

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**PROTOCOLOS DE TERAPIA PARA
INTERRUPCION DE GESTACION EN PERRAS.**

POR

MAURO HUMBERTO SALAS ROBLEDO

MONOGRAFÍA

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER
EL TÍTULO DE:**

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

ASESORES:

**MVZ. FRANCISCO J CARRILLO MORALES
MVZ ROMAN DUARTE SALAZAR**

TORREÓN, COAHUILA.

MAYO 2010

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**PROTOCOLOS DE TERAPIA PARA
INTERRUPCIÓN DE GESTACION EN PERRAS.
POR**

MAURO HUMBERTO SALAS ROBLEDO

MONOGRAFÍA

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER
EL TÍTULO DE:**

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

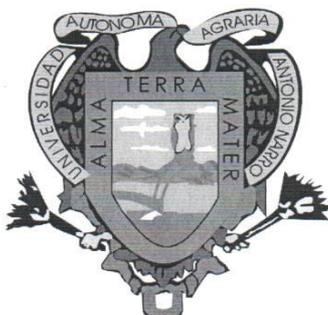
TORREÓN, COAHUILA

MAYO 2010

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO**

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**PROTOCOLOS DE TERAPIA PARA
INTERRUPCIÓN DE GESTACION EN PERRAS.**

POR

MAURO HUMBERTO SALAS ROBLEDO

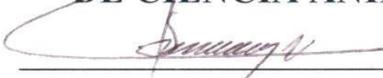
MONOGRAFÍA

Aprobada por el

PRESIDENTE DEL JURADO


MVZ. FRANCISCO JAVIER CARRILLO MORALES

COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL
DE CIENCIA ANIMAL


MVZ. Rodrigo Isidro Simon Alonso



Coordinación de la División
Regional de Ciencia Animal

TORREÓN, COAHUILA

MAYO 2010

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO**

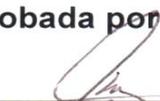
UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

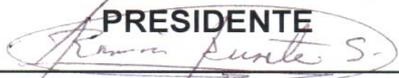


**PROTOCOLOS DE TERAPIA PARA
INTERRUPCION DE GESTACION EN PERRAS.**

Monografía Aprobada por el H jurado examinador



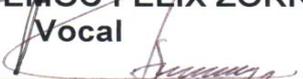
MVZ. Francisco Javier Carrillo Morales
PRESIDENTE



MVZ. ROMAN DUARTE SALAZAR
VOCAL



MVZ. CUAUHTEMOC FELIX ZORRILLA
Vocal



MVZ. Rodrigo Isidro Simon Alonso
Vocal Suplente

TORREÓN, COAHUILA

MAYO 2010

AGREDECIMIENTOS:

A MIS PADRES, A MI HERMANO, Y HERMANA. POR CREER Y CONFIAR SIEMPRE EN MI, APOYANDOME EN TODAS LAS DECISIONES QUE HE TOMADO EN LA VIDA

A MI ESPOSA CAROLINA POR DARME SU AMOR Y SU APOYO, Y A MI HIJA ROXANA POR SU COMPRENCION DURANTE ESTA ELABORACION QUE LE DEDIQUE A ESTE TRABAJO DE INVESTIGACION.

A MI ALMA TERRA MATER:
POR DARME LA OPORTUNIDAD DE APRENDER Y FORJARME COMO PROFECIONISTA. QUE GRACIAS A ELLA PUDE CULMINAR MIS ESTUDIOS.

A MIS ASESORES:
MVZ. FRANCISCO JAVIER CARRILLO MORALES. MVZ. RODRIGO ISIDRO SIMON ALONSO. MVZ. CUAUHTEMOC FELIX ZORRILLA. MVZ. ROMAN DUARTE SALAZAR. POR A VERME BRINDADO UN POCO DE SU TIEMPO PARA LLEVAR A CABO ESTA MONOGRAFIA POR APOYARME Y SER MIS AMIGOS.

DEDICATORIA

A MIS PADRES:

MAURO SALAS LOPEZ Y IRMA LETICIA ROBLEDO JARAMILLO, POR ENSEÑARME A LUCHAR HACIA DELANTE, POR SU GRAN CORAZON Y CAPACIDAD DE ENTREGA, POR SOBRE TODO POR ENSEÑARME A SER RESPONSABLE, GRACIAS A USTEDES HE LLEGADO A ESTA META.

A MIS HERMANOS:

POR ESTAR SIEMPRE A MI LADO Y SER MIS BRAZOS FUERTES EN TODAS CIRCUNSTANCIAS Y NUNCA DEJARME SOLO CUANDO MÁS LOS HE NECESITADO. GRACIAS HERMANOS.

A MIS SOBRINOS:

POR LLENARME DE FELICIDAD CON SU LLEGADA Y SER PARTE DE ESTA FAMILIA.

A DIOS:

POR HABERME DADO LA VIDA, Y POR HABERME BRINDADO TODAS ESTAS OPORTUNIDADES DE APRENDIZAJE. POR DARME UNA FAMILIA. Y POR TODO LO QUE TENGO.

A MIS AMIGOS:

POR DARME SIEMPRE SU APOYO Y CONFIANZA, Y POR AYUDARME A TOMAR DECISIONES MUY FUERTES EN MI VIDA.

A MI ESPOSA:

CAROLINA PACHECO VILLALPANDO, A ELLA ESPECIALMENTE LE DEDICO ESTE TRABAJO. POR SU PACIENCIA, POR SU COMPRENSIÓN, POR SU EMPEÑO, POR SU FUERZA, POR SU AMOR, POR SER TAL Y COMO ES, PORQUE LA QUIERO. ES LA PERSONA QUE MÁS DIRECTAMENTE HA SUFRIDO LAS CONSECUENCIAS DEL TRABAJO REALIZADO. REALMENTE ELLA ME LLENA POR DENTRO PARA CONSEGUIR UN EQUILIBRIO QUE ME PERMITA DAR EL MÁXIMO DE MÍ. NUNCA LE PODRÉ ESTAR SUFICIENTEMENTE AGRADECIDO.

Índice

Agradecimientos.....	I
Dedicatorias.....	II
Resumen.....	1
Título: Protocolos de terapia para interrupción de gestación en perras.....	2
Introducción.....	2
Revisión de literatura.....	5
Eje Hipotálamo-Hiposiario-Gonadal de la perra.....	6
Aproximación clínica en la perra infértil.....	6
Anestro primario y secundario.....	7
Ovario histerectomía previa.....	8
Celo silente.....	8
Alteraciones del desarrollo sexual.....	8
Los ejemplares que tienen alteraciones cromosomales pueden ser.....	9
Alteraciones del sexo gonadal.....	9
Alteraciones del sexo genotípico.....	10
Seudohermafroditas femenino.....	10
Seudohermafroditas masculino.....	10
Hipotiroidismo.....	11
Quiste luteal.....	11
Aplasia ovárica.....	12
Ooforitis inmunomediada.....	12
Anestro inducido por fármacos.....	12
Estro persistente.....	12
Intervalos ínter estro corto.....	13
Celos fragmentados.....	14
Celos anaovulatorios.....	14
Hipoluteidismo.....	15
Muerte embrionaria o fetal temprana.....	16
Otras causas de infertilidad.....	16
Anormalidades físicas de la vulva, vestíbulo o vagina.....	16
Conducta sexual anormal.....	16
Manejo reproductivo inadecuado.....	17
Infección uterina.....	17
Patología uterina.....	17
Alteraciones del tracto reproductivo tubular.....	18
Utilización de prostaglandinas para interrumpir la gestación.....	18
PGF en la mitad de la gestación.....	19
Utilización de agonista de la dopamina para interrumpir la gestación.....	24
Bromocriptina.....	25
Cabergolina.....	26
Utilización de corticosteroides para interrumpir la gestación.....	28
Corticosteroides en gatos.....	32
Antiprogestinas en perros.....	33
Antiprogestinas en gatos.....	34
Otros métodos para interrumpir la gestación.....	34
Inhibidores de la síntesis de progesterona.....	34
Antagonistas de la GnRH.....	34
Literatura citada.....	37

Índice de cuadros

Cuadro.- 1.....	15
-----------------	----

Índice de tablas

Tabla.- 1.....	22
Tabla.- 2.....	22
Tabla.- 3.....	28
Tabla.- 4.....	29
Tabla.- 5.....	31
Tabla.- 6.....	35
Tabla.- 7.....	36

RESUMEN.

En los últimos años, se han descrito y revisado varios métodos para interrumpir gestaciones no deseadas en perros y gatos, estos han sido aún más caracterizados, ampliados y perfeccionados, por estudios clínicos y experimentales adicionales según se resume en esta revisión.

El objetivo de la presente revisión, es presentar el estado actual de los métodos utilizados en la clínica para interrumpir la gestación en caninos y felinos. Las bases de la gestación canina y felina, han sido revisadas.

Algunos autores y sociedades veterinarias ya no recomiendan ó consideran ética la utilización de estrógenos como tratamiento inmediato a un servicio no deseado por varias razones, que comprenden el hecho de que (a) muchas perras que han recibido servicios no deseados en realidad no están preñadas; (b) no hay una dosis de estrógenos (cipionato de estradiol (ECP) ó dietilestilbestrol (DES)) que haya demostrado ser rutinariamente segura y eficaz; (c) existen otras terapéuticas, entre ellas la administración de prostaglandina-F 2alfa (PGF) capaces de interrumpir la gestación poco tiempo después de la implantación y del diagnóstico temprano de preñez así como durante la mitad de la gestación; (d) se observó que la administración de estrógenos como anticonceptivos trae como consecuencia enfermedad uterina; y (e) en un estudio prospectivo, las dosis de estrógenos que parecían seguras como anticonceptivas no eran rutinariamente eficaces, y las que parecían rutinariamente eficaces, se observó que causaban enfermedad uterina, por lo menos cuando se aplicaban después de la ovulación. Se han propuesto recientemente dosis muy bajas de formulaciones estrogénicas, pero aún no se ha determinado si son totalmente seguras y eficaces y no parecen ser objeto de estudios prospectivos. Se revisa los métodos farmacológicos para la interrupción de la gestación en perros y gatos incluyendo la utilización de prostaglandinas, agonistas de la dopamina y dexametasona

Basado en estudios realizados en gatos, el mecanismo de acción de los estrógenos como tratamiento en servicios no deseados parece involucrar el cierre persistente de la unión utero-tubárica que impide el transporte de los embriones, así como un posible efecto embriotóxico directo . La mayoría de los métodos propuestos actualmente para la interrupción de la gestación en perros y gatos, actúan por interrupción ó interfiriendo con la acción de la progesterona sobre el útero y la adherencia de las placentas. Todas las especies de mamíferos, requieren de progesterona durante toda la gestación para el mantenimiento de la gestación. Los efectos de la progesterona comprenden la estimulación del desarrollo, diferenciación y secreción glandular del endometrio del útero gestante, la secreción endometrial de ciertos compuestos específicos que necesitan los embriones para su desarrollo, adherencia y nidación antes de su implantación; ayuda en la formación de la placenta, mantenimiento de la adherencia placentaria, reducción de la contractilidad del miometrio y mantenimiento de la inmovilidad uterina por múltiples mecanismos.

PALABRAS CLAVES: Métodos farmacológicos, interrupción de gestación, perros, gatos, prostaglandinas, agonistas de la dopamina y dexametasona.

Protocolos de terapia para interrupción de gestación en perras.

