

**UNIVERSIDAD AUTONOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISION DE CIENCIA ANIMAL



MONOGRAFIA:

**“USO DE PROGESTAGENOS COMO ANOVULATORIOS
EN CANINOS”.**

POR

CIAUDIA TORRES HERRERA.

Presentada Como Requisito Para
Obtener El Título De:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Torreón Coahuila, México.

**UNIVERSIDAD AUTONOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISION REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

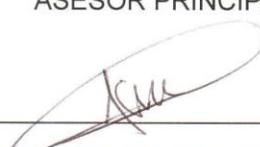
**"USO DE PROGESTAGENOS COMO ANOVULATORIOS EN
CANINOS"**

MONOGRAFIA

POR

CLAUDIA TORRES HERRERA

ASESOR PRINCIPAL:



MC. JOSE LUIS FRANCISCO SANDOVAL ELIAS

TORREON, COAHUILA

DICIEMBRE 2013

**UNIVERSIDAD AUTONOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISION REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

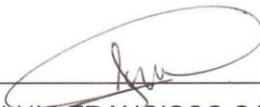
POR:

CLAUDIA TORRES HERRERA

MONOGRAFIA QUE SE SOMETE A LA CONSIDERACION DEL
H. JURADO EXAMINADOR COMO REQUISITO PARCIAL
PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

APROBADO POR:



MC. JOSE LUIS FRANCISCO SANDOVAL ELIAS
PRESIDENTE



MVZ. RODRIGO ISIDRO SIMON ALONSO
COORDINADOR DE LA DIVISION REGIONAL DE CIENCIA
ANIMAL

Universidad Autónoma Agraria
"Antonio Narro"
Unidad Laguna



Departamento de Ciencias Médico Veterinarias

TORREON, COAHUILA

DICIEMBRE 2013

**UNIVERSIDAD AUTONOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

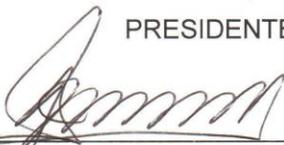
DIVISION REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

APROBADO POR



MC. JOSE LUIS FRANCISCO SANDOVAL ELIAS

PRESIDENTE



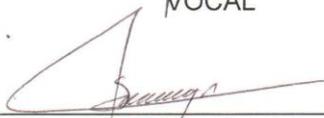
MVZ. JESUS ALFONSO AMAYA GONGALEZ

VOCAL



MVZ. CUAUHEMOC FELIX ZORRILLA

VOCAL



MVZ. RODRIGO ISIDRO SIMON ALONSO

VOCAL SUPLENTE

TORREON, COAHUILA

DICIEMBRE 2013

AGRADECIMIENTOS

A mi dios por permitirme terminar mi carrera, por todos los años de vida, dicha y de dificultades, por darme muchas cosas buenas en esta vida y fortaleza en los momentos más tristes y difíciles, por darme el regalo máspreciado que es mi hijo.

A mi Alma Terra Mater, mi gloriosa Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro por acogerme y hacerme sentir como en casa, por sus valores y por todos los conocimientos adquiridos dentro de ella.

Al Dr. José Luis Francisco Sandoval Elías por apoyarme en esta investigación, por disponer de su tiempo, por su atención para cumplir con mi objetivo, por su enseñanza y entusiasmo en sus clases y por su esmero en las prácticas y por la oportunidad de practicar en su clínica, gracias.

A todos los maestros de la UAAAN UL en general, que hicieron posible esta carrera, con su entrega, dedicación y enseñanza, cuyo objetivo es que cada uno de sus alumnos obtenga las herramientas básicas para el campo laboral.

DEDICATORIA

A mis padres Virginia Herrera García y Joaquín Torres Hernández, por su gran apoyo económico y moral, porque gracias a ellos yo pude cumplir uno de mis objetivos en la vida, por la confianza y esmero para hacerme una persona de bien y por darme una de las herencias más valiosas que es el estudio, ya que sin su apoyo no habría podido culminar mis estudios profesionales, a mi madre por ser una gran mujer por darme las fuerzas que algún día me faltaron, a mi padre por darme animo de seguir adelante, los amo.

A mi hijo Sergio Hernández Torres por darme el entusiasmo, la fuerza de continuar con mis estudios, gracias hijo por ese amor incondicional que me entregas día a día te amo.

A mis hermanos Joaquín Torres Herrera y Anallely Torres Herrera por su gran amor de hermano, por su apoyo incondicional, por estar conmigo en los momentos más difíciles, los quiero mucho.

A Edwin Tepetate Quiterio por ser el hombre más maravilloso que he conocido en mi vida, gracias por tu apoyo moral y económico siempre tan incondicional, gracias a ti también porque me ayudaste a concluir con mi carrera, te amo.

INDICE GENERAL.

AGRADECIMIENTOS	i
DEDICATORIA.....	ii
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
1. ANATOMIA DEL APARATO REPRODUCTOR DE LA PERRA	3
2. EVENTOS ENDOCRINOS EN EL CICLO ESTRAL DE LA PERRA	7
3. FISIOLOGIA REPRODUCTIVA DE LA PERRA	10
3.1 pubertad	10
4. FASES DEL CICLO ESTRAL	11
4.1 proestro	11
4.2 estro.....	12
4.3 diestro.....	12
4.4 anestro.....	13
5. USO DE PROGESTAGENOS PARA EL CONTROL REPRODUCTIVO....	14
6. MODOS DE SUPRESION DEL CICLO ESTRAL	17
7. PROGESTAGENOS USADOS EN MEDICINA VETERINARIA	19
8. ACETATO DE MEGESTROL	19
8.1 tratamiento en anestro.....	20
8.2 tratamiento en proestro.....	21
8.3 contraindicaciones	21
8.4 efectos secundarios.....	21
9. ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA.....	22
10. PROLIGESTONA	24
11. EFECTOS COLATERALES DE LOS PROGESTAGENOS.....	26
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFIA	29

RESUMEN

Los progestágenos sintéticos como la medroxiprogesterona acetato (MPA), acetato de megestrol (AM) y proligestona (PRO) son usados en caninos como medicamento para prevenir la presentación del celo en perras, a pesar de existir abundante evidencia de su asociación con el aumento de la presentación de tumores mamarios y uterinos, piómetra y alteraciones de la hormona del crecimiento que cursan con acromegalia.

La hembra canina presenta alta susceptibilidad a ciertos fármacos con acciones hormonales, los cuales deben ser administrados en dosis rigurosas y en momentos bien determinados del ciclo estral, ya que de lo contrario pueden alterar severamente el estado reproductivo y la condición general del animal.

Palabras clave: progestágenos, anovulatorios, caninos, proligestona, acetato de megestrol.

INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado que una diversidad de hormonas esteroides naturales y sintéticos inhibe el ciclo ovárico en la perra. Por lo general, esta es una respuesta transitoria que depende de la exposición continua al fármaco. Cuando se interrumpe la administración y se disipa el efecto del fármaco, la actividad cíclica ovárica se vuelve a iniciar, aunque no siempre. La eficacia de los esteroides se debe a una acción de retroalimentación negativa a nivel de la hipófisis, el hipotálamo o ambos, que inhibe la síntesis y secreción de gonadotropinas.

