



FALLA DE ORIGEN

101
29

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

**“INFORMACION DE TRES SUSTANCIAS ESTEROIDES
PARA EL CONTROL DEL CELO EN PERRAS.**

(Revisión bibliográfica)”.

FALLA DE ORIGEN

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**P R E S E N T A:
JOSE CARLOS SANCHEZ SORIA**

ASESOR: M V.Z. LEONEL PEREZ VILLANUEVA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1995

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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR

DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES, S. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES - CUAUTITLAN

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

AT: Ing. Rafael Rodríguez Ledoño
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.B. - C.

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

Con base en el art. 20 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

"Información de una sustancia esteroides para
el control del celo en perras." (Revisión bibliográfica).

que presenta el pasante: Sánchez Soria José Carlos
con número de cuenta: 8201850 - 5 para obtener el TITULO de:
Médico Veterinario Zootecnista.

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautilán Izcalli, Edo. de Méx., a 15 de Noviembre de 1993

PRESIDENTE MVZ. Fernando Villanueva Rodríguez
VOCAL MVZ. Enrique Esperón Sumano
SECRETARIO MVZ. Leonel Pérez Villanueva
PRIMER SUPLENTE MVZ. Durberto Flores Vázquez
SEGUNDO SUPLENTE MVZ. Rodolfo Córdoba Ponce

A G R A D E C I M I E N T O S

AL HONORABLE JURADO

M.V.Z. LEONEL PEREZ VILLANUEVA

M.V.Z. ENRIQUE ESPERON SUMANO

M.V.Z. FERNANDO VINIEGRA RODRIGUEZ

M.V.Z. HUMBERTO FLORES VAZQUEZ

M.V.Z. RODOLFO CORDOBA PONCE

**QUIENES CON SUS CONSEJOS AYUDARON
A ENRIQUECER EL PRESENTE TRABAJO.**

A ESOS SERES VIVOS, SIN LOS CUALES
NO EXISTIRIAN LOS MEDICOS VETERINARIOS,
A LOS ANIMALES.

A LETICIA SOLANO, DR. JORGE BECERRIL,
M.V.Z. EDMUNDO BALDERRABANO, DR. JOSE LUIS GARCIA,
ING. FERNANDO ZARATE , ENF. SUSANA CARRILLO
Y DR. JUAN MANUEL GALINDO
POR SU INVALUABLE APOYO.

SINCERAMENTE MIL GRACIAS
JOSE CARLOS SANCHEZ SORIA

D E D I C A T O R I A S

A M I S P A D R E S

SR. VICTOR SANCHEZ MORON (Q.E.P.D.)

SRA. GUADALUPE SORIA DE SANCHEZ

POR DARME LA VIDA, AMOR, LAS BASES DE LA
VIDA Y SER UN EJEMPLO DE SUPERACION.

A M I S H E R M A N O S

JUAN, ROGELIO (Q.E.P.D.); LEOBARDO, TOMAS (Q.E.P.D.)

SUSANA, ROBERTO, LAURA, MARIA ALEJANDRA

NORBERTO, ROSA MARIA Y VICTOR MANUEL,

POR QUE EL PENSAR QUE EXISTEN ME HACE SABER
QUE NUNCA ESTAREMOS SOLOS.

POR QUE SE QUE LA MISMA FE QUE TENGO EN ELLOS,
LA TIENEN EN MI; RECORDANDO QUE SOMOS UNA FAMILIA.

A L E T I C I A

POR COMPARTIR LA VIDA CONMIGO
Y POR QUE GRACIAS A SUS CONSEJOS Y OBSERVACIONES
HA LOGRADO ORIENTARME EN MI DESARROLLO COMO INDIVIDUO.

A L D R . J O R G E B E C E R R I L

QUIEN ES UN EJEMPLO DE SUPERACION, POR SU LUCHA
Y DEDICACION A SU CARRERA.

A MI FAMILIA EN GENERAL

POR QUE HAN SIDO PARTICIPES DE MIS EXITOS,
Y FRACASOS, QUE HAN FORJADO LO QUE AHORA SOY;
BRINDANDOME SU APOYO Y AMISTAD EN TODO MOMENTO.

A MIS AMIGOS

SUSANA FERNANDEZ, CARLOS RUIZ, ELOY VAZQUEZ,
DELIA OCAÑA, PEDRO QUIROZ, EDMUNDO, JOSE LUIS GARCIA,
JUAN MANUEL GALINDO, ALICIA, GEORGINA, RODRIGO,
SUSANA CARRILLO, MA. DE JESUS NIETO, ALFREDO,
RENE DOMINGUEZ.

POR HABERLOS CONOCIDO, POR COMPARTIR LAS ETAPAS
DE MI VIDA Y HABERME DADO MILES DE
MOTIVOS PARA SONREIR.

I N D I C E

CONTENIDO	PAGINA
Resúmen	1
Objetivos	3
Introducción	4
Características reproductivas de la perra	12
Etapas del ciclo estral de la perra	14
Citología vaginal exfoliativa	27
Hormonas esteroides	33
Proligestona	33
Acetato de megestrol	53
Mibolerona	69
Conclusiones	82
Bibliografía	84

CUADROS, GRAFICAS, TABLAS Y ESQUEMAS

Gráfica No. 1 Niveles hormonales en la perra.	Pág. 17
Cuadro No. 1 Ciclo estral de la perra.	26
Esquema No. 1 Tipos celulares tomados en cuenta normalmente en frotis vaginales caninos.	29
Cuadro No. 2 Métodos para la regulación de la fertilidad en la perra.	32
Esquema No. 2 Estructura química de la proligestona.	33
Tabla No. 1 Frecuencia de hiperplasia quística del endometrio y de piómetra después de un tratamiento con proligestona.	37
Tabla No. 2 Duración del efecto supresor de proligestona (una sólo dosis) aplicado en diferentes momentos del ciclo.	40
Tabla No. 3 Resultado de las secuencias terapéuticas con proligestona durante el anestro.	42

Tabla No. 4 Frecuencia de la pseudogestación en perras tratadas con proligestona.	42
Cuadro No. 3 Indicaciones para el uso de hormonas en la perra.	52
Esquema No. 3 Estructura química del acetato de megestrol.	53
Cuadro No. 4 Aplicaciones reportadas del acetato de megestrol administradas oralmente para la regulación del ciclo estral de la perra.	59
Cuadro No. 5 Efectos secundarios y contraindicaciones de las hormonas esteroideas.	68
Esquema No. 4 Estructura química de mibolerona.	69
Tabla No. 5 Dosificación de mibolerona recomendada para la prevención del celo en la perra a largo plazo.	72

RESUMEN

El presente trabajo es el resultado de una recopilación de información sobre el uso de hormonas esteroides, con el propósito de obtener literatura completa y reciente de métodos disponibles para controlar la presentación del celo en las perras.

Se hizo un estudio de los productos Proligestona, Acetato de Megestrol y Mibolerona, analizando sus fórmulas químicas, propiedades farmacológicas, farmacocinéticas, toxicología, posología, indicaciones, modo de empleo y algunos otros puntos que se consideran importantes, comparandolos para determinar sus ventajas y desventajas en el uso. Obteniendose los siguientes resultados.

La Proligestona difiere notablemente de las otras dos hormonas esteroides: Acetato de Megestrol y Mibolerona, por ser un antigonadotropo potente y un progestágeno relativamente débil sobre el endometrio, además de estar desprovisto de actividad andrógena.

El Acetato de megestrol y la Mibolerona se utilizan por vía oral, el uso seguro de éstos compuestos implica un control preciso en el nivel de dosificación y la duración de la administración, a la vez que sus efectos desaparecen tras la terminación del tratamiento. Esta vía se ha usado principalmente para posponer el celo, no siendo de utilidad para un bloqueo continuado como en el caso de la Proligestona que se aplica subcutáneamente o intramuscular, presentando la ventaja de la aplicación y administración, así como un mayor tiempo de duración del efecto.

La dosis de la Proligestona va en relación al peso vivo del animal y es única pudiendo llegar hasta un máximo sin riesgos de efectos secundarios en comparación con el Acetato de Megestrol que se administra de 8 a 32 días y la sobredosificación puede llegar a producir en la perra alteraciones en los órganos reproductivos o en el caso de la Mibolerona que no puede administrarse por dos años.

En lo referente al modo de empleo, la Proligestona difiere de las otras hormonas en cuanto que tiene mayor uso en el control del celo canino y con la ventaja de una baja incidencia de efectos secundarios.

Por último en cuanto a las contraindicaciones para su uso, la Proligestona es el único que prácticamente no tiene, siendo el más recomendable.

OBJETIVOS

Obtener literatura completa y reciente de las hormonas proligestona, mibolerona y acetato de megestrol para conocer su modo de acción, determinar sus ventajas, desventajas y actualizar a los Médicos Veterinarios sobre su uso como un método para prevenir el celo en las perras.

INTRODUCCION

En la década de los treinta se aisló la progesterona a partir del cuerpo lúteo y se purificó. En 1937 se descubrió que las inyecciones de esta hormona inhibían la ovulación en el conejo (29); en 1948 se publicó que la inyección diaria de progesterona a vacas y ovejas podían prevenir el estro, el cuál retornaba al terminar el tratamiento (97). Cuatro años después apareció el primer reporte (9, 19, 38, 82, 97) publicado por Murray y Eden (56) sobre el uso satisfactorio de progesterona para controlar el estro canino, el cuál abrió el camino para evaluar el uso de agentes gestacionales en la perra (19), a partir del inicio de la década de los setentas el uso se ha enfocado más en evitar la preñez y ayudar a reducir el problema de la sobrepoblación canina (33, 53, 63, 82). Más tarde se descubrió que también juegan un papel importante en el tratamiento de la pseudogestación en perras, en el control de la hipersexualidad en perros y en el tratamiento de las dermatitis miliar felina (1, 42, 82).

En perras, la administración de progestágenos o andrógenos sintéticos, pueden utilizarse para prevenir durante corto o largo tiempo el estro y la ovulación (16).

Se encuentran disponibles varias hormonas esteroides que suprimen la ciclicidad ovárica durante el tiempo de su administración, ya sea, oral o parenteral (45, 49). Estos incluyen los esteroides naturales, progesterona o testosterona. Entre ellos se encuentran

los derivados de la progesterona como el acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de delmadinona y los derivados de la nortestosterona como el acetato de noretisterona y la mibolerona (1, 16, 36, 51, 99, 100). El principal modo de acción probablemente radica en la supresión de la secreción de hormonas gonadotropicas, resultando en una supresión de la ciclicidad ovárica, algunos estan aprobados y señalados como anticonceptivos caninos en Estados Unidos y Europa (16).

Los compuestos de primera generación, por ejemplo acetato de medroxiprogesterona y acetato de megestrol, son fuertemente progestágenos. El uso seguro de éstos compuestos implica un control preciso de la dosis, de la duración de la administración y del momento de la administración en relación a la etapa del ciclo estral (1, 99, 100).

Los andrógenos sintéticos han sido reconocidos por la ventaja de no inducir efectos secundarios que afecten al útero. Sin embargo, las propiedades androgénicas pueden conducir a otros efectos secundarios tales como hipertrofia del clitoris, algunas veces acompañada con descarga vaginal, comportamiento sexual anormal, condensación de las glándulas anales, olor corporal desagradable, obesidad y epifora. Otro inconveniente es que solamente se puede utilizar en anestro, no suprime los signos del celo ni previene la concepción si es administrado en proestro o estro (1).

Los progestágenos así como la progesterona por si misma, pueden potencialmente inducir hiperplasia quística endometrial, mucometas o piómetras, debido a sus efectos progestágenos. La

inducción de estos cambios uterinos depende de la cantidad administrada y de la duración de la administración. Estos cambios son favorecidos si el útero ha sido sensibilizado previamente con estrógenos (1, 16, 45).

Existen otros efectos secundarios causados por el uso de algunos progestágenos, como neoplasias mamarias, inducción de la hormona del crecimiento, supresión adrenal profunda, incremento transitorio en el apetito y una ligera ganancia de peso (1, 16, 45).

Se ha sugerido que la mayoría de los agentes sintéticos recientemente introducidos no tengan estos efectos progestágenos específicos pero que conserven su actividad antigonadotrópica (45).

Las primeras presentaciones de progesterona, utilizadas para controlar el estro canino, debían aplicarse frecuentemente y por vía parenteral lo que resultaba poco conveniente, de tal manera que las investigaciones se desviaron hacia la investigación de progestágenos por vía oral como la 17 alfa acetoxiprogesterona, la metilgestrenolona y el acetato de noretisterona, el cual se introdujo al mercado veterinario de Gran Bretaña, por los laboratorios Parke - Davis, bajo el nombre comercial de Norlutin A, utilizándose mucho en la raza Greyhound (67).

En Estados Unidos, los laboratorios UpJohn Co. introdujeron el acetato de medroxiprogesterona en dos presentaciones para uso veterinario; uno era para administración oral (PROVCRA) y otra para usarse por vía parenteral (PROMONE), esta última que parecía ser la panacea por tanto tiempo esperada para controlar

el estro canino, por su larga acción, (sólo se aplica cada 6 meses) fue retirada del mercado en abril de 1966 debido a que parece se incrementaron los problemas endometriales después de un uso prolongado tanto en perras jóvenes como en viejas (109). En Inglaterra, donde la filial de este laboratorio también la introdujo (PROMONE - E), se usó por un período de 18 meses (105) en dosis de 50 a 150 mg. según el peso corporal; en noviembre de 1965 la dosis recomendada se redujo a 50 mg. para todos los tamaños, seis meses más tarde se retiró el producto del mercado para hacer mas estudios sobre la posible relación de Promone - E a una incrementada incidencia de anomalías uterinas en la perra; en febrero de 1968 se decidió no volver a venderlo, sin embargo, se reintrodujo a este país por dos firmas: Berk Pharmaceuticals y Leo Laboratories Ltd. quienes les dieron los nombres comerciales de Anovulin y Perlutex respectivamente (21).

Recientemente se desarrollaron compuestos de segunda generación como la proligestona, que son más antigonadotropos y menos progestágenos. Las investigaciones han mostrado que el riesgo de inducción de cambios uterinos se ven disminuidos, con el uso de la proligestona (1).

Las investigaciones han mostrado que el riesgo de inducción de cambios uterinos se ven disminuidos con el uso de la proligestona. La incidencia de hiperplasia quística endometrial y piómetras es menor en hembras medicadas con proligestona, comparando con la incidencia en hembras tratadas con acetato de medroxiprogesterona y hembras con su ciclo normal sin ningún

tratamiento (1).

Desde 1972 el nuevo esteroide proligestona ha sido comprobado clínicamente en Holanda más de 8 000 veces, como un medio para controlar el celo en más de 2 000 perras (52), comparandolo con cuatro productos utilizados en la clínica de pequeños animales: Clormadinona (Gestafortin), Delmadinona (Tardastrex), Medroxyprogesterona (Perlutex) y Acetato de megestrol (Niagestin), encontrandose que difiere en la fórmula estructural por sus actividades progestágena, antigonadotrópica y antiestrógena características, siendo la primera relativamente débil y con poca actividad en el endometrio reflejandose en la mínima incidencia de efectos secundarios (55).

En el control permanente del celo se obtiene un 97% del éxito con inyecciones realizadas a intervalos de tres, cuatro y cinco meses (55), administrandolo subcutáneamente en cuello para evitar efectos secundarios en piel (55, 100).

