



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

**Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán**

**FARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA VETERINARIA DEL  
APARATO REPRODUCTOR EN ESPECIES DOMÉSTICAS**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

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

**MARIO ALBERTO RAMOS VARELA**

**Asesor: M. C. ISMAEL HERNÁNDEZ ÁVALOS**

**COASESORES: Dr. JOSÉ GABRIEL RUIZ CERVANTES  
Dr. ARMANDO ENRIQUE ESPERÓN SUMANO**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## ÍNDICE

### PÁGINA

<b>1. Resumen.</b>	1
<b>2. Introducción.</b>	2
2.1 Importancia de los tratamientos hormonales en medicina veterinaria.	4
<b>3. Justificación.</b>	6
<b>4. Objetivos</b>	7
4.1. Objetivo general.	7
4.2. Objetivos particulares.	7
<b>5. Materiales y métodos.</b>	8
<b>6. Desarrollo de la tesis.</b>	9
6.1. Anatomía y fisiología del aparato reproductor en la hembra.	9
6.1.1. Folículos ováricos.	11
6.1.2. Tracto genital tubular.	13
6.1.3. Oviductos.	14
6.1.4. Útero.	14
6.1.5. Cérvix.	14
6.1.6. Vagina.	15
6.1.7. Genitales externos.	15
6.2. Ciclo estral.	16
6.2.1. Fases del ciclo estral.	17
6.3. Anatomía y fisiología del aparato reproductor del macho.	18
6.3.1. Testículos.	18
6.3.2. Conductos excretores.	19
6.3.3. Glándulas accesorias.	20
6.3.3.1. Vesículas seminales o glándulas seminales.	20
6.3.3.2. Próstata.	21
6.3.3.4. Glándulas de Cowper o glándulas bulbouretrales.	21
6.3.3.5. Glándulas de Littre o uretrales.	22
6.3.4. Órganos externos.	23
6.3.4.1. Pene.	23
6.4. Endocrinología de la reproducción.	25
6.4.1. Control hormonal de la reproducción.	25
6.4.2. Regulación de la función gonadal por las gonadotropinas en la hembra.	31
6.4.3. Regulación de la función gonadal por las gonadotropinas en el macho.	33

6.4.5. Mecanismo de acción de las hormonas.	34
6.4.6. Clasificación química de las principales hormonas reproductivas.	38
6.4.7. Farmacología de la reproducción.	38
6.5. Hormonas esteroidales.	39
6.5.1. Progestágenos.	39
6.5.2. Antiprogestágenos.	50
6.5.3. Andrógenos.	52
6.5.4. Antiandrógenos.	64
6.5.5. Estrógenos.	68
6.6. Hormonas glucoproteicas.	77
6.6.1. Hormona Folículo Estimulante.	77
6.6.2. Gonadotropina coriónica humana (HCG).	79
6.6.3. Gonadotropina coriónica equina (EcG).	84
6.7. Hormonas peptídicas.	90
6.7.1. Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y agonistas de la GnRH.	90
6.7.2. Antagonistas de la GnRH.	103
6.7.3. Oxitocina.	106
6.7.4. Somatotropina.	122
6.8. Prostaglandinas.	125
6.8.1. Farmacología de las prostaglandinas.	125
6.8.2. PGF2 $\alpha$ .	128
6.9. Otros fármacos utilizados.	143
6.9.1 Antiprolactínicos.	143
<b>7. Resultados.</b>	145
<b>8. Discusión.</b>	146
<b>9. Conclusiones.</b>	147
<b>10. Bibliografía.</b>	148

## ÍNDICE DE FIGURAS

	PÁGINA
<b>Figura 1.</b> Folículo primario ovárico.	11
<b>Figura 2.</b> Folículo secundario ovárico.	12
<b>Figura 3.</b> Folículo ovárico de Graaf.	13
<b>Figura 4.</b> Diferencias en el aparato reproductor del macho de diversas especies domésticas.	22
<b>Figura 5.</b> Corte transversal del encefalo.	26
<b>Figura 6.</b> Esquematización de la hipófisis y su comunicación con el hipotálamo .	26
<b>Figura 7.</b> Esquematización de la hormona GnRH.	27
<b>Figura 8.</b> Eje hipotálamo – hipofisiario – gonadal en la hembra.	33
<b>Figura 9.</b> Teoría de receptor en la membrana.	36
<b>Figura 10.</b> Modelo de receptor móvil en la membrana celular.	37
<b>Figura 11.</b> Esquematización del segundo modelo de mecanismo de acción hormonal	38
<b>Figura 12.</b> Síntesis del ácido araquidónico incluyendo a la $PGF2\alpha$ .	126

## ÍNDICE DE TABLAS

## PÁGINA

<b>Tabla 1.</b> Duración del ciclo estral, del celo y momento de ovulación respecto a este en hembras de diferentes especies domésticas.	16
<b>Tabla 2.</b> Glándulas accesorias en los machos de las diferentes especies domesticas.	23
<b>Tabla 3.</b> Principales hormonas implicadas en la reproducción.	29
<b>Tabla 4.</b> Principales progestágenos de uso veterinario.	47
<b>Tabla 5.</b> Productos comerciales, principios activos y posología de los principales andrógenos de uso veterinario.	58
<b>Tabla 6.</b> Principales antiandrógenos de uso humano y que pueden prescribirse en Caninos.	68
<b>Tabla 7.</b> Productos comerciales, principios activos y posología de los principales estrógenos de uso veterinario	73
<b>Tabla 8.</b> Forma farmacéutica y posología de la HCG en medicina veterinaria.	83
<b>Tabla 9.</b> Posología y medicamentos de uso veterinario que contienen en su formulación EcG.	88
<b>Tabla 10.</b> En esta tabla se enumeran las principales GnRH y sus agonistas con su forma farmacéutica y su posología.	96
<b>Tabla 11.</b> Productos comerciales existentes en México con oxitocina como principio activo.	112
<b>Tabla 12.</b> Resumen de las prostaglandinas con sus respectivas acciones fisiológicas.	118
<b>Tabla 13.</b> Posología y nombres comerciales de las prostaglandinas en México.	137

## **1. RESUMEN**

Con la finalidad de proporcionar un material de investigación documental actualizado acerca de los fármacos de uso frecuente en la clínica médico veterinaria que actúan a nivel del aparato reproductor, así como de brindar el apoyo didáctico a los alumnos que cursen la asignatura de Farmacología, Toxicología y Terapéutica Médico Veterinaria y a profesionales de la carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia, se procedió a la revisión detallada de diversas fuentes biblio – hemerográficas, en las que se incluyó la consulta de textos especializados de Farmacología y Fisiología de Medicina Veterinaria, así como manuales relacionados con el tema, revistas, tesis, memorias de congresos, notas técnicas, bases de datos, artículos en internet y prontuarios de uso veterinario. A partir de ello se hizo la recopilación de datos y para el desarrollo de la presente tesis, se realizó una breve introducción del aparato reproductor de las especies domésticas, considerando su función y las porciones en que esta subdividido, así como una descripción de la relación entre fisiología y farmacología del mismo. Posteriormente se presentan los aspectos más relevantes de la farmacología clínica veterinaria, haciendo énfasis en el estudio de los fármacos que lo afectan en base a su nombre genérico, origen y química, acción farmacológica, farmacocinética, farmacodinamia, posología, usos terapéuticos, reacciones adversas, contraindicaciones, interacciones farmacológicas y forma farmacéutica. Se concluye que este trabajo es una guía farmacológica y como tal debe ser considerada,

por lo que no sustituye a un texto de farmacología veterinaria y se tendrá que recurrir a la literatura especializada cuando este trabajo sea rebasado en sus pretensiones de ser una guía fácil y rápida para el clínico y/o estudiante de la carrera.



## 2. INTRODUCCIÓN.

Las funciones neuroendócrinas del organismo están reguladas por dos sistemas: el sistema nervioso central (SNC), que transmite la información de manera rápida y específica a través de impulsos nerviosos por sus unidades funcionales llamadas neuronas; y el sistema endócrino, que regula las funciones orgánicas a través de señales llevadas por sustancias secretadas por glándulas internas que vierten sus productos secretores en el torrente sanguíneo (Fuentes, 1992).

Estos dos sistemas se relacionan entre sí de manera morfológica y funcional, sin embargo, el SNC ejerce una acción aferente y lleva impulsos al hipotálamo para que de aquí la información pase al sistema endócrino y este libere hormonas (Fuentes, 1992).

El funcionamiento del Sistema Endócrino (SE) se conoce desde hace muchos años; por ejemplo la castración es una costumbre antigua cuyos efectos son bien conocidos. Al inicio del Cristianismo la gente creía que las enfermedades se producían debido a una falta de sustancia de los órganos internos. Era entonces obvio que curaban las enfermedades administrando una alimentación a base de estos órganos. Sin embargo, el conocimiento científico del sistema endócrino se inicia con la primera observación que hizo Berthold en 1849. Este investigador trasplantaba testículos a gallos capones, de tal manera que los efectos de la castración no se hacían evidentes. Por otra parte, Addison en 1855 relacionó la atrofia de la corteza adrenal con un hipoadrenocorticismos, lo que hoy se llama enfermedad de Addison (Fuentes, 1992).

Del mismo modo en 1856, Brown Sequard demostró que la adrenalectomía es fatal en el perro. Por otro lado, en 1902, Baylis y Starling utilizaron por primera vez el término de *hormona*, para indicar aquello que agita o estimula (Fuentes, 1992).

No obstante, el término hormona denota a toda aquella sustancia química orgánica de cualidades definidas, producida y secretada por ciertas células en el líquido extracelular, que ejerce su efecto en un órgano o tejido efector, en el cual muestra uno o más efectos fisiológicos específicos (Fuentes, 1992).

Es en el momento de la fecundación cuando se determina el sexo de cada individuo. El sistema genital tiene su origen a partir del epitelio celómico, o sea, del mesodermo embrionario y además de las células sexuales primordiales que forman los gametos. El desarrollo, formación y diferenciación del

aparato reproductor del macho y de la hembra, representa un proceso bastante complejo y se realiza durante la fase de organogénesis, comprendida entre los 13 y 45 días de la vida embrionaria. La hembra no sólo contribuye con sus células sexuales femeninas a la formación de un nuevo individuo, sino que proporcionan así mismo el medio en que este último es concebido y alimentado durante los primeros días de su existencia. Estas funciones son llevadas a cabo por los órganos primarios y secundarios del aparato reproductor. En este sentido, entre los primeros se encuentran los ovarios, quienes producen los ovocitos y las hormonas femeninas. Por otro lado, los órganos secundarios comprenden los oviductos, el útero, el cérvix, la vagina y la vulva. Ellos están encargados de la recepción y transporte de las células sexuales masculinas y femeninas, así como de la nutrición y desarrollo del nuevo individuo (Albarran, 1990; Galina y Valencia, 2006).

Es frecuente contar entre los órganos sexuales accesorios a las glándulas mamarias, pues están íntimamente relacionados en los procesos reproductivos y son esenciales para la alimentación del recién nacido durante un tiempo después de su nacimiento (Albarran, 1990; Morel, 2005).

El conocimiento de los mecanismos fisiológicos que participan en la reproducción de los animales domésticos es de importancia fundamental para utilizar prácticas adecuadas de manejo e instituir un tratamiento hormonal racional que permita incrementar la eficacia reproductiva. Por ello, resulta necesario hacer hincapié en que la terapia hormonal debe ser consecuencia de un diagnóstico certero y del conocimiento detallado del estado endócrino del individuo (Sumano y Ocampo, 2006).

El control último de la reproducción está a cargo de procesos neurales. El hipotálamo junto con la hipófisis representa el centro de la actividad sexual acumulando, analizando y regulando todos los estímulos captados a través de los órganos de los sentidos y el SE, así como el SNC y sistema nervioso vegetativo (SNV). Desde el punto de vista anatómico, el hipotálamo representa una parte del diencefalo, formando el fondo y las paredes laterales de la tercera cámara cerebral (tercer ventrículo), infundíbulo y eminencia media. Sus conexiones vasculares y nerviosas con la hipófisis, aseguran la interrelación entre ambos órganos en el gobierno de las funciones sexuales, entre otras. La hipófisis o glándula pituitaria está situada en la base del cerebro, sobre la silla turca (hueso esfenoides). Posee un amplio espectro endócrino y consta de dos partes principales: la glandular o adenohipófisis (lóbulo anterior) y la nerviosa o neurohipófisis (lóbulo posterior), ambas con funciones totalmente distintas (Albarran, 1990; Torrance y Mooney, 2000).

Cuando se dice que el hipotálamo es el centro de las funciones sexuales, se expresa en sentido relativo, pues a pesar de lo anteriormente expuesto sobre su función principal, la acción se ve modificada también por la acción de las hormonas y estímulos nerviosos. Por ejemplo, la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) secretada por el hipotálamo es transportada por el sistema porta hasta la hipófisis donde aumenta la secreción de gonadotropinas [hormona estimulante de los folículos (FSH) y hormona luteinizante (LH)] en ambos sexos (Torrance y Mooney, 2000; Sorribas, 2000).

Así, en cuanto a la terapéutica la administración frecuente de GnRH puede causar la disminución de la secreción de LH y FSH debido a la regulación negativa de los receptores de la hipófisis para GnRH. De esta manera las gonadotropinas estimulan la secreción de esteroides gonadales (testosterona en el macho, así como estrógenos y progesterona en la hembra). Durante el ciclo estral, los folículos ováricos producen estradiol en respuesta sobre todo a la secreción pulsátil de gonadotropinas (Torrance y Mooney, 2000; Sorribas, 2000).

Después de la ovulación, debido al incremento en la secreción de LH, uno o más cuerpos lúteos (CL) secretan progesterona. El CL necesita hormonas hipofisarias como coadyuvantes (factores luteotrópicos) entre los que se mencionan a la LH y prolactina, así como el estradiol quienes son específicos de cada especie; si su secreción disminuye se afecta la función del CL y se produce aborto. Con la gestación se prolonga la vida del cuerpo lúteo manteniéndose la secreción de progesterona necesaria para la buena marcha del proceso (Torrance y Mooney, 2000; Sorribas, 2000; Hafez, 2000; Adams, 2003).

Los esteroides gonadales en la hembra, tanto estrógenos como progesterona, tienen efectos estimulantes muy marcados sobre el endometrio y la glándula mamaria. Estos esteroides rigen el comportamiento reproductor y la gametogénesis en ambos sexos. Los esteroides gonadales administrados exógenamente pueden inhibir la secreción de gonadotropinas, provocando alteraciones patológicas en el útero y la glándula mamaria e interrupción de la función gonadal (Sorribas, 2000; Adams, 2003).

En el macho, la testosterona controla el comportamiento y estimula las glándulas sexuales secundarias. El aumento de la testosterona circulante, tanto exógena como endógena, puede producir hipertrofia prostática e hiperplasia de la misma. Además la administración de testosterona hace

disminuir la administración de gonadotropinas e interrumpe la espermatogénesis. (Botana, 2002; Sumano y Ocampo, 2006; Esperon y Ruiz, 2008).

## **2.1 IMPORTANCIA DE LOS TRATAMIENTOS HORMONALES EN MEDICINA VETERINARIA.**

Conocer los diferentes tratamientos de índole hormonal en medicina veterinaria es importante para el clínico, ya que esto puede representar una herramienta para el tratamiento de las diferentes patologías que hay en los animales domésticos a nivel del aparato reproductor (Sumano y Ocampo, 2006).

En el presente trabajo los fármacos fueron descritos de acuerdo a los 11 puntos básicos de estudio de un fármaco propuestos por Ruiz y Hernández 2005; Ruiz y Hernández, 2010, los cuales se enlistan a continuación:

Nombre genérico.

Origen y química.

Acción farmacológica.

Farmacocinética.

Farmacodinamia.

Posología.

Usos terapéuticos.

Reacciones adversas (toxicidad).

Contraindicaciones.

Interacciones farmacológicas.

Forma farmacéutica (nombre comercial).

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Como consecuencia de los progresos científicos en relación a las investigaciones del aparato reproductor de las especies domésticas, es necesaria la actualización de los fármacos que actúan en este sistema, ya que algunos de los medicamentos que lo afectan están en desuso y por otro lado, existen en el país diversos fármacos de nueva generación, que los médicos veterinarios zootecnistas (MVZ) ya comienzan a utilizar. De este modo, esta nueva generación de fármacos ha ampliado la gama de posibilidades terapéuticas que pueden ser utilizadas en el manejo reproductivo de los animales domésticos. Por otro lado, cabe destacar que en la literatura no existe una recopilación de datos en una forma ordenada y sistematizada de los fármacos de uso frecuente y de vanguardia, que sean de utilidad en la clínica veterinaria, por lo que la información existente sobre farmacología del aparato reproductor se encuentra dispersa en diversas publicaciones sin que ésta reúna una estructura ordenada y sistematizada. Ante esta situación, la finalidad del presente trabajo es realizar una investigación documental a partir de diversas fuentes biblio – hemerográficas, para compilar los diferentes fármacos que se utilizan actualmente en medicina veterinaria y que actúan a nivel del aparato reproductor tanto de hembras como de machos de las especies domésticas. Así mismo, una vez que se encuentren clasificadas estas sustancias, se desarrollará la descripción farmacológica de los medicamentos citados siguiendo el esquema propuesto en los objetivos.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Realizar una investigación documental actualizada sobre los tópicos más relevantes de la fisiología, farmacología y terapéutica del aparato reproductor en las especies domésticas en medicina veterinaria y zootecnia.

### **OBJETIVOS PARTICULARES**

Realizar una investigación documental de los fármacos de uso frecuente y de relevancia en clínica veterinaria de especies domésticas a nivel del aparato reproductor tanto de hembras como de machos.

Desarrollar la descripción farmacológica de los medicamentos que actúan en el aparato reproductor en base a su nombre genérico, origen y química, acción farmacológica, farmacocinética, farmacodinamia, posología, usos terapéuticos, contraindicaciones, reacciones adversas, interacciones farmacéuticas y forma farmacéutica.

## **5. MATERIALES Y MÉTODOS**

Tomando como base los objetivos y de acuerdo a las normas planteadas por el método científico, el presente estudio se basará en la realización de las líneas propuestas por la investigación documental, fundamentada en la búsqueda de información relevante en el campo de la Medicina Veterinaria y Zootecnia, en especial para el apoyo de la actualización de conocimientos en Farmacología clínica del aparato reproductor, para lo cual fueron consultadas las siguientes fuentes de información:

Libros

Revistas especializadas

Revistas electrónicas

Memorias de congresos

Tesis

Bases de datos

Boletines informativos

Notas técnicas

Prontuarios de uso veterinario

Artículos científicos de internet

Siendo el método científico una sucesión de pasos ligados entre sí, se deben establecer las fases que se han de desarrollar con un orden lógico, así de esta manera la metodología para la realización del presente estudio fue la siguiente:

Selección del tema

Planeación del trabajo

Acopio de información y clasificación



Redacción de la tesis

## **6. DESARROLLO DE TESIS**

### **(REVISIÓN DE LA LITERATURA)**

#### **6.1 ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL APARATO REPRODUCTOR DE LA HEMBRA**

El aparato reproductor de la hembra se encuentra constituido por los ovarios, los oviductos (tubos uterinos), el útero, el cérvix, la vagina y la vulva (con el clítoris). El desarrollo embriológico del los órganos reproductores del macho y de la hembra es el mismo antes de la diferenciación sexual. (Pineda *et al.*, 1999).

Los ovarios se forman en el embrión bajo la influencia de los cromosomas X. La gónada diferenciada de la hembra se localiza permanentemente en la cavidad abdominal (Pineda *et al.*, 1999).

Los ovarios tienen una disposición par. En la perra y en la gata están situados en la parte alta y dorsal de la región lumbar, caudales con respecto a los riñones. En los demás mamíferos domésticos tiene lugar un descenso de las glándulas germinales dependiente de la especie. En la yegua los ovarios se distancian 8-10 cm de la pared dorsal, en la cerda descienden hasta aproximadamente la mitad de la cavidad abdominal y en la vaca migran hasta alcanzar la pared abdominal ventral, en posición craneal con respecto al pecten del hueso pubis (König, 2005).

La forma del ovario varía de acuerdo con la especie y la etapa del ciclo estral, pero se pueden hacer algunas generalizaciones dependiendo de que la hembra sea una especie politoca (multípara) o monotoca (producto único), por lo general de forma redondeada u oval y su consistencia es firme. El ovario funcional de un animal politoco (cerda, perro o gato) tiene varios folículos o cuerpos lúteos con la apariencia de un racimo de uvas. El animal monotoco (vacca, oveja y yegua) tiene un ovario en forma ovoide, a menos que esté presente un folículo o cuerpo lúteo; en tal caso el ovario toma una forma distorsionada que depende del tamaño de la estructura. Así por ejemplo, la yegua tiene un ovario en forma de riñón debido a la fosa de ovulación, que es donde ocurren todas las ovulaciones. Sin embargo, al corte es posible detectar una zona externa llamada corteza o zona parenquimatosa y una interna llamada médula. Estas estructuras corteza y médula se invierten en el caso de la yegua (Pineda *et al.*, 1999; Galina y Valencia, 2006).

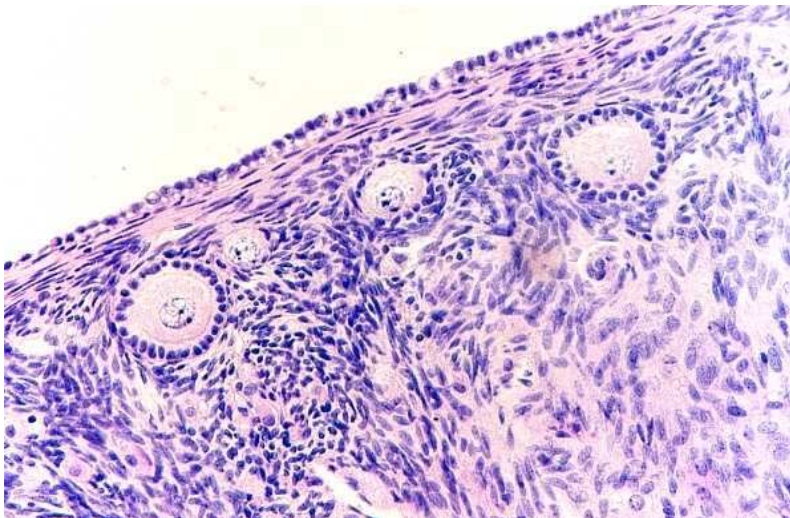
Esta capa recubre el ovario completo, excepto en la yegua en la cual se limita a la fosa de ovulación. Debajo del epitelio germinal esta la túnica albugínea y después la gran masa de folículos (Pineda *et al.*, 1999).

De esta forma, el ovario es responsable de la producción de células germinales (ovocitos) y de la síntesis de hormonas sexuales (estrógenos y progesterona), así como de factores de crecimiento que regulan la función del mismo, la fertilización del ovocito y el mantenimiento de la gestación. El ovocito se encuentra dentro del folículo rodeado por células de la granulosa, las cuales participan activamente en el crecimiento y maduración de esta célula germinal (<http://www.fmz.unam.mx/fmvz/departamentos/reproduccion/boletin/2010/Oct10.pdf>).

## Folículos ováricos

Desde el punto de vista morfológico, los folículos ováricos pueden clasificarse en tres grupos importantes: (1) folículos primordiales o unilaminares, (2) folículos de crecimiento y (3) folículos de Graaf.

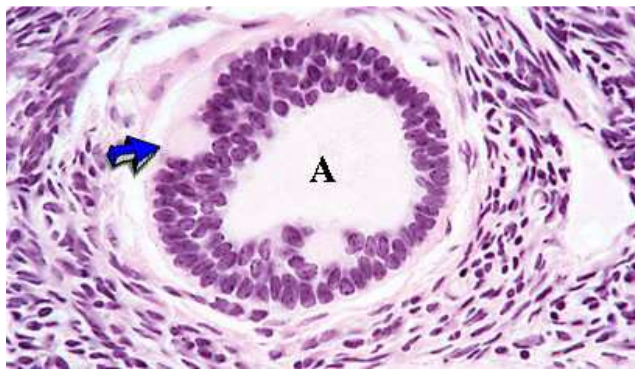
Folículos primordiales (primarios): consisten en un oocito rodeado de una capa única de la granulosa epitelial aplanada, con núcleos de forma irregular, en esta etapa no se encuentran células tecales y carecen de vasculatura distintiva. Posteriormente se desarrolla una capa folicular discreta en los folículos en crecimiento. Esta etapa unilaminar se alcanza con el nacimiento y el ovario puede contener hasta 150,000 de estos folículos. Hay un declive relacionado con la edad en la cantidad de folículos primordiales presentes en los ovarios de los animales neonatos. La mayor parte de los folículos sufrirán un proceso de regresión o atresia en alguna etapa de la folículogénesis o bien se mantendrán como folículos primordiales sin signos de crecimiento (Pineda *et al.*, 1999) (Figura 1).



**Figura 1. Folículo primario ovárico (<http://web.usach.cl/histologia/ovario1-20x.htm>).**

Folículos de crecimiento: son folículos que dejan la etapa de reposo como folículos primordiales, empiezan a crecer, pero en ellos no se desarrolla una capa tecal o antro (cavidad) (figura 2). En por lo menos dos especies, la coneja y la perra las células de la granulosa forman

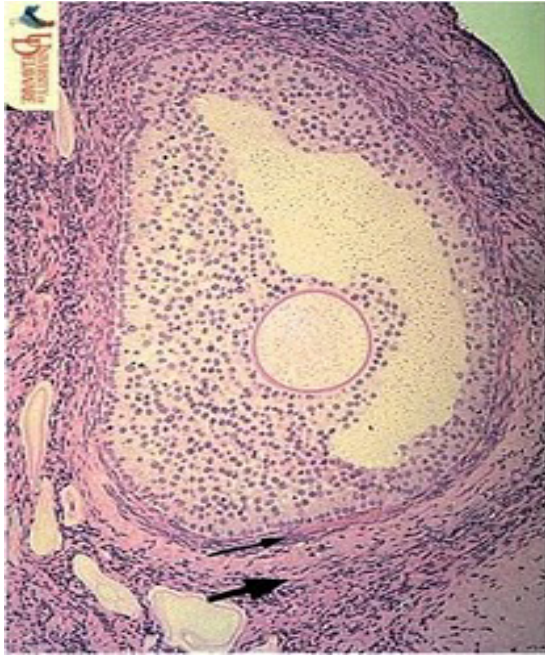
un epitelio pseudoestratificado y todos los elementos celulares alcanzan la lámina basal de la pared folicular. La posición del núcleo y la altura de la célula dan la apariencia de estratificación en secciones transversales de folículos en crecimiento y maduros. Así, es posible que una pseudoestratificación similar sea también la norma para los folículos maduros y de crecimiento de las otras especies domésticas. Un folículo de crecimiento se caracteriza por el desarrollo de dos o más “capas” de células de la granulosa alrededor del oocito. Se puede ver en esta etapa una zona pelúcida que rodea el oocito. El número de folículos en crecimiento en una fase dada es relativamente pequeño en especies domésticas y varía con la etapa del ciclo estral (Pineda *et al.*, 1999).



**Figura 2.**Folículo secundario ovárico (<http://med.unne.edu.ar/catedras/REAL.HTM>)

Folículos de Graaf (folículos vesiculares): son estructuras en las cuales puede verse un antro con claridad. El folículo de Graaf sobresale de la superficie del ovario y a medida que el antro se agranda, la capa de la granulosa se nivela excepto en el cúmulo ovígero donde reposa el oocito en el nido de células de la granulosa. La teca externa formada por células tipo muscular y fibrocitos es la capa más externa de la pared folicular (figura 3). La diferenciación máxima de las células de la teca interna ocurre cuando ya está muy avanzado el proceso de maduración folicular, en los grandes antros foliculares en el momento del estro. A medida que madura el folículo, las células de la granulosa también sufren diferenciación morfológica, que incluyen cambios epitelioides e incrementos de organelos citoplasmáticos, lo que sugiere una función esteroideogénica. La cantidad de anastomosis entre las células de la granulosa aumenta a medida que la foliculogénesis progresa hacia la etapa madura de Graaf del folículo, esto tiene una

importante función en el desplazamiento de pequeñas moléculas, iones y nutrientes de la membrana basal hacia el antro, además de que pueden servir como canales hormonales entre las células periféricas del folículo y el oocito (Pineda *et al.*, 1999).



**Figura 3. Folículo ovárico de Graaf (<http://morfoloigiaunefa.blogspot.com/2007/10/aparato-reproductor-femenino.html>)**

En este sentido, el folículo ovárico es una unidad estructural y funcional que produce hormonas esteroides (estrógenos) y hormonas peptídicas, que incluyen inhibina y factor de inhibición de maduración del oocito, relaxina en algunas de las especies domésticas y gonadocrinina, cuya actividad es ser una hormona tipo GnRH (Pineda *et al.*, 1999).

### **6.1.2 Tracto genital tubular**

Los componentes tubulares del tracto genital de la hembra son los oviductos, el útero, el cérvix, y la vagina, y labios vulvares. El tracto genital tubular de la hembra sirve como camino para el transporte del espermia hacia el oviducto donde ocurre la fertilización. Además, el oviducto captura los oocitos en la ovulación en la punta fimbriada y sirve como camino para el movimiento del embrión en desarrollo

hacia el útero, en el cual ocurre la implantación. Finalmente, al término de la gestación el feto es expulsado a través del cérvix y de la vagina en el momento del parto (Urroz, 2000).

La cerda tiene un útero bicornes con cuernos uterinos alargados bien desarrollados, donde la gata y la perra tienen un útero similar. Por el contrario, la vaca y la oveja usan solo un cuerno durante la gestación. Finalmente el útero de la yegua también consta de cuernos aunque están menos definidos que en las otras especies (Pineda *et al.*, 1999).

### **6.1.3 Oviductos**

Son túbulos musculares pequeños, que poseen además una mucosa interna secretora y ciliar que están sostenidos por el mesosalpinx. En este sentido, los oviductos son tubos pares replegados que se extienden desde los ovarios hasta el útero. La punta ovárica tiene forma de embudo (se le denomina infundíbulo) el cual se continúa con el ampolla y finalmente con el istmo y abraza al ovario en distintos grados durante la ovulación, dependiendo de la especie. Las etapas finales de la capacitación y fertilización ocurren aquí, el oviducto aporta iones y fluido para transportar huevos, esperma y embriones, así también proporciona un microentorno favorable para el desarrollo inicial embrionario (Pineda *et al.*, 1999; Galina y Valencia, 2006).

### **6.1.4 Útero**

En animales domésticos, el útero consiste en dos cuernos y un cuerpo que se compone de tres capas distintas: 1) la membrana serosa, que es una extensión del peritoneo; 2) el miometrio que consiste en tres capas de músculo sujetas a hipertrofia considerable, y 3) el endometrio que incluye revestimiento epitelial del lumen, las glándulas y el tejido conectivo (Pineda *et al.*, 1999).

Durante cada ciclo ocurren cambios miométricos y endométricos bajo el control directo de las hormonas ováricas, los estrógenos y la progesterona. Estos cambios son similares a los que ocurren en la gestación pero menos intensos, ya que en el momento del parto, el miometrio sensibilizado por estrógenos es muy sensible a la oxitocina. El desarrollo glandular endometrial es cíclico, en respuesta al incremento de los niveles de estrógeno y progesterona durante el ciclo estral y la gestación. El epitelio uterino conecta las membranas fetales y es el lugar de intercambio de nutrientes y desechos. Entre sus funciones se cita que es una incubadora para el embrión o feto durante la gestación. Las

glándulas uterinas secretan “leche uterina” que sirve como nutriente para el embrión, que vive libre durante varias semanas antes de la implantación. Además de la función del útero como preselector y vía de paso de los espermatozoides depositados en la vagina o el cérvix hacia el oviducto, el útero y las estructuras asociadas, llevan a cabo funciones endócrinas en el animal tanto en los ciclos como en la preñez. El útero actúa como barrera para el rechazo materno, inmunológico del embrión o feto junto con estructuras placentarias (Pineda *et al.*, 1999).

### **6.1.5 Cérvix**

El cérvix es la puerta del útero y se comporta como una barrera fisiológica que separa el medio externo del medio interno del animal a excepción del momento del parto y el período del estro. Algunas de las funciones del cérvix son: facilitar por medio del moco cervical el transporte de los espermatozoides, así como ser el primer filtro de selección y barrera de espermatozoides. A su vez, las criptas cervicales formarán el primer reservorio de espermatozoides (Pineda *et al.*, 1999; Galina y Valencia, 2006).

El cérvix es un órgano tipo esfínter de pared gruesa que posee una pared muscular capaz de contraerse para cerrar el paso o de relajarse para permitir la entrada de semen durante el estro (Pineda *et al.*, 1999).

### **6.1.6 Vagina**

La vagina es un órgano fibromuscular de pared gruesa que se extiende desde el cérvix hasta la vulva. En su porción interna posee un epitelio estratificado y adventicia (Galina y Valencia, 2006).

La vagina sirve como vía de paso para el feto, hacia afuera en el parto y hacia adentro para el semen después de la cópula. El revestimiento epitelial de la vagina sufre cambios cíclicos por el efecto de las hormonas ováricas por lo que es factible, en algunas especies, determinar la etapa del ciclo estral, el inicio de la pubertad y la gestación por medio de la observación histológica de los diferentes elementos del epitelio vaginal (Pineda *et al.*, 1999; Galina y Valencia, 2006).