La búsqueda del método contraceptivo no quirúrgico ideal para los animales de compañía se ha llevado a cabo durante todo el siglo XX y continúa en la actualidad. El producto “perfecto” debe ser seguro, fiable y reversible de fácil aplicación y, a ser posible barato. Los progestágenos son los fármacos más habitualmente utilizados para inducir una esterilización química tanto en el macho (acetato de ciproterona o de delmadinona) como en la hembra (acetato de megestrol o de medroxiprogesterona, proligestona).

Los progestágenos tienen un gran rango de acciones metabólicas y endocrinas no-reproductivas. El conocimiento de estos por los clínicos puede ser relevante para el éxito del tratamiento. Estos efectos no-reproductivos desaparecen una vez que el tratamiento de progestágenos se detiene. Algunos de estos efectos se presentan a dosis farmacológicas bajas, mientras otras se volverán manifiestas solamente luego del uso de altas dosis o de un prolongado período de tratamiento. Más aún, mientras que algunos de estos efectos fueron confirmados en investigaciones clínicas, otros se han notado en estudios experimentales.

1. ANATOMIA DEL APARATO REPRODUCTOR DE LA PERRA

El aparato reproductor se desarrolla en armonía con el crecimiento corporal de los animales desde el nacimiento hasta la pubertad. Cuando se produce una mayor liberación de gonadotropinas hipofisarias que actúan produciendo aumento de tamaño y maduración del aparato reproductor (Sisson & Grossman, 1982).

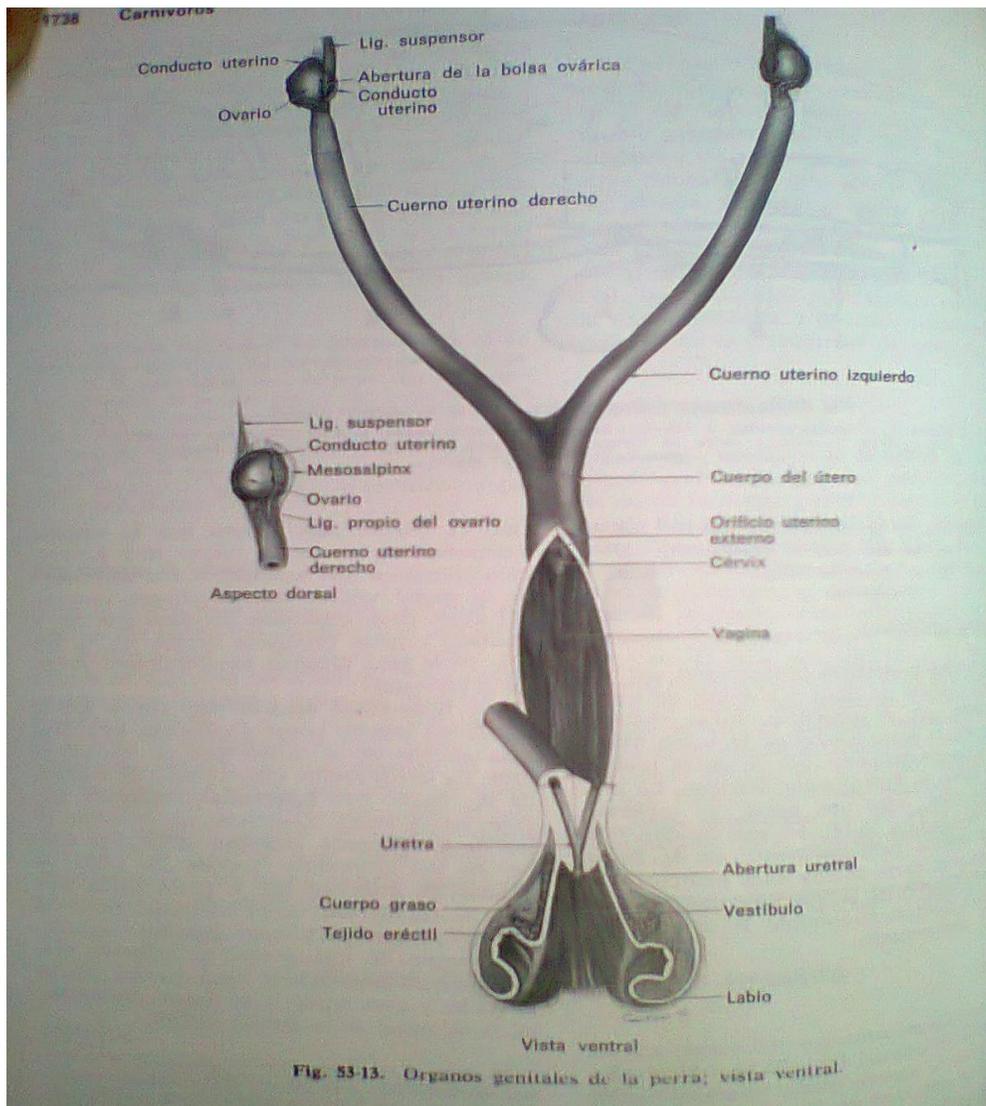


Figura 1. Órganos genitales de la perra; vista ventral (Sisson & Grossman, 1982).

Órganos externos

1.1 Vulva

La vulva tiene unos labios gruesos que forman una comisura ventral puntiaguda. Es el orificio urogenital externo de la perra. Tiene dos labios fusionados por arriba y dejan por debajo la hendidura vulvar o rima pudenda, constituyendo las comisuras dorsal y ventral de la vulva, respectivamente. Su función es urogenital, esto es, mixta: para la monta y como final del aparato urinario (Sisson& Grossman, 1982).

1.2 Clítoris

El cuerpo del clítoris es ancho y plano, es el homólogo en la hembra del pene, y está en el suelo del vestíbulo vaginal pero más cerca de la vulva. Su función es la estimulación sexual (Sisson& Grossman, 1982).

Órganos internos

1.3 Vestíbulo Vaginal

Conecta la vagina y la entrada de la uretra con la abertura genital externa. es el espacio comprendido entre la vagina y la vulva. La uretra se abre en la cresta uretral en el suelo de la región craneal del vestíbulo vaginal. Función: para la cópula (Sisson& Grossman, 1982).

1.4 Vagina

La vagina es relativamente grande, estrecha cranealmente y no se distingue fornix. La capa muscular es gruesa y formada, fundamentalmente, por fibras circulares (Sisson&Grossman, 1982).

Es el órgano copulatorio en que se deposita y coagula el semen hasta que los espermatozoides son transportados a través de las macromoléculas de la columna de moco cervical. Los pliegues vaginales y la disposición romboide a manera de valla de la musculatura permiten la distensión del órgano durante el apareamiento y el parto. La vagina actúa como conducto excretor para las secreciones del cuello uterino, endometrio y oviductos; también funciona como canal del parto (Hafez&Hafez, 2000).

1.5 Cérvix

Es un orificio de material fibromuscular que separa al útero de la vagina, cuando las perras están en estro se encuentra abierto y permite la entrada de los espermatozoides. Durante la gestación se mantiene cerrado (Sisson& Grossman, 1982).

1.6 Útero

El útero es muy corto y tiene cuernos extremadamente largos. En una perra de tamaño medio el cuerpo mide 2 a 3 cm y los cuernos 12 a 15 cm de largo. Divergen del cuerpo en forma de V hacia cada riñón, sus partes caudales están unidas por el peritoneo. Dorsalmente no existen líneas de demarcación entre el útero y la vagina, pero el cuello uterino es mucho más grueso que la vagina (Sisson y Grossman 1982).