Desde 1966, el acetato de megestrol ya habia estado a la venta en Finlandia, para uso veterinario, se introdujo en Inglaterra hasta marzo de 1969, por los Laboratorios Galaxo, con el nombre comercial Ovarid (29) y después los Laboratorios Schering lo introdujeron en Estados Unidos bajo el nombre de Ovoban (53).

El acetato de megestrol se puede utilizar tanto a largo como corto plazo. No es un antigonadotrópico específico y tiene muchos efectos colaterales del tipo progestágeno, algunos de los cuales han resultado útiles en el tratamiento de la pseudogestación y lactación (45).

En el tratamiento de tumores mamarios, dependientes de estrógenos y en algunos casos de apareamiento indeseado en perras que ya estaban siendo tratadas con el medicamento (45).

La mibolerona es de origen sintético, derivado del compuesto 19 - nortestosterona , el cual es inactivado (37).

La mibolerona es de utilidad en la prevención del estro en las hembras caninas adultas no mantenidas principalmente con fines reproductivos. Esta droga, cuando se compara con la metiltestosterona es 41 veces más potente como agente anabólico y 16 veces más potente como andrógeno.

La mibolerona no tiene actividad progestacional significativa, carece de acción estrogénica y se considera que bloquea la secreción de la L.H. (33).

La presentación de mibolerona en un alimento canino fabricado como Extra Care dog Food por Carnation, fué sometido a pruebas extensas y parece relativamente seguro y económico a la vez que proporciona contracepción reversible sin necesitar la prescripción profesional (33).

Esta aprobado y comercializado en forma de una solución líquida que se añade al alimento (33).

La mayoría de los agentes usados en perras para inhibir, suprimir o prevenir el estro, son esteroides progestacionales derivados de programas de investigación de anticonceptivos en el humano. Sokolowski y colaboradores diseñaron un programa de investigación en el cual evaluaron varios compuestos esteroides y no esteroides, de administración oral, seleccionados específicamente para usarse en la perra, con el objeto de

encontrar un producto que tuviera una relación riesgo - beneficio aceptable; de los compuestos estudiados mibolerona inhibió el celo y presentó el menor número de efectos indeseables por lo que se seleccionó para un programa de investigación exhaustivo y a largo plazo (88).

Los métodos disponibles para prevenir la presentación del celo o la preñez en las perras se encuentran limitados. A lo largo de los últimos años han aparecido un gran número de principios activos destinados a controlar el celo en la perra, pero en realidad muy pocos de ellos se siguen utilizando (1, 15, 33, 40).

Las principales razones por las cuales los dueños desean prevenir el celo de sus perras, son evitar las gestaciones indeseadas y los inconvenientes causados por el celo (1, 15, 33, 40).

De los diversos métodos de que se disponen en la actualidad para prevenir la presentación del celo o la preñez en las perras, sólo dos han alcanzado una notable difusión:

1. **El método quirúrgico**, generalmente consistente en la ovariectomía.
2. **El método terapéutico**, consistente en la administración por vía oral de sustancias progestágenas o andrógenas de actividad antigonadotropa y / o antiestrogénica (15).

La ovariectomía es el acercamiento más obvio cuando se desea la esterilidad permanente, es el tratamiento de elección en

ciertas condiciones patológicas en la perra como por ejemplo piómetra avanzada, pseudogestación severa y recurrente etc. (1, 15, 90).

Sin embargo, la ovariectomía es una cirugía que muchos propietarios no aceptan, no sólo por el costo, sino también por otras razones como temor a la cirugía por considerarlo un método de control muy radical o por el deseo de futuras generaciones, en estas situaciones, es una alternativa el uso de hormonas para controlar el celo. La principal ventaja de este método es que es reversible, la administración de progestágenos o andrógenos sintéticos en el momento apropiado del ciclo estral pueden utilizarse para prevenir durante corto o largo tiempo el celo y la ovulación (1, 15), de ahí su utilización durante las vacaciones, los concursos o la caza (1, 15, 33, 40).

De este modo, el control terapéutico de los celos realizado en forma correcta, disminuye la frecuencia de trastornos en las perras, cuando se utiliza este método, es muy importante utilizar un compuesto sin riesgos de provocar los efectos secundarios que presenten algunos productos (40, 90, 100).

Antes de seguir tratando sobre la importancia de los métodos disponibles para controlar el celo en la perra, es indispensable hacer un breve paréntesis sobre la vida reproductiva de la perra, para poder comprender el objetivo propuesto en este trabajo.

CARACTERISTICAS REPRODUCTIVAS DE LA PERRA

El ciclo estrol de la perra es monoéstrico presentando un periodo de receptividad durante cada ciclo (5, 11, 18, 40, 45, 48, 51, 61, 66, 69, 76, 92, 95, 107, 108), y, si no es cubierta, el celo no reaparece y va seguido de un largo periodo de inactividad sexual (seis meses o más) (18, 19, 25, 26, 27, 29, 48, 51, 66, 70, 80, 95, 100).

Las perras de razas pequeñas tienen un intervalo entre celos de 4 a 7 meses y las razas mayores de 6 a 12 meses, y la duración de la gestación es de dos meses (35, 48, 70, 76, 95, 96, 100).

Los intervalos de ciclo estrol parecen alargarse en perras viejas, aunque no hay evidencia de que haya un descenso en la fertilidad (70, 96).

En las perras el estro se presenta durante cualquier época del año y alcanzan la pubertad de los 6 a los 12 meses de edad (5, 11, 48, 51, 61, 69, 73, 76, 92, 107). Existen evidencias de que el medio ambiente puede afectar la ocurrencia de la pubertad, ya que las perras que se encuentran en libertad normalmente alcanzan la pubertad antes que las que se encuentran en perreras (21, 44, 50, 74, 80, 107, 108).

El ciclo estrol de la perra se divide en cuatro etapas; la duración de estas etapas varía mucho de un animal a otro. El paso de una etapa a otra del ciclo no siempre se manifiesta por signos externos visibles y es indispensable el exámen del frotis vaginal (26, 100).

Las etapas del ciclo estral son :

1. **Proestro**, etapa del sangrado vaginal.
2. **Estro**, etapa de receptividad sexual.
3. **Diestro**, etapa poscópula.
4. **Anestro**, etapa de inactividad sexual.

(3, 5, 8, 10, 15, 20, 24, 28, 35, 40, 42, 45, 69).

El ciclo estral de la perra tiene tres particularidades importantes que lo hacen diferente del de otras especies domésticas :

1. La perra permanece en la etapa del estro durante varios días después de haber ovulado, es decir, durante el período de formación de los cuerpos lúteos, período que en las demás especies domésticas se define como metaestro (69, 107, 108).

2. En la etapa del diestro, el cuerpo lúteo permanece activo durante 70 a 75 días aunque la perra no este gestante (69, 107, 108).

3. En la etapa del anestro, se presenta un período de inactividad ovárica de duración variable en forma normal después de la regresión de los cuerpos lúteos, por lo que el anestro se considera como una etapa integrante del ciclo (69, 107, 108).

A continuación se describirán los eventos ováricos, endócrinos, genitales y conductuales que caracterizan a cada una de las etapas del ciclo estral de la perra.

PROESTRO

DURACION

La duración del proestro es de 4 a 15 días, con un promedio de 9 días (4, 11, 15, 18, 45, 51, 69, 70, 76, 92, 94, 100).

El proestro comprende desde la aparición del flujo vulvar hasta el momento de la primera cópula (4, 33, 51, 94).

SIGNOS CLINICOS

La perra en proestro temprano no permite ser montada (18, 25, 33, 69, 70, 75, 76, 95, 100), mantiene la cola pegada contra el perineo, entre los miembros posteriores y cubriendo la vulva (33). La perra esta inquieta y empieza a vagar (76).

El proestro se caracteriza por una hipertrofia vulvar (18, 25, 33, 45, 51, 75, 76, 92, 94, 95, 96, 100, 107, 108), debido a la congestión, acúmulo de líquido intersticial y el crecimiento del epitelio escamoso estratificado (19, 33, 51, 76, 96, 100, 107, 108). La vulva se nota húmeda y activa (45) asociado con una secreción sanguinolenta (4, 69, 70, 75, 95, 100), procedente del útero, la hemorragia es el resultado de la diapédesis y ruptura capilar subepitelial dentro del endometrio (18, 45, 51, 76, 92, 107, 108). En ocasiones, una secreción vaginal mucóide parduzca es observada antes del sangrado verdadero (33).

Las perras pueden presentar cambios en su comportamiento dos semanas antes del inicio del sangrado, incluyendo cambios de micción, aumento en su frecuencia y demarcación de su territorio. En ocasiones no sangran u otras intercalan calores silenciosos o calores descoloridos en ciclos por lo demás normales (33, 45, 69, 95).

El sangrado cesa a medida que avanza hacia el estro, la secreción se va decolorando tornándose amarillenta y transparente (33, 96).

El proestro tardío esta asociado con una vulva hinchada y turgente que puede impedir la penetración del pene del macho, este obstáculo se elimina conforme avanza la etapa del estro.

CAMBIOS HORMONALES

La hipófisis secreta altas concentraciones de hormona folículo estimulante (F. S. H.), estimulando el crecimiento del folículo de De Graff en el ovario, crece, y empieza a secretar la hormona estrógena (18, 45, 51, 77, 100).

Los estrógenos ingresan en la circulación general actuando sobre los órganos blanco, esto es, el aparato genital tubular y el sistema nervioso central, iniciándose las manifestaciones psicológicas del celo (18, 51, 100).

Los niveles de estrógenos se elevan alcanzando el pico al final del proestro (45, 51, 69, 73), de 24 a 48 horas antes del estro (26, 33), descendiendo posteriormente (45). La declinación se asocia con el comienzo de la aceptación del macho (18, 33, 69).

La hormona luteinizante (L. H.), se encuentra en niveles bajos, (51); crece lentamente durante tres a cinco días en el proestro, alcanzando los valores pico de 24 a 48 horas antes de la ovulación (18, 45, 73, 76, 107), el cuál, generalmente coincide el momento de transición durante el cuál la conducta del proestro se transforma en conducta estral (107, 108).

La hormona foliculoestimulante (F. S. H.), decrece durante el proestro, y aumenta coincidiendo con uno a dos días después del pico de la L. H. (76).

Las concentraciones de progesterona son bajas (51, 69, 91), durante el proestro, hay una lenta elevación preovulatoria en los niveles durante las últimas 12 a 48 horas del proestro (33, 45, 69, 76).

El final del proestro se caracteriza por que los niveles de progesterona se empiezan a elevar, a la vez que los niveles de estrógenos disminuyen (33).

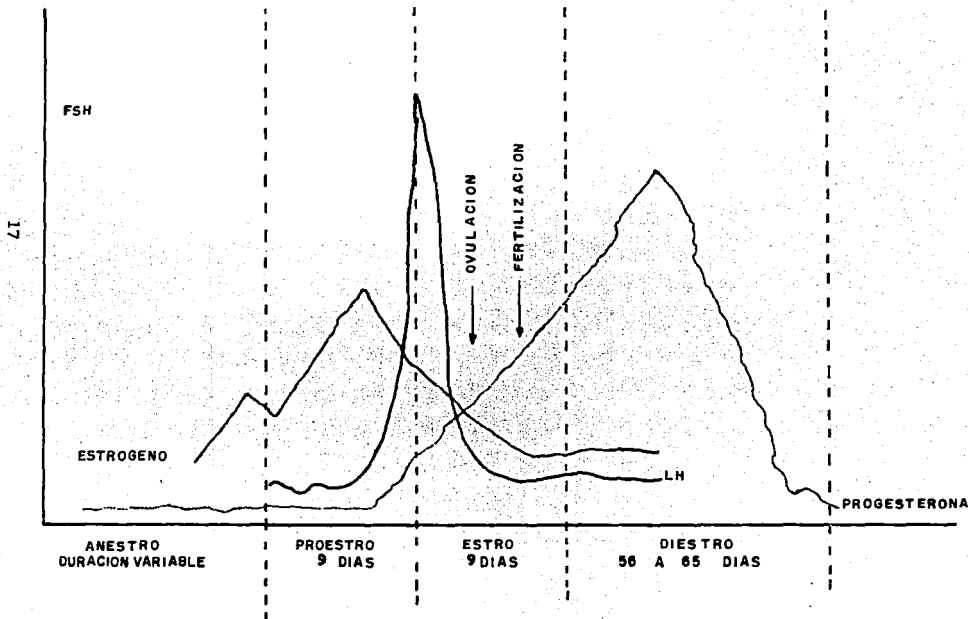
ANATOMIA VAGINAL Y UTERINA

Se presenta engrosamiento del tejido del oviducto, proliferación de la fimbria, alargamiento de cuernos uterinos, hiperplasia del epitelio de la vagina, alargamiento del cervix, aumento de la contractibilidad del miometrio (107, 108).

El endometrio se prepara para la implantación mediante un incremento de su pared y de la actividad glándular, asociados con las descargas vulvares (33, 107, 108).

GRAFICA 1.

NIVELES HORMONALES EN LA PERRA



ESTRO

DURACION

La duración del estro suele ser de 4 a 15 días con un promedio de 9 días (4, 11, 15, 18, 25, 33, 51, 65, 69, 70, 73, 75, 76, 92, 94, 95, 96, 100, 107, 108).

Los celos que duran de 24 a 48 horas o de 18 a 20 días se consideran normales (33).

La etapa comprende desde la primera hasta la última vez que acepte la monta (4).

SIGNOS CLINICOS

La perra se torna sexualmente receptiva (18, 19, 25, 33, 68, 76, 80, 94, 95, 96, 107, 108) presenta los genitales al macho, elevan el perineo hacia él o pueden agacharse, para permitir el acceso hacia la vulva y, que el perro la monte (33, 45, 68, 70, 95, 96, 106, 107, 108).

Cualquier presión cerca de la grupa hace evidente una tensión del tren posterior para sostener el peso de la monta (18, 33).

La vulva se torna flaccida y blanda (92, 95, 106), favoreciendo la penetración del pene (18, 21, 33, 51).

Continua, la descarga vulvar menos hemorrágica, de color pajizo o rosa, incluso incoloro (4, 33, 45, 51, 100) la cuál va disminuyendo conforme se termina el estro (18, 51, 68, 70, 92, 94, 95, 96, 106), aunque se presentan variaciones el sangrado externo puede durar todo el estro y aún en la siguiente etapa (4, 45).

CAMBIOS HORMONALES

Descienden las concentraciones de estrógenos en la sangre como resultado de la maduración de los folículos varios días antes de la ovulación (33, 100), por ende, empiezan a luteinizarse y secretar progesterona (33).

La presencia de progesterona y la declinación de estrógenos estimulan a, el cambio de conducta de la perra (33, 107, 108), y al suceso feed back positivo hacia el hipotálamo e hipófisis, que redunda en una onda secretoria de F. S. H. y L. H. (33).

El pico de la hormona luteinizante se presenta el primer día del estro, hasta dos o tres días después del mismo (43, 51, 69, 70, 107, 108), estimula el crecimiento y maduración final de los folículos preovulatorios terminando en la ovulación dos o cuatro días después (33, 51, 69, 91, 100, 107, 108), y se inicia el desarrollo del cuerpo lúteo (100).

La ovulación es espontánea en la perra. La perra joven puede ovular al primer día del estro y las viejas del primero al quinto día (76, 95, 107, 108), debido a que el sistema nervioso de éstas últimas responde más fácilmente a la presencia de estrógenos con manifestaciones conductuales de estro (107, 108).

