

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**“ANOVULATORIOS EN
PERRAS”**

POR

ALEJANDRO HERRERA JAVALERA

MONOGRAFÍA

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO.

Marzo 2015

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



“ANOVIATORIOS EN PERRAS”

POR

ALEJANDRO HERRERA JAVALERA


MC. José Luis Francisco Sandoval Elías
ASESOR PRINCIPAL


M.C.V. Ramón Alfredo Delgado González
COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



Coordinación de la División
Regional de Ciencia Animal

TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO.

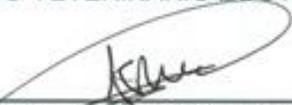
Marzo 2015

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA

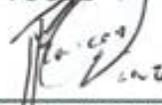
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



MONOGRAFÍA QUE SE SOMETE A LA CONSIDERACIÓN DEL H. JURADO
EXAMINADOR COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA


MC. José Luis Francisco Sandoval Elías
PRESIDENTE


MVZ. Jesús Alfonso Arriaga González
VOCAL


MVZ. Carlos Raúl Rascón Díaz
VOCAL


MVZ. Rodrigo Isidro Simón Alonso
VOCAL SUPLENTE

TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO.

Marzo 2015

AGRADECIMENTOS

A DIOS

Por brindarme la vida y darme la oportunidad de haber culminado mis estudios, darme la salud, la de mi familia y el talento para superarme cada día en todos los ámbitos de la vida.

A MIS PADRES

Por la vida, por su tiempo los consejos y el apoyo, los sacrificios y el amor incondicional que me brindaron durante el transcurso de mi carrera y siempre dándome fuerzas e impulsándome a realizar mis sueños.

A MIS HERMANOS

Por el apoyo brindado hasta ahora para poder realizarme como persona y profesionista.

AI MC. JOSÉ LUIS FRANCISCO SANDOVAL ELÍAS

Por brindarme su tiempo tan valioso por sus consejos enseñanzas y asesoramiento, que me han formado como profesionista y persona. Le agradezco todo lo que me ha dado como maestro y amigo.

A MI ALMA TERRA MATER

Por darme la oportunidad de haber estado en ella, por cobijarme con sus instalaciones y terminar mi carrera en ella.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
I ANATOMIA DEL APARATO REPRODUCTOR DE LA PERRA.....	2
1.1 Ovarios	2
1.2 Trompas Uterinas o de Falopio	3
1.3 Útero	3
1.5 Vulva	5
II HISTOLOGÍA DEL APARATOREPRODUCTOR DE LA PERRA	7
2.1 Ovario	7
2.2 Folículos Ováricos	8
2.3 Ovulación	10
2.3.1 Ciclo ovárico.....	10
2.3.2 Atresia	11
2.3.3 Cuerpo luteo.....	11
2.4 Conductos Uterinos.....	12
2.5 Útero	12
2.5.1 Endometrio	13
2.5.2 Miometrio	13
2.5.3 Perimetrio.....	14
2.6 Cuello Uterino.....	14
2.7 Vagina.....	15
2.8 Vulva	15
III FISILOGIA DE LA REPRODUCCION DE LA PERRA.....	16
3.1 Regulación De La Función Ovárica.	17
3.1.1 Control hipotálamo-hipofisario de la reproducción.....	18
3.2 Hipotálamo.....	18
3.2.1 Modificación de la liberación de gonadotropinas	19
3.3 Hipófisis.....	20
3.4 Cuerpo Lúteo.....	22
IV ENDOCRINOLOGÍA DE LAS HORMONAS DE LA REPRODUCCIÓN.....	24
4.1 Las Hormonas Reproductivas Se Derivan Principalmente De Cuatro Sistemas	25

4.2 Ciclo Estral Y Hormonas En Cada Fase.....	28
4.2.1 Anestro.....	28
4.2.2 Proestro.....	28
4.2.4 Estro.....	28
4.2.5 Diestro.....	29
V CICLO ESTRAL DE LA PERRA.....	31
5.1 Proestro.....	32
5.2 Estro.....	33
5.3 Diestro.....	35
5.4 Anestro.....	36
VI MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS.....	38
6.1 Métodos Quirúrgicos.....	38
6.1.1 Esterilización quirúrgica en hembras.....	38
VII ANOVULATORIOS.....	41
7.1 Progestágenos.....	41
7.1.1 Acetato de medroxiprogesterona (MPA, Singestar, Depoprovera-humanos).....	41
7.1.2 proligestona (Covinan, Delvosteron).....	44
7.1.3 Clormadinona.....	46
7.1.4 Acetato de Megestrol.....	48
VIII.- ANALOGOS DE GNRH.....	50
8.1 Deslorelin.....	51
IV ANDRÓGENOS.....	52
9.1 Mibolerona (Cheque Drops).....	52
9.2 Testosterona.....	53
X GLUCOCORTICOIDES.....	54
10.1 Dexametasona.....	54
XI ANTIPROGESTAGENOS.....	56
11.1 Mifepristone.....	56
11.2 Aglepristone.....	57
Conclusión.....	59
Referencias Bibliográficas.....	60

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.....	6
Figura 2.....	7
Figura 3.....	9
Figura 4.....	12
Figura 5.....	23
Figura 6.....	29
Figura 7.....	30
Figura 8.....	37
Figura 9.....	38
Figura 10.....	40
Figura 11.....	40
Figura 12.....	43
Figura 13.....	43
Figura 14.....	43
Figura 15.....	43
Figura 16.....	46
Figura 17.....	46
Figura 18.....	47
Figura 19.....	47
Figura 20.....	47
Figura 21.....	47
Figura 22.....	49
Figura 23.....	51
Figura 24.....	58
Cuadro 1.....	25

RESUMEN

En el presente documento se hablará sobre las características anatomofisiológicas que comprenden el proceso reproductivo en la perra tomando en cuenta el ciclo estral en las etapas que lo conforman y las hormonas que se secretan en cada etapa, así como también distintos métodos hormonales por los cuales es posible modificar dicho proceso. Dentro de las opciones con las que se cuenta para llevar un cierto control sobre la reproducción canina se encuentran los métodos quirúrgicos (OVH) y los no quirúrgicos, en los cuales nos enfocaremos y a la vez clasificaremos como anovulatorios; Los progestágenos, análogos de GnRH, andrógenos, glucocorticoides y antiprogestagenos aunque estos últimos tienen efectos de interruptores de la gestación. Al igual se hablarán las dosis correspondientes de cada uno de ellos y los efectos secundarios.

Palabras claves: Caninos, Ovario, Ciclo estral, Ciclo ovárico, Anticonceptivos, Anovulatorios.

INTRODUCCIÓN

Existen diversas opciones para la prevención de la actividad reproductiva en la especie canina, en hembras principalmente, sin embargo estas son limitadas. No obstante, hay que evaluar estas diferentes alternativas de acuerdo al caso que se trate y las características propias de cada paciente. La decisión apropiada debe tomarse en conjunto con el dueño haciéndole ver las ventajas y desventajas que el método puede implicar de acuerdo al animal y las expectativas que se tengan de él (Reyes, 1997). Las más frecuentes visitas al veterinario en el aspecto reproductivo es que la hembra entro en celo y no saben si la hembra recibió una monta o no, de cualquier macho o que no fue con el que se deseaba, con estos tratamientos hormonales nos ayudan a solucionar estos tipos de problemas. Aquí se hablara de diferentes anovulatorios para interrumpir el ciclo de la ovulación mediante distintos tratamientos hormonales aplicados, ya sea intramuscular, subcutánea o vía oral en las diferentes etapas del ciclo estral. La mayoría de estas hormonas causan efectos no deseados, como piómetra, pseudopreñez, masculinización, tumores mamarios, cambios de conducta y anestros definitivos, estos se dividen en progestágenos, análogos de GnRH, andrógenos estos actúan a nivel hipotalámico- hipofisiario ovario, los cuales incluyen algunos interruptores de la gestación como las, antiprogestinas, glucocorticoides y antiprogestagenos. Hay otros métodos quirúrgicos como la OVH, OVH lateral y la laparoscópica, pero lamentablemente por el costo y tiempo los dueños de las mascotas o hembras callejeras no tiene acceso, es poco frecuente que acudan a realizar un tipo de esterilización, ya que se tendrá que practicar una cirugía bajo un riesgo y se tendrán que llevar a cabo cuidados pos operatorios de la hembra.