El útero realiza varias funciones. El endometrio y sus líquidos tienen participaciones importantes en el proceso reproductivo: a) transporte de espermatozoides desde el sitio de eyaculación hasta el de fecundación en el oviducto; b) regulación del funcionamiento del cuerpo amarillo; c) inicio de la implantación, la preñez y el parto (Hafez y Hafez, 2000).

1.7 Oviducto

Existe una íntima relación anatómica entre el ovario y el oviducto. En los mamíferos domésticos, el ovario se encuentra en una bolsa ovárica abierta, a diferencia de lo que ocurre con otras especies (como la rata y el ratón) en las que se halla en un saco cerrado. En los animales domésticos dicha bolsa consiste en un delgado pliegue peritoneal del mesosalpinx, que está unida a un asa suspendida en la porción superior del oviducto. La longitud y el grado de arrollamiento del oviducto varían entre los mamíferos domésticos. El oviducto puede dividirse en cuatro segmentos funcionales: las fimbrias, en forma de ola; el infundíbulo, abertura abdominal en forma de embudo cerca del ovario; la ampolla, dilatada y más distal, y el istmo la porción proximal estrecha del oviducto, que conecta a este con la luz uterina (Hafez y Hafez, 2000).

1.8 Ovario

Son pequeños y tienen forma oval alargada y son aplanados. La longitud media es de 2 cm en la perra. Cada ovario está situado a la altura de las vértebras LIII o LIV. En la perra cada ovario está completamente envuelto por una bolsa peritoneal, la bolsa ovárica, que tiene una hendidura que abre ventralmente. Se continúa por el cuerno del útero, para constituir el mesosalpinx y el ligamento propio del ovario, la superficie presenta las prominencias de los folículos muchos de los cuales contienen varios ovocitos (S. Sisson & J. D. Grossman 1982).

Realizan tanto funciones exocrinas (liberación de óvulos) como endocrinas "esteroidogénesis". (Hafez y Hafez, 2000).

2. EVENTOS ENDOCRINOS EN EL CICLO ESTRAL DE LA PERRA

La reproducción es controlada por dos sistemas: El primero conocido como control general en el cual, se involucran el hipotálamo, la hipófisis y la gónada (testículo y ovario según el caso) y el segundo como control local en el que participan las células del ovario (teca y granulosa) y del testículo (células de Sertoli y de Leydig). En ambos casos la estrecha relación que existe entre cada uno de sus componentes es muy importante, ya que esto permite el establecimiento de fenómenos de retroalimentación (+ y -) para establecer un funcionamiento adecuado del proceso reproductivo. Estos controles se manejan a través de la secreción de factores de liberación (hipotálamo) y hormonas (hipófisis y gónada) productos que en algunos casos producen problemas en órganos que no están directamente involucrados en este sistema. Con base en esto, se hará una breve revisión de dichos mecanismos que permitirá comprender mejor las causas de los problemas más comunes relacionados con el sistema endócrino en perros y gatos (Esquivel, 2012).

2.1 Control General

El órgano central de este sistema es el hipotálamo, el cual, produce la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Esta sustancia es una molécula estructuralmente sencilla ya que esta formada por 10 aminoácidos (estructura peptídica) lo cual, es una ventaja desde el punto de vista clínico porque no produce alta incidencia de reacciones alérgicas cuando es usada como tratamiento de algún padecimiento. Cuando la perra es púber, el hipotálamo produce un pulso de GnRH cada 1.5 horas a diferencia de la prepubertad en donde este evento tiene lugar cada 8 horas lo que permite establecer una programación adecuada en la toma de muestras sanguíneas cuando se quiere determinar el funcionamiento hormonal de un paciente (Esquivel, 2012).

El GnRh viaja a través del sistema porta (hipotálamo - hipófisis) para ordenar la secreción de las gonadotropinas: Hormona folículo estimulante (FSH) y hormona

luteinizante (LH). La síntesis de estas es controlada de acuerdo a la frecuencia en la presentación de los pulsos hipotalámicos dando como resultado que la hipófisis trabaje al mismo ritmo que le impone el hipotálamo, en palabras de dichos populares, esta actividad se relaciona con el siguiente verso : “La hipófisis baila al son que le tocan “ lo que permite comprender, que este órgano no tiene sexo, lo que significa que tanto la hipófisis femenina como masculina, trabajan de la misma manera, incluso, cuando se transplanta de un macho a una hembra y viceversa, no se ha informado de la existencia de algún cambio en el patrón de secreción de las hormonas gonadotropas (Esquivel,2012).

Anatómicamente, la hipófisis está dividida en dos secciones. La anterior o adenohipófisis formada por una continuación del epitelio de la boca. Aquí se producen la mayoría de las hormonas que tienen impacto tanto en la gónada como en la piel y la posterior ó neurohipófisis, formada por tejido nervioso y sirve como almacén para la oxitocina y vasopresina producidas en el cerebro. La hipófisis al recibir la señal del hipotálamo (GnRh), libera FSH y LH, las cuales, llegarán a la gónada para producir en el caso de la hembra, el desarrollo folicular y la ovulación y en el caso del macho la espermatogénesis. Cuando estos eventos finalizan, la gónada produce hormonas (estrógenos y andrógenos) que viajan por el torrente sanguíneo para llegar al cerebro y producir una retroalimentación de tipo negativo para evitar que la secreción hormonal continúe (teoría del gonadostáto). Este fenómeno empieza a funcionar en la época prepuberal y se mantendrá hasta que la vida reproductiva del animal cese por completo ya sea por edad o por alguna situación clínica; ovariectomía o castración (Esquivel, 2012).

En conclusión se puede decir que el control general está regulado básicamente por los siguientes factores:

- ❖ Factores ambientales (fotoperiodo)
- ❖ Factores sociales (efecto macho y hembra)
- ❖ Factores de retroalimentación (+ y -)
- ❖ Factores genéticos

- ❖ Estructura Química de las hormonas involucradas
- ❖ Cantidad circulante de hormona
- ❖ Tipo y cantidad de receptores en la célula blanco
- ❖ Metabolismo del complejo hormona-receptor (Esquivel,2012).

2.2 Control local

Está dado por la relación que existe entre los componentes celulares de la gónada: En el ovario hay una estrecha comunicación entre la célula de la teca y de la granulosa situación similar en el macho entre la célula de Sertoli y la célula de Leydig por lo que se puede decir que el funcionamiento de las células gonadales en ambos sexos es idéntico (teoría de las dos células - dos hormonas). Con base en esto la explicación de los problemas en piel tanto de la hembra como del macho tienen el mismo origen desde el punto de vista de fisiología gonadal.

La relación celular tiene como objetivo la síntesis de esteroides, que como se sabe, se presenta de forma secuencial, es decir, para producir estrógenos el animal primero produjo progesterona y luego andrógenos de tal forma, que esta secreción se realiza por la colaboración entre ambos tipos celulares por ejemplo, la teca y leydig producen andrógenos que son transportados (por ABP) hacia la granulosa y Sertoli en donde hay síntesis de aromatasa que es la enzima encargada como su nombre lo indica de aromatizar andrógenos para convertirlos en estrógenos (Esquivel,2012).Desde el punto de vista clínico, un tumor de células de la granulosa y de células de Sertoli producen un hiperestrogenismo debido a la alta producción de aromatasa. Estos tipos celulares producen además hormonas como la inhibina y el líquido que forma parte del folículo y del vehículo en el que viajan los espermatozoides hacia el epidídimo (Esquivel, 2012).