Después descienden los niveles de hormona luteinizante a sus niveles básicos y se inicia la elevación de los niveles de progesterona (18, 33, 43, 51, 70, 76, 100), hasta ser fisiológicamente importantes, si no sigue la preñez, hay un descenso lentamente (51).

OVARIOS Y UTERO

Los folículos de De Graff se encuentran en proceso de maduración (18, 33, 91).

El útero sigue preparándose para la implantación. Debido al aumento de tamaño y espesor el útero es palpable al examen abdominal (33, 92).

La mucosa del útero se encuentra hiperémica, infiltrada y tumefacta cubierta de una secreción y las glándulas del útero presentan procesos de proliferación que coinciden con la ovulación (18).

DIESTRO

DURACION

La duración de esta etapa es en promedio de 50 a 65 días en la perra gestante y de 50 a 80 días en la perra sin gestación (11, 18, 25, 33, 45, 51, 69, 76, 94, 96, 100, 107, 108).

Como característica en caninos es que la función látea tiene mayor duración en la perra sin gestación que en la gestante (18, 33, 100, 107, 108), ya que alrededor del parto la progesterona deja de producirse (107, 108).

SIGNOS CLINICOS

El diestro inicia cuando una perra rechaza la monta del macho (70). La vulva retorna al tamaño normal y pierde flacidez. No se observan diferencias clínicas cuando se compara una perra en diestro (no gestante) con una en anestro (25, 33, 96).

CAMBIOS HORMONALES

La hipófisis secreta hormona luteinizante que estimula la formación de cuerpos láteos y estos secretan progesterona (33, 51). La progesterona inhibe la producción de hormona foliculoestimulante en la hipófisis y así inhibe la formación de los folículos de De Graff (31).

La persistencia de los cuerpos láteos se considera normal (41, 42, 57, 73, 76).

La progesterona llega al nivel máximo a los 20 a 25 días después de la ovulación (33, 69, 76, 107, 108), debido a la ausencia de un agente luteolítico específico (100, 107, 108), posteriormente se estabilizan los niveles durante varios días (107, 108) y se inicia un declive en la actividad 70 a 110 días después de la ovulación (76, 107, 108).

Las perras no gestantes pueden presentar una pseudogestación (4, 33, 51, 69, 76, 100), debido a la persistencia de los cuerpos lúteos funcionales a pesar de la ausencia de gestación (33, 41, 51, 57, 69, 73).

Los niveles de progesterona no difieren de las perras preñadas que están en diestro (76). Por ende, el cuerpo lúteo funciona durante todo el tiempo de gestación normal prescindiendo de la presencia o ausencia del feto (33, 37, 73).

Mc Donald considera la pseudogestación como un diestro exagerado (11, 51).

OVARIO Y UTERO

El útero responde a los altos niveles de progesterona que se presentan al inicio del diestro (33, 49, 76, 107, 108). Hay un aumento de tamaño en el útero (33, 107, 108), como consecuencia de la proliferación de glándulas uterinas para la preparación de la preñez (33, 51, 76, 100, 107, 108), la progesterona inhibe las contracciones miométrales y mantiene el cierre del cuello (51, 76).

Esto explica la frecuencia de la pseudogestación en la perra (100).

El tamaño máximo del útero, sin preñez se alcanza de 20 a 30 días después del comienzo de la aceptación. Cuando ocurre la implantación de 17 a 21 días después de la fertilización, las estructuras fetales son palpables y el útero mantiene su estructura y tamaño. En una perra no gestante el útero también se encuentra agrandado (33).

CAMBIOS HORMONALES

La alta sensibilidad del útero a la progesterona más el tiempo de presentación, son una razón por la cuál se tiene el riesgo de una hiperplasia glándular del endometrio (100, 107, 108), que puede evolucionar a una hiperplasia degenerativa y terminar en una endometritis y piómetra específicamente en perras que en varios ciclos estrales no han quedado gestantes (51, 107, 108).

La etapa lútea termina en la perra gestante (56 a 65 días), como parte del comienzo del parto, debido a la acción de prostaglandinas (18). En la perra no gestante, la etapa lútea disminuye durante un lapso adicional de 10 a 20 días (33).

Los estrógenos al inicio del diestro están en niveles bajos (33, 91). En las dos últimas semanas de gestación aumentan junto con la declinación de progesterona como un factor endócrino en la estimulación de la relajación cervical y otras etapas del parto (18, 33).

Los niveles de hormona foliculocestimulante y de hormona luteinizante se consideran bajas (33).

ANESTRO

DURACION

La duración fluctúa entre 2 meses y 1 año, en promedio 4.5 meses (4, 18, 20, 33, 45, 70, 80, 92, 95, 96).

La etapa es más corta en perras gestantes que en no gestantes (4), y es variable en éstas últimas por que no se conoce cuando finaliza el diestro y cuando inicia el anestro (33).

SIGNOS CLINICOS

No se observan signos clínicos evidentes en una perra en anestro comparada con una hembra vacía (33, 69, 76, 95, 96). Los genitales externos no presentan ningún signo especial (100).

No hay secreción vaginal, la vulva es pequeña; La perra puede ganar peso y tener buena apariencia física (76).

Las perras deben encontrarse normales físicamente y en su comportamiento (45).

CAMBIOS HORMONALES

Una vez que la regresión de los cuerpos lúteos se ha completado, los ovarios permanecen inactivos por varios meses (91, 107, 108). Los niveles de progesterona se mantienen en concentraciones bajas (33, 69, 76, 91, 107, 108).

Los niveles de hormona foliculoestimulante estimulan el crecimiento folicular coincidiendo con la presentación de la

onda de la hormona luteinizante preovulatorio, el nivel de hormona luteinizante aumenta antes del inicio del proestro induciendo una nueva fase folicular (33, 51).

Durante el anestro se presenta una ligera elevación de estrógenos (100), y antes del inicio del proestro se produce una declinación en los estrógenos (33).

UTERO

En el anestro se presenta un moderado engrosamiento del endometrio (100). Después de la influencia de la progesterona el endometrio se regenera (76).

El útero se encuentra en la etapa de involución uterina (33, 107, 108), hasta llegar a la normalidad (involución completa hasta 40 - 70 días), después de la gestación o pseudogestación clínica o subclínica (33).

CUADRO 1

CICLO ESTRAL DE LA PERRA

	PROESTRO 4-15 DIAS	ESTRO 4-15 DIAS	DIESTRO 50-60 DIAS	ANESTRO 2-12 MESES
CLINICO	Vulva agranda- da. Secreción sanguinolenta. Inquietud. Va- gabundeo.	Vulva flácida y blanda. Re- ceptividad se- xual. Secre- ción vaginal reducida.	Rechazo de la monta. Signo de pseudo- gestación.	Ningún signo
MORFOLOGICO	Genitales con- gestionados. Foliculos se agrandan rápi- damente.	Genitales con- gestionados. Ovulación. Se desarrolla el cuerpo lúteo. Proliferación endometrial.	Cuerpo lúteo activo. Prolif- eración endo- metrial.	Foliculos se de- sarrollan lenta- mente. Endome- trio se descama y repara.
HORMONAL	Estrógenos se elevan y al- canzan el pí- co. Aumentan las concentraciones de P.U.S.M. Progestagenos se elevan li- geramente. Los niveles de L.H. son bási- cos.	Estrógenos -- disminuyen an- tes de la ovu- lación. Progestagenos se elevan. La L.H. se -- presenta el primer día	Progestagenos alcanzan el pí- co y declinan.	Ningún cambio excepto cerca del proestro. Cuando los es- trógenos se ele- van ligeramente y la P.U.S.M. as- timula el creci- miento folicu- lar.

FUENTE: 4, 11, 15, 18, 25, 33, 45, 51, 65, 70, 73, 75, 76, 91, 92, 94, 95, 96,
100, 107, 108.

CITOLOGIA VAGINAL EXFOLIATIVA

Para poder realizar el control del celo se deben tomar varios factores:

1. Historia Clínica: Características y duración del flujo vaginal y duración de los ciclos estrales previos.
2. Grado de inflamación vulvar, en relación a la etapa del ciclo estral en que se encuentra.
3. Determinar la etapa del ciclo estral en la perra mediante frotis vaginales.
(4, 16, 45, 51).

La citología vaginal es una prueba diagnóstica empleada con mayor frecuencia en la reproducción canina, suele utilizarse como una ayuda para determinar la fase del ciclo estral en que se encuentra junto con las manifestaciones clínicas que presenta la perra (33, 46, 54, 61, 69).

La citología vaginal y la conducta de la perra tienen un valor real en el manejo reproductivo. Conocer el día preciso de un ciclo que principia con el primer día de tumefacción vulvar o sangrado vaginal, es útil pero no debería ser el único criterio para saber cuándo una perra requiere el servicio (34, 46, 54, 61, 69).

Hay varios métodos para la obtención de frotis vaginales exfoliativos, todos tienen buen éxito y proporcionan la información necesaria. El método del hisopado se recomienda por

que es de ejecución sencilla y económico, es aplicable a las perras dependiendo de su tamaño y su temperamento, no es doloroso y es satisfactorio independientemente de la presencia o ausencia de una secreción vaginal (24, 33, 35, 46, 60, 62, 69).

Técnica del hisopado, los labios de la vulva se separan con suavidad con una mano; la otra mano porta un aplicador con punta de algodón estéril, de 5 a 7 pulgadas de largo. La punta del algodón del hisopo es introducida en la comisura dorsal de la vulva. La punta es presionada contra la superficie caudodorsal de la bóveda vaginal para evitar la fosa clitorica y se avanza en dirección craneodorsal hacia la columna vertebral, hasta superar el arco isquiático. El aplicador es rotado una revolución completa en cada dirección y retirado.

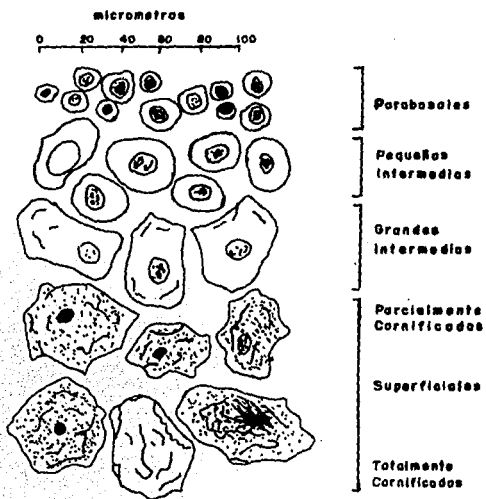
El algodón es humedecido con 2 o 3 gotas de solución salina estéril.

Cuando el hisopo es retirado, la punta del algodón se hace rodar suavemente sobre un portaobjetos desde un extremo hasta el otro. Sobre el portaobjetos se deben realizar tres improntas lineales separadas. Se debe recordar que el material carece de valor diagnóstico si el algodón es presionado con firmeza o frotado sobre el vidrio. De ordinario se preparan dos portaobjetos empleando uno o dos hisopos. Los portaobjetos con las células exfoliadas son secados al aire y luego se sumergen 1 o 2 veces en metanol al 95 o 100% para prevenir el deterioro o deformación celular.

El material así preparado se puede teñir en forma inmediata o en

ESQUEMA 1.

TIPOS CELULARES TOMADOS EN CUENTA NORMALMENTE EN FROTIS VAGINALES CANINOS



una fecha posterior (33, 46, 60, 69).

La coloración de los exfoliados vaginales tiene la misma importancia que la técnica para la obtención de tales células (33, 46, 60).

No obstante, el colorante seleccionado para uso rutinario no sólo debería teñir las células para el estudio, sino ser de fácil empleo, económico, no deteriorarse por un tiempo y quizás, aportar un preparado permanente que pueda ser conservado durante años (33, 46, 60).

Coloración de Wright - Giemsa. El colorante de Wright es el azul de metileno policromado con bicarbonato de sodio y al calor, al que se le añade eosina. El colorante de Giemsa consiste en una combinación de azul II eosina. La Tinción de Wright se emplea en hematología para el estudio de frotis de sangre periférica. Este colorante también es utilizado para citología vaginal y logra preparados de fácil lectura con colores que son constantes, reproducibles y de excelente calidad (46, 60, 69).

El Diff Quik (Dade Diagnostics, Inc., Aguada, PRO602), es el colorante para frotis vaginal que se recomienda para uso clínico rutinario. Es un colorante Wright - Giemsa modificado de fácil uso que tinte confiablemente las células epiteliales vaginales, eritrocitos y es económico (33, 69).

Los preparados secados al aire deben ser sumergidos en metanol y dos soluciones colorantes, que comprenden el colorante Diff - Quik. Los extendidos vaginales deben sumergirse varias veces en las dos soluciones (soluciones 1 y 2) colorantes más tiempo

que el periodo normalmente necesario para la tinción de los frotis de sangre periferica. Después de la inmersión en la solución 2, los portaobjetos se enjuagan con agua y se dejan secar al aire o se les aplica papel absorbente para secarlos. Los preparados así procesados pueden ser guardados durante varios días si se desea una serie de muestras de referencia. Si se utiliza un cubreobjetos permanente, las preparaciones pueden conservarse en forma indefinida (33, 69).

CUADRO 2

METODOS PARA LA REGULACION DE LA FERTILIDAD EN LA PERRA

M E T O D O	EFICACIA, SEGURIDAD Y DURACION DE LOS EFECTOS
Prevención del ciclo estral	
Tratamiento con progestágenos o estrógenos	P e r m a n e n t e
Administración oral.	
Acetato de Megestrol	
Tratamiento en proestro [†]	1 o 2 ciclos estrales.
Tratamiento en anestro [†]	1 o 2 ciclos estrales.
Tratamientos combinados [‡]	2 ciclos estrales.
Niloberona	
A mediano plazo [‡]	2 a 9 meses.
A largo plazo [‡]	1 a 2 años.
A muy largo plazo [‡]	3 a 5 años.
Inyecciones de depósito	
Proligestona [†]	6 a 18 meses.

‡ El método está disponible, aprobado y comercializado en los Estados Unidos.

† El método está disponible, aprobado y comercializado fuera de los Estados Unidos.

‡ El método no está disponible o aprobado en los Estados Unidos ni experimentalmente.

FUENTE: 16.

PROLIGESTONA

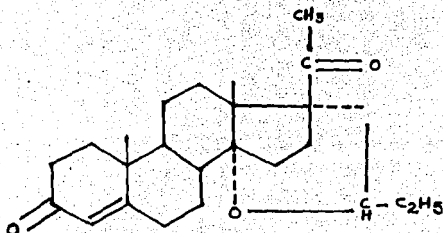
1. NOMBRE COMERCIAL

COVINAN: Suspensión acuosa al 10% (36) estéril de proligestona, a una concentración de 100 mg./ ml., sirve para controlar el ciclo estral de la perra y la gata (22, 45, 63, 72, 99, 100). Se encuentra disponible en el Reino Unido y Europa, pero no se comercializa actualmente en los Estados Unidos (16, 30, 99, 100). En España y México se conoce con el nombre de COVINAN (55).

2. ESTRUCTURA QUIMICA

La proligestona es un derivado de la progesterona (3, 14, 20, 30, 36, 45, 53, 79, 93, 99, 100).

Su estructura es tridimensional (1). Su fórmula es $14\alpha, 17\alpha$ propilidenedioxiprogesterona (14, 20, 30, 36, 99, 100).