### 6.1.7 Genitales externos

Los genitales externos incluyen los labios vulvares y clítoris. Este último se considera un homólogo embrionario del pene y consiste en tejido eréctil. Los labios son homólogos del escroto, responden a los niveles cíclicos de estrógenos y progesterona. Durante el proestro y el estro, mientras predominan los estrógenos, los labios se distienden, se congestionan y son edematosos en animales domésticos (Pineda *et al.*, 1999; Galina y Valencia, 2006).

### 6.2 CICLO ESTRAL.

La reproducción en la hembra se caracteriza por la repetición de períodos de actividad o de receptibilidad sexual y períodos de reposo. El ciclo estral se define como el intervalo de tiempo existente desde el comienzo de un período de celo hasta el comienzo del siguiente. La duración del ciclo estral difiere notablemente de una especie a otra dentro de los animales domésticos y puede ser constante dentro de cada especie y raza, aunque con oscilaciones entre cada individuo (Caravaca *et al.*, 2003). El resumen del ciclo estral se muestra en la tabla 1.

Especie	Ciclo estral (días)	Celo	Momento de ovulación respecto al celo
Yegua	21	5 días	24-48 horas antes del fin
Vaca	21	18 horas	10-15 horas después del fin
Cerda	21	2-3 días	2° día
Oveja	17	36 horas	Hacia el fin

Cabra	20	48 horas	Hacia el fin
Perra	183	9 días	Pico de LH, aproximadamente 48 hrs iniciado celo
Gata	108	9 días	Pico de LH, aproximadamente 28 a 52 horas de este.
Coneja	16 – 18	entre el día 12 – 14 del ciclo.	10 horas despues de ser estimuladas por la monta del macho o otras conejas.

**Tabla 1. Duración del ciclo estral, del celo y momento de ovulación respecto a este en hembras de diferentes especies domésticas (Caravaca *et al.*, 2003).**

En la mayoría de las especies la ovulación tiene lugar de manera espontánea sin que sea necesario el apareamiento, mientras que en otras es un proceso inducido o provocado, es decir es necesario que sean cubiertas por el macho para que se produzca (Caravaca *et al.*, 2003).

La frecuencia con que se repite a lo largo del año el ciclo estral varía según la especie y la influencia de factores ambientales (luz, temperatura, manejo, nutrición y estados patológicos, entre otros factores). De esta manera, se denominan hembras poliéstricas continuas a aquellas con ciclos continuos a lo largo de todo el año, tal y como sucede con la cerda, la gata, la coneja (en condiciones intensivas de manejo) y la vaca lechera. Por otro lado, las hembras poliéstricas estacionales son aquellas que tienen períodos cíclicos en una o dos épocas del año como sucede con la oveja, cabra, yegua y perra, llamadas épocas reproductivas, manteniéndose el resto del año en reposo sexual o anestro estacionario, motivado fundamentalmente por factores medio ambientales. Este anestro estacionario será más o menos intenso según el área geográfica en que este el animal, siendo más marcado conforme más próxima al ecuador sea dicha área (Caravaca *et al.*, 2003).

### 6.2.1 Fases del ciclo estral

El ciclo estral se distingue en dos fases, una fase folicular o estrogénica y una fase luteínica, que constituye dos tercios de la duración total del ciclo estral. La fase folicular consta a su vez de dos fases (proestro y estro) y la fase luteínica de otras dos (metaestro y diestro)(Caravaca *et al.*, 2003).

A continuación, se describe cada una de estas fases.

**PROESTRO:** Constituye el inicio del ciclo, en el cual comienza el crecimiento y la maduración de uno o varios folículos ováricos. Conforme los folículos van creciendo van secretando hormonas y van preparando al aparato reproductor para el estro.

**ESTRO:** Es el período de receptibilidad de la hembra al macho, caracterizado por las manifestaciones del celo. Es en este momento cuando se produce la ovulación o ruptura del folículo y el inicio de la formación del cuerpo lúteo o amarillo. La duración del celo y el momento en el que se produce la ovulación dependen de la especie animal.

**METAESTRO:** Corresponde al período de crecimiento del cuerpo lúteo que se instaura después de la ovulación.

**DIESTRO:** Representa generalmente la fase más larga del ciclo y se corresponde con un período de inactividad sexual. Esta fase va desde la madurez del cuerpo amarillo hasta su desaparición, denominada normalmente regresión. Si hay fecundación la fase diéstrica continúa a lo largo de toda la gestación. Por el contrario, si no ha habido fecundación el cuerpo amarillo regresa, pasando a convertirse en cuerpo albicans o cuerpo blanco.

Las hembras monoéstricas y poliéstricas estacionales tras el diestro del último ciclo, entran en anestro estacional, siendo este el período de tiempo en el que el ovario permanece en reposo entre dos estaciones reproductivas. En las hembras poliéstricas continuas, tras el diestro vendrá el proestro, comenzando así un nuevo ciclo (Caravaca *et al.*, 2003).

### **6.3. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL APARATO REPRODUCTOR DEL MACHO**

Conocer la anatomía de un aparato representa la base para su estudio amplio y profundo, además de facilitar la comprensión de su funcionamiento. Por ello es importante el conocimiento de la anatomía funcional del aparato reproductor, ya que su análisis permite fincar sólidas bases para el estudio del fenómeno por el cual se perpetúan las especies: esto es la reproducción (Galina y Valencia, 2006).

El aparato reproductor masculino se constituye por los órganos internos (testículos, conductos excretores y glándulas accesorias) y el órgano externo o pene (Caravaca *et al.*, 2003).

#### **6.3.1 Testículos**

El testículo es una glándula par que posee una doble función: la producción de espermatozoides y de la hormona sexual masculina (testosterona)(Caravaca *et al.*, 2003).

Los dos testículos son de tamaño similar pero nunca iguales y su forma es variable según las especies. En los rumiantes, perros y caballos se sitúan en la región inguinal (bajo el pubis). En el caso del porcino y el gato se encuentran en el perineo, a continuación de la región anal. En ambos casos están envueltos en el escroto. Normalmente los testículos se sitúan fuera de la cavidad abdominal, permaneciendo colgados en las bolsas testiculares. En el caso del porcino y gato, las bolsas testiculares no se encuentran colgando, sino pegadas al cuerpo, en el abultamiento perineal. Por otra parte, en las aves se hallan en el interior de la cavidad abdominal (Caravaca *et al.*, 2003).

El testículo se encuentra envuelto por una gruesa capa fibrosa propia del mismo, llamada túnica albugínea. De ella, parten septos o tabiques (similares a los gajos de las naranjas) hacia el interior del órgano que dividen al testículo en lobulillos, cada uno de los cuales consta de cierto número de tubos seminíferos (muy largos y ovillados), los cuales continúan con la red de testis, seguida por los conductos eferentes (tubos rectos de mayor diámetro que los túbulos seminíferos) y desembocan en el epidídimo (Caravaca *et al.*, 2003).

En las paredes de los túbulos seminíferos se encuentran las espermatogonias, células que evolucionarán a espermatozoides o células germinales masculinas (Caravaca *et al.*, 2003).

### 6.3.2 Conductos excretores

Se ha dicho que los tubos seminíferos se continúan con la red de testis y de ahí con los conductos eferentes, éstos a su vez desembocan en el epidídimo. Este último está constituido por un tubo único enrollado sobre sí mismo. Anatómicamente se encuentra constituido por tres partes: cabeza, cuerpo y cola. En la cabeza desembocan los conductos eferentes; donde su unión forma la propia cabeza del epidídimo (Caravaca *et al.*, 2003).

Al final del epidídimo se encuentran los conductos deferentes, de naturaleza muscular, que van desde la cola del epidídimo hasta la uretra pélvica. Al igual que el resto del testículo, están muy vascularizados e inervados (Caravaca *et al.*, 2003).

Cada conducto espermático o conducto deferente (uno en cada testículo) forma con la arteria y la vena testicular, los vasos linfáticos, los nervios y el músculo cremáster, el llamado cordón espermático. Estos cordones atraviesan el anillo inguinal, la cavidad abdominal y la cavidad pelviana y desembocan en la uretra pélvica, donde se encuentran dos esfínteres; uno interno, que corresponde a la vejiga y da paso a la orina, y otro externo, que es el que da paso al esperma en la eyaculación (Caravaca *et al.*, 2003).

A partir de este punto de unión, la uretra o conducto urinario es común con el conducto espermático. Este conducto recibe el nombre de uretra o conducto urogenital, en el que hay que distinguir lo siguiente:

La porción pélvica, que va por el suelo de la pelvis; en ella desembocan los conductos deferentes y las glándulas sexuales accesorias.

La porción esponjosa o peneana, que discurre ventralmente a lo largo del pene, por el surco uretral del pene. Esta se encuentra rodeada por el cuerpo esponjoso de naturaleza eréctil (Caravaca *et al.*, 2003).

### 6.3.3 Glándulas accesorias

Los machos de las especies domésticas poseen diferente número de glándulas accesorias como se observa en la tabla 2.

En el aparato reproductor de los animales mamíferos se describen cuatro glándulas accesorias que tienen como función la de segregar sustancias que favorezcan el transporte y alimentación del espermatozoide una vez depositado en el aparato reproductor femenino: las vesículas seminales, la próstata, dos glándulas de Cowper (glándulas bulbouretrales) y las glándulas de Littre (Caravaca *et al.*, 2003).

En los siguientes párrafos se hace una descripción general de la anatomía y fisiología de cada una de estas glándulas.

#### **6.3.3.1 Vesículas seminales o glándulas seminales**

Son órganos pares localizados en la cavidad pélvica, tienen forma alargada lobulada y están formados por grandes lobulillos (Galina y Valencia, 2006).

Secretan un líquido blanco o amarillento, que representan un porcentaje importante del volumen total eyaculado (especialmente en el toro y verraco). En el caso del porcino estas glándulas son especialmente grandes, de ahí que el volumen de eyaculado difiera del resto de las especies domésticas (Caravaca *et al.*, 2003).

#### **6.3.3.2 Próstata**

Es única y rodea a la uretra. Existe en todos los animales. Consta de un cuerpo y una porción diseminada (Caravaca *et al.*, 2003). La porción diseminada de la próstata se encuentra distribuida en toda la longitud de la uretra bajo una capa muscular, por lo que no es detectable por medio de la palpación. Sin embargo, en el caso del perro se palpa la próstata en su totalidad introduciendo los dedos por el recto, en situaciones normales deberá encontrarse a la entrada de la pelvis, si ya ha sufrido el proceso de hiperplasia, entonces tiende a irse hacia abajo a la cavidad abdominal (Galina y Valencia, 2006).

La secreción de la próstata contribuye a la formación del eyaculado en diferente proporción dependiendo de la especie, así por ejemplo en los rumiantes representa el 4 – 6 %, en el caballo 25 – 30 %, en el verraco 60 %, en el humano del 15 – 30 %, en el gato 14% y en el perro 100% (ya que en esta especie es la única glándula accesoria que está presente) (Galina y Valencia, 2006).

### **6.3.3.3 Glándulas de Cowper o glándulas bulbouretrales**

Son cuerpos redondeados compactos en forma de nuez y con una densa cápsula. Se localizan sobre la uretra cerca de la salida de la cavidad pélvica. De hecho, estas estructuras no se pueden palpar ya que están cubiertas de tejido fibroso y por una parte del músculo bulboesponjoso o bulbouretral. La secreción de estas glándulas no forma parte del eyaculado, ya que su función primordial es limpiar y lubricar la uretra para el paso del eyaculado, sin embargo, se ha documentado que esta secreción forma parte del pre – eyaculado (Caravaca *et al.*, 2003; Galina y Valencia, 2006).

Estas estructuras se presentan en par y su secreción es filante y/o mucosa que proporcionan al semen un aspecto gelatinoso ya que producen una sustancia viscosa (a base de mucina), que en el caso del verraco provoca la formación de unos gránulos o tapioca, que evita el reflujo del semen hacia el exterior del cuello uterino de la hembra. Suelen ser de tamaño pequeño a excepción del verraco, donde son grandes (Caravaca *et al.*, 2003).

### **6.3.3.4 Glándulas de Littre o uretrales.**

Están situadas a lo largo de la uretra peneana y su secreción mucoide al igual que la de las glándulas bulbouretrales tiene como función lubricar y limpiar la uretra antes de la copula (Caravaca *et al.*, 2003).

En la figura 4 se muestran las diferencias anatómicas que existen en los machos domésticos en el aparato reproductor, particularmente a nivel de glándulas accesorias.

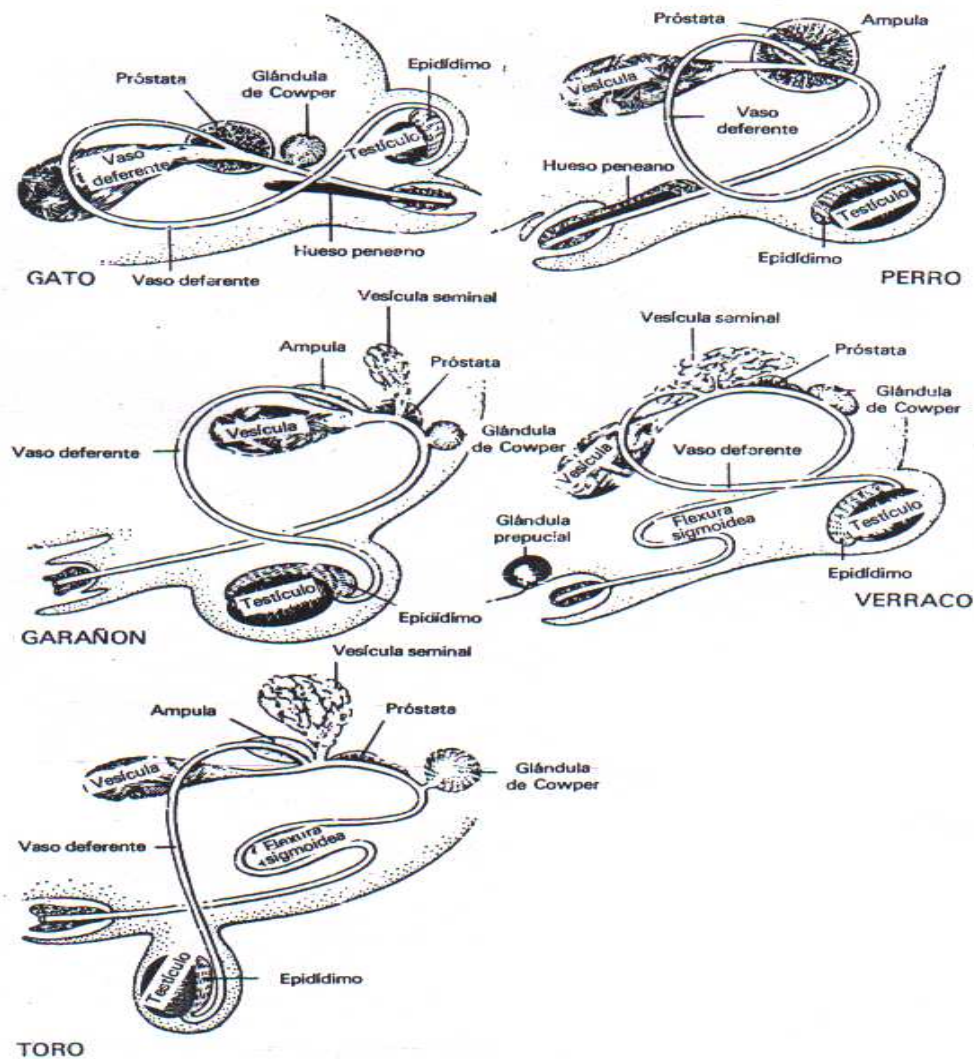


Figura 4. Diferencias en el aparato reproductor del macho de diversas especies domésticas (Nalbandov A. V. 1964).

En la tabla 2 se muestra la presencia de las diferentes glándulas accesorias en las especies domesticas (macho).

GLÁNDULA	Próstata	Vesículas seminales	Glándulas de Cowper o bulbouretrales
ESPECIE			



<b>Gato</b>	★		★
<b>Perro</b>	★		
<b>Garañón</b>	★	★	★
<b>Verraco</b>	★	★	★
<b>Toro</b>		★	★
<b>Ovinos</b>	★	★	★
<b>Caprinos</b>	★	★	
<b>Conejos</b>	Ademas poseen una propróstata y una parapróstata, formando las 3 el complejo prostatico.	★	★

**Tabla 2. Glándulas accesorias en los machos de las diferentes especies domesticas. (Vásquez, 2002; Caravaca *et al.*, 2003; Galina y Valencia, 2006).**

#### **6.3.4. Órganos externos**

##### **6.3.4.1 Pene**

El conducto urogenital en su trayecto final es el órgano copulador masculino, llamado pene. De hecho, es el órgano que hace posible el depósito del semen en las vías genitales de la hembra para que se produzca posteriormente la fecundación (Caravaca *et al.*, 2003).

El pene consta de dos cuerpos cavernosos, la uretra cubierta por su cuerpo esponjoso y el glande (cojinete de tejido eréctil situado en el vértice), que no todas las especies poseen (Caravaca *et al.*, 2003).

Cuando el órgano copulador entra en erección se endereza, endurece y alarga debido a la entrada de sangre arterial, ya que la dilatación de las arterias es muy superior a la salida de sangre venosa, rellenoando dichos cuerpos cavernosos. El alargamiento o retracción del pene es controlado por el músculo retractor del pene (Caravaca *et al.*, 2003).

La porción libre del pene está encerrada en una vaina cutánea, denominada prepucio, que durante la erección permite la salida de éste último a través del orificio prepucial (Caravaca *et al.*, 2003).

Los suinos y rumiantes presentan un característico mechón de pelos a nivel del orificio prepucial. Por otra parte, es exclusiva la existencia en la pared dorsal del prepucio de los suinos (cerdo) la presencia de un divertículo prepucial (o bolsa de Lacauchy) que presenta glándulas que producen una secreción con un olor fuerte y característico. En los carnívoros el pene es cilíndrico y presenta un hueso alargado a nivel del glande (hueso peneano) (Caravaca *et al.*, 2003).

Se diferencian dos tipos de pene según la cantidad relativa de tejido conjuntivo presente en los cuerpos cavernosos del mismo:

*Pene fibroelástico.* Es el caso de los suinos y rumiantes, entre cuyas características se menciona que es de consistencia firme aún cuando no esté en erección. En la erección de estos animales se endereza la flexura sigmoidea (S peneana); sin embargo, cuando vuelve al estado de relajación se reconstruye la flexura. Al respecto, la S peneana tiene como misión proporcionar al órgano copulador una longitud mayor. La porción libre del pene del cerdo es afilada y esta torcida en espiral (similar a un saca corchos) lo que hace que se adapte perfectamente al cuello uterino de la cerda.

*Pene músculo – cavernoso.* Es característico en équidos, los cuales carecen de S peneana. Esta estructura en relajación es flácido y cuando se encuentra en erección aumenta su tamaño, por lo que adquiere una consistencia dura. El pene del caballo es el de mayor diámetro de los animales domésticos y presenta un glande bien desarrollado y romo. También los perros y los gatos pertenecen a este grupo solo que ambos tienen hueso peneano y el último tiene la peculiaridad de tener 100-200 papilas cronificadas andrógeno dependientes (Caravaca *et al.*, 2003).

## **6.4 ENDOCRINOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN**

### **6.4.1 CONTROL HORMONAL DE LA REPRODUCCIÓN**

El control de la reproducción es uno de los procesos fisiológicos más complejos y en este, las hormonas tienen un papel fundamental como mediadores de señales internas y externas ya sean de origen ambiental o social (Urroz, 2000).

Los vertebrados tienen dos claros niveles de orden superior regulando la función de las gónadas, el hipotálamo y la hipófisis, que juntos forman el eje hipotalámico – hipofisiario – gonadal. En el hipotálamo de todos los vertebrados se sintetizan reguladores de la actividad de las células gonadotróficas de la hipófisis (Urroz, 2000; Valiente, 2008).

El hipotálamo forma la base del cerebro en el diencefalo, está limitado frontalmente por el quiasma óptico, caudalmente por los cuerpos mamilares y dorsalmente por el tálamo, la otra región que forma el diencefalo; esta parte del cerebro está rodeada por líquido cerebrospinal del tercer ventrículo. Dicho esto, el hipotálamo es una estructura nerviosa diencefálica cuya principal función es servir del nexo de unión entre el sistema nervioso (SN) y el sistema endócrino (SE). En el hipotálamo, las células neuronales se encuentran arregladas en agrupaciones o áreas bien definidas llamadas núcleos. No todos los núcleos hipotalámicos son importantes en los procesos reproductivos (Urroz, 2000; Soto, 2008). En las figuras 5 y 6 se observa la posición anatómica del hipotálamo y su comunicación con la hipófisis.

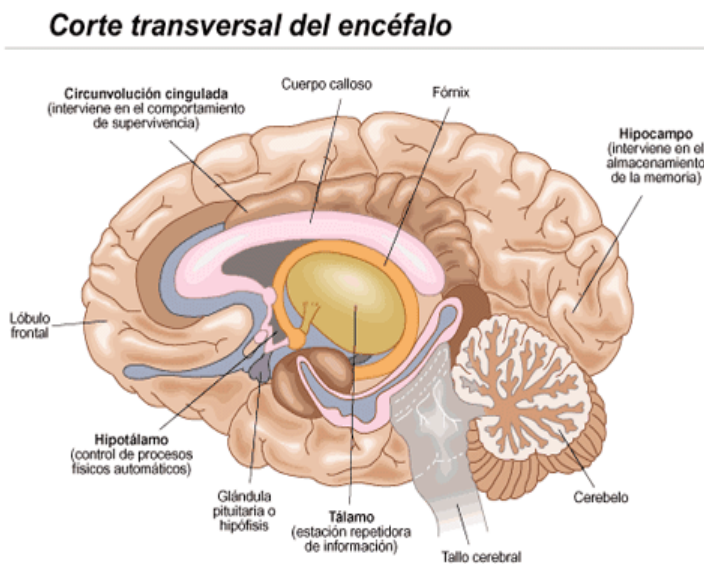
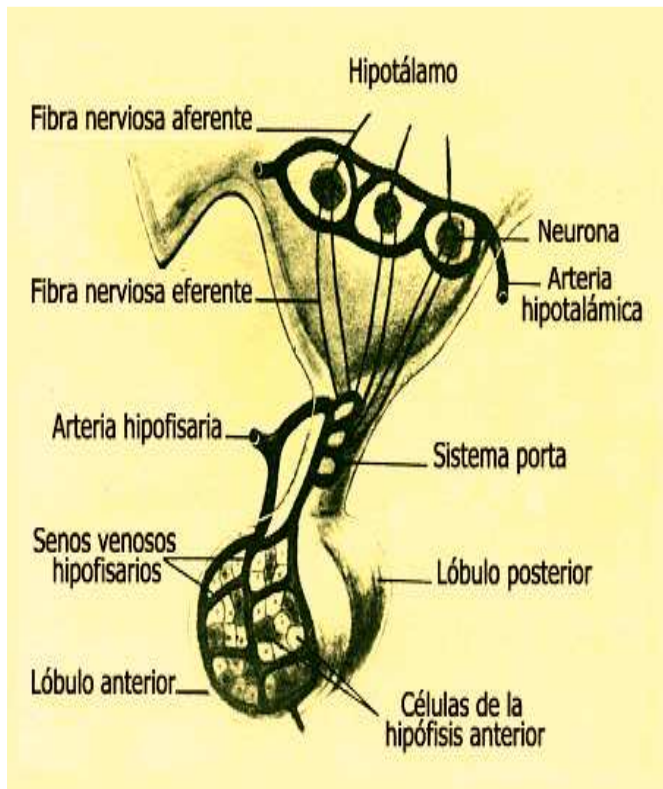


Figura 5. Corte transversal del encefalo (<http://glamorama.cl/medio/lamina>).



**Figura 6. Esquematación de la hipófisis y su comunicación con el hipotálamo (<http://apuntesmedicos.net>).**

Estudios de inmunocitoquímica y radioinmunoanálisis muestran que la eminencia media de las especies mamíferas contiene grandes cantidades de GnRH. Esta es el área en la que el péptido es almacenado en las terminaciones neuronales antes de su liberación en el sistema porta hipofisiario. Además de las estructuras neurales, la eminencia media contiene, un plexo capilar conectado con el sistema porta hipotalámico – hipofisiario. Este arreglo anatómico y su proximidad con la hipófisis hacen que el hipotálamo sea un mediador entre el sistema nervioso central (SNC) y el sistema endócrino, además solo algunas miles de neuronas son las que producen GnRH en el cerebro, la localización puede variar con la especie y el sexo. Al respecto, el GnRH es una hormona cerebral que produce la señal primaria para la reproducción. Es un péptido de 10 aminoácidos, la cual es idéntica en todos los mamíferos, con excepción del cuyo (Esperón, 2008).

En la figura 7 se muestra la esquematización de la hormona GnRH (en la mayoría de mamíferos) con sus 10 aminoácidos.

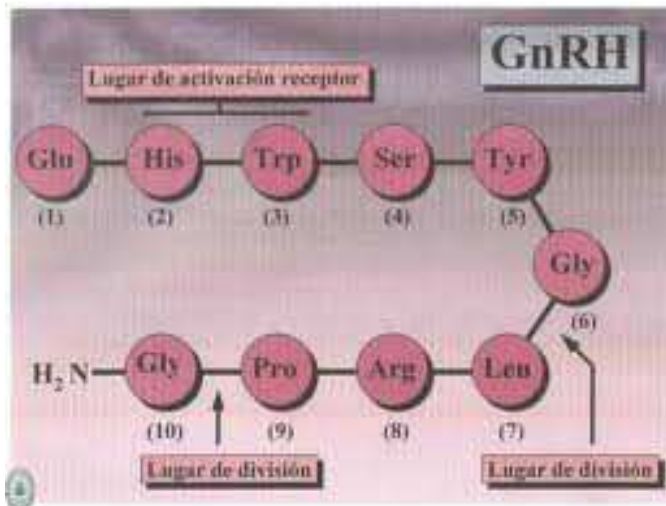


Figura 7. Esquematización de la hormona GnRH. <http://www.zambon.es/areasterapeuticas/>

La función reproductiva es mediada por los receptores expresados sólo en las membranas de los gonadotropos de la hipófisis. En estas células, la densidad de los receptores a GnRH marca la capacidad de respuesta a la misma hormona. En hembras esta densidad es alta justo antes de la ovulación, así la regulación de la expresión y densidad del receptor a GnRH es esencial para los cambios de la sensibilidad de la pituitaria y en última circunstancia para la expresión del pico preovulatorio de LH. Por otro lado, la regulación de la expresión del receptor a GnRH es influenciada por factores como los esteroides gonadales, la inhibina, la activina y el más importante que es la concentración de GnRH misma (Esperón, 2008).

La síntesis del receptor de GnRH y de la cadena beta de LH se favorece por los pulsos de GnRH de alta frecuencia (un pulso cada 30 minutos) mientras la síntesis de la cadena beta de FSH se favorece con pulsos de GnRH de baja frecuencia (un pulso cada 120 minutos) (Esperón, 2008).

De esta forma, la hormona GnRH estimula la producción de ambas gonadotropinas: la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) en los gonadotropos de la hipófisis. Estas se

sintetizan y almacenan como gránulos secretorios en las células basófilas de la hipófisis, también conocidas como gonadotropos. La hipófisis o glándula maestra se divide en neurohipófisis o hipófisis anterior (de origen neural) y adenohipófisis o hipófisis posterior (de origen ectodérmico) (Esperón, 2008).

La secreción de LH es absolutamente dependiente de la retroalimentación con la GnRH en su patrón de liberación pulsátil, mientras la secreción de FSH por sí misma, no depende totalmente de esta retroalimentación, por lo que la regulación de su producción y liberación es más compleja e involucra otros factores producidos en diferentes niveles del eje reproductivo (Esperón, 2008).

La regulación de la gonadotropina FSH se da en primer nivel en el hipotálamo, además de la acción de la GnRH sobre el patrón episódico de secreción de la FSH. El segundo nivel lo ejercen las gónadas. Particularmente los esteroides gonadales y la inhibina que actúan de una manera endócrina para proveer un mayor control en la retroalimentación negativa sobre la acción de la FSH. Por último, un tercer control en la hipófisis a través de proteínas reguladoras de FSH como son las activinas, inhibinas y folistatinas producidas localmente. Además de la regulación anterior, la FSH tiene características propias que aportan un nivel adicional de control en su producción (Esperón, 2008).

Las gonadotropinas se unen a receptores específicos en gónadas y estas estimulan los dos procesos característicos en ellas: la producción de esteroides sexuales y la producción de gametos fertilizables (ovocitos) (Esperón, 2008).

La FSH media una gran cantidad de funciones reproductivas como la maduración folicular, la prevención de la atresia folicular, la proliferación de las células de la granulosa, la inducción de la actividad de la aromatasa y la inducción de los receptores a FSH y LH en la hembra (Figura 8). En el caso de los machos, la FSH media la inducción de la aromatasa y facilita la espermatogénesis (Esperón, 2008).

A continuación en la tabla 3 se citan las principales hormonas implicadas en la reproducción, su origen, función principal y estructura química (Intervet internacional, 2007).

HORMONA	ORIGEN	FUNCIÓN PRINCIPAL	ESTRUCTURA
---------	--------	-------------------	------------

			QUÍMICA
Progesterona	Ovario (cuerpo lúteo)	Prepara al endometrio para la nidación de un embrión. Mantiene la gestación. Disminuye la secreción de GnRH, impidiendo así nuevas ovulaciones	Esteroide
Andrógenos	Testículo (células de Leydig), corteza suprarrenal, ovario (células de la teca) y placenta.	Desarrollo y mantenimiento de las características sexuales secundarias, inducción espermática y la diferenciación sexual.	Esteroide
Estrógenos (17 $\beta$ estradiol)  Esteroide	Ovario (granulosa del folículo)	Induce el comportamiento propio del celo.  Estimula la descarga preovulatoria de LH	Esteroide
LH	Adenohipofisis	Hembra: estimula la maduración de los folículos.	Glicoproteína (>200)

		Induce la formación y el mantenimiento del cuerpo lúteo en el ovario  Macho: estimula la producción de testosterona	aminoácidos)
FSH	Adenohipofisis	Hembra: estimula el desarrollo y la maduración de los folículos  Macho: estimula la espermatogénesis	Glicoproteína (>200 aminoácidos)
Gonadotropina corionica equina	Suero de yegua preñada	Foliculo estimulante	Glicoproteína
Gonadotropina corionica humana	Sincitiotrofoblasto en placenta humana y por ingenieria genética.	Luteinizante	Glicoproteína
GnRH	Hipotálamo	Estimula la liberación de FSH y LH por parte de la hipófisis	Péptido (10 aminoácidos)
Inhibina	Hembra: ovario (granulosa)  Macho: testículo	Inhibe la secreción hipofisaria de FSH (efecto de retroalimentación)	Péptido



	(células de Sertoli)		
Oxitocina	Hipótalamo	Contracción úterina, bajada de la leche en glándula mamaria.	Péptido
Prostaglandina F2 $\alpha$	Útero	Regresión del cuerpo lúteo	Ácido liposoluble
Somatotropina	Hipófisis anterior	Estimulación del metabolismo	Proteica
Prolactina	Adenohipofisis	Producción láctea y estimulación del CL para producir progesterona.	Proteica
Melatonina	Glándula pineal	Indicador de la duración día/noche	Indolamina

Tabla 3. Principales hormonas implicadas en la reproducción (Intervet internacional, 2007).

#### 6.4.2 REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN GONADAL POR LAS GONADOTROPINAS EN LA HEMBRA

La hormona luteinizante (LH) es producida por la hipófisis anterior al igual que la FSH; alcanza la circulación general en forma similar llegando hasta su órgano blanco, en este caso los ovarios, y después de un incremento en su concentración plasmática provoca la ovulación o ruptura del folículo ovárico. La LH es activa en esta fase y provoca un cambio en la forma de las células, que se llenan de una sustancia lipóide, la que les imprime un color desde amarillo claro hasta anaranjado rojizo; de aquí que se le llame cuerpo amarillo, aunque es más propio el nombre de cuerpo lúteo (CL) que

posteriormente se encarga de la producción de progesterona. En la hembra, la estimulación gonadal por las hormonas mencionadas produce el crecimiento de los folículos en los ovarios, la maduración de los ovocitos dentro del folículo, la secreción de estrógenos por las células de la granulosa que componen los folículos. y particularmente la LH, estimula el fenómeno de la ovulación, el desarrollo del CL y la secreción de progesterona por las células luteinizadas de la granulosa (Sumano y Ocampo, 2006).

En el caso de la hembra, la FSH actúa en el ovario a nivel de las células de la granulosa que envuelven al oocito estimulando la producción de estradiol mediante la expresión y actividad de la enzima aromatasa. Por otra parte, la FSH también activa la proliferación de oogonias (células germinales primordiales) y actuando conjuntamente con la propia LH estimula el crecimiento de los oocitos (Urroz, 2000).