3. FISILOGIA REPRODUCTIVA DE LA PERRA

La perra es una especie monoéstrica, con actividad reproductiva no estacional en la mayoría de las razas, lo que implica que puede gestar en cualquier época del año. En la mayoría de las razas, la ovulación ocurre una o dos veces al año, con intervalo de 5 a 12 meses, ya que sólo un grupo único de folículos madura durante cada ciclo (De los Reyes, 2000).

3.1 Pubertad

La edad a la que las perras alcanzan la pubertad es muy variable. La raza es un factor determinante para la presentación del primer estro. Generalmente las perras tienen su primer celo algunos meses después de alcanzar su peso y tamaño adulto, lo que ocurre entre los 6 y 10 meses de edad en las razas pequeñas y entre los 18 y 24 meses en las razas grandes (Esquivel, 2012).

Desde un punto de vista práctico, un animal macho o hembra ha alcanzado la pubertad cuando es capaz de liberar gametos y de manifestar secuencias completas de comportamiento sexual (Hafez y Hafez, 2000).

La raza tiene un importante efecto sobre el momento del primer estro en una perra. Por lo general, las perras muestran su primer ciclo varios meses después de que alcanzan la talla y el peso corporal de un adulto (Concannon, 1987).

Es razonable informar a los propietarios de algunas razas pequeñas experimentan su primer celo entre los 6 y 10 meses de edad. Aunque una perra de raza grande también puede empezar su primer proestro antes del año de edad, algunas pueden no hacerlo sino hasta los 18 a 24 meses de edad. Se informa mucha variación individual y de razas (Concannon, 1980).

4. FASES DEL CICLO ESTRAL

El ciclo estral de la perra se clasifica como monoéstrico. En promedio las perras presentan celo cada 6 meses, teniendo una variación entre 4 y 12 meses. Por ejemplo, el Pastor Alemán entra en celo cada 4 a 4.5 meses, a diferencia del Basenji que lo tiene cada 5 meses o inclusive cada 10 meses. El ciclo estral canino tiene 4 etapas: proestro, estro, diestro y anestro. No se habla de un metaestro ya que en la perra los eventos característicos del metaestro (fase lútea) como son la disminución de estrógenos, la formación de los cuerpos hemorrágicos y su transformación en cuerpos lúteos se presentan mientras la perra sigue en estro, por lo tanto solo debe referirse al diestro como la etapa de influencia progestacional ya que el metaestro se superpone con el estro (Esquivel, 2012).

4.1 Proestro

Esta etapa se considera como el inicio del ciclo estral, ya que es cuando empieza a "sangrar" la perra, lo que constituye un signo fácilmente identificable. El proestro tiene una duración de 3 a 20 días con un promedio de 9 días. En este periodo hay crecimiento folicular y es la etapa que precede al estro. La Hormona Folículo Estimulante (FSH) es la responsable del crecimiento folicular, bajo su influencia el folículo en desarrollo empieza a secretar estrógenos dando como resultado la presentación de los siguientes signos clínicos:

- ❖ Edema e inflamación vulvar.
- ❖ Secreción sanguinolenta. La secreción vaginal varía en cantidad dependiendo de la raza, y puede haber confusión para detectarla, sobre todo en perras de pelo largo. En algunas perras solo se observa que se laman en exceso y en perras negras no se aprecia la secreción. Esta secreción es el resultado de una diapédesis y de una ruptura capilar subepitelial del endometrio.
- ❖ Secreción de ferormonas que atraen al macho, pero la perra no acepta la monta aún (Esquivel, 2012).

4.2 Estro

La palabra estro deriva del griego *oistros* que significa deseo manifiesto. Se considera el inicio del estro cuando la perra acepta al macho y el final cuando esto ya no ocurre. La duración del estro puede ser de 3 a 20 días, con un promedio de 9 días, por lo tanto resulta difícil establecer un patrón estándar para todas las perras. La concentración de progesterona en plasma aumenta 72 a 96 horas antes de la ovulación ($> .5 \text{ ng / ml}$). Esta progesterona es sintetizada por las células luteinizadas dentro del ovario (células de la teca interna y granulosa) y contribuye a la presentación de la ovulación (Esquivel, 2012).

El pico de estrógenos se alcanza 1 a 2 días antes del inicio del estro, ocurriendo la ovulación 24 a 48 hrs después de haberse iniciado el estro. La hembra muestra los signos clínicos de celo mientras existan niveles circulantes de estrógenos. Los signos clínicos son principalmente cambios de comportamiento; la hembra se torna receptiva al macho, contrae la región perineal al contacto con el mismo y se queda quieta apoyándose en sus extremidades para facilitar la penetración. También existen algunos signos físicos: la vulva se torna flácida, la secreción vaginal puede continuar y puede ser de un color rosado o seguir siendo hemorrágica (Esquivel, 2012).

4.3 Diestro

El diestro es la etapa que se presenta después del estro y empieza el primer día en que la perra no acepta al macho, la duración es de 63 días en la perra gestante y de 100 días en perras no preñadas. Después de la ovulación, continúa el desarrollo del cuerpo lúteo dentro de las cavidades foliculares y por lo tanto, la concentración de progesterona sigue elevándose, alcanzando su pico 20 a 30 días post-ovulación o bien 2 a 3 semanas después del inicio del diestro y se mantiene en una concentración de 15 a 60 ng / ml aproximadamente por 1 ó 2 semanas (Esquivel, 2012).

Dentro de los signos clínicos del diestro figuran:

- ❖ La hembra rechaza la monta del macho.
- ❖ b) La hembra ya no atrae a los machos.
- ❖ c) La vulva regresa a su tamaño normal (tamaño anestral), desapareciendo la flacidez y la secreción (Esquivel, 2012).

4.4 Anestro

El anestro se define como el tiempo que transcurre entre el final de la fase lútea (diestro en perras vacías ó gestación en perras gestantes) y el principio de la fase folicular (proestro). El anestro también se ha definido como un período de inactividad del eje ovario – hipófisis (Esquivel, 2012).

El inicio del anestro en perras que no quedaron gestantes es difícil de detectar ya que no existe un cambio claro entre la finalización del diestro y el inicio del anestro. En cambio en las perras gestantes es evidente que el parto marca la demarcación entre gestación y el inicio del anestro. Durante el anestro ocurre la involución uterina posparto o bien la preparación del útero para el siguiente ciclo (Esquivel, 2012).

La duración del anestro varía dependiendo de diversos factores como la raza, estación del año y la edad teniendo como promedio 4 a 7 meses si la perra cicla 2 veces al año y 9 a 11 meses si cicla una sola vez. El estímulo por el cual el anestro se termina para dar lugar al inicio de un nuevo ciclo, todavía no ha sido claramente explicado. En resumen no hay diferencia clínica entre la perra diéstrica y la perra anéstrica, presentan los mismos signos clínicos tanto en diestro como en anestro (Esquivel, 2012).

5. USO DE PROGESTAGENOS PARA EL CONTROL REPRODUCTIVO

Los términos progestina, progestágeno, y progestógeno, se usan indistintamente para referirse a cualquiera de los esteroides fabricados con actividad progestacional y derivados de la progesterona o esteroides relacionados. La progesterona en si, es también fabricada como un fármaco, y ha sido considerada por algunos autores en la categoría general de progestinas. La progesterona natural es sintetizada y secretada en cantidades relativamente grandes por los cuerpos lúteos durante la fase lútea del ciclo estral, y por la placenta en algunas especies. La progesterona también es sintetizada como un precursor de esteroides en varios tejidos, incluyendo los folículos ováricos como precursor para la producción de andrógenos y posteriormente de estrógenos, en los testículos como precursor de la testosterona y otros andrógenos, y en la corteza adrenal como precursor de corticoesteroides. Las progestinas han sido ampliamente usadas en medicina de pequeños animales, con indicaciones variadas que van desde problemas dermatológicos hasta problemas de comportamiento, pero el principal uso incluye el control del ciclo reproductivo (Romagnoli&Concannon, 2005).