3. FARMACOCINETICA

Al administrarse subcutáneamente o intramuscular se forma un depósito en el sitio de la inyección (1, 3, 14, 30, 36, 45, 99, 100), el cual se libera por la vía fecal después de que se metaboliza en hígado (1, 14, 30, 45, 100).

Cuando se aplica subcutáneo los niveles más altos en el plasma se encuentran en los 2 a 4 días de la inyección, descienden en forma bifásica hasta 35 días después, y de forma mucho más lenta posteriormente (1, 14, 30, 45, 99, 100).

Tiene una duración de acción media, por lo tanto es menos probable que ocurra una acumulación de efectos seguidos a dosis repetidas (1, 99, 100).

4. TOXICOLOGIA

El uso prolongado y a dosis elevadas muestra un aumento de peso y modificaciones no patológicas de las células sanguíneas en las perras tratadas (1, 99, 100).

No se presentan cambios histopatológicos del aparato reproductor, en especial del útero (1, 14, 30, 36, 99, 100).

Aplicando dosis de 50 mg./kg. y día, en las ratas, y de 25 mg./kg., 5 días a la semana, durante un periodo de 3 meses, en la perra, no se pudieron observar efectos tóxicos. Los estudios teratológicos llevados a cabo en conejos y ratas no revelaron indicios de efecto teratógeno directo de la proligestona, durante el periodo de embriogénesis (99, 100).

5. POSOLOGIA

De más de 1000 perras que recibieron un total de 2565 tratamientos con dosis que oscilaron entre 6 y 50 mg./kg., se encontró que las dosis óptimas dependían del peso corporal (99, 100).

La dosis utilizada va en relación del peso vivo del animal (53, 55, 100). Las razas pequeñas reciben tres veces más proligestona que las razas grandes (3, 55, 98, 99, 100, 101).

La dosis puede variar de 6 a 50 mg./ kg. de peso vivo (12, 28, 36, 45, 53, 63, 99, 100), aunque se menciona que puede administrarse hasta un máximo de 600 mg. / kg. de peso vivo (45, 99, 100) sin riesgos de efectos secundarios (100). Con este margen de dosificación no es recomendado disminuir las dosis por que unido a posibles errores en la estimación del peso, daría como resultado una menor eficacia (3, 99, 100, 101).

Por otra parte, la tolerancia e inocuidad del producto permiten una sobredosificación sin riesgos de efectos secundarios (98, 99, 100).

En perras las dosis mínimas recomendadas son:

PESO	< 5 kg.	5 a 10	10 a 20	20 a 30	30 a 45	> 45
DOSIS	50 mg.	100	200	300	450	500

En gatas con peso de hasta 5 kg. reciben en promedio 50 mg. y hasta más de 10 kg. se incrementa a 200 mg. (55, 99, 100).

PESO	< 3 kg.	3 a 5	5 > 7
DOSIS	30 mg.	50	70

Para el tratamiento del eczema miliar felino se aplicará el 50% más de la dosis recomendada (99, 100).

6. INOCUIDAD

La proligestona es un progestágeno débil (1, 55, 99, 100, 101), antigonadotropo potente y desprovisto de actividad andrógena (esta acción produce efectos como hipertrofia del clitoris , modificaciones del comportamiento o flujos vaginales intermitentes) (1, 3, 72, 98, 99, 100).

Al usar la proligestona para el control del celo en la perra, el endometrio no es estimulado por las hormonas endógenas y sólo es débilmente por las de aporte exógeno. En efecto, se bloquea la ovulación y se impide la formación de los cuerpos lúteos y la producción de progesterona.

En estudios de laboratorio sólo el 1.4% de 1395 perras tratadas con proligestona presentaron signos de piometra o de metritis al comienzo del tratamiento, debido a alteraciones subclínicas no detectadas, que ya existían antes de iniciar el tratamiento (99, 100).

TABLA 1. Frecuencia de hiperplasia quística del endometrio y de piómetra después de un tratamiento con proligestona.

Tratamiento	Proligestona
No. de animales	1395
No. de inyecciones	4540
No. de hiperplasias quísticas del endometrio/ piómetras.	19
% por animal	1.4
% por inyección	0.4

(99, 100).

En perras reproductoras de concurso no se ve afectada su fertilidad y no disminuye los rendimientos en animales de carreras (1, 55, 72, 99, 100).

Van Os, señala que en las perras de carreras tratadas con proligestona no se disminuye el rendimiento, en contraste con las que están en celo o son tratadas con otros progestágenos disponibles comercialmente. Cuando se administró en temporada de carreras la proligestona, no disminuyó los rendimientos de 3 afganos, 7 lebreles y 3 galgos, varios de los cuales, según su propietario, sí habían mostrado una baja de rendimiento cuando se habían tratado con otros progestágenos.

7. INDICACIONES Y MODO DE EMPLEO

El ciclo estral en las perras puede ser controlado hormonalmente

de las tres siguientes maneras :

1. Retraso temporal del celo.

Medicación justo antes de un celo.

- Posponiendo el celo al momento más conveniente.

2. Supresión del celo.

Medicación al comienzo del proestro.

- Suprimiendo los signos del estro.
- Previniendo la gestación.

3. Bloqueo continuado del celo.

Medicación repetida administrada en anestro.

Su modo de acción se basa ante todo en su efecto antigonadotropo, suprimiendo el desarrollo y maduración de los folículos, así como la ovulación (72).

1. Retraso temporal del celo

Una sola inyección en anestro retrasa la aparición del celo (1, 45, 99, 100). De preferencia un mes antes de la fecha en que se desea conseguir el efecto (1).

El siguiente celo aparecerá de 3 a 5 meses más tarde (1, 99, 100) (Tabla 2).

2. Supresión del celo

Se pueden bloquear los signos del celo con una sola inyección, si se aplica lo más cerca del inicio del proestro. El edema de la vulva y los flujos de sangre disminuirán hasta desaparecer de 2 a 5 días (1, 36, 53, 55, 99, 100) en el 95% de las perras en tratamiento (36, 99, 100).

Existe el riesgo de que el proestro este más avanzado por lo que la perra pueda ser fecundada durante los 5 a 7 días que siguen a la inyección, debe evitarse el contacto con perros durante este periodo (36, 55, 99, 100) (Tabla 2).

El próximo celo ocurrirá en promedio a los 6 - 9 meses (1, 99, 100) aunque se ha reportado 1 año posterior a la inyección (99, 100).

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

Utilizando las mismas dosis que las establecidas para el tratamiento en metaestro o anestro, el intervalo tratamiento en proestro duró en promedio 185 días, o sea menor al compararlo

con el lapso entre la administración en metaestro o anestro primer estro. Sin embargo, fue posible continuar el control dando una segunda dosis a los 3 meses, en el 97% de las perras así dosificadas.

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

TABLA 2. Duración del efecto supresor de proligestona (una sola dosis) aplicado en diferentes momentos del ciclo.

	Porcentaje de animales que no presentan celo en el intervalo de:				
	1 mes	2	3	4	5
Tratamiento durante el anestro.	> 99%	99%	97%	94%	83%
Tratamiento durante el proestro.	> 99%*	99%	97%	90%	75%

* Sin tener en cuenta el 2% de los casos en que no aparecen los signos del celo (99, 100, 101).

3. Bloqueo continuado del celo

Se administran inyecciones repetidas durante el anestro, ya sea natural o inducido por una aplicación anterior para la supresión o bloqueo temporal del celo (1). Para conseguir una eficacia de al menos de 97% (99, 100).

Se utiliza el siguiente esquema:

1ra. dosis: una inyección en proestro o anestro.

2da. dosis: 3 meses después.

3ra. dosis: 4 meses después.

4ta. dosis y siguientes a intervalos de 5 meses.

(1, 14, 30, 99, 100).

Si hay algún celo intermedio se aplica una inyección y se continúa con el esquema iniciándolo en el paso anterior a la presentación del celo (1, 99, 100).

Este esquema mantendrá en anestro permanente al 94 - 97% de las hembras. El celo reaparecerá en promedio a los 9 meses (1, 36, 99, 100) (Tabla 3).

Se trataron 253 perras con proligestona, en todas ellas la aplicación se realizó en anestro. En algunos casos de duda, se realizó la citología vaginal. 94 perras recibieron 2 o 3 inyecciones, en general a un intervalo de 3, 4 y 5 meses. De un total de 365 inyecciones de proligestona en 253 perras, se previno el celo en 355 casos (97.3%) y en la mayoría de los casos durante 4 meses. De las 10 perras en donde falló, a 3 se les dio tratamiento en anestro a los 4 meses del fallo. En estos casos, la dosis normal de proligestona previno también el celo (98, 99, 100, 101).

TABLA 3. Resultado de las secuencias terapéuticas con proligestona durante el anestro.

	Intervalo entre tratamientos			
	3 meses	4	5	6
Primer tratamiento	97%	94%	83%	66%
Segundo tratamiento	99%	98%	95%	78%
Tercer tratamiento y siguientes.	>99%	99%	97%	89%

4. Pseudogestación.

Se presentan una gran variedad de síntomas, desde un ligero edema mamario, con o sin producción de leche, a una evidente secreción láctea, edema vulvar, descarga vaginal y alteraciones en el comportamiento (pseudogestación con lactación) (55, 98, 101). En perras tratadas con proligestona hay una disminución en la presentación de los síntomas (45, 92, 100) superior al 50% (1, 55, 99, 100) desapareciendo los síntomas en promedio a los 8 días (45, 98, 99, 100, 101) (Tabla 4).

TABLA 4. Frecuencia de la pseudogestación en perras tratadas con proligestona.

Edad de los animales	Perras tratadas con proligestona
Menos de 4 años	5%
4 años y más.	9%

5. Prevención y supresión del celo en la gata

En un estudio realizado en consultorio, S. Mundt trató 8 gatas con signos de celo y 13 sin ellos con 1 a 2 ml. de proligestona. Estudios publicados citan que el celo siguiente ocurre frecuentemente 4 meses después. En 8 gatas tratadas al inicio del proestro, estos síntomas desaparecieron a los 4 días. De las 21 gatas, 18 mostraron de nuevo signos de proestro a los 3.5 a 4 meses de la inyección de proligestona, en otras 2 se observó proestro a las 8 y 10 semanas de la inyección respectivamente y la otra gata no pudo ser estudiada.

No se observó en ninguna gata tratada pasividad y ganancia de peso corporal, que si se han descrito, algunas veces, con el uso de otros progestágenos (42).

6. Celos prolongado en la perra

S. Mundt, uso la proligestona en 9 perras con celos prolongado. Todas las perras se trataron con proligestona a la dosis indicada. La terapia de apoyo consistió en una medicación oral con penicilina estreptomocina y trimetropim durante 10 días. En 8 de los 9 casos desapareció la secreción vaginal sanguinolenta a los 14 días y se logró el retorno a un ciclo normal a los 5 meses en el caso más precoz. En el restante caso los síntomas persistieron sin alterarse después de los 10 días. En este animal se encontró un retraso en el tiempo de sedimentación sanguínea por lo que se decidió realizar la ovariectomía, en la que se encontraron ovarios quísticos

y una endometritis leve (42).

7. Excitación sexual en la gata tras la castración

Los síntomas característicos de excitación sexual se presentan en el 2% de las gatas sometidas a ovariectomía en las que, como regla general, también se han quitado los cuernos uterinos. Se asume que estos signos de celo ocurren si han quedado algunos restos ováricos.

La ovariectomía está indicada para eliminar el pseudoestro en las razas puras de pelo corto, en las cuales tal estado tiene una gran incidencia y dicha operación acaba con todos los síntomas. A las 12 gatas ovariectomizadas, de diferentes edades y con similares signos de excitación, se les administró una dosis única de proligestona de acuerdo al peso vivo del animal. En todos los casos estos síntomas desaparecieron en 4 días. La duración de este efecto persistió durante 3.5 meses (42).

8. Incontinencia urinaria en el gato

Este problema ocurre en gatos de cualquier edad y sexo, dado que los análisis sanguíneos y urinarios de estos casos son normales, esto puede considerarse como una forma de protesta. En caso de un cambio de domicilio o de la persona que los atiende, orinan a veces junto a la caja o en la cama del dueño por otras razones inexplicables.

S. Mundt, trató 42 de estos casos (35 de los cuales eran machos y hembras castradas) con proligestona. En 34 de ellos (81%)

desapareció el comportamiento de orinar cerca de la caja. En los 8 casos restantes, se administró una segunda inyección cuatro semanas después que tampoco dió ningún resultado (42).

9. Secreción láctea en la perra tras la ovariectomía

Once perras desarrollaron producción láctea y edema mamario al 3er. o 4to. día después de la ovariectomía, como consecuencia de ello no curaron las heridas quirúrgicas. Las causas para la operación fueron: 4 tuvieron piómetra, 1 tuvo hemometra y las 6 restantes eran animales sanos a los que se les castró. Se administró proligestona, en los 11 casos desaparecieron los síntomas a los 5 días y no se necesitó una terapia de apoyo (42).

10. Ataques epileptiformes

Teniendo en cuenta que los resultados obtenidos con el acetato de Delmadinona (Tardastrex) en el tratamiento de los ataques epilépticos, ampliamente dispares en sus manifestaciones, habían sido casi incompletamente eficaces; S. Mundt trató 22 perras y 2 gatos con una a tres dosis de proligestona. No se realizó terapia de apoyo. La tendencia a los ataques no disminuyó y no fué posible averiguar en que grado podían ir sustentadas por la proligestona la gran variedad de terapias de apoyo (42).

11. Hipersexualidad en machos

A menudo se observa hipersexualidad en perros de razas pequeñas, la cuál consiste en un comportamiento de monta sobre las piernas del dueño y en otras manifestaciones molestas. Se trataron 19 perros machos de hipersexualidad con proligestona. En 15 casos (77%) la hipersexualidad cesó en 5 días y, según sus dueños, permanecieron sexualmente tranquilos durante 8 semanas. En los 4 casos fallidos se aplicó una segunda dosis de proligestona, que tampoco proporcionó el resultado esperado.

Algunos de los 15 casos tratados con éxito se volvieron a tratar a los 2 - 4 meses después y también fueron controlados eficazmente con la terapia de proligestona (42).

12. Dermatitis aliar y Granuloma eosinofílico en gatos.

Estas alteraciones dérmicas son de origen desconocido y su presentación es mucho más rara que la alergia a la pulga, aunque aparecen papilas similares y costras de tamaño de un grano de mijo.

En 12 gatos cuyas lesiones afectaban a zonas extensas, se administró proligestona 2 veces a un intervalo de 3 semanas. En 9 de los casos (75%) la piel se regeneró completamente sin necesidad de administrar terapia de apoyo.

En problemas cutáneos del complejo granuloma eosinofílico, los resultados de los pocos tratamientos efectuados han sido muy eficaces (42).

8. Fertilidad post - tratamiento

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

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

9. EFECTOS SECUNDARIOS.

1. Muy bajo riesgo de presencia de piómetras y endometritis. Sin embargo, en pruebas clínicas realizadas con proligestona la incidencia de trastornos uterinos fue solamente del 0.3% y no se presentó ningún caso en perras que fueron inyectadas durante el proestro (1, 36, 55, 101).