I. ANATOMIA DEL APARATO REPRODUCTOR DE LA PERRA

El aparato reproductor de la perra, está formado por las siguientes estructuras desde el interior al exterior: las gónadas, representadas por los ovarios; los oviductos o trompas de Falopio, cuya función es captar los ovocitos al momento de la ovulación y transportarlos al útero. Este es el órgano donde se produce la nidación de los óvulos y la posterior gestación de ellos y se encuentra dividido en cuernos, cuerpo y cuello, la Vagina que es el conducto de la copulación y el canal del parto y finalmente la vulva, que es común al sistema urinario y reproductor (Olivares *et al.*, 2000).

1.1 Ovarios

Son pequeños y aplanados y de contorno oval elongado. Su longitud media es de unos 2 centímetros. Cada ovario está ordinariamente situado a una corta distancia de (1 a 2 centímetros) por detrás del polo posterior del riñón correspondiente o en contacto con él, y por lo tanto se halla a nivel de la tercera o cuarta vértebra lumbar. Los ovarios están encerrados en un pliegue peritoneal. La bolsa ovárica, que tiene ventralmente una abertura en forma de hendidura. Las dos capas que forman esta bolsa contienen cierta cantidad de grasa y fibras musculares lisas. Se continúan hasta el cuerno del útero constituyendo a cada lado el mesosalpinx y el ligamento del ovario. La superficie del ovario presenta eminencias producidas por los folículos que emergen. Algunos folículos los contienen varios óvulos (Sisson, 1959) (Olivares *et al* 2000).

Los ovarios son órganos pares homólogos a los testículos. Efectúan funciones endocrinas y exocrinas, y producen estrógeno y progesterona, así como gametos femeninos (óvulos) (William *et al.*, 1996).

Un corte a través del ovario de una hembra madura muestra que consta de una parte central más laxa muy vascularizado contenido dentro de una envoltura más densa. La zona parenquimatosa (corteza) está limitada por una túnica albugínea inmediatamente por debajo del peritoneo y salpicada de folículos en varios

estadios de desarrollo y regresión. Cada folículo contiene un único ovulo (Dyce *et al.*, 2010).

1.2 Trompas Uterinas o de Falopio

Son pequeñas, midiendo de 5 a 8 centímetros de longitud. Cada una se dirige al principio hacia delante por la parte externa de la bolsa ovárica y luego se dirige hacia atrás por la porción interna de la bolsa; son solo ligeramente flexuosos. La bolsa es, una porción del mesosalpinx. La extremidad franjeada se halla sobre todo en la bolsa ovárica, pero parte de la misma sala a menudo a través de la hendidura de dicha bolsa; tiene un orificio abdominal bastante grande. El orificio uterino es muy pequeño (Sisson, 1959).

El extremo craneal libre del tubo adopta la forma de un embudo de pared delgada (infundíbulo), colocado cerca del polo craneal del ovario. El extremo libre del embudo es desigual y las partes finales (fimbrias) entran en contacto con la superficie del ovario y a veces se adhieren a ella (Dyce *et al.*, 2010).

Los oviductos o trompas de Falopio, cursan cranealmente y luego caudalmente a través de la pared lateral de la bolsa hacia el cuerno uterino. Las trompas son cortas (4-7cm. de longitud), delgadas y presentan un orificio abdominal grande, al contrario del orificio uterino que es muy pequeño. Normalmente dentro de ellas se produce la fertilización de los ovocitos (Olivares *et al.*, 2000).

1.3 Útero

Tiene un cuerpo muy corto y cuernos extremadamente largos y estrechos. En una perra de talla mediana el cuerno mide de 2 a 3 centímetros de longitud. Estos son de diámetro bastante uniforme y casi recto y se hallan enteramente en el interior del abdomen. Divergen desde el cuerpo en forma de V hacia cada riñón. Sus porciones están unidas por el peritoneo. El cuello es muy corto y tiene una gruesa túnica muscular. Dorsalmente no existe línea de demarcación entre el útero y la vagina, pero el cuello del útero es mucho más grueso que el de la vagina. La membrana mucosa del útero posee glándulas uterinas largas y también cortas criptas tubulares (Sisson, 1959).

El útero presenta un cuerpo muy corto (1,4-3cm. de longitud) y cuernos extremadamente largos y estrechos (10-14cm. de longitud); estos últimos son de diámetro bastante uniforme y casi rectos y se hallan enteramente en el interior del abdomen. Divergen desde el cuerpo en forma de "V", hacia cada riñón. El cuello (1,5-2cm. de longitud), es la porción más caudal del útero, comunica el cuerpo uterino con la vagina y hace protusión hacia la vagina (Olivares *et al.*, 2000).

Los ligamentos anchos contienen mucha grasa y algunas fibras musculares lisas. Son mucho más anchos en el centro que en cada extremidad la porción posterior se inserta en la parte anterior de la vaginal los ligamentos redondos están contenidos en el borde libre de pliegues que se desprenden de la cara externa de los ligamentos anchos. Son cintas constituidas por haces musculares no estriados y grasa (Sisson, 1959).

Los ligamentos anchos del útero son pliegues peritoneales que se ubican a cada lado de la región sublumbar lateral. Ellos suspenden todo el genital interno excepto la porción caudal de la vagina. Cada ligamento está dividido en tres porciones: el mesometrio, el cual se origina de la pared lateral de la pelvis y porción lateral de la región sublumbar y se inserta a la porción latero craneal de la vagina, cuello, cuerpo y cuernos uterinos; la mesosalping, es el peritoneo que envuelve al oviducto; el mesoovario, que es la porción craneal del ligamento ancho, suspende al ovario a la pared lateral de la región sublumbar. Además encontramos, el ligamento suspensorio del ovario, que se origina en el extremo dorsal de la última costilla, su función es sostener al ovario en una posición relativamente fija y el ligamento ovárico propio, que es corto y une el ovario al extremo craneal del cuerno uterino (Olivares *et al.*, 2000).

1.4 Vagina

Es relativamente larga, es estrecha en su parte anterior y no presenta fondos de saco marcados. La túnica muscular es gruesa y consta sobre todo de fibras circulares. La membrana mucosa forma pliegues longitudinales. Faltan de ordinario los conductos de Gartner (Sisson, 1959).

La parte craneal o vagina en sentido estricto, es pura mente un pasaje reproductor que transcurre desde el cuello uterino hasta la entrada de la uretra. La parte

caudal, el vestíbulo vaginal se extiende desde el orificio uretral hasta la vulva externa y combina las funciones de reproducción y urinarias. Las dos partes juntas constituyen el órgano copulador femenino y el canal de parto (Dyce *et al.*, 2010).

La vagina está localizada entre el cuello y la vulva, es relativamente larga (10-14cm- de longitud). La porción más craneal es el fórnix, el cual se extiende craneal a la protusión cervical, a lo largo de su borde ventral. La mucosa vaginal presenta pliegues longitudinales con pequeños pliegues transversales. El meato uretral externo señala el límite entre vagina y vulva (Olivares *et al.*, 2000).