La progesterona es el progestágeno natural mas prevalente y es secretada por células lúteas del cuerpo amarillo, la placenta y la glándula suprarrenal. La progesterona es transportada en la sangre por una globulina de enlace al igual que los andrógenos y estrógenos. La secreción de progesterona es estimulada por la LH principalmente.

La progesterona realiza las siguientes funciones:

- ❖ Prepara el endometrio para la implantación y mantenimiento de la preñez.
- ❖ Inhibe la movilidad uterina
- ❖ Desarrolla el tejido secretor (alveolos) de las glándulas mamarias.

- ❖ Actúa sinérgicamente con los estrógenos para inducir el comportamiento estral y en concentraciones altas inhibe el celo y la oleada ovulatoria de LH. (Hafez y Hafez, 2000).

En las perras es frecuente el empleo de diversas sustancias para el manejo el control reproductivo ya sea para inducción de celos, interrupción y/o postergación del ciclo estral o para el manejo del servicio no deseado. Con respecto a la indicación clínica de los protocolos de inducción del estro debemos incluir el tratamiento de la infertilidad debido a la ausencia de actividad estral, al anestro prolongado, celos repetitivos, estros silenciosos o celos anovulatorios (Feldman& Nelson, 1991; de la sota et al., 2002).

Los progestágenos son los fármacos sintéticos que se utilizan terapéuticamente por sus efectos similares ala progesterona, ya que la hormona natural, debido a su rápido metabolismo, presenta escasa utilidad clínica. Son la hormonas esteroides tradicionalmente mas usadas para el control del ciclo estral (Feldman& Nelson, 1991; De la sota et al., 2002; Concannon et al, 2003; Echeverría, 2003).

Los progestágenos al igual que otras hormonas esteroides tienen dos tipos de mecanismos de acción diferentes, génicos y no génicos; a su vez, los primeros se subdividen en mediatos e inmediatos; los mediatos son aquellos que interactúan a nivel nuclear modificando la transcripción genética de ADN, mientras que los inmediatos provocan un bloqueo de los factores citoplasmáticos por medio de proteínas G desencadenado una cascada de segundos mensajeros (AMPc, DAG, 3IP). Interacción que produce cambios en el potencial de membrana, en el flujo iónico, en la movilización de segundos mensajeros o en la activación de proteínas quinasas (Gether&kobilka, 1998; botana et al., 2002).

Estas hormonas provocan profundos cambios metabólicos y morfológicos con lo cual tienen la particularidad de generar una gran cantidad de manifestaciones secundarias no deseadas. Como se mencionara previamente, la progesterona juega un papel muy importante en los eventos reproductivos asociados al establecimiento y mantenimiento de la preñez. Su marcado efecto

antiestrogenico además de favorecer la ovulación al actuar sobre la granulosa de los folículos ováricos. Sobre el útero produce disminución de la contracción (al inhibir la síntesis de PG o aumentar su tasa metabólica) y de la proliferación celular al antagonizar a los estrógenos. Al mismo tiempo, desempeña un papel muy importante en la implantación. Favorece el crecimiento de la glándula mamaria al inducir la síntesis de la hormona de crecimiento, modula la conducta receptiva en el SNC. Cuando la exposición es prolongada, provoca disminución de la secreción de LH y suprime la síntesis y liberación de gonadotropinas (Hafez, 1987; Goodman&Gilman, 1991; Rang& Dale, 1992; Cunningham, 1997; Falkenstein, 2000; Concannon, et al, 2003).

Se ha demostrado una diversidad de hormonas esteroides naturales y sintéticas inhiben el ciclo ovárico en la perra. Por lo general, esta es una respuesta transitoria que depende de la exposición continua al fármaco. Cuando se interrumpe la administración y se disipa el efecto del fármaco, la actividad cíclica ovárica se vuelve a iniciar, aunque no siempre. La eficacia de los esteroides se debe a una acción de retroalimentación negativa a nivel de la hipófisis, el hipotálamo o ambos, que inhibe la síntesis y secreción de gonadotropinas necesarias para la aparición de los ciclos y la consecuente ovulación (Feldman& Nelson, 1991).

Los métodos temporales de contracepción más utilizados por los dueños de mascotas son los progestágenos sintéticos que administrados en el momento adecuado del ciclo estral, pueden utilizarse para prevenir durante corto o largo tiempo el estro y la ovulación (Sánchez, 2007).

Sin embargo, dichos fármacos tienen limitaciones que evitan su uso extenso en perras. No se usan antes del primer estro, no pueden o no deben utilizarse durante periodos prolongados, pueden cambiar los grados de actividad o conducta y no se recomiendan en perras que se pretenden cruzar (Von Berky&Tonsend, 1993).

Las propiedades de los progestágenos están relacionadas con las siguientes funciones:

- ❖ Progestacional: promueven el crecimiento y secreción endometrial, como también disminuyen la contractibilidad uterina. Este efecto es muy importante, principalmente para la gestación y también por los cambios patológicos que pueden inducir en el útero de la perra (Linde-Forsberg, 1994; England y Pacey, 1998).
- ❖ Antigonadotróficos: suprimen la secreción de gonadotrofinas hipofisarias por feed-back negativo a nivel hipotalámico, por lo que suprimen o posponen el estro, como también previenen la ovulación (Parvizi, 2000).
- ❖ Antiestrogénico: es un efecto local, independiente del eje hipotálamo-hipófisis, controla los signos dados por los estrógenos (Evans y Sutton, 1989).
- ❖ Anticonceptivo: impide la ovulación, como también el transporte espermático, desincronizando los eventos regulados en el tiempo necesario para la fecundación (David et al., 1963; Evans y Sutton, 1989).

6. MODOS DE SUPRESION DEL CICLO ESTRAL

Cuando las progestinas son usadas como fármacos anti-fertilidad en perros y gatos, el tiempo y la duración del tratamiento puede variar. La eficacia resultante puede referirse a las siguientes:

- ❖ Supresión aguda del ciclo actual
- ❖ Supresión temporal de un ciclo eminente o
- ❖ Supresión de los ciclos (Romagnoli&Concannon, 2005).

Tabla 1. Terminología comúnmente utilizada para describir la acción de un progestágeno en la reproducción canina dependiendo del nivel deseado de eficacia y la etapa en la que se prefiere administrar el fármaco (Evan& Sutton, 1989).

Efecto en el ciclo reproductivo	Tiempo de administración del fármaco	Duración del tratamiento o acción	Duración del efecto
Supresión aguda	Después del inicio del proestro	días	semanas
Supresión temporal	Previo a inicio de proestro	semanas	Semanas a meses
Supresión permanente	Durante el anestro	meses	Ciclos múltiples

- ❖ En la perra, una progestina puede ser administrada oralmente en proestro temprano a dosis moderadas a altas como un medio para suprimir el proestro actual, previene la ocurrencia de estro, causa una fase lútea artificial prematura y resulta en una supresión del próximo ciclo por varias semanas a varios meses (Romagnoli&Concannon, 2005).
- ❖ La administración oral durante el anestro, a dosis bajas por varias semanas (o una inyección de una formulación de acción corta), puede producir una fase lútea artificial que pospone la ocurrencia del nuevo ciclo por unos pocos meses a varios meses (Romagnoli&Concannon, 2005).
- ❖ La administración continúa de una progestina comenzando en anestro, puede retrasar el inicio del próximo ciclo por varios meses, usando tanto administraciones repetidas por vía oral, inyecciones repetidas de formulaciones de corta acción, o una o más inyecciones de formulaciones de larga acción (Romagnoli&Concannon, 2005).