A lo largo de la fase de crecimiento ovárico, la función principal de la LH es la de estimular la producción de andrógenos por las células de la teca, que serán aromatizadas en estrógenos en las células de la granulosa. Una vez se ha producido la liberación del óvulo fertilizable (proceso conocido como ovulación), el resto del folículo ovárico, bajo la influencia de la LH se transforma en el cuerpo lúteo, entonces produce progesterona como principal esteroide sexual (Urroz, 2000).

Es necesario hacer hincapié en los mecanismos de retroalimentación que controlan los niveles de las diferentes hormonas. Por ejemplo, la elevación de estrógenos producidos por el crecimiento folicular que van a dar la señal a nivel hipotalámico para inhibir la secreción de gonadoliberinas (GnRH) y esto disminuirá la cantidad de FSH y LH producida. La caída drástica de los niveles de estrógenos, FSH y LH, en el período post – ovulatorio obedece a una especie de válvula de seguridad que da la característica cíclica al fenómeno del ciclo estral, pues en cuanto los niveles de estrógeno bajan, los de progesterona suben, y posteriormente se vuelve a estimular la secreción de gonadoliberinas (GnRH) y por ende gonadotropinas para iniciar un nuevo ciclo (Sumano y Ocampo, 2006).

En la figura 8 se esquematiza el eje hipotálamo – hipofisiario – gonadal en la hembra, donde también se muestran las hormonas que participan en él, así como los órganos que participan en el funcionamiento de éste y algunos de los cambios que se presentan en ellos.

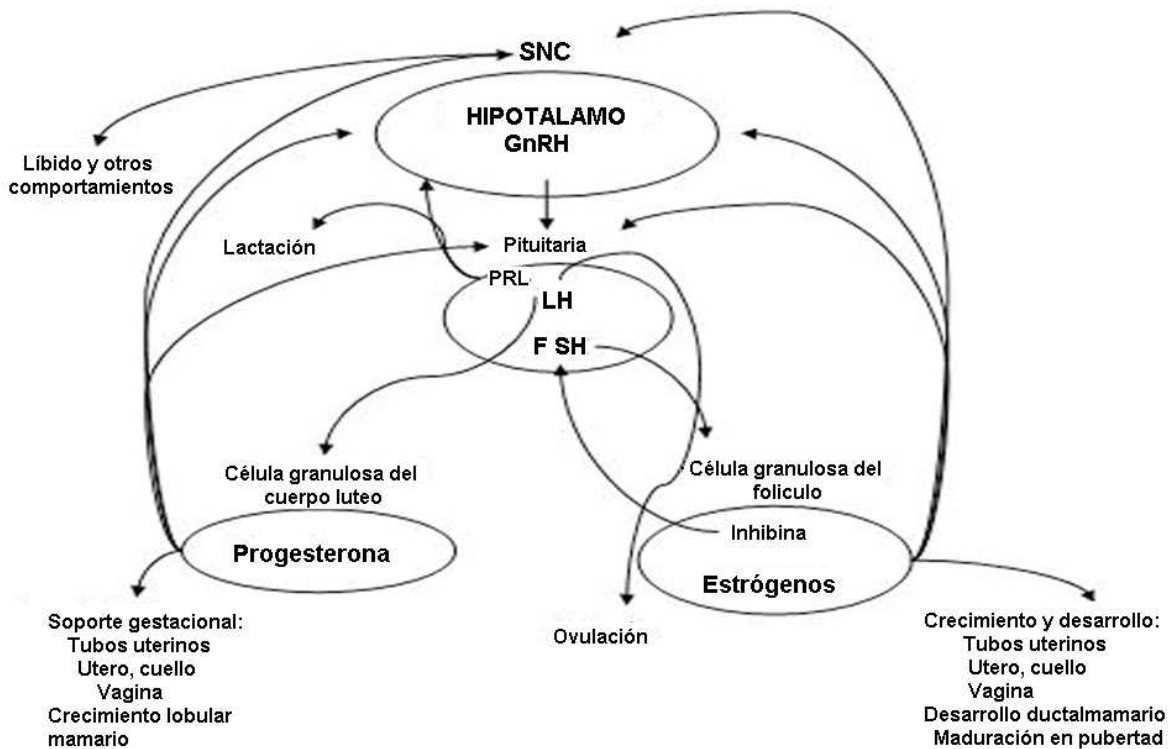


Figura 8. Eje hipotálamo – hipofisario – gonadal en la hembra

(<http://reynaldovelazquez.wordpress.com/>)

### 6.4.3 REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN GONADAL POR LAS GONADOTROPINAS EN EL MACHO

Las gónadas masculinas o testículos son los órganos primarios de reproducción del macho desempeñando dos funciones: gametogénesis (exócrina) y esteroidogénesis (endócrina) (Pineda *et al.*, 1999).

En el caso de la primera, la función del testículo se encuentra regulada por el GnRH en el eje hipotálamo – hipofisario – gonadal, donde posteriormente en la hipófisis se estimula la producción de LH, misma que posteriormente actúa de forma específica sobre las células de Leydig (localizadas en el espacio intersticial entre los túbulos seminíferos) estimulando con ello la producción de andrógenos, principalmente la testosterona. Por otra parte, la FSH secretada en la hipófisis por efecto del GnRH actúa sobre las células de Sertoli (localizadas en el túbulo seminífero formando la barrera hemato – testicular) estimulando la producción de la proteína de unión de los andrógenos (ABP), de la inhibina,

de la transferrina y de la actividad de la aromatasa, transformando la testosterona producida primero en dihidrotestosterona y después en estradiol (Pineda *et al.*, 1999).

Por otro lado, la FSH también actúa estimulando la producción de las espermatogonias (células germinales iniciales). La progresión de espermatogonia a espermatozoide maduro es un proceso que depende principalmente de la producción de andrógenos por las células de Leydig. Estos andrógenos también tendrán un papel importante sobre procesos de desarrollo y mantenimiento de caracteres sexuales primarios (*vas deferens*), secundarios (desarrollo muscular) e incluso de comportamiento (Pineda *et al.*, 1999).

#### **6.4.5 MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS**

Se ha considerado que una hormona es una sustancia secretada por tejidos específicos y que es liberada a la circulación sanguínea, con la finalidad de actuar y generar una respuesta como mediador químico en otros tejidos a bajas concentraciones. Existen cuatro grupos principales de hormonas y que de acuerdo a su estructura química se clasifican como polipéptidos, esteroides, aminos y prostaglandinas (Vélez *et al.*, 2003; Galina y Valencia, 2006; Cunningham, 2009).

Las hormonas son moléculas portadoras de información, que al actuar sobre un sistema celular sensible a ellas, impone un comportamiento determinado que producirá las siguientes actividades:

Respuesta coordinada al estímulo hormonal.

Cambio en la rapidez de utilización de los sustratos.

Cambio en la actividad de uno o varios sistemas enzimáticos.

Cambio cualitativo y cuantitativo de síntesis proteica (Galina y Valencia, 2006).

Ahora bien, dichos cambios serán llevados a cabo por medio de la acción hormonal sobre la célula, donde debe existir un sistema que permita el reconocimiento mutuo y específico de la célula blanco con la hormona transportadora de un mensaje. Esto es que cada hormona tenga un sitio específico de acción en la membrana celular, es decir, un receptor. Con base en este criterio, la hormona podrá ejercer su acción a concentraciones muy bajas y su actividad será muy específica para un tejido blanco, por lo cual el sistema hormonal será capaz de coordinar al organismo entero (Sumano y Ocampo, 2006).

A continuación se describe brevemente la teoría del receptor como base del conocimiento para el mecanismo de acción hormonal.

## Teoría del receptor

Esta teoría propone la capacidad de la célula para distinguir una hormona de otras, captarla y responder al mensaje acarreado, lo cual depende de la existencia de moléculas situadas en la membrana celular o dentro de la célula, mismas que reciben el nombre de receptores, cuya función es transmitir un mensaje característico y particular capaz de modificar el conjunto molecular de la célula (Sumano y Ocampo, 2006) (Figura 9).

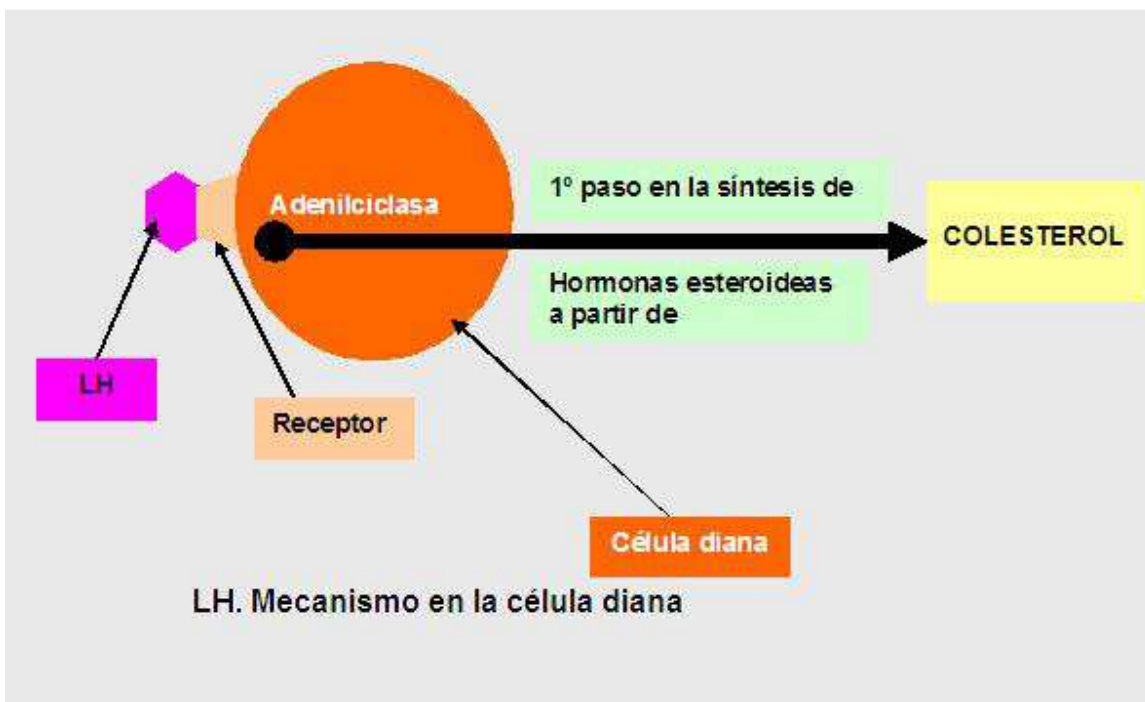


Figura 9. Teoría de receptor en la membrana (<http://3.bp.blogspot.com>)

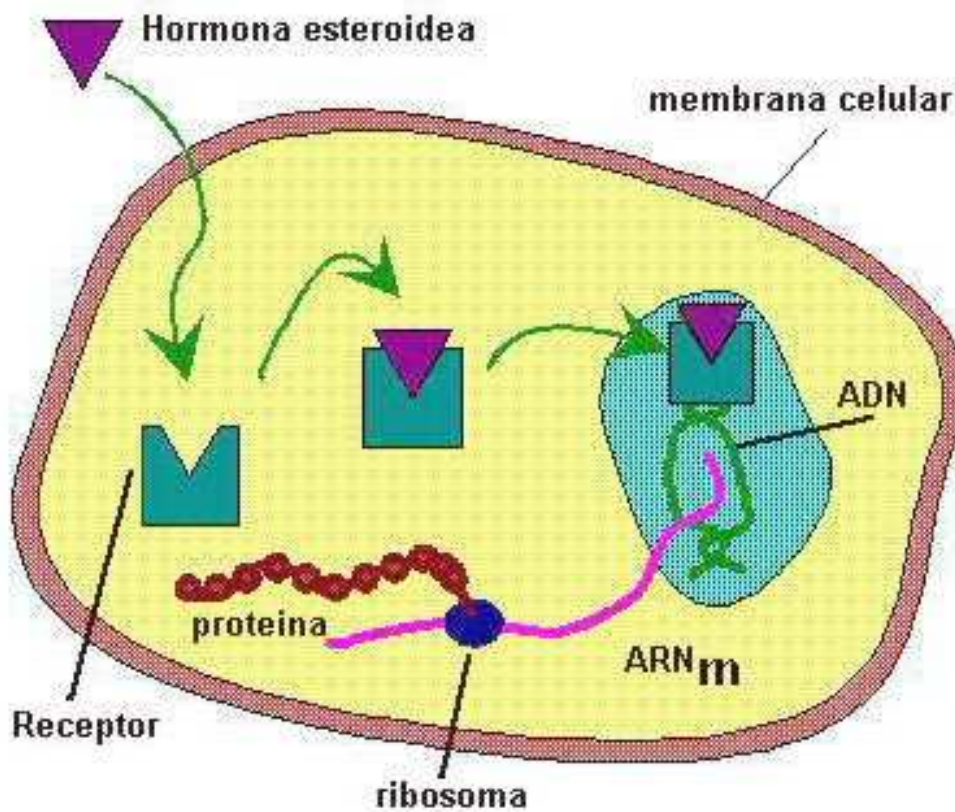
Además de los receptores localizados en la membrana celular, se han aislado receptores a partir del citoplasma y del núcleo. La característica más importante de la unión hormona – receptor es su baja constante de disociación, lo que implica una unión fuerte y por tanto una vida media bastante larga del complejo (Sumano y Ocampo, 2006).

Por su mecanismo de acción y de acuerdo con la localización del receptor (en la membrana o en el citoplasma), así como por la composición química de las hormonas, se han propuesto dos maneras para clasificar y distinguir las acciones hormonales, que son enlistadas a continuación:

Modelo de receptor móvil en la membrana celular.

### Modelo de receptor intracitoplasmático

Según el primer modelo, la hormona se une a su receptor en la membrana celular; esa unión resulta en la activación de la enzima adenil – ciclasa, quién a su vez cataliza la formación de 3'5' - adenosín monofosfato cíclico (AMPC) que asume el papel de segundo mensajero. La acción primaria del AMPC es la activación del grupo enzimático denominado protein – quinasa, que cataliza las reacciones enzimáticas por transferencia del grupo fosfato del ATP (Sumano y Ocampo, 2006) (Figura 10).



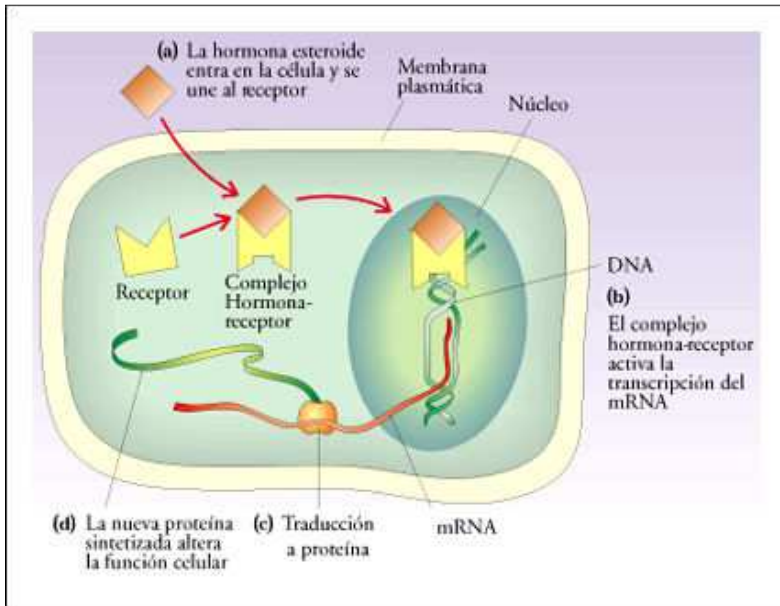
**Figura 10. Modelo de receptor móvil en la membrana celular.**  
**<http://www.profesorenlinea.cl/Ciencias/sistemaEndocrino.htm>**

Este modelo fue nombrado así, en virtud de que los diferentes receptores para las distintas hormonas no se encuentran ligados a la enzima adenil ciclasa, pero a partir de que se forma el complejo enzima – receptor, este último se une a la enzima ya citada por medio de su movilización dentro de la membrana celular. Por ello, las diferentes hormonas producirán distintos efectos dependiendo de la activación o inactivación de la adenil ciclasa. De esta manera en términos generales, se puede considerar que las hormonas de tipo proteico o peptídico utilizan como mecanismo de acción al modelo de receptor en la membrana celular (Sumano y Ocampo, 2006).

El segundo modelo de la teoría del receptor muestra una secuencia totalmente distinta. En contraste con el modelo anterior, en el que las hormonas no necesitan entrar a la célula para ejercer su acción, en este caso, que concierne especialmente a los esteroides, como los glucocorticoides, mineralocorticoides, progesterona, estrógenos y andrógenos, la hormona requiere entrar a la célula para transmitir su mensaje. De esta forma, las hormonas esteroides son transportadas en el torrente sanguíneo unidas a proteínas plasmáticas específicas, así por ejemplo el cortisol es trasladado por la transcortina (Sumano y Ocampo, 2006).

Debido a su composición lipídica pasan fácilmente por la membrana celular, que se conforma principalmente por fosfolípidos y se une a receptores específicos localizados en el citoplasma de la célula blanco. Al unirse la hormona, los receptores adquieren nuevas propiedades que les permiten el transporte hacia el núcleo, en donde interactúan con la cromatina en un sitio específico, probablemente con el DNA, lo que incrementa la síntesis proteica. A este sitio en la cromatina se le conoce como aceptor, además se aprovecha la presencia de agua y de iones para mantener el equilibrio osmótico de las reacciones (Sumano y Ocampo, 2006) (Figura 11).





**Figura 11. Esquematización del segundo modelo de mecanismo de acción hormonal**  
 (<http://iescarin.educa.aragon.es/estatica/depart/biogeno/varios/BiologiaCurtis/Seccion%207/414.jpg>).

#### **6.4.6 CLASIFICACIÓN QUÍMICA DE LAS PRINCIPALES HORMONAS REPRODUCTIVAS**

Las hormonas se pueden clasificar en base a su lugar de origen, su estructura química y su mecanismo de acción. En los siguientes párrafos se enlistan las principales hormonas que participan en la reproducción y que se utilizan en la clínica veterinaria.

Esteroidales: Progestágenos, antiprogesterona, andrógenos, antiandrógenos y estrógenos.

Glicoproteicas: FSH, LH, gonadotropina coriónica humana y gonadotropina coriónica equina.

Glucocorticoides: Dexametasona, flumetasona.

Peptídica: GnRH, antagonistas de GnRH, agonistas de la GnRH y oxitocina.

Prostaglandinas: PGF<sub>2α</sub>.

Proteica: Prolactina y hormona del crecimiento (GH) (Galina y Valencia, 2006; Sumano y Ocampo, 2006).

#### **6.4.7 FARMACOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN**

Hasta el momento se han presentado los mecanismos fisiológicos incluidos en la reproducción de los animales domésticos, el conocimiento de estos es de importancia fundamental para utilizar prácticas adecuadas de manejo e instituir una terapia hormonal racional que permita incrementar la eficiencia reproductiva.

Por ello, es importante tener en cuenta que la terapia hormonal puede llegar a generar más pérdidas que beneficios, por lo que debe tenderse siempre al empleo preciso de agentes hormonales, de acuerdo tanto con el momento de la dosificación como con la cantidad específica. Sin embargo, no resulta superfluo hacer hincapié en que el tratamiento hormonal debe ser consecuencia de un diagnóstico certero y un conocimiento detallado del estatus endócrino del individuo, por lo que en los

siguientes párrafos también se ponderarán los efectos colaterales, que en múltiples ocasiones se presentan cuando se administran fármacos hormonales (Sumano y Ocampo, 2006).

## **6.5 HORMONAS ESTEROIDALES**

### **6.5.1 PROGESTÁGENOS**

#### **Nombre genérico**

Progesterona natural, medroxiprogesterona acetato (MPA), proligestona, altrenogest (alil – trembolona), acetato de megestrol (MGA), norgestomet y acetato de flurogestona (Burgos y Hancke, 2002; Sumano, 2006).

#### **Origen y química**

Los progestágenos son secretados por el cuerpo lúteo ovárico, placenta (vacas, ovejas y yeguas), corteza suprarrenal y testículos, aunque en estos últimos los producen en menor cantidad. La mayor actividad farmacológica de estos derivados se debe a que son más resistentes al metabolismo hepático y particularmente la MPA es insoluble en agua y soluble en alcohol (Philip, 2004; Sumano, 2006; Plumb, 2006).

En general, los progestágenos son clasificados según hayan sido sintetizados a partir del esqueleto de 21 carbonos de la progesterona o de la 19 – nortestosterona, que es una molécula de 19 carbonos (Plumb, 2006).

#### **Acción farmacológica**

Casi siempre la progesterona tiene efectos complementarios de los estrógenos. Después de la fase proliferativa del ciclo estral (estrogénica) sigue la fase secretora (progestágena). En valores adecuados, la progesterona suspende la secreción de FSH y LH hipofisarias, por lo que al disminuir sus

concentraciones, se liberan nuevamente para iniciar el ciclo estral. De este modo, la progesterona prepara al útero para la gestación al bloquear la capacidad contráctil del miometrio, con lo que también se favorece la implantación. Además, aumenta la eficacia metabólica del individuo durante la preñez, fomenta el apetito y disminuye la actividad motriz, con la consecuente ganancia de peso.(Burgos y Hancke, 2002;Philip, 2004; Echeverría, 2005; Sumano, 2006).

Puede tener acciones anti – insulínicas, además de que exhibe un pronunciado efecto adrenocorticoideo ya que puede suprimir la producción de ACTH y cortisol en hipófisis y glándula adrenal (Plumb, 2006).

Entre otros efectos se ha citado que los progestágenos influyen en el desarrollo del sistema lóbulo alveolar de la glándula mamaria, por lo que influye en la secreción láctea. Por otra parte, también tienen participación en la retención de cierta cantidad de sodio en el organismo, lo que induce un aumento en la retención de agua. Uno de sus efectos más importantes es retardar la ovulación, principalmente al inhibir la secreción de FSH y LH, por lo que se ha utilizado para sincronizar estros. Así también, influye en el engrosamiento del endometrio y proliferación de las glándulas uterinas, favoreciendo la implantación y nidación del óvulo fecundado. Como ya fue citado, ejerce cierto antagonismo hacia la insulina, tiene actividad antiestradiol y glucocorticoide que conduce a la supresión suprarrenal. En el SNC la progesterona modula la conducta receptiva sexual de las hembras (Burgos y Hancke, 2002; Philip, 2004; Sumano, 2006; Thomson, 2009).

## **Farmacocinética**

La progesterona presenta una semivida breve (alrededor de 5 minutos), lo que se debe a su rápido metabolismo hepático, careciendo en su forma natural de actividad farmacológica cuando se administra por vía oral. Sin embargo, en hembras caninas, la administración de progesterona por vía intramuscular aumenta su semivida a 12 horas lo que indica que esta vía es la más apropiada para su uso. Los derivados sintéticos se absorben bien, tiene una mayor semivida y tienen un poco de mayor actividad que la progesterona natural ya que son metabolizados más lentamente en el hígado, debido a diversas sustituciones químicas realizadas en el carbono 17 y, por lo tanto, son más activos cuando se

administran oralmente. En el plasma, la progesterona y sus ésteres, se unen a la albúmina y a la transcortina (proteína transportadora de corticosteroides). La unión a proteínas plasmáticas es cercana al 90%. Los esteroides libres se oxidan en el sistema microsómico hepático y se conjugan después, sobre todo con ácido glucurónico. Los esteroides naturales o los sintéticos se excretan principalmente por vía renal aunque se pueden encontrar trazas en heces y leche. Se ha reportado que una vez inyectado la MPA puede durar hasta 30 días en gatas, dado que su vehículo es oleoso (Burgos y Hancke, 2002; Sumano, 2006).

### **Farmacodinamia**

Muchos de los efectos inducidos por los progestágenos son mediados por receptores ubicados en el núcleo celular. Sin embargo, se cree que los efectos rápidos observados con los progestágenos son mediados a través de la activación de receptores localizados en la membrana citoplasmática. Este mecanismo explicaría también algunos de los efectos de la transmisión sináptica en las células del SNC y los cambios en la conducta de las hembras (Burgos y Hancke, 2002).

Se han descrito dos receptores para progesterona que son los llamados PRA y PRB. Estos receptores son codificados por un solo gen y están bajo el control de diferentes promotores, que originan subgrupos de ARNm. Por su parte, el PRA actúa como supresor del PRB, el cual tiende a ejercer la activación de genes, no obstante, el PRA puede ejercer un efecto supresor de la activación inducida por otros receptores como los andrógenos, glucocorticoides, mineralocorticoides y estrógenos (Burgos y Hancke, 2002).

El MGA se acumula en la grasa corporal y varios órganos, lo que permite que tarde casi dos días en depurarse por completo. En cuanto a su excreción, aproximadamente el 86% se elimina en las heces (Sumano; 2003)

### **Posología**

Al igual que en los casos anteriores, la posología y nombres comerciales de los principales progestágenos de uso veterinario se listan en la tabla 6.

### **Usos terapéuticos**

A continuación se presenta una breve descripción de algunos usos y dosis de los progestágenos que no están incluidos en la tabla 6.

#### **MPA**

En perros con dermatitis se pueden emplear 20 mg / kg vía IM, misma dosis que se puede repetir en tres a seis meses si es necesario. Por el contrario, en las perras cuando se quiere realizar la supresión de estro (no muy aconsejable) se deben administrar de cinco a ocho tratamientos de 10 mg / kg vía SC a intervalos de 3 semanas (Burgos y Hancke, 2002; Sumano, 2003).

En lo que respecta a felinos, en el caso de los machos con trastornos de comportamiento se sugieren 100 mg Dt vía IM y luego se reduce la dosis a 1/3 ó 1/2 cada 30 días; por otra parte, en hembras la dosis es de 50 mg Dt vía IM. No obstante, en esta misma especie para el tratamiento de la alopecia psicógena y dermatitis la dosis es de 75 – 150 mg Dt por vía IM o SC. En caso de abortos recurrentes por deficiencia de progestágenos, estos se administran a razón de 1 – 2 mg / kg una vez a la semana por vía IM, interrumpiéndose el tratamiento 7 – 10 días antes del parto. Ahora bien, algunos autores citan que al administrarla por vía parenteral en dosis de 25 – 100 mg Dt puede inhibir el estro por dos o cuatro meses (Burgos y Hancke, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

En otras especies se siguen regímenes de administración diferentes, así por ejemplo en las aves una dosis de 0.025 – 1 ml es equivalente a 3 mg / 100 g de peso. Del mismo modo en ovinos la dosis fluctúa entre 60 – 80 mg durante 14 días en esponjas vaginales seguidas de la administración de PGF<sub>2α</sub>. Por otra parte, en bovinos para la sincronización del estro se sugiere la utilización de esponjas con 250 mg durante 7 días más PGF<sub>2α</sub> o sus análogos. Al respecto, algunos autores recomiendan la administración conjunta de estrógenos (1 – 2 mg benzoato de estradiol) un día antes de retirar la esponja para mejorar su efecto terapéutico. Finalmente, en caprinos las esponjas vaginales se usan con una dosis de 60 – 80 mg durante 13 – 15 días (Burgos y Hancke, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

## **MGA**

En perras para interrupción del estro una dosis de 2.2 mg / kg / día / 8 días comenzando en los primeros tres días del proestro. Pero para el tratamiento de la pseudopreñez y galactorrea grave la dosis es de 0.55 mg / kg / día / 8 días PO. En el caso de rechazo al macho pueden administrarse 1.1 – 2.2 mg / kg / día PO durante dos semanas y después 0.5 – 1.1 mg / kg por día durante otras dos semanas (Burgos y Hancke, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

En el caso de suprimir el estro en gatas, la dosis es de 2.5 – 5 mg / día PO durante 3 días en cuanto aparecen los signos de celo. Por otro lado, para el tratamiento de la dermatitis idiopática felina la dosis es de 2.5 – 5 mg/día cada tercer día y solo en caso graves y/o enfermedades cutáneas inmunomediadas la dosis es de 2.5 – 5 mg Dt PO por día durante 10 días y posteriormente cada tercer día. En el tratamiento adjunto de granulomas eosinofílicos la dosis es de 0.5 mg /kg por día durante dos semanas por vía PO (Burgos y Hancke, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

Así, en otras especies como vacas y toros se ha sugerido el MGA como promotor de crecimiento en dosis de 0.1 mg Dt por vaca o torete por día, o bien, para sincronización de celos donde la dosis es de 0.5 mg Dt por bovino por día durante 7 – 14 días (Burgos y Hancke, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

En Yeguas se ha usado la dosis de 0.5 mg Dt por yegua durante el anestro por 20 días para un estro más temprano en el año, mientras que en las ovejas la dosis es de 0.25 mg Dt PO por día, esto durante 8 días al comienzo de la primavera y manteniéndose por un máximo de 14 días, seguidos de estradiol para inducir celos fértiles (Burgos y Hancke, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

## **Norgestomet**

En bovinos un implante con 6 mg administrado vía SC en el pabellón auricular durante nueve días es suficiente para la sincronización del estro en vaquillas y en vacas post – parto se recomienda en conjunto con la administración de una solución inyectable IM de norgestomet de 3mg y valerato de estradiol con 5mg. Al respecto, diversos autores sugieren inseminar a las 48 horas de tratamiento. En este sentido, en un estudio se cita que las vacas que recibieron 250 µg de GnRH 30 horas después de quitar el implante, aumentaron la tasas de concepción después de una inseminación programada, no

obstante es importante citar que también recibieron  $\text{PGF}_{2\alpha}$  en el día 7, lo cual mejoró la respuesta en cuanto al estro y la concepción (Burgos y Hancke, 2002; Frederick, 2003).

En las cabras lecheras, el tratamiento con este fármaco en forma de implante (además de una inyección de 0.375 de norgestomet mas 0.625 mg de valerato de estradiol) durante la estación de cría fue efectiva en la sincronización del estro (Frederick, 2003).

### **Reacciones adversas (toxicidad)**

La toxicidad presentada por los progestágenos depende mayoritariamente del tiempo de exposición y del tipo de fármaco utilizado. Así por ejemplo, en hembras caninas el tratamiento prolongado con progestágenos favorece la presentación de hiperplasia endometrial quística, con el consecuente y excesivo desarrollo glandular, así como mucómetra donde el cierre persistente del cuello uterino puede llevar a la acumulación de secreciones, hiperplasia glandular quística y dependiendo de la presencia de organismos oportunistas se induce a piómetra. Además, los progestágenos pueden favorecer la presentación de diabetes mellitus y acromegalia (Burgos y Hancke, 2002; Frederick, 2003; Sumano y Ocampo, 2006).

Los progestágenos como el MPA y la proligestona aumentan la producción de hormona del crecimiento (GH) en la glándula mamaria. Lo que podría asociarse al mayor riesgo de desarrollo de adenomas papilares y tubulares simples que presentan los caninos. De esta forma, los felinos también son susceptibles a tumores mamarios inducidos por el uso de progestágenos, principalmente carcinomas. La administración de MPA y proligestona a hembras caninas produce atrofia de la corteza adrenal, efecto que se observa típicamente con la aplicación crónica de glucocorticoides. Esto puede llevar a un cuadro de insuficiencia adrenal aguda similar al observado con el uso de glucocorticoides (Burgos y Hancke, 2002; Frederick, 2003; Sumanoy Ocampo, 2006).

En los caninos, también se ha descrito una reducción de la acción de la insulina, probablemente por efecto sobre el metabolismo de los hidratos de carbono que ejercerían los progestágenos al activar al receptor de glucocorticoides. En los felinos se puede confundir este efecto con una diabetes, ya que se ha descrito la aparición de poliuria, atrofia adrenal, síndrome de Adisson yatrógeno (aún en dosis estándares, por lo que debe tenerse en cuenta que una vez terminada la terapia, los niveles de cortisol



deben de regresar a la normalidad), letargo, neoplasias polidipsia e incremento del peso con el uso de estos fármacos (Burgos y Hancke, 2002; Frederick, 2003; Sumano y Ocampo, 2006).

En los caninos, se han descrito cuadros de hepatopatía aunque también es posible observar efectos transitorios con el uso de estos fármacos, como aumento en el apetito, aumento de peso, abulia, cambios de conducta, alopecia y modificaciones del color de pelo (Burgos y Hancke, 2002; Frederick, 2003; Sumano y Ocampo, 2006).

En el caso particular de la proligestona se puede observar una reacción de dolor breve inmediatamente después de la inyección. Debido a que puede aparecer, muy rara vez, una ligera reacción local unida a una decoloración y caída del pelo en el sitio de la aplicación, se recomienda la inyección SC a temperatura ambiente (no frío) y en el caso de animales de piel fina o de exposición el fármaco se debe administrar de forma SC en la ingle (Sumano y Ocampo, 2006; Thomson, 2009).

En aves el MPA puede producir obesidad, hígado graso, polidipsia, poliuria y letargo. Por otra parte, el Altrenogest no debe de usarse en animales para consumo humano y en términos generales si entra en contacto con los ojos del operador deben lavarse con abundante agua y en caso de ingestión no se debe inducir vómito (Sumano y Ocampo, 2006).

En algunos casos su uso puede ocasionar hiperplasia mamaria en gatas y/o atrofia de la piel y el tejido subcutáneo (Burgos y Hancke, 2002; Frederick, 2003; Sumano y Ocampo, 2006; Thomson, 2009; Thomson, 2010).