Introducción.

La reproducción en pequeños animales, es una de las áreas de la medicina veterinaria en la cual se ha logrado avances importantes en la última década. Esto se debe en parte a la comprensión cada vez mas clara de los eventos hormonales que se suceden en el ciclo estral de la perra. El diagnóstico de los problemas de fertilidad en la hembra canina, representa un reto para el veterinario debido a la interrelación de sistemas que se involucran en la homeostasis reproductiva y a lo limitado en el tiempo de la evaluación hormonal de la perra, la cual tiene la característica de ser monoéstrica poliestacional.

La infertilidad en perras puede tener diferentes orígenes, como errores en el manejo de las montas (causa más común), patologías ováricas o uterinas, fallas del macho en realizar una monta exitosa, o semen de pobre calidad, etc.

Por tal motivo después de hacer una detenida exploración física y una profunda anamnesis, la evaluación e interpretación de las diferentes hormonas que regulan las funciones reproductivas en la perra, es quizás unas de las herramientas más importantes con la cual cuenta el clínico, para abordar las diferentes patologías asociadas a infertilidad en la perra.

En los últimos años, se han descrito y revisado varios métodos para interrumpir gestaciones no deseadas en perros y gatos [1-9]. Estos han sido aún más caracterizados, ampliados y perfeccionados, por estudios clínicos y experimentales adicionales [10-16] según se resume en esta revisión. El objetivo de la presente revisión, es presentar el estado actual de los métodos utilizados en la clínica para interrumpir la gestación en caninos y felinos. Las bases de la gestación canina y felina, han sido revisadas en otra parte [17,18]. Algunos autores y sociedades veterinarias ya no recomiendan ó consideran ética la utilización de estrógenos como tratamiento inmediato a un servicio no deseado por varias razones [5,8]. Que comprenden el hecho de que.

(a).- muchas perras que han recibido servicios no deseados en realidad no están preñadas;

(b).- no hay una dosis de estrógenos (cipionato de estradiol (ECP) ó dietilestilbestrol (DES)) que haya demostrado ser rutinariamente segura y eficaz;

(c).- existen otras terapéuticas, entre ellas la administración de prostaglandina-F 2alfa (PGF) capaces de interrumpir la gestación poco tiempo después de la implantación y del diagnóstico temprano de preñez así como durante la mitad de la gestación; (d) se observó que la administración de estrógenos como anticonceptivos trae como consecuencia enfermedad uterina.

(e) en un estudio prospectivo, las dosis de estrógenos que parecían seguras como anticonceptivas no eran rutinariamente eficaces, y las que parecían rutinariamente eficaces, se observó que causaban enfermedad uterina, por lo menos cuando se aplicaban después de la ovulación [19]. Se han propuesto recientemente dosis muy bajas de formulaciones estrogénicas, pero aún no se ha determinado si son totalmente seguras y eficaces y no parecen ser objeto de estudios prospectivos.

Basado en estudios realizados en gatos, el mecanismo de acción de los estrógenos como tratamiento en servicios no deseados parece involucrar el cierre persistente de la unión utero-tubárica que impide el transporte de los embriones, así como un posible efecto embriotóxico directo [20].

La mayoría de los métodos propuestos actualmente para la interrupción de la gestación en perros y gatos, actúan por interrupción ó interfiriendo con la acción de la progesterona sobre el útero y la adherencia de las placentas. Todas las especies de mamíferos, requieren de progesterona durante toda la gestación para el mantenimiento de la gestación. Los efectos de la progesterona comprenden la estimulación del desarrollo, diferenciación y secreción glandular del endometrio del útero gestante, la secreción endometrial de ciertos compuestos específicos que necesitan los embriones para su desarrollo, adherencia y anidación antes de su implantación; ayuda en la formación de la placenta, mantenimiento de la adherencia placentaria, reducción de la contractilidad del miometrio y mantenimiento de la inmovilidad uterina por múltiples mecanismos.

La PGF natural y los análogos de PGF más potentes son eficaces en la interrupción de la gestación debido a que (a) como en la mayoría de las especies, la PGF es luteolítica en los perros [1] y (b) los cuerpos lúteos son las únicas fuentes de progesterona en las perras preñadas [8]. Una luteólisis inducida por prostaglandinas produce una disminución en la progesterona, una desaparición de su acción y como resultado la interrupción de la gestación. La PGF es también útero tónica y las contracciones uterinas causadas por ella facilitan su acción abortiva. Aunque que el uso de la PGF para interrumpir la gestación es experimental y su uso no ha sido aprobado ni está indicado en caninos, la droga se está utilizando cada vez más para este propósito en muchas prácticas veterinarias. La administración de PGF es por inyección a intervalos generalmente más frecuentes que una vez por día, y por lo tanto se torna laboriosa y cara debido a los costos de hospitalización y honorarios profesionales.

Los agonistas de la dopamina también se utilizan clínicamente para interrumpir la gestación en perras, ya sea solo ó combinada con prostaglandinas, especialmente en países europeos donde son comercializados como productos de uso veterinario. Los agonistas de la dopamina y los compuestos relacionados que incluyen la bromocriptina, la metergolina, y la cabergolina, son eficaces porque suprimen la secreción de prolactina. Esta es una luteotrofina requerida en la perra preñada.

La administración de agonistas de la dopamina suprime la secreción de la prolactina y por lo tanto provoca luteólisis e interrupción de la gestación debido a la desaparición de la progesterona. En los Estados Unidos de Norteamérica, los agonistas de la dopamina bromocriptina y cabergolina, son comercializados solamente para uso humano y su utilización en pequeños animales es considerada experimental y no está aprobada. La bromocriptina tiene efectos secundarios significativos, la cabergolina, menos. La cabergolina está disponible como producto de uso veterinario en algunos países de Europa para el tratamiento de la pseudogestación, pero también se utiliza para la interrupción de la gestación.

La administración oral de corticosteroides es otra opción. Varios estudios publicados y no publicados han demostrado la eficacia de la terapia oral con dexametasona en la interrupción de la gestación en la perra, especialmente en

situaciones donde no son posibles la hospitalización ó el tratamiento frecuente por el veterinario u otro profesional de la salud calificado. Sin embargo, debe considerarse si es adecuado utilizar en perros sanos una terapia con corticosteroides en dosis que son a su vez inmunosupresoras.

Los tratamientos con prostaglandinas y agonistas de la dopamina para interrumpir la gestación en gatos, son aparentemente eficaces, pero el número de estudios es limitado. La eficacia de la dexametasona en gatos no ha sido estudiada. Se han desarrollado protocolos para interrumpir la gestación combinando la utilización de prostaglandinas y agonistas de la dopamina tanto en perros como en gatos.

Por último, las antiprogestinas (antagonistas de la progesterona), semejantes al agente abortivo para humanos RU486, pueden ser muy eficaces para terminar con gestaciones no deseadas en cualquier especie, aunque su disponibilidad es en este momento muy limitada. No se sabe si alguna vez estas drogas estarán disponibles en más países que en aquellos pocos países europeos que actualmente tienen acceso a ellas.

También es importante considerar que en la mayoría de los métodos para interrumpir la gestación puede ser conveniente demorar el tratamiento hasta confirmar la gestación. En un estudio, más del 60% de las perras que habían sido servidas en forma no deseada, no estaban preñadas [21]. Por lo tanto, cuando se administra tratamiento anticonceptivo a las perras, aparentemente más de la mitad de los animales es tratada innecesariamente.

Revisión de literatura.

Eje hipotalamo-hiposariario-gonadal de la perra

Uso de las prostaglandinas para interrumpir la gestación

Uso de los agonistas de la dopamina para interrumpir la gestación

Combinación de la terapia con agonistas de la dopamina y con prostaglandinas en perros y gatos.

Uso de los corticosteroides para interrumpir la gestación
Antagonistas de la progesterona (antiprogestinas)
Otros métodos de interrupción de la gestación.

EJE HIPOTALAMO-HIPOSISIARIO-GONADAL DE LA PERRA.

Eje hipotálamo-pituitaria-gonadal. LH, Hormona luteinizante; PRL, prolactina; SNC, sistema nervioso central; FSH, hormona folículo estimulante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

APROXIMACIÓN CLÍNICA EN LA PERRA INFERTIL.

La fertilidad en la perra requiere la ovulación de un ovocito normal, dentro de un tracto reproductivo sano, una inseminación con semen normal cerca del tiempo de ovulación, y mantener la gestación por aproximadamente 2 meses. Los propietarios no reconocen a la distocia como un elemento asociado a la infertilidad.

Para lograr el diagnóstico de infertilidad es imperante hacer un análisis exhaustivo de los eventos históricos de la perra y obtener la mayor información posible sobre la paciente.

Elementos como:

- Reseña de la perra
- Ambiente en el cual vive la perra (si hay otros animales)
- Estado general de salud
- Historia reproductiva

Fecha de inicio del proestro

Inicio de la receptividad hacia el macho

Fechas de monta y fecha de ovulación (si están disponibles)

Primer día de diestro o rechazo de la monta

Tiempo del intervalo inter estro

Fertilidad del macho

Historias de gestaciones y partos anteriores

Historia de pseudos-preñez.

Patologías reproductivas conocidas

Si la perra ha recibido manejo hormonal, o fármacos para gestaciones no deseadas.

Esta información permite orientar al clínico si hay anomalías en el ciclo de la perra, si se están realizando montas a destiempo, la posibilidad de insuficiencias hormonales, etc. El examen físico debe ser completo para identificar aspectos importantes como: Causas potenciales fuera del aparato reproductor, factores que pudiesen afectar la gestación en caso de que esta ocurriera, defectos congénitos o hereditarios que excluyan a la perra un programa de reproducción.

Las causas más comúnmente reportadas que afectan la concepción y el establecimiento de la preñez en perras, en orden de incidencia son:

- Manejo de la monta (cruzamientos tempranos o tardíos)
- Desórdenes del ciclo reproductivo (anestros, ciclos cortos, fallas en la ovulación)
- Enfermedades uterinas (deterioro de las estructuras uterinas)
- Pobre calidad seminal (enfermedades prostáticas, enfermedad o degeneración testicular)
- Fallas en conseguir una monta normal (pobre experiencia, no ocurre el enlace coital, pobre receptividad por parte de la perra)
- Infecciones del tracto reproductivo de la perra (Brucella canis, Herpesvirus, infecciones bacterianas)
- Causas no infecciosas de muerte embrionaria y fetal (enfermedades endocrinas, anomalías cromosómicas, uso inadecuado de drogas)
- Patologías ováricas (quistes ováricos o tumores).

Anestro primario y secundario.

La perra con anestro primario es aquella que no ha ciclado después de 24 meses de edad. Mientras que la perra con anestro secundario ha ciclado por lo menos 1 vez en su vida. Las causas en ocasiones pueden ser las mismas para ambas condiciones e incluyen los siguientes diagnósticos diferenciales.

Ovario histerectomía previa.

Debido a que algunas hembras son esterilizadas a edades muy tempranas y son dadas en adopción por refugios organizados, existe la posibilidad de que sean llevadas a consulta sin ninguna historia reproductiva. Al no tener gónadas que ejerzan un feed-back negativo a nivel hipofisiario es posible diagnosticar este tipo de pacientes con la valoración de las gonadotropinas. La LH y FSH están elevadas de manera crónica en estas perras, encontrándose valores de LH superiores a 200 ng/ml (lo normal < 200 ng/ml) y de FSH mayores a 290 ng/ml (lo normal < 290 ng/ml).

