intensidad de una perra a otra, pudiendo observarse un comportamiento diferente, tal como: nerviosismo, ocultamiento en áreas cerradas, actitud de nidación, desarrollo uterino, alteración en el consumo de alimento, signología de parto, adopción de objetos inanimados como si fueran sus cachorros, desarrollo de las glándulas mamarias y secreción láctea (1, 4, 11, 27, 28). La secreción mamaria puede ser una secreción clara, un fluido café, o tratarse verdaderamente de leche (37). Estos signos, generalmente ocurren en forma secuencial, correspondiendo a un curso real de gestación y/o de las actividades postnatales (28).

En una gestación normal, después del día 35 con frecuencia se dan cambios ligeros en las conductas de la perra. En cambio, en una hembra pseudogestante suele darse un estado exageradamente tranquilo durante el mismo período, el animal tiende a caminar despacio y se observa una falta de interés hacia los juegos (20).

El apetito de una perra gestante usualmente no está alterado, a excepción de las razas pequeñas, en las que hay un pobre apetito a partir de la sexta semana de gestación. La hembra pseudogestante sufre variaciones en cuanto al apetito se refiere (20).

Durante las dos semanas previas al momento en que ocurriría el parto si la perra realmente estuviera gestante, la pseudogestación clínica suele estar manifestándose todavía, continuando hasta la fecha en que ocurriría el parto (alrededor de nueve semanas después del estro) e inclusive en este momento, la hembra muestra signos inminentes de trabajo de parto, esto es, anidación y contracciones abdominales (27).

Algunas perras pseudogestantes adoptan cierto tipo de juguetes y los tratan como si fueran sus propias crías. Este tipo de comportamiento de carácter maternal llega a subsistir incluso hasta el momento en que debería darse el destete de los cachorros en forma natural. Después de esto, la hembra regresa a su comportamiento

normal (20).

Clínicamente hablando, el no tratar a la hembra con pseudogestación clínica es lo más recomendable, ya que las manifestaciones suelen desaparecer en forma natural en una o tres semanas. Sin embargo, el principal problema clínico que coexiste en varios casos de pseudogestación es, la lactación. En este caso, el tratamiento es necesario debido a que éste suele ser un sitio potencial del desarrollo de alguna infección, como la mastitis (4).

Se han desarrollado diferentes drogas para usarlas terapéuticamente para controlar y revertir parte de la signología que se presenta cuando una hembra canina desarrolla la pseudogestación clínica. Así, en el mercado farmacológico se han implementado fármacos como la cabergolina, bromocriptina y la metergolina. La cabergolina es un agonista de la dopamina e inhibe, al igual que las otras drogas mencionadas, la secreción de prolactina (1, 8, 13, 15, 38).

En un estudio, se administraron 5 mcg/kg peso vivo de cabergolina a 10 perras Beagle; 5 gestantes y 5 no gestantes, y los niveles séricos de progesterona y de prolactina descendieron dramáticamente a los cinco días posteriores a la administración, sin existir efecto alguno sobre la secreción de LH. El descenso de los niveles plasmáticos de P4 ocurrieron después que los de PRL. Los efectos de la cabergolina fueron mediados por la inhibición de la prolactina y no por una acción directa sobre el cuerpo lúteo (8), lo que confirma el papel luteotrópico de la PRL en la perra y también demuestran su importancia durante la fase lútea de la hembra no gestante.

También, el uso de la metergolina a dosis de 0.2 mg/kg peso vivo por vía oral 2 veces al día por cuatro días revirtió los signos de secreción láctea en perras pseudogestantes y lactantes. Únicamente existió falla del tratamiento en un 5 % de los animales tratados. Los efectos colaterales observados fueron desórdenes en el comportamiento, en un 35 % de los casos (38).

## ***PAPEL DE LAS HORMONAS EN EL DESARROLLO DE LA PSEUDOGESTACIÓN CLÍNICA***

### ***a) PROGESTERONA***

El nombre químico de la progesterona (P4) es 4-pregnen-3,20-diona. La progesterona actúa sinérgicamente con los estrógenos para promover el comportamiento de estro y para la preparación de las vías reproductivas a la implantación. Estimula las secreciones endometriales y mantiene la gestación. Favorece también el crecimiento de los alveolos mamarios y controla la secreción de gonadotropinas (30).

El transporte, tanto de estrógenos como de progestinas, se da por unión en grados variables a proteínas plasmáticas de transporte (39). Para actuar las progestinas por lo general requieren de la presencia previa o concurrente de estrógenos; de este modo, las dos clases de hormonas a menudo actúan de manera sinérgica, aunque pueden ser antagonistas. Los esteroides ováricos se difunden desde la sangre hasta las células blanco y se unen con receptores específicos de alta afinidad en el citoplasma celular. Después se establecen algunos cambios como consecuencia de la translocación del complejo esteroide-receptor al núcleo de la célula, modificando expresión genética y, por fin, la función celular (40). Las progestinas reducen la actividad proliferativa de los estrógenos sobre el epitelio vaginal y convierten al epitelio uterino de proliferativo a secretor ( aumentan el tamaño y función de las glándulas secretoras e incrementan su contenido de glucógeno ), preparándolo para la implantación del óvulo fecundado (6).

Además, las progestinas reducen el flujo sanguíneo periférico, disminuyendo así la pérdida de calor, de modo que la temperatura corporal tiende a aumentar durante la fase lútea del ciclo reproductivo. Las progestinas intensifican el desarrollo de las porciones acinares de las glándulas mamarias después de que los estrógenos han estimulado la ramificación de los conductos de la misma glándula (40).

La acción de las hormonas esteroidales en el útero parece estar regulada por la concentración de receptores de estrógenos y progesterona, que varían a lo largo del ciclo reproductivo. Desde el proestro hasta el inicio del metaestro hay gran concentración de receptores citoplasmáticos endometriales para estrógenos (39).

El cuerpo lúteo está formado por dos tipos de células esteroideogénicas. Las células lúteas pequeñas secretan poca progesterona a menos que sean estimuladas por acción de la LH. En tanto que las células lúteas grandes secretan espontáneamente progesterona en mayores cantidades (10).

En un estudio con perras histerectomizadas, no existieron diferencias en las concentraciones de progesterona y prolactina con respecto a las hembras intactas. Si existió un corto descenso en los niveles de progesterona entre el grupo histerectomizado comparado con el control, inmediatamente después de la histerectomía, pero éstos se recuperaron al día 40 después del comienzo del sangrado en el proestro. El descenso en las concentraciones de progesterona se asoció con los síntomas de una pseudogestación. Así mismo, en dicho estudio se concluyó que el útero puede tener un papel importante en el control de la duración del anestro (7).