## **Contraindicaciones**

No se debe utilizar en hembras gestantes con enfermedades uterinas y/o neoplasias mamarias. Del mismo modo, debe evitarse su uso en hembras que vayan a presentar su primer estro o bien, en protocolos de dos tratamientos consecutivos (Burgos y Hancke, 2002).

En yeguas preñadas con antecedentes de pérdida de embriones su uso está contraindicado, ya que los progestágenos favorecerían la momificación de los fetos, fenómeno atribuido a la retención de un feto no viable en una hembra con placenta de escasa función. Así también, esta contraindicado en

animales con hiperplasia endometrial quística, piómetra, diabetes mellitus y trastornos hepáticos. En general el tiempo de retiro tanto en carne como en leche es de dos a tres días (Frederick, 2003).

### **Interacciones farmacológicas**

El uso de progestágenos podría reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina o las sulfonilureas (fármaco para la diabetes mellitus). La rifampicina puede disminuir su actividad progestágena si se administran juntos, probablemente debido a la inducción del sistema microsómico enzimático que aumenta su metabolismo. Por otro lado, su administración junto con corticosteroides exagera la supresión adrenocortical y la diabetes mellitus (Burgos y Hancke, 2002; Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006, Thomson, 2009; Thomson, 2010).

### **Forma farmacéutica (presentación comercial)**

En la tabla 4 se describen los principales progestágenos de uso veterinario, haciendo énfasis en la posología y presentación comercial.

Nombre genérico	Forma farmacéutica (presentación comercial)	Posología
Progesterona natural	CIDR. Dispositivo vaginal ®.	Bovinos: un dispositivo de 1.90 g Caprinos y ovinos: un dispositivo de 0.3 g. En ambos casos se inserta el dispositivo de forma intravaginal de 12 a 14 días

	<p>Progesterona. Solución inyectable ®.</p> <p>Progestagelas E. Solución inyectable. Combinado con vitamina E 1.5 g ®.</p> <p>Progestyn A – E. Solución inyectable. Combinado con vitamina A (5000 UI), vitamina E (15 UI) y aceite de sésamo como vehículo ®.</p>	<p>Bovinos y equinos: 175 – 250 mg Dt IM.</p> <p>Porcinos, ovinos y caprinos: 50 – 100 mg Dt IM.</p> <p>Caninos y felinos: 1.25 – 2.5 mg Dt IM.</p> <p>Bovinos y equinos: 7.5 – 15 g Dt IM.</p> <p>Ovinos, caprinos y porcinos: 5 – 10 g Dt IM.</p> <p>Bovinos y equinos: 250 – 175 mg Dt IM.</p> <p>Porcinos, ovinos y caprinos: 50 – 100 mg Dt IM.</p> <p>Caninos y felinos: 0.25 – 0.5 mg Dt IM.</p>
<p>Acetato de medroxiprogesterona</p>	<p>Supprestal. Comprimidos, 10 mg /cada comprimido ®.</p>	<p>Perras:</p> <p>Retraso de celo: 10 mg / día / cada dos días, al menos 5 – 10 días antes de la fecha prevista del celo. La duración del tratamiento será la del período de retraso deseado.</p> <p>Sin embargo, para producir la interrupción del celo: 10 – 20 mg por día durante los 3 primeros días y luego 10 – 20 mg cada 2 días durante los 10 días siguientes. Como sugerencia se debe iniciar en los primeros 3 días del proestro y durante todo el tratamiento</p>

	<p>Medroxiprogesterona acetato. Solución inyectable ®.</p> <p>Suppresal. Solución inyectable ®.</p>	<p>se debe mantener la vigilancia médica mientras dure el mismo.</p> <p>Lactación nerviosa: 10 – 30 mg por día durante 15 días.</p> <p>Perros:</p> <p>Satiriasis o hipersexualidad: 10 – 30 mg por día durante 4 a 5 días PO.</p> <p>Perras y gatas:</p> <p>Menor a 10 kg: 25mg Dt.</p> <p>10 – 25 kg: 50 mg Dt.</p> <p>25 – 40 kg: 75mg Dt.</p> <p>40 kg o más: 100 mg Dt.</p> <p>Perras y gatas: 50 mg Dt SC cada 5 – 6 meses.</p> <p>Perras: 25 – 100 mg Dt IM o SC. La dosis debe ajustarse al peso del animal.</p> <p>Gatas: 25 – 100 mg Dt IM o SC. La dosis</p>
--	---	--

		debe ajustarse al peso del animal.
Proligestona	Covinan. Solución inyectable ®.	<p>Perras:</p> <p>Menores de 5 kg: 20 – 30 mg Dt IM o SC.</p> <p>– 10 kg: 30 – 50 mg Dt IM o SC.</p> <p>10 – 20 kg: 50 – 70 mg Dt IM o SC.</p> <p>20 – 30 kg: 70 – 90 mg Dt IM o SC.</p> <p>30 – 45 kg: 90 – 110 mg Dt IM o SC.</p> <p>45 kg o más: 90 – 110 mg Dt IM o SC.</p> <p>Gatas:</p> <p>Menores de 3 kg: 20 mg Dt IM o SC.</p> <p>3 – 5 kg: 20 – 30 mg Dt IM o SC.</p> <p>– 7 kg e incluso de mayor peso corporal: 30 – 50 mg Dt IM o SC.</p>
Norgestomet	Crestar. Implante, en combinación con valerato de estradiol (5 mg) ®.	Vacas y novillas: implante de 3 mg para administración SC en la oreja y en animales de entre 15 – 20 meses según la raza.
Acetato de flugestona (Cronolona)	Chrono gest. Dispositivo intravaginal (esponja) ®.	Ovinos y caprinos: esponja intravaginal con una duración de 12 – 14 días y que contiene 20 mg. En ovejas y cabras se recomienda la aplicación de 500 UI de PMSG, y particularmente en cabras dos días antes de retirar la esponja una inyección de $PGF_{2\alpha}$ .

Altrenogest	Regumate. Oral ®.	<p>Cerdas nulíparas para sincronizar el estro (estando ciclando): 20 mg Dt por día durante 18 días. Pero en cerdas multíparas para sincronización (iniciar al destete): 20 mg Dt por día durante 5 días.</p> <p>Yeguas:</p> <p>Aceleración del estro: 0.044 mg / kg PO durante 15 días, sin embargo se debe suspender 2 semanas (anestro) y repetir la dosis.</p> <p>Supresión del estro: 0.044 mg / kg PO, 4 días antes de la competencia e interrumpir antes de la misma.</p> <p>Mantenimiento de la gestación en yeguas con valores deficientes de progesterona: 22 – 44 mg Dt PO por día.</p> <p>Equinos (machos):</p> <p>Para mitigar el comportamiento sexualmente agresivo de garañones en eventos de exhibición: 0.044 – 0.0888 mg / kg Dt PO por día y se debe suspender lo más pronto posible.</p>
-------------	-------------------	--

Tabla 4. Principales progestágenos de uso veterinario (Burgos y Hancke, 2002; Adams, 2003; Thomson, 2009; Thomson, 2010; [http://www.intervet.com.mx/productos/covinan /020\\_informaci\\_n\\_del\\_producto.aspx](http://www.intervet.com.mx/productos/covinan /020_informaci_n_del_producto.aspx) )

## 6.5.2 ANTIPROGESTÁGENOS

Nombre genérico

Aglepristone o Mifepristone (RU 534) (Thompson, 2003).

### **Origen y química**

Es un esteroide sintético que se liga con gran afinidad a los receptores de progesterona con la finalidad de producir un bloqueo de los mismos en el miometrio (Fieni, 2001, Thompson, 2003).

### **Acción farmacológica**

Esté fármaco es un análogo estructural de la progesterona que compete con sus receptores en el útero, por lo que no tiene ninguno de los efectos de la progesterona. Subsecuentemente, al ser bloqueados estos receptores, el útero no puede mantener la gestación, y el producto es reabsorbido o expulsado (Fieni, 2001; <http://www.virbac.com.mx/animalesCompa/productos.asp?producto=Alizin>).

### **Farmacocinética**

Su administración es por vía SC y durante su distribución se liga fuertemente a las proteínas plasmáticas principalmente a la albúmina, manteniendo una vida media en sangre de 18 h, se biotransforma en el hígado y se excreta en heces por vía biliar (90%) y por vía urinaria (10%) (Fieni, 2001).

### **Farmacodinamia**

Al tener una afinidad más alta por los receptores de progesterona en útero que esta misma bloquea su acción al no tener ningún efecto progestacional (<http://www.virbac.com.mx/animalesCompa/productos.asp?producto=Alizin>).

### **Posología**

Se utiliza sólo en perras donde se administran dos inyecciones vía SC con un intervalo estricto de 24 horas. La dosis es de 10 mg / kg de peso cada 24 h y el efecto se consigue en promedio de 3 a 4 días después del tratamiento, pero puede alargarse hasta los 7 días (<http://www.virbac.com.mx/animalesCompa/productos.asp?producto=Alizin>).

### **Usos terapéuticos**

Para el control y salud reproductiva (gestación no deseada) en perras entre los días 0 y 45 del diestro, sin embargo, otros autores también citan que puede ser sugerido el Aglepristone en el tratamiento de metritis y piómetra (Fieni, 2001 <http://www.virbac.com.mx/animalesCompa/productos.asp?producto=Alizin>).

### **Reacciones adversas (toxicidad)**

En caso de intervenciones tempranas en el diestro no induce ninguna complicación general, ni efecto secundario significativo para el paciente. El único cambio observado es una descarga serosa, que también puede estar acompañada por ligera congestión vulvar y mamaria moderada (<http://www.virbac.com.mx/animalesCompa/productos.asp?producto=Alizin>).

En la fase tardía se ha informado la presencia de una descarga parduzca que puede aparecer después del día 32 de gestación, entre las 72 y las 96 horas después del tratamiento. Esta descarga es una consecuencia de la licuefacción de los tejidos fetales. La involución uterina ocurrirá de forma espontánea después de la expulsión, pero también puede estar acompañada de ligera congestión mamaria. Su efecto antiglucocorticoide puede generar hipotiroidismo bioquímico al inhibir la recaptación del yodo inducido por la hidrocortisona y la TSH, lo que puede llevar también a una hipocalcemia (<http://www.virbac.com.mx/animalesCompa/productos.asp?producto=Alizin>).

### **Contraindicaciones**



Hembras con fiebre o hipertermia en donde se sospecha de peritonitis, o bien, en aquellos casos en los que exista una falla renal o endotoxemia. Así también, las hembras mayores de 7 años o con historial de endometriosis crónica son consideradas como contraindicación de su uso. Cabe aclarar que esta sustancia es un antiprogestágeno por lo que para tener el efecto deseado, la hembra debe encontrarse en diestro, ya que si todavía se sitúa en estro (fase estrogénica) no se va a obtener el bloqueo de la progesterona (<http://www.virbac.com.mx/animalesCompa/productos.asp?producto=Alizin>).

### **Interacciones farmacológicas**

Hasta el momento de la revisión no ha sido mencionada alguna (<http://www.virbac.com.mx/animalesCompa/productos.asp?producto=Alizin>).

### **Forma farmacéutica (nombre comercial)**

Alizin ® (Fieni, 2001; Maddison, 2008; <http://www.virbac.com.mx/animalesCompa/productos.asp?producto=Alizin>).

## **6.5.3 ANDRÓGENOS**

### **Nombre genérico**

Testosterona (propionato, cipionato y enantato), danazol, mibolerona (dimetilnortestosterona), nandrolona decanato, estanozolol y boldenona undecinato.

### **Origen y química**

De este grupo, el principal compuesto es la testosterona. Los andrógenos son producidos por las células intersticiales o de Leydig, las cuales son estimuladas por la hormona hipofisaria estimulante de las células intersticiales (ICSH) o LH bajo la señal de la GnRH. También se producen cantidades mínimas de andrógenos en la corteza suprarrenal, el ovario (células de la teca) y la placenta. La

secreción testicular de andrógenos (principalmente testosterona y en menos cantidad androstenediona y dehidroepiandrosterona, estas últimas secretadas por las adrenales en ambos sexos). Estas hormonas son reguladas por sus propios valores en sangre, y ejercen retroalimentación negativa a nivel del hipotálamo (control de la secreción del factor liberador de las gonadotropinas, GnRH) y de la hipófisis (FSH e ICSH) (Botana, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

El núcleo de los andrógenos está compuesto por un anillo de ciclopentanoperhidrofenantreno cuyo núcleo es similar al colesterol. La biosíntesis se inicia con la transformación del colesterol en Pregnenolona, compuesto común para todas las hormonas esteroideas, incluyendo los corticosteroides (Burgos y Hancke, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

### **Acción farmacológica**

La testosterona y sus análogos están asociados principalmente al desarrollo y mantenimiento de las características sexuales secundarias, la inducción espermática y la diferenciación sexual. Además, aumentan la libido, favorecen la retención de agua y estimulan el crecimiento, así como la maduración del esqueleto y el cartílago (Burgos y Hancke, 2002; Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2006).

La testosterona tiene actividad anabólica con la resultante reducción del catabolismo de las proteínas y el aumento del anabolismo (Plumb, 2006).

Los andrógenos promueven el almacenamiento tisular de nitrógeno, que se refleja en un aumento del peso corporal. El balance nitrogenado mejora sólo cuando hay ingesta adecuada de calorías y proteínas. En caninos, los andrógenos aumentan la síntesis de proteínas, disminuyen el catabolismo de aminoácidos y aumentan el armazón esquelético proteico. Por otra parte, los andrógenos poseen un efecto miotrófico selectivamente, que da lugar a un aumento de la masa muscular en distintas especies. Además, promueve la retención de potasio y fosforo lo que puede llegar a causar un ligero edema (Burgos y Hancke, 2002; Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2006).

Algunos andrógenos, como la nandrolona, son capaces de estimular la eritropoyesis por aumentar la producción de las células precursoras de glóbulos rojos en la médula ósea, así como el 2, 3 – difosfoglicerato y la eritropoyetina en el riñón (Burgos y Hancke, 2002; Sumano, 2006 y Ocampo; Plumb, 2006).

## **Farmacocinética.**

La testosterona, administrada por vía parenteral en solución oleosa se absorbe, metaboliza y excreta con rapidez, de modo que el efecto es en general escaso. Por vía oral, la testosterona se absorbe rápidamente, transfiriéndose la mayor parte de la dosis a la vena porta; en consecuencia, sufre un importante metabolismo en el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica (efecto de primer paso), lo que conduce a una eficacia aún menor que la administración parenteral (Burgos y Hancke, 2002).

Los ésteres de testosterona (cipionato y enantato) son menos polares que los esteroides libres, y cuando se inyectan por vía intramuscular en vehículos oleosos se absorben lentamente desde el tejido lipóide. Sin embargo, los andrógenos una vez en la sangre se unen específicamente a una globulina que transporta esteroides sexuales y en menor medida a la albúmina. La acción de estos compuestos puede durar de 2 hasta 4 semanas luego de la dosis IM (Burgos y Hancke, 2002; Plumb, 2006).

La biotransformación de la testosterona se lleva a cabo de manera primaria en el hígado mediante reacciones de oxidación y reducción, mientras que los derivados ésteres de la testosterona se biotransforman por hidrólisis. De esta manera, los andrógenos sintéticos (metiltestosterona, fluoximesterona) tienen un menor metabolismo, lo que se refleja en semividas más prolongadas, así, tanto la fracción sin metabolizar como los metabolitos y los conjugados (ácidos glucorónico y sulfúrico) se excretan en la orina (el 90% de la testosterona se excreta por esta vía) y las heces (el 6% de la testosterona proviene de la circulación enterohepática). No obstante, al parecer los andrógenos pueden atravesar la placenta (Burgos y Hancke, 2002; Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2006).

## **Farmacodinamia**

Los datos indican que los andrógenos afectan la síntesis de proteínas al modificar mecanismos controlados genéticamente, a través de la activación de un receptor intracelular codificado desde el cromosoma X (Burgos y Hancke, 2002).

Por lo general la farmacodinamia de los andrógenos y sus análogos es similar, por lo que a continuación se expondrán algunas de las características más destacadas de algunos de estos fármacos:

*Danazol*

Suprime ligeramente el eje ovárico – hipofisario, es probable que inhiba directamente la síntesis de esteroides sexuales y que se una a los receptores tisulares de éstos, donde puede expresar su efecto anabólico, androgénico débil y antiestrogénico. (Burgos y Hancke, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

### *Mibolerona*

Actúa bloqueando la liberación de LH del lóbulo anterior de la hipófisis vía retroalimentación negativa. Los folículos maduran hasta cierto punto, pero no llegan a hacerlo completamente y por tanto no hay ovulación ni desarrollo del cuerpo amarillo. El resultado total es la supresión del ciclo estral si el fármaco se administra antes del proestro. Después de que se suspenda la administración del fármaco el próximo estro se presentará en promedio a los 70 días. (Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2006).

### *Nandrolona decanato*

En esencia su farmacodinamia de esta sustancia es igual a la de otros anabólicos, aunque se menciona que es clínicamente superior. Estimula la eritropoyesis, aumenta el recuento de glóbulos rojos al estimular directamente los precursores de eritrocitos en la médula ósea y la producción de eritropoyetina en el riñón. (Burgos y Hancke, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

## **Posología**

Las dosis se indican al final en la tabla 4 en el apartado de formas farmacéuticas y producto comercial.

## **Reacciones adversas (toxicidad)**

El efecto adverso más importante en perros es la hepatotoxicidad, aunque también se pueden producir cambios del comportamiento (androgénicos) y anormalidades reproductivas (oligospermia en machos o supresión estral en hembras). Sin embargo, ocasionalmente se puede provocar virilización en hembras. Otros efectos colaterales que se presentan son ganancia de peso, edema, ictericia, atrofia testicular, alopecia o pelo hirsuto. Por otro lado, algunos autores citan que estos fármacos tienen efectos teratógenos. De forma particular, en las hembras prepuberales la miberolona puede inducir cierre

epifisiario prematuro, agrandamiento del clítoris y vaginitis, donde la virilización inducida por los andrógenos causa un desarrollo desproporcionado de las características sexuales secundarias, como hipertrofia del clítoris que es parcialmente reversible, no obstante también puede observarse vulvovaginitis, aumento de la producción de olor corporal, incremento de la seborrea oleosa e incontinencia urinaria (Burgos y Hancke, 2002; Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2006).

En los machos, la testosterona puede producir posibles adenomas perianales, hernias perianales y enfermedades prostáticas, además de que dosis altas y/o tratamientos prolongados de andrógenos pueden inhibir la producción de gonadotropinas y conducir a la infertilidad (Plumb, 2006).

La administración de andrógenos en hembras en período de lactación puede causar un desarrollo sexual prematuro en las crías macho o masculinización en las crías hembras, así como la supresión de la producción de la prolactina (Burgos y Hancke, 2002).

Otros cambios observables son lagrimeo y alteraciones hepáticas (cuerpos hialinos intranucleares), aumento de peso del riñón no asociado a ninguna patología, incremento de la libido y espermatogénesis en los machos. También se ha documentado que los andrógenos pueden incrementar el edema causado por la terapia de glucocorticoides. La mayoría de estos efectos se resuelve después de la supresión de la terapia con andrógenos (Burgos y Hancke, 2002).

Otro efecto colateral muy común de los esteroides es que existe un incremento de la agresividad en algunos animales, sobretodo con el uso de boldenona undecilenato, sin embargo, en estos casos se suspende el tratamiento si este efecto persiste durante las 6 semanas posteriores. (Burgos y Hancke, 2002; Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2006; [http://www.fortdodge.com.mx/pdf/pdf\\_farma\\_equinos/03\\_equipoise.pdf](http://www.fortdodge.com.mx/pdf/pdf_farma_equinos/03_equipoise.pdf))

## **Contraindicaciones**

El danazol, testosterona y nandrolona son de empleo delicado en animales con daño hepático, renal o cardiaco. Otra contraindicación de su uso son los animales gestantes ya que se produce

masculinización de los fetos femeninos. Del mismo modo, en los pacientes con hipersensibilidad a la droga y carcinoma prostático se debe evitar su uso. Por otro lado, debe vigilarse el uso de los esteroides en animales con disfunción renal, hepática y cardíaca, sobretodo en este último caso donde la capacidad de aumentar el colesterol y la retención de líquido, es un reflejo de su efecto mineralocorticoideo que favorece la retención de sodio. Particularmente, el undecilenato de boldenona está contraindicado en nefritis intersticial crónica o en presencia de tumores andrógeno dependientes, adenoma anal, carcinoma de la próstata y de la glándula mamaria (Burgos y Hancke, 2002; Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2006).

### **Interacciones farmacológicas**

Existe sinergismo del danazol con los corticosteroides y la potencialización del efecto de los anticoagulantes al reducir la síntesis de los factores de la coagulación, mismo efecto que comparte con la testosterona. Del mismo modo por su actividad hiperglucemiante se aumentan los requerimientos de insulina, aunque por el contrario disminuye la tiroxina sérica total. Por otra parte, la mibolerona no debe ser empleada junto con progestinas o estrógenos ya que existe antagonismo. Los andrógenos pueden incrementar el edema causado por la terapia de glucocorticoides (potencialización de estos) (Burgos y Hancke, 2002; Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2006).

### **Forma farmacéutica (presentación comercial)**

En la tabla 5 se enumeran los principales andrógenos de uso veterinario que existen en el mercado haciendo especial énfasis en su forma farmacéutica y posología.

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	POSOLOGÍA
------------------	--------------------	-----------

	(PRESENTACIÓN COMERCIAL)	
Danazol	Dogalact. Comprimidos, en combinación con acetato de megestrol (2.5 mg) ®.	<p>En perros como adyuvante en el tratamiento de anemia hemolítica inmunomediada o trombocitopenia en dosis de 10 mg / kg / día / 2 semanas, VO o 5 mg / kg / cada 12 horas VO.</p> <p>En perras en el tratamiento de galactorrea por pseudopreñez y en el secado de la glándula mamaria durante el destete de la camada se usa a razón de 1 comprimido (10 mg) / por cada 10 kg de peso / cada 12 horas / 10 días.</p> <p>En felinos para el tratamiento adjunto de anemia hemolítica en dosis de 10 mg / kg / día VO ó 5 mg / kg / cada 12 horas VO.</p>
Boldenona undecilenato	<p>Equipoise ®</p> <p>Equi – Gan ®</p>	<p>Equinos: este esteroide es usado en equinos como coadyuvante en la mejora física en general, en el soporte de pacientes débiles por enfermedad, exceso de trabajo y / o ejercicio, aunque también se sugiere su uso como estimulador del apetito y por tanto, en general para producir un aumento de peso. También se ha utilizado en otras especies como bovinos, caninos, caprinos, ovinos y cerdos como agente anabólico de larga duración y poca actividad androgénica,</p>

	<p>Equibold. Solución inyectable ®.</p> <p>Boldemax. Solución inyectable ®.</p>	<p>para estimular el apetito y proporcionar vigor al desarrollo muscular. Las dosis en estos casos son:</p> <p>1.1 mg / kg IM; se puede repetir en intervalos de 3 semanas (la mayoría de los caballos responde a 1 ó 2 tratamientos).</p> <p>0.5 mg / 45 kg de peso /cada 4 semanas para soporte en pacientes débiles por enfermedad o exceso de trabajo y / o ejercicio, estimulador del apetito y aumento de peso.</p> <p>En bovinos, cerdos, ovinos y caprinos: 50 mg IM por cada 45 kg de peso, pudiéndose repetir cada 3 a 4 semanas.</p> <p>Caninos: 12.5 mg IM por cada 5 kg de peso pudiéndose repetir cada 3 a 4 semanas.</p> <p>Aves de combate: 2.5 mg / 2 kg IM; intervalo 3 semanas.</p> <p>Usar solo en animales que han alcanzado su madurez sexual.</p>
Nandrolona decanato	Norandren 50. Solución inyectable ®.	<p>Caninos:</p> <p>Anemia en pacientes con falla renal</p>



<p>Nandrolona laurato</p>	<p>Laurabolin 20 ®</p> <p>Laurabolin 50 ®</p> <p>Fortabol. Solución</p>	<p>crónica: 1 – 1.5 mg / kg IM / 1 vez semana / 2 a 3 meses.</p> <p>Anemias metabólicas y endócrinas: 5 mg / kg / IM 1 vez semana (máximo 200 mg).</p> <p>Anemia aplástica: 1 – 3 mg / kg IM semanal.</p> <p>Felinos:</p> <p>Anemia por virus de leucemia felinao como estimulante medular en general: 10 – 20 mg Dt IM 1 vez por semana.</p> <p>Anemia crónica secundaria a cardiomiopatía felina: 50 mg Dt IM por semana.</p> <p>Bovinos, cerdos, ovinos y caprinos: 20 mg / 20 kg IM.</p> <p>Bovinos, cerdos, ovinos y caprinos: 50 mg / 50 kg IM.</p> <p>Perros: 20 mg / 50 kg IM.</p>
---------------------------	---	--

	<p>inyectable. En combinación con vitamina A palmitato (50000 UI) ®.</p>	<p>Bovinos adultos: 200 mg.  Terneros: 40 – 80 mg.  Porcinos adultos: 60 mg.  Lechones: 10 – 20 mg.  Ovinos adultos: 40 mg.  Corderos: 10 – 20 mg.  Cánidos: 10 – 20 mg.  Repetición del tratamiento cada 20 días.  Vía de administración: IM o SC.</p>
<p>Estanozolol</p>	<p>Estrombol.</p>	<p>Equinos: 6 – 8 mg / VO día, 2 a 3 semanas máximo.  Se cita al estanozolol como anabolizante en felinos y caninos donde la dosis es de 2 – 4 mg PO ó 20 – 25 mg Dt IM de forma semanal.</p>
<p>Testosterona propionato, enantato y cipioato</p>	<p>Viroton. Grageas, en combinación con vitaminas A, D<sub>3</sub>, B<sub>12</sub>, E, K<sub>3</sub>, pantotenato de calcio, niacinamina, rivo flavina, glicero fosfato de calcio,</p>	<p>Aves:  Dosis: 1 a 2 grageas al día, durante los 3 meses previos al combate.  Vía de administración: oral, directamente</p>

	<p>cloruro de sodio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de manganeso ®.</p> <p>Metiltestosterona (Galliforte) Grageas. En combinación con vitaminas A, D, E, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, pantotenato de calcio, nuez vómica, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de magnesio, cloruro de sodio y sulfato ferroso ®.</p> <p>Testosterona. Solución inyectable. En combinación con vitamina E (1 mg) ®.</p>	<p>al pico en el alimento.</p> <p>Aves en crecimiento y reproductores, una gragea al día cada 15 días.</p> <p>Aves adultas en periodos de estrés, como pelecha, entrenamiento, transporte o después del combate: una gragea al día antes del alimento durante 10 días.</p> <p>Cinco días antes de la pelea, dos grageas al día.</p> <p>Vía de administración: Oral, directamente en el pico.</p> <p>Equinos-Bovinos: 250 mg, cada 5 días durante 1 mes. Ovino-Porcinos: 250 mg, cada 7 días durante 3 semanas.</p> <p>Caninos y felinos: 2 – 4 mg IM.</p> <p>Por otra parte, en los casos de incontinencia urinaria se sugiere como coadyuvante al propionato de testosterona en dosis de 10 mg / kg ya sea de forma IM o SC en un protocolo que indique la</p>
--	---	---

		<p>administración tres veces por semana tanto en caninos como en felinos, o bien, 5 – 10 mg/IM una vez al mes. No obstante, el Cipionato de testosterona se usa a razón de 2.2 mg / kg una vez al mes en caninos.</p> <p>Finalmente, cuando se tiene un bovino macho marcador de estros se administra propionato de testosterona a razón de 100 mg Dt IM, los días 1, 4 y 9 de tratamiento, no obstante el día 10 se administran 1000 mg Dt por la misma vía y que es una dosis que se mantiene cada 10 – 14 días. Otra opción es el enantato de testosterona en dosis de 100 mg Dt IM y/o 1500 mg Dt SC (efecto en 4 días), donde el mantenimiento se proporciona con una dosis de 500 – 750 mg Dt SC cada 10 – 14 días.</p>
--	--	---

Mibolerona	Cheque Droaps. Gotas para vía oral ®.	<p>En perras se sugiere para la supresión del estro, donde el tratamiento debe comenzar 30 días antes del proestro, en las siguientes dosis:</p> <p>0.5 – 11 kg: 30 µg en Dt por día vía oral (PO).</p> <p>12 – 22 kg: 60 µg Dt por día PO.</p> <p>23 – 45 kg: 120 µg Dt por día PO.</p> <p>Mayor a 45 kg: 180 µg Dt por día PO.</p> <p>En el tratamiento de la pseudociestis (falsa preñez) se utiliza el siguiente protocolo:</p> <p>Administrar durante cinco días 10 veces la dosis utilizada para la supresión del estro.</p> <p>Administrar 16 µg / kg 5 días PO.</p> <p>Administrar 10 µg /kg 10 días PO.</p> <p>Para el tratamiento de galactorrea grave se administran 8 – 10 µg / kg / 5 días PO.</p> <p>En gatas debido su margen estrecho de seguridad no se recomienda administrarla.</p>
------------	---------------------------------------	--

Tabla 5. Principales andrógenos de uso veterinario (Burgos y Hancke, 2002; Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2006; Thomson, 2009; <http://www.agrovetermarket.com/Files/88bd42f8-d18a-4aa4-9fc2-9c707787f856.pdf>).

## **6.5.4ANTIANDRÓGENOS**

### **Nombre genérico**

Finasterida y acetato de clormadinona.

### **Origen y química**

La finasterida es una droga sintética 4 – azasteroide que inhibe la 5 –  $\alpha$  – dihidrorreductasa (DH) (Philip, 2004; Thomson, 2004; Plumb, 2006; Sumano, 2006).

Por otra parte, el acetato de clormadinona es un agente progestacional con acciones y usos similares a los de la progesterona (inhibición de la FSH y LH principalmente) que además tiene efecto selectivo inhibidor de testosterona y dihidrotestosterona en la próstata (Philip, 2004 Thomson, 2004; Sumano, 2006; Plumb, 2006).

### **Acción farmacológica**

La finasterida interfiere en la actividad de las hormonas andrógenas y en la influencia de éstas en la próstata. Así, en perros, humanos y primates (las únicas especies que padecen de hipertrofia prostática) disminuye o detiene el crecimiento de esta glándula, por lo que llega a aliviar las molestias al orinar causadas por la hipertrofia prostática y otras formas de prostatitis (Philip, 2004;Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2006).

### **Farmacocinética**

La finasterida se absorbe de manera eficiente y rápida por vía oral, alcanzando valores plasmáticos máximos en 1 – 2 h. Su biodisponibilidad se calcula que es superior a 90 %. Se biotransforma casi por completo en el hígado, principalmente por hidroxilación de la cadena lateral

terbutilo y luego se oxida a otros metabolitos que son excretados por bilis, heces y orina. La eliminación se presenta en 3.4 h a partir de su administración y su depuración plasmática es de 4.8 ml / min / kg (Philip, 2004; Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2006).

En el caso de la clormadinona, después de su administración por vía oral ésta se absorbe en el tracto digestivo principalmente en el duodeno, de forma fácil y rápida. Su metabolismo se realiza en el hígado por glucuronidación conjugada y su pico sérico máximo se presenta después de 3 a 4 h de su administración. Su excreción es por vía renal principalmente en un 60% y a través de la vía biliar (10%) en forma de metabolitos que se reabsorben por el duodeno entrando en la circulación enterohepática. Su vida media de eliminación es de alrededor de 18 h aproximadamente (Thomson, 2004; Plumb, 2006).

### **Farmacodinamia**

El efecto de este fármaco se debe a la inhibición de la  $5\alpha$  - reductasa al inhabilitarla de forma específica y total. Esta enzima es responsable de metabolizar la testosterona en dihidrotestosterona (DHT) en la próstata, hígado y piel. Al respecto, la DHT es un poderoso andrógeno y la hormona primaria responsable del desarrollo prostático, no obstante, además de este efecto la clormadinona disminuye la concentración plasmática de la testosterona (Philip, 2004; Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2006).

### **Posología**

Las dosis se encuentran indicadas en la tabla 7 donde también se hace referencia al nombre comercial tanto de la finasterida como de la clormadinona, pero en términos generales se puede mencionar que en perros la finasterida se usa a razón de 1 – 2 mg / kg PO, y los efectos pueden tardar dos a cuatro semanas en manifestarse, si el perro mejora, se le deberá de tratar por períodos de 3 a 6 meses a criterio del médico veterinario (Philip, 2004; Sumano y Ocampo, 2006).

Por otra parte, el acetato de clormadinona se encuentra aún en evaluación en perros, pero en algunos estudios preliminares se ha utilizado en dosis de 0.3 mg / kg PO ó 2 mg Dt donde este último

fármaco induce un mayor grado de apoptosis en las células prostáticas que la finasterida (Sumano y Ocampo, 2006).

### **Usos terapéuticos**

Pueden ser de utilidad en el tratamiento de las molestias al orinar causadas por la hipertrofia prostática benigna y otras formas de prostatitis o cuando hay signos de pelvis crónica por esta causa. En términos generales y como ya fue citado, estos fármacos logran disminuir o detener el crecimiento prostático, además de que disminuyen la concentración de testosterona y dihidrotestosterona en perros (Sumano y Ocampo, 2006, Plumb, 2006).