Celo silente.

El celo silente se define como, aquellas perras que tienen actividad ovárica sin signos externos como inflamación vulvar, exudado serosanguinolento, o inclusive atracción a machos. Las mediciones mensuales de progesterona observando si hay una elevación por encima de 2 ng/ml, que indiquen tejido luteal funcional y la realización de citologías vaginales semanales para evidenciar cronificación celular por influencia estrogénica, pueden diagnosticar de esta condición.

Alteraciones del desarrollo sexual.

El espermatozoide es el que determina el sexo en los mamíferos, de acuerdo a la estructura cromosómica que tenga. Los caninos tienen un cariotipo normal de 78 cromosomas, XX para la perra y XY para los machos. En gatos el cariotipo normal es 38 XX para la hembra y 38 XY para el macho. La diferenciación sexual normal se establece en tres pasos secuenciales: El establecimiento del desarrollo cromosómico (XX o XY), el cual sucede al momento de la fertilización. Luego se establece el sexo gonadal, el embrión en las etapas iniciales es sexualmente indiferenciado a pesar de ya haberse establecido el sexo cromosómico, solo después del día 30 de gestación se distingue el sexo morfológicamente (ovarios o testículos) y por último el desarrollo del sexo genotípico, (el individuo parece hembra o macho).

Si existe alguna anomalía o alteración en cualquiera de estos tres pasos, se presentará un trastorno del desarrollo sexual el cual puede ser oculto u obvio, tanto para el propietario como el veterinario.

Los ejemplares que tienen alteraciones cromosomales pueden ser:

Síndrome XXX (fenotípicamente hembras)

Síndrome XXY (fenotípicamente machos)

Síndrome XO (genitales internos femeninos y externos infantiles)

Quimera hermafrodita verdadera XX / XY o XX / XXY (tejido ovárico y testicular, o la combinación de ambos conocido como ovotestis)

Quimera XX / XY con testículos

Quimera XY / XY con testículos.

No existen predilecciones raciales debido a que es un evento aleatorio y cualquier animal puede estar expuesto. Estas anomalías congénitas pueden no ser diagnosticadas a pesar de las anomalías genitales. Generalmente estos pacientes tienen pocos síntomas clínicos. En las hembras fenotípicas el principal motivo de consulta es el anestro primario, a menos que sea una quimera con genitales externos ambiguos que presentan una vulva o prepucio anormal. El diagnóstico se basa en la determinación del cariotipo, el análisis histopatológico de las gónadas, y la evaluación hormonal muestra una elevación sostenida de la LH y FSH.

Es importante mencionar que los desordenes cromosomales son aleatorios y se dan en la meiosis o mitosis, no existe un componente hereditario de estos síndromes y por tal motivo no es necesario eliminar a los hermanos o padres de los planteles de cría.

Alteraciones del sexo gonadal.

Se presentan en aquellos individuos donde las gónadas no están acorde con el sexo cromosómico. Esto se denomina reversión de sexo XX, y solo se ha descrito en el perro, no se ha identificado en gatos. Generalmente estos individuos se presentan como hembras fenotípicamente, con anestro primario. Estos animales tienen tanto ovarios como testículos, siendo la presencia de ovotestículos bilateral la presentación más común, seguida por un ovotestículo y un ovario. La cantidad de tejido testicular presente determinará el grado de

masculinización de los genitales externos e internos. El diagnóstico se determina por el análisis del cariotipo y la presencia de tejido testicular (por lo menos un ovotestículo o un testículo). Puede de existir un aumento de la testosterona tras la estimulación con GnRH o gonadotropina criónica humana (hCG), pudiendo dar resultados negativos aun en presencia de tejido testicular. En ocasiones los hermafroditas verdaderos XX se han reproducido, a pesar de que la mayoría son estériles. En estos animales que se reproducen, hay posibilidad de que se establezca herencia, por tal motivo se sugiere retirar a los hermanos como a ambos padres de cualquier programa de montas.

Alteraciones del sexo genotípico.

A pesar de existir concordancia entre el sexo cromosomal y el sexo gonadal, no la hay con los genitales externos.

Seudohermafroditas femenino son aquellos individuos con cromosomas sexuales XX, ovarios pero con un aspecto masculino, además tienen vagina craneal y útero. Pueden ser atractivos para otros machos ya que pueden tener ciclos ováricos. La causa no siempre es detectable, y se piensa que la administración de andrógenos exógenos a perras preñadas puede alterar el desarrollo de los fetos femeninos.

Seudohermafroditas masculinos.

Los cuales a pesar de tener un cromosoma Y, testículos sus genitales externos son femeninos. En Estados Unidos se ha reconocido una forma de pseudohermafroditismo masculino en el Schnauzer miniatura denominado **Síndrome de Persistencia de Conductos de Müller**, (PMDS), también se ha reportado en Basset hound en Holanda.

Otra alteración reportada son **Defectos en la masculinización dependientes de andrógenos**, son los referidos a aquellos individuos los cuales no tuvieron desarrollo normal de los genitales externos o internos bajo los efectos de los andrógenos. La hipospadia se presenta cuando hay una maduración incompleta del seno urogenital, produciendo una localización anormal del orificio urinario.

El síndrome de feminización testicular se produce por mutaciones cuantitativas y cualitativas en el gen de los receptores de andrógenos ligados a X.

Hipotiroidismo.

Es el desorden endocrino más común en perros, puede ser clasificado como primario, si la anomalía está ubicada en la tiroides. Secundario si la localización es hipofisiaria, o terciario si se encuentra en el hipotálamo. La presentación más común en el perro es la primaria, con el reemplazo del tejido normal glandular por tejido adiposo. El hipotiroidismo causa infertilidad por interferir con la maduración del gameto, debido a que las hormonas tiroideas apoyan la función de las células de la granulosa en el desarrollo de los folículos ováricos, además de ser requeridas en la función normal de los trofoblastos placentarios si ocurriese la concepción. Los signos clínicos reproductivos han sido reportados en un 9 % de las perras con hipotiroidismo, estos incluyen: Anestro primario, intervalos interestro prolongados o irregulares, proestros largos, disminución de la duración o intensidad de ciclos estrales, galactorrea, incremento en la incidencia de abortos espontáneos, momificación fetal, mortinatos, e inclusive se ha relacionado con cachorros de bajo peso al nacer. El diagnóstico se basa en la historia y signos clínicos, tanto generales como reproductivos, cambios en la hematología y química sanguínea y la medición de las hormonas tiroideas, especialmente la T4 libre.

Quiste Luteal.

Generalmente se producen por una secreción insuficiente de LH desde la hipófisis para que ocurra la ovulación, pero lo suficiente como para luteinizar las células de la granulosa. La edad promedio para el diagnóstico se realiza a los 8.6 años, con un rango de 2 a 13 años. Estos quistes varían en diámetro desde 1.5 cm. a 5 cm. La apariencia de estos quistes por ultrasonografía es similar a la de los quistes foliculares por tal motivo no es posible dar un diagnóstico definitivo con este método. Existe la posibilidad de quistes ováricos luteales funcionales, los cuales ejercen un feedback negativo sobre la hipófisis, disminuyendo la liberación de gonadotropinas. El diagnóstico se basa en la demostración de niveles de progesterona por más de 2 meses mayores a 2 ng/ml.

Aplasia ovárica.

Es una anomalía congénita rara en perros. Las concentraciones séricas de gonadotropinas están elevadas debido a la ausencia del feed back gonadal.

Ooforitis inmunomediada.

Es un desorden autoinmune que se traduce en una insuficiencia ovárica prematura, es una patología que actúa de manera aislada en los ovarios o sistémicamente, manifestándose en lesiones de piel o poliartritis. En el análisis patológico se observa una infiltración linfocítica y una degeneración folicular. En 3 casos que han sido reportados en la literatura, 2 presentaban anestro persistente y 1 estro persistente e infertilidad. En las perras con anestro los niveles séricos de estrógenos, testosterona, LH y FSH fueron normales, siendo diagnosticadas por histopatología. En la perra con estro persistente no hubo aumento de la progesterona mayor a 2 ng/ml, después de la administración de GnRH.

Anestro inducido por fármacos

Existen fármacos que su finalidad es producir un anestro, como los progestágenos, y otros que lo producen como efecto secundario, tal es el caso de los andrógenos y glucocorticoides que pueden interferir negativamente sobre la hipófisis y producir supresión de las gonadotropinas. En algunos casos se evidencia niveles séricos bajo de LH. No se ha determinado cuales son las dosis de glucocorticoides capaces de inhibir los ciclos ováricos. Se piensa que una respuesta nula de cortisol a la ACTH exógena, tal vez sea suficiente como para ejercer una retroalimentación negativa e impedir los ciclos ováricos.

Estro Persistente

Podemos definir estro persistente como un proestro y estro combinados que duren por más de 6 semanas. Está asociado comúnmente a quistes foliculares funcionales, y en menor grado a la presencia de tumores ováricos de células de la granulosa. Es importante diagnosticar y resolver rápidamente esta condición por dos razones fundamentales. La primera, tratar de restaurar la fertilidad, para evitar los posibles daños que altos niveles sostenidos de estrógenos pueden causar sobre el útero y ser un factor predisponente para el

desarrollo del complejo hiperplasia endometrial quística-piómetro. El segundo elemento importante es el daño sistémico por toxicidad de estrógenos, como la supresión de médula ósea que altera líneas celulares, produciendo anemias no regenerativas, leucopenia y trombocitopenia.

Los quistes foliculares pueden ser simples o múltiples, si hay un ovario con quistes múltiples, estos no deben comunicarse entre sí. Puede haber quistes en un ovario o en ambos. El diámetro normal de los folículos maduros es de 5-8 mm, los quistes foliculares siempre deben ser mayor de 8 mm en el proestro o estro (antes de la ovulación), o de cualquier tamaño durante el estro tardío (post ovulación), diestro o anestro. Los signos clínicos se relacionan con los altos niveles de estrógenos, hay atracción de machos por parte de las hembras, pero estas se rehúsan a ser montadas, y no exhiben la conducta normal de apareamiento, por ejm. la cola en bandera.

El diagnóstico diferencial principal de los quistes foliculares, son los tumores ováricos funcionales (tumor de células de la granulosa). Generalmente los quistes foliculares se presentan en hembras jóvenes, mientras que los tumores ováricos se presentan en perras de edad avanzada. Las mediciones de los niveles séricos de estrógeno por radioinmunoensayo pueden ser confusas, debido a que la concentración normal puede variar ampliamente por el laboratorio. La citología vaginal es un método económico y rápido de evaluar los niveles de estrógeno en sangre. Generalmente la población celular predominante son células cornificadas, encontrándose en ocasiones glóbulos rojos, polimorfonucleares y bacterias. La ultrasonografía es una herramienta valiosa para diagnosticar esta patología, a pesar de que pequeños quistes pueden pasar desapercibidos.

Intervalos inter estro corto.

El útero canino necesita de 130 a 150 días después de un ciclo para que ocurra una involución uterina adecuada. Intervalos interestro menores de 4 meses están asociados a infertilidad posiblemente a una falla en la reparación

endometrial. Algunas razas tienen predisposición relacionada con la herencia a tener intervalos cortos. Pastor alemán, Rottweilers, Coker spaniels y Labradores retrievers. Pueden tener intervalos de 4.5 meses sin que se afecte su fertilidad. No se ha comprobado la influencia de la estación del año, o el tamaño de la raza como un factor predisponente.