En un grupo de 18 perras de raza Labrador Retriever, 6 perras desarrollaron pseudogestación (aunque no se especifica que parámetros se tomaron en cuenta para clasificarlas como pseudogestantes), las concentraciones de progesterona fueron mucho más elevadas en perras gestantes ( $31.9 \pm 12.3$  ng/ml) que en pseudogestantes (40).

La prolactina podría ser un regulador de la progesterona, ya que al ser administrada una inyección con prolactina ovina en perras pseudogestantes, se observó un incremento significativo en la concentración sérica de progesterona (41).

La diferenciación y la función de las glándulas mamarias son reguladas por la acción combinada de varias hormonas. Las hormonas sexuales femeninas inician este proceso, pues los estrógenos son responsables de la proliferación de conductos y las progestinas estimulan la proliferación alveolar acinar. La progesterona, necesaria para la diferenciación alveolar, inhibe la producción de leche y la secreción al final de la preñez. La lactancia comienza cuando las concentraciones de esta hormona disminuyen en forma abrupta después del nacimiento. Las concentraciones de prolactina también caen con rapidez en el posparto, pero son estimuladas con cada episodio de amamantamiento, asegurando de este modo una secreción láctea continua (5).

## ***b) PROLACTINA***

La prolactina ( PRL ) es una hormona proteínica con un peso molecular aproximado de 23,000 Daltons en el humano y de 24,000 en el caso de ovino, en el que esta hormona posee 198 aminoácidos en su estructura . No contiene carbohidratos y tiene una sola cadena formada por tres asas conectadas por tres enlaces disulfuro. Es secretada por los lactotropos, que son células acidófilas de la hipófisis anterior. El número y tamaño de estas células aumentan de manera impresionante durante la gestación. A esta hormona también se le conoce como hormona lactógena, mamotropina u hormona luteotrópica. Las moléculas de prolactina son similares en su estructura a las de la hormona del crecimiento y en algunas especies presentan propiedades biológicas similares (33, 34).

Una observación temprana e importante acerca del control de la secreción de prolactina fue que la secreción de PRL aumenta cuando la hipófisis es removida de la silla turca o cuando el tallo pituitario es seccionado completamente. Así, la prolactina se encuentra bajo inhibición tónica a causa de una hormona inhibidora de la secreción de prolactina ( PRIH ), la dopamina (33).

Las células de la hipófisis tienen receptores para la dopamina y esta sustancia reduce la liberación de PRL e inhibe la transcripción del gen de la prolactina, posiblemente a través de una reducción del AMPc. La levodopa, precursor de la dopamina, usada en pruebas clínicas, inhibe la liberación de PRL en tanto que estimula la liberación de hormona del crecimiento (34).

La prolactina se considera luteotrópica en ratas y ratones. Sin embargo, en especies domésticas parece ser que la LH es la principal hormona luteotrópica, y la prolactina tiene menor importancia en el complejo luteotrópico (7).

Algunas moléculas similares a fragmentos de oxitocina provocan la liberación de PRL y los estímulos que causan la liberación de oxitocina también inducen la liberación de prolactina, la cual posiblemente se deba a una reducción del número de receptores dopaminérgicos en la hipófisis, además de fomentar la transcripción del gen de PRL (2).



Las concentraciones de prolactina se elevan al final del embarazo y en la lactancia. El estímulo para esta liberación es la estimulación del pezón, pero la tensión, el sueño y las relaciones sexuales también la favorecen (5).

La prolactina tiene efectos sobre la reproducción, el crecimiento, el equilibrio hídrico y electrolítico, y el desarrollo de estructuras ectodérmicas. En los animales domésticos la prolactina actúa en el sistema nervioso central, induciendo el comportamiento materno (19). La prolactina interviene en la iniciación y mantenimiento de la lactación en mamíferos, actuando en condiciones normales sólo sobre el tejido mamario sensibilizado por las hormonas sexuales femeninas, aunque las concentraciones excesivas pueden desencadenar el desarrollo mamario en las hembras ovariectomizadas o en los machos (32).

En las mujeres, los tumores de células secretoras de prolactina causan amenorrea (cese de la menstruación) y galactorrea (secreción o escurrimiento mamario). El exceso de PRL se ha asociado con ginecomastia (hipertrofia mamaria) en la mujer y con impotencia en los hombres. Se ha encontrado que, los prolactinomas representan el extremo de la presencia de hiperprolactinemia patológica, y puede resultar de mutaciones somáticas en la hiperestimulación de los lactotrófos (33).

La prolactina en algunas especies es una hormona luteotrópica. En la perra la prolactina es una luteotropina esencial desde la mitad de la fase lútea, tanto en animales gestantes como en las que no lo están. Sin embargo, esto parece deberse al mantenimiento de la vida media del cuerpo lúteo y no a efectos estimulatorios directos sobre la secreción de progesterona (8).

La prolactina es un antagonista de la insulina, lo cual hace que dificulte la ganancia de peso (33).

El estrés induce la secreción de prolactina en varias especies animales. Sin embargo, bajo ciertas condiciones el estrés también induce un descenso en la secreción de prolactina. Esto ocurre en momentos en los que la secreción de prolactina está elevada, como durante el proestro, en la oleada vespertina y durante la oleada nocturna en la pseudogestación de la rata. Parece ser que la elevación de las concentraciones de prolactina en situaciones de estrés es importante para mantener la inmunocompetencia

de los animales estresados. En cambio, no se conoce la función de la reducción en las concentraciones de PRL que es inducida por el estrés en animales con niveles de prolactina elevados (31).

## *JUSTIFICACIÓN*

La pseudogestación es un problema, del cual no se ha podido determinar la causa que lo desencadena. Existe poca información sobre la endocrinología reproductiva de los caninos en relación a este problema. Hasta el momento las investigaciones no han relacionado a estas dos hormonas en los mismos animales que han padecido esta alteración fisiológica. Los reportes se limitan a determinar tan solo una hormona y no especifican la signología que presentaron las perras pseudogestantes en dichos estudios. Este proyecto pretende colaborar en el mejor conocimiento del papel que tiene la progesterona y la prolactina en la presentación de dicha alteración, no solo se determinaron los niveles séricos hormonales de dos de las hormonas que pueden estar involucradas en dicho fenómeno, sino que también se buscaron perras con pseudogestación clínica, esto es, aquellas hembras pseudogestantes ( por lo menos un signo de gestación durante el diestro) con secreción de glándula mamaria, a diferencia de otras investigaciones en las cuales no se hizo.