### **Reacciones adversas (toxicidad)**

En perros, los reportes de efectos adversos incluyen una reducción del volumen de eyaculado, así como una menor motilidad y concentración espermática, aunque definitivamente la finasterida tiene menos efectos colaterales que los estrógenos aplicados en los pacientes caninos (Philip, 2004; Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006).

### **Contraindicaciones**

Están contraindicados en pacientes hipersensibles a estos fármacos antiandrogénicos, sin embargo, en otros casos se debe utilizar con cautela sobretodo en pacientes con deterioro hepático significativo, porque puede deprimirse el metabolismo de la droga. De hecho, sólo debería ser utilizada en machos adultos, por lo que esta contraindicado su uso en animales que se encuentren en desarrollo sexual (Philip, 2004; Plumb, 2006).

La mujer embarazada debe ser advertida contra la exposición a este producto, porque puede causar defectos letales. De forma particular, la clormadinona no deberá usarse cuando exista cualquiera de las condiciones siguientes: tromboflebitis, enfermedad tromboembólica, enfermedad arterial coronaria o cerebrovascular y aquellos pacientes que tengan antecedentes o agravamiento de éstas,



enfermedad hepática, tumores de hígado, cáncer de mama o cáncer de los órganos genitales, sangrado vaginal anormal no diagnosticado, aborto fallido o incompleto, gestación e hipersensibilidad al acetato de clormadinona (Philip, 2004; Thomson, 2004; Plumb, 2006).

### Interacciones farmacológicas

Las medicaciones anticolinérgicas, adrenérgicas y los broncodilatadores derivados de la xantina pueden desencadenar o agravar la retención urinaria, anulando los efectos de los antiandrogénicos (Plumb, 2006).

### Forma farmacéutica (nombre comercial)

En la tabla 6 se describen los principales antiandrógenos que existen para uso en medicina veterinaria y que como se hizo en otras tablas se pone especial énfasis en su forma farmacéutica y posología.

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA (NOMBRE COMERCIAL)	POSOLOGÍA
Finasteride	Proscar (de uso humano). Comprimidos ®.	Caninos: 1 – 2 mg / kg / día / PO durante 10 semanas.
	Propecia (de uso humano). Comprimidos ®.	Misma dosis que el anterior.

Acetato clormadinona	Lutorial (uso humano). Tabletas de 2 mg ®.	Perras: 2 mg Dt PO y que puede administrarse una vez por semana a criterio del médico veterinario.
----------------------	--	--

Tabla 6. Principales antiandrógenos de uso humano y que pueden prescribirse en caninos

(Philip, 2004; Thomson, 2004; Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2006; Thomson, 2009; Thomson 2010).

### 6.5.5 ESTRÓGENOS

#### Nombre genérico

Benzoato de estradiol, valerato de estradiol, cipionato de estradiol, 17  $\beta$  – estradiol y dietilelbestrol (DES) (Burgos y Hancke, 2002; Sumano, 2003; Sumano y Ocampo, 2006).

#### Origen y química

En 1925, Loewe informó por primera vez la existencia de una hormona sexual en la sangre de las hembras de diversas especies y el mismo año, Frank *et al.*, (1925) determinaron una sustancia activa en la sangre de hembras porcinas en estro. De esta forma, a partir de la orina se pudieron aislar e identificar los estrógenos, lo que proporcionó la base química para el desarrollo de fármacos sintéticos tanto de uso humano como de uso veterinario (Burgos y Hancke, 2002).

Los estrógenos son esteroides secretados por las células de la granulosa del ovario estimuladas por la FSH, que favorece la conversión de andrógenos en estrógenos por medio de la expresión de la enzima P-450 aromatasa (Burgos y Hancke, 2002; Sumano, 2003; Sumano y Ocampo, 2006).

El estrógeno natural más potente es el 17  $\beta$  – estradiol, seguido por la estrona y el estriol. Cada una de estas moléculas es un esteroide de 18 carbonos con un anillo fenólico A (anillo aromático con un grupo hidroxilo en el carbono 3) y un grupo  $\beta$ -hidroxilo o cetona en la posición 17 del anillo D. Al respecto, el anillo fenólico A es la principal característica estructural de la que depende la unión selectiva y la alta afinidad de los estrógenos a sus receptores. Otro rasgo a considerar en su bioquímica es la sustitución etinil en el carbono 17, la cual incrementa la potencia de las formulaciones por vía oral al inhibir el metabolismo hepático (Burgos y Hancke, 2002; Sumano, 2003; Sumano y Ocampo, 2006).

Existen muchos compuestos sintéticos que poseen efectos estrogénicos y según su origen y estructura química se han clasificado en estrógenos derivados de esteroides y estrógenos no esteroides con actividad estrogénica. Al respecto, uno de los primeros fármacos sintéticos no esteroides fue el dietilestilbestrol (DES), que fue utilizado en un inicio como promotor del crecimiento, no obstante se debe considerar que este fármaco tiene uno de los efectos estrogénicos más potentes y que se metaboliza lentamente en el hígado, por lo que tiende a acumularse en los tejidos. El posterior descubrimiento de que el DES es cancerígeno condujo a la prohibición de su uso en animales de producción ya que además del efecto ya citado son potencialmente contaminantes del medio ambiente y representan un constante riesgo para la salud pública (Bisfenol) (Burgos y Hancke, 2002; Sumano, 2003; Sumano y Ocampo, 2006).

### **Acción farmacológica**

Los estrógenos son hormonas esteroides que estimulan el crecimiento, controlan la ovulación, preparan al aparato reproductor para la fecundación y la implantación, aunque también tienen efectos metabólicos sobre los minerales, glúcidos, proteínas y lípidos (Burgos y Hancke, 2002; Thomson, 2005; Sumano y Ocampo, 2006).

### **Farmacodinamia**

Al igual que otras hormonas esteroides (Progestágenos y Andrógenos), los estrógenos actúan principalmente mediante la regulación de la expresión genética. De tal forma, estas hormonas difunden debido a su naturaleza lipofílica a través de la membrana citoplasmática y una vez en el interior de la

célula se unen a un receptor nuclear, que muestra gran homología con los receptores de esteroides, como los descritos para la hormona tiroidea, la vitamina D y los retinoides. Se ha determinado que el receptor de estrógenos existe en dos isoformas codificadas por genes independientes: el receptor de estrógenos  $\beta$  (ER $\beta$ ) y el receptor de estrógenos  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) que se ubican en los cromosomas 14 y 6, respectivamente. En este sentido, el receptor de estrógenos  $\beta$  se expresa en diversos tejidos como el sistema nervioso central, sistema cardiovascular, sistema inmunitario, tracto urogenital, aparato gastrointestinal, riñones y pulmones. El ER $\beta$  también se expresa en la glándula mamaria, sin embargo, el ER $\alpha$  es el principal receptor de estrógenos en este tejido, como también en el útero, donde se encuentra en mayor número. El receptor de estrógenos, tanto la isoforma  $\alpha$  como la  $\beta$ , posee una zona de unión al ADN de gran homología (97%) y una zona de unión a los estrógenos más variable (homología del 59.1 %), lo que abre las puertas al desarrollo de fármacos más selectivos (Burgos y Hancke, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

## **Farmacocinética**

Al igual que otros esteroides los estrógenos se absorben bien en el intestino debido a su naturaleza lipofílica acumulándose en el tejido adiposo. Los estrógenos naturales son rápidamente metabolizados por el hígado, presentando una semivida breve (alrededor de 6 minutos), mientras que los sintéticos se degradan lentamente (Burgos y Hancke, 2002).

El metabolismo de casi todos estos fármacos origina la estrona, que sufre conversión por 17  $\alpha$  – hidroxilación y 17 – cetoreducción en estriol, metabolito que se elimina a través de la orina. Los estrógenos también se biotransforman por conjugación, especialmente con sulfatos y ácido glucurónico. Los conjugados restantes pueden eliminarse por la bilis y orina, mientras que los compuestos glucuronconjugados eliminados por la bilis al intestino sufren la acción enzimática de glucuronidasas de origen bacteriano, lo que produce la ruptura del enlace con el ácido glucurónico y permite la liberación del estrógeno y su reabsorción (circulación enterohepática); este fenómeno da lugar al aumento de su semivida. El benzoato y particularmente el cipionato de estradiol, pueden persistir durante semanas después de su administración intramuscular (IM) debido a su lento metabolismo hepático. Por otra parte, el DES se metaboliza lentamente en el hígado, donde

principalmente se conjuga con el ácido glucorónico y se excreta en la orina y en la materia fecal (Burgos y Hancke, 2002; Thomson, 2005; Sumano y Ocampo, 2006).

## **Posología**

Las dosis se encuentran referidas en la tabla 5 donde también se indica el producto comercial y usos de cada fármaco con actividad estrogénica.

## **Usos terapéuticos**

Además de los usos terapéuticos ya descritos en la tabla 5 con sus respectivas dosis, los estrógenos se pueden utilizar para el tratamiento de las hembras caninas ooforectomizadas con incontinencia urinaria de causa desconocida, sin embargo, pueden ser necesarias diferentes dosis. La terapia recomendada es la administración oral de DES en dosis de 0.1 – 1 mg/kg/día durante 3 – 5 días y luego 1 mg/kg una vez a la semana, donde de hecho los estrógenos ejercerían su efecto en la uretra aumentando la respuesta contráctil de esta a los agonistas alfa adrenérgicos (Burgos y Hancke, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

En caninos se ha demostrado actividad antineoplásica en algunos tipos de tumores, como el adenoma glandular perianal en dosis de 0.1 – 1 mg Dt PO cada 24 ó 48 horas y en la hiperplasia prostática benigna a razón de 1 mg PO cada 72 h o bien, de 1.1 mg/kg una sola vez, sin administrar más de 25 mg en dosis total por individuo (Burgos y Hancke, 2002).

Por otro lado, en bovinos y equinos con infecciones uterinas el valerato, cipionato y benzoato de estradiol pueden administrarse en dosis de 3 – 5 mg Dt IM. Cabe resaltar que este tratamiento puede asociarse al uso de antibióticos y oxitócicos (Burgos y Hancke, 2002; Intervet internacional, 2007).

Así mismo, en los caninos machos, el estradiol se ha utilizado para el control de la conducta social alterada por un exceso de producción de testosterona (Burgos y Hancke, 2002).

## **Reacciones adversas (toxicidad).**

Los estrógenos participan en el proceso del parto; por lo tanto uno de los efectos adversos documentados es que pueden producir abortos, del mismo modo el tratamiento prolongado con estrógenos en el post – parto puede provocar prolapso de la vagina (Burgos y Hancke, 2002; Thomson, 2005; Sumano y Ocampo, 2006; Thomson, 2009; Thomson, 2010).

Así también, la administración prolongada de estrógenos suprime la función ovárica, pudiendo causar hipoplasia ovárica y desarrollo de quistes foliculares ováricos. Estos efectos pueden ser secundarios a una dosis excesiva y un ajuste de la misma puede disminuir o eliminar estos efectos, aunque no siempre sucede así. Por otro lado, se ha descrito el desarrollo de adenocarcinomas ováricos en hembras caninas de 8 meses con el uso experimental prolongado de DES (60 – 495 mg durante un mes a cuatro años). En cuanto a animales domésticos se refiere, en el caso de los bovinos se ha observado prolongación del estro, irritación genital y disminución de la producción de leche (Burgos y Hancke, 2002; Thomson, 2005; Thomson, 2009; Thomson, 2010).

En caninos y felinos los tratamientos prologados con estrógenos ejercen efectos tóxicos sobre la médula ósea y pueden producir discrasias sanguíneas y anemia aplástica, especialmente en animales adultos con dosis mayores de 20 mg en total, por lo que los ciclos de tratamientos deben intercalar períodos de descanso. El efecto tóxico sobre la medula ósea parece estar mediado por un factor inhibitor proveniente del timo de los caninos, que inhibe la mielopoyesis. Especialmente en los felinos, la administración de DES a dado lugar a la presentación de lesiones hepáticas y cardiacas(Burgos y Hancke, 2002).

## **Contraindicaciones**

En los machos, la administración crónica de DES puede inducir feminización; y en las hembras los signos de estro pueden presentarse y persistir durante 7 a 10 días. Los estrógenos son potencialmente cancerígenos, debido a que ejerce un efecto de proliferación celular, lo que aumenta el riesgo de presentación de cáncer de útero, glándula mamaria y huesos. Finalmente, cabe destacar que las vacas no deberían ser tratadas antes de 45 días tras el último parto (Burgos y Hancke, 2002; Thomson, 2005; Intervet internacional, 2007 Thomson, 2009; Thomson, 2010).

## Interacciones farmacológicas

La rifampicina puede disminuir la actividad de los estrógenos probablemente debido a una inducción enzimática de los microsomas hepáticos que aumenta el metabolismo de los estrógenos. Otros fármacos inductores enzimáticos, como el fenobarbital y la fenilbutazona, pueden tener un efecto similar. Además los estrógenos aumentan el efecto de los fármacos glucocorticoides si estos se administran concomitantemente. Por el contrario, la actividad de los anticoagulantes orales puede estar disminuida si se administran estrógenos simultáneamente, por lo que es necesario aumentar la dosis de anticoagulante para obtener el éxito terapéutico (Burgos y Hancke, 2002; Thomson, 2005; Thomson, 2009; Thomson, 2010).

## Forma farmacéutica (presentación comercial)

En la tabla 7 se enlistan los productos comerciales, principios activos y la posología de los principales estrógenos de uso veterinario y que se encuentran disponibles en México.

Principio Activo	Productos Comerciales	POSOLOGÍA
Benzoato de estradiol	Estrol. Solución inyectable ®.  Forestro. Solución	Bovinos y equinos: 3 – 5 mg Dt IM.  Caprinos y ovinos: 3 – 5 mg Dt IM  Caninos y felinos: 1 – 3 mg Dt IM después del apareamiento, con la finalidad de evitar la implantación del producto.  Bovinos y Equinos (hembras): en casos de anestro se sugieren de 3 – 5 mg Dt.

	<p>inyectable ®.</p> <p>Synovex B. Implante subcutáneo, en combinación con progesterona (100 mg) ®.</p> <p>Synovex plus. Implante subcutáneo combinado con acetato de trenbolona (200 mg) ®.</p>	<p>Porcinos, Ovinos, Caprinos (hembras): 0.5 – 1 mg Dt IM.</p> <p>Caninos (hembras): en casos de anestro y piómetra se dosifica a razón de 0.5 – 1 mg Dt IM.</p> <p>Becerras 1 implante (10 mg) a los 45 días de edad, subcutáneo en segundo tercio de la oreja.</p> <p>Bovinos de engorda 1 implante (20 mg) subcutáneo en primer tercio de la oreja.</p>
<p>Valerato de estradiol</p>	<p>Crestar. Implante más inyectable, combinado con Norgestomet (3 mg) ®.</p>	<p>Bovinos (novillas y vacas) 1 implante más inyección de estradiol (5 mg).</p>
<p>Cipionato de estradiol</p>	<p>E.C.P. Solución inyectable. Combinado</p>	<p>Vacas: en Anestro se usa a razón de 3 – 5 mg Dt IM.</p>



	<p>con clorobutanol anhidro (5 mg) ®.</p> <p>Estradiol. Solución inyectable. En combinación con clorobutanol (5 mg) ®.</p>	<p>Por el contrario, cuando existe persistencia de cuerpo lúteo la dosis es de 4 mg Dt IM.</p> <p>Perras histerectomizadas: 0.1 – 0.5 mg Dt IM.</p> <p>*Se puede repetir tratamiento a la semana.</p> <p>Vacas 3 – 5 mg Dt IM y en retención placentaria 10 mg Dt IM.</p> <p>Becerras: 3 mg Dt IM.</p> <p>Yeguas: 5 – 10 mg Dt IM.</p> <p>Cerdas: 0.1 – 10 mg Dt IM</p> <p>Perras: 0.1 – 0.5 mg Dt IM.</p>
17β - estradiol	<p>Implemax. Implante en combinación con acetato de trenbolona (140 mg) ®.</p> <p>Revalor. Implante en combinación de acetato de trenbolona (140 mg) ®.</p>	<p>Novillos y toretes 1 implante (28 mg) vía subcutánea en tercio de la oreja, se puede repetir tratamiento a los 120 días.</p> <p>Novillos, toretes, vaquillas y vacas de desecho, 1 implante (20 mg) vía subcutánea en tercio de la oreja, se puede repetir tratamiento a los 50 – 70 días.</p>

	Revalor G. Implante en combinación con acetato de trenbolona (40 mg) ®.	Becerras machos y hembras, 1 implante (20 mg) a partir de los 6 meses de edad, reimplantación a los 120 días.
	Revalor H. Implante en combinación con acetato de trenbolona (200 mg) ®.	Bovinos hembras y machos castrados en finalización de engorda, 1 implante (20 mg), si se requiere se reimplanta a los 120 días.
Estradiol	Tetraciclín bolos. Bolos en combinación con clorhidrato de oxitetraciclina (500 mg), papaína (150 mg), prednisolona (15 mg), furazolidona (100 mg) y estradiol (0.5 mg) ®.	Vacas, borregas, yeguas y cabras 2 bolos intravaginales, repetir al tercer día de la aplicación un solo bolo (0.5 mg de estradiol por bolo)

**Tabla 7. Productos comerciales, principios activos y posología de los principales estrógenos de uso veterinario (Burgos y Hancke, 2002; Thompson, 2005; Intervet internacional, 2007 Thompson, 2009; Thompson, 2010).**

## **6.6. HORMONAS GLUCOPROTEICAS**

### **6.6.1 HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE (FSH)**

#### **Nombre genérico**

Hormona folículo estimulante o FSH.

## **Origen y química**

Glandula hipofísis (adenohipofísis) por células llamadas gonadotropos, es una hormona glucoproteica que cuenta con mas de 200 aminoácidos, su forma liofilizada se obtiene de hipofísis porcinas (Esperón, 2008; <http://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/DenkaldavesWestVetLab25864.htm>).

## **Acción farmacológica**

La FSH media una gran cantidad de funciones reproductivas como la maduración folicular, la prevención de la atresia folicular, la proliferación de las células de la granulosa, la inducción de la actividad de la aromatasas y la inducción de los receptores a FSH y LH en la hembra . Se reporta que se utiliza en protocolos de superovulación en bovinos. En el caso de los machos, la FSH media la inducción de la aromatasas y facilita la espermatogénesis (Esperón, 2008; <http://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/DenkaldavesWestVetLab25864.htm>).

## **Farmacocinética**

La vida media de la FSH es de 5 h por lo tanto se deben administrar cada 12 h por vía intramuscular. Se distribuye rápidamente en hígado, riñón y ovarios donde se biotransforma. Generalmente los tratamientos consisten en dosis decrecientes o constantes durante 4 a 5 días (Esperón, 2008; Becaluba, 2007)

## **Farmacodinamia**

Se une a los receptores de para FSH de las células diana localizadas en las gónadas. Esta hormona estimula el crecimiento y el desarrollo de los folículos antrales (Sumano y Ocampo, 2008).

## **Posología**

Administrar 50 mg (2,5 ml) Folltropin ® (Denkal Daves West Vet Laboratorios) por inyección intramuscular dos veces al día durante cuatro días ([http://www.syntexar.com/es/productos\\_veterinarios/folltropin\\_v\\_?PHPSESSID=c337baef8e66a2fed8c1ac9dab9f3682](http://www.syntexar.com/es/productos_veterinarios/folltropin_v_?PHPSESSID=c337baef8e66a2fed8c1ac9dab9f3682)).

Previamente a la colecta de los óvulos fertilizados producto de la superovulación de estos animales, el estro tendrá que ser inducido con prostaglandina F2 o una prostaglandina análoga a la F2 alfa. Administre la prostaglandina F2 alfa o su análogo conforme las instrucciones del fabricante. Conjuntamente con la inyección número 6 de Folltropin-V a manera de inducir el estro para el apareamiento o inseminación ([http://www.syntexar.com/es/productos\\_veterinarios/folltropin\\_v\\_?PHPSESSID=c337baef8e66a2fed8c1ac9dab9f3682](http://www.syntexar.com/es/productos_veterinarios/folltropin_v_?PHPSESSID=c337baef8e66a2fed8c1ac9dab9f3682)).

## **Reacciones adversas (toxicidad)**

En algunos casos se ha observado shock anafiláctico (Sintex Laboratorio Especialidades Veterinarias, 2005).

## **Contraindicaciones**

No administrar a animales en gestación. No administrar a animales con hipersensibilidad conocida a las sustancias activas. No administrar a cerdas con quistes foliculares (Sintex Laboratorio Especialidades Veterinarias, 2005; [http://www.syntexar.com/es/productos\\_veterinarios/folltropin\\_v\\_?PHPSESSID=c337baef8e66a2fed8c1ac9dab9f3682](http://www.syntexar.com/es/productos_veterinarios/folltropin_v_?PHPSESSID=c337baef8e66a2fed8c1ac9dab9f3682)).

## **Interacciones farmacológicas**

Se ha utilizado este producto con medroxiprogesterona (implantes intravaginales) (<http://www.norvet.es/fichasProductos/CEVA036.pdf>).

#### **Forma farmacéutica (nombre comercial)**

Folltropin ® (Denkal Daves West Vet Laboratorios).

### **6.6.2 GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA (HCG)**

#### **Nombre genérico**

Gonadotropina coriónica humana (HCG), CGM, gonadotropina coriónica y PU.

#### **Origen y química**

La HCG es una glucoproteína que en un principio se obtenía de la orina de mujeres preñadas (células sincitiotrofoblasticas, que son una capa externa del trofoblasto embrionario)pero que en la actualidad se consigue sobre todo de la orina de hembras primates preñadas y en ocasiones de mujeres menopáusicas, en quienes las concentraciones son mucho mayores. Así, una UI de HCG es igual a una unidad USP, es decir cada miligramo contiene 1500 USP. Entre algunas características químicas de la HCG se ha citado que es una hormona fotosensible (Sumano y Ocampo, 2006).

#### **Acción farmacológica**

Ejerce primordialmente un efecto luteinizante, aunque también tiene cierta acción folículo estimulante. Entre otras acciones, también se ha descrito que estimula la producción de progesterona en el cuerpo lúteo, además de que induce la ovulación y en algunos estudios realizados en perras se ha observado que induce la secreción de estrógenos. Por otra parte, en machos estimula la diferenciación

sexual y la producción de andrógenos por las células intersticiales, lo que favorece el descenso testicular cuando existe alguna anomalía (Sumano y Ocampo, 2006; intervét internacional, 2007).

### **Farmacocinética**

La HCG es administrada por inyección IM. Al respecto, el nivel máximo en suero lo alcanza después de 4 – 12 h post – administración (dosis – dependiente), las cuales comienzan a disminuir a las 29 – 36 h. Debido a la lenta eliminación, la HCG puede acumularse en suero después de varias inyecciones intramusculares (por ejemplo, diariamente) [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm\\_2k8/src/prods/34653.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k8/src/prods/34653.htm).

La HCG es excretada de forma renal, donde sólo de un 10 – 20 % puede ser encontrada en su forma original en orina, mientras que la cantidad principal es probablemente excretada como fragmentos de beta – central [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm\\_2k8/src/prods/34653.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k8/src/prods/34653.htm).

### **Farmacodinamia**

El efecto hormonal de la HCG se basa en su habilidad para estimular la biosíntesis de esteroides sexuales en las gónadas (ovarios y testículos). Así por ejemplo, en los ovarios la HCG estimula las células de la granulosa, teca interna y estroma o células lúteas para soportar la producción de progesterona y estradiol. De esta manera, en las células granulosas de los folículos pequeños se estimula preferentemente la biosíntesis del estradiol por medio de dosis altas de HCG [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm\\_2k8/src/prods/34653.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k8/src/prods/34653.htm).

Por el contrario, en las células de Leydig (intersticiales del testículo), la HCG estimula la producción de testosterona y otros esteroides sexuales como dihidrotestosterona, 17 OH – progesterona y estradiol [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm\\_2k8/src/prods/34653.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k8/src/prods/34653.htm).

## Posología

Las dosis de HCG en las diversas especies domésticas se encuentran citadas en la tabla 8 donde también se hace referencia a los nombres comerciales disponibles en medicina veterinaria.

Sin embargo, en los siguientes párrafos se mencionan algunos protocolos de dosificación de la HCG en las diversas especies domésticas. Escencialmente la HCG en medicina veterinaria se utiliza por su efecto luteotrópico, de tal forma que algunos usos y dosis muy específicas para cada caso se mencionan a continuación:

Vacas: 5000 UI Dt de HCG vía IV o 10000 UI Dt vía IM. En combinación con progestágenos se usa a razón de 3000 UI Dt por vía IV, en cuyo caso la dosis de progesterona es de 125 – 250 mg Dt también por vía IV.

Toros y caballos: 500 – 750 UI Dt vía SC o IM.

Potrillos con criptorquidismo: 1000 UI Dt IM 2 veces por semana durante 4 – 6 semanas.

En las yeguas, para inducir ovulación en el estro temprano cuando se palpa un folículo dominante grande con diámetro superior a 35 mm, se dosifica a razón de 2000 – 3000 UI Dt IV. Pero en aquellos casos donde existen folículos persistentes durante el período de transición temprano, la dosis es de 1000 – 5000 UI Dt IV. Ahora bien, para inducir la ovulación luego de iniciado el estro se usan 2500 – 4000 UI Dt IM o SC (Donald, 2006)

En los perros y gatos que presentan criptorquidia, la dosis es de 500 UI Dt IM dos veces a la semana durante 4 – 6 semanas. En las hembras de estas especies y que cursan con luteinización de un quiste folicular persistente, la dosis es de 500 UI Dt IM pudiéndose repetir 48 horas después. Por otro lado, en las perras infértiles que ciclan con normalidad y escasez de progesterona por ausencia de cuerpo lúteo, en el siguiente ciclo se deben administrar 500 UI Dt SC los días 10 – 11 del celo, para posteriormente dar monta a la hembra 2 días después de la administración.

En el caso particular de felinos machos que cursan con infertilidad, libido reducida o que se quiere provocar el descenso testicular, la dosis sugerida es de 50 – 100 UI Dt IM. Misma dosis que se puede repetir si es necesario a las 24 – 48 h. Por lo que respecta a la infertilidad en gatas debido a insuficiencia ovulatoria confirmada, la dosis es de 100 – 500 UI Dt IM. Para inducir

ovulación en gatas anéstricas, primero se debe administrar FSH a razón de 2 mg Dt por día vía IM durante 5 días hasta observar el estro, y posteriormente se pueden administrar 250 µg Dt de HCG los primeros días del celo (Donald, 2006).

Ovinos y caprinos: 250 – 1000 UI Dt IV o IM (Donald, 2006).

Finalmente, en la inducción y sincronización de celos en cerdas prepúberes se sugieren 1500 UI Dt por cerda de 6 – 8 meses de edad (Sumano y Ocampo, 2006; Donald, 2006, Intervet internacional, 2007).

### **Reacciones adversas (toxicidad)**

Es muy probable que se observen reacciones de hipersensibilidad a la HCG, sin embargo en yeguas de 35 días de gestación o más, se ha observado una alta incidencia de abortos debido al incremento en los valores de estrógenos (Plumb, 2006; Sumano y Ocampo, 2006; Intervet internacional, 2007).

### **Contraindicaciones**

En pacientes humanos la HCG esta contraindicada en presencia de carcinoma prostático o de otras neoplasias andrógeno – dependientes, pubertad precoz o con reacción a hipersensibilidad previa a la HCG. Por lo que respecta a medicina veterinaria, no se han establecido contraindicaciones en animales, pero las que ya fueron citadas en humanos deberían ser empleadas como una pauta o parámetro de su utilización (Plumb, 2006).

### **Interacciones farmacológicas**

Hasta el momento de la revisión, no se han reportado interacciones con la HCG (Plumb, 2006).

### **Forma farmacéutica (nombre comercial)**



En la tabla 8 se citan los nombres comerciales de los medicamentos de uso veterinario y en cada caso se indica la dosis general.

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA (NOMBRE COMERCIAL)	POSOLOGÍA
HCG	Churolon. Solución inyectable ®.	<p>Vacas: 3000 – 5000 UI Dt IV lenta o IM profunda.</p> <p>Cerdas: 500 – 1000 UI Dt IV lenta o IM profunda.</p> <p>Yeguas: 2500 – 5000 UI Dt IV lenta o IM profunda.</p> <p>Perras: 100 – 800 UI Dt IM profunda por día.</p> <p>En machos, las dosis son las siguientes:</p> <p>Toros: 3000 – 5000 UI Dt IV lenta o IM profunda.</p> <p>Perros: 100 – 500 UI Dt IM profunda.</p> <p>Verraco: 500 – 1000 UI Dt IV lenta o IM profunda.</p>
	Gonaforte. Solución inyectable ®.	

	<p>Gonaforte porcino SC 800. Solución Inyectable, en combinacion con gonadotropina coriónica equina (500 UI) ®.</p> <p>Gonacor-L.H. Solución inyectable ®.</p>	<p>Bovinos y equinos: 2500 a 10000 UI Dt IM o SC.</p> <p>Ovinos, porcinos y caprinos: 500 a 1000 UI Dt IM o SC.</p> <p>Cánidos: 100 a 500 UI Dt IM o SC.</p> <p>Inducción y sincronización de celos en cerdas prepúberes se sugiere la administración de 5 ml (1 dosis) por cerda de 6 – 8 meses de edad ya sea IM o SC.</p> <p>Vacas: 5000 a 10000 UI Dt IM o SC.</p> <p>Toros: 2000 a 3000 UI Dt IM o SC.</p> <p>Yeguas: 2500 a 5000 UI Dt IM o SC.</p> <p>Porcinos, ovinos y caprinos: 500 a 1000 UI Dt IM o SC.</p> <p>Caninos: 500 a 1000 UI Dt IM o SC.</p> <p>Felinos: 250 UI Dt IM o SC.</p>
--	--	--

Tabla 8. Forma farmacéutica y posología de la HCG en medicina veterinaria

(Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2006; intervét internacional, 2007; Thomson, 2009;

[http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm\\_2k8/src/prods/34653.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k8/src/prods/34653.htm)).

## **6.6.2 GONADOTROPINA CORIÓNICA EQUINA (EcG)**

### **Nombre genérico**

Gonadotropina coriónica equina (EcG) o gonadotropina sérica de yegua gestante.

### **Origen y química**

En la actualidad, la EcG se obtiene de suero de yegua preñada, se produce en el endometrio por las células trofoblasticas durante la primera mitad de la gestación (del día 28 al 120). Si hay necesidad de un efecto foliculoestimulante exclusivo, se puede conseguir hormona folículo estimulante preparada (FSH – P) a partir de adenohipófisis de animales de rastro, pero esta última se usa solo experimentalmente (Sumano y Ocampo, 2006).

### **Acción farmacológica**

Tiene principalmente un efecto foliculoestimulante, sin embargo, también posee acciones luteinizantes aunque estas son menos marcadas (Sumano y Ocampo, 2006).

### **Farmacocinética**

Tiene una vida media aproximada de 40 horas en la vaca y persiste por más de 10 días en la circulación sanguínea. Tiene una rápida distribución en ovarios, hígado y riñón, es en estos órganos donde se biotransforma principalmente en subunidades alpha, beta y aminoácidos. Una de las características de la EcG es su alto contenido en carbohidratos, hecho que le confiere características farmacocinéticas propias, como una vida media prolongada que favorece su uso en una sola dosis a diferencia de la FSH cuya vida media es extremadamente corta y requiere aplicaciones múltiples. Es

eliminada principalmente por vía renal(Sintex Lab de Especialidades Veterinarias, 2005;<http://www.norvet.es/fichasProductos/CEVA036.pdf>).

### **Farmacodinamia**

Su estructura química es similar a la de las gonadotropinas endógenas, es decir la FSH y LH. La EcG se une a los receptores de FSH y LH de las células diana localizadas en las gónadas. Esta hormona estimula el crecimiento y el desarrollo de los folículos antrales. (Sintex Lab de Especialidades Veterinarias, 2005).

### **Posología**

Las dosis se encuentran indicadas en la tabla 9, pero en términos generales en las vacas se sugieren protocolos de 1500 – 2500 UI Dt vía IM (no se debe sobrepasar un volumen mayor a 5 ml por sitio de aplicación), más un análogo de la prostaglandina (cloprostenol), por el contrario, si lo que se busca es sincronizar estros en la hembra también se pueden usar implantes intravaginales de acetato de medroxiprogesterona (2 – 3 g de principio activo) (Sumano y Ocampo, 2006).

Para la inducción del estro en perras se utilizan EcG y HCG por vía SC el mismo día, con un intervalo de dos horas. La dosis en estos casos y de acuerdo a la talla y peso del paciente es la siguiente

5 – 10 kg: 200 a 300 UI Dt de EcG y 100 – 150 UI Dt de HCG.

10 – 25 kg: 300 – 500 UI Dt de EcG y 150 – 250 UI Dt de HCG.

Mayor de 25 kg: 600 UI Dt de EcG y 300 UI Dt de HCG.

Por otra parte, en cerdas la dosis sugerida es de 1000 UI Dt de EcG SC (al destete), seguida de otra dosis de 500 UI Dt de HCG vía IM a las 72 – 96 h de esta aplicación y posteriormente de debe inseminar artificialmente (Sumano y Ocampo, 2006).