2. Poca polidipsia y polifagia (55).

3. Obesidad (1, 99, 100) en un porcentaje bajo.

4. Modificaciones del comportamiento (1, 99, 100).

5. Reacciones dolorosas pasajeras, así como ligera decoloración del pelo o caída (55) o una cicatriz en el punto de la inyección (1, 99, 100).

6. Atrofia de la piel y tejidos circunvecinos al sitio de la inyección (1, 55, 99, 100).

Estos efectos secundarios no se observan en forma significativa. El riesgo de los efectos de la piel se reducen si se agita bien el producto y se inyecta a temperatura ambiente 18 - 20 C (1, 99, 100).

7. Se observa la aparición de nódulos y de tumores mamarios. Cuando los nódulos adquieren un tamaño superior a 2 cm., se decide normalmente su extirpación quirúrgica (99, 101).

10. VIA DE ADMINISTRACION

Experiencias realizadas en Holanda y en Gran Bretaña, han indicado que lo mejor es administrarlo por vía subcutánea (1, 98, 99, 100), bajo la piel del cuello (55) respetando las normas usuales de asepsia (1, 98, 99, 100), para evitar reacciones locales (55).

Van Os y Oldenkamp realizaron una investigación en la cual aplicaron proligestona a todas las perras presentadas en 9 clínicas veterinarias para que se les controlara el estro. El producto se administró por vía subcutánea en la parte interna del antebrazo, utilizando una suspensión acuosa al 10% (DELVOSTERON R Mycofarm Ltd).

Algunos autores recomiendan por detrás de la escápula en zonas dérmicas desprovistas de pelo (36).

En animales de concurso en el pliegue del ano o en la cara interna del muslo (1, 98, 99, 100).

11. CONSERVACION.

Mantener a temperatura entre 15 - 25 C, protegido de la luz. No refrigerar (1, 72).

12. PRESENTACION.

Frascos de 20 ml. en preparación inyectable (1, 72, 99, 100).

13. CONTRAINDICACIONES.

No hay prácticamente contraindicaciones en su uso, excepto:

1. No usar en perras durante su primer celo, normalmente no se recomienda (55, 72, 99, 100, 101).

2. Evitar combinaciones con otros progestágenos (36, 99, 100).

14. ADVERTENCIA.

Existen varios factores que modifican la eficacia del tratamiento y que se deben tomar en cuenta a la hora de instaurar éste.

Los factores se clasifican en :

A. INTRINSECOS O DEPENDIENTES DEL INDIVIDUO.

* Raza, se ha presentado una eficacia baja en perras de raza Pastor alemán y Gran Danés (36, 99, 100).

* Edad, en animales menores de 2 años la eficacia disminuye (53, 99, 100).

De más de 1000 perras que recibieron un total de 2565 tratamientos la eficacia si pareció verse afectada por la edad. Cuando el producto se administró a perras menores de 2 años, el número de animales que no presentaban estro a los 3, 4 o 5 meses fue menor que cuando el tratamiento se dió a perras de 2 o más años, o sea que en este último caso la eficacia fue mayor (99).

* Ciclo Sexual, en perras con ciclos cortos o irregulares son negativos (99, 100).

B. EXTRINSECOS O AMBIENTALES

* Estación del año, inyecciones aplicadas en primavera y verano tienen menor eficacia (98, 99, 100).

* Se observó en perreras que una perra en celo o un macho con una sexualidad exacerbada pueden provocar un retorno en celo más precoz (98, 99, 100).

Van Os, observó un fallo en 10 de los 365 tratamientos

(3%) con proligestona. En 6 de estos 10 casos de fallo, las perras habían sido estimuladas por el celo de otros animales muy próximos. Por ejemplo, una de las 6 pertenecía a la misma propiedad que una perra que estaba en celo, y otras dos pertenecían a una perrera. Se trataron 3 de estas 10 perras de nuevo, alrededor de 4.5 meses después del final del celo, sin que reapareciera aquel. Los fallos ocasionados que se observan tras el tratamiento con proligestona parecen deberse más a condiciones ambientales que a factores individuales (99).

- * Número de tratamientos, el margen de seguridad aumenta después de varias inyecciones en comparación con la obtenida después de la primera dosis (53, 98, 99, 100). En el mismo estudio de más de 1000 perras, otro factor que afectó la eficacia fué el número de tratamientos, siendo mayor después de varias inyecciones en comparación con la obtenida después de la primera dosificación (99).

CUADRO 3

INDICACIONES PARA EL USO DE HORMONAS

PRODUCTO	VIA	INDICACIONES	DOSES	DURACION DEL EFECTO
ACETATO DE MEGESTROL	Oral	Durante el proestro para posponer el estro.	1-2.2 mg./kg. P.O. cada 24 hrs. durante 8 días.	4 a 6 meses.
		Durante el anestro para posponer el proestro y estro.	0.25-0.55 mg./kg. P.O. cada 24 hrs. durante 32 días.	1 a 7 meses
MIBOLERONA	Oral	para posponer el estro.	0.3-1.0 ml./dia.	1 a 7 meses
PROLIGESTONA	S.C.	Retraso temporal del celo	1 a 6 ml. dosis única	3 a 5 meses
	I.M.	Supresión del celo	1 a 6 ml. dosis única	6 a 12 meses
		Biguaso continuado del celo.	1 a 6 ml. 4 dosis	9 meses

FUENTE: 1, 10, 15, 16, 30, 33, 36, 49, 53, 55, 63, 77, 88, 91, 98, 99, 100, 103.

ACETATO DE MEGESTROL (M. A.)

1. NOMBRE COMERCIAL

Producto disponible en Estados Unidos con el nombre de Dvoban (10, 23, 38, 63), Shering Corp., Kenilworth, N. J. 07033 (14, 16, 22, 33, 53, 99, 100).

En el Reino Unido y en Europa se conoce como Dvarid, Glaxovet Ltd, Middlesex, U.K. (14, 16, 23, 38, 53).

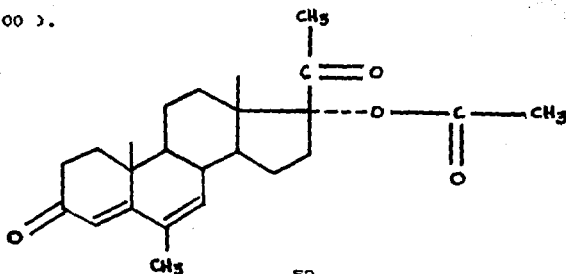
Niagestin, Multado and Pilucalm (23, 38).

No se comercializa para su uso en gatos en Estados Unidos pero si esta aprobado para su uso en el Reino Unido (16, 49).

En México se comercializa por el Laboratorio Vetoquinol de México S.A. de C.V., con el nombre de Dogalact, comprimidos, Reg. S.A.R.H. Q - 7090 - 019 para su uso en perras y Megecat comprimidos, Reg. S.A.R.H. Q - 7090 - 018, para su uso en gatas y en perras (102).

2. ESTRUCTURA QUIMICA

MA (6 metil - 6 dehidro 17 α acetoxilprogesterona) (23, 38, 53, 99, 100).



3. FARMACOCINETICA

El acetato de megestrol, es eficaz por via oral (36, 53, 99, 100).

Cabe mencionar los resultados obtenidos por Chainey y Mc Coubrey (17) sobre el metabolismo y excreción del acetato de megestrol en el perro. Ellos encontraron que 24 horas después de la última dosis (2 mg / Kg. / día por 8 días), ya se habían eliminado las tres cuartas partes del total y una semana después el 90% de la dosis ya había sido excretada.

En el perro se excreta a través del hígado (10), y sólo el 10% de la dosis se elimina por el riñón (36, 53).

La vida media del acetato de megestrol es de 8 días (9, 10, 31).

4. TOXICOLOGIA

Los tratamientos prolongados predisponen a la perra a la diabetes mellitus y / o acromegalia (33).

En pruebas realizadas por Burke y Reynolds la piómetra (45), se presentó en un 0.8% de 389 perras tratadas en el proestro temprano (9, 33).

El Dogalact, en pruebas realizadas es atóxico, la DL50 es igual a 10g. / Kg. Hay reportes de ausencia de embriotoxicidad y de teratogenicidad (102).

5. POSOLOGIA

Las dosis y las indicaciones del tratamiento varían de acuerdo al laboratorio fabricante y a la etapa del ciclo estral en la que se encuentre la perra (16, 22, 33).

Las dosis administradas en proestro para posponer el estro es de 2.2 mg. / kg. durante 8 días (10, 14, 49, 53, 63, 91, 93, 99, 100, 103), así como para tratar la pseudogestación (35, 60). La dosis de 0.55 mg. / kg. durante 32 días se recomienda durante el anestro para posponer el proestro y el estro (10, 14, 49, 91, 93).

Las dosis indicadas en gatas en el Reino Unido son de 2.5 mg. por gata una vez a la semana hasta por 18 meses (14, 16, 36), para mantenerlas en anestro a largo plazo (14).

No hay dosis indicadas para tratamientos en gatas en los Estados Unidos (14).

El producto Dogalact se utiliza por vía oral, 2.5 mg. / 10 Kg. P. V. en las perras mañana y tarde durante 10 días y Megecat recomienda para la prevención y regulación del estro en las gatas 5.0 mg. cada 15 días durante el periodo deseado por vía oral (102).

6. INOCUIDAD

El acetato de megestrol carece de actividad estrogénica, anabólica y androgénica. Tiene actividad antigonadotrópica y antiestrogénica, parece ser un esteroide sintético muy activo (23, 26, 53, 99, 100).

Administrado en proestro suprime el estro (10, 14, 33, 36, 45, 53) en un 92% y en anestro no hay presencia de signos de proestro o estro en el 97% de los animales (31).

7. INDICACIONES Y MODO DE EMPLEO

Se administra por los siguientes motivos:

- 1. Durante el proestro, para suprimir el estro.**
- 2. Durante el anestro, para posponer el proestro y estro.**
- 3. En el tratamiento de la pseudogestación.**
- 4. Otros tratamientos.**

La etapa del ciclo estral se verificará por citología vaginal para determinar el momento de su administración (10, 16, 33, 53).

1. Durante el proestro, para suprimir el estro.

El tratamiento con acetato de megestrol debe iniciarse los tres primeros días del proestro (6, 9, 10, 16, 28, 31, 33, 36, 49, 91, 99, 100). Esto presupone que el proestro se detecta temprano y que tiene una duración promedio de aproximadamente 3 días (16). Los fabricantes del acetato de megestrol en Inglaterra, específicamente mencionan los signos de inflamación vulvar y hemorragia como la indicación de iniciar el tratamiento (21) y en esto concuerdan Evans et al (32), pero otras fuentes de información (3) indican que la dosificación debe comenzar al

presentarse la inflamación vulvar y antes de que haya sangrado. La eficacia del acetato de megestrol va del 93 al 97% (6, 9, 28, 31, 49).

La principal dificultad para suprimir el estro se refiere al tiempo de administración.

Si se administra en una etapa posterior, su eficacia es menor (10, 36), y si se inicia antes o después del tercer día del proestro la perra posiblemente pasará a la etapa del estro, o si se pospone el estro, éste volverá a presentarse en 2 o 3 semanas (16, 53, 91).

Si el tratamiento es iniciado muy tarde durante el proestro se puede llegar a presentar un estro fértil durante el tratamiento (16, 33, 99, 100).

Si la dosificación se inicia mucho antes de que el proestro principie, ejemplo, perras jóvenes que presentan descarga hemorrágica por uno o dos días, una semana antes de entrar propiamente en estro, el estro no se suprime sino sólo se pospone y en consecuencia retorna muy pronto (2 a 3 meses después de finalizado el tratamiento). Por otro lado, si la dosificación se inicia varios días después de iniciado el proestro, ejemplo, perras que presenten proestro silencioso, pueden presentar "estro de rebote" el cual, aunque fértil, frecuentemente no es precedido por hemorragia proestral. Se supone que este " celo de rebote " se debe a que un folículo muy grande para sufrir atresia está presente al iniciarse la dosificación y su desarrollo se suspende por el efecto de bloqueo de acetato de megestrol sobre la producción de L.H., y que una vez que el compuesto es excretado,

el folículo reinicia su crecimiento (29, 32, 47).

La dosis utilizada va de 1.0 a 2.2 mg./kg. de peso vivo/día durante 8 días (10, 16, 49, 63, 91, 93), comenzando la administración al principio del proestro (29, 32).

En perras con periodos de proestro anormal menores de 4 días o de más de 21 días no es conveniente su uso (16, 33).

El proestro es suprimido durante 3 u 8 días posteriores al tratamiento por lo que se debe confinar a la perra hasta que cese el sangrado vulvar (33), ya que puede estar receptiva a los machos (16).

El retorno a proestro va de 4 a 6 meses después del tratamiento (33), en pruebas clínicas se ha observado un rango de hasta 1 a 7 meses (16).

El producto Dogalact, se administra para la supresión de los signos del estro, un comprimido (2.5 mg.), por cada 10 Kg. de peso vivo mañana y tarde durante 10 días (102).

2. Durante el anestro, para posponer el proestro y estro.

Para prevenir la presentación de un estro la administración de acetato de megestrol debe iniciarse de 7 a 14 días (16, 49) antes del proestro (10, 45) el tratamiento no debe continuarse por más de 32 días (máximo 40) (2, 21, 29, 104).

Si el tratamiento se inicia en un anestro temprano, desaparece el efecto de la droga antes de que ocurra un retraso evidente del próximo celo (33).

Cuando el tratamiento se inicia demasiado tarde la perra puede

CUADRO 4

APLICACIONES REPORTADAS DEL ACETATO DE MEGESTROL ADMINISTRADAS ORALMENTE PARA LA REGULACION DEL CICLO ESTRAL DE LA PERRA

USO	PRODUCTO DISPONIBLE	
	ESTADOS UNIDOS (GOURBARI, SURETAS CORP. KENILWORTH, N.J.)	REINO UNIDO (GOURBARI, SLAYBURN LTD MIDDLESEX)
PERRAS EN ANESTRO		
Tratamiento para posponer el estro en adultas con ciclo estral normal.	DOSIS: 0.25-0.55 mg/kg/día/35 días. INICIO: Mínimo una semana antes de: estro esperado. LIMITE: No más de dos tratamientos consecutivos.	DOSIS: 0.5 mg/día/40 días INICIO: Dos o más semanas antes de: estro esperado. LIMITE: No más de dos tratamientos consecutivos.
Regimen expandido para posponer el ciclo estral.	No hay indicaciones	DOSIS: 0.5 mg/kg/día/40 días, despues 0.2 mg/kg dos veces a la semana hasta por cuatro semanas. LIMITE: Permitir un ciclo normal antes de volver a tratar.
PERRAS EN PROESTRO		
Tratamiento para la supresión del estro en adultas con ciclo estral normal.	DOSIS: 1-2.2 mg/kg/día/8 días. INICIO: Durante los tres primeros días de proestro, confirmado por citología vaginal.	DOSIS: 2 mg/kg/día/8 días INICIO: Durante el proestro temprano, despues de sangrado, hinchazon vaginal.
Tratamiento para la supresión del estro en puberales, con problemas o confinadas	No hay indicaciones	DOSIS: 2 mg/kg/día/4 días 0.5 mg/kg/día/6 días.
Retorno a estro post-tratamiento	INICIO: Aproximadamente cuatro a seis meses (rango de 2 a 7), despues del final del tratamiento.	INICIO: 3 meses despues del final del tratamiento anestro, o 2 meses antes para tratamiento en proestro.