1.5 Vulva

Tiene labios gruesos, que forman una comisura inferior aguda. La mucosa del revestimiento es roja y lisa. Presenta con frecuencia pequeñas prominencias producidas por los folículos linfáticos. A cada lado del orificio uretral existe una pequeña depresión. Faltan las glándulas vestibulares, pero existen con frecuencia las menores y sus conductos se abren ventralmente a cada lado de la cresta media. Los bulbos vestibulares son en cierto modo grandes y con frecuencia están unidos por debajo por una especie de istmo. El cuerpo del clítoris es ancho y plano; en una perra de tamaño medio, su longitud es aproximadamente de 3 a 4 centímetros. Su estructura no es eréctil sino que esta infiltrado de grasa (Sisson 1959).

El vestíbulo es mucho más corto que la vagina, se ubica principalmente, si no del todo, caudal al arco isquiático como una circunstancia que le permite inclinarse a nivel ventral hacia su abertura en la vulva. Las paredes del vestíbulo son menos elásticas que las de la vagina y en reposo se juntan reduciendo la luz a una hendidura vertical. En algunos animales, por ejemplo en la perra, la abertura uretral se eleva por encima del nivel general del piso vestibular (Dyce *et al.*, 2010).

La vulva, se extiende desde la vagina a los labios vulvares (5cm. de longitud). La vulva comprende el vestíbulo, el clítoris y los labios vulvares. Estos últimos son gruesos y se fusionan dorsal y ventralmente, formando las comisuras dorsal y ventral. El clítoris es en la hembra el homólogo al pene del macho. Es una pequeña estructura localizada en el piso de la vulva cerca de la comisura ventral. (Olivares *et al.*, 2000).

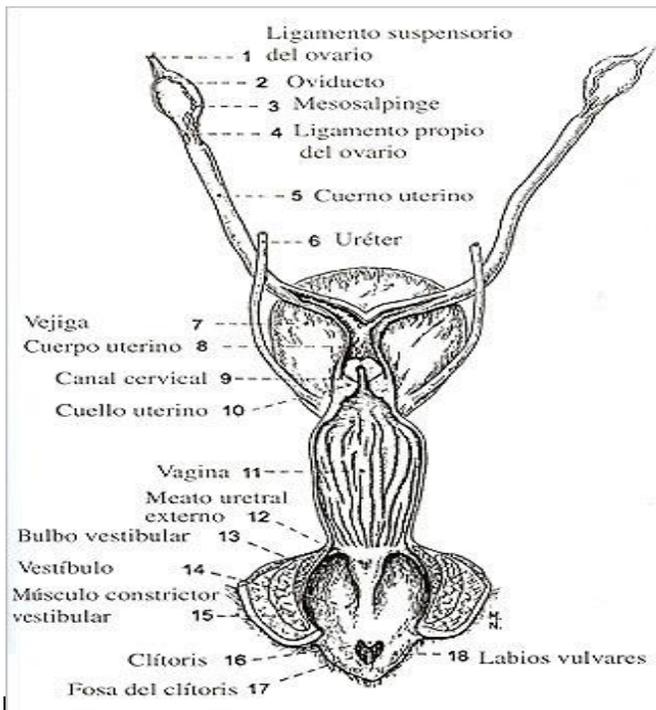


Fig.1 Descripción grafica de la anatomía del aparato reproductor de la perra (Olivares *et al.*, 2000).

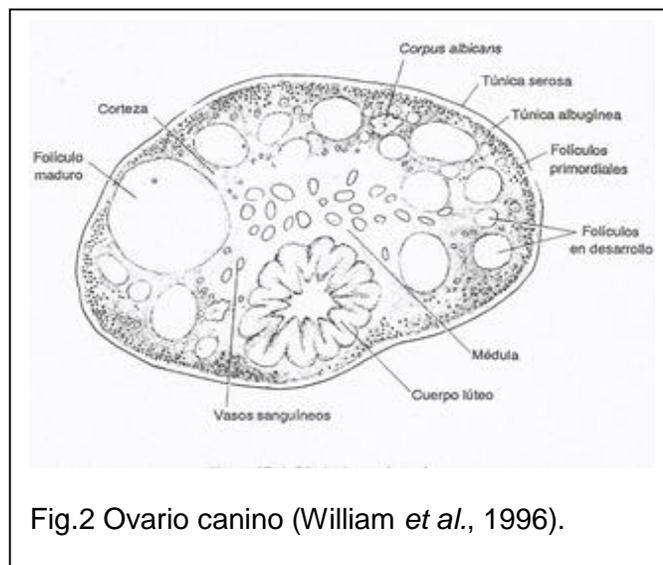
II. HISTOLOGÍA DEL APARATOREPRODUCTOR DE LA PERRA

2.1 Ovario

Está cubierto por epitelio superficial modificado proveniente de la cubierta peritoneal visceral. Durante el desarrollo ovárico temprano y la oogenesis el epitelio es cubico; con la edad cambia a revestimiento escamoso. Debajo del epitelio superficial esta una capsula de tejido colágeno denso que es la túnica albugínea ovárica. Los ovarios en casi todos los animales se forman en dos zonas distintas, la corteza y medula (William *et al.*, 1996).

El ovario es una combinación de glándula exocrina y endocrina, es decir, produce tantos ovocitos (secreción exocrina) como hormonas ováricas, principalmente estrógenos y progesterona (secreción endocrina). La estructura del ovario normal varía enormemente con la especie la edad y la fase del ciclo sexual. Es una estructura ovoide dividida en una corteza exterior y una medula interior (Dellmann, 1994).

La corteza tiene muchos folículos en diferentes etapas de desarrollo, al igual que muchos cuerpos lúteos, células intersticiales y elementos del estroma. El estroma cortical es un especial, ya que están presentes varias células típicas de tejido colágeno laxo; sin embargo, este es tejido hiperplásico y también se observan densas acumulaciones de fibroblastos. Los fibroblastos pueden hallarse paralelos a la superficie o dispuestos en distribución ordenada alrededor de los folículos o vasos (Leeson *et al.*, 1972).



2.2 Folículos Ováricos

Los folículos primordiales se componen de un ovocito primario rodeado por un epitelio escamoso simple de células foliculares. Los folículos primordiales surgen prenatalmente, como consecuencia de la proliferación mitótica de masas celulares epiteliales internas de la corteza ovárica. La célula central es un acúmulo que pasa a denominarse la ovogonia, que crece hasta formar los ovocitos primarios. A medida que el ovocito primario se forma, las células que lo rodean forman una monocapa de células planas foliculares (Dellmann, 1994).

Los folículos secundarios se componen de un ovocito primario rodeado por un epitelio estratificado de células foliculares poliédricas denominado células de la granulosa. La estratificación multilaminar de las células de la granulosa se origina de las células foliculares proliferantes del folículo primario. Los folículos secundarios se caracterizan por el desarrollo de la zona pelúcida, una capa glicoproteica, que sitúa alrededor de la membrana plasmática del ovocito. La zona pelúcida se forma mediante secreciones de las células de la granulosa más cercanas que rodean al ovocito y, en parte por el propio ovocito (Dellmann, 1994).

Los folículos terciarios también llamados folículos vesiculares o de Graaf, se componen de un ovocito primario o (en la mayoría de las especies de un secundario inmediatamente antes de la ovulación) rodeado de un epitelio estratificado denominado cúmulo ovígeno. El antro folicular, que caracteriza a los folículos terciarios, se forma cuando las fisuras rellenas de líquido de las células de la granulosa de los folículos se funden para formar una gran cavidad única que contiene el líquido folicular. Al fin de la fase del folículo terciario, fase inmediatamente anterior a la ovulación los folículos son llamados folículos maduros (Dellmann, 1994).