7. PROGESTAGENOS USADOS EN MEDICINA VETERINARIA

Se han probado muchos derivados de la progesterona en pequeños animales. Los compuestos más ampliamente usados en América del Norte, Europa y Australia / Nueva Zelanda son el acetato medroxiprogesterona, el acetato de megestrol y la proligestona. Los compuestos menos frecuentemente usados y menos disponibles, son los que existen en preparaciones comerciales en algunos países europeos, incluyen al acetato de delmadinona, acetato de clormadinona, y al acetato de noretisterona (Curtis & Grand, 1964).

8. ACETATO DE MEGESTROL

Es un potente progestágeno, de uso oral con vida media relativamente corta, 8 días. Por esto, su metabolismo es más rápido, lo que hace que esta sea más apropiada para la supresión temporal del estro y la supresión a corto plazo más que para la supresión prolongada del estro. Su eficacia anti-gonadotrópica preventiva del ciclo se resume en la tabla 2 (Concannon, 2003).

La dosificación debe ser hecha cuidadosamente de acuerdo al peso corporal, de acuerdo a las recomendaciones del fabricante, usando parte de las tabletas cuando sea necesario en animales más pequeños. Mientras que el AM también se comercializa como una formulación inyectable en algunos países (Romagnoli&Concannon, 2005).

El mecanismo de acción no se conoce con precisión, aunque se supone que el fármaco suprime la secreción de hormona gonadotrópica u hormona liberadora en el hipotálamo, la hipófisis o ambas. El acetato de megestrol tal vez simula la acción de retroalimentación normal de los esteroides ováricos endógenos (Romagnoli&Concannon, 1989).

Tabla 2. Eficacia en la supresión prolongada, temporal y supresión del estro, intervalo del tratamiento al primer estro espontáneo y fertilidad pos-tratamiento para el acetato de megestrol en perras (Evans& Sutton, 1989).

Regulación del ciclo por administración de AM en la perra	Eficacia y administración del acetato de megestrol
Supresión prolongada (administración en anestro)	No muy eficaz
Supresión temporal (administración en anestro)	Eficaz al ser administrado por vía oral. Por razones de salud no debe ser usado por más de 40 días consecutivos o por más de 4 meses no consecutivos.
Supresión (administración en proestro)	Eficaz al ser administrado oralmente solamente durante los primeros pocos días del proestro.
Ciclo siguiente	resultados
Intervalo tratamiento al próximo ciclo	Variable Mas corto que con AMP (perra)
Fertilidad pos-tratamiento	Normal Puede ser usado en animales de cría

8.1 Tratamiento en anestro

La dosis recomendada de acetato de megestrol para posponer el proestro y estro es de 0.55 mg/kg de peso corporal una vez al día durante 32 días (Feldman& Nelson, 1991). Otra modalidad es administrar una dosis mayor 2.0 mg/kg/día durante 8 días al iniciarse los primeros signos de proestro para suprimir el estro (Alíen et al., 1986). El retorno al celo posterior a la aplicación de progestágenos orales varía entre 2 a 6 meses (Sánchez, 2007b). Se recomienda que el momento para iniciar el acetato de megestrol durante el anestro se determine después de revisar los intervalos interestro anteriores de la perra. El

tratamiento debe empezar una a dos semanas antes del siguiente proestro esperado (Concannon, 1983).

8.2 Tratamiento en el proestro

La dosis recomendada de acetato de megestrol para la perra en proestro es de 2.2 mg/kg de peso corporal una vez al día durante ocho días. Es posible administrar acetato de megestrol una perra a partir de los primeros tres días del proestro para interrumpir y posponer ese ciclo. Se basa en la suposición de que la perra pasa por un proestro promedio. Se ha sugerido que si esta suele tener un proestro menor de cuatro o mayor de 20 días de duración, no se le considera candidata a este tratamiento (Harding, 1981). Se confina a la perra hasta que se haya detenido la secreción vaginal o durante una o dos semanas para evitar el apareamiento y embarazo subsiguiente en caso de que el tratamiento se hubiese iniciado muy tarde. Se observa supresión del proestro en tres a ocho días y el ciclo por lo general se retrasa de cuatro a seis meses (Feldman & Nelson, 1991).

8.3 Contraindicaciones

Evitar su uso en perras con cualquier enfermedad de los órganos reproductores, con neoplasias mamarias o crecimiento mamario, no debe administrarse en perras gestantes. Este fármaco se usa en perras antes del primer ciclo ovárico o durante este. Si el estro ocurre en los 30 días siguientes a la interrupción del tratamiento, hay que evitar el apareamiento. No hay que administrar el fármaco más de dos veces consecutivas debido al peligro potencial de hiperplasia endometrial quística (Feldman & Nelson, 1991).

8.4 Efectos secundarios

En ocasiones se han señalado los siguientes efectos secundarios progestacionales transitorios en estudios clínicos: crecimiento mamario, lactancia,

apatía, aumento del apetito y cambios de temperamento (Feldman & Nelson, 1991).

9. ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) fue una de las primeras progestinas desarrolladas para uso humano y ha sido extensivamente probada en perros y gatos, particularmente a altos múltiplos de dosis para humanos. Se metaboliza lentamente por el hígado. Su eficacia anti-gonadotrópica es preventiva de los ciclos se resume en la tabla 3. El AMP inyectable de depósito, se comercializa en varios países como un producto veterinario para la contracepción de mascotas, típicamente con una indicación para su uso en perros, y desafortunadamente con una variedad de dosis recomendadas y frecuencias de inyección (Romagnoli & Concannon, 2005)

Tabla 3. Eficacia del acetato de medroxiprogesterona en perras para la supresión prolongada, temporal o la supresión aguda del estro, y los intervalos publicados del tratamiento al primer estro espontáneo y la fertilidad pos-tratamiento (Evans & Sutton, 1989).

Regulación del ciclo en la perra Administración de AMP	Eficacia y formulación de la administración
Prolongada supresión (administración en anestro)	Altamente eficaz cuando una suspensión de una formulación de larga duración se administra intramuscularmente (IM) durante el anestro. Se estima que la eficacia es del 85 - 90% (si la inyección se repite cada 6 meses) o hasta el 98% (si la inyección se repite cada 5 meses).
Supresión temporal (administración en anestro)	Formulación oral eficaz (tableta)
Supresión (administración en proestro)	Formulación oral eficaz (tableta)
Ciclo subsiguiente	
Intervalo del tratamiento al celo	Variable, impredecible informada de 0.5 a 26 meses. Promedio 6 meses (perra)

Fertilidad post-tratamiento	Normal. El riesgo de patología uterina se puede aumentar. Las inyecciones de larga duración no deben ser usadas en animales de cría
-----------------------------	---

La dosis eficaz mínima, y la dosis más apropiada para usarse inicialmente, parece ser de 2 mg/kg cada 3 - 4 meses, y 3 - 5 mg/kg cada 5 - 6 meses. Por los potencialmente serios efectos secundarios y por el hecho de que el fármaco puede no ser rápidamente retirada luego de una inyección de larga duración, se debe tomar cuidado del uso del régimen de la dosis eficaz lo más baja posible (Romagnoli&Concannon, 2005).