Hay dos condiciones que deben diferenciarse de los intervalos inter estro corto:

Celos fragmentados.

Tienen la apariencia típica de los cambios del proestro, como es el sangrado vaginal, inflamación vulvar y atracción de machos. Sin existir una progresión hacia el estro, por falla en el eje hipofisiario-gonadal. Al no existir ovulación no se forman los cuerpos luteos. Hay involución de los folículos y todos los signos de proestro desaparecen. Esto hace que el propietario asuma que todo está bien y que el celo pasó. A las pocas semanas (2-10), después de un breve anestro, se desarrollan un nuevo grupo de folículos, con la suficiente cantidad de estrógenos para que nuevamente aparezcan los signos de proestro. Normalmente en el siguiente estro ocurre la ovulación y la perra puede quedar preñada si es servida en el momento adecuado. Este patrón es frecuentemente observado en perras jóvenes, y realmente no afecta la fertilidad de la perra. Rara vez repiten en la misma perra. Las citologías vaginales determinan la influencia estrogénica, seguida por los cambios citológicos relacionados con el diestro y la confirmación de los niveles séricos elevados de progesterona en este momento.

Celos anaovulatorios, ocurren con cierta frecuencia en las perras, tanto en jóvenes como en adultas. Cuando las perras experimentan celos anaovulatorios, manifiestan un comportamiento reproductivo normal, por ejm, hay atracción de machos, descarga vaginal normal, e inclusive aceptan la monta, y solo puede ser diagnosticada esta condición, por los valores de progesterona que nunca llega a niveles superiores de 3.5 ng/ml. Esto puede explicarse por que el siguiente celo puede presentarse más rápido de lo normal.

Hipoluteidismo.

La perra necesita la presencia de cuerpos luteos funcionales durante toda la gestación, para que esta llegue a término. La progesterona producida en los cuerpos luteos, actúa inhibiendo la contractibilidad del miometrio, estimula el desarrollo del endometrio y promueve el desarrollo mamario. Si los niveles séricos de progesterona caen por debajo de 2 ng/ml, puede haber una perdida de la preñez en las siguientes 48 horas.

El cuerpo luteo en las perras es autónomo en los primeros días del diestro. Pero después de que ocurre la implantación embrionaria, alrededor del día 17, es necesaria la acción de hormonas luteotróficas para proteger los cuerpos luteos, siendo las principales la LH y la prolactina. El hipoluteidismo es una causa presumida de pérdida de la preñez en perras sin anomalías infecciosas o no-infecciosas con historia de absorción, abortos o partos prematuros. El diagnóstico se basa en la demostración de una concentración anormalmente baja de la progesterona sérica durante el diestro y por la verificación con ultrasonido de la presencia de fetos viables normales en el útero. La suplementación con progesterona exógena se instaura si la concentración de la progesterona sérica disminuye a menos de 5 ng/ml antes del día 58 a 60 de la ovulación.

Cuadro 1. Esquemas para monitorear la concentración de la progesterona sérica para el diagnóstico del hipoluteidismo en perras, usando radioinmunoanálisis o análisis semiquantitativo por ELISA de laboratorio	
Tipo de análisis de progesterona usado	Esquema de monitoreo
Análisis comercial (radioinmunoanálisis [RIA] o quimioluminiscencia) – Resultado cuantitativo	Muestras sanguíneas tomadas semanalmente comenzando 5 a 7 días después del servicio. Si la concentración de la progesterona sérica disminuye a menos de 10 ng/ml, tomar las muestras cada 2 a 4 días. Comenzar la suplementación si la concentración de la progesterona sérica disminuye a menos de 5 ng/ml antes de los días 58 a 60 de la ovulación.
Análisis con kit (enzimoinmunoensayo [ELISA]) – resultado semiquantitativo	Muestras sanguíneas tomadas dos veces por semana comenzando 5 a 7 días después del servicio. Comenzar la suplementación si la concentración de la progesterona sérica disminuye a menos de 5 ng/ml (rango medio o bajo) antes de los días 58 a 60 de la ovulación.

Root Kustritz: Uso de progesterona suplementaria en el mantenimiento de la preñez canina (Last Updated: 21-Apr-2001) In: Recent Advances in Small Animal Reproduction, Concannon P.W., England G., Verstegen III J. and Linde-Forsberg C. (Eds.) International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), 2001.

Muerte embrionaria o fetal temprana.

Cuando la muerte se produce antes del día 35 después de la ovulación, debería ocurrir reabsorción embrionaria, no siempre en estos casos se observa un flujo vaginal y la perra se puede mostrar asintomática. No hay datos estadísticos que sugieran cual es la incidencia de esta condición, pero algunos estudios sugieren un 11 %, cuando se evalúan de acuerdo con el número de cuerpos luteos presentes en los ovarios. Es posible la continuación de la gestación normal, después de que la perra experimente pérdidas embrionarias. El reconocimiento de esta condición, es sumamente difícil y en ocasiones puede ser frustrante. La dificultad de establecer un diagnóstico temprano de gestación en la perra, es el principal obstáculo. La ultrasonografía puede ser diagnóstica para una gestación a partir del día 16, pero el margen de error es elevado. Las causas de muerte embrionaria temprana son difíciles de identificar. Hipotiroidismo, hipoluteidismo, deficiencias nutricionales, anomalías uterinas, exposición a fármacos o agentes infecciosos, pueden contribuir a una alteración en el funcionamiento placentario.

Otras causas de infertilidad

Dado que el objetivo del capítulo es abordar las patologías asociadas a infertilidad en la perra, que pueden diagnosticarse a través de mediciones hormonales, no estamos incluyendo todas las condiciones relacionadas con la infertilidad en la perra. Ocasionalmente los intentos de monta pueden fallar por defectos físicos de la perra, la hembra rehúsa la monta, machos con pobre calidad seminal, o patologías uterinas.

Anormalidades físicas de la vulva, vestíbulo o vagina, las más comunes son a nivel vestíbulo-vaginal, y se relacionan con septums y estenosis circunferenciales. Hiperplasia vaginal.

Conducta sexual anormal. Hembras sin experiencia reproductiva, incompatibilidades jerárquicas, por hembras dominantes y machos sumisos, o hembras sumisas que vivan con hembras dominantes (efecto dormitorio). Preferencias por machos particulares. En estas condiciones la inseminación artificial es ideal.

Manejo reproductivo inadecuado. El uso de fechas predeterminadas, es una de las principales causas de infertilidad. Las perras promedio tienen un proestro de 9 días aproximadamente, y un estro de 7-9 días. Muchos criadores toman como fecha para la monta el día 12-13, después que se inicia el sangrado vaginal (proestro). En la mayoría de las perras estas fechas están cerca del momento de la ovulación, sumado a la longevidad de hasta 7 días del espermatozoide canino en el tracto reproductivo de la perra. Dará resultados satisfactorios en muchas ocasiones. Pero hay perras con proestro de 4 días y estros de 5 días, o por el contrario proestros de 12 días y estros de 15 días. En estos animales, el manejo anteriormente citado evidentemente fracasará. Un número de servicios inadecuados, 1 solo servicio o 2 servicios el mismo día, está asociado a bajas tasas de fertilidad.

Infección uterina. Las infecciones sub-clínicas del útero están asociadas a infertilidad en la perra. Las fallas en la concepción, están relacionadas por un ambiente hostil tanto para los espermatozoides, como para los ovocitos. También la muerte embrionaria se ha vinculado a esta condición. Debido a lo inaccesible del útero en la perra, los estudios deben en ocasiones realizarse a través de laparotomías o histerotomías, para la toma de muestras. Una opción es realizar las evaluaciones en el proestro o estro cuando el cervix se dilata. Estas muestras pueden ser más representativas de infecciones uterinas. Se ha demostrado que el análisis de la flora bacteriana vaginal para inferir sobre posibles infecciones uterinas, no es un procedimiento preciso. Debido a que la flora bacteriana normal que habita en la vagina de la perra es muy amplia, y puede estar en proporciones parecidas en perras sanas como en perras infértiles.

Patología uterina.

Perras con hiperplasia endometrial quística, pueden ser infértiles debido a fallas en la implantación, después de la concepción. El diagnóstico definitivo se da por el análisis patológico de biopsias uterinas. Los sitios para hacer biopsia deben ser escogidos con el fin de preservar el máximo diámetro de lumen uterino, después que este sane.

Alteraciones del tracto reproductivo tubular.

Oclusiones de vagina, útero o sistema uterino tubular (cuernos y oviductos), puede ser el resultado de defectos congénitos, como aplasia segmentaria o secundario a procesos infecciosos post-traumáticos, posterior a partos o cesáreas. Técnicas de contraste radiológico como *histerosalpingografías*, pueden ser de ayuda. Para dar un diagnóstico definitivo se debe recurrir usualmente a laparotomías exploratorias.

Utilización de prostaglandinas para interrumpir la gestación.

Las prostaglandinas (PGs) son prostanoides naturales derivados del ácido araquidónico y se encuentran en todos los tejidos.

Las PGs son sustancias reguladoras con múltiples y variados efectos sobre la actividad bioquímica de los tejidos de los sistemas vascular, gastrointestinal, respiratorio y reproductivo. Se ha visto que la prostaglandina-F2 alfa (PGF) tiene efectos luteolíticos y uterotónicos en la mayoría de las especies mamíferas estudiadas. Además, la PGF tiene efectos potenciales sobre otros sistemas corporales. Los efectos secundarios comunes de la PGF en los perros, incluyen hipersalivación, bradicardia, reflejo de defecación y micción así como emesis [3]. La prostaglandina-F2 alfa, es comercializada en forma de sal de trometamina de la prostaglandina natural. Si se administra con la suficiente frecuencia y durante el tiempo necesario, la prostaglandina-F2 alfa puede utilizarse para interrumpir la gestación en perros en casi cualquier momento de la gestación, comenzando alrededor de una semana después del final del celo. Sin embargo, hay muchas decisiones que tomar acerca de las dosis, el momento y el manejo de cuando se utiliza esta terapia. El uso de esta droga tampoco está aprobado en perros y es experimental. Las precauciones que deben tener los clínicos y técnicos en el uso y manejo de la droga son críticas, ya que los efectos secundarios pueden ser debilitantes, incluyendo broncoconstricción. No debe ser manipulada por mujeres gestantes.

Prostaglandina-F2 alfa en perros - La eficacia abortiva de la PGF involucra la inducción a la luteólisis, la estimulación de las contracciones uterinas y la dilatación cervical. De estos, el efecto luteolítico es el más importante. En perros, la progesterona que mantiene la gestación proviene enteramente del cuerpo lúteo durante toda la gestación. Después del día 25-30

de gestación, la prostaglandina-F2 alfa induce luteólisis y reduce las concentraciones de progesterona a niveles casi no detectables con mayor facilidad que antes de este momento. La prostaglandina-F2 alfa rara vez es capaz de inducir luteólisis en gestaciones muy tempranas (día 1 - 15), si el tratamiento no se continúa hasta bien después del día 15 ó 20. Mientras más tarde en el ciclo se administra la prostaglandina, más rápida y fácilmente producirá la luteólisis.

El uso de la PGF necesita de administración SC ó IM, dos a tres veces por día durante 4 - 6 días ó más. La mayoría de los correctores consideran la hospitalización como parte del protocolo, para permitir el seguimiento de los efectos secundarios y la confirmación de la eficacia del tratamiento [3].