FUENTE: 6, 9, 10, 14, 16, 22, 23, 31, 32, 33, 36, 38, 45, 49, 53, 63, 91, 99, 100, 103.

entrar en proestro y requerir una dosis más elevada que la recomendada (33).

La administración de acetato de megestrol antes de la aparición del proestro, predispone a un retorno rápido entre 2 a 4 semanas después del retiro del tratamiento (16).

Durke y Reynolds reportan en base a pruebas clínicas un aplazamiento de 30 a 280 días en base a pruebas experimentales de 77 a 356, con un promedio de 170 días; además informan que usando este régimen, sólo el 3% de 110 perras presentó signos de estró durante el tratamiento .

Para posponer el proestro y estró se recomienda un tratamiento largo, de 32 días (40, 53), con una dosis más baja, que va de 0.25 (33) a 0.55 mg./kg. de peso vivo (9, 10, 16, 33, 49, 91, 93).

Con respecto a la frecuencia con que puede repetirse el tratamiento completo, unos autores (2, 21) dicen que no debe repetirse más de una vez cada 6 meses, la literatura del producto establece que no deben administrarse más de 2 tratamientos consecutivos y Evans (29) recomienda no repetir el tratamiento más de 2 veces en 12 meses.

El siguiente ciclo estral aparecerá en un rango de hasta 7 meses después del tratamiento (9, 10, 16, 33, 91).

La eficacia del acetato de megestrol es del 97% (49).

3. Tratamiento en la pseudogestación.

Se debe considerar la historia clínica del animal para asegurarse

de que se trata de una pseudogestación y no una verdadera gestación.

Si los casos de pseudogestación se vuelven crónicos o no se resuelven solos en un tiempo estimado, se recomienda la administración del acetato de megestrol a la dosis indicadas de 2.2 mg. / kg. de peso vivo por 8 días (45, 47, 64, 99, 100), iniciando el tratamiento al presentar los síntomas, la mejoría se presentará luego de 3 a 8 días (64, 91).

La evidencia estadística muestra una menor incidencia de pseudogestación en ciclos posteriores que los animales no tratados.

El producto Dogalact comprimidos se administra en la lactación: por pseudogestación, consecutiva a la muerte de la camada y del post - destete (102).

4. Para suprimir el estro en gatas.

En el Reino Unido se utiliza una dosis de 5.0 mg./gata cada 24 hrs. durante 3 días (10, 36, 49), se continúa con 2.5 a 5.0 mg. dosis total una vez a la semana durante 10 semanas (10, 36).

Esta dosificación de 2.5 mg. / semana se puede administrar por hasta 18 meses para lograr un anestro a largo plazo (10, 16).

El producto Megecat se administran 5.0 mg. cada 15 días por el periodo que se va a diferir el celo (102).

5. En perros machos, se ha usado en el tratamiento de hipersexualidad y agresión. Se menciona que los efectos que logran el acetato de megestrol resulta de una combinación antigonadotrópica y progestágena (45, 93, 100).

6. Y para el tratamiento de trastornos cutáneos ligados a disfuncionamiento hormonal;

- Dermatitis miliar
- Gingivitis crónica
- Ulceras eosinofílicas
- Estomatitis granulosa

En el caso de dermatitis miliar, el esquema de tratamiento es:

Dosis de ataque:

- 1 comprimido cada tercer día por 3 semanas
- 2 comprimidos cada cuatro días por 3 semanas
- 1 comprimido por semana por 3 semanas más.

Dosis de sostén:

- 1 comprimido por semana.

8. EFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos que se han observado en las perras tratadas durante el anestro en estudios clínicos son :

1. Aumento de la glándula mamaria (10, 33, 53, 91, 97, 100).

La glándula mamaria de la perra parece ser extraordinariamente sensitiva a la administración de progestagenos. De 389 perras

que recibieron 2.2 mg. / Kg. / día de acetato de megestrol durante 8 días, el 5.0% presentó agrandamiento mamario (9).

2. Intranquilidad (91, 99, 100).
3. Lactancia (33, 49, 59, 91).
4. Cambios de temperamento (33, 49), nerviosismo o irritabilidad (91).
5. Aumento especialmente en casos de dosificación prolongada (33, 45, 91) o disminución del apetito (91).
6. Aumento de peso especialmente en casos de dosificación prolongada (45, 49, 91).
7. Trastornos intestinales (91).
8. Nelson y Kelly, mencionan la presentación de hiperplasia mucinosa quística de la mucosa de la vesícula biliar en los perros que recibieron altas dosis (58).
9. Nelson y Kelly administraron 0.25 mg. / Kg. / día de acetato de megestrol durante 2 años, encontrando atrofia adrenal, la cual fue menos evidente después de 4 años de tratamiento, lo que sugeriría una respuesta de adaptación (13, 58).

Estos efectos desaparecen en el lapso de una semana después de interrumpir el tratamiento (91).

En gatas se ha presentado:

1. Ganancia de peso (16, 91).

2. Olor de la orina (10, 16).
3. Crecimiento de la glándula mamaria (10, 16).
4. Agravamiento de la diabetes mellitus latente (10, 16).
5. Diarreas (10).

9. VIA DE ADMINISTRACION

El acetato de megestrol es un producto administrado por vía oral (16, 23, 53, 91, 99, 100, 102).

10. PRESENTACION

Tabletas de 5 y 20 mg., bajo el nombre comercial de Dvoban (16, 23, 33, 45, 53, 99, 100).

Dogalact, caja con 20 comprimidos de 2.5 mg. y Megecat, caja con 18 comprimidos de 5.0 mg.

11. CONTRAINDICACIONES

1. No usarse en perras antes o durante su primer celo pues los signos son muy variables durante el estro y el animal tal vez sexualmente inmaduro (4, 9, 15, 16, 18, 26, 36, 41).

La literatura de los laboratorios que producen el acetato de megestrol en Estados Unidos indican que este producto no debe usarse antes o durante su primer celo; Sin embargo, Bigbee trató a 85 perras de 15 diferentes razas en su primer calor con 2.2 mg. / Kg. / día por 8 días, iniciando el tratamiento en los 3 primeros días del proestro. Este autor reporta que el 92% de las

perras tratadas respondieron satisfactoriamente, es decir que el sangrado proestral y/o la inflamación vulvar se eliminaron y el estro se suprimió. De las 85 perras, sólo siguió la historia de 56, en las cuales el aplazamiento del estro varió de menos de 2 meses en 5 perras a más de 8 meses en una, y que en el 50% de los casos el estro se pospuso por más de 4 meses.

En base a sus hallazgos, considera que el acetato de megestrol es seguro y efectivo para suprimir el primer estro de las perras siempre y cuando el inicio del proestro se determine con precisión, ya que no es efectivo si se da al final de esta etapa o en el estro (6).

Se menciona que cuando se determine con exactitud el proestro no hay ningún riesgo de usarlo (16).

2. No es recomendado en perras con diabetes mellitus (16) reconocida o sospechosa (33).

3. No esta indicada en animales que presenten enfermedades hepáticas (16).

4. En perras con enfermedades del tracto reproductivo (10, 16, 33, 53, 91), con tumores mamarios o crecimientos de las mamas (7, 10, 16, 33, 91).

5. No dar accidentalmente a perras preñadas (16, 33, 91) por que se puede producir masculinización en los fetos e interferir con el parto normal (16).

6. En más de 2 tratamientos consecutivos su administración está contraindicada (10, 16, 33, 99, 100).

7. Tratamientos repetidos, sobredosificación o prolongados pueden llegar a producir en la perra una hiperplasia endometrial quística (7, 16, 78, 99, 100).

El acetato de megestrol administrado a una dosis de 2.2 mg. / kg. por día por 32 días no indujo hiperplasia quística del endometrio, ni 6 mg. / Kg. / día por 16 días administrados al inicio del proestro; pero sí la primera dosis de daba por 64 días entonces sí había evidencias de hiperplasia (21).

Burke y Reynolds reportan que dosis de 0.55 mg./ Kg./ día por 150 días, produjeron hiperplasia quística del endometrio en una de dos perras, pero involucionó al cesar el tratamiento (9).

Otras investigaciones han demostrado que no se presentó hiperplasia endometrial en las perras, cuando la dosis recomendada se dio por 4 veces el tiempo recomendado o cuando 4 veces la dosis de 0.5 mg. / Kg. se dió por el periodo recomendado (2).

8. Si el estro ocurre dentro de los 30 días después de suspender el tratamiento, se debe prevenir el apareamiento en la perra (33).

9. En Estados Unidos no está aprobado para su uso en gatas (16).

10. No se le debe permitir a la gata cópular durante los primeros 3 a 4 días después de iniciar la administración, por que en ese tiempo es fecunda (33, 36).

11. No está indicado en felinos con disfunción hepática, ya que el acetato de megestrol es metabolizado por el hígado (33).

CUADRO 5

EFFECTOS SECUNDARIOS Y CONTRAINDICACIONES

PRODUCTO	EFFECTOS SECUNDARIOS	CONTRAINDICACIONES
ACETATO DE MEGESTROL	Aumento de la glándula mamaria. Lactancia. Nerviosismo o irritabilidad. Tranquilidad. Aumento de peso. Disminución de apetito. Anormales. Trastornos intestinales.	Antes o durante el primer celo. Animales enfermos: Diabetes mellitus. Inf. hepáticas. Inf. reproductivas. Perras preñadas. Dar dos tratamientos consecutivos, sobrados o prolongados.
MIBOLERONA	Descarga vaginal viscosa. Blanquecina. Vesículas sobre la mucosa vaginal. Agrandamiento de: clitoris. Olor desagradable de la glándula anal. Conducta de monta. Masculinización en fetos hembras.	En perras preñadas. Animales con neoplasias. Perras con enfermedades renales. En menores de siete meses.
PROLIGESTONA	Baja presentación de piones. Poca población y procreancia. Obesidad. Modificaciones de comportamiento.	Antes o durante el primer celo. Combinar con otros progestágenos.

MIBOLERONA

1. NOMBRE COMERCIAL

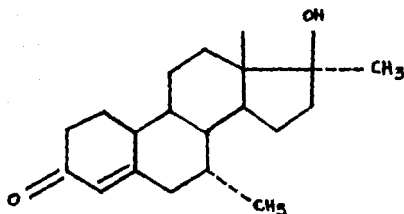
En Estados Unidos, los laboratorios UpJohn Co. lo registraron con el nombre de Cheque Drops, y actualmente esta a la venta.

The Upjohn Company, Kalamazoo, Mich. (14, 16, 77, 88) M149001 (33, 99, 100). Heque (64).

UpJohn de México, lo sacó al mercado bajo el nombre de " Matenon" en la presentación de gotas para añadir al alimento (104).

2. ESTRUCTURA QUIMICA

17 α , 17 - dimetil - 19 nortestosterona (73, 77, 86, 88, 99, 100, 104).



3. FARMACOCINETICA

Mibolerona es administrado por via oral (33, 36, 77, 88), es metabolizado en higado y se elimina en orina y heces (33).

Por medio de estudios realizados en perras con mibolerona titulado con tritio, se encontró que aproximadamente cantidades iguales del producto extensamente metabolizado, son excretadas por la orina y las heces fecales. Mibolerona estuvo presente en la mayoría de los tejidos encontrándose las más altas concentraciones en higado, glándulas anales y órganos reproductivos (83).

4. MECANISMO DE ACCION

Siendo un esteroide androgénico se ha determinado que el mecanismo de acción es antigonadotrópico, bloqueando en la perra específicamente, la liberación de la hormona luteinizante (74, 104). Normalmente, bajo la influencia de la hormona folículo estimulante, de la L. H. y de los estrógenos, los folículos desarrollan sus etapas primarias, secundarias y terciarias; cuando los folículos terciarios están maduros, se rompen, hay ovulación y se forma el cuerpo lúteo. Al bloquear a la L. H., los folículos no se desarrollan más allá de la etapa secundaria y se evita la ovulación; los folículos primarios y secundarios involucionan y son reabsorbidos (97).

5. TOXICOLOGIA

Animales bajo control con mibolerona muestran ictericia. Las perras a las que se les da tratamiento por más de 6 meses deben de estar bajo supervisión médica (33).

En gatas se ha reportado toxicidad crónica, presentandose mortalidad relacionada con la dosis > 120 microgramos por día, atribuyendose a enfermedad hepática (10, 14).

En estos estudios los gatos sobrevivientes muestran lesiones hepáticas (vacuolización con grasa intracelular y acumulación de glucogéno), se observa que al suspender el medicamento la vacuolización disminuye (14).

En gatas se presentan incrementos en el peso tiroideo, en la acumulación del coloide y en el engrandecimiento de los folículos tiroideos en cortes histológicos, disminución sérica de tiroxina, las respuestas a la hormona estimulante de la tiroides son normales, y no se observan signos de hipotiroidismo. Por lo que es probable que el efecto en otros órganos sea un " síndrome de eutiroidismo " enfermo (4, 7, 10, 14).

6. POSOLOGIA

Las primeras investigaciones en el laboratorio mostraron que la dosis efectiva para una raza determinada no estaba específicamente relacionada con su peso ni parecía variar con el tamaño de la perra; además razas de peso corporal similar requirieron dosis diferentes de mibolerona por unidad de peso,

para lograr la inhibición del estro lo que sugiere la posibilidad de diferencias en la respuesta farmacológica debidas a variaciones genéticas (raciales) dentro de la especie; sin embargo las pruebas realizadas, también mostraron que una dosis determinada es efectiva para la mayoría de los animales que se encuentren dentro de un rango de peso dado, así apartir de sus experimentos Sokolowski (34) determinó los niveles de dosificación de mibolerona para inhibir el estro en la perra, siendo éstos efectivos en más del 95% de los casos.

La dosis depende de la raza y peso corporal (14, 33) (ver tabla 5).

TABLA 5. Dosificación de mibolerona recomendada para la prevención del estro en la perra a largo plazo.

PESO DE LA PERRA (KG)	DOSIS DIARIA
0.5 - 12	0.3 ml. 30 mcg.
13 - 23	0.6 ml. 60 mcg.
24 - 45	1.2 ml. 120 mcg.
> 45	1.8 ml. 180 mcg.

Perras Pastor alemán o cruza de cualquier peso. 1.8 ml. 180 mcg.
(10, 14, 33, 36, 49, 78, 83, 99, 100).

Se desconoce por que la dosis requerida en razas puras y en perros que son cruza de Pastor alemán (alsaciano) es más elevada (14, 49, 77).

7. INOCUIDAD

Mibolerona presenta en el perro una actividad andr6gena, anab6lica y antigonadotr6pica, sin tener actividad progestacional significativa y acci3n estrog6nica (10, 33, 73, 79, 83, 84, 88, 99, 100, 104).

En la prevenci3n del proestro y esto tiene una eficacia hasta por 5 a3os de tratamiento continuo, aunque s3lo se recomienda por 2 a3os (14, 33, 85, 86).

Las tasas de concepci3n son normales para el segundo ciclo despu3s del tratamiento (49).

8. INDICACIONES Y MODO DE EMPLEO

Mibolerona es un esteroide derivado de los andr6genos (1, 8, 49, 53, 63, 73, 79), aprobado y comercializado para prevenir el esto en perras (16, 53, 63) en forma de una soluci3n lquida que se da en el alimento (14, 33) o colocado en la boca (14, 33, 53, 99, 100).

Antes de iniciar el tratamiento es importante determinar la etapa del ciclo estral en la que se encuentra la perra (14, 77).