## **OBJETIVO**

Determinar los niveles séricos de progesterona y de prolactina en perras con presentación de pseudogestación clínica, comparándolos con los de perras lactantes, perras no gestantes en diestro y perras en anestro, y determinar la relación entre los niveles séricos hormonales de las perras pseudogestantes clínicas y la signología presentada por estas.

## ***HIPÓTESIS***

La pseudogestación clínica se debe a un descenso abrupto en las concentraciones de progesterona y a un incremento excesivo de las concentraciones de prolactina. La intensidad de los signos clínicos de pseudogestación se correlacionan con las concentraciones de estas dos hormonas.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **MATERIAL BIOLÓGICO**

Se utilizaron 15 perras con pseudogestación clínica, 15 perras lactantes, 15 perras no gestantes en fase de diestro y 15 perras en fase de anestro (n = 60 animales).

### **PROCEDIMIENTO**

Los casos clínicos de perras con pseudogestación clínica fueron referidos por médicos veterinarios de la Ciudad de México al Departamento de Reproducción de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México. Los animales eran de diferentes razas y podían o no haber sido servidas durante su último estro.

Para ser incluidos en el estudio, los animales con pseudogestación clínica no debían haber recibido tratamiento farmacológico por esta condición. Así mismo, los criterios de inclusión fueron: que durante la fase de diestro las perras hubieran mostrado por lo menos un signo de gestación como: intranquilidad, variaciones en el consumo de alimento, disminución de la actividad física, desarrollo abdominal, buscaron hacer nido para parir o adopción de objetos inanimados como si fueran sus crías y que tuvieran secreción de glándula mamaria desde acuosa hasta verdaderamente leche, con o sin desarrollo aparente de glándulas mamarias. Estos datos fueron proporcionados por los dueños.

Al recibirse cada paciente se recabaron sus datos y se elaboró una ficha de identificación con el nombre del animal, raza, edad, historia clínica, motivo de la presentación y signología observada por el propietario, antecedentes de cruza o no, así como la fecha aproximada de la presentación del último celo.

Se realizó una evaluación clínica de cada animal, procediéndose a la confirmación de la ausencia de gestación mediante una revisión ultrasonográfica.

Una vez cumplidos los criterios de inclusión, se procedió a recolectar una muestra de sangre ( 5 ml ) mediante la punción estéril de la vena cefálica. La primer muestra fue obtenida al día 45 de haber finalizado el estro, los sangrados se repitieron 15 y 30 días después del primero. En cada ocasión la sangre se centrifugó inmediatamente después de su obtención a 3500 r.p.m. por 10 minutos para la separación del suero, el cual se conservó en congelación hasta su análisis.

Las muestras de sangre de perras lactantes, no gestantes en diestro y en anestro se obtuvieron a partir de animales cuyos propietarios colaboraron voluntariamente en el estudio. Los criterios de inclusión para el grupo de lactantes fueron: perras de cualquier raza que gestaron en forma normal, sin importar el número de cachorros obtenidos y que los estuvieran amamantando, sin ningún tipo de tratamiento médico o padecimiento clínico. La primera muestra sanguínea se obtuvo en todos los casos durante la primera semana de lactación, repitiéndose a los 15 y 30 días, el procesamiento de las muestras fue el mismo que para el grupo de pseudogestantes clínicas.

Para el grupo de perras no gestantes en diestro los criterios de inclusión fueron perras de cualquier raza, que finalizaron la fase de estro 45 días antes de la primera toma de sangre, sin patologías presentes y sin estar bajo ningún tratamiento clínico. El número y procedimiento de las muestras fue el mismo que para el grupo de pseudogestantes. Por lo tanto, la primera muestra de este grupo se tomó durante el último tercio del diestro, la segunda aproximadamente al final de la fase de diestro, y la tercera al inicio de la fase de anestro.

Los criterios de inclusión para las perras en anestro fueron: animales de cualquier raza, que presentaron su estro más de 80 días antes de la primera toma de sangre, sin patologías presentes y sin estar bajo ningún tratamiento clínico. El número y calendario de las muestras fue el mismo que para el grupo de pseudogestantes.

Las muestras de suero de cada perra de los cuatro grupos se sometieron al procedimiento de radioinmunoanálisis para determinar las concentraciones séricas de progesterona y prolactina, mediante los procedimientos descritos por algunos investigadores (18, 42).

Se procedió al análisis estadístico de cada grupo y se compararon todos los grupos en estudio. Para el caso de la comparación de la primera muestra entre el grupo de pseudogestantes y el de no gestantes en diestro se utilizó la prueba T de Student para la comparación de las medias de grupos. En el caso de las demás comparaciones se utilizó el análisis de varianza con el método de mediciones repetidas.

El diseño de los grupos permite hacer varias comparaciones de interés, sin embargo debe de aclararse que al realizar un determinado muestreo ( primero, segundo, tercero ), los distintos grupos no se encontraban necesariamente en la misma etapa con relación al final de estro. Esto se muestra en el cuadro siguiente.

### DISEÑO DE GRUPOS

Días después de finalizar el estro cuando se tomaron las muestras

Muestras				
Días después del estro	PSEUDOGESTANTES	NO GESTANTES EN DIESTRO	LACTANTES	ANESTRO
45	PRIMERA	PRIMERA		
60	SEGUNDA	SEGUNDA	PRIMERA	
75	TERCERA	TERCERA	SEGUNDA	PRIMERA
90			TERCERA	SEGUNDA
105				TERCERA

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



## **RESULTADOS**

De acuerdo a sus historias clínicas, 8 hembras del grupo de pseudogestantes clínicas no habían recibido inseminación natural o artificial (53.33%), no así el resto, 7 (46.66%) las cuales recibieron por lo menos una inseminación. Todas las hembras de este grupo presentaron por lo menos uno de los siguientes signos o manifestaciones de pseudogestación: modificación en la cantidad de ingesta, alteración de la conducta, búsqueda y construcción de nido, desarrollo (desde mínimo hasta aparente) de las glándulas mamarias, y todas tuvieron secreción láctea, que varió desde una secreción parecida al suero de leche hasta leche de apariencia normal.

Del total de individuos pseudogestantes, 9 (60%) presentaron por vez primera esta alteración y las 6 restantes (40%) habían manifestado la pseudogestación clínica en más de una ocasión. Una hembra Airdale Terrier de tres años de edad (16.66%) de estas últimas (n=6) siempre ha presentado pseudogestación.