En los lugares donde las regulaciones locales y de responsabilidad legal lo permiten, algunos clínicos después de evaluar cuidadosamente los efectos secundarios después de la primera administración de PGF, permiten a las perras regresar a sus hogares donde el tratamiento es continuado por los propietarios. La PGF comercial más frecuentemente utilizada en USA es la sal de trometamina de PGF-2alfa comúnmente denominada dinoprost (Lutalyse), que está comercializada para su utilización en ganado. El uso de este producto en pequeños animales es experimental, así como todos los productos de prostaglandinas, no está aprobado, y debería utilizarse un formulario de consentimiento donde el propietario de la mascota declare estar en conocimiento de que el producto no está indicado para su utilización en animales pequeños. No hay preparados comerciales de prostaglandinas en Norte América indicados para ser utilizados en perros ni gatos. Otras PGF de uso veterinario como el dinoprost producidos en otros países incluyen: SincroBovis y Dinolytic.

PGF en la mitad de la gestación.

El curso de una terapia con PGF comenzando en la mitad de la gestación (alrededor del día 30), puede tener éxito si las inyecciones se dan por lo menos dos veces por día (Tabla 1). Se puede lograr buena eficacia utilizando:

- a) Dosis menores moderadas (30 a 50 ug/Kg) durante 5 - 9 días.
- b) Dosis crecientes, comenzando con 30 - 50 y luego aumentando a 100 - 200 ug/kg después de varios días.

c) Dosis altas durante todo el tiempo (200 - 250 ug/Kg)

Los efectos secundarios concomitantes incluyen emesis, salivación, defecación, micción y disnea. Los efectos secundarios típicamente son agudos y breves, dependen de la dosis, son autolimitantes y disminuyen en intensidad al repetir las dosis. Como los efectos secundarios son autolimitantes y varían considerablemente entre un perro y otro, lo mejor puede ser iniciar el tratamiento con una dosis baja de 50 ug/Kg, ó menos y luego aumentar la dosis con el tiempo de acuerdo a la respuesta del paciente.

La vida media de la PGF es de sólo segundos, y se encuentra en la circulación solamente unos pocos minutos después de una inyección intramuscular, ó tal vez un poco más si es administrada por vía subcutánea.

Por lo tanto, es absolutamente necesaria la administración de múltiples dosis en el día para que el tratamiento sea eficaz tanto usando dosis bajas, como moderadas ó altas. El tratamiento debe continuarse hasta comprobar su eficacia por ecografía ó palpación. Si el tratamiento es interrumpido prematuramente puede ocurrir el aborto parcial de la camada. Pueden necesitarse 9 ó más días para interrumpir algunas gestaciones, cualquiera que sea la dosificación que se utilice, aunque habitualmente 5 - 7 días de tratamiento son suficientes.

PGF en perras con apareamientos no deseados y gestaciones tempranas - Altas dosis de PGF interrumpirán la gestación tan pronto como a partir del día 22 después del pico de LH, poco tiempo antes de la implantación [14,22]. Utilizando dosis altas (150 - 250 ug/kg dos veces por día) durante 4 a 5 días, se ha logrado la interrupción temprana de la gestación comenzando a los 5 a 15 días después del comienzo del metaestro (es decir del final del estro vaginal). Muchas veces la gestación fue confirmada antes del comienzo del tratamiento, demostrando de ese modo la eficacia de ese tratamiento temprano. El momento del inicio del tratamiento con relación al pico de LH debería ser de aproximadamente 15 a 25 días de gestación. (Tabla 1). Deberían evaluarse las ventajas de esperar hasta que la gestación se confirme en vez de iniciar el tratamiento en el momento de la primera visita.

Terapia con dosis bajas de PGF en gestación temprana ó media - La terapia con dosis bajas de prostaglandina, al igual que con dosis altas, puede fallar si no se administra con la suficiente frecuencia y por un tiempo lo suficientemente prolongado.

Sin embargo, dosis de 20 a 30 ug/kg producen efectos secundarios mínimos ó no los producen y fueron utilizadas en el primer estudio realizado para demostrar la eficacia de la prostaglandina como abortivo en perros [1]. La misma dosis administrada 3 ó 4 veces por día durante 4 a 11 días, comenzando a los 35 - 49 días de gestación demostró ser efectiva en interrumpir la gestación en 14 perras preñadas [12]. Más recientemente, otros han utilizado dosis de 20 ug/kg tres veces por día durante 7 días comenzando aún más temprano en la gestación [15]. En el último estudio la gestación se previno mediante la administración frecuente de bajas dosis comenzando en el fin del estro, y la gestación temprana se interrumpió comenzando la administración en el momento del primer diagnóstico de preñez alrededor de 21 días después de la ovulación.

No se observaron efectos secundarios salvo una hiperventilación transitoria en algunos casos. Sin embargo, estas dosis bajas administradas en gestaciones tempranas, no indujeron luteólisis permanente en algunas perras y pueden ser más apropiadas para utilizarse después del día 25 de gestación, donde causarán luteólisis completa en la mayoría de los casos. Una ventaja del tratamiento con dosis bajas es que puede reducir ó prevenir los efectos secundarios. Alternativamente, las dosis pueden aumentarse durante el curso del tratamiento desde dosis relativamente bajas (20 - 30 ug/kg) para empezar, aumentando a dosis moderadas (50 - 100 ug/kg) después de unos pocos días. La mayoría de las perras parece acostumbrarse a la droga a lo largo del tiempo y los efectos secundarios se hacen menos severos con cada administración. Finalmente, cualquier dosis será más eficaz y tenderá a resultar en una luteólisis permanente si se aplica después del día 25 que si se aplica antes de este día.

Tabla 1. Tratamientos con prostaglandina-F2 alfa (PGF) y análogos de PGF descritos como de alta eficacia abortiva en perros cuando se administran "hasta obtener el resultado".

Droga	Dosis	Día de Gestación	Duración
PGF	20 - 30 ug/kg, veces/día	Después del día 25	4 - 7 días ó más
	100 ug/kg, veces/día	Después del día 25	4 - 7 días ó más
	150 - 200 ug/kg, veces/día	Después del día 15	4 - 7 días ó más
Cloprostenol	2,5 ug/kg, c/48 h	Después del día 30	4 días ó más

Utilización del protocolo de PGF en dosis moderada "25 - 50 - 100" en perros. En general, el régimen "25 - 50 - 100" ug/kg parece ser apropiado en la mayoría de los casos. La prostaglandina puede administrarse por vía SC ó IM, 2 - 3 veces por día durante 7 días ó más. Es mejor comenzar lo más pronto posible después de confirmar la gestación. El protocolo comprende el inicio con una dosis de 25 ug/kg durante uno ó dos días, aumentando a una dosis de 50 ug/kg y luego continuando con dicha dosis ó aumentando a una dosis de 100 ug/kg ó más después del 4 día si la dosis más alta es bien tolerada por la perra (Tabla 2). La primer confirmación de gestación viable debería comprender (1) la detección por ecografía de latidos cardíacos fetales ó (2) palpaciones sucesivas cada 4 a 7 días de vesículas uterinas que aumentan de tamaño. Idealmente el tratamiento debería comenzar entre el día 25 y 35 de gestación, para asegurar que el resultado sea la reabsorción ó descarga de pequeñas cantidades de contenido uterino.

Tabla 2. Protocolo propuesto de dosis múltiples de PGF para interrumpir la gestación en perras, comenzando entre los días 25 y 35 de gestación, y utilizando inyecciones SC de PGF dos (ó tres) veces por día hasta confirmar la terminación de la gestación.

Días de Tratamiento	Día 1	Día 2 - 3	Día 4 en adelante
PGF dosis por inyección	25 ug/kg	50 ug/kg	50 ó 100 ug/kg ó más

Confirmación de la eficacia abortiva de la PGF - cualquiera que sea el protocolo, la dosificación ó la frecuencia, el Idealmente esto comprende la confirmación por examen ecográfico, aunque en algunas perras la palpación del tracto reproductivo puede ser suficiente. El examen ecográfico es el único método confiable para evaluar la viabilidad fetal en la gestación temprana y media. El examen radiológico para confirmar la eficacia basado en la ausencia de esqueletos fetales no es confiable sino hasta después del día 45 de gestación, que es cuando los esqueletos son radiológicamente detectables. El seguimiento de las concentraciones séricas de progesterona no siempre es confiable.

Las concentraciones de progesterona pueden descender a valores menores de 1 - 2 ng/ml durante varios días ó más y a pesar de esto algunos fetos pueden sobrevivir y llegar a término. La disminución de relaxina esperada después de la terminación de la gestación no es suficientemente rápida y completa como para ser un método confiable para confirmar la eficacia del tratamiento. En la gestación media, la observación de la expulsión de elementos fetales no es confirmatoria, ya que se ha descrito el aborto parcial de camadas.

Prostaglandinas sintéticas en perros - Los potentes análogos sintéticos de las PGF, como el cloprostenol (Estrumate, Veteglan), no han sido muy promovidos para interrumpir la gestación en perras en Norte América, porque no se han realizado estudios de respuesta a las dosis para demostrar cual es la dosis mínima efectiva. Además, cometer el error de utilizar las dosis comúnmente sugeridas para la PGF natural podría ser fatal. Sin embargo, el cloprostenoll ha sido utilizado efectiva y rutinariamente en Europa para

interrumpir la gestación en perras, en una dosis de 2,5 ug/kg, administrado tres veces, a intervalos de 48 h [10]. Los efectos secundarios han sido reducidos mediante la administración de diversas drogas que comprenden anticolinérgicos como la atropina. Un estudio de 67 perras gestantes demostró un 100% de eficacia en interrumpir la gestación utilizando este último protocolo comenzando el día 30 de gestación [23].

La premedicación que se administra 15 minutos antes del análogo de prostaglandina comprende sulfato de atropina, bromuro de prifinio y metopimazina y elimina los efectos secundarios en el 58% de las perras, y posiblemente los reduce en otras. Como se ve más adelante, el cloprostenol ha sido utilizado en dosis aún menores en combinación con agonistas de la dopamina para terminar la gestación en perras poco tiempo después de la implantación. El agonista de PGF alphaprostol (alphaprostol) también ha sido utilizado para interrumpir la gestación en perras en una dosis de 20 ug/kg, dos veces por día. Otro agonista de la PGF es el luprostiol (Prosolvin).

Prostaglandina (PGF) para interrumpir la gestación en gatas - Como se ha revisado previamente [5], los tratamientos con PGF para interrumpir la gestación en gatas iniciados después del día 40 fueron eficaces en un estudio pero no en otro.

Estudios más recientes han demostrado que la PGF sola en una dosis de 2 mg/gato IM una vez por día, comenzando el día 33 de gestación, puede inducir luteólisis y terminar la gestación en gatas mediante la expulsión de los fetos [24]. Los efectos secundarios incluyen postración, vómito y diarrea. Más recientemente se ha estudiado en gatos el análogo sintético de PGF cloprostenol en combinación con el agonista de la dopamina cabergoline (ver más adelante).

Utilización de agonistas de la dopamina para interrumpir la gestación.

Agonistas de la dopamina en perros. La secreción de prolactina por las células lactotróficas de la hipófisis anterior está bajo el control de muchos neuro-transmisores y hormonas. El mecanismo de control más importante es la supresión de la secreción de prolactina mediante la secreción de dopamina endógena liberada por neuronas dopaminérgicas en el hipotálamo.