La administraci3n deber3 iniciarse 30 d3as previos al esto esperado (14, 33, 49, 77, 85, 86, 88, 99, 100).

En cuanto al inicio de la dosificaci3n, Wildt et al, reportan (104) que la droga es efectiva s3lo cuando el tratamiento comienza antes de que principie el proestro.

El tratamiento iniciado en anestro puede no dar resultado, el animal puede presentar proestro (33, 60) o esto dentro de los

primeros 30 días de la administración (14, 33, 60). Si esto se presenta, el tratamiento debe ser interrumpido (33).

Sokolowski no determina explícitamente la etapa del ciclo en la cual debe iniciarse la administración de mibolerona, sin embargo en los experimentos realizados empezó a dosificar aproximadamente 120 días post - proestro o sea durante el anestro (85, 88, 89).

La inhibición del estro se mantiene durante todo el tiempo que se administre la droga por vía oral, diariamente (84, 85, 104).

El retorno del nuevo ciclo estral en la perra después de la terminación del tratamiento, es de 2 a 3 meses (14, 49), aunque el rango observado es de 1 a 7 meses (14, 33).

La mibolerona es de gran utilidad para prevenir el estro en perras adultas no mantenidas con fines reproductivos (33).

La mibolerona ha sido moderadamente efectiva en la pseudogestación, en reducir los signos físicos y fisiológicos utilizando una dosis de 0.016 mg./ kg. de peso vivo, por vía oral, una vez al día durante 5 días (8, 34, 41, 49, 64, 73, 78, 79).

Sin embargo, menos del 50% de las perras con signos físicos evidentes de pseudogestación, regresaron a estado normal, durante o inmediatamente después del tratamiento, en un estudio de 63 perras (64).

En el macho se ha utilizado para disminuir la espermatogénesis como método anticonceptivo (10, 63, 74).

9. CAPACIDAD REPRODUCTIVA POST - TRATAMIENTO

Sokolowski y Geng en un experimento que realizaron con perras Beagle maduras e inmaduras tratadas con 20, 60 y 200 mcg. de mibolerona por 365 o 730 días, encontraron los siguientes datos: Las perras inmaduras tratadas con 20 mcg. / día durante 730 días, presentaron disminución en el índice de concepción, en la reducción hembras destetadas/machos destetados y significativa reducción en el número de cachorros destetados. A una dosis de 60 mcg./día por 730 días se presentó disminución en el porcentaje de cruzamientos. En general, se presentó en las perras inmaduras tratadas, aumento en la mortalidad al nacimiento en relación a los controles, tanto en la camada en su totalidad como de los cachorros machos, además hubo una significativa reducción en el porcentaje de machos destetados.

Las perras maduras únicamente mostraron disminución en el índice de concepción; el promedio del número de cachorros paridos, el promedio del número de cachorros hembra paridos y la duración de la gestación fueron iguales en las perras tratadas y en los controles.

No se encontraron anomalías anatómicas de naturaleza consistente en los cachorros concebidos en el estro posterior al tratamiento con mibolerona (85).

Dentro de los estudios toxicológicos, se evaluó el efecto de mibolerona en la perra gestante. A dosis de 20 o 60 mcg./perro/día, administradas a los pocos días después de la monta y hasta el destete (42 días post - parto), se encontró que la concepción, implantación, gestación, parto y lactación

fueron normales en todas las perras tratadas. No se encontraron lesiones ni en las perras ni en los cachorros excepto que los cachorros hembra estaban masculinizados (33).

10. EFECTOS SECUNDARIOS

Algunos de los efectos secundarios positivos hacen que ciertos propietarios utilicen esta droga, principalmente como andrógeno potente ya que incrementa el vigor muscular, el aguante y la agresividad de la hembra (33).

Otros efectos secundarios observados en estudios son :

1. Descarga vaginal (10, 14, 33, 78, 79, 85, 99, 100) viscosa, blanquecina en un 10% de las perras tratadas (33).

2. Pequeñas vesículas sobre la mucosa vaginal en situación posterior del orificio uretral (33).

3. Agrandamiento variable del clitoris (10, 14, 33, 36, 49, 53, 71, 77, 78, 79, 85, 88, 99, 100) en un 15 a 20% de perras tratadas (14, 33), efecto que sólo sería objetable en el caso de perras de exposición (53).

Wildt et al, recomienda evitar el uso de mibolerona (andrógenos) en perras inmaduras (104).

4. Una sobredosis resulta en la condensación de la glándula anal con consecuente olor (14) corporal almizclado en las perras (33, 78, 79).

Desde que se empezó a trabajar con mibolerona, se observó que

causaba agrandamiento del clitoris y que las perras tratadas mostraban descargas vaginales cremosas 1 a 4 meses después de iniciado el tratamiento (88).

En un experimento posterior en el que se administró mibolerona a dosis de 20, 60 y 200 mcg./perra/día por 365 o 730 días, todas las perras tratadas presentaron grados variables de agrandamiento del clitoris pero sólo aquellas que recibieron 2000 mcg. presentaron un agrandamiento que se consideró desagradable.

También se observó cierto grado de irritación de la fosa del clitoris y descarga vaginal de tipo cremoso que consistía de material mucoso y leucocitos polimorfonucleares. Algunas perras presentaron osificación del clitoris y unas pocas tenían vesículas y / o pápulos sobre la mucosa vaginal (83).

5. Un efecto androgénico es la conducta de monta sobre las piernas de sus dueños (33, 78, 79).

6. Masculinización en fetos hembra (10, 14, 77, 83, 85, 86, 88, 93, 100).

7. A gatos en los que se les dió > 20 mcg./día se observa engrosamiento de la piel cervical (36).

8. En gatas se observa hipertrofia del clitoris con una dosis de 50 mcg. / día (36).

En los gatos ninguno de los efectos masculinizantes se disminuyó al retirar la droga (14).

9. Se presentaron casos de mucometra y endometritis supurativa en

gatas (14).

10. Hiperplasia quística del endometrio y piómetra en la perra (49).

11. Vaginitis principalmente en perras prepúberes (49).

Otro efecto en el tracto genital, producido por dosis de 3000, 10,000 o 30,000 mcg./kg./día por 28 días, incluyen engrosamiento del miometrio y endometrio (incremento aparentemente relacionado a la droga), en el peso uterino y una disminución en el peso de los ovarios. A dosis de 200 mcg. / día por 730 días, se produjo, bloqueo del desarrollo de los folículos terciarios pero no de los primarios ni de los secundarios, mantenimiento del peso prepuberal ovárico y útero - cervical en el caso de las perras inmaduras (83).

12. Epifora leve en tratamientos prolongados (10, 49, 78, 79).

13. Aumento de la actividad de las glándulas sebáceas cutáneas (49).

14. Alteraciones en los estudios de la función hepática (49, 99, 100).

Otro efecto encontrado a nivel de estudios toxicológicos, trabajando a dosis mayores de las recomendadas, en perras de diferentes edades, incluyen: epifora, reducción de lípidos en la corteza adrenal, hipocolesterolemia, incremento en el peso renal, ligeros incrementos en los valores medios de SGOT y SGPT que se consideró fueron debidos a cambios en la permeabilidad de las

membranas hepatocelulares, ya que no se encontraron evidencias histológicas de alteración en la función hepática (83).

Actualmente se está llevando a cabo un estudio de por vida de 13 diferentes razas, utilizando las dosis efectivas mínimas y múltiples de esas dosis para evaluar si la mibolerona afecta la vida media de los animales. Todas las perras se someten a exámenes físicos anuales que incluyen química sanguínea, hematología, pruebas de funcionamiento de tiroides, adrenales y pruebas de función hepática, aunadas a biopsias de este órgano para determinar si existen alteraciones histológicas en su morfología ya que por la naturaleza de su sustituyente (7 methyl mibolerona podría asociarse a disfunciones hepáticas de) tipo colestásico (52, 84).

15. Inhibición de la espermatogénesis en perros machos (10, 63).

11. VIA DE ADMINISTRACION

El líquido se da una vez al día (33) en el alimento (14) o colocado en la boca (33, 36, 53, 85, 86, 88).

12. PRESENTACION

Las formas de presentación comercial incluyen gotas para administración oral (directamente a la boca o en una pequeña porción de alimento), como " dulce " para mascotas (81).

Se encuentra disponible como un líquido que contiene 100 mg. por

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

ml. de mibolerona que se añade al alimento (14, 33).

Mibolerona en alimento canino es un nuevo producto, fabricado como extra care dog food por Carnation (33, 81).

13. CONTRAINDICACIONES

1. No dar a perras que puedan estar gestantes (33), ya que produce masculinización en los fetos hembra (10, 14, 49, 99, 100).

2. Su uso no esta aprobado en gatos en Estados Unidos por la F. D. A. por que no se ha establecido una dosis segura y efectiva. Los efectos secundarios se presentan a dosis bajas y la mortalidad puede esperarse por el uso inadecuado o por la sobredosis (9, 10, 14, 33, 99, 100).

3. No debe ser utilizada en perras con problemas como adenoma perianal, adenocarcinoma perianal u otras condiciones neoplásicas andrógeno dependientes (33, 99, 100).

4. No se recomienda en pacientes con antecedentes de nefropatia o hepatopatia, puesto que la mibolerona se metaboliza en el hígado y es excretada en la orina y heces (33, 99, 100).

5. No se aconseja la utilización en perras menores de 7 meses debido a la potencial inducción del cierre epifisario prematuro, al marcado agrandamiento del clitoris y vaginitis. O se sugiere que esta medicación sea prescripta con cautela (33, 99, 100, 104).

Sokolowski y Geng, realizaron un experimento utilizando las mismas dosis en perras inmaduras (edad aproximada de 6 meses) y perras maduras (edad aproximada de 1.5 años) y reportaron que a una dosis de 20 mcg./perra/día durante 365 y 730 días; en el caso de las inmaduras, de 21 perras, 85.7% presentaron agrandamiento del clitoris que varió de ligero a marcado y en el caso de las maduras, de 23 perras, sólo el 34.7% presentaron un clitoris ligeramente agrandado, siendo la incidencia de irritación vaginal y agrandamiento del clitoris más marcada en perras inmaduras que en maduras. Las perras inmaduras que recibieron 20 mcg. durante 730 días, presentaron disminución en el índice de concepción en el primer estro post tratamiento, así mismo la mortalidad al nacimiento fue mayor en las camadas de perras inmaduras a las que se les había dado mibolerona por uno o dos años en comparación a las perras no tratadas; sin embargo reporta que esto podría relacionarse a la mayor mortalidad de cachorros usualmente asociada con perras de primero y segundo parto.

CONCLUSIONES

Los progestágenos sintéticos de primera generación, acetato de megestrol y mibolerona no son muy recomendados debido a que su administración es por vía oral, ya que esto implica un control preciso en la dosificación, que va a depender de la etapa del ciclo estral en que se encuentra la perra y se recomienda no dar por periodos prolongados.

En cuanto a sus efectos secundarios la mibolerona manifiesta cambios que por su acción andrógena actúa principalmente sobre el aparato reproductor de la hembra, en comparación con el acetato de megestrol donde los efectos son pasajeros y en un lapso de una semana desaparecen después de interrumpir el tratamiento.

La proligestona como hormona de segunda generación presenta una actividad antigonadotropa potente y no tiene actividad andrógena lo que significa que sus efectos secundarios no se van a manifestar sobre el aparato reproductor de la hembra. Su vía de administración es I. M. o S. C., en comparación con el acetato de megestrol y la mibolerona; y la dosis va en relación al peso vivo del animal, manteniendo un mayor tiempo de duración el efecto y siendo útil para un bloqueo continuado del celo a diferencia de la vía oral que se usa para posponer el celo.

La proligestona no muestra cambios evidentes sobre el aparato

reproductor de la perra, al administrarse una sobredosificación. Por último las tres hormonas esteroides presentan características individuales que según las circunstancias pueden ser buenas o malas en un caso determinado. Aunque todas ellas nos llevan a un objetivo que es el control del celo en las perras.

El control con sustancias químicas más la citología vaginal se usa para conocer el momento adecuado para iniciar el tratamiento, es un método que ofrece ventajas a los Médicos Veterinarios y a sus clientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Alemán, A., Van Tulder G. :El uso de hormonas para el control del celo en pequeñas especies. 1er. Curso internacional de reproducción canina. México, D.F. p. 50 - 53. 1992.
2. Anonimus: News: A tablet for the control of oestrus in bitches. Vet. Rec., 84: 283 (1969).
3. Bell, C. T. ; Christie, D. W. : The use of progestagens in the control of the canine oestrous cycle.J. Small Anim. Pract. 12, 375 - 382 (1971).
4. Benjamin, M. M. :Manual de patología clínica veterinaria.1a. Edición, Limusa. México, D. F. 1984.
5. Bernard, P. y Brown, J. P. :Currents concepts in Reproduction of the dog and cat: Advances in veterinary Sciences and Comparative Medicine. Vol. 24. Edit. Academic Press. 1986.
6. Digbee, H. G.; Hennesey, P. W. :Megestrol acetate for postponing estrus in first heat bitches. Vet. Med. Small Anim. Clin. 72, 1727 - 1730 (1977).
7. Brodey, R. S. ; Pieller, I. J. and Howson, A. C. :The relation ship of estrous irregularity pseudopregnancy and pregnancy to the development of canine mammary neoplasms. J. Amer. Vet. Med. A. 140: 1047 - 1049 (1966).

8. Brown, J. M. :Efficacy and dosage titration study of mibolerone for treatment of pseudopregnancy in the bitch. J. Amer. Vet. Med. A., 184 (12): 1467 - 1468 (1984).
9. Burke, T. J. ; Reynolds, H. A. :Megestrol acetate for estrus postponement in the bitch. J. Am. Vet. Med. Assoc. 167, 285 - 287 (1975).
10. Burke, T. J. :Small animal reproduction and fertility. A Clinical Approach to Diagnosis and treatment. Philadelphia. 196 - 205. 1986.
11. Cadena, Garcia, E. :Inducción del estro en perras mediante la aplicación de gonadotropina sérica y gonadotropina corionica (400 U. I. FMSG) + (200 U.I. IIGC). Tesis de Licenciatura. F.E.S.- Cuautitlán. U.N.A.M. 22 - 23. 1988.
12. Cairoli, F. :Control of the oestrus cycle in dogs and cats with proligestone. O. Documenti Veterinari. 10 : 3, 75 - 59 (1989).
13. Capel - Edwards, K., et al. :Long - term administration of progesterone to the female Beagle dog. Toxicol. Appl. Pharm., 24: 474 - 488 (1973).
14. Concannon, P. W. :Administración oral del mibolerone como anticonceptivo en perras. 1er. Curso de reproducción canina. México, D. F. 77 - 78. 1982.