En las figuras 1 y 2 se muestran las concentraciones individuales de prolactina en las perras pseudogestantes. Como puede observarse, con excepción de la perra pseudogestante #6 y la #10, en las que inicialmente las concentraciones de progesterona estaban elevadas, todos los demás animales tuvieron concentraciones de progesterona por debajo de lo normal durante el estudio. En el caso de la prolactina las concentraciones fueron más variables, ya que en algunas perras (1, 3, 5, 7, 9, 12, 13 y 14) se mantuvieron continuamente en niveles muy bajos, mientras que en la mayoría de las perras las concentraciones de la hormona estuvieron elevados por lo menos en un muestreo.

Dos hembras pseudogestantes tuvieron escaso desarrollo de las glándulas mamarias, presentaron signos como de intraquilidad y una secreción láctea semejante al suero de leche. Una perra de este subgrupo (n=2) ya había pseudogestado con anterioridad (perra 1) y la otra lo hacía por vez primera (perra 9). En estas dos perras, tanto los niveles de progesterona como los de prolactina, se mantuvieron bajos durante el estudio.

Las perras: 1, 3, 5, 7, 9, 12, 13 y 14, mostraron signos leves como si estuvieran gestantes (intranquilidad, adopción de juguetes como crías y poco desarrollo de

glándulas mamarias) antes de manifestarse la secreción láctea, la cual estuvo constituida por un fluido acuoso blanquecino. En estas perras las concentraciones de ambas hormonas también se mantuvieron bajas durante el estudio.

Las perras: 2, 4, 6, 8, 10, 11 y 15, mostraron signología marcada de gestación, tal como desarrollo abdominal, disminución de la actividad física, buscaron hacer nido, adopción de objetos inanimados como si fueran sus crías y un desarrollo de las glándulas mamarias con secreción de leche. Todas estas perras fueron precisamente las que mostraron concentraciones elevadas de prolactina en uno o más muestreos. Cabe mencionar que de este grupo de perras el 57% (2, 8, 11 y 15) no habían presentado pseudogestación anteriormente y recibieron por lo menos una inseminación durante la fase folicular de su ciclo, aparentemente estaban gestantes.

En el cuadro 1 se muestra que las concentraciones de progesterona en el grupo de las no gestantes en diestro, se encontraban elevadas (5.9+/-1.9 ng/ml) en el día 45 post-estro, reduciéndose significativamente a 1.03+/-0.1 ng/ml en el día 60 y cayendo a niveles basales en el día 75. En el grupo de perras pseudogestantes los niveles de progesterona fueron mucho menores a los de las perras no gestantes en diestro en el día 45 mediante la prueba T-student (alfa=0.05 gl=1 CM=81.73797) y en el día 60 mediante el análisis de varianza con el método de mediciones repetidas (alfa=0.05 gl=2 CM= 1.53764), siendo las diferencias entre los dos grupos significativas (P<0.05). En el día 60 las concentraciones de progesterona de las perras lactantes fueron similares a los de las pseudogestantes y menores a los de las normales en diestro, mientras que en el día 75 las concentraciones de los tres grupos fueron similares (basales). En el grupo de perras en anestro, las concentraciones de progesterona tanto en el día 75 como en el día 90 fueron significativamente mayores a los de los demás grupos que tuvieron muestreos en dichas etapas.

CUADRO 1. Concentraciones de progesterona en las perras de los diferentes grupos en diversos momentos en relación al estro.

Días después del estro	PSEUDOGESTAN TES	NO GESTANTES EN DIESTRO	LACTANTES	ANESTRO
45	1.57+/-0.34 b	5.98+/-1.96 a		
60	0.58+/-0.08 c	1.03+/-0.19 b	0.63+/-0.12 cb	
75	0.57+/-0.11 c	0.34+/-0.13 c	0.41+/-0.12 c	1.67+/-0.45 b
90			0.29+/-0.07 c	1.12+/-0.46 b
105				0.94+/-0.17 b

a, b, c Valores que no comparten al menos una literal son significativamente diferentes (P<0.05)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En el cuadro 2, se muestran las concentraciones promedio de prolactina de los distintos grupos. Como puede observarse, las concentraciones de esta hormona en el grupo de pseudogestantes fueron siempre mayores que las del grupo no gestante en diestro, siendo las diferencias entre los dos grupos significativas ( $P=0.05$ ) tanto en el día 45 mediante la prueba T-student ( $\alpha=0.05$   $gl=1$   $CM=122.0142$ ) como en el día 60 mediante el análisis de varianza con el método de mediciones repetidas ( $\alpha=0.05$   $gl=2$   $CM=249.762869$ ). Como era de esperarse, las concentraciones de la hormona fueron mucho mayores en las hembras lactantes comparadas con cualquier otro grupo ( $P<0.01$ ). En las hembras en anestro las concentraciones siempre fueron basales.

CUADRO 2. Concentraciones de prolactina en los diferentes grupos en distintos días post-estro.

Días después del estro	PSEUDOGESTAN TES	NO GESTANTES EN DIESTRO	LACTANTES	ANESTRO
45	4.5+/-1.8 b	1.14+/-0.26 c		
60	2.6+/-1.0 bc	1.14+/-0.14 c	8.37+/-1.38 a	
75	0.8+/-0.5 cd	0.44+/-0.06 d	8.83+/-2.61 a	0.46+/-0.23 d
90			2.14+/-0.9 bc	0.23+/-0.11 d
105				0.71+/-0.34 d

a,b,c,d Valores que no comparten al menos una literal son significativamente diferentes ( $P<0.05$ )

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## *DISCUSIÓN*

Los resultados del presente trabajo indican que como grupo, las perras con pseudogestación clínica tienen niveles séricos de prolactina más elevados ( $P < 0.05$ ) y niveles de progesterona más bajos que los de las perras no gestantes en diestro. Las bajas concentraciones de progesterona son una característica común de todas las perras pseudogestantes. En cambio, las concentraciones elevadas de prolactina solamente se presentaron en aquellas perras pseudogestantes que presentaron una pseudogestación clínica, con desarrollo abdominal, construcción de nido, desarrollo mamario y secreción de leche.

Dado que los efectos clínicos de la pseudogestación se derivan de efectos fisiológicos de la prolactina, es probable que en las perras con manifestaciones leves los bajos niveles de progesterona resultan en una mayor sensibilidad a las concentraciones normales de prolactina circulante durante el diestro. En cambio, para la presentación del síndrome completo se requiere no solamente la elevada sensibilidad a prolactina provocada por la deficiente secreción de progesterona, sino también a una elevación real y sustancial en las concentraciones de prolactina.