## **Usos terapéuticos**

En virtud de los efectos descritos, pueden utilizarse farmacológicamente en diversos procesos patológicos reproductivos, así como en el control de la reproducción. De esta manera, una de sus aplicaciones es la superovulación en vacas donadoras en la técnica de trasplante de embriones (Sumano y Ocampo, 2006).

Además de esto, por lo general se usa la EcG para lograr un crecimiento folicular múltiple, para lo cual se debe administrar una dosis entre el día 9 y 11 después de que ocurra el estro (día 0), pero para lograr una ovulación inducida se debe administrar un análogo de la prostaglandina como lo es el cloprostenol. El estro en estas condiciones se presenta a las 24, 48 ó 72 h de las inyecciones de cloprostenol (Sumano y Ocampo, 2006).

Aunque el procedimiento mencionado es bueno, a los animales se les puede sincronizar con implantes intravaginales de acetato de medroxiprogesterona (esponjas con principio activo), además de administrar la ECG en el día 16 después del estro. En estos casos el estro ocurre en un período de tres a ocho días de retirado el implante de progesterona, o bien, a los 17 días posteriores al estro (Sumano y Ocampo, 2006).

El número de ovulaciones que se obtiene de esta manera varía entre los 3 y 20, por lo que se considera que el efecto de la EcG es muy variable. En perras la inducción al estro puede efectuarse con procedimientos experimentales o con las exigencias del dueño. Así en cerdas (por razones zootécnicas), las crías de una camada son destetadas a las tres semanas post – parto. En estos casos, la hembra tarda más tiempo en volver a entrar en celo que si hubiera destetado a las crías a las seis semanas o más, pero para reducir el intervalo entre destete y celo en cerdas que se destetan a las tres semanas y lograr una mayor eficacia reproductiva, se puede utilizar en combinación con HCG como se muestra en el punto anterior. Se insemina artificialmente a las cerdas o se utiliza monta natural a las 24 – 36 horas después de la inyección de HCG. De esta manera, la EcG evita que las camadas sean pequeñas por los efectos foliculoestimulantes (Sumano y Ocampo, 2006).

## **Reacciones adversas (toxicidad)**

En algunos casos se ha observado shock anafiláctico. La prolongada vida media de la eCG provoca algunos problemas originados por la permanente estimulación ovárica como folículos que no ovulan, perfiles endócrinos anormales (altos niveles de estrógenos) y embriones de mala calidad. Estos problemas se contrarrestan en gran medida con la administración de suero anti-eCG o anticuerpos monoclonales anti-eCG en el momento de la primer inseminación artificial. (Sintex Laboratorio Especialidades Veterinarias, 2005)

### **Contraindicaciones**

No administrar a animales en gestación. No administrar a animales con hipersensibilidad conocida a las sustancias activas. No administrar a cerdas con quistes foliculares (Sintex Laboratorio Especialidades Veterinarias, 2005).

### **Interacciones farmacológicas**

Se ha utilizado este producto con medroxiprogesterona (implantes intravaginales) (<http://www.norvet.es/fichasProductos/CEVA036.pdf>).

### **Forma farmacéutica (Nombre comercial)**

En la tabla 9 se listan los medicamentos que contienen a la EcG y que actualmente existen en México, además en esta tabla se hace referencia a la forma farmacéutica y posología.

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA (PRESENTACIÓN COMERCIAL)	POSOLOGÍA

<p>Gonadotropina coriónica equina.</p>	<p>Folligon. Solución inyectable ®.</p> <p>Gonaforte porcino SC 800. Solución inyectable. En combinación con gonadotropina coriónica humana 300 UI en 5 ml ®.</p>	<p>Vacas:</p> <p>Inducción de celo o en casos de anestro: 500 – 1000 UI Dt.</p> <p>Superovulación: 1500 – 3000 U.I. 500 UI Dt.</p> <p>Toros:</p> <p>1500 – 3000 UI Dt cada 3 días (dos veces a la semana) durante 4 a 6 semanas.</p> <p>Borregas y cabras:</p> <p>Aumento de la tasa de fertilidad en dosis de 500 UI Dt después de un tratamiento progestágeno.</p> <p>Perras:</p> <p>Anestro e inducción de celo: 500 UI Dt.</p> <p>Cerdas:</p> <p>Para producir la inducción y sincronización de celos en cerdas prepúberes, se sugieren 500 UI Dt.</p> <p>Cerdas en anestro, la dosis es de 500 UI Dt y en dosis única por cerda 10 días después del destete.</p> <p>Ausencia de calores: 500 UI Dt (1 dosis) por cerda adulta 10 días después del destete</p>
--	---	--

		<p>y 500 UI Dt (1 dosis) por cerda prepúber a los 8 -10 meses de edad.</p> <p>En todos los casos, la vía de administración es IM o SC detrás de la oreja.</p>
	<p>PG – 600. Solución inyectable. En combinación con gonadotropina coriónica humana 200 UI ®.</p>	<p>Cerdas: 400 UI Dt vía IM en hembras prepúberes a partir de los 85 – 90 kg de peso o después del destete.</p>
	<p>Sincrovet. Solución inyectable. En combinación con gonadotropina coriónica humana 200 UI ®.</p>	<p>Cerdas adultas y primerizas: 400 UI Dt vía IM.</p>

Tabla 9. Posología y medicamentos de uso veterinario que contienen en su formulación EcG

(Sumano y Ocampo, 2006; Thomson, 2009).

## 6.7 HORMONAS PEPTIDICAS

### 6.7.1 HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINA (GnRH) Y AGONISTAS DE LA GnRH

Nombre genérico



Su nombre principal es hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), pero tiene varios sinónimos, entre los que se han citado están gonadolerina, LH / FSHRH, LHRH, LH / FSHRF, LHRF, gonadoliberina y luliberina (Plumb, 2006).

Algunos de los agonistas de GnRH mas usados en el mercado son la busserelina, la gonadorelina, el fertilerín y el acetato de leirelin (Echeverría, 2005)  
[http://www.intervet.com.mx/productos/covinan\\_/020\\_informaci\\_n\\_del\\_producto.aspx](http://www.intervet.com.mx/productos/covinan_/020_informaci_n_del_producto.aspx).

### **Origen y química**

La GnRH es un decapeptido que tiene un peso molecular de 1183 Daltons, cuya síntesis se lleva a cabo en el hipotálamo, aunque actualmente puede ser totalmente sintética. En este sentido, 50 µg de acetato de gonadolerina equivalen a 31 UI (Terán; 2002; Plumb, 2006; Sumano, 2006, Valiente, 2008).

Los agonistas de GnRH son sustancias que tienen gran afinidad por el receptor de GnRH de la hipófisis y una vida media prolongada, lo que los hace más potentes que la GnRH endógena (Chillik, 2000).

La GnRH tiene la particularidad de ser sintetizada en el laboratorio aplicando métodos de síntesis de péptidos de fase sólida. Asimismo es posible introducir sustituciones de aminoácidos específicos en GnRH sintética diseñando de esta manera agonistas – antagonistas de gran utilidad clínica. Casi todos ellos contienen una o dos sustituciones en la cadena donde un residuo D – aminoácido hidrófobo reemplaza a la glicina en posición 6 y la N – etilamina reemplaza a la glicina amida en la posición 10. Estos péptidos son más sensibles a las proteínas y se unen con mayor afinidad a los receptores específicos y a las proteínas plasmáticas que la GnRH natural indicando una mayor semivida de eliminación y aumento en la potencia (Chillik, 2000; Echeverría, 2005).

### **Acción farmacológica**

La GnRH estimula la producción y secreción de la FSH y LH en la glándula pituitaria anterior, por lo que una vez que éstas se localicen en sangre avanzarán hasta su sitio blanco en las gónadas, donde van a establecer su mecanismo de acción regulando diversas funciones gonadales, entre ellas, la

producción de esteroides como la testosterona y la espermatogénesis (en el macho), o bien, el desarrollo folicular y la ovulación (en la hembra). De esta manera, la infusión constante de GnRH inicialmente estimulará la liberación de FSH y LH, pero luego de un período los niveles serán basales (Echeverría, 2005; Plumb, 2006; Valiente, 2008)

La progesterona en bajas concentraciones induce su liberación, pero en exposiciones prolongadas se activa un mecanismo de feed back negativo, por lo que disminuye su secreción y consecuentemente la de LH y FSH, ocasionando un estado anovulatorio (Echeverría, 2005).

Los análogos de GnRH cumplen la misma función que esta, pero tienen otras propiedades como son mayor afinidad a los receptores específicos y a las proteínas plasmáticas indicando una mayor semivida de eliminación y aumento en la potencia. La administración continua produce, luego de 1 a 2 semanas, una caída de niveles de FSH y de LH por un mecanismo de “down-regulation” o retroalimentación negativa (Chillik, 2000; Echeverría, 2005).

## **Farmacodinamia**

Esta hormona y sus análogos controlan la liberación adenohipofisaria de FSH y sobre todo de LH. La liberación tónica de GnRH, FSH y LH es controlada por un mecanismo de retroalimentación negativa que ejercen estas dos últimas en el hipotálamo y la hipófisis. Sin embargo, en la mayoría de las especies hay un máximo preovulatorio de LH y FSH que permite el desarrollo total de uno o más folículos y su dehiscencia (Echeverría, 2005; Sumano, 2006).

Al inicio del ciclo estral, los estrógenos ováricos inducen una respuesta positiva por medio de un feed back a nivel hipofisario e hipotalámico, debido a que su concentración sanguínea está disminuida. Al respecto, se ha observado que la estimulación estrogénica directa en las áreas preóptica y supraquiasmática del hipotálamo induce un aumento en la neurosecreción de hormona liberadora de GnRH; además de que se ha sugerido que los estrógenos también aumentan la sensibilidad del gonadotropo (células de las adenotropinas hipofisarias) a la acción de la hormona liberadora de gonadotropina. Por ello, se sugiere que los estrógenos inducen un efecto de retroalimentación positiva sobre los niveles de GnRH, FSH y hormona luteinizante (Sumano, 2006).

Por otro lado, el núcleo arcuato y el ventromedial, así como la eminencia media, constituyen el origen de la secreción tónica de hormona liberadora de gonadotropina (Sumano, 2006).

### **Farmacocinética**

Los agonistas de la GnRH se absorben rápidamente desde el sitio de inyección intramuscular, después de la absorción, ocurre una rápida distribución de estos, alcanzando la concentración necesaria a nivel del sitio de acción, así como la glándula pineal, hipófisis posterior, hígado, ovarios y riñón donde alcanza concentraciones mayores a las encontradas en el plasma. La vida media plasmática en el ganado es de aproximadamente 20 minutos, sufriendo un rápido metabolismo por enzimas peptidasas convirtiéndola en pequeños péptidos inactivos y aminoácidos. Los metabolitos son excretados principalmente por la orina y la respiración. La distribución de la GnRH con respecto a sus agonistas es un poco más lenta por la afinidad que tienen los segundos por las proteínas plasmáticas, por lo tanto la distribución también se ve afectada de igual manera, su vida media junto con su eliminación es de 10 minutos. (Echeverría, 2005; Plumb, 2006; Valiente, 2008).

### **Posología**

En lo referente a las dosis, en el cuadro 10 se presentan algunas enfermedades y los productos comerciales de la GnRH y sus agonistas existentes en México. Pero en el caso de las vacas, la gonadorelina se utiliza en la terapéutica de quistes foliculares a razón de 100 – 250 µg / IM o IV en Dt. Por el contrario, para disminuir los días abiertos este fármaco se emplea en una infusión continua de 15 µg / hora durante 12 horas, mientras que en la inducción de la ovulación debido a insuficiencia de LH se sugieren 0.1mg IM, o en los casos de inducción y sincronización: 0.05 mg IM (Sumano, 2006; Plumb, 2006;

[http://www.bayersanidadanimal.com.mx/index.php?prod\\_id=346&file=view\\_product.tp&expand=54/6](http://www.bayersanidadanimal.com.mx/index.php?prod_id=346&file=view_product.tp&expand=54/6)

Por otro lado, en las ovejas y cabras para inducir la ovulación cuando no es época de apareamiento, la dosis es de 100 µg / día / 4 – 5 días vía IM (Sumano, 2006; Plumb, 2006).

En las gatas para realizar la estimulación de la ovulación, la dosis es de 25 µg vía IM, no obstante, para el tratamiento de infertilidad, libido reducida o para inducir el descenso testicular, la dosis es de 1 µg / kg / 2 – 3 días vía IM (Sumano, 2006; Plumb, 2006).

Ahora bien, en los caninos se proponen los siguientes protocolos:

Desafío con GnRH para evaluar el funcionamiento de la hipófisis o indirectamente la esteroidogénesis testicular: 125 – 250 ng /kg /IM.

Criptorquidios: 50 – 100 µg SC o IV, si es necesario se debe administrar una segunda dosis a los 4 – 6 días.

Para aumentar la libido en machos: 3.3 µg / kg / IM una vez por semana durante el mes previo a los servicios (Donald, 2006).

Para el tratamiento de la enfermedad quística en hembras: 3.3 µg / kg / IM una vez al día durante tres días (Plumb, 2006).

Por otra parte, en el caso de las yeguas se sugiere el uso de gonadorelina para el tratamiento de insuficiencia de LH (déficit – inducida centralmente) dependiente del ciclo reproductivo (anestro o aciclia) en dosis de 0.1 mg Dt vía IM

[http://www.bayersanidadanimal.com.mx/index.php?prod\\_id=346&file=view\\_product.tp&expand=54/6](http://www.bayersanidadanimal.com.mx/index.php?prod_id=346&file=view_product.tp&expand=54/6)  
6

## Usos terapéuticos

En vacas uno de los usos más comunes es la terapéutica de los quistes foliculares, ya que al usar este fármaco se induce una marcada elevación de LH y, por ende, la dehiscencia de los folículos quísticos o su luteinización. Al respecto, en algunos estudios se ha logrado reducir el intervalo entre el parto y el primer celo (días abiertos). Por ejemplo, en vacas con 20 días post – parto, la dosis antes señalada acelera de manera significativa la aparición del celo. De esta forma, los estros inducidos son cortos y los cuerpos amarillos son pequeños. Por tanto, si se deja de administrar GnRH los estros vuelven a ser normales después de dos o tres períodos (Echeverría, 2005; Sumano, 2006, Plumb, 2006).

En ovejas existen datos de que la administración de GnRH a hembras en anestro puede inducir la presentación del celo. Sin embargo, el índice de fecundidad es muy bajo. Teóricamente debería de ser posible lograr la superovulación de todas las especies con la GnRH; no obstante, la respuesta en esta especie ha sido errática. Esto se debe quizá al estado refractario y de inhibición gonadal que induce la sobredosis de esta hormona (Sumano, 2006, Plumb, 2006).

En gatas para estimulación de la ovulación post – coital y para detectar remanentes ováricos después de la ovariectomía. Por el contrario, en machos de esta especie se usa la gonadorelina para estimular la libido reducida, así como para inducir el descenso testicular e iniciar el tratamiento de la infertilidad (Sumano, 2006, Plumb, 2006).

En caninos se utiliza para el desafío de la suficiencia pituitaria o esteroidogénesis testicular, aunque también se utiliza para facilitar el descenso de testículos criptorquídios, o bien, para aumentar la libido tanto en machos como en hembras, sin embargo en estas últimas se logra el tratamiento de la enfermedad quística ovárica (Plumb, 2006).

En yeguas se usa para tratar la insuficiencia de LH (anestro) y en cerdas se usa para la inducción y sincronización de la ovulación

[http://www.bayersanidadanimal.com.mx/index.php?prod\\_id=346&file=view\\_product.tp&expand=54/6](http://www.bayersanidadanimal.com.mx/index.php?prod_id=346&file=view_product.tp&expand=54/6)  
6.

### **Reacciones adversas (toxicidad)**

Ciertos efectos secundarios como parestesias o aparición de quistes ováricos han sido reportados en terapias cortas (Echeverría, 2005).

### **Contraindicaciones**

Su actividad agonista o antagonista está dada básicamente por el tiempo de exposición de la droga frente a los receptores. Una sustancia agonista en administraciones crónicas, genera sobre los receptores una desensibilización conocida como “down regulación”, con lo cual se produce una pérdida de los mismos y desacople de receptores – señal secretora, generando de esta manera un estado de hipogonadismo farmacológico reversible sin afectar la secreción de otras hormonas pituitarias (Philip, 2004).

### **Interacciones farmacológicas**

La administración de estos fármacos en conjunto con esteroides puede promover la hiperplasia endometrial quística en las hembras (Philip, 2004).

### **Forma farmacéutica (Nombre comercial)**

En la tabla 10 se describen las principales formas farmacéuticas de GnRH y sus agonistas con su posología sugerida.

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA (NOMBRE COMERCIAL)	POSOLOGÍA
------------------	--	-----------



	<p>Gonafer. Solución inyectable ®.</p> <p>Factrel. Solución inyectable ®.</p>	<p>12): 0.05 mg IM.</p> <p>Quiste ovárico por insuficiencia LH: 0.1 mg IM.</p> <p>Cerdas:</p> <p>Inducción y sincronización de la ovulación adultas: 0.05 – 0.1mg; cerdas jóvenes 0.1 - 0.15 mg IM ó SC.</p> <p>Equinos:</p> <p>En yeguas aciclicas 0.1 mg IM.</p> <p>Una sola aplicación.</p> <p>Vacas: 0.1 mg IM, dosis única.</p> <p>Cerdas: Inducción y sincronización de ovulación en adultas: 0.05 – 0.1 mg; cerdas jóvenes 0.1 – 0.15 mg IM.</p>
--	---	---



	<p>GnRH SANFER. Solución inyectable ®.</p> <p>Gestavet GnRH. Solución inyectable ®.</p> <p>Ferty – jet NRV. Solución inyectable ®.</p> <p>Gonasyn GDR. Solución inyectable ®.</p>	<p>Vacas: 100 mcg por animal IM.</p> <p>Vacas: en quistes ovaricos 500 mcg / IM, fallas en la ovulación y sincronización de estros 250 mcg / IM.</p> <p>Vacas: 100 µg por animal (0.1 mg) IM, dosis unica.</p> <p>Bovinos: quistes ováricos 0.5 mg. Incremento de la fertilidad post-parto, aplicar antes de los 40 días después del parto 0.25 mg. Prevención de la ovulación retardada 0.25 mg. Inducción de la ovulación: 0.02 mg.</p> <p>Borregas y cabras: Para inducir la</p>
--	---	---



	<p>Cystorelin. Solución inyectable ®.</p> <p>Fertiline. Solución inyectable ®.</p> <p>Ferty sure. Solución inyectable ®.</p> <p>Ovalyse. Solución inyectable ®.</p>	<p>tras inseminación:</p> <p>100 mg/animal IM. La administración debe de realizarse en el momento de la inseminación artificial y/o a los 12 días de ésta.</p> <p>Tratamiento de quistes ováricos foliculares:</p> <p>Dosis: 100-150 mg/animal IM. En caso necesario el tratamiento puede ser repetido a intervalos de 1-2 semanas.</p> <p>Vacas: 100 mcg IM o IV única dosis</p> <p>Vacas: 100 mcg IM por animal.</p> <p>Vacas: 100 mcg IM por animal.</p>
--	---	---

		<p>Vacas:</p> <p>Sincronización de estros: 100 mcg.</p> <p>Ovarios quísticos: 500 mcg.</p> <p>Prevención de fallas en la ovulación: 250 mcg. Mejoramiento de la fertilidad postparto: 250 mcg.</p>
Buserelina	Gestar. Solución inyectable ®.	<p>Vacas:</p> <p>Quistes foliculares, aciclia, anestro: 0.000021 mg (equivalente a 5ml). Ovulación retardada, atresia folicular: 0.000010 mg (2,5 ml).</p> <p>Yeguas:</p> <p>Trastornos quísticos de ovario con o sin celo prolongado o permanente, inducción de la ovulación, mejorar el índice de concepción y celo prolongado o permanente: 0.000042 mg (10 ml).</p> <p>Aciclia: 0.000021 mg (5 ml) a intervalo de 24 horas.</p>

Peforelina	Maprelin. Solución inyectable ®.	<p>Cerdas primíparas 24 horas después del destete: 37.5 µg.</p> <p>Cerdas múltiparas 24 horas después del destete: 150 µg.</p> <p>Cerdas jóvenes para la inhibición del ciclo 150 µg.</p> <p>Vía de administración IM</p>
Fertilerín	Natalise. Solución inyectable ®.	Vacas: 100 mcg por animal, IM.
Lecirelin	Dalmarelin – RH. Solución inyectable ®.	<p>Vacas:</p> <p>Quistes foliculares 50 – 100 mcg por animal, misma dosis en prevención de quistes ováricos foliculares 14 – 20 días después del parto.</p> <p>En anestro postparto, ciclo estral irregular, calor silencioso o corto y calor prolongado 50 mcg por animal.</p> <p>Sincronización de la ovulación y</p>

		<p>calor inducido con uso de prostaglandinas, de 25 – 50 mcg por animal, al momento de inseminar.</p> <p>Anovulación, ovulación retardada en dosis de 25 – 50 mcg por animal, al momento de inseminar.</p> <p>Prevención de la mortalidad embrionaria 50 mcg 12 días después de la inseminación.</p> <p>Yeguas:</p> <p>Inducción de la ovulación: 100 mcg por animal, repetir en caso necesario después de 24 – 48 hrs. Persistencia de calor prolongado: 100 mcg, en caso necesario repetir después de 2 semanas. Ausencia de ciclo estral: 50 mcg dos veces a intervalo de 24 hrs. Incrementar el índice de concepción 50 mcg repetir en caso necesario después de 10 – 12 días.</p> <p>Vías de administración IM e IV.</p>
--	--	---

Tabla 10. En esta tabla se enumeran las principales GnRH y sus agonistas con su forma farmacéutica y su posología (Echeverría, 2005; Plumb, 2006; Sumano, 2006, Valiente, 2008, [http://www.bayersanidadanimal.com.mx/index.php?prod\\_id=346&file=view\\_product.tp&expand=54/6](http://www.bayersanidadanimal.com.mx/index.php?prod_id=346&file=view_product.tp&expand=54/6)<http://schutze-segen.com/site/schutze-segen>[http://www.bayersanidadanimal.com.mx/index.php?prod\\_id=346&file=view\\_product.tp&expand=54/66](http://www.bayersanidadanimal.com.mx/index.php?prod_id=346&file=view_product.tp&expand=54/66)[http://www.intervet.com.mx/productos/covinan\\_/020\\_informaci n del producto.aspx](http://www.intervet.com.mx/productos/covinan_/020_informaci_n_del_producto.aspx)

### 6.7.2 ANTAGONISTAS DE LA GnRH

En este apartado no se hará la descripción farmacológica bajo el esquema propuesto por Ruiz y Hernández (2010) ya que la información es escasa, además de que no existen productos comerciales en México. En este sentido, los principales antagonistas del GnRH documentados en literatura inglesa y española son denominados como de tercera generación, entre los que se citan el Cetrorelix y el Ganirelix.

Al respecto, estos fármacos se pueden sintetizar mediante modificaciones a la estructura molecular de la GnRH nativa en las posiciones 1, 2 3, 8 y 10, donde la inclusión de nuevas sustituciones en los aminoácidos de la molécula de GnRH ha conducido a la mejora de los antagonistas; tales modificaciones evitan la liberación de histamina. Particularmente, en el cetrorelix los grupos terminales amino y acetilo le dan estabilidad por lo que son necesarios para completar la actividad antagonista (Sumano, 2006; Chillik, 2000; Libertun, 2000).

Los antagonistas de GnRH, producen la inhibición inmediata de las gonadotropinas compitiendo con la LH endógena en la unión a receptores de membrana de las células de la hipófisis, bloqueando en forma competitiva el acceso de GnRH endógena, evitando la unión y estimulación del receptor, y así controlando la secreción de gonadotropinas. La acción inhibitoria de los antagonistas es inmediata, y para mantener dicha inhibición se requiere que los receptores se mantengan ocupados, es decir, que siempre exista presencia del antagonista, ya que esto no ocasiona pérdida del receptor. Por este motivo, la dosis de antagonistas necesarias para lograr y mantener la supresión pituitaria, es mucho mayor que la de los agonistas de GnRH (Chillik, 2000; Sumano, 2006;).

El efecto supresor puede ser revertido con la administración de GnRH endógena, y esta reversibilidad de su acción inhibitoria parece ser otra ventaja de su uso. Además de su acción

competitiva con la GnRH endógena por los receptores pituitarios, el tratamiento prolongado con los antagonistas de GnRH lleva al down – regulation de los receptores de GnRH; tanto los receptores ocupados como los desocupados, están disminuidos luego del tratamiento in – vitro de ratas con cetorelix (Chillik, 2000).

El cetorelix, por ejemplo, tiene afinidad constante cinco veces mayor para el receptor de baja afinidad y 1.4 veces para el de alta afinidad. Debido a esto, el efecto neto es inhibir de manera rápida y eficaz de la LH por las células gonadotróficas de la hipófisis y, como consecuencia, se reduce la secreción de esteroides gonadales (Sumano, 2006).

En seres humanos, el cetorelix tiene vida media terminal de 5 a 10 horas después de la inyección única subcutánea, así que con la administración de dosis mayores se alcanzan concentraciones sanguíneas detectables por períodos más prolongados. Por otro lado, en los estudios con ganirelix se demostró una vida media de eliminación de 13.7 a 16.2 horas luego del tratamiento subcutáneo por siete días con 125 mg y 0.25 mg, respectivamente (Sumano, 2006).

Las características farmacocinéticas del cetorelix han sido investigadas en ratas y perros después de su administración IV y SC; donde también han sido medidas las concentraciones plasmáticas de testosterona. Así por ejemplo, la biodisponibilidad del cetorelix fue de 100% en ratas y 97% en perros, lo cual fue explicado en ratas por medio del modelo de dos compartimientos y con absorción saturable, mientras que en el perro se utilizó un modelo de tres compartimientos. En ambas especies no se produjo la supresión total de testosterona y la duración de esta supresión fue mayor con dosis altas. Sin embargo, después de la inyección IV, la vida media fue de 3 horas en ratas y de 9.3 horas en perros. En ambas especies, la concentración plasmática necesaria para inhibir la producción de testosterona fue de 1.2 ng / mililitros (Sumano, 2006).



Los antagonistas de GnRH se encuentran en experimentación en animales, pero su utilidad potencial hace que se contemplen para terapéuticas futuras. Estos fármacos están indicados en todas aquellas situaciones clínicas en las que se desea tener la supresión, ya sea de gonadotropinas (pubertad precoz) o de esteroides sexuales (endometriosis, hiperplasia de próstata y cáncer hormono – dependiente) (Chillik, 2000; Sumano, 2006).

De esta forma, también ha sido reportado que los antagonistas de la GnRH son capaces de interrumpir la gestación. Otras de las indicaciones potenciales serían los casos en que se requiere una supresión de la producción endógena de esteroides sexuales, como en la hiperplasia benigna de próstata, el cáncer de próstata y el cáncer de ovario, en los cuales los antagonistas de GnRH son promisorios. No obstante, también es muy probable que la supresión de gonadotropinas y esteroides sexuales tenga aplicación práctica como modulador de la conducta reproductiva o en animales agresivos (Sumano, 2006).

Las reacciones adversas documentadas hasta el momento en los modelos experimentales incluyen la presentación de eritema, hinchazón, prurito, síndrome de hiperestimulación ovárica que puede ser desde leve hasta moderado y que pueden ser debidas principalmente a la hipersensibilidad (<http://www.vademecum.es/principios-activos-cetrorelix-h01cc0>).

### **6.7.3. OXITOCINA**

#### **Breve repaso de la fisiología de la lactación**

La importancia de tener conocimiento preciso de la morfología y fisiología de la glándula mamaria de los bovinos se fundamenta en que la industria lechera del país está basada en la extracción de este líquido altamente nutritivo para el hombre. (Sumano y Ocampo, 2006).

Existen receptores en los pezones que son sensibles al tacto, a la temperatura y al dolor; esto es, por vía refleja al ser estimulados se inician impulsos que provocan la descarga de oxitocina del lóbulo posterior de la hipófisis. Sin embargo, cuando estos receptores son activados por el dolor o por situaciones que alteren el bienestar del animal, se provoca una respuesta simpática de noradrenalina y adrenalina. Estas hormonas disminuyen el flujo sanguíneo a la ubre por vasoconstricción y reducen la producción de leche (Sumano y Ocampo, 2006).

Al respecto, la PRL tiene efectos galactogénicos ya que actúa directamente sobre la glándula mamaria, pero otras hormonas metabólicas como la somatotropina (STH) también presenta los mismos efectos en la glándula mamaria, pero éstos no están definidos por completo. Lo que si se conoce es que esta hormona es galactopoyética, debido a su capacidad para aumentar el nivel de glucosa sanguínea e incrementar así, uno de los sustratos que son esenciales en la formación de leche. (Sumano y Ocampo, 2006).

Se ha demostrado que la oxitocina es la hormona responsable de la eyección de la leche. Se ha encontrado que el estímulo de lactar causa la liberación de la oxitocina desde el lóbulo posterior de la hipófisis y que esta hormona actúa sobre las células cistales mioepiteliales que rodean el alvéolo, causando así constricción y expulsión de la leche contenida (Sumano y Ocampo, 2006).

### **Nombre genérico**

Oxitocina, oxitocina sintética, USP, oxirelin, extracto pituitario posterior (Thompson, 2003).

### **Origen y química**

La oxitocina es producida por los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, que constituyen el sistema magnocelular del mismo. Esta hormona es almacenada en la neurohipófisis, pero es secretada por el amamantamiento en respuesta al estímulo de la succión de la cría. De hecho,

también se puede liberar mediante un reflejo condicionado, esto es, en respuesta a la estimulación mecánica de los genitales de la hembra (especialmente el cérvix), provocando contracciones uterinas importantes para el proceso del parto. Esta hormona viaja hasta la glándula mamaria donde provoca su acción en las células mioepiteliales (Jainudeen y Rosmina, 2000; Thompson, 2003; Plumb, 2006).

### **Acción farmacológica**

Esta hormona viaja hasta la glándula mamaria donde provoca la contracción de las células mioepiteliales (conductos galactóforos) requerida para el descenso de la leche. Además provoca contracción del músculo liso del útero, proporcionando un mayor tono muscular al mismo, interactuando en el proceso del parto. También es importante para, el transporte espermático, involución uterina y provocar en la madre el establecimiento del vínculo materno con su cría (Jainudeen y Rosmina, 2000; Thompson, 2003; Thomson, 2005; Thomson, 2010).

### **Farmacocinética**

La oxitocina es metabolizada por la quimotripsina en el tracto digestivo, y por lo tanto no puede ser administrada por vía oral. De esta forma, cuando la oxitocina se administra por vía IV o IM la respuesta es casi instantánea ya que los efectos se observan a los 3 – 5 minutos. La semivida plasmática de la oxitocina es de 1 – 6 minutos y la respuesta uterina se mantiene una hora después de su administración IM. La hormona se distribuye por todo el líquido extracelular y solo cantidades mínimas alcanzan al feto. En las últimas semanas del embarazo, se observa un aumento considerable de la oxitocinasa, una enzima que degrada la oxitocina. Esta enzima se encuentra en la placenta y controla la cantidad de oxitocina en el útero. De esta manera, esta hormona polipeptídica es rápidamente eliminada del plasma por el hígado, los riñones y sólo una cantidad mínima alcanza la orina y se excreta sin alterar (Plumb, 2006).

## **Farmacodinamia**

Al incrementar la permeabilidad al sodio en las miofibrillas uterinas, la oxitocina estimula la contracción del útero. Además puede facilitar la eyección de la leche, pero no tiene propiedades galactopoyéticas. (Plumb, 2006).

## **Posología**

Aunque en la tabla 11 se presentan los principales nombres comerciales de la oxitocina, en los siguientes párrafos se describen a detalle las dosis de este fármaco por cada especie animal.

### **Perras:**

Para favorecer las contracciones uterinas durante el parto: 0.5 – 3 UI / SC o IM / cada 30 – 60 min.

Como coadyuvante en el tratamiento de la metritis aguda: 0.5 – 1 UI / kg IM; puede repetirse en 1 – 2 horas.

Involución uterina luego de la reducción manual del prolapso uterino: 5 – 20 UI Dt IM.

### **Gatas:**

a) Involución uterina luego de la reducción manual del prolapso: 5 UI Dt vía IM en una sola aplicación.

b) Inercia uterina primaria: 0.25 – 1 UI Dt vía IM cada 30 – 60 minutos.

### **Vacas:**

Retención placentaria: 40 – 60 UI Dt cada dos horas, según se requiera.

Para reducir incidencia de retención placentaria y en casos leves – moderados de metritis agudas se sugieren 20 UI Dt vía IM, en forma inmediata después del parto.

Para generar una mayor contracción uterina en el parto la dosis es de 30 UI Dt vía IM, y en caso de ser necesario no se debe repetir la dosis antes de 30 minutos.

Empleo obstétrico: 100 UI Dt vía IV, IM o SC.

Para producir la bajada de la leche: 10 – 20 UI Dt vía IV.

#### Yeguas:

Favorecer o iniciar contracciones uterinas durante el parto en yeguas: 2.5 – 5 UI Dt vía IV cada 15 – 20 minutos.

Evacuación de líquido uterino: 20 UI Dt ya sea IV o IM.

Remoción de membranas fetales retenidas: 10 – 120 UI Dt vía IM ó 10 – 40 UI Dt mediante émbolo IV.