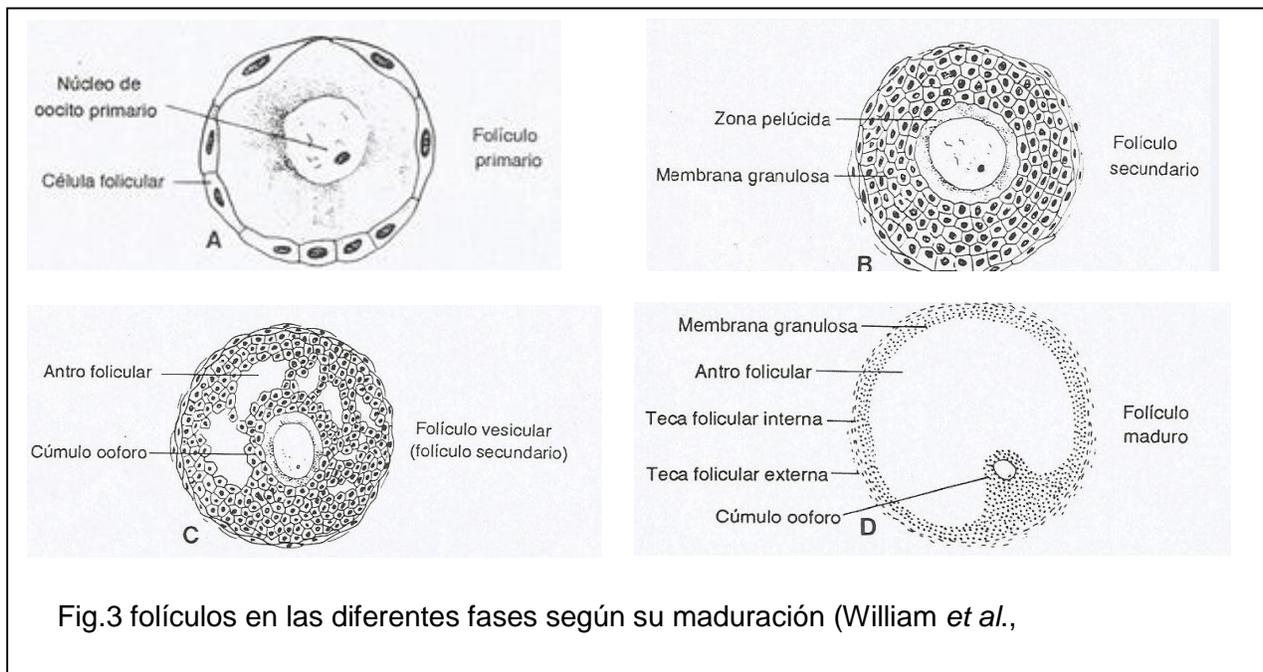
Un folículo ovárico es una acumulación de células esféricas que contienen el gameto en desarrollo. Su desarrollo y crecimiento se acompaña de cambios en los gametos relacionados. La continuidad del desarrollo folicular se caracteriza por la aparición de folículos específicos: primordial, primario, secundario, y maduro (William *et al.*, 1996).

Folículo primario: es resultado de un proceso que incluye alteraciones en el oocito primario, células foliculares y otros elementos del estroma (William et al., 1996).

Folículo secundario: es el resultado de un proceso que incluye aumento de la población de las células foliculares relacionadas con el oocito primario. Se desarrolla una zona pelúcida entre el oocito primario y las células foliculares (William et al., 1996).

Folículo terciario o vesicular: es el resultado de la actividad secretora de las células de la granulosa. Se evidencian espacios positivos a PAS, llenos de líquido y pequeños, entre células granulosas durante el desarrollo antral (William et al., 1996).

Los folículos preovulatorios o folículos maduros: son estructuras agrandadas que se extienden desde protrusiones en la superficie de la corteza hacia la profundidad de esta (William et al., 1996).



2.3 Ovulación

Al madurar el folículo aumenta la secreción de líquido, que es menos denso que el ya formado, lo que causa mayor expansión en el diámetro del folículo. Esto se denomina tumefacción preovulatoria. El folículo, cubierto con la corteza adelgazada se rompe en el estigma y sale líquido folicular a la cavidad peritoneal (Leeson *et al.*, 1972).

Cuando el folículo se encuentra desarrollado al máximo sobresale de la superficie del ovario. Las redes de vasos sanguíneos y linfáticos que rodean el folículo dando lugar al aumento a la secreción de líquido folicular que contiene más agua que en el formado previamente. El acúmulo creciente de líquido folicular hace que el folículo se tumefacte, aunque la presión intrafolicular no se incrementa significativamente. Se producen pequeñas hemorragias en la pared folicular y esta se adelgaza y se hace transparente en el lugar de la ruptura folicular, el estigma. El folículo ovulatorio en perras alcanza un tamaño de 2 mm, los cambios en la pared del folículo que preceden a su ruptura están causados por la liberación de colagenasas. La LH estimula la producción de prostaglandinas (PG) $f2\alpha$ y E2. Se cree que la $PGF2\alpha$ libera colagenasa de las células foliculares, causando la digestión de la pared folicular y su distensión en el estigma. Este proceso ocasiona liberación de proteínas que provocan reacción inflamatoria con infiltración leucocitaria y liberación de histamina. Todos estos procesos degradan el tejido conjuntivo de la pared folicular y la sustancia basal del cúmulo ovígero de tal manera que el folículo, finalmente, se rompe en el estigma y el ovocito es liberado (Dellmann, 1994).

2.3.1 Ciclo ovárico

El ovario sufre cambios cíclicos influenciados por las hormonas trópicas de la parte distal, cuya actividad en hembras, así como en machos está regulada por factores hipotalámicos de liberación: factor de liberación de hormona luteinizante (LRF) y factor liberador de hormona estimulante de los folículos (FRF). El control de la actividad hipotalámica está sujeto a influencias reguladoras similares a las que se observan en los machos. Tanto estímulos ópticos como olfatorios regulan la actividad dentro del eje hipotálamo-ovario (William *et al.*, 1996).

La liberación de FSH y LH de la parte distal constituye el regulador específico de la actividad ovárica. La hormona estimulante de los folículos origina el crecimiento y la maduración de los folículos ováricos, y estimula la secreción de estrógenos. La ruptura del folículo ovárico, la ovulación y el desarrollo del cuerpo lúteo, se presentan bajo la influencia de la hormona luteinizante. Es posible que sea necesaria cierta cantidad de LH para que la FSH manifieste influencia trópica en los folículos. La influencia combinada de FSH y LH regula la actividad cíclica del ovario: diferenciación del huevo, desarrollo del folículo, ovulación, formación del cuerpo lúteo, degeneración del folículo y degeneración del cuerpo lúteo (William *et al.*, 1996).

2.3.2 Atresia

Como consecuencia de que únicamente un pequeño porcentaje de los ovocitos potenciales son liberados por el ovario en cada ovulación, la mayoría de los folículos experimentan regresión. Esta regresión recibe el nombre de atresia y son muchos más los folículos que se hacen atrésicos que los que llegan a su madurez (Dell mann, 1994).

Todos los folículos que no llegan a madurar experimentan degeneración, sea como folículos primarios o después de un periodo variable de crecimiento. Esta involución de los folículos se denomina atresia. La atresia ocurre inicialmente en el ovulo; a ello sigue degeneración de las células foliculares (Leeson *et al.*, 1972).