Las alteraciones que presentan las perras pseudogestantes se manifiestan casi al mismo tiempo que cuando una gestante va a parir. Lo cual se puede deber a que el cuerpo lúteo de una gestante y una pseudogestante tienen una susceptibilidad similar a la acción de la  $PgF_{2a}$  (30). A diferencia de lo que ocurre en las no gestantes, en las cuales el cuerpo lúteo llega a tener una vida media de hasta 100 días. Esto fue confirmado por los mayores niveles de progesterona en el día 60 en las perras normales en diestro comparados con los otros dos grupos.

Como se mencionó anteriormente, en el presente estudio las concentraciones de progesterona en todas las perras pseudogestantes fueron menores a los de las perras "normales" (no gestantes en diestro). Estos resultados difieren de los encontrados por otros investigadores (43).

Como era de esperarse, las concentraciones de prolactina en el grupo lactante fueron muy superiores a los de cualquier otro grupo, incluyendo a las perras pseudogestantes. Esto, evidentemente explica el porque tanto el volumen como la duración de la secreción láctea fue mayor en las perras lactantes que en

las pseudogestantes.

Esta diferencia podría deberse principalmente al efecto del amamantamiento, el cual estuvo presente en las hembras lactantes pero no en las pseudogestantes, ya que cuando una cría succiona o mama, la PRL es liberada hacia el torrente sanguíneo materno causando que las glándulas mamarias produzcan más leche (34).

Los resultados mostraron que la pseudogestación clínica ocurre independientemente de si los animales recibieron cópula en ese ciclo o no (monta natural o inseminación artificial).

En el caso de que se presente un ciclo estral fértil y la hembra haya recibido por lo menos una inseminación natural o artificial y esta desarrolla una pseudogestación clínica el tratar de determinar la causante de este estadio se complica. Ya que estas perras con anterioridad habían gestado en forma normal, teniendo camadas en óptimas condiciones y sin ningún tipo de anormalidades y dados los antecedentes de reproductores (machos y hembras) fértiles, puede pensarse en alteraciones que desencadenen este fenómeno endócrino.

En el caso de las perras que con anterioridad han gestado y en un ciclo recibieron inseminación natural o artificial y no gestaron pero desarrollaron una pseudogestación clínica, la posibilidad de que se provoque alguna falla en la concepción (39, 44) puede existir. Se sugiere que la aparición de la receptibilidad es transitoria y que cuando las interacciones embrión-endometrio no tienen lugar la receptibilidad se pierde (45). Así también, se ha detectado que el uso de anticuerpos antiprogesterona ligados a un antígeno asociado con el epitelio glandular y luminal podrían localmente inhibir la acción de la P4 y romper el proceso de la implantación (46). Lo anterior puede indicar que fisiológica y endocrinamente un útero se prepara para la gestación, pero no continúa por existir alguna alteración, pero la estimulación es suficiente para que pueda desarrollarse una pseudogestación.

También, podría existir un reconocimiento de la gestación. Como sucede en otras especies (porcinos), donde se implantan mínimo cuatro embriones, mueren y son reabsorbidos, pero ya se reconoció la gestación, así la hembra desarrolla una

pseudogestación. La concepción temprana contiene factores los cuales pueden prevenir la regresión lútea (30). Lo cual conlleva a la presencia de un cuerpo lúteo funcional y secreción de P4.

Basándose en el hecho de que en estos casos exista un reconocimiento de gestación y la cual no prosiga, el pensar en la muerte embrionaria y reabsorción de los productos es posible con el concomitante desarrollo de una pseudogestación clínica. Cuando la muerte embrionaria es temprana y las hembras son sospechosas de fallas en la concepción y ya que la P4 induce desarrollo mamario y aumento de peso haya o no gestación. Estas hembras pueden parecer preñadas durante 60 días o más (47). La muerte embrionaria se puede dar por diversos factores. En estudios se han observado que existen factores que impiden el éxito de una gestación, tales como: defecto de la fase lútea, malformación uterina, incompetencia cervical, inmunológicos (anticuerpos antifosfolípidos), cromosómicos, infecciosos y desconocidos o sin causa aparente (29).

Dentro de la pseudogestación clínica en pequeñas especies, descartar causas que la desarrollen tales como el uso de fármacos debe de ser tomado en cuenta, ya que en investigaciones se ha demostrado que el utilizar neurolépticos y la metoclopramida en administraciones crónicas, tienen una estimulación sostenida sobre la secreción de PRL, seguida esta por la proliferación de lactotrófos, lo cual es paralelo a la intensidad de la estimulación. El incremento en el número de lactotrófos en la glándula pituitaria o hipófisis ha sido descrita después de un tratamiento crónico con estrógenos (48). Es de importancia hacer notar esta influencia ya que sustancias como estas son usadas en la clínica de perros.

Para explicar este fenómeno en las hembras que presentan la pseudogestación clínica sin que exista inseminación natural o artificial, la causa posible de la manifestación se cifra en la información genética que posee cada animal (nivel jerárquico dentro de una manada). Se ha postulado que este estado en algunas hembras caninas se desarrolla para ayudar a la supervivencia de la especie. Así, las hembras pseudogestantes pueden criar cachorros de la hembra alfa (la dominante en jerarquía dentro de la manada) o de otras hembras que han muerto durante el parto o han sido sacrificadas (49). Existen interacciones sociales entre una hembra líder y las demás hembras para el desarrollo de una pseudogestación típica (35). Algunas perras pueden contener este tipo de información y desarrollar una pseudogestación.

Actualmente la teoría psicobiológica del apego al ser humano, indica que en las perras que desarrollan una pseudogestación clínica esta asociada a una conducta psicósomática posiblemente favorecida por el trato dado al animal en casa por los seres humanos (Hiperapego) (50).

Por último, el impedir que hembras pseudogestantes tengan estados de estrés o tensión afecta mínimamente la longitud de la pseudogestación (32). Así que para disminuir los signos se tiene que recurrir al uso de una terapéutica farmacológica a base de sustancias que inhiben la secreción de prolactina. Esto soporta la teoría de que la hormona desencadenante de este fenómeno es la prolactina.

## *CONCLUSIONES*

Los niveles de progesterona y prolactina en perras pseudogestantes clínicas son diferentes de los de las lactantes y de las no gestantes en diestro.