Cuadros leves a moderados de metritis aguda post – parto: 20 – 30 UI Dt vía IM 3 – 4 veces al día durante 2 – 3 días.

#### Cerdas:

Adyuvante en síndrome de agalactia: 20 – 50 UI Dt vía IM ó 5 – 10 UI Dt vía IV.

Retención placentaria en casos de atonía uterina: 20 – 30 UI Dt cada 2 – 3 horas vía IM.

Permitir las contracciones uterinas durante el parto: 10 UI Dt vía IM, sin embargo, la dosis no se debe repetir antes de los 30 minutos, sólo se sugiere en casos necesarios y como última opción.

Metritis aguda moderada – leve posparto: 5 – 10 UI Dt vía IM por 3 – 4 veces al día durante 3 días.

Para favorecer la bajada de la leche: 5 – 20 UI Dt vía IV.

#### Ovinos y caprinos:

Retención placentaria que cursa con atonía uterina: 10 – 20 UI Dt vía IM cada 2 – 3 horas según se necesite.

Metritis aguda post – parto de leve a moderada: 5 – 10 UI Dt por 3 – 4 veces al día durante 2 – 3 días.

Control de sangrado intrauterino en manipulaciones internas: cabras de 10 – 20 UI Dt vía IV, pero puede repetirse la dosis por vía SC después de 2 horas (Plumb, 2006).

## **Usos terapéuticos**

Se utiliza como coadyuvante en casos de inercia uterina, para acelerar el parto normal en cerdas, perras y gatas; o bien, como ya fue citado en el punto anterior en algunos casos de atonía uterina post – parto, metritis, endometritis, piómetra y retención placentaria, así como en casos de mastitis, ya que favorece el vaciado de la glándula, estimulando la bajada de la leche, facilitando el paso de ésta a los conductos excretores en vacas con retención láctea, haciendo más eficiente el ordeño y aumentando la rentabilidad del hato (Plumb, 2006; Thomson, 2009; Thomson, 2010).

La acción oxitócica sobre el miometrio sólo ocurre cuando la presencia de estrógenos es elevada, es decir, unos días antes del parto, durante éste y en los primeros días posteriores, así como en el período de celo (Thomson, 2009; Thomson, 2010).

## **Reacciones adversas.**

Por lo general se presenta sólo cuando se utiliza en pacientes inapropiados como lo son aquellas hembras con atonía (por parto atrasado), torción uterina mala posición fetal, ya que puede causar ruptura uterina; y en dosis muy altas. Las reacciones de hipersensibilidad son una posibilidad en los productos no sintéticos (Plumb, 2006).

## **Contraindicaciones**

Entre las principales se han citado a la hipersensibilidad, distocia debida a presentación fetal anormal, a menos que se realice la corrección. De esta forma, cuando se emplea en el período pre – parto, la oxitocina debería ser utilizada cuando hay relajación cervical natural o antes de la administración de estrógenos, así antes de emplear oxitocina siempre se debe tratar la hipoglucemia o hipocalcemia pre – existente. No obstante, excepto por el aborto no hay indicaciones para utilizar oxitocina durante el primer tercio de la gestación (Plumb, 2006).

No deberá utilizarse este producto 30 días antes del sacrificio de los animales destinados al consumo humano, de tal forma que no se debe industrializar la leche proveniente de los animales tratados hasta 3 días después de la última aplicación. No se debe de usar cuando hay prolapso uterino y tampoco se sugiere su uso en animales con atonía uterina crónica (Thomson, 2009; Thomson, 2010).

Del mismo modo, no se recomienda su utilización en distocias por presentación anormal, desproporción pélvico – fetal o cualquier tipo de obstrucción mecánica, enfermedades cardiovasculares, hembras con predisposición a ruptura uterina, además de que se debe de administrar con precaución en toxemias o cuando no exista dilatación del cuello uterino en la inducción al parto (Thomson, 2009; Thomson, 2010).

### **Interacciones farmacológicas**

Si se emplean agentes simpaticomiméticos en forma concurrente con oxitocina, puede producirse hipertensión post – parto. Por otro lado, cuando se dosifica o prescribe la oxitocina de forma concomitante con anestésicos a base de ciclopropano se puede conducir a hipotensión y bradicardia sinusal materna con disritmias atrioventriculares. También se describen que es incompatible con fibrinolisina, bitartrato de norepinefrina (noradrenalina), edisilato de proclorperacina y warfarina sodica (Philip, 2004; Plumb, 2006).

### **Forma farmacéutica (presentación comercial)**

En la tabla 11 se muestran los principales productos comerciales existentes en México y cuyo principio activo es la oxitocina. Además en la misma tabla se indica la posología de cada producto y que ya fue resumida en el apartado de posología.

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	POSOLOGÍA
------------------	------------------	-----------

Oxitocina sintética	Contraxil. inyectable ®.	Solución	<p>Vaca y yegua: 100 – 140 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Oveja y cabra: 20 – 40 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Cerda: 60 – 100 UI Dt vía IM.</p> <p>Perra: 10 – 20 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Gata: 6 – 10 UI Dt vía IM o SC.</p>
	Fast Track oxitocina 20 UI. Solución inyectable ®.		<p>Vacas y yeguas: 100 UI Dt vía IM.</p> <p>Ovejas y cabras: 10 UI Dt vía IM.</p> <p>Cerdas: 40 – 60 UI Dt vía IM.</p> <p>Perras y gatas: 5 – 10 UI Dt vía IM.</p>
	Hipofisin. inyectable ®.	Solución	<p>Vacas: durante el parto e incluso en el puerperio se sugieren dosis de 40 – 80 UI Dt vía IM o SC. No obstante, para producir la bajada de la leche se dosifica a razón de 20 – 40 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Yeguas: los mismos usos que en las vacas sin embargo las dosis varían desde 20 – 100 UI Dt vía IM o SC y de 20 – 40 UI Dt vía IV.</p> <p>Cerdas: 10 – 20 UI Dt vía IM o SC</p>



	<p>Hipoxin Forte. Solución inyectable ®.</p> <p>Lactocin 20. Solución inyectable ®.</p> <p>Oxipar. Solución inyectable ®.</p>	<p>(hasta 250 kg de peso); o bien, 30 UI Dt vía IM o SC (más de 250 kg de peso).</p> <p>Perras: 2 – 10 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Gatas: 2 – 5 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Vacas y Yeguas: 100 UI Dt vía IM.</p> <p>Cerdas: 20 – 50 UI Dt vía IM.</p> <p>Ovejas, cabras, perras y gatas: 10 – 20 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>En obstetricia:</p> <p>Bovinos y equinos: 100 UI Dt vía IM.</p> <p>Porcinos, ovinos y caprinos: 30 – 50 UI Dt vía IM.</p> <p>Perros: 5 – 30 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Gatos: 5 a 10 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Vacas y yeguas: 100 UI Dt vía IM, SC e IV.</p> <p>Cerdas: 1 – 2.5 ml Dt vía IM.</p> <p>Ovejas, cabras, perras y gatas: 0.5 – 1</p>
--	---	--

		ml Dt vía IM.
	Oxipulsin. Solución inyectable ®.	Vacas y yeguas: 100 UI Dt vía IM, SC e IV.  Ovejas y cabras: 60 UI Dt vía IM o SC.  Cerdas: 20 – 50 UI Dt vía IM o SC.
	Oxitocina 20. Solución inyectable ®.	Bovinos y equinos: 100 UI Dt vía IM, SC e IV.  Caprinos y Ovinos: 60 UI Dt vía IM o SC.  Porcinos: 20 – 50 UI Dt vía IM o SC.
	Oxito – Vet. Solución inyectable ®.	Caninos y Felinos: 10 – 20 UI Dt vía IM o SC.  Bovinos y equinos: 10 UI Dt vía IM, SC e IV.  Ovinos y caprinos: 6 UI Dt vía IM o SC.
	Parylac. Solución inyectable®.	Porcinos: 20 – 50 UI Dt vía IM o SC.  Caninos y felinos: 12 – 20 UI Dt vía IM o SC.

	<p>Poxina Forte. Solución inyectable ®.</p> <p>Principio oxicótico. Solución inyectable ®.</p> <p>Pro – parto. Solución inyectable ®.</p>	<p>Vacas y yeguas: 100 UI Dt vía IM, SC e IV.</p> <p>Cerdas: 40 – 60 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Ovejas, cabras, perras y gatas: 10 – 20 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Bovinos: 40 – 100 UI Dt vía IM, SC e IV.</p> <p>Equinos: 40 – 80 UI Dt vía IM, SC e IV.</p> <p>Porcinos: 20 – 80 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Ovinos y caprinos: 20 – 100 UI. Dt vía IM o SC.</p> <p>Cánidos y félidos: 5 – 40 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Bovinos y equinos: 100 UI Dt vía IM, SC e IV.</p> <p>Porcinos y ovinos: 30 – 50 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Caninos y felinos: 5 – 10 UI Dt vía IM</p>
--	---	---

	<p>Oxitocil doble potencia. Solución inyectable. En combinación con clorobutanol 0.5 mg c.b.p. 1 ml ®.</p> <p>Oxitocina inyectable. Solución inyectable. En combinación con clorobutanol 5 mg y ácido acético 25% c.b.p 1 ml ®.</p> <p>Lactopar. Solución inyectable ®.</p>	<p>o SC.</p> <p>Bovinos y equinos: 140 – 200 UI Dt vía IM, SC e IV.</p> <p>Porcinos: 60 – 100 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Caprinos y ovinos: 10 – 20 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Cánidos y félidos: 10 – 20 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Vacas y yeguas: 100 UI Dt vía IM, SC e IV.</p> <p>Cerdas y borregas: 30 – 50 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Perras: 10 – 20 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Para usos obstétricos:</p> <p>Yeguas y vacas: 100 UI Dt vía IM, SC e IV.</p> <p>Cerdas y borregas: 30 – 50 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Para el bajado de leche:</p>
--	---	--

	<p>Oxitocina Maltacleyton. Solución inyectable ®.</p> <p>Oxitodin. Solución inyectable ®.</p>	<p>Vacas: 10 – 20 UI Dt vía IM, SC e IV.</p> <p>Cerdas: 5 – 10 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Obstetricia:</p> <p>Vacas: 70 – 100 UI Dt vía IM, SC e IV.</p> <p>Yeguas: 70 – 150 UI Dt vía IM, SC e IV.</p> <p>Cerdas, ovejas y cabras: 30 – 50 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Perras: 5 – 25 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Gatas: 5 – 10 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Eyección láctea:</p> <p>Vacas y yeguas: 10 – 20 UI Dt vía IM, SC e IV.</p> <p>Cerdas, ovejas y cabras: 0.5 – 20 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Vacas y yeguas: 50 - 100 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Borregas, cabras y cerdas: 20 – 40 UI Dt vía IM o SC.</p>
--	---	--

	<p>Oxitosynt. inyectable ®.</p> <p>Solución</p>	<p>Perras y gatas: 5 – 10 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Esta dosificación podrá repetirse de 2 a 4 horas después de la primera administración.</p> <p>Obstetricia:</p> <p>Vacas: 75 – 100 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Yeguas: 75 – 150 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Cerdas, ovejas y cabras: 30 – 50 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Perras: 5 – 25 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Gatas: 5 – 10 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Eyección de la leche:</p> <p>Vacas y yeguas: 10 – 20 UI Dt vía IM, SC e IV.</p> <p>Cerdas, ovejas y cabras: 5 – 20 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Perras: 2 – 10 UI Dt vía IM.</p> <p>Gatas: 1 – 10 UI Dt vía IM.</p> <p>Bovinos: 100 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Ovinos, caprinos y porcinos: 40 – 60</p>
--	---	--

		<p>UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Caninos y felinos: 5 – 20 UI Dt vía IM o SC.</p>
Oxitocina	<p>Fetol. Solución inyectable ®.</p> <p>Fetol plus. Solución inyectable ®.</p> <p>Lavepituin posterior. Solución inyectable ®.</p>	<p>Bovinos y equinos: 40 – 100 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Porcinos, ovinos y caprinos: 2.5 – 10 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Caninos: 1 – 10 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Felinos: 0.5 - 5 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Bovinos y equinos: 40 – 100 UI Dt vía IM.</p> <p>Porcinos, ovinos y caprinos: 2.5 – 10 UI Dt vía IM.</p> <p>Caninos: 1 – 10 UI Dt vía IM.</p> <p>Felinos: 0.5 – 5 UI Dt vía IM.</p> <p>Ganado mayor: 50 – 100 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Ganado menor: 20 – 50 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Mastitis: administrar por vía IV de 20</p>

	<p>Placentanier. Solución inyectable. En combinación con benzofenol 5mg ®.</p>	<p>– 30 UI Dt, además de que se sugiere practicar el ordeño de la leche residual a los 5 ó 10 minutos de la inyección y ayudarse con fármacos como antiinflamatorios y antibióticos.</p> <p>Obstetricia:</p> <p>Vacas y yeguas: 50 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Cerdas y perras: 10 – 20 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Eyección láctea:</p> <p>Vacas: 20 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Cerdas: 10 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Vacas y yeguas: 50 – 100 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Borregas, cabras y cerdas: 20 – 40 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Perras y gatas: 5 – 10 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Estas dosificaciones podrán repetirse de 2 a 4 horas después.</p>
	<p>Placentyn. Solución inyectable ®.</p>	



	<p>Super Placentyl. Solución inyectable ®.</p> <p>Extracto pituitario posterior. Solución inyectable ®.</p>	<p>Vacas y yeguas: 100 UI Dt vía IM, SC e IV.</p> <p>Borregas, cabras y cerdas: 20 – 50 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Perras y gatas: 10 – 20 UI Dt vía IM o SC.</p> <p>Vacas y yeguas: 50 – 100 UI Dt vía IM.</p> <p>Borregas, cabras y cerdas: 30 – 50 UI Dt vía IM.</p> <p>Perras y gatas: 5 – 30 UI Dt vía IM.</p> <p>La dosis se puede repetir en un intervalo de 1 – 2 horas.</p>
Oxitocina.	Extracto pituitario anterior. Solución inyectable ®.	<p>Vacas: 50 – 100 UI Dt vía IM.</p> <p>Borregas, cabras y cerdas: 30 – 50 UI Dt vía IM.</p> <p>Perras y gatas: 5 – 30 UI Dt vía IM.</p>

<p>Carbetocina</p>	<p>Carbet – F. Solución inyectable ®.</p> <p>Decomoton. Solución inyectable ®.</p> <p>Carbeto – Jet NRV. Solución inyectable ®.</p> <p>Carbetocina L. A. Veyx. Solución inyectable. En combinación de hemihidrato de clorobutanol (2 mg) como</p>	<p>Vacas: 0.175 - 0.35 mg Dt vía IM o SC.</p> <p>Cerdas: 0.105 – 0.21 mg Dt vía IM o SC.</p> <p>Perras: 0.021 – 0.049 mg Dt vía IM o SC.</p> <p>Cerdas: 0.03 mg / 10 kg en dosis única.</p> <p>Vacas: 0.15 – 0.20 mg / 10 kg de peso en dosis única.</p> <p>Vacas: 0.175 – 0.35 mg / animal, dosis única.</p> <p>Ovejas y cabras: 0.035 – 0.07 mg / animal, dosis única.</p> <p>Porcinos: 0.1 - 0.2 mg / animal, dosis única.</p> <p>Caninos: 0.021 a 0.049 mg / animal, dosis única.</p> <p>Vía de administración: IM o IV.</p> <p>Vacas: 0.35 – 0.175 mg / animal.</p>
--------------------	---	--

	preservativo ®.	Cerdas: 0.03 – 0.07 mg / animal. Vía de administración: IM o IV.
Oxilerin	Neurofisin. Solución inyectable ®.	Vacas y yeguas: 40 – 60 UI Dt IM o SC y de 20 – 40 UI Dt vía IV lento. Ovejas y cabras: 6 – 15 UI Dt IM o SC y de 2 – 5 UI Dt vía IV lento. Cerdas: 20 – 40 UI Dt vía IM o SC y de 5 – 15 UI Dt vía IV lento. Perras: 3 – 12 UI Dt vía IM o SC y de 0.5 UI Dt IV lento. Gatas: 3 – 5 UI Dt vía IM o SC y de 0.5 UI Dt vía IV lenta. En caso de necesitarse se puede repetir el tratamiento a la misma dosis media hora después de la inyección inicial.

Tabla 11. Productos comerciales existentes en México con oxitocina como principio activo

(Jainudeen y Rosmina2000; Thompson, 2003; Thomson, 2005; Plumb, 2006; Thomson, 2010).

#### 6.7.4. SOMATOTROPINA

## **Nombre genérico**

Somatotropina, hormona del crecimiento (GH).

## **Origen y química**

La somatotropina es una hormona polipeptídica con un peso molecular de aproximadamente 22 Kd, sintetizada, almacenada y secretada por las células somatotropas de la adenohipófisis. La GH se sintetiza y se libera bajo la influencia de GHRH y su secreción es pulsátil. La somatotropina humana, bovina y porcina se obtiene comercialmente por técnicas recombinantes (Duncan, 2002).

## **Acción farmacológica**

Los efectos de la somatotropina se puede dividir en dos categorías principales: acciones rápidas o metabólicas y acciones lentas o hipertróficas. Los efectos catabólicos agudos se deben a la disminución de la utilización de carbohidratos y desajuste de la absorción de glucosa por las células, que tiene como resultado intolerancia a la glucosa e hiperinsulinismo secundario. Los efectos anabólicos, más lentos, se deben a los factores de crecimiento insulinoides (IGF<sub>5</sub>). Estas hormonas se producen en muchos tejidos, especialmente en el hígado, en respuesta a la somatotropina (Duncan, 2002).

## **Farmacodinamia**

Via IGF-1, la somatotropina aumenta la síntesis de proteínas y disminuye su catabolismo movilizando las grasas. Este efecto de ahorro de proteínas es importante para el desarrollo y el crecimiento (Duncan, 2002).

## **Farmacocinética**

La GH es bien absorbida después de su administración subcutánea o intramuscular. Posterior a una inyección intravenosa, la vida media es de 20 a 30 minutos pero después de la administración subcutánea o intramuscular, la concentración serica varia con una vida media de 3 a 5 horas. Se metaboliza en hígado y se excreta por bilis (Duncan, 2002).

### **Usos terapéuticos**

La somatotropina bovina se ha usado en el ganado vacuno aumentando la eficiencia del alimento, con lo que produce un aumento de proteína y una disminución de grasa proporcionando una canal muy deseable en cuanto al grado de engrasamiento y calidad de carne. Tambien se ha usado para aumentar la producción de leche en la vaca; también afecta a su constitución, disminuyendo los ácidos grasos de cadena corta y media e incrementando los de cadena larga (Duncan, 2002).

Se utiliza en pequeñas especies para el tratamiento de enanismo pituitario.

### **Posología**

Aplicar una dosis de 320 mg (BOOSTIN-G) o 500 mg (BOOSTIN-S) cada 14 días SC, el periodo óptimo para la aplicación será después del pico de la lactación (60-100 días en leche) y suspender 30 días antes del secado (Thomsom, 2010).

El POSILAC (Monsanto) de de 500 mg (Sometribove, USAN) en una preparación de liberación retardada, que se administra cada 14 días (Duncan, 2002; [http://www.oepm.es/pdf/ES/0000/000/02/00/04/ES-2000437\\_T3.pdf](http://www.oepm.es/pdf/ES/0000/000/02/00/04/ES-2000437_T3.pdf)).

### **Reacciones adversas (toxicidad)**

En bovinos, el tratamiento con somatotropina produce un descenso inicial en la ingestión de alimento, pero a las pocas semanas se observa un amuneto; también se ha sugerido que aumenta la incidencia de mamitis, lo que puede tener relación con el amuneto de la producción de leche(Duncan, 2002; Thomsom, 2010).

## **Contraindicaciones**

No se reportan en la literatura (Duncan, 2002).

## **Interacciones farmacológicas**

Posible sinergismos con ACTH (Duncan, 2002).

## **Forma farmacéutica**

POSILAC (Monsanto) solución inyectable, BOOSTIN-G y BOOSTIN-S (Intevet) inyectable (Thomsom, 2010; [http://www.oepm.es/pdf/ES/0000/000/02/00/04/ES-2000437\\_T3.pdf](http://www.oepm.es/pdf/ES/0000/000/02/00/04/ES-2000437_T3.pdf))

## **6.8 PROSTAGLANDINAS**

### **6.8.1 FARMACOLOGÍA DE LAS PROSTAGLANDINAS.**

Las prostaglandinas son ácidos grasos derivados del ciclopentano que se sintetizan a partir de un precursor común llamado ácido araquidónico o prostanoico. Este se deriva a su vez de diversos fosfolípidos, como los de la membrana celular, o bien del ácido linoleico de la dieta, por acción de una enzima acilhidrolasa, aunque se puede ingerir como tal en la dieta (Sumano y Ocampo, 2006).

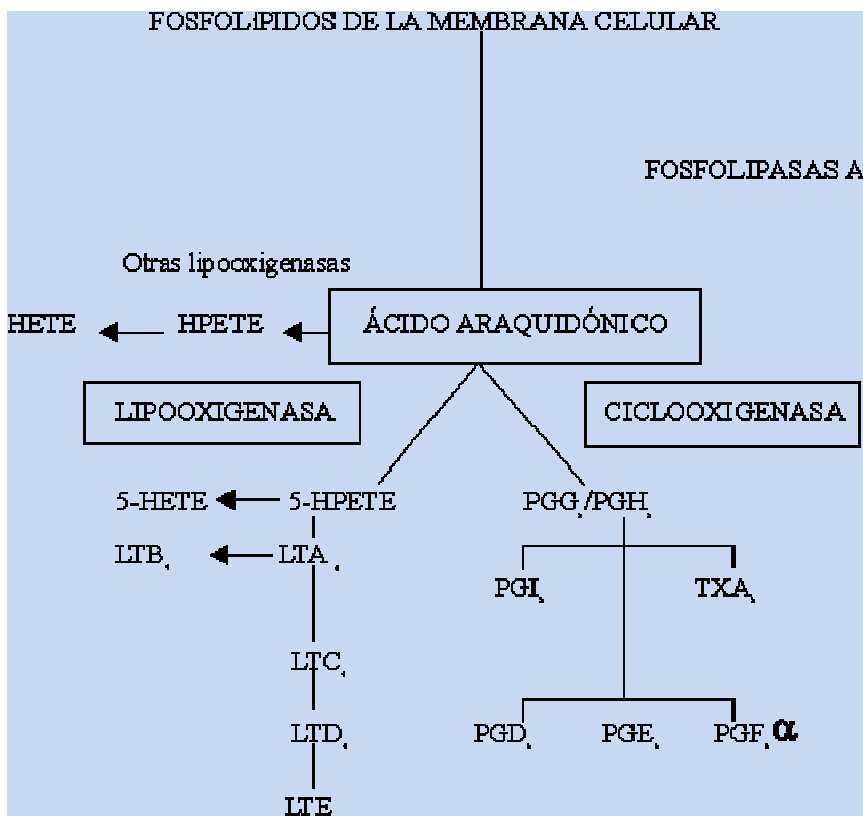


Figura 12. Síntesis del ácido araquidónico incluyendo a la  $PGF_{2\alpha}$ .

Las prostaglandinas en sí se originan a partir de diversos estímulos físicos, químicos, hormonales y neurohumorales. Dichos estímulos transforman al ácido en dos líneas principales de prostaglandinas, entre las cuales se han citado las siguientes:

Los derivados de la lipoxigenasa, como el ácido 12 – hidroperoxiaraquidónico (HPETE) y su derivado el ácido 12 – hidroxiaquidónico (HETE), cuyas acciones son de orden inmunológico y de activación de macrófagos.

Los derivados de las cicloxigenasas, que dan lugar a las prostaglandinas de las series E, F, G y H, además del tromboxano ( $TXA_2$ ), así como la  $PGI_2$  y prostaciclina sintetasa (Sumano y Ocampo, 2006).

Al respecto, al igual que todas las hormonas peptídicas y las catecolaminas, las prostaglandinas transmiten su mensaje hormonal utilizando el modelo de receptor móvil dentro de la membrana, por lo

que se ha postulado que la prostaglandina se acopla a su receptor en la membrana celular, donde induce en éste un cambio electromagnético que le permite desplazarse entre las dos capas fosfolipídicas de la membrana hasta acoplarse con la enzima adenil ciclasa que se encuentra normalmente incluida en la membrana. De esta manera, el complejo formado por la prostaglandina – receptor – adenil ciclasa induce la actividad del AMPc en un proceso que exige gasto de energía. Así, el AMPc actúa como segundo mensajero dentro de la célula, de modo que activa los sistemas enzimáticos de las protein – cinasas; lo que da lugar a la respuesta fisiológica de la célula (Sumano y Ocampo, 2006).

Dicha respuesta puede incluir la síntesis de esteroides u hormonas polipeptídicas, alteración en la permeabilidad y aumento de la actividad linfocitaria, sin embargo, el efecto de AMPc está limitado por procesos de biotransformación llevados a cabo por la enzima fosfodiesterasa en presencia de iones de  $Mg^{++}$ . Finalmente, antes de ser metabolizado el AMPc promueve la liberación de prostaglandina, con lo cual se establece una retroalimentación positiva a nivel celular (Sumano y Ocampo, 2006).

### *Acciones fisiológicas*

Aunque las acciones fisiológicas de las prostaglandinas son tan variadas como los sitios donde se sintetizan, solo se mencionan las más importantes:

#### *Tromboxano y prostaciclina*

Se ha demostrado la existencia de dos prostaglandinas con acciones fisiológicas opuestas: el tromboxano ( $TXA_2$ ) y la prostaciclina ( $PGI_2$ ). Al respecto, el primero promueve la agregación plaquetaria y tiene acciones constrictoras en la musculatura vascular. Se produce en los microsomas renales, en pulmón y en bazo durante el choque cardiovascular, sin embargo también tiene acción sobre las plaquetas, de tal manera que el contacto de estas últimas con la colágena induce sobreproducción de  $TXA_2$  y agregación de plaquetas para promover la coagulación. En contraposición, la  $PGI_2$  inhibe la agregación plaquetaria, además de inducir



vasodilatación, disminución de la secreción gástrica y parece también participar en la liberación de renina. De esta forma, la PGI<sub>2</sub> se produce principalmente en las células endoteliales y mantiene el equilibrio entre la agregación plaquetaria e inhibición de la misma.

#### *Prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)*

La PGE<sub>2</sub> produce vasodilatación, broncodilatación, promueve la natriuresis, aumenta la motilidad y la secreción gastrointestinal, participa en la lipólisis y es el origen de la contracción del músculo liso de las vesículas seminales, de modo que contribuye en la contracción de los conductos genitales durante la eyaculación. Aunque se produce en muchas partes del organismo, los principales sitios parecen ser las células intersticiales de la corteza renal (se cree que participa en la regulación de la renina), la arteria pulmonar fetal, útero y vesículas seminales.

#### *Prostaglandina F<sub>2</sub>ALFA (PGF<sub>2α</sub>)*

Desde el punto de vista reproductivo ésta es la prostaglandina más importante. Inicialmente se especulaba sobre la existencia de un factor uterino que determinaba la vida del cuerpo lúteo (CL), y finalmente se encontró que la PGF<sub>2α</sub> es la causa primaria de la luteólisis en la mayor parte de las especies estudiadas hasta ahora (Sumano y Ocampo, 2006).

En la tabla 12 se resumen las principales prostaglandinas con sus respectivas acciones.

NOMBRE	ACCIONES PRINCIPALES
Tromboxano (TXA <sub>2</sub> )	Promueve la agregación plaquetaria y tiene acciones constrictoras en la musculatura vascular.
Prostaglandina E <sub>2</sub> (PGE <sub>2</sub> )	Contracción del músculo liso de las vesículas seminales durante la eyaculación, vasodilatación,

	broncodilatación y promueve la natriuresis.
Prostaciclina (PGI <sub>2</sub> )	Inhibe la agregación plaquetaria, induce vasodilatación, participa en la liberación de la renina.
Prostaglandina F <sub>2</sub> ALFA (PGF <sub>2α</sub> )	Luteólisis a final del diestro o gestación, genera contracciones en la musculatura lisa uterina y ayuda en el transporte de los espermatozoides y la involución uterina

Tabla 12. Resumen de las prostaglandinas con sus respectivas acciones fisiológicas.

### 6.8.2 PGF<sub>2α</sub>

#### Nombre genérico.

La prostaglandina más estudiada por sus efectos en la reproducción, es la PGF<sub>2α</sub> y sus principales análogos que son: Cloprostenol, Dinoprost (sal de trometamina), Tiaprost, Frenprostaleno, Alfaprostol y Enzaprost, aunque sólo los dos primeros son los más accesibles (Concannon, 2002; Sumano, 2003).

#### Origen y química.

Las prostaglandinas son ácidos grasos derivados del ciclopentano que se sintetizan a partir de un precursor común llamado ácido araquidónico o prostanoico. En la actualidad se acepta que la PGF<sub>2α</sub> un ácido graso insaturado de 20 átomos de carbono, contiene un anillo ciclopentano y dos cadenas laterales, presenta un grupo oxhidrilo en la posición 9, siendo la sustancia uterina (probablemente de

origen endometrial) que induce la regresión del CL en animales domésticos, incluidos vacas, cabras, yeguas, cerdas y ovejas, aunque no desempeña un papel natural en perras, gatas o primates (Cunningham, 2000; Concannon, 2002; Echeverría, 2005; Sumano y Ocampo, 2006).

### **Acción farmacológica.**

Las prostaglandinas ejercen cierto control del ciclo estral, así como la reducción del CL durante los días 6 – 17 del ciclo estral (por ello en bovinos se usa en la sincronización de celos). Además, se ha citado que las prostaglandinas son las responsables de inducir la luteólisis hacia el final del diestro o gestación. De esta forma, cuando son administradas en la segunda mitad de la gestación promueven la regresión luteal con lo cual induce un descenso de la progesterona plasmática e impulsan las contracciones del miometrio conjuntamente con la liberación de oxitocina (estimulada por PGF<sub>2α</sub>) y de esta manera provoca el aborto o la reabsorción del producto. Particularmente, la PGF<sub>2α</sub> genera contracciones en la musculatura lisa uterina (uterotónico) al mismo tiempo que provoca la apertura del cuello, también es importante en la involución uterina y en el transporte de los espermatozoides (Jainudeen y Rosnina, 2000; De la Sota *et al*, 2002; Echeverría, 2005; Plumb, 2006).

### **Farmacodinamia**

Su mecanismo de acción se halla estrechamente relacionado con receptores específicos de membrana que activan una proteína G específica desencadenando la cascada de AMPc y la correspondiente liberación de Ca<sup>++</sup> por medio del fosfatidil inositol. Al mismo tiempo se hace referencia a la presencia de diferentes receptores para cada prostaglandina, el órgano de expresión de receptores para PGF más abundante es el cuerpo lúteo. Es importante resaltar que la cantidad de receptores presentes varía con el momento del ciclo (Jainudeen y Rosnina, 2000; Echeverría, 2005).

La PGF<sub>2α</sub> produce vasoconstricción y broncoconstricción, no obstante en el macho también se ha sugerido que puede aumentar la cantidad de espermatozoides por eyaculado. En este sentido,

estudios recientes indican que la motilidad de los espermatozoides y por ello su transporte en el tracto genital femenino, están ligados a la concentración de prostaglandinas en el semen. Además, otros estudios sugieren que, la liberación de ICSH o LH y testosterona (en los machos) están mediados por la concentración de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  en el plasma. Así, esta prostaglandina se sintetiza en casi todos los tejidos del organismo, pues en la mayor parte de ellos se encuentra la enzima 9 – ceto – reductasa (Sumano y Ocampo, 2006; Thomson, 2009).

### **Farmacocinética**

En cuanto a su metabolismo, las prostaglandinas tienen una vida media biológica corta. Por ejemplo, la administración de una dosis terapéutica de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  se elimina por completo en 6 horas; no obstante, la biotransformación de tromboxanos y prostaciclina es casi inmediata a nivel cardiovascular. De esta forma, las prostaglandinas se biotransforman en gran medida por oxidación del C15, principalmente a nivel de pulmón, bazo y riñón, sin embargo, en dicho carbono también se llevan a cabo procesos de reducción y de saturación. Además estos compuestos se biotransforman por oxidación del radical COOH y por oxidación en cadena, por lo que muchos de los metabolitos de las prostaglandinas se utilizan para la determinación de los niveles plasmáticos de estas por radioinmunoanálisis por ser más estables; así para determinar las concentraciones plasmáticas de  $\text{PGF}_2$  se utiliza el radioinmunoanálisis del 13 – 14 dihidro 15 – ceto  $\text{PGF}_2$  (De la Sota *et al*, 2002; Sumano y Ocampo, 2006). Y el dinoprost que es una prostaglandina natural, es rápidamente asimilada por que cada mecanismo asimilado con el metabolismo de las prostaglandinas naturales ya existe en el organismo; no necesita ser establecido ningún sistema metabólico, de transporte, excretor o de enlace (Rojas, 2003).