2.3.3 Cuerpo luteo

En la ovulación, el folículo se rompe, se colapsa y se retrae cuando la presión del líquido folicular se reduce. El plegamiento de la pared folicular es muy notable y el folículo roto se denomina cuerpo hemorrágico, ya que la sangre puede llenar el antro (Dell mann, 1994).

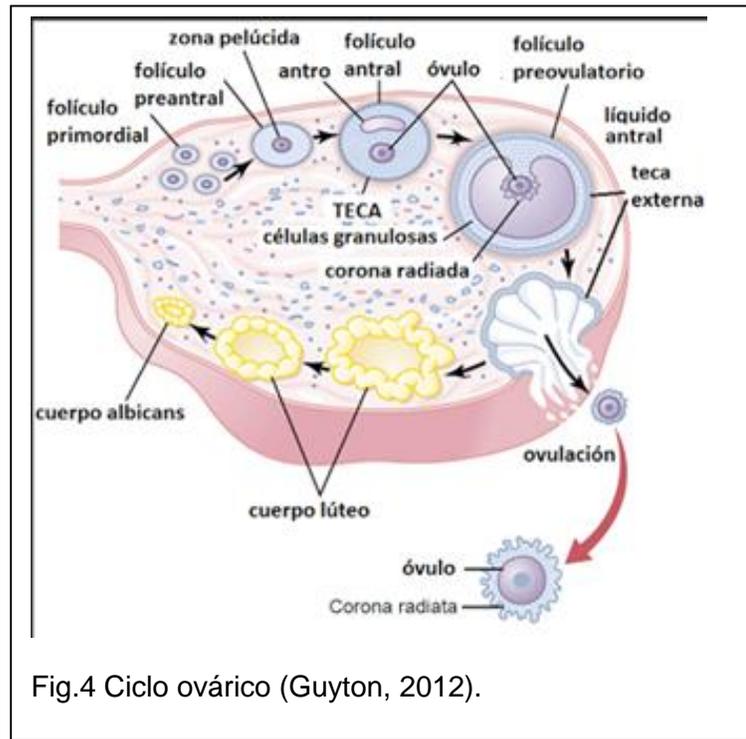


Fig.4 Ciclo ovárico (Guyton, 2012).

2.4 Conductos Uterinos

En casi todas las especies, la lámina epitelial mucosa tiene células cilíndricas intermitentemente ciliadas. Los cinocilios son prominentes en la porción craneal, donde ayudan al movimiento del ovulo a lo largo de la túnica mucosa plegada. Algunas de las células de revestimiento carecen de cilios; la ciliogénesis se presenta en respuestas a las concentraciones circulantes de estrógenos. Las células secretoras no ciliadas son más altas bajo la influencia de la progesterona y pueden nutrir al ovulo, también ayuda al espermatozoide para la fertilización (William *et al.*, 1996).

El epitelio es de tipo cilíndrico simple o pseudoestratificado con cilios móviles en la mayoría de las células. Los dos tipos celulares, ciliados y no ciliados, poseen microvellosidades, aunque solo son evidentemente signos morfológicos de actividad secretora en las células no ciliadas. Durante la fase luteínica las células secretoras se hacen más altas que las células ciliadas y sus secreciones proveen al huevo y al cigoto de los nutrientes necesarios (Dell mann, 1994).

2.5 Útero

Las contracciones uterinas son esenciales para el transporte de los espermatozoides. Por último el útero es el sitio para el desarrollo del embrión y del feto, y se forma de cuerpo, cuernos y cuello. Su forma varía según la especie

domesticas tienen un útero bicorne: un órgano con un cuerpo, dos cuernos grandes y un cuello. Los primates presentan un útero simple, un órgano con un cuerpo prominente, dos cuernos pequeños y un solo cuello. La capacitación, es el proceso por el cual los espermatozoides adquieren la capacidad de penetrar la corona radiada y la zona pelucida para completar la fertilización; presenta después de que los espermatozoides han alcanzado el aparato reproductor femenino. El útero y los oviductos tienen una función en este proceso. La pared del útero se divide en endometrio, miometrio y perimetrio (William *et al.*, 1996).

Es el lugar de implantación del feto y de sus envolturas que experimenta una definida sucesión de cambios durante el estro y los ciclos reproductivos en la mayoría de la especies consta de cuernos bilaterales que están conectados con las trompas uterinas, un cuerno impar y un cuello que se une con la vagina (Dellmann, 1994).

2.5.1 Endometrio

Esta capa es la túnica mucosa, su lámina epitelial mucosa es epitelio cilíndrico simple. Pueden presentarse placas de epitelio cilíndrico pseudoestratificado, así como focos aislados de epitelio cubico. Las glándulas uterinas son simples o tubulares ramificadas; sus extremos distales tienen un grado variable de enrollamiento que depende de la especie. Los productos secretados de los epitelios glandular y de revestimiento, incluye moco, lípidos, glucógenos y proteínas (William *et al.*, 1996).

Se compone de dos zonas una estructural y funcional, la capa superficial, o zona funcional, que degenera total o parcialmente durante un ciclo reproductor, estral o menstrual y que puede ser perdida por lagunas especies. La capa profunda o zona basal, es delgada y persistente durante todo el ciclo. Cuando se pierde la zona funcional, se regenera a partir de esa capa (Dellmann, 1994).

2.5.2 Miometrio

Es la túnica muscular. Posee una cubierta circular interna gruesa y una capa longitudinal externa delgada de musculo liso, que se continúa hacia el mesometrio. Ambas capas están separadas por una capa vascular (William *et al.*, 1996).

Es una capa gruesa de musculatura lisa, las fibras musculares están dispuestas en haces, externa de musculo longitudinal, inmediatamente por debajo de la capa serosa o perimetrio (Leeson et al., 1972).

Consta de una capa gruesa interna que es mayoritariamente circular y una capa longitudinal externa de células musculares lisas que aumentan en número y tamaño durante la gestación. Entre las dos capas o profundamente en la capa interna, hay una capa vascular que consta de grandes arterias, venas y vasos linfáticos (Dell mann, 1994).

2.5.3 Perimetrio

El perimetrio o túnica serosa es típico, aunque pueda estar presente gran cantidad de vasos linfáticos (William *et al.*, 1996).

Es una serosa típica que incluye una capa única de células mesoteliales sobre una capa delgada de tejido conectivo. Se continúa a cada lado del útero con el peritoneo de ligamento ancho y falta de la mitad inferior de la cara interior (Leeson et al., 1972).

Túnica serosa, consta de tejido conectivo laxo recubierto de mesotelio peritoneal. En el perímetro se pueden observar células musculares lisas, numerosos vasos sanguíneos y linfáticos y fibras nerviosas (Dell mann, 1994).

2.6 Cuello Uterino

Es la válvula para cerrar la luz uterina desde la vagina. Las células de revestimiento en esta especie son glandulares, y su actividad secretora varía según las etapas del estro y la gestación: durante el estro secreta moco claro, y durante la gestación se produce un tapón cervical grueso. Muchos pliegues longitudinales hacen parecer que el cuello uterino es glandular. La lamina epitelial mucosa del cuello uterino en caninos esta revestida por epitelio escamoso estratificado que descansa sobre una lámina propia submucosa sin glándulas (William *et al.*, 1996).