La prolactina es la principal hormona luteotrópica durante la fase luteal tanto en perras gestantes como no gestantes, lo que significa que el cuerpo lúteo necesita de la presencia de prolactina para secretar cantidades normales

de progesterona [2]. La prolactina parece ser absolutamente necesaria para la secreción de progesterona en el día 30 después de la ovulación. Los Agonistas de la dopamina como la bromocriptina y cabergolina son alcaloides del ergot, con potente actividad agonista sobre los receptores D2 de la dopamina, y por lo tanto pueden reducir la secreción de prolactina y de este modo suprimir los niveles de progesterona. El antagonista de la serotonina metergolina, estimula la secreción endógena de la dopamina y por lo tanto también puede inhibir la secreción de prolactina.

Bromocriptina

El agonista de la dopamina, bromocriptina (Parlodel) demostró interrumpir la gestación en una dosis de 0,1 mg/kg vía oral ó IM, una ó dos veces por día, durante 6 días cuando se comenzó a administrar después del día 30, pero si se administra más temprano habitualmente falla [2]. Como se ha revisado en otra parte, en un informe, dosis bajas de 30 ug/kg por vía oral, lograron interrumpir la gestación en perros, mientras que dosis de 62 ug/kg no fueron eficaces en otro [5,8].

Evidencias, sugieren que el tratamiento no debe interrumpirse hasta que se haya confirmado la terminación de la gestación. Esto puede requerir de hasta 9 ó 10 días de tratamiento. En los EEUU la bromocriptina se comercializa para el tratamiento de hiperprolactinemias en humanos y no está aprobada para su uso en veterinaria.

La bromocriptina está disponible en comprimidos que pueden ser partidos en porciones adecuadas para dosificar perros grandes. Para otros perros, se pueden pulverizar los comprimidos, pesar el polvo y envasarlo en cápsulas de gelatina, con una cantidad establecida de droga calculada con relación a la fracción de comprimido que contengan. La bromocriptina tiene una potente actividad agonista de receptor de la dopamina y frecuentemente produce efectos secundarios como afagia, ataxia y emesis. Se cree que la emesis se debe a la interacción con elementos dopaminérgicos en el centro del vómito en el cerebro y a la capacidad de la droga de cruzar la barrera hematoencefálica. El efecto emético puede reducir la absorción del total de la dosis administrada, y de este modo comprometer su eficacia.

Por lo tanto, los animales deben ser hospitalizados para controlar los efectos secundarios y la eficacia.

Cabergolina.

También han sido utilizados con éxito los agonistas de la dopamina disponibles para uso veterinario en Europa, particularmente la cabergolina. La cabergolina, también es un alcaloide del ergot, pero comparado con la bromocriptina, es un agonista de la dopamina más potente, eficaz en dosis menores, y tiene menos efectos secundarios que además son más ligeros.

La cabergolina es capaz de interrumpir la gestación en perros cuando se administra a partir de la mitad de la gestación ó después [25]. Se interrumpió la gestación en la mayoría pero no en todas las perras cuando se les administró una dosis de cabergolina de 1,7 ug/kg, SC cada dos días durante 6 días después del día 30 de gestación [13,26]. Cuando las perras fueron tratadas después del día 40, dosis de 5 ug/kg por via oral durante 5 días ó dosis de 1,7 ug/kg, SC cada 2 días durante 6 días, fueron eficaces en todas las perras tratadas [13,26]. Cuando el tratamiento con cabergolina se inicia antes, al día 25 de gestación, los tratamientos que son eficaces más tarde fallan en la mayoría de las perras y las gestaciones continúan hasta que se repite el tratamiento en el día 40. El tratamiento con cabergolina, no produce ningún efecto secundario a estas dosis. La cabergolina puede administrarse oralmente utilizando una formulación líquida comercializada en Europa como Galastop, para el tratamiento de la pseudogestación. Los efectos secundarios de la cabergolina son leves (comparados con los de la bromocriptina), probablemente debido al hecho de que parece ser un receptor agonista dopaminérgico D2 más específico y menos capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, y tiene menos efectos sobre el sistema nervioso central (SNC). Comparada con la bromocriptina, la cabergolina produce menor cantidad de efectos secundarios y estos son menos pronunciados también en humanos.

Agonistas de la dopamina en gatos - La utilización de agonistas solos no

parece haber sido estudiada extensivamente en gatos. Fue prevenida la producción de camadas de gatos salvajes agregando cabergolina a la dieta de individuos gestantes en una dosis de 5 a 15 ug/kg/día durante 4 - 12 días [27]. En un estudio controlado de laboratorio, la administración diaria de cabergolina en una dosis de 1,7 ug/kg por vía IM durante 5 días, comenzando el día 30 de gestación, indujo luteólisis e interrumpió la gestación en 4 de 5 gatos con efectos secundarios insignificantes [24]. En otro estudio un preparado oral de cabergolina, Galastop, administrado oralmente en una dosis de 15 ug/kg durante 4 a 7 días interrumpió la gestación en 8 gatos cuando se comenzó a administrar entre el día 30 y el 42, pero falló en dos gatos cuando se comenzó en el día 45 [28].

Esta falla de eficacia abortiva en la gestación tardía quizás no es sorprendente ya que hay evidencias de que la placenta felina produce progesterona durante las últimas tres semanas de gestación [18]. Algunos animales presentaron emesis como efecto secundario.

Terapia combinada de agonistas de la dopamina más prostaglandinas para interrumpir la gestación Terapia combinada en perros - Se han reportado varios de estos protocolos (Tabla 3). La meta es tener eficacia abortiva con efectos secundarios mínimos sin la necesidad de inyecciones diarias ó visitas clínicas diarias. Los protocolos fueron desarrollados después de que una combinación de inyecciones diarias del agonista de la dopamina, cabergolina además de inyecciones diarias un análogo de prostaglandina demostraron interrumpir la gestación en perros comenzando el tratamiento tan temprano como el día 25 de gestación [13]. Inyecciones subcutáneas diarias de 1,7 ug/kg de cabergolina y de dosis bajas de 1 ug/kg de cloprostenol, inducen la luteólisis e interrumpen la gestación cuando el tratamiento se inicia en el día 25 de gestación [13]. Si la gestación se interrumpe por aborto ó por reabsorción parece depender del momento de la gestación en el cual se inicia el tratamiento (J. Verstegen, observaciones sin publicar). El uso de la administración oral de agonistas de la dopamina combinados con administraciones menos frecuentes de análogos PGF-2 alpha como el cloprostenol también ha sido eficaz tanto en perros (Tabla 3), como en gatos (ver más abajo). Cuando los perros fueron tratados comenzando alrededor del día 28 de una gestación confirmada, cada

una de las cinco combinaciones de tratamiento que se detallan en la tabla produjeron reabsorción fetal [29-31].

Tabla.-3

Prostaglandina que demostraron interrumpir la gestación en perros cuando se administraron comenzando alrededor del día 28 de gestación.

a. Cabergolina oral a 5 ug/kg por día, e inyecciones de cloprostenol de 1 ug/kg SC cada dos días, hasta obtener efecto, por 9 días.
b. Cabergolina oral a 5 ug/kg por día durante 10 días, e inyecciones de cloprostenol de 1 ug/kg, dos veces, en los días 1 y 5 de tratamiento
c. Cabergolina oral a 5 ug/kg por día durante 10 días, y una sola inyección de cloprostenol de 2,5 ug/kg al inicio del tratamiento.
d. Bromocriptina oral a 30 ug/kg tres veces por día durante 10 días, y una sola inyección de cloprostenol de 2.5 ug/kg al inicio del tratamiento
e. Bromocriptina oral a 30 ug/kg tres veces por día durante 10 días, e inyecciones de cloprostenol de 1 ug/kg en los días 1 y 5 del tratamiento.

Los efectos secundarios fueron poco importantes utilizando dosis bajas de 1 ug/kg de cloprostenol, y estuvieron presentes pero aceptables en una dosis más alta de 2,5 ug/kg de cloprostenol. En muchos casos el tratamiento también produjo un acortamiento del intervalo interestral, de un promedio de alrededor de 200 días a un promedio de alrededor de 120 días. Terapia combinada en gatos - En gatos la gestación se interrumpió por reabsorción en cada uno de los 5 animales que recibieron dosis diarias de 5 ug/kg de cabergolina por vía oral y dosis de cloprostenol de 5 ug/kg, SC, cada 48 horas, continuando hasta confirmar la interrupción de la gestación [24]. El tratamiento duró de 7 a 13 días. La alta eficacia del tratamiento depende de que este se continúe hasta confirmar la reabsorción por ecografía.

Utilización de corticosteroides para interrumpir la gestación.

Utilización de la dexametasona en perros - La dexametasona administrada en la mitad de la gestación puede interrumpir la gestación en perros, supuestamente activando un mecanismo endógeno similar al que se produce en el parto. No ha sido estudiado en gatos. La dexametasona es un glucocorticoide sintético habitualmente utilizado como anti-inflamatorio e inmunosupresor.

La preocupación acerca de su utilización en perros se basa sobre la limitada información publicada, la falta de datos sobre el grado de efecto sobre las glándulas adrenales, y el uso de inyecciones IM en el primer informe del método.

Estas preocupaciones han sido parcialmente encaradas por estudios recientes en la Universidad de Buenos Aires demostrando la eficacia abortiva de la dexametasona administrada por vía oral, dos ó tres veces por día durante 10 días, comenzando en los días 30 a 45 de gestación con administraciones orales de dosis progresivamente decrecientes partiendo de una dosis inicial de 200 ug/kg administrada durante 7 días y disminuyendo hasta una dosis de 10 - 20 ug/kg durante los últimos 3 días [7].

Las ventajas de esta terapia para interrumpir la gestación, incluyen el hecho de que comprende la administración oral de una droga relativamente barata y potencialmente apta para ser utilizada en pacientes no internados cuando no es práctica la hospitalización de los mismos. Estudios más recientes en un mayor número de perros en Buenos Aires, describieron que la administración de dosis similares de dexametasona dos veces por día durante 7,5 días interrumpió la gestación en 58 de 62 perras. La eficacia abortiva parece haber sido mejor (100%) administrando la droga durante 9,5 días. (Tabla 4) en un estudio de 18 perras [16].

Tabla 4. Esquema de dosificación de dexametasona (ug/kg) utilizado en un protocolo de 9,5 días de administración oral dos veces por día para interrumpir la gestación en la perra.

Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mañana	200	200	200	200	200	200	200	120	40	10
Tarde	200	200	200	200	200	200	190	80	20	-

Wanke M, Loza M, Monachesi N, et al. Clinical use of dexamethasone for termination of unwanted pregnancy in dogs. J Reprod Fertil 1997; Suppl 51:233-238.

Estudios sobre más perros utilizando el mismo esquema de 9,5 días de dexametasona sugieren que la eficacia del método es alrededor del 97% (Wanke 2001).

El momento en que se interrumpió la gestación en estos estudios fue basado en la observación de descargas vaginales, los relatos de abortos observados por los propietarios y el examen ecográfico realizado después de los tratamientos. Los resultados indican que la gestación se interrumpió entre 7 y 13 días (en promedio 10 días) después del comienzo del tratamiento con dexametasona.