15. Concannon, P. W. :Clinical and endocrine correlates of canine ovarian cycles and pregnancy. Destrus control in the bitch with proligestone. Ithaca New York. 1214 - 1224. 1993.
16. Concannon, P. W. , PhD and V. N. Meyers - Wallen. :Métodos actuales y propuestos para la anticoncepción y terminación de la gestación en perros y gatos. Ier. Curso internacional de reproducción canina. México, D. F. 72 - 76. 1992.
17. Chainey, D., McCoubrey, A. and Evans, J. M. :The excretion of megestrol acetate by Beagle bitches. Vet. Rec., 86 : 287 - 288 (1970).
18. Chávez Cravioto, L. A. :Manual de inseminación artificial en canideos. Tesis de Licenciatura. F.E.S. - Cuautitlán. U. N. A. M. 30 - 40. 1990.
19. Christie, D. W. and Bell, C.T. :The use of progestogens to control reproductive function in the bitch. Anim. Breeding Abstr, 38: 1 - 21 (1970).
20. Christie, D. W. and Bell, C.T. :Endocrinology of the oestrus cycle in the bitch. J. Small Anim. Pract, 12: 383 - 389 (1971).
21. Cox, J. E. :Progestogens in bitches: A Review. J. Small Anim. Pract, 11: 759 - 778 (1970).
22. Daikin, P. W. :Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Edit. Cia. ed. Continental S. S. de C. V. México. 1987.

23. David, A. ;Edwards, K. :Anti - ovulatory and other biological properties of megestrol acetate. J. Reprod. Fertil. 5, 331 - 346 (1963).
24. De Duen, A. N. :Citología vaginal, Ciclo estral.Departamento de Patología. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia U. N. A. M. 119 - 120. 1984.
25. Derivaux, J. :Fisiopatología de la Reproducción e Inseminación Artificial de los animales domésticos.Edit. Acribia. Zaragoza (1961).
26. Esquivel Lacroix, C. :Utilización de frotis salivales para el seguimiento del ciclo estral de la perra. BIMVEPE. No. 66. Monterrey, N. L. 12. Marzo 1992.
27. Esquivel Lacroix, C. :Diagnóstico de gestación por ultrasonido en la perra. BIMVEPE. No. 66. Monterrey, N. L. Marzo 8. 1992.
28. Evans, J. M.:The use of progestagens for the control of oestrus in the bitch. Vet. Rec. 84, 241 (1971).
29. Evans, J. M. :Veterinary uses of progestagens. N. Z. Vet. J., 24: 25 - 34 (1976).
30. Evans, J. M. and D. J., Sutton:The use of hormones, especially progestagens, to control oestrus in bitches.J. Reprod. Fertil. 39: 163 - 173 (1989).

31. Evans, J. M.; Jemmet, J. E.:The use of progestodens in dogs and cats. Vet. Annual. 18, 276 - 284 (1978).
32. Evans, J. M., Uvarov, D. and Valliance, D. K. :Hormonal control of the oestrus cycle in the bitch. Vet. Rec., 85 : 233 - 234 (1969).
33. Feldman, Edward C.:Endocrinología y reproducción canina y felina. Ed. interamericana. 445 - 464, 526 - 528. 1991.
34. Fenner, William R.:Medicina Veterinaria de perros y gatos. Manual de Diagnóstico rápido. Cd.Noriega. 1ra. edición. México 1989.
35. Fowler, C. h. , Feldman, M. K.:Comparison of histology features of ovarian and uterine tissues with vaginal smears of the bitch. Amer. Vet. Res., 32 : 327 - 334 (1971).
36. Fuentes, V. :Farmacología y Terapéutica Veterinaria. 1ra. edición. Interamericana. México, D. F. 1986.
37. Goodman, L. S. and Gilman, A. :Bases farmacológicas de la Terapéutica. 3a. ed. Nueva Editorial Interamericana, México. 1974.
38. Harris, T. W., Wolchuk, N. :The suppression of estrus in the dog and cat with long - term administration of synthetic progestational steroids. Am. J. Vet. Res. 24, 1003 - 1006 (1963).

39. Jochle, W. :Hormones in canine gynecology : a review. Theriogenology. 3 : 152 - 164 (1975).
40. Jochle, W. :The sexual cycle in the bitch. Clinical Insight. 11 : 2, 617 - 620, 622 - 623 (1987).
41. Jochle, W. and Anderson, A. C. :False pregnancy. J. of the Society for theriogenology. 1 : 14 - 15 (1982).
42. Jochle, W. and Anderson, A. C. :False pregnancy. Am. J. Vet. Res. Jan. 30 - 40 (1983).
43. Jochle, W. and Anderson, A. C. :The oestrus cycle in the dog: a review. Theriogenology, 7: 127 (1977).
44. Jochle, W., Lamond, D.R. and Andersen, A. C. :Mestranol as an abortifacient in the bitch. Theriogenology, 4: 1 - 3 (1975).
45. Jones, E. and Joshua, J. :Problemas clínicos de la reproducción canina. 1ra. ed. El Manual Moderno. México, D. F. 33 - 53. 1984.
46. Juárez del Castillo, V. C. M. :Diagnostico de gestación en perras por citología vaginal. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. U. N. A. M. México, 1991.
47. Lane, D. R. :Oestrus control in the bitch. In. :20th. World Vet. Congr., Thessaloniki, Greece, Jul. 1975. Vol. 2 : 1800 - 1811. 1975.

48. Lezama, H. :Estacionalidad reproductiva de la perra en la Ciudad de México. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. U. N. A. M. México, D. F. 1985.
49. El Manual Merck de Veterinaria. 3ra. ed. Centrum Técnicas y Científicas S. A. España. 1988. 1251 - 1252.
50. Man, C. J.:Some clinical aspects of problems associated with oestrus and with its control in the bitch. J. Small Anim. Pract, 12 : 391 - 397 (1971).
51. Mc Donald, L.:Veterinaria: Reproducción y endocrinología. 2da. ed. Interamericana. México, D. F. 1986.
52. Mellin, T. N., Drezyk, G. P., Hichens, M. and Behrman, H. R.:Chemical inhibition of estrus in the Deagle. Theriogenology, 5: 165 - 174 (1974).
53. Méndez, A. R. :Diversos métodos utilizados en perras para controlar la natalidad canina. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina y Zootecnia. U. N. A. M. México, D. F. 1981.
54. Miramontes, Vidal A. C. :Effect of season on the oestrus cycle in stray bitches in México city. Veterinaria, México. 18 :2, 165 (1987).
55. Mundt, S. :Usos de la proligestona en perras y gatas. LABORATORIOS INTERVET. México, D. F. 1992.

56. Murray, G. H. and Eden, E. L. :Progesterone to delay estrum in bitches. Vet. Med., 47: 467 - 468 (1952).

57. Nalbandov, A. V. :Fisiología de la Reproducción. Edit. Acribia, Zaragoza. 1969.

58. Nelson, L. W. and Kelly, W. A. :Progestogen - related gross and microscopic changes in Beagles. Vet. Path., 13: 143 - 156 (1976).

59. Niemand, Georg. H. :Prácticas de clínica canina. 5ta. impresión. C.E.C.S.A. México, D. F. 434. 1990.

60. Olson, N. P., Thrall, M. A., Wykes, F. M. :Vaginal Cytology Part II. Its use in Diagnostic canine Reproductive Disorders. School of Veterinary Medicine Fort Collins, 6 : 385 - 390 (1984).

61. Ortega, G. D. J. :Comportamiento reproductivo del macho y aspectos sociales de la población canina. Tesis de licenciatura. F. E. S. - Cuautitlán. U. N. A. M. 1988.

62. Padilla, S. J. :Determinación del estado del ciclo estral en la perra por medio de la mucosa vaginal. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. U. N. A. M. México, D. F. 1975.

63. Pérez, G. J. :Avances en reproducción de perros y gatos: anticoncepción en cánidos domésticos. 4tas. jornadas internacionales de reproducción animal e inseminación artificial. España, León. 229 - 245. 1989.

64. Pérez Leal, F. R. : Falsa preñez (Pseudoembarazo o pseudociesis). BINVEPC. Año 4. Monterrey, N. L. No. 50. 12 - 13. 1990.
65. Pérez y Pérez, F. : Fisiopatología de la Reproducción Animal. Edit. Selecciones Gráficas. Madrid. (1960).
66. Pineda, M. H. y Campo, C. H. : Fisiología de la Reproducción de los animales domésticos. Edit. Valdivia. Chile. (1970).
67. Prole, J. H. D.: The effect of the use of norethisterone acetate to control oestrus in greyhound bitches on subsequent racing performance and fertility. J. Small Anim. Pract., 15 : 221 - 228 (1974).
68. Remolina Suárez, J. F. : Manual de Ginecoobstetricia en perras. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. U. N. A. M. México, D. F. (1980).
69. Richard, D. F., P. V. M. : Signos clínicos y diagnóstico en pequeños animales. Ed. Médica Panamericana. Argentina. 550 - 562. 1992.
70. Rodríguez Durán, F. : Inducción al estro con extracto pituitario anterior e inhibición del estro con clorhidrato de Pilocarpina al 2% por vía oral en Canis domesticus hembras post - páberes en México D. F. Tesis de Licenciatura. F. F. S. - Cuautitlán. U. N. A. M. P. 17 - 21. 1990.

71. Roldan, F. :Inhibición del celo en perras con acetato de medroxiprogesterona. Reunión Anual. 12o. aniversario. A.M.M.V.C.P.C.. México, D. F. p. 2. 1981.
72. Rosenstein, C. :Prontuario de Especialidades Veterinarias. 12a. ed. Ediciones P. L. M. México, D. F. 86 - 87. 1991.
73. Santamaría, L. J. A. :Estudio recapitulativo de la pseudopreñez canina. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. U. N. A. M. México, D. F. 1986.
74. Simmons, J. G. and Hamner, C. C.:Inhibition of estrus in the dog with testosterone implants.Am. J. Vet. Res., 34 : 1409 - 1419 (1973).
75. Scott, W. N. :Cuidado de animales domésticos. 2da. ed. Interamericana. México, D. F. p. 178. 1986.
76. Slatter, D. H. :Texto de cirugía de los pequeños animales. Vol. 2. Salvat editores. España. 1724 - 1726. 1980.
77. Sokolowski, J. H. :Evaluation of estrous activity in bitches treated with mibolerone and exposed to adult male dog. J. Am. Vet. Med. Assoc. 173. 983 - 984. (1984).
78. Sokolowski, J. H. :False pregnancy (- bitches). The Veterinary Clinics of North America. Small Animal. Pract., 12 (1): 93 - 98. (1982).

79. Sokolowski, J. H. :Mibolerone for treatment of canine pseudopregnancy and galactorrhea. Can. Pract., 9 (5): 6 - 11. (1982).
80. Sokolowski, J. H. :Reproductive features and patterns in the bitch. J.A.A.H.A., 9 : 71 - 81 (1973).
81. Sokolowski, J. H. :Pharmacologic control of fertility in small domestic animals. Sc. Pres. Seminar Synopsis, 41 st. Ann. Mtg., Amer. Anim. Hosp. Assoc., San Francisco, April 22 - 26. 475 (1974).
82. Sokolowski, J. H. :Pharmacologic control of fertility in small domestic animals. Friskies Res Digest, 10: 1 - 15 (1974).
83. Sokolowski, J. H. :Androgens as contraceptives for pet animals with specific reference to the use of mibolerone in the bitch. In : Pharmacology in the animal health sector. Edited by: Davis, L. C. and Faulkner, L. C., 164 - 175. Colorado State University Press. Fort Collins, Co. 1976.
84. Sokolowski, J. H. :Efficacy and safety of mibolerone for estrus inhibition in the bitch. In.: Proc. VIII. Congr. Anim. Reprod. and A. I., Crakow (Jul. 1976), Vol. 3 Physiol. Reprod (Selected Papers): 507 - 510. 1976.
85. Sokolowski, J. H. and Geng, S. :Biological evaluation of mibolerone in the female beagle. Am. J. Vet. Res. 38, 1371 -1376 (1977).

86. Sokolowski, J. H. and Kasson, C. W. :Effects of mibolerone on conception, pregnancy, parturition and offspring in the beagle. J. Am. Vet. Res. 37, 837 - 839. (1978).
87. Sokolowski, J. H. and Ravenswaay, F. :Summary of studies evaluating the efficacy of mibolerone in the mature female beagle. Canine Practice. 5, 53 - 55. (1978).
88. Sokolowski, J. H. and Zimbelman, R. G. :Evaluation of selected compounds for estrus control in the bitch. Am. J. Vet. Res. 37, 939 - 941 (1976).
89. Sokolowski, J. H. and Zimbelman, R.G. :Canine reproduction: Effects of a single injection of medroxyprogesterone acetate on the reproductive organs of the bitch. Am. J. Vet. Res., 34 : 1493 - 1499 (1973).
90. Sosa, D. H. :Esterilización química como recurso para el control de la población canina en la zona metropolitana. Tesis de Licenciatura. F. E. S. - Cuautitlán. U. N. A. M. 1984.
91. Spinelli, S. J. :Manual de Farmacología Veterinaria. Vol. 2 1ra. ed. Interamericana. México, D. F. p. 231 - 235, 237 - 240. 1986.
92. Stephen, J. R. :Obstetricia Veterinaria de la Reproducción. 1ra. ed. Ed. Hemisferio Sur. S. A. Argentina. p. 777 - 779. 1979.

93. Sumano, L. H. y Ocampo, C. L. :Farmacología Veterinaria.
1ra. ed. Mc Graw - Hill. México, D. F. p. 541. 1983.
94. Tello, José :Manual de Laboratorio clínico. F. E. G. -
Cuautitlán. U. N. A. M. p. 57, 58 y 63. 1983.
95. Temblador, A. S. :Comportamiento estrual de razas caninas
introducidas al norte de México. D.I.M.V.C.P.C. No. 64.
Monterrey, N. L. p. 14 - 15. 1982.
96. The Complete Dog Book. The Official Publication of the
American Kennel Club. 18 th. edition Printed in the U. S. A.
1992.
97. Upjohn Co. :Notes on Mibolerone. Technical information section.
The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan. Unpublished report,
1977.
98. Van Os, J. L. :false pregnancy and proligestone. Vet. Rec. 106
(2) : 36 (1980).
99. Van Os, J. L. :Destrus control in the bitch with
proligestone. A clinical study. 1982.
100. Van Os, J. L. and Oldenkam, E. P. :Destrus control in bitches
with proligestone, a new progestational steroid. J. Small animal
practice. 19 : 521 - 523 (1978).

101. Van Os, J. L. , Van Laar, P.H., Oldenkamp, E. P. and Verschoor, J. S. C. :Oestrus control and the incidence of mammary nodules in bitches, a clinical study with two progestagens. The Veterinary Quarterly. 3 : 46 - 56 (1981).
102. Laboratorios Vétocinol de México S.A. de C.V. 1995.
103. Voith, V. L. :functional significance of pseudocyesis. Med. Vet. Pract. 61 (1): 75 - 77. (1980).
104. Wildt, D. E., Kinney, G. M. and Seager, S. W. J.:Reproduction control in the dog and cat: An examination and evaluation of current and proposed methods. J.A.A.H.A., 13: 223 - 231 (1977).
105. Withers, A. R. and Whitney, J. C.:The response of the bitch to treatment with medroxyprogesterone acetate. J. Small. Anim. Pract., 8: 265 - 271 (1967).
106. Whitney, J. C. :The pathology of the canine genital tract in false pregnancy. J. Small. Anim. Pract. 8 : 247 - 263 (1967).
107. Zarco, Q. L. :Características reproductivas de la hembra canina.B.I.M.V.E.P.E. No. 66. Monterrey, N. L. p. 16 - 18. 1992.
108. Zarco, Q. L. :Características reproductivas de la hembra canina. 1er. curso internacional de reproducción canina. México, D. F. p. 2 - 5. 1992.

109. Zimbelman, R. G. and Gokolowski, J. H.: Comments on chemical birth control. Canine Practice, 2: 4 - 8 (1975).