El uso debe incluir una apreciación del hecho de que algunas perras pueden desarrollar efectos colaterales, especialmente enfermedades uterinas, no obstante, tales efectos colaterales son observados usualmente solamente con altas dosis o uso prolongado. Los efectos colaterales uterinos, mamarios y metabólicos son aquellos vistos con progestinas, como se verá más tarde en este capítulo. La forma de larga duración de AMP no se comercializa típicamente con una indicación para uso en gatos (Romagnoli&Concannon, 2005).

Este progestágeno puede administrarse oral para la supresión del estro comotambién para la postergación de éste, o paraenteralmente para la postergaciónpermanente del celo mediante inyección dedeposito (De los Reyes, 2000).

El producto inyectable debe suministrarse exclusivamente en anestro, ya que de esa forma se evita la interacción con el estrógeno durante proestro o estro, como también con la progesterona endógena durante el metaestro o diestro, asegurando de esa forma que la administración ocurra cuando el endometrio esta en estado quisciente. Es un producto de depósito que mantiene niveles circulantes de la hormona por muchos meses, da una eficacia de 85-95% en dosis cada 6 meses y cerca del 98% cada 5 meses (Cox, 1979; Evans & Sutton, 1989).

Por los potencialmente serios efectos secundarios y por el hecho de que el fármaco puede no ser rápidamente retirado luego de una inyección de larga duración, se debe tomar cuidado del uso del régimen, de la dosis eficaz lo más baja posible. El uso debe incluir una apreciación del hecho de que algunas perras pueden desarrollar efectos colaterales, especialmente enfermedades uterinas, no obstante, tales efectos colaterales son observados usualmente solamente con altas dosis o uso prolongado. La dosis eficaz mínima, y la dosis más apropiada para usarse inicialmente, parecieren de 2 mg/kg cada 3 - 4 meses, y 3 - 5 mg/kg cada 5 - 6 meses (Romagnoli y Concannon, 2003).

10. PROLIGESTONA

Este progestágeno está disponible en suspensión inyectable para uso como anticonceptivo canino en el Reino Unido y en Europa. Se administra por vía SC (10 a 30mg/kg) con inyecciones subsecuentes de tres meses después, luego otros cuatro meses más tarde y al final cada cinco meses. En estudios clínicos, este esquema no produjo aparición de enfermedad uterina o tumores mamarios. Además, los investigadores sugirieron poca o ninguna necesidad de restringir su uso de acuerdo con la etapa del ciclo ovárico. Señalan que este fármaco es mas seguro que otros progestágenos como anticonceptivo en perros (Evans & Sutton, 1989).

La proligestona es una progestina de tercera generación desarrollada con la expectativa de obtener efectos inhibitorios en el eje hipotálamo-pituitaria-gonadal sin causar efectos secundarios en el útero o la glándula mamaria (Romagnoli&Concannon, 2005).

No obstante, estudios realizados en Holanda muestran que el tratamiento con proligestona puede también resultar en muchos de los mismos efectos colaterales causados por AMP o AM. Sin embargo, algunos clínicos han sugerido que la dosis contraceptiva eficaz de la proligestona parece producir un estímulo más débil en el endometrio y en el epitelio mamario, comparado con las dosis de otras progestinas. Su eficacia anti-gonadotrópica, contraceptiva se resume en el Tabla 4. Los efectos secundarios uterinos, mamaros, y metabólicos son como los producidos por el resto de las progestinas, revisadas más adelante en el siguiente capítulo (Romagnoli&Concannon, 2005).

Tabla 4. Uso de la proligestona en perras: eficacia en la supresión prolongada, temporal y supresión del estro, intervalo del tratamiento al primer estro espontáneo y fertilidad pos-tratamiento (Evans & Sutton, 1989).

Regulación del ciclo por la administración de proligestona en la perra	Eficacia de la proligestona y formulación de administración
Supresión prolongada (administración en anestro)	Administrada IM eficaz Debe ser administrada a intervalos de 3, 4 meses y entonces 5 meses. El fabricante recomienda que, si los ciclos de perro durante el tratamiento, entonces se vuelva a tratar, entonces se vuelva a tratar, yendo atrás un paso en el esquema de tratamiento, es decir, si el intervalo corriente entre tratamientos era de 5 meses dar una inyección siguiente
Supresión temporal (administración en anestro)	Administrada IM eficaz
Supresión (administración en proestro)	Administrada IM eficaz
Ciclo siguiente	resultados
Intervalo tratamiento al próximo ciclo	3 a 9 meses
Fertilidad pos-tratamiento	Normal

11.EFECTOS COLATERALES DE LOSPROGESTAGENOS

Los progestágenos son los fármacos más habitualmente utilizados para inducir una esterilización química en la hembra (acetato de megestrol o de medroxiprogesterona, proligestona). Si bien son altamente eficaces, también son conocidos por su efectos secundarios tales como el desarrollo de piometra e hiperplasia glandulo-quística del útero, acción diabetogena, aumento del riesgo de aparición de tumores de mama y del resto del aparato genital, alteración de forma permanente de la calidad del semen en machos (Mir &Fontaine, 2010).

Algunos estudios favorecen el uso del MPA para la supresión del celo, no informan efectos colaterales en sus estudios, pero todos ellos son trabajos en donde se evalúa un número reducido de animales (Bryan HS &Page SW, 1991).

- ❖ El MPA ejerce efectos supresores de la respuesta inmune de tipo humoral y celular, así como suprime la circulación y recirculación de los leucocitos (Turcotte JG, et al,1968). A nuestro criterio, este podría ser uno de los mecanismos por los cuales, a través de la disminución de la vigilancia inmunológica, se pueda presentar la mayor incidencia de tumores mamarios, mientras que por su efecto en la circulación de los leucocitos, se presente el aumento en la incidencia de piómetra (Stovring M, et al, 1997).
- ❖ Otros efectos colaterales de la administración de MPA y PRO, incluyen la hepatopatía inducida por esteroides (Sheldman PJ, et al, 1997).

- ❖ En perras de la raza Beagle se informó la mayor susceptibilidad a la presentación de tumores en respuesta al tratamiento hormonal con progestágenos exógenos (Concannon P, et al, 1989).

- ❖ Debido a su efecto progestacional, estos compuestos pueden producir cambios patológicos a nivel uterino como endometritis y piometra. Este efecto depende de la dosis empleada en el tratamiento como también de la duración de éste y del estado del ciclo en que se encuentra la perra (De los Reyes, 2000).

- ❖ La relación neoplasia mamaria ocurren en animales de edades avanzadas (6-11 años de edad), independiente si se utiliza un tratamiento hormonal. En el caso del acetato de medroxiprogesterona éste contribuye a la aparición de tumores mamarios en edades jóvenes (2-6 años de edad) (Caroca, 2002).

- ❖ Al ser analizados los números de tratamientos utilizados, específicamente acetato de medroxiprogesterona, la mayor presentación de alteraciones reproductivas y neoplasias mamarias se presentó con más de tres tratamientos aplicados (Caroca, 2002).

- ❖ Algunos trabajos han demostrado que la administración prolongada de algunos progestágenos pueden inducir aumento de la secreción de hormona del crecimiento, lo que se traduciría en perras con cierto grado de acromegalia (Concannon et al., 1980).