2.7 Vagina

Contiene una lámina epitelial mucosa que casi siempre es epitelio escamoso estratificado no glandular. El tejido conjuntivo subyacente de la lámina propia submucosa es tejido colágeno laxo o denso con ganglios linfáticos disimulados. La túnica muscular se forma de dos o tres capas: una longitudinal interna (variable), una circular media y una longitudinal externa. Se observa una túnica serosa cranealmente que se continua en dirección caudal como túnica adventicia. El musculo liso se continua desde el ligamento amplio y puede observarse en el espacio subseroso (William *et al.*, 1996).

La pared vaginal tiene tres capas: túnica mucosa-submucosa, túnica muscular y túnica adventicia o serosa. La mucosa vaginal sustenta principalmente un epitelio escamoso estratificado que incrementa su grosor durante el proestro y estro. La túnica muscular consta de dos o tres capas. Una gruesa capa interna de musculo circular liso está separada en haces por tejido conjuntivo y se halla rodeada por una delgada capa externa de musculo longitudinal liso. La túnica advinticia o, cranealmente, la túnica serosa, consta de tejido conjuntivo laxo y contienen grades vasos sanguíneo (Dell mann, 1994).

2.8 Vulva

La vulva se forma de labios y vestíbulos; el clítoris es parte del vestíbulo y la uretra se abre hacia el vestíbulo. (William *et al.*, 1996).

Es la abertura del aparato genital de la hembra rodeado por los labios que son gruesos, y forman una comisura inferior aguda. La vulva está situada es posición ventral al suelo de la pelvis; el tamaño de esta va a depender de la raza y de la fase del ciclo estral (Me Donald, 1993).

III FISILOGIA DE LA REPRODUCCION DE LA PERRA

La fisiología de la reproducción ha experimentado en los últimos años grandes adelantos. La profundización en el conocimiento de los mecanismos íntimos de acción de las hormonas sexuales, desde su llegada al tejido blanco hasta el desencadenamiento de la serie de eventos moleculares que configuran una respuesta efectiva, ha dado por resultado un mejor acercamiento en lo que respecta a diferentes aspectos terapéuticos. Por su naturaleza, el estudio de la reproducción requiere un entendimiento muy claro y profundo de los principios neuroendocrinos tanto del punto de vista evolutivo como etológico y metabólico. Existe una sutil interrelación cuali-cuantitativa entre hipotálamo, hipófisis, ovario y sus hormonas correspondientes, que conforman la esencia de la maduración folicular, ovulación, implantación y mantenimiento de la gestación. La interrelación entre los componentes dirigentes se realiza a través de la vía neurohormonal, donde la mayor importancia radica en el proceso hormonal. El hipotálamo y la hipófisis anterior en conjunto con los órganos reproductivos aseguran el ritmo de reproducción. La pubertad es el momento en el cual los animales liberan por primera vez sus células germinales maduras, es decir, es el comienzo de la vida reproductiva. De los animales domésticos, la perra es una especie que presenta un modelo reproductivo biológicamente diferente: se la considera monoéstrica estacional, puede presentar de uno a tres ciclos por año, con intervalos entre 3 y 9 meses. Como ya se mencionara, la función ovárica está controlada en grado variable por el hipotálamo y la hipófisis. Los ovarios con sus cuerpos lúteos funcionales son esenciales para el mantenimiento de la preñez. La prolactina puede sostener el crecimiento y función del cuerpo lúteo. Por otro lado, el estradiol es quien promueve el desarrollo mamario y tal vez colabora en la relajación del cuello uterino. Las concentraciones circulantes de hormona luteinizante (LH) permanecen bajas durante la preñez. En las perras es frecuente el empleo de diversas sustancias para el manejo reproductivo ya sea para inducción de celos, interrupción y/o postergación del ciclo estral o para el manejo del servicio no deseado (Echeverría, 2005).

El estímulo ovárico se inicia con acción de la hormona liberadora de gonadotropinas pulsátil y con una vida media muy corta, tanto que no es detectable en la circulación periférica, solo a nivel del sistema portal. Esta hormona actúa sobre la hipófisis anterior y fomenta la liberación, tanto de la hormona folículo estimulante (FSH) como de la hormona luteinizante (LH), ambas de suma importancia en el ciclo ovárico. Por acción de la FSH el ovario consigue reclutar un folículo del grupo de folículos antrales y llevarlo hasta la maduración del mismo; luego, por efecto de la LH este se romperá, con la consecuente ovulación (Escudero, 2012).

La reproducción en casi todas las especies animales está regulada por un mecanismo neuro-humoral en ambos sexos que debe estar sincronizado pues se inicia con cambios químicos en varias partes y que empieza a manifestarse en el cortejo. Las conocidas hormonas folículo estimulante (FSH), luteinizante (LH) de la hipófisis producen la maduración gonadal y la esteroidogénesis. A su vez, esta hormona se genera por pulsos que los esteroides desencadenan en el hipotálamo, pero como su cantidad es pequeña y su vida media es corta, se sugiere que existe una síntesis local de la misma hormona en el receptor. Como se ve hay un mecanismo muy complejo de regulación del sistema de reproducción. En el que intervienen, además, otros factores como una endorfina, el GABA, la dopamina, la noradrenalina y la serotonina, y factores no esteroideos locales como la inhibina y la activina. Los adelantos en estos conocimientos tienen asimismo una utilidad clínica pues análogos de GnRH se usan en el tratamiento de la pubertad precoz, los ovarios poliquísticos y la endometriosis (Prieto. B *et al.*, 2002).

3.1 Regulación De La Función Ovárica.

Como decíamos al comienzo, la función endocrina, tanto del ovario como del testículo, no es autónoma, sino que a su vez está bajo control endocrino de un segundo sistema hipotálamo-hipófisis, que en último término están bajo la acción de la glándula pineal (Jordana *et al.*, 1974)

3.1.1 Control hipotálamo-hipofisario de la reproducción

El hipotálamo y la adenohipofisis (lóbulo anterior de la hipófisis) secretan proteínas y hormonas peptídicas que controlan la actividad gonadal. Las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH) son glicoproteínas producidas y liberadas por la hipófisis anterior, de donde se vierten al torrente sanguíneo para así alcanzar sus órganos blanco, las gónadas. Ambas hormonas, favorecen la maduración gonadal y la esteroidogénesis, capacitando al organismo para que se pueda reproducir. La FSH, en la hembra, actúa sobre los folículos en los que se encuentran los óvulos en desarrollo, produciendo su crecimiento además de iniciar la secreción de la hormona sexual femenina, el estrógeno, que al alcanzar determinados niveles, inhibe la secreción hipofisaria de la FSH. En el macho, esta hormona promueve la espermatogénesis (Prieto. B *et al.*, 2002).

3.2 Hipotálamo

Se encuentra unido a la adenohipofisis por un sistema vascular porta hipotálamo-hipofisario, de manera que los factores liberados por el hipotálamo regulan la secreción de las gonadoestimulinas hipofisarias FSH, LH y LTH. El control hipotalámico se efectúa así, por una serie de neurohormonas que son: La LH «Releasing Factors» (LRF); la FSH «Releasing Factors» (FRF); la GRF «Growth Hormone Releasing Factors»; la PIF y PRF «Prolactin Inhibiting or Releasing Factors» (Jordana *et al.*, 1974).

La actividad gonadal está bajo el control del hipotálamo y de la adenohipofisis. El hipotálamo es una estructura relativamente pequeña que se encuentra en la parte central de la base del cerebro y está dividido en dos mitades por el tercer ventrículo, formando la base y las paredes laterales del mismo. El hipotálamo tiene grupos neuronales, colectivamente denominados núcleos, que secretan hormonas peptídicas importantes para controlar la actividad de la hipófisis. La hipófisis responde sintetizando hormonas importantes para el control gonadal (Prieto. B *et al.*, 2002).