Utilizando dexametasona como tratamiento abortivo, algunas perras presentan una descarga vaginal de color marrón en el momento del aborto, mientras que en otras perras no se han observado descargas ni otros síntomas. Cuando el tratamiento se inició tardíamente en la gestación a los 45 días ó más tarde en algunas perras, produjo el aborto de fetos vivos. Los efectos secundarios que se observaron en todas las perras tratadas con dexametasona fueron polidipsia y poliuria, comenzando poco tiempo después de iniciar el tratamiento y persistiendo hasta unos días después de terminar el mismo.

Otros efectos secundarios observados en algunas perras fueron decaimiento transitorio y secreción láctea durante el período de aborto ó reabsorción.

Las pocas fallas de la dexametasona para interrumpir la gestación incluyeron el nacimiento de cachorros vivos normales a término, nacimiento de cachorros muertos a término, y reabsorciones parciales en las cuales las perras reabsorbieron ó eliminaron el contenido de algunas de las 5 ó 6 vesículas diagnosticadas por palpación ó ecografía y después parieron uno ó dos cachorros muertos a término.

Estudios más recientes demostraron que, como se esperaba, el tratamiento con dexametasona causa supresión adrenal e inhibe la respuesta adrenal a los estímulos por ACTH durante el período de tratamiento (Wanke 2000, observaciones no publicadas).

Sin embargo, la supresión adrenal es transitoria y en estudios preliminares se observaron concentraciones normales de cortisol sérico alrededor de una semana después de concluido el tratamiento (Wanke, observaciones no publicadas). Se cree poco probable que el uso de dosis decrecientes de corticosteroides durante los últimos 2 - 3 días de tratamiento altere significativamente el resultado ó los efectos secundarios ó afecte el curso de la recuperación de la supresión adrenal. Por lo tanto, un protocolo simplificado sugerido para estudios futuros comprende la utilización de la dosis de 200 ug/kg durante 10 días de tratamiento (Tabla 5).

Tabla 5. Protocolo de administración oral de dexametasona para interrumpir la gestación en perras comenzando entre los días 30 y 35 de gestación con una dosis única propuesta administrada dos veces por día durante 10 días.
--

Regimen: comprimidos de dexametasona, dos veces por día, por la mañana y por la tarde.
Dosis: 200 ug/kg, dos veces por día, vía oral durante 10 días
Reabsorción ó aborto esperados: 7 a 13 días después de comenzar el tratamiento.
Efectos secundarios esperados: PU/PD como síntomas de hiperadrenocorticismos durante el tratamiento.
Recomendación: visita al veterinario para confirmar la eficacia 4 a 8 días después de terminado el tratamiento
Advertencia: uso experimental que requiere consentimiento y liberación de responsabilidades firmada por el dueño.

Los resultados obtenidos hasta la fecha sugieren que a pesar de los efectos secundarios encontrados, el tratamiento con dexametasona puede ser un método viable para interrumpir la gestación, cuando no hay otra alternativa disponible y en situaciones donde la hospitalización, la administración de drogas ó el seguimiento clínico por un veterinario no son posibles ó no se pueden afrontar económicamente.

Mecanismo abortivo de la dexametasona.

Aún no se ha comprendido plenamente el mecanismo de acción por el cual la dexametasona interrumpe la gestación canina. En la mayoría de los casos hay una disminución de la progesterona en respuesta al tratamiento.

Se desconoce si la disminución de la progesterona es debida a un efecto de los corticosteroides, y parte del mecanismo involucrado, una consecuencia del aborto ó ambos. Hay evidencia indirecta de que en perros, así como en otras especies, el parto normal comprende la secreción de cantidades luteolíticas de prostaglandina F en respuesta a una secreción aumentada de corticosteroides por las adrenales del feto a término [18].

Una posibilidad, entonces es que el corticosteroide exógeno tenga un efecto regulador estimulante sobre la síntesis de prostaglandina uterina ó placentaria. Sin embargo, algunos perros tratados con dexametasona interrumpieron la gestación antes de que los niveles de progesterona se vieran reducidos a concentraciones basales y no se han estudiado otros mecanismos de acción de los corticosteroides además de la inducción de la luteólisis. Es posible que las células que forman la adherencia placentaria estén diferenciadas de modo que un corticosteroide, incluyendo al cortisol endógeno, pueda actuar sobre ellas como antiprogestina. Este tipo de acción ha sido sugerida en otras especies.

Corticosteroides en gatos.

Los autores no tienen conocimiento de ningún informe sobre el uso ó la eficacia de esta modalidad de tratamiento en gatos.

Antagonistas de la progesterona (antiprogestinas).

Las antiprogestinas (antagonistas de la progesterona) son esteroides sintéticos que se fijan al receptor para la progesterona, pero no pueden iniciar las actividades que normalmente inicia la progesterona, y al ocupar los receptores evitan la acción de la progesterona endógena. La progesterona se necesita para el mantenimiento de la gestación, ya que proporciona el estímulo hormonal para el desarrollo endometrial y la implantación placentaria, y también actúa manteniendo la inmovilidad del útero, reduciendo la capacidad de contracción de la musculatura uterina. Las antiprogestinas trastornan la reproducción e interrumpen la gestación en todas las especies estudiadas hasta ahora. Todas las antiprogestinas estudiadas hasta la fecha tienen también actividad anti-glucocorticoide, pero son más potentes como antiprogestinas que como anti-corticoides.

Antiprogestinas en perros.

La antiprogestina mifepristone (RU486) es una droga desarrollada para su aplicación en medicina humana, está disponible en unos cuantos países y no está comercializada para uso veterinario. Esta antiprogestina ha demostrado interrumpir la gestación en todas las especies estudiadas. En perros, el mifepristone interrumpe la gestación mediante la reabsorción cuando se administra en una dosis de 2,5 mg/kg, dos veces por día, por vía oral durante 4,5 días, comenzando en el día 32 de gestación [4]. La eficacia se logró sin efectos secundarios. El estudio requirió poner un preparado en polvo en cápsulas de gelatina en cantidades que proveyeran dosis apropiadas para cada animal. Inyecciones únicas de RU486 en perros pueden interrumpir la gestación, aún la muy temprana, pero la información acerca de la dosis a utilizar respecto del día de gestación es muy limitada.

Desde octubre de 1996 está disponible en Francia para uso veterinario un preparado inyectable de un análogo del RU486, comercializado como el RU534 ó aglepristone. Actualmente está comercializado ó propuesto para comercialización en varios países europeos. Parece ser que en otros países sólo estará disponible si el RU486 está disponible para uso humano. Sin embargo, como el fabricante original de la droga ha rescindido su licencia, el futuro del preparado para uso veterinario no está claro ni siquiera en Europa. El aglepristone está comercializado en Europa con indicación para interrumpir gestaciones en perros (Alizine). También se está tratando de obtener la aprobación de su uso como abortivo en caninos en Nueva Zelanda. No queda clara la posibilidad de introducir y utilizar en veterinaria esta droga u otra similar en Norte America.

El protocolo descrito para el uso clínico de aglepristone, comprendió un estudio de 104 perras a las que se les inyectó por vía SC 0,33 ml/kg/día repitiendo una vez 24 h más tarde [10,23,32]. El preparado de aglepristone es una solución oleosaalcohólica que contiene 30 mg de aglepristone por ml (Alizine). La dosis resultante de aglepristone fue de 10 mg/kg, administrada dos veces. La administración temprana de aglepristone en los días 0 a 25 después del servicio, siempre resultó en prevención de la gestación.

La administración más tardía de aglepristone en el día 26 a 45 después del servicio indujo reabsorción ó aborto dentro de los 7 días en el 96% de los casos estudiados. No se presentaron efectos secundarios adversos.

Detalles sobre el uso de aglepristone en estudios clínicos en perros son proporcionados en otro lugar [33]. La ausencia de efectos secundarios sugiere que el uso del aglepristone en las dosis recomendadas es el método ideal para la prevención ó interrupción de la gestación cuando se administra antes del día 35, en situaciones donde la droga está disponible y donde su costo se puede afrontar.

Antiprogestinas en gatos.

Un informe reciente sugiere que el aglepristone puede prevenir la gestación en gatos [34].

Otros métodos para interrumpir la gestación.

Inhibidores de la síntesis de progesterona.

El epostane es una droga que inhibe el sistema enzimático de la isomerasa de hydroxi-esteroideo-dehidrogenasa delta 4 - 5, y así reduce los niveles de progesterona en perros. Interrumpe la gestación cuando se administra a 50 mg/kg/día, por via oral durante 7 días comenzando al principio del diestro/metaestro. Es razonable pensar que también podría ser eficaz en gatos. No se conoce el estado de desarrollo comercial [5,35]. Consideraciones acerca de posibles efectos sobre la esteroidogénesis adrenal han influido en el desarrollo de esta droga. La utilización de otros inhibidores de la esteroidogénesis no parece haber sido estudiada en perros ó gatos.

Antagonistas de la GnRH.

Los antagonistas de la GnRH son capaces de inhibir la secreción de LH por las células gonadotróficas de la hipófisis, que están normalmente bajo el control de la GnRH del hipotálamo. Como la LH es una luteotrofina necesaria, y se necesita para la secreción lutea de progesterona durante toda la gestación, su supresión por antagonistas de GnRH, causa interrupción de la gestación en perros.

Se ha descrito que un potente antagonista de la Ngr. interrumpió la gestación en perras cuando se administró una semana antes de la implantación, cerca del final del estro ó más tarde en la gestación [36]. Sin embargo, no parece haber proyectos de comercialización de tal compuesto como producto de uso veterinario en un futuro previsible.

Resumen.

Existen varios protocolos para la interrupción de la gestación en perros, y algunos menos en gatos (Tabla 6 y Tabla 7). Existe evidencia de que la mayoría de los perros presentados para terapia abortiva después de un servicio no deseado en realidad no están gestantes. Esto sugiere que es más apropiado iniciar la terapia después de confirmar la gestación, de preferencia por visualización ecografía de los latidos cardíacos fetales y/o medir la relaxina sérica entre los días 26 y 30.

Tabla 6. Protocolos para la interrupción de la gestación confirmada en perros alrededor del día 28 a 32 de gestación.

1. Inyecciones (SC) de prostaglandina PGF en dosis inicialmente bajas (25 - 30 ug/kg) y después moderadas (30 - 100 ug/kg) administradas 2 ó 3 veces por día durante 6 a 9 días, ó más, y hasta la confirmación de la eficacia, de preferencia por ecografía.
2. Inyección (SC) del agonista de la prostaglandina cloprostenol (2,5 ug/kg cada dos días, durante 5 a 9 días ó más, y hasta obtener efecto.,
3. Administración oral del agonista de la dopamina bromocriptina en dosis moderadas a altas (100 ug/kg) administradas 2 a 3 veces por día durante 7 a 10 días, ó más, y hasta obtener efecto.
4. Administración oral del agonista de la dopamina cabergolina a dosis recomendadas (5 ug/kg) diario durante 7 a 9 días, ó más, y hasta obyener efecto.
5. Administración oral de bromocriptina a dosis bajas (30 ug/kg) administradas, 3 veces /10 días, después de una sola inyección de cloprostenol (2,5 ug/kg), con una cita posterior para confirmar la eficacia, preferentemente por ecografía.
6. Administración oral del agonista de la dopamina cabergolina durante 10 días, después de una sola inyección de cloprostenol (2,5 ug/kg), con una cita posterior como en el caso anterior.