En algunas perras, la pseudogestación clínica se da por un descenso en los niveles de progesterona y un incremento gradual de los de prolactina.

En otras perras, la sensibilidad al efecto de la prolactina parece estar más desarrollada, lo cual favorece la presentación de la pseudogestación clínica.

La signología que desarrolla cada hembra pseudogestante esta en relación al nivel sérico hormonal que presentan.

La causa que favorece la elevación de los niveles séricos de prolactina o el aumento de la sensibilidad a esta hormona y que desencadena una pseudogestación clínica en las perras es difícil de establecer.



## REFERENCIAS

- 1.- Arbeiter,K., Brass,W., Ballabio,R. and W.Jochle. 1988. Treatment of pseudopregnancy in the bitch with cabergoline, an ergoline derivative. J. Small Anim. Pract. 29: 781-788
- 2.- Shille, V.M. and Stabenfeldt, G.H. 1980. Current concepts in reproduction of the dog and cat. Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine. 24: 211-230
- 3.- Concannon, P.W. 1987. The physiology of ovarian cycles pregnancy and parturition in domestic dog. Proceedings of de annual meeting of society of Theriogenology and the american college os theriogenologists. 159-197
- 4.- Feldman, E.C. and Nelson, R.W. 1987. Canine and feline endocrinology and reproduction. W.B. Saunders company. Philadelphia.
- 5.- Concannon, P.W. 1986. Canine pregnancy and parturition. Vet. Clin. North Amer. Small Anim Pract. 16: (3). 453-457
- 6.- Drost,M and Thatcher, WW. 1992. Application of gonadotrophin releasing hormone as therapeutic agent in animal reproduction. In: Dieleman, SJ, Colenbrander; B, Booman, P, Lende T van der, editors. Clinical trends and basic research in animal reproduction. Amsterdam: Elsevier. 11:9
- 7.- Hoffman,B.; Hoveler,R.; Hasan,SH.; Failing,K. 1992. Ovarian and pituitary function in dogs after hysterectomy. Ambulatorische und Geburtshilfliche Veterinarklinik Justus-Liebig Universitat, Germany. J. Reprod. Fert. 96:2, 837-845
- 8.- Onclin,K.;Verstegen, J. 1997. In vivo investigation of luteal function in dogs: effects os cabergoline, a dopamine agonist, and prolactin on progesterone secretion during mid-pregnancy and diestrus. department of Small Animal Reproduction, Veterinary College, University of liege, Belgium. Domest-Anim-Endocrinol. Jan; 14(1): 25-38
- 9.- Linde-Forsberg, C. 1997. Inseminación Artificial con semen fresco, semen diluído y semen congelado en el perro. Depto. de Obstetricia y Ginecología de la Fac.Med.Vet. Universidad Sueca de Ciencias Agrarias. Suecia. En: III Curso Internacional de Reproducción Canina. Academia de Investigación en Biología de la Reproducción, AC. México. 12-34
- 10.- Chakraborty, P.K. 1987. Reproductive hormone concentrations during oestrus, pregnancy and pseudopregnancy in the Labrador bitch. Theriogenology, 27: 827-840
- 11.- Stabenfeldt, G.H. and Shille,V.M. 1977. Reproduction in the dog and cat. In Reproduction in Domestic Animals. 3th edition. Academic Press. New York.
- 12.- Linde-Forsberg, C. 1997. Monitoreo Preciso del ciclo estral de la perra para la inseminación artificial. Depto. de Obstetricia y Ginecología de la Fac.Med.Vet. Universidad Sueca de Ciencias Agrarias. Suecia. En: III Curso Internacional de

Reproducción Canina. Academia de Investigación en Biología de la Reproducción, AC. México. 1-11

13.- Chandler, E.A., Sutton, J.B. and Thompson, D.J. 1984. Canine Medicine and Therapeutics. 2nd.ed. Blackwell Scientific publications, London.

14.- Husted, P.W., Nett, T.M., Olson, P.N. Sawyer, H.R., Thrall, M.A. and Wykes, P.M.. 1984. Vaginal cytology. Part I. A usefull tool for staging the canine estrous cycle. Comp. Cont. Ed., 6: (4), 288-297

15.- Johnson, C.A. 1986. Disorders of pregnancy. Vet. Clin. North Am. Small. Anim. Pract. 16: (3) 477-482

16.- Dahlgren, R.R. 1986. Citología vaginal exfoliativa en la perra. Cuadriservicio de Purina, 4: 2-3

17.- Soderberg, S.F. 1986. Canine breeding management. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 16: (3) 419-433

18.- Concannon, P.W. 1993. Biology of gonadotrophin secretion in adult and prepubertal female dogs. J.Reprod.Fert., Suppl. 47: 3-27

19.- Concannon, P.W. 1984. Endocrinology of canine estrous cycles, pregnancy and parturition. Proceedings on the annual meeting. Denver, Colorado. Theriogenology.

20.- Hart, B.L. and Hart, L.A. 1985. Canine and feline Behavioral Therapy. Lea and Febiger. Philadelphia.

21.- Concannon, P.W., Lein, D., Whaley, S. and Wissler, R. 1983. Canine gestation length: variation related to time of mating and fertile life of sperm. Amer. J. Vet. Res., 44: (10) 1819-1821

22.- Dale, H.E., Doak, R.L. and Hall, A. 1967. Longevity of the spermatozoa in the reproductive tract of the bitch. J. Reprod. Fert., 13: 51-58

23.- Richkind, M. 1983. Possible use of early morning urine for detection of pregnancy in dogs. Vet.Med.Sm.Am.Clin., (7) 1067-1068

24.- Ansari, M.M. and Slatton, L.M. 1983. Pheromones: functions and applications. Vet.Med. Small Anim.Clin., 78: 161-163