La adenohipofisis produce hormonas foliculoestimulante, hormona luteinizante y prolactina, que controlan los procesos reproductivos (Prieto. B *et al* 2002).

La glándula hipofisiaria se divide en tres partes: un lóbulo anterior denominado adenohipofisis, o pars distalis; un lóbulo intermedio llamado pars intermedia; y uno posterior, denominado neurohipofisis o pars nerviosa. Los lóbulos tienen diferentes orígenes embriológicos; la pars distalis deriva del endoectodermo (en concreto, de un pequeño divertículo fuera de la faringe dorsal denominado saco de Rathke) mientras que la pars intermedia y nervosa derivan del neuroectodermo. La neurohipofisis produce hormonas proteicas de gran importancia en el control de reproducción: dos gonadotropinas, la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) y una tercera hormona llamada prolactina; otras hormonas hipofisiarias son: la hormona del crecimiento (GH), la corticotropina (hormona adrenocorticotropa, (ACTH) y la tirotropina (hormona estimulante del tiroides (TSH). FSH y LH actúan de forma sinérgica en el desarrollo y ovulación de los folículos ováricos. La primera tiene un papel más importante durante el crecimiento folicular, mientras que la LH predomina en los estadios finales, desde la maduración hasta la ovulación. La conexión del hipotálamo con la adenohipofisis no implica el paso directo de axones a través del infundíbulo, sino que realiza mediante un sistema porta venoso que conecta la eminencia media del hipotálamo con la adenohipofisis y transporta las sustancias hipotalámicas que controlan la misma. Hormona liberadora de gonadotropinas, GnRH Desde el aislamiento de este deca péptido y de la identificación de su estructura hace 30 años (1971), su estudio ha contribuido a entender los mecanismos y el patrón de liberación de las hormonas gonadotrópicas (Prieto. B *et al* 2002).

3.2.1 Modificación de la liberación de gonadotropinas

El principio patrón de la liberación de gonadotropinas es pulsátil y está determinado por la secreción de GnRH desde el hipotálamo. La importancia de este sistema de liberación lo demuestra el hecho de que si GnRH exógeno se administra de forma continua (farmacológica), el sistema puede activarse. Una ocupación continuada de los receptores de GnRH por la GnRH en las células gonadotrópicas interrumpirá la señal intracelular para la síntesis y liberación de

gonadotropinas. En las perras se puede conseguir la inducción efectiva de un celo fértil mediante, la administración de análogos caninos de GnRH; sin embargo, se debe administrar una dosis cada vez menor a medida que se aproxima el celo o, de lo contrario se podría desarrollar un estado refractorio o de tolerancia frente al estímulo hormonal (James *et al.*, 2009).

En general, el sistema generador de pulsos para la liberación de gonadotropinas se incrementa en fase folicular y disminuye en la fase lútea del ciclo estral. Los estrógenos disminuyen la amplitud del pulso y la progesterona disminuye la frecuencia de secreción de gonadotropinas, lo que significa que durante la fase folicular la frecuencia del pulso aumenta por la ausencia de progesterona, mientras que su amplitud disminuye por la presencia de estrógenos. Esta combinación de aumento de la frecuencia y disminución de la amplitud de los pulsos es importante en la fase final de crecimiento para la nutrición del folículo antral en desarrollo. (James *et al.*, 2009).

3.3 Hipófisis

En la parte anterior de la hipófisis se segregan las hormonas gonadotróficas: folículo-estimulante FSH y luteinizante LH. La FSH permite la maduración del folículo ovárico y formación por parte del ovario de las hormonas femeninas. La LH al alcanzar una cierta tasa circulante hace posible sinérgicamente con la FSH la liberación del óvulo: ovulación. El folículo cicatriza en el ovario y se convierte en el *corpus luteum* que se comporta como una auténtica glándula endocrina. Aparece entonces una tercera hormona hipofisaria, la hormona luteotropa (LTH), que induce en el cuerpo amarillo la secreción de la progesterona. Este hecho se complica aún más, ya que las hormonas ováricas pueden iniciar la proliferación de la mucosa uterina, destinada a recibir el huevo fecundado. En cuyo caso, el huevo se implanta y se instaura una nueva fisiología relacionada con el aparato placentario. Si el huevo no ha sido fecundado, comienza un nuevo ciclo de maduración folicular (Jordana *et al.*, 1974).

3.3.1 Ovulación

Los folículos preovulatorios se seleccionan al principio de la luteolisis.

El primer folículo dominante desarrollado desaparece aproximadamente hacia la mitad de la fase lútea y el segundo comienza a crecer de inmediato. Si el segundo folículo dominante es el preovulatorio, o si por el contrario se desarrollara un tercero, dependerá del estadio en que se encuentre dicho folículo dominante ha comenzado su regresión al mismo tiempo que la del CL. Se ha calculado mediante varias técnicas que la duración necesaria para el desarrollo del folículo antral hasta el momento de la ovulación es alrededor de 10 días en animales domésticos y quizá ligero en algunos primates (James *et al.*, 2009).

Uno de los sistemas por el que el folículo dominante se mantiene es mediante la producción de hormona que inhibe el desarrollo del resto de los folículos antrales. Una de estas sustancias es la inhibina, una hormona peptídica producida por la granulosa que inhibe la secreción de la hormona foliculoestimulante (FSH). El folículo dominante puede compensar las menores concentraciones de FSH y continuar creciendo, porque su número de receptores para esta hormona es mayor que en los folículos competidores. Una vez que alcanza la fase del crecimiento rápido, el desarrollo folicular pasa a ser dinámico; el folículo debe recibir estimulación gonadotrópica adecuada en pocos días, o de lo contrario muere comenzando su atresia folicular (regresión) de inmediato. Las células inflamatorias invaden el folículo en regresión y en su lugar aparece tejido conjuntivo, es decir, el folículo será sustituido por una cicatriz ovárica (James *et al.*, 2009).

La ovulación se produce por un aumento súbito preovulatorio de gonadotropinas inducido por estrógenos. El pico preovulatorio de la hormona luteinizante (LH), que comienza alrededor de 24 horas antes de la ovulación en la mayoría de las especies domésticas, inicia los cambios foliculares críticos que alteran su condición endocrina y producen la liberación del oocito. Dos tipos celulares importantes, el oocito y las células de la granulosa, se han mantenido bajo el control de sustancias inhibitorias probablemente producidas en la granulosa. Una de ellas es el denominado factor inhibitorio del oocito, que evita el comienzo de la

meiosis; la otra es el factor inhibidor de luteinización, que impide la transformación prematura de la granulosa en el tejido luteínico. El impacto de del pico de LH bloquea la producción de ambos factores (James *et al.*, 2009).

El pico del LH permite el inicio del proceso de luteinización en las células de la granulosa, que modifica la secreción celular de estrógenos a progesterona. Este proceso comienza antes de la ovulación. La llegada del pico de LH conduce a la disminución de la secreción de estrógenos juntos con el aumento de la progesterona (James *et al.*, 2009).

Otra función del pico preovulatorio de LH es provocar la secreción de sustancias por parte de la granulosa, como la relaxina y la prostaglandina F_{2α} (PGF_{2 α}) que alteran la continuidad del tejido conjuntivo de las capas tecales del folículo. En resumen, el folículo utiliza los estrógenos para 1) estimular el crecimiento y desarrollo de la granulosa e 2) indicar al hipotálamo y a la adenohipofisis su disposición para la ovulación. (James *et al.*, 2009).

3.4 Cuerpo Lúteo

El cuerpo lúteo secreta progesterona, que es esencial para la gestación.