Tomando en cuenta que, si la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  pasara del endometrio a la circulación sistémica, se inactivaría al pasar por el pulmón, bazo y el hígado, por lo tanto llegaría en condiciones insuficientes al ovario. Esta dificultad se evitaría con el mecanismo de contracorrientes, en donde la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  pasa del endometrio a la vena uterina y de esta a la arteria útero – ovárica que corre paralela a la vena en una sección, por medio de gradientes de concentración (Echeverría, 2005; Sumano y Ocampo, 2006)

De esta manera, se ha sugerido que el mecanismo de regresión lútea de la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  se debe a que disminuye la irrigación del CL, con lo que interfiere con el aporte hormonal al mismo; además, la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  parece tener efecto lítico directo sobre las células luteínicas (Echeverría, 2005; Sumano y Ocampo, 2006)

La vida media de las PG es de sólo unos segundos y se encuentra en circulación unos pocos minutos después de la inyección IM, o tal vez un poco más si es administrada por vía SC. Se ha mencionado que el 80 al 95% de la dosis es rápidamente eliminada por orina sufriendo tres procesos previos de degradación:

- 1) Deshidrogenación del C15
- 2)  $\beta$ -oxidación de la cadena lateral carboxílica
- 3)  $\omega$ -oxidación (Echeverría, 2005).

### **Posología y usos terapéuticos**

A continuación se puntualizan los usos y algunas dosis de las prostaglandinas cloprostenol y dinoprost en medicina veterinaria, aunque en el apartado de forma farmacéutica en la tabla 13 se describen a detalle las dosis en los productos comerciales existentes en México.

#### *Cloprostenol:*

##### Caninos

Para tratamiento adyuvante de piómetra a cuello abierto: 1 – 5  $\mu\text{g}$  / kg (ruta sin especificar, se recomienda IM). Una vez por día, por semana, se pueden necesitar hasta 2 – 3 semanas de tratamiento.

Como abortivo: 1 – 2.5  $\mu\text{g}$  / kg / día /SC durante 4 – 7 días (en perras de menos de 28 días de gestación) (Plumb, 2006).

#### Bovinos

Para piómetra o endometritis crónica, retención placentaria, fetos momificados y quistes luteales se sugieren 500  $\mu\text{g}$  Dt vía IM.

En los casos de estro no observable o indetectable y para aborto de hasta 150 días de gestación, la dosis es de 500  $\mu\text{g}$  Dt vía IM.

Para reproducción controlada: solo en animales con CL maduro se administran 500  $\mu\text{g}$  Dt vía IM, pero bajo esta metodología se debe repetir la dosis a los 11 días después (Plumb, 2006).

#### Equinos

Para causar aborto previo al día 12 de gestación: 100  $\mu\text{g}$  Dt vía IM (Plumb, 2006).

#### Porcinos

Para inducir parto en cerdas la dosis sugerida es de 175  $\mu\text{g}$  Dt vía IM, sin embargo, se debe administrar dos días antes de la fecha probable de la parición.

#### Ovinos y caprinos:

Para inducir el parto, se administran dosis de 62.5 – 125  $\mu\text{g}$  Dt vía IM a los 144 días de gestación, durante las primeras dos horas de la mañana (Plumb, 2006).

#### *Dinoprost:*

## Caninos

Para el tratamiento de piómetra, el dinoprost se usa a razón de 0.025 – 0.25 mg / kg IM cada 12 horas y a dosis efecto. Para ello, inicialmente se puede usar la dosis más baja, además de que siempre se debe adyugar la terapia con antibióticos sistémicos.

Por otro lado, en hiperplasia endometrial quística con o sin piómetra la dosis sugerida es de 0.1 – 0.25 mg / kg vía IM día hasta detener la exudación, pero sin superar los 5 días. Si la exudación es recurrente se debe tratar con 0.25 – 0.5 / kg IM del mismo modo como ya fue descrito. Sin embargo, no se debe administrar un tercer curso de terapia.

Como abortivo durante la primera mitad de la gestación se pueden usar 250 µg / kg / 12 horas vía SC durante cuatro días, comenzando como mínimo 5 días después del diestro citológico. Durante la segunda mitad de la gestación, previamente verificada la preñez, inyectar 250 µg / kg / 12 horas vía SC hasta llegar al aborto (Plumb, 2006).

## Felinos

Para el tratamiento de piómetra inicialmente se dosifica 0.1 mg / kg vía SC y posteriormente 0.25 mg / kg vía SC, cada 24 horas durante 5 días.

Como abortivo después del día 40 de gestación: 0.5 – 1 mg / kg vía SC inicialmente y luego 24 horas más tarde en el mismo protocolo (Plumb, 2006).

## Bovinos

Para sincronización estral en ganado de carne y novillas lecheras no lactantes se dosifican 25 mg Dt vía IM ya sea 1 ó 2 veces en un intervalo de 10 – 12 días.

En los casos de estro silencioso en ganado lechero lactante con CL se pueden prescribir 25 mg Dt vía IM.

Como abortivo entre los 5 y 150 días de gestación se usan 25 – 30 mg Dt vía IM. Después de los 150 días usar la misma dosis más 25 mg de dexametasona.

Para inducir el parto, se sugieren 25 – 30 mg Dt vía IM (Echeverría, 2005; Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2006).

## Equinos

En inducción de actividad cíclica en animales con CL persistente se usan 5 mg Dt vía IM.

Por el contrario, para el control del estro se usa 1 mg / 45 kg vía IM.

Como abortivo previo al día 12 de gestación se usan 5 mg Dt vía IM, pero después del cuarto mes de gestación la dosis varía y se sugieren 1 mg / 45 kg cada 24 horas hasta que suceda el aborto, no obstante después del día 80 y hasta el 300 se incrementa la dosis hasta 2.5 mg / 12 horas por vía IM.

En los casos de sincronización estral en yeguas que ciclan con normalidad se puede usar el método de dos inyecciones, el cual consiste en administrar 5 mg el día 1 y repetir el día 16. Por otro lado, el método en combinación con progestágeno (altrenogest) cita que las dosis son de 0.44 mg / kg oral durante 8 – 12 días, donde el último día del progestágeno se deben administrar 5 mg de dinoprost vía IM (Echeverría, 2005)

## Porcinos

Para sincronización estral en los días 15 – 55 de gestación, se pueden usar 15 mg Dt vía IM, seguido en 12 horas por 10 mg Dt vía IM.

Como abortivo en cerdas se deben usar 5 – 10 mg Dt vía IM.

Para inducir el parto: 10 – 25 mg Dt vía IM desde 2 – 6 días antes de la fecha esperada (Plumb, 2006).

## Ovinos y caprinos

Sincronización estral en ovejas y cabras:

Ovejas: administrar 8 mg Dt vía IM el día 5 del ciclo estral y repetir en 11 días.



Cabras: administrar 8 mg Dt vía IM el día 4 del ciclo estral y repetir en 11 días.

Inducción de estro en cabras (peso de hasta 65 kg), se sugiere usar 2.5 mg Dt vía IM en los días 4 – 17 del ciclo estral.

Como abortivo en cabras se recomienda usar 5 – 10 mg Dt vía IM durante toda la gestación, no obstante en ovejas durante los dos primeros meses de gestación la dosis es de 10 – 15 mg Dt vía IM.

Para inducir el parto en cabras se usan 2.5 – 5 mg Dt vía IM en el día 144 de gestación.

Para metritis crónica o piómetra en cabras se sugiere el uso de 2.5 – 5 mg Dt vía SC con antibióticos sistémicos (Echeverría, 2005; Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2006).

### **Reacciones adversas (toxicidad)**

Causan un aumento del tono del músculo liso, causando diarrea, malestar abdominal, broncoconstricción y aumento de la presión arterial. En pequeñas especies otro de los efectos incluye el vómito. Induce aborto y puede causar retención placentaria (Reedy, 2009).

El dinoprost no debe administrarse de forma intravenosa. Nunca debe administrarse en animales que estén preñados, amenos que se desee el aborto (Reedy, 2009).

Debe ser manejado con precaución por mujeres embarazadas y por personas con problemas respiratorios (Philip, 2004; Reedy, 2009).

Los efectos secundarios comunes de la PGF en los perros, incluyen hipersalivación, reflejo de defecación, micción, inquietud, ansiedad, fiebre y emesis (Concannon, 2002; Philip, 2004).

### **Contraindicaciones**

En ningún caso las prostaglandinas deben ser manipuladas por mujeres gestantes o que crean estar gestando, ya que pueden producir amenazas de aborto o directamente abortos, además de que se debe mantener cualquier fármaco con prostaglandinas alejado de personas asmáticas. Por otra parte, también se aconseja no usar en animales gestantes a menos que se desee aborto, lo mismo que no se

deberá administrar este producto a yeguas con trastornos respiratorios o gastrointestinales graves (Philip, 2004; Echeverría, 2005; Thomson, 2005; Thomson, 2009).

No deberá de usarse este producto 24 horas antes del sacrificio de los animales destinados a consumo humano, lo mismo que en el caso de vacas que se encuentren en producción lechera cuando menos hasta 12 horas después de la última aplicación (Thomson, 2005; Thomson, 2009).

### **Interacciones farmacológicas**

Puede ser empleada en casos de retención de placenta conjuntamente con oxitocina (ya que se aumenta su efecto) y colagenasa. En cuanto a sincronización de celos, las prostaglandinas se pueden administrar conjuntamente con implantes de progesterona, sin embargo no es aconsejable suministrar cloprostenol junto con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (Echeverría, 2005; Thomson, 2009).

La administración previa de atropina puede atenuar los efectos adversos (Philip, 2004).

### **Forma farmacéutica (nombre comercial)**

En la tabla 13 se muestran los productos comerciales, principios activos y la posología de las principales prostaglandinas y análogos que existen en México.

PRINCIPIO ACTIVO	PRODUCTOS COMERCIALES	POSOLOGÍA
Cloprostenol	Alfa zincro. Solución inyectable ®.	Vacas: 0.150 mg IM, dosis única. Cerdas: 0.075 mg IM, dosis única.  Bovinos: 500 mcg IM, dosis única.

	<p>Boviprost. Solución inyectable ®.</p> <p>Celosil. Solución inyectable ®.</p> <p>Dalmaprost – D. Solución inyectable ®.</p> <p>D-cloprostenol sanfer. Solución inyectable ®.</p> <p>Emefur. Solución inyectable ®.</p>	<p>Yeguas: 250 mcg IM, dosis única.</p> <p>Cerdas y vacas: 500 mcg Dt vía IM, en dos aplicaciones, esto es a los 2 y 7 días post – parto.</p> <p>Vacas: 0.150 mg IM, dosis única.</p> <p>Cerdas y yeguas: 0.075 mg IM, dosis única.</p> <p>Vacas: 0.150 mg IM, dosis única.</p> <p>Cerdas y yeguas: 0.075 mg IM, dosis única.</p> <p>Bovinos: 150 µg, IM.</p> <p>Sincronización de estros: dos dosis de 150 µg IM, con intervalo de 11 días.</p>
--	--	--

	<p>Luteosyl. Solución inyectable ®.</p>	<p>Vacas: 185 mcg IM, dosis única.</p> <p>Cerdas: 75 mcg IM, dosis única.</p>
	<p>Porciprost. Solución inyectable ®.</p>	<p>Cerdas: 175 mcg IM, dosis única (ya sea en inducción al parto y/o endometritis post – parto).</p>
	<p>Prostagenol - D. Solución inyectable ®.</p>	<p>Cerdas: 0.075 mg IM, dosis única.</p> <p>Yeguas: 0.75 mg IM dosis única.</p> <p>Vacas: 0.150 mg IM, dosis única.</p>
	<p>Prostal. Solución inyectable ®.</p>	<p>Bovinos: 0.150 mg IM, dosis única.</p> <p>Yeguas y Cerdas: 0.075 mg IM, dosis única.</p>
	<p>Sincronizador del celo. Solución inyectable ®.</p>	<p>Vacas: 500 mcg IM, dosis única.</p> <p>Cerdas: 175 mcg IM, dosis única.</p>

	<p>Ciclofer. Solución inyectable ®.</p>	<p>Vacas: 500 mcg IM, en sincronización de celos repetir dosis a los 11 días al no presenciar celo, en metritis crónica y piómetra repetir a los 12 días si persiste el problema.</p> <p>Cerdas: 250 – 175 mcg IM, dosis única.</p> <p>Yeguas: 250 mcg IM, dosis única.</p>
	<p>Inducel. Solución inyectable ®.</p>	<p>Vacas y vaquillas: 500 mcg IM, dosis única.</p> <p>Cerdas: 250 mcg IM, dosis única.</p>
	<p>Reprodín. Solución inyectable ®.</p>	<p>Vacas: 0.500 mg IM, en sincronización de celos repetir dosis a los 11 días al no presenciar celo, por otro lado, en metritis crónica y piómetra repetir a los 12 días si persiste el problema.</p> <p>Cerdas: 0.250 – 0.175 mg IM, dosis única.</p> <p>Yeguas: 0.250 mg IM, dosis única.</p>

	<p>Sincrocio. Solución inyectable ®.</p>	<p>Vacas: 0.500 mg IM, en sincronización de celos repetir dosis a los 11 días al no presenciar celo, en metritis crónica y piómetra repetir a los 12 días si persiste el problema.</p> <p>Cerdas: 0.250 – 0.175 mg IM, dosis única.</p> <p>Yeguas: 0.250 mg IM, dosis única.</p>
	<p>Sincroplex. Solución inyectable ®.</p>	<p>Vacas: 0.5 mg, IM, en sincronización de celos, dos dosis con intervalo de 12 días (solo si no presenta celo), sin embargo, en infecciones uterinas se administra al día 12 y 26 post – parto.</p>
	<p>Sincroprost. Solución inyectable ®.</p>	<p>Vacas: 150 mcg IM, en sincronización de celos, pero si se requieren administrar dos dosis se deben hacer con intervalo de 11 días (si no se detecta celo).</p> <p>Yeguas y cerdas: 75 mcg, IM, dosis única.</p>
	<p>Sincrocell 11 – 21. Solución</p>	

	<p>inyectable ®.</p> <p>Sincronizador de celo. Solución inyectable ®.</p> <p>Estrovet. Solución inyectable ®.</p> <p>Prosolvín. Solución inyectable ®.</p> <p>Prostagén – B. Solución</p>	<p>Vacas, novillas y yeguas: 0.150 mg IM, dosis única.</p> <p>Vacas:</p> <p>Interrupción de la gestación: 500 mcg Dt seguida de una dosis de 250 mcg Dt vía IM a las 24 hrs.</p> <p>Sincronización de celo: 500 mcg Dt vía IM y se repite la dosis a los 11 días, sólo si presenta celo.</p> <p>Cerdas: 175 mcg Dt vía IM, dosis única.</p> <p>Vacas: 500 mcg IM, dosis única.</p> <p>Cerdas: 175 mcg IM, dosis única.</p> <p>Yeguas: 250 mcg IM, dosis única.</p> <p>Vacas: 0.150 mg IM, dosis única.</p> <p>Yeguas y cerdas: 0.075 mg IM, dosis única.</p>
--	---	--

	<p>inyectable ®.</p> <p>Progestan C. Solución inyectable ®.</p> <p>Lutapros 250. Solución inyectable ®.</p> <p>Celoprost. Solución inyectable ®.</p>	<p>Vacas: 0.5 mg IM, dosis única.</p> <p>Yeguas: 0.175 – 0.5 mg IM, dosis única.</p> <p>Cerdas: 0.175 mg Dt vía IM.</p> <p>Vacas: 0.5 mg Dt vía IM o bien, 0.25 mg Dt en submucosa – intravulvar.</p> <p>Yeguas: 0.25 mg Dt vía IM.</p> <p>Cerdas: 0.175 mg Dt vía IM o bien, 0.088 mg Dt vía submucosa – intravulvar.</p> <p>Ovinos – caprinos: 0.150 mg Dt vía IM o bien, 0.075 mg Dt vía submucosa – intravulvar.</p> <p>Bovinos: 500 mcg por animal vía IM y en caso necesario repetir la dosis después de 72 horas.</p> <p>Porcinos: 175 – 250 mcg por animal vía IM para inducción de parto.</p>
--	--	--



	<p>Collprost. Solución inyectable®.</p> <p>Sincronol – 250. Solución inyectable ®.</p>	<p>Cerdas: 75 mcg Dt vía IM.</p> <p>Vacas: 500 mcg Dt vía IM.</p> <p>Cerdas: 175 mcg Dt vía IM.</p>
<p>Dinoprost trometamina.</p>	<p>Lutalyse. Solución inyectable ®.</p>	<p>Vacas: 25 – 35 mg IM, única dosis, donde la dosis más alta es recomendada para abortos e inducción al parto.</p> <p>Cerdas: 10 mg IM, única dosis.</p> <p>Perras (modelo experimental) :</p> <p>a) Dosis 30 a 50 µg/kg, IM, durante 5 – 9 días;</p> <p>b) Dosis crecientes, comenzando con 30 – 50 mcg y luego aumentar a 100 – 200 µg/kg vía IM, después de varios días.</p> <p>c) Dosis altas durante todo el tiempo (200 – 250 µg/kg vía IM) (Concannon, 2002).</p>
<p>Tiaprost trometamol.</p>	<p>- Iliren. Solución inyectable ®.</p>	<p>Bovinos: 0.525 mg IV, dosis única; o bien 0.750 mg IM, dosis única.</p>

		Ovinos y caprinos: 0.225 mg IM o SC, dosis única. Porcinos: 0.300 mg IM, dosis única. Yeguas: 0.450 mg IM, dosis única.
Etiprostón	Vetiprost. Solución inyectable ®.	Bovinos: 5 mg Dt vía IM.

Tabla 13. Posología y nombres comerciales de las prostaglandinas en México (Cunningham, 2000; Jainudeen y Rosnina, 2000; De la Sota *et al*, 2002; ; Concannon, 2002; Echeverría, 2005; Sumano, 2006; Plumb, 2006; Thomson, 2009; <http://www.virbac.com.mx/produccion/productos.asp?producto=Vetiprost>).

## 6.9 OTROS FÁRMACOS UTILIZADOS.

### 6.9.1. ANTIPROLACTÍNICOS

La prolactina es luteotrófica, por lo cual su inhibición induce la luteólisis disminuyendo la concentración sérica de progesterona por debajo de la necesaria para mantener la gestación. De esta forma, los fármacos utilizados para tal fin son la bromocriptina a dosis de 0.1 mg/kg/día durante 6 días desde el día 30; y la cabergolina, a dosis de 1.7 mcg/kg cada 48 horas por 6 días a partir del día 30 (Corrada, 2004).

Actualmente en hembras reproductoras se ha propuesto el empleo de agentes agonistas dopaminérgicos inhibidores de la secreción de prolactina (como la bromocriptina) para el tratamiento de la Hipertrofia fibroadenomatosa mamaria felina (HFMF), donde hasta el momento los efectos adversos documentados incluyen náusea, vómito y anorexia (Corrada, 2004).

## **7. RESULTADOS**

Con el presente trabajo se realizo una guía básica acerca de los conceptos generales de la farmacología del aparato reproductor de los animales domesticos, en el cual se hizo una revisión detallada de la tematica referente a:

- Anatomía y fisiología del aparato reproductor en la hembra.
- Anatomía y fisiología del aparato reproductor del macho.
- Endocrinología de la reproducción.
- Hormonas esteroidales (Progestágenos, Antiprogestágeno, Andrógenos, Antiandrógenos, Estrógenos).
- Hormonas glucoprotéicas. (Hormona Folículo Estimulante FSH, Gonadotropina coriónica humana HCG, Gonadotropina coriónica equina EcG).
- Hormonas peptídicas (Hormona liberadora de gonadotropina GnRH y agonistas de la GnRH, Antagonistas de la GnRH).
- Prostaglandinas.
- Farmacología de las prostaglandinas.
- Otros fármacos utilizados (Somatotropina, antiprolactinicos).

De igual forma, fue reestructurado y actualizado el capítulo correspondiente a farmacología del aparato reproductor, haciendo especial énfasis en que esta guía podrá ser consultada tanto por estudiantes como por académicos y profesionales de la medicina veterinaria y zootecnia.

## 8. DISCUSIÓN

La mayoría de los autores consultados no contemplan en su totalidad a todos los protocolos de farmacología y terapéutica del aparato reproductor que se incluyen en la presente revisión bibliográfica, por lo que en ésta se incluyen las descripciones farmacológicas de las sustancias de todos los autores consultados, no obstante, también en el presente texto se incluyen aspectos básicos sobre la anatomía, fisiología y endocrinología de la reproducción como los que se enlistan a continuación:

- Anatomía y fisiología del aparato reproductor en la hembra.
- Anatomía y fisiología del aparato reproductor del macho.
- Endocrinología de la reproducción.
- Hormonas esteroidales (Progestágenos, Antiprogestágeno, Andrógenos, Antiandrógenos, Estrógenos).
- Hormonas glucoproteicas. (Hormona Folículo Estimulante FSH, Gonadotropina coriónica humana HCG, Gonadotropina coriónica equina EcG).
- Hormonas peptídicas (Hormona liberadora de gonadotropina GnRH y agonistas de la GnRH, Antagonistas de la GnRH).
- Prostaglandinas.
- Farmacología de las prostaglandinas.

Por lo que a diferencia de la mayoría de otros autores, la presente guía se hizo de manera ordenada y sistematizada.

## **9. CONCLUSIONES**

Con la realización del presente texto se genera un material bibliográfico impreso, de apoyo para la actividad práctica clínica de la farmacología del aparato reproductor en especies domesticas de interés veterinario, a fin de proporcionar a los estudiantes y/o profesionales de la medicina veterianria y zootecnia, una guía ordenada y actualizada sobre las diferentes formas farmacéuticas de mayor utilidad y que se encuentran en México.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Albarrán I. Reproducción Animal. *Ministerio de Educación Superior*. La Habana Cuba, 1990.
2. Bayersanidadanimal.com.mx [pagina principal de internet]. México: Bayer de México S. A. De C. V. [serie en línea 2004; citado el 13 Dic. 2010] Disponible en:  
[http://www.bayersanidadanimal.com.mx/index.php?prod\\_id=346&file=view\\_product.tp&expand=54/66](http://www.bayersanidadanimal.com.mx/index.php?prod_id=346&file=view_product.tp&expand=54/66)
3. Becaluba F. Factores que afectan la superovulación en el bovino. [de serie en línea] Febrero 2007 [citado Abril 11 2012] Disponible en: [www.produccion-animal.com.ar](http://www.produccion-animal.com.ar)
4. Burgos R A y Hancke. Estrógenos, Andrógenos y Progestagenos. Botana L L. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. *Mc Graw-Hill/Interamericana*. España Madrid, 2002.
5. Caravaca R F P y Castel G J M. Bases de la producción animal. *Universidad de Sevilla*. España, 2003.
6. Chillik C. Agonistas y antagonistas de GnRH en reproducción asistida. [de serie en línea] Mayo 2000 [citado enero 5 2011] Disponible en: [http://www.saegre.org.ar/docs/revista3\\_05.pdf](http://www.saegre.org.ar/docs/revista3_05.pdf)
7. Concannon P W G y England J V. Recent Advances in Small Animal Reproduction. [de serie en línea] Ago. 2002 [citado Nov. 25 2010]. Disponible en: <http://laboratoriouniversal.com/biblioteca/Aborto%20canino%20y%20felino.pdf>
8. Corrada Y A y Gobello M C. Reproducción Felina: Características del gato domestico. [de serie en línea] Jul. 2004 [citado Ene 15 2011]. Disponible en: [http://www.vet-uy.com/articulos/artic\\_fel/050/0008/fel0008.htm](http://www.vet-uy.com/articulos/artic_fel/050/0008/fel0008.htm)
9. Cunningham G J. Fisiología Veterinaria. 4ª ed. *Elsevier*. España, 2000.
10. De la Sota R L. Soto A T y Gobello M C. Fisiología del estro y parto. Botana L L. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. *Mc Graw-Hill/Interamericana*. España Madrid, 2002.

11. Duncan C F y Hoenig M. Farmacología Endocrina, hormonas hipotálamicas e hipofisiarias. Adams F N. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. 2<sup>da</sup> ed. *Acribia*. Zaragoza España, 2002.
12. Echeverría J. Endocrinología Reproductiva: Prostaglandina F<sub>2a</sub> en vacas. Revisión bibliográfica. [Serie en línea] Jun. 2005 [citado Nov. 24 2010]. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n010106.html>
13. Echeverría J. Aspectos farmacológicos en el manejo reproductivo de la perra. Revisión bibliográfica. [Serie en línea] Marzo 2005 [citado Dic. 7 2010]. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n030305/030502.pdf>
14. Esperón S A E y Ruiz C J G. Ciclo estral en ovinos. Soto G R y Medrano H J A. *D.R Reproducción de ovejas y cabras. Universidad Nacional Autónoma de México*. México D.F, 2008.
15. Ferring.com.mx [pagina principal en internet]. México: Ferring. Pharmaceuticals S. A DE C. V. [Serie en línea 2006] Disponible en: [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm\\_2k8/src/prods/34653.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k8/src/prods/34653.htm)
16. Fieni F y Bruyas J F. Uso clínico de las anti-progestinas en la perra. Revisión bibliográfica. [Serie en línea] Noviembre 2001 [citado Ene 12 2011] Disponible en: <http://laboratoriouniversal.com/biblioteca/Antiprogestinas%20perra.pdf>
17. Fordodge.com.mx [pagina principal en internet]. México: Fort Dodge Animal Health, S. de R.L. de C.V. [Serie en línea 2005; citado 7 Dic 2010]. Disponible en: [http://www.fordodge.com.mx/pdf/pdf\\_farma\\_equinos/03\\_equipoise.pdf](http://www.fordodge.com.mx/pdf/pdf_farma_equinos/03_equipoise.pdf)
18. Fuentes H V O. Farmacología y Terapéutica Veterinarias. 2<sup>a</sup> ed. *NuevaEditorial Interamericana*. México, D.F, 1992.
19. Galina C y Valencia J. Reproducción de los animales domésticos. 2<sup>a</sup> ed. *Limusa*. México, 2006.
20. Intervet internacional bv. Compendium de reproducción animal. Intervet internacional 2007.



21. Intervet.com [pagina principal en internet]. México: Intervet Shering – Ploug Animal Health [Serie en línea 2009; citado 1 Dic. 2010]. Disponible en: <http://www.intervet.com.mx/productos/covinan /020 informaci n del producto.aspx>
22. Jainudeen M R y Rosnina J. Hormonas, Factores de crecimiento y reproducción. Hafez E. Reproducción e inseminación en animales. 7ª ed. *Mc Graw-Hill*. México, 2000.
23. König H E y Liebich H. Anatomía de los animales domésticos, Texto y Atlas a color. 2ª ed. Editorial Panamericana. México, 2005.
24. Libertun C. Fisiología del GnRH, mecanismos de acción de agonistas y antagonistas. [de serie en línea] Abril 2000 [citado Ene 05 2011]. Disponible en : [http://www.saegre.org.ar/docs/revista3\\_04.pdf](http://www.saegre.org.ar/docs/revista3_04.pdf)
25. Maddison. J E y Page W S y Church D. Farmacología clínica en pequeños animales. *Inter – medica*. México, 2004.
26. Maddison J E y Page W S y Church B D. Small animal clinical pharmacology. 2ª ed. *El Servier*. Edinburgh, 2008.
27. Morel D. Fisiología de la reproducción de los équidos, cría y manejo de la yeguada. *Acribia*. Zaragoza España, 2005.
28. [Oepm.es/pdf/ES/0000/000/02/00/04/ES-2000437\\_T3.pdf](http://www.oepm.es/pdf/ES/0000/000/02/00/04/ES-2000437_T3.pdf) [pagina principal de internet]. España. Monsanto S.A. [serie en línea; citado 20 Abril 2012]. Disponible en: [http://www.oepm.es/pdf/ES/0000/000/02/00/04/ES-2000437\\_T3.pdf](http://www.oepm.es/pdf/ES/0000/000/02/00/04/ES-2000437_T3.pdf)
29. Ruiz C J G y Hernández Á I. Farmacología para Medicos Veterinarios Zootecnistas. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. México, 2006.
30. Ruiz C J G y Hernández Á I. Farmacología para Medicos Veterinarios Zootecnistas. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. México, 2010.
31. Pineda M H y Dooley M P. Mc Donald's Veterinary endocrinology and reproduction. Williams & Wilkins. 5ª ed. *Iowa state press. EUA*, 1999.
32. Plumb C D y Pharm D. Manual de Farmacología Veterinaria. 5ª ed. *Blackwell Publishing*. 2006.

33. Sintex Lab de especialidades veterinarias. Manejo farmacológico del ciclo estral del bovino. Sintex 2005. Lab de Especialidades Veterinarias. [www.produccion-animal.com.ar](http://www.produccion-animal.com.ar)
34. Syntexar.com/es [pagina principal de internet]. Argentina. Sintex S. A. [serie en línea; citado 11 Abril 2012]. Disponible en: [http://www.syntexar.com/es/productos\\_veterinarios/folltropin\\_v.?PHPSESSID=c337baef8e66a2fed8c1ac9dab9f3682](http://www.syntexar.com/es/productos_veterinarios/folltropin_v.?PHPSESSID=c337baef8e66a2fed8c1ac9dab9f3682)
35. Sorribas C. Reproducción en los animales pequeños. 2<sup>a</sup> ed. *Inter-médica*. Buenos Aires, Argentina, 2000.
36. Sumano L H. Farmacología clínica en bovinos 2<sup>a</sup> ed. *Trillas*. México, 2003.
37. Sumano L H y Ocampo C L. Farmacología Veterinaria. 2<sup>a</sup> ed. *McGraw-Hill/Interamericana*. México, 2006.
38. Rojas G L E. Comparación del efecto de tres análogos de prostaglandina F<sub>2α</sub> (Dinoprost Trometamina, Tiaprost, Cloprostenol) via intravulvar, en dosis reducidas, para la inducción del celo en ganado lechero especializado (tesis de licenciatura). Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, 2003.
39. Reedy S D y Gadsby E J. Hormones Affecting Reproduction. Riviere E J y Papich G M. *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. 9<sup>a</sup> ed. Wiley- Blackwell, 2009.
40. Schutze-segen.com [pagina principal de internet]. México: Schutze – Segen S. A. [serie en línea; citado el 8 Ene 2011]. Disponible en : <http://schutze-segen.com/site/schutze-segen>
41. Terán S M T. Hormonas no adrenales y fármacos relacionados. Botana L L. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. *Mc Graw-Hill/Interamericana*. España Madrid, 2002.
42. Thompson F N. Hormonas que afectan a la reproducción. Adams R. Farmacología terapéutica veterinaria. 2<sup>a</sup> ed. *Acribia*. Zaragoza España, 2003.29.
43. Thomson. Prontuario de especialidades veterinarias. 25<sup>a</sup> ed. *Edamsa impresiones*, S. A. México, 2005.

44. Thomson. Prontuario de especialidades veterinarias. 29<sup>a</sup> ed. *Edamsa impresiones, S. A.* México, 2009.
45. Thomson. Prontuario de especialidades veterinarias. 29<sup>a</sup> ed. *Edamsa impresiones, S. A.* México, 2010.
46. Torrance A y Mooney C. Manual de endocrinología en pequeños animales. *Ediciones.* España, 2000.
47. Urroz M C. Elementos de fisiología y anatomía animal. *EUNED.* Costa Rica, 2000.
48. Vademécum. Es [pagina principal en Internet]. México: BM Medica Spain S.A. [Serie en línea 2005; citado 12 Dic 2010] Disponible en:  
<http://www.vademecum.es/principios-activos-cetrorelix-h01cc02>
49. Vásquez B y Del Sol M. Complejo prostático en el conejo (*Oryctolagus cuniculus*). [de serie en línea]. 2002 [citado en junio 24 2011] Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-98682002000200010&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-98682002000200010&script=sci_arttext)
50. Valiente C. Uso de análogos de GnRH en el control de la reproducción indeseada canina.Revisión bibliográfica. [Serie en línea] Oct. 2008 [citado Dic. 13 2010]. Disponible en:  
<http://www.fcv.unlp.edu.ar/analecta/volumenes/contenido/uso.pdf>
51. Vélez H A y Rojas M W. Fundamentos de medicina. 6<sup>a</sup> ed. *Corporación para Investigaciones Biológicas.* Colombia, 2004.
52. Vetermex.com [pagina principal en internet]. Perú: AgrovvetMarket S. A.; 2004 [Serie en línea 2004; citado 30 Nov. 2010]. Disponible en:  
[http://www.vetermex.com/Pdfs/Trabajos\\_investigacion/Lutaprost\\_250/Lutaprost2004.pdf](http://www.vetermex.com/Pdfs/Trabajos_investigacion/Lutaprost_250/Lutaprost2004.pdf)
53. Vetermex. Com [pagina principal de internet]. México: AgrovvetMarket S. A. [Serie en línea 2004; citado 13 Dic. 2010] Disponible en:  
<http://www.agrovvetmarket.com/Files/88bd42f8-d18a-4aa4-9fc2-9c707787f856.pdf>

54. Virbac. Com. Mx [pagina principal de internet]. México: Virbac salud animal S. A. [serie en línea 2010; citado 13 Dic. 2010]. Disponible en :  
<http://www.virbac.com.mx/produccion/productos.asp?producto=Vetiprost>

55. Virbac. Com. Mx [pagina principal de internet]. México: Virbac salud animal S. A. [serie en línea 2010; citado 8 Ene 2011] Disponible en:

<http://www.virbac.com.mx/animalesCompa/productos.asp?producto=Alizin>