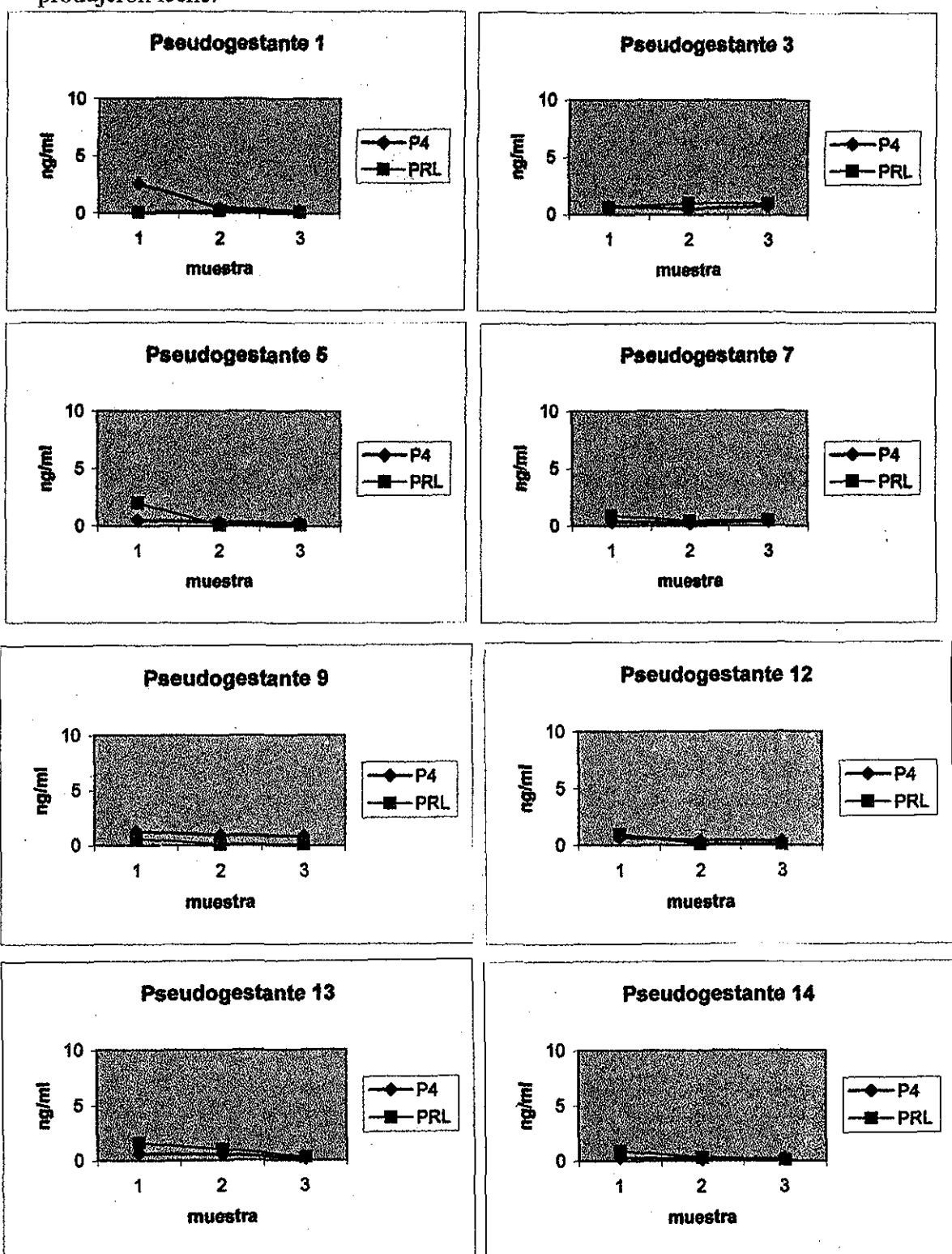
25.- De Buen, N. 1986. Citología vaginal: ciclo estral. Temas selectos de laboratorio clínico. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México. 118-124

26.- Hart, L.B. 1980. Canine Behavior. Firts edition. ed. Veterinary practice publishing company, Cali. USA.

- 27.- Turner, C.W. and Gomez, E.T. 1934. "II. The male and female dog", Research Bulletin No. 207, The normal and experimental development of the mammary gland, University of Missouri.
- 28.- Voith, L.V. 1980. Functional significance of pseudocyesis. Clin. Anim. Behav. in Modern Vet. Pract. 61: 75-77
- 29.- Carp, HJ, et al. 1990. Recurrent miscarriage: A review of current concepts, immune mechanisms, and results of treatment. Obst. Gynecol. Survey, 45 (10): 657-69
- 30.- Christenson, LK and Ford,SP. 1995. Comparison of PgF2alpha-induced luteolysis in early pregnant and estrogen-treated 'pseudopregnant' gilts. Anim. Reprod. Sci., 38: 3, 239-249
- 31.- Gala, R.R. 1990. The physiology and mechanism of the stress-induced changes in prolactin secretion in the rat. Department of physiology. Wayne State University, USA. Life Sciences, 46:20, 1407-1420
- 32.- Morehead,MH; Gala,RR. 1989. The restraint stress-induced decrease of the nocturnal prolactin surge and the physiology of pseudopregnancy and pregnancy in the rat. Dep.Physiology, Wayne State Univ.,Detroit, MI. Life-Sciences. 45: 3, 207-215
- 33.- Sobrinho,L.G.; Almeida, J.M. 1992. Hyperprolactinaemia as a result of immaturity or regression: The concept of maternal subroutine. A new model of psychoendocrine interactions. Inst. Portuges de Oncologia, Lisboa,Portugal. Psychotherapy and Psychosomatics. Jun, vol.57(3), 128-132
- 34.- Concept Fertility Center. 1986. <http://www.conceptfertilitycenter.com>
- 35.- Marchlewska-koj,A; Pochron,E; Galewicz-Sojecka,A; Galas,J. 1994. Suppression of estrus in female mice by the presence of conspecifics or by foot shock. Jagiellonian U, Inst.of Zoology, Mammalian Reproduction Group, Krakow, Poland. Physiology-and-Behavior, Feb,Vol.55 (2) 317-321
- 36.- Evans, JM and Anderton, DJ. 1992. Pregnancy diagnosis in the bitch: the development of a test based on the measurement of acute phase protein in the blood. Ann Zootech, 41: 397-405.
- 37.- Sokolowsky, JH. 1982. False Pregnancy. Vet. Clin. N. Am: Small Anim. Pract. 12, 93-98
- 38.- Tainturier, D.; Fieni,F.; Lesobre,C.; Escoufflaire,P. 1989. Suppression of lacteal secretion in bitches with metergoline. Ecole Nat. Vet.,Nantes France. Pratique Mediercle and Chirurgicale de l'Animal de Compagnie. 24:1, 27-30
- 39.- Kraicer, P; Barkai, U; Kidran, T. 1989. Steroid hormone regulation of the earliest endometrial responses to implantation in the rat. J. Reprod. Fert. Suppl. 37, 121-126