7. Administración oral del agonista de la dopamina cabergolina durante 10 días, con inyecciones de dosis bajas de cloprostenol (1 ug/kg) en los días 1 y 5 de tratamiento con una cita posterior como en los casos anteriores.

8. Administración oral de comprimidos de dexametasona a dosis altas (200 ug/kg) dos veces por día durante 10 días, con una cita posterior.

9. Inyecciones de la antiprogestina aglepristone (10 mg/kg), dos veces, a intervalos de 24 h, con una cita posterior para confirmar eficacia.

Tabla 7. Protocolos para la interrupción de la gestación confirmada en gatos alrededor del día 20 a 25.

1. Administración oral del agonista de la dopamina cabergolina (5 ug/kg) diariamente e inyecciones del agonista de la PGF cloprostenol (5 ug/kg SC), cada 48 h, durante 1 a 2 semanas y hasta confirmar la interrupción de la gestación.
--

2. Inyecciones de la antiprogestina aglepristone (10 mg/kg) cada dos días hasta obtener efecto (todavía debe confirmarse).
--

El manejo clínico de perros y gatos presentados para tratamiento por apareamiento no deseado necesita de un buen entendimiento de estos protocolos, posibles modificaciones que puedan realizarse, efectos secundarios esperados, las fuentes de las drogas involucradas y la posibilidad de diluir ó reformular algunas de las drogas para facilitar la dosificación precisa en animales de menor tamaño. En la mayoría de los casos, estas drogas son experimentales y su utilización en pequeños animales no está aprobada y desde un punto de vista legal es importante documentar el consentimiento del propietario haciéndole firmar un formulario de consentimiento ó de liberación de responsabilidad legal.

LITERATURA CITADA

1. Concannon PW, Hansel W. Prostaglandin F2a induced luteolysis, hypothermia and abortions in Beagle bitches. *Prostaglandins* 1977; 13(3):533-542.
2. Concannon PW, Weinstein R, Whaley S, et al. Suppression of luteal function in dogs by luteinizing hormone antiserum and by bromocriptine. *J Reprod Fertil* 1987; 81:175-180.
3. Lein DH, Concannon PW, Hornbuckle WE, et al. Termination of pregnancy in bitches by administration of prostaglandin
4. Concannon PW, Yeager A, Frank D, et al. Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogesterone, mifepristone, in dogs. *J Reprod Fertil* 1990; 88:99-104.
5. Concannon PW, Meyers-Wallen VN. Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198:1214-1225.
6. Verstegen JP, Onclin K, Silva LDM, et al. Abortion induction in the cat using prostaglandin f-2a and a new antiprolactinic agent, cabergoline. Concannon, P W , et al (Ed) *Journal of Reproduction and Fertility, Suppl 47 Fertility and infertility in dogs, cats and other carnivores; Second International Symposium on Canine and Feline Reproduction, Liege, Belgium, August 20-23, 1992, 1994; 411-417.*
7. Zone M, Wanke M, Rebuelto M, et al. Termination of pregnancy in dogs by oral administration of dexamethasone. *Theriogenology* 1995; 43:487-494.
8. Concannon P. Reproductive endocrinology, contraception and pregnancy termination in dogs. In: Ettinger S, Feldman E, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 4th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995; 1625-1636.
9. Concannon PW. Use of progesterone-suppressing drugs for termination of unwanted pregnancy in dogs. In: Bonagura JD, Kirk RW, eds. *Kirk's Current Veterinary Therapy*. XII Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995; 1075-1078.
10. Fieni F, Fuhrer M, Tainturier D, et al. Use of cloprostenol for pregnancy termination in dogs. *J Reprod Fertil* 1989; Suppl.39:332-333.
11. Feldman EC, Davidson AP, Nelson RW, et al. PG induction of abortion in pregnant bitches after misalliance. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202(11):1855-1858.
12. Hubler M, Arnold S, Dobeli M. The use of low dose prostaglandin F2 alpha in the bitch. *J Reprod Fertil* 1993; Suppl. 47:555.
13. Onclin K, Silva LDM, Verstegen JP. Termination of unwanted pregnancy in dogs with the dopamine agonist, cabergoline, in combination with a synthetic analog of pgf2-alpha, either cloprostenol or alphaprostol. *Theriogenology* 1995; 43:813-822.
14. Romagnoli SE, Camillo F, Novellini S, et al. Luteolytic effects of prostaglandin F2-alpha on day 8 to 19 corpora lutea in the bitch. *Theriogenology* 1996; 45:397-403.
15. Lange K, Gunzel-Apel AR, Hoppen HO, et al. Effects of low doses of prostaglandin F2 alpha during the early luteal phase before and after implantation in beagle bitches. *J Reprod Fertil* 1997; Suppl 51:251-257.

16. Wanke M, Loza M, Monachesi N, et al. Clinical use of dexamethasone for termination of unwanted pregnancy in dogs. *J Reprod Fertil* 1997; Suppl 51:233-238.
17. Concannon PW. Canine pregnancy: predicting parturition and timing events of gestation. In: Concannon PW, Verstegen J, England GCW, eds. *Recent Advances in Small Animal Reproduction*. International Veterinary Information Services (www.ivis.org), 2000.
18. Concannon PW, Verstegen J. Pregnancy in Dogs and Cats. In: Knobil E, Neil J, eds. *Encyclopedia of Reproduction*. New York: Academic Press, 1999; 336-345.
19. Bowen RA, Olson PN, Behrendt MD, et al. Efficacy and toxicity of estrogens commonly used to terminate canine pregnancy. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 186:783-788.
20. Herron MA, Sis RF. Ovum transport in the cat and the effect of estrogen administration. *Am J Vet Res* 1974; 35:1277-1279.
21. Feldman EC, Davidson AP, Nelson WN, et al. Prostaglandin induction of abortion in pregnant bitches after misalliance. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202:1855-1858.
22. Romagnoli SE, Camillo F, Cela M, et al. Clinical use of prostaglandin F2 alpha to induce early abortion in the bitch: serum progesterone, treatment outcome and interval to subsequent oestrus. *J Reprod Fertil* 1993; Suppl 47:433-438.
23. Fieni F, Dumon C, Tainturier D, et al. Clinical protocol for pregnancy termination in bitches using prostaglandin F2alpha. *J Reprod Fertil* 1997; Suppl. 51:245-250.
24. Verstegen JP, Onclin K, Silva LDM, et al. Abortion induction in the cat using prostaglandin F2a and a new antiprolactinic agent, cabergoline. *J Reprod Fertil* 1993; Suppl. 47:411-417
25. Post K, Evans LE, Jochle W. Effects of prolactin suppression with cabergoline on the pregnancy of the bitch. *Theriogenology* 1988; 29:1233-1243.
26. Onclin K, Silva LDM, Donnay I, et al. Luteotrophic action of prolactin in dogs and the effects of a dopamine agonist, cabergoline. *J Reprod Fertil* 1993; Suppl. 47:403-409.
27. Jochle W, Jochle M. Reproduction in a feral cat population and its control with a prolactin inhibitor, cabergoline. *J Reprod Fertil* 1993; Suppl. 47:419-424.
28. Aslan S, Erunal-Maral N, Findik M, et al. Induced abortion in queens by administration of cabergoline (Galastop). *Proceedings of the WSAVA World Congress 2001*; (Abstract)
29. Onclin K, Verstegen JP. Practical use of a combination of a dopamine agonist and a synthetic prostaglandin analogue to terminate unwanted pregnancy in dogs. *J Sm Anim Pract* 1996; 37:211-216.
30. Hettling P. Administration of combination therapy with synthetic PGF2alpha analogs and a dopamine agonist for the termination of unwanted pregnancy in pregnant dogs. A study of six cases. *Tierarztliche Praxis Ausg Klientiere Emitiere* 1998; 26:37-39.
31. Onclin K, Verstegen J. Comparisons of different combinations of analogues of PGF2alpha and dopamine agonists for the termination of pregnancy in dogs. *Vet Rec* 1999; 144:416-419.
32. Fieni F, Marnet PG, Martal J, et al. Comparison of two protocols with a progesterone antagonist aglepristone (RU534) to induce parturition in bitches. *J Reprod Fertil* 2001; Suppl. 57:237-242.

33. Fieni F, Bruyas JF, Battut I, et al. Clinical use of anti-progestins in the bitch. *Recent Advances in Small Animal Reproduction*. International Veterinary Information Service 2001; A1219.0201 (www.IVIS.org) (Abstract)
34. Georgiev P, Wehrend G, Dimitov M, et al. Prevention of pregnancy in queens with aglepristone. *Jahrestagung Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung* 2002; (Abstract)
35. Concannon PW, Morton DB, Weir BJ. Dog and Cat Reproduction, Contraception and Artificial Insemination (Proceedings of the First International Symposium on Canine and Feline Reproduction held at Trinity College, Dublin, Ireland July 1988. Cambridge: J Reprod Fertil 1989; 1-350.
36. Vickery BH, McRae GI, Goodpasture JC, et al. Use of potent LHRH analogues for chronic contraception and pregnancy termination in dogs. *J Reprod Fertil* 1989; Suppl. 39:175-187.
- Johnston, S., Root, M., y Olson, P. (2001). *Canine and Feline Theriogenology*. Ed. W.B. Saunders Company.
- Romagnoli, S. (2003). *Clinical Approach to Infertility in the Bitch*. 28 th World Congress of the World Small Animal Veterinary Association.
- Fontbonne, A. (2006). *Infertility in the Bitch*. World Congress of the World Small Animal Veterinary Association.
- Romagnoli, S. (2006). *Recent Advances in Canine Female Reproduction*. World Congress of the World Small Animal Veterinary Association.
- Root Kustritz, M. (2005). *Manual de Reproducción del Perro y del Gato*. Ed. Multimédicas Ediciones Veterinarias.
- Feldman, E. y Nelson, R. (2000). *Endocrinología y Reproducción en Perros y Gatos*. Ed. McGraw-Hill Interamericana.
- Nelson, R. y Couto, G. (2005). *Medicina Interna de Animales Pequeños*. Ed. Inter-Médica.
- Davol, P. (2000). *Reproductive Complications Affecting Fertility and Pregnancy in the Bitch*. www.labbies.com/reproduction2.htm
- Johnston, S. (1991). Clinical approach to infertility in bitches with primary anestrus. *Vet Clinic North American Small Animal Practice*. May;21(3):421-5.
- Root Kustritz, M. (2001). Use of Supplemental Progesterone in Management of Canine Pregnancy. In: *Recent Advances in Small Animal Reproduction*, Concannon P.W., England G., Verstegen III J. and Linde-Forsberg C. (Eds.) International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), 2001
- England,G. Yeager, A. y Concannon, P. (2003). Ultrasound Imaging of the Reproductive Tract of the Bitch. In: *Recent Advances in Small Animal Reproduction*, Concannon P.W., England G., Verstegen III J. and Linde-Forsberg C. (Eds.) International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), 2003
- Cain, J. (2001). A logical approach to infertility in the bitch. *Vet clinic North American Small Animal Practice*. 31(2):237-45
- Johnston, S.(1989). Premature gonadal failure in female dogs and cats. *Journal of reproduction and fertility*. Supplement. 39:65-72.
- Root Kustritz: *Uso de progesterona suplementaria en el mantenimiento de la preñez canina* (Last Updated: 21-Apr-2001) In: *Recent Advances in Small Animal Reproduction*, Concannon P.W., England G., Verstegen III J. and Linde-Forsberg C. (Eds.) International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), 2001