- ❖ El uso de estos compuestos puede implicar aumento de peso de la perra debido principalmente a mayor apetito del animal, como también una disminución en la actividad física (De los Reyes, 2000).

- ❖ La relación entre la presentación de piometra y la edad al momento de ser aplicado el tratamiento hormonal, en este estudio se demuestra que ocurre

a edad intermedia (más de 6 años), que es lo mencionado en la literatura. Lo anterior no se relaciona con el uso de acetato de medroxiprogesterona, en que la presentación de las patologías se relaciona con el número de tratamientos y no con la edad de las perras (Caroca, 2002).

CONCLUSIONES

El aspecto más crítico de esta situación es que tanto la comunidad de clínicos veterinarios como las autoridades sanitarias para la regulación y el control de medicamentos de uso veterinario, permitan el uso de productos farmacológicos como la MPA, proligestonay el megestrol acetato, que en caso de ser utilizados sin las precauciones debidas respecto de la dosis administrada y el momento del ciclo estral en el cual se aplican, podrían inducir altos porcentajes de efectos colaterales adversos en las perras que sean sometidas a dichos tratamientos, en especial cuando la perra ha iniciado el proestro o el estro, cuando la estimulación estrogénica del endometrio, cursa con una mayor sensibilización al efecto de los progestágenos exógenos.

La oferta terapéutica para tratar diferentes aspectos del ciclo estral, es bastante amplia y se emplean estas sustancias en un modo racional, la prevalencia de efectos secundarios será mínima y las consecuencias negativas se habrán reducido a su mínima expresión. La clave esta en elegir la droga adecuada, en sus dosis correspondiente, respetando el tipo de tratamiento y el momento del ciclo en el cual se deberán aplicar. Al tratarse de una hembra que no será destinada a la reproducción, lo más recomendable es evitar la aplicación de controladores del ciclo y en su lugar se deberá aconsejar la esterilidad permanente a través de la práctica de la ovariectomía.

BIBLIOGRAFIA

1. B. HAFEZ.; E.S.E. HAFEZ, REPRODUCCION E INSEMINACION ARTIFICIAL en animales, 7° Edición, Kiawah Island South Carolina USA, marzo 2000.
2. BOTANA LOPEZ, LM; LANDONI, MF; MARTIN GIMENEZ, T (2002) 1° Edición Ed. McGraw-Hill Interamericana "farmacología y terapéutica veterinaria".
3. BRYAN HS. Parenteral use of medroxyprogesteroneacetate as an antifertility agent in the bitch. Am J Vet Res 1973; 34:659-663 (Abstract consultado en Pubmed).
4. CAROCA, D. Relación entre el tratamiento hormonal y problemas reproductivos y neoplasias mamarias en la perra, Trabajo de investigación para optar al título de Médico Veterinario, Universidad Iberoamericana de Ciencias y Tecnología, Santiago, Chile, 2002.
5. Concannon PW, McCann JP, Temple M. Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. J ReprodFertilSuppl 1989; 39:3-25.
6. CONCANNON PW: Effects of hypophysectomy and of LH administration on the luteal phase plasma progesterone levels in the Beagle bitch. J ReprodFertil 58:407, 1980.
7. CONCANNON, PW; ENGLAND, G; VERSTEGEN,J; LINDEFORSBERG, C (Eds) (2003) "clinical use of progestins in bitches and queens: a review" Recent Advances in small Animal Reproduction.

International Veterinary Information service, Ithaca NY (www.ivis.org, 2003 A1206.0903).

8. COX J. Progestagens in bitches: A review. *Small AnimPract* 1970; 11:759.
9. CUNNINGHAM, JG (1997) "fisiología veterinaria" 2° Edición. McGraw-Hill interamericana.
10. CURTIS EM, Grant RP. Masculization of female pups by progestogens. *J Am Vet Med Assoc* 1964; 144:395-398.
11. DE LA SOTA, RL; SOTO, AT; GOBELLO; MC (2002) capítulo 32 "farmacología del estro y del parto". En BOTANA LOPEZ, LM; LANDONI, MF; MARTIN-GIMENEZ, T (2002) "farmacología y terapéutica veterinaria" primera edición. Ed McGraw-Hill Interamericana.
12. DE LOS REYES, M. Tópicos en reproducción en pequeños animales 1era ed. Santiago, 2000.
13. ECHEVERRIA, J. (2003) "Aspectos farmacológicos en el control del ciclo estral de la perra" jornadas latinoamericanas de fármaco-toxicología veterinaria. X latinoamericanas XV nacionales. Libro de conferencias y posters. FCV. UNLP. Buenos aires argentina.
14. ESQUIVEL LACROIX. 2012. Ciclo estral de la perra y técnicas utilizadas para su seguimiento. *Vanguardia Veterinaria*. Rev. Núm. 52.
15. EVANS JM. SUTTON DJ: the use of hormones, especially progestagens, to control estrus in bitches. *J Reprod fertile* 39:163, 1989.
16. FALKENSTEIN, E; TILLMANN, HC; CHRIST, M; FEURING, M; WEHLING, M (2000) "Multiple actions of steroid hormones a focus on rapid, non genomic effects" *pharm.Rev.* 52: (4):513-555.
17. FELDMAN, E.; NELSON, R. *Endocrinología y Reproducción en perros y gatos*, 2da Ed: España: Editorial Mc Graw-Hill. 2000.
18. GETHER, U; KOBILKA, BK (1998) "G protein-coupled receptors. II. Mechanism of agonist activation" *J. Biol. Chem.* 273: 17979-17982.
19. GOODMAN & GILMAN (1991) "las bases farmacológicas de la terapéutica" 8° edición, editorial panamericana.

20. MIR. F. FONTAINE. E. 2010. Agonistas de la GnRH como alternativa a la esterilización quirúrgica. Pág. 1-2. Online <http://www.virbac.es/Articulo2010.pdf> Acceso; 14/11/2013
21. Page SW. Diethylstilboestrol--clinical pharmacology and alternatives in small animal practice. Aust Vet J 1991; 68:226-230.
22. RANG, HP & DALE, MM (1992) "Farmacología" 3º Edicion. Editorial Churchill Livingstone Cap. 2.
23. S. ROMAGNOLI and P. W. CONCANNON. 2005. Uso clínico de progestinas en perras y gatas: una revisión. Department of Veterinary Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine. Pag. 1-38
24. SANCHEZ, A. Biología y Control Reproductivo en la Perra, <http://www.dragpharma.cl/veterinaria/noticia.php?index=43>, Marzo 2007a, (visitada Julio 2007).
25. SELMAN PJ, Mol JA, Rutteman GR, van Garderen E, van den Ingh TS, et. al. Effects of progestin administration on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and glucose homeostasis in dogs. J ReprodFertil Suppl. 1997;51:345-354.
26. SISSON AND GROSSMAN, Anatomía de los Animales Domésticos, 5º edición, Editorial Mc Graw-hill.1982.
Stovring M, Moe L, Glatte E. A population-based case-control study of canine mammary tumours and clinical use of medroxyprogesterone acetate. APMIS 1997; 105:590-596.
27. Turcotte JG, Haines RF, Brody GL, Meyer TJ, Schwartz SA. Immunosuppression with medroxyprogesterone acetate. Transplantation 1968; 6:248-260.
28. VON VERKY AG, TOWNSEND WL; The relationship Between the Prevalence of uterine lesion and the use of medroxyprogesterone acetate for canine population control.