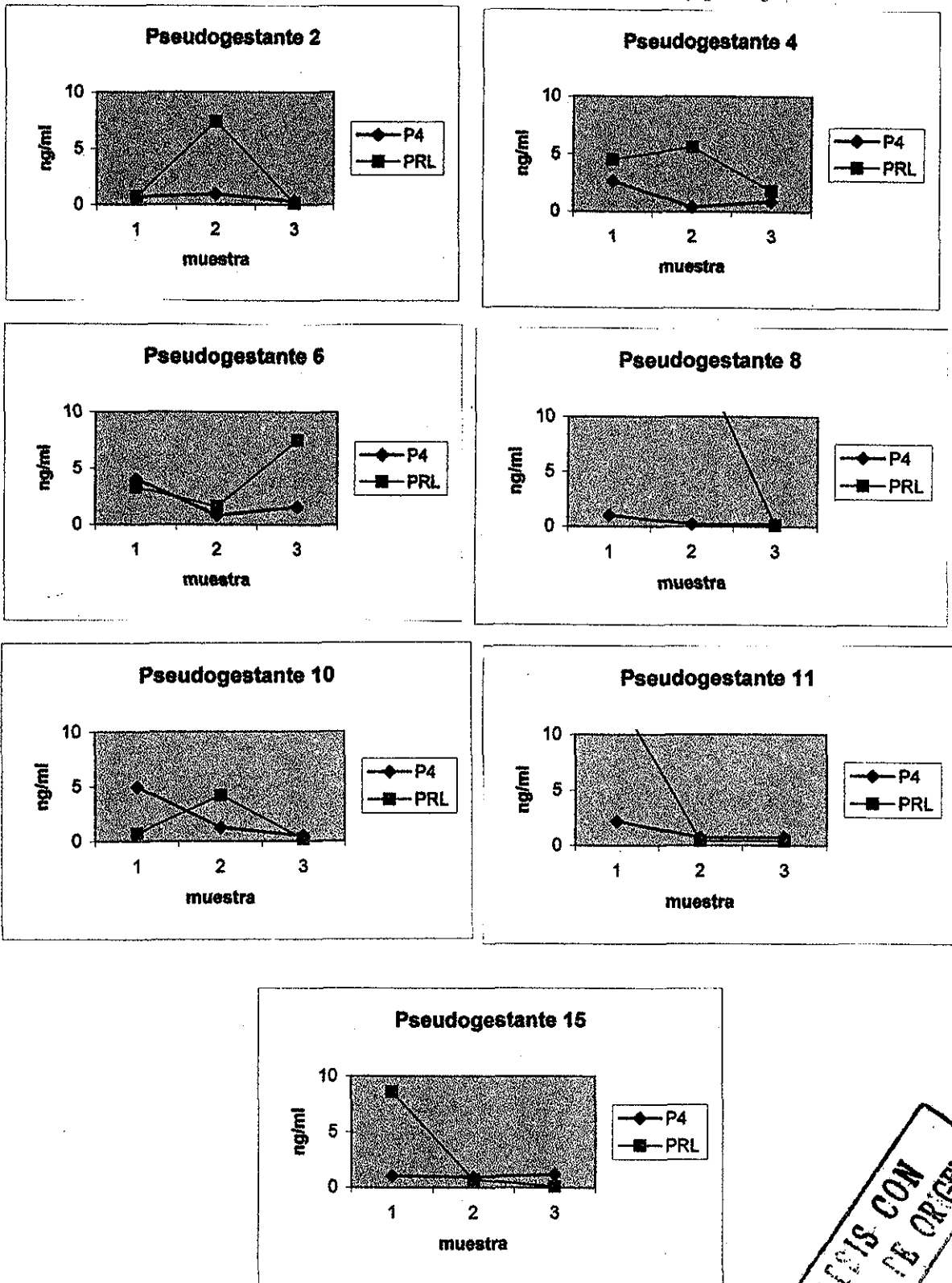
- 40.- Steinetz,B.G.; Goldsmith, L.T.; Harveyih, H.J.; Lust,G. 1989. Serum relaxin and progesterone concentrations in pregnant, pseudopregnant and ovariectomized progestin-treated pregnant bitches: detection of relaxin as a marker of pregnancy. *Laboratory for experimental medicine and surgery in primates. Am. J. Vet. Res.* 50:1, 68-71
- 41.- Steinetz,B.G.; Goldsmith, L.T.; Hasan,S.H.; Lust,G. 1990. Diurnal variation of serum progesterone, but not relaxin, prolactin or estradiol-17 beta in the pregnant bitch. *Endocrinology-Philadelphia.* 127:3, 1057-1063
- 42.- Agu, G; Rajkumar, K; and Murphy, B. 1986. Evidence for dopaminergic regulation of prolactin and luteotrophic complex in the mink. *Biol. Reprod.* 35, 508-515
- 43.- Os, JL van, and Evans, JM. 1980. False pregnancy and proligestone. *Vet. Rec.* 106:36
- 44.- Tamada, H; Kai,Y; Mori,J. 1994. Epidermal growth factor-induced implantation and decidualization in the rat. *Prostaglandins.* 47: 6, 467-475
- 45.- Shiotani, M; Noda,Y; Mori,T. 1993. Embryo-dependent induction of uterine receptivity assessed by an in vitro model of implantation in mice. *Biol. Reprod.* 49: 4, 794-801
- 46.- Wang, MW; et.al. 1989. Immunofluorescent localization, by use of anti-idiotypic antibody, of monoclonal anti-progesterone antibody in the mouse uterus before implantation. *J. Reprod. Fert.* 86: 1, 211-218
- 47.- Johnston, SD et al. 1983. Prenatal indicators of puppy viability at term. *Compend Cont Ed* 5:1013-1024
- 48.- Oliveira, MC et al. 1996. Effect of estrogen and neuroleptics on prolactin secretion and immunoreactive prolactin cells. *Braz J Med Biol Res,* 29 (4)
- 49.- Voith, VL. 1984. Behavior problems. In: *Canine Medicine and Therapeutics* Oxford: Blackwell Scientific Publications.
- 50.- García, JA. 2000. Alteraciones de la conducta sexual y reproductiva. En: *Reproducción Canina. Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Pequeñas Especies, A.C., México.* 67-77

FIGURA 1. Concentraciones de progesterona y prolactina durante el diestro de perras pseudogestantes que tuvieron poco o nulo desarrollo de la glándula mamaria y no produjeron leche.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FIGURA 2. Concentraciones de progesterona y prolactina durante el diestro de perras pseudogestantes que tuvieron desarrollo de la glándula mamaria y produjeron leche.



ISIS CON  
FALLA DE ORIGEN