La principal función del cuerpo lúteo es la secreción de la progesterona, que prepara al útero para el inicio y mantenimiento de la gestación. El cuerpo lúteo se forma a partir de la pared del folículo ovulatorio, que se destruye y se pliega después de la ovulación. La rotura del folículo conduce a una degradación de los tejidos que rodean la granulosa, sobre todo la membrana propia, y a la liberación de la sangre de los vasos hacia la teca hacia el interior de la cavidad. Los pliegues tisulares que protruyen hacia dicha cavidad contienen células de la teca y de la granulosa y, fundamentalmente, el sistema vascular que servirá de soporte al crecimiento y diferenciación celular. El proceso que siguen las células de la granulosa durante el cambio de secreción de estrógenos a progesterona se denomina luteinización, que comienza con el pico preovulatorio de LH y se acelera con la ovulación. En el perro y algunos primates, se producen pequeñas cantidades de progesterona durante el aumento preovulatorio de LH; en el perro, esto es importante para la expresión de la receptividad sexual, que ocurre cuando

los niveles de estrógenos disminuyen al tiempo que se elevan los de progesterona (James *et al.*, 2009).

La hormona luteinizante es importante para el mantenimiento del cuerpo lúteo. El cuerpo lúteo se mantiene tanto en animales no gestantes como en gestantes debido a un patrón pulsátil relativamente lento de liberación de LH (un pulso cada 2 o 3 horas). De entre todas las especies de animales domésticos, la prolactina también actúa como hormona luteotópica en la oveja y el perro. Las prostaglandinas (PGF2 α y PGE) se han utilizado como tratamiento clínico para inducir luteólisis en perras y leonas, para tratar piómetra o inducir el aborto. Las perras y gatas no gestantes no presentan un sistema de reiniciación rápida del ciclo, en términos de regresión de los CL; las fases luteínicas duran alrededor de 70 y 35 días respectivamente. Las perras que experimentan infertilidad por los frecuentes ciclos estrales pueden tener las fases del diestro o anestro patológicamente acortadas (James *et al.*, 2009).

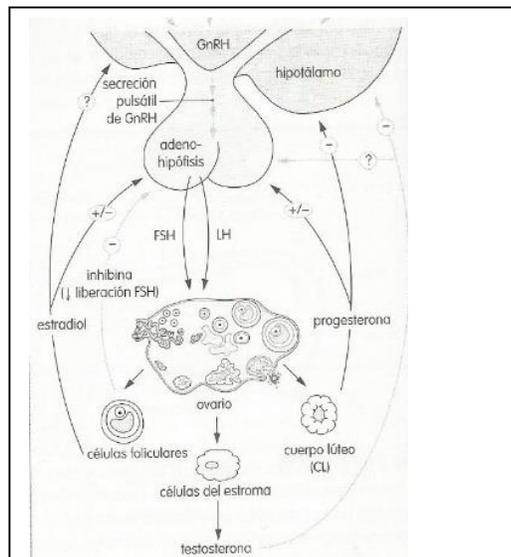


Fig. 5 Fisiología de las hormonas a nivel hipotalámico y control hormonal (Debuse, 1998).

IV ENDOCRINOLOGÍA DE LAS HORMONAS DE LA REPRODUCCIÓN

El ciclo estral de las perras consiste de cuatro etapas: proestro, estro o celo, diestro, y anestro. En proestro, la concentración de los estrógenos séricos está elevada. Los estrógenos aumentados causan cambios físicos evidentes característicos de celo en las perras, incluyendo edema vulvar y exudación de una descarga serosanguinolenta a través de la vagina, y aumentada cornificación del epitelio vaginal. La concentración sérica de estrógenos cae abruptamente en el proestro tardío, estimulando un pico en la concentración de hormona luteinizante (LH) sérica y la subsecuente ovulación. La concentración del pico de LH en suero, de 7 a 50 ng/ml, dura 24 a 40 horas antes de retornar a niveles basales. La ovulación ocurre 2.0 ± 0.1 días después del pico de LH.

La concentración sérica de progesterona comienza a aumentar desde niveles basales coincidiendo con el descenso de la concentración de los estrógenos séricos y el pico de LH, debido a luteinización preovulatoria de las células foliculares. La concentración sérica de progesterona en el día del pico de LH, aproximadamente 2 días antes de la ovulación, es de 2.0 a 2.9 ng/ml. La concentración sérica de progesterona en el día de la ovulación es de 4 a 10 ng/ml. El descenso de la concentración sérica de estrógenos y el aumento en la concentración sérica de progesterona marca el comienzo del comportamiento de estro, del celo, en las perras. En promedio una perra puede ovular en cualquier momento desde 2 días antes hasta 6 días después del comienzo del comportamiento de estro. El estro se caracteriza citológicamente por una cornificación completa de las células epiteliales vaginales donde más del 50% de estas células aparentemente son anucleadas. Seis días después de la ovulación (8.0 ± 0.3 días después del pico de LH), la perra entra en diestro citológico, caracterizado por un comportamiento de cesación del celo y citológicamente por un retorno abrupto al epitelio no-cornificado (Kustritz, 2001).

El control hormonal del aparato reproductor femenino sigue el mismo esquema común a toda la endocrinología; el eje hipotalámico-hipofisiario controla la síntesis hormonal ovárica a través de factores liberadores (GnRH) y hormonas trópicas (LH y FSH); los esteroides ováricos ejercen una retroalimentación inhibitoria sobre el hipotálamo y la hipófisis. En la lactancia se encuentran implicadas otras hormonas hipofisiarias (prolactina y oxitocina) (Debuse, 1998).

La endocrinología de la reproducción se refiere a la bioquímica, funcionamiento, farmacología y biología molecular de las hormonas y sus receptores. Las hormonas sintetizadas y secretadas por glándulas endocrinas son transportadas en el aparato circulatorio para estimular, inhibir o interactuar con la actividad funcional o el órgano blanco específicos y producir una amplia variedad de respuestas fisiológicas (Heafez, 1996).

4.1 Las Hormonas Reproductivas se Derivan Principalmente de Cuatro Sistemas

- 1.- Diversas zonas del hipotálamo
- 2.- Lóbulos anteriores y posteriores de la hipófisis.
- 3.- Gónadas: testículos y ovarios, incluyendo sus tejidos intersticiales y el cuerpo amarillo (cuerpo luteo)
- 4.- Útero y placenta

(Heafez, 1996).

Cuadro 1. En el siguiente cuadro se presentan las principales hormonas de la reproducción (Heafez, 1996).

Fuente o glándula	Hormonas liberadoras	Actividades fisiológicas
hipotálamo	-Hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH). -Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH).	-Estimula la liberación de FSH y LH. -Estimula la liberación de hormona del crecimiento.

	<ul style="list-style-type: none"> -Hormona inhibidora de hormona del crecimiento (GHIH) (somatostatina). -Hormona liberadora de tirotropina (TRH). -Factor inhibidor de prolactina (PIF). -Hormona liberadora de corticotropina (CRH). 	<ul style="list-style-type: none"> -Inhibe la liberación de hormona del crecimiento. -Estimula la liberación de hormona estimulante del tiroides (TSH) y prolactina. - Inhibe la liberación de prolactina. -Estimula la liberación de ACTH.
Hipófisis anterior	<ul style="list-style-type: none"> -Hormona folículo estimulante (FSH). - Hormona luteinizante (LH). - Prolactina. 	<ul style="list-style-type: none"> -Estimula el crecimiento folicular, la espermatogénesis y la secreción de estrógeno. -Estimula la ovulación, el funcionamiento del cuerpo amarillo y la secreción de progesterona, estrógeno y andrógeno. -Promueve la lactación, estimula el funcionamiento del cuerpo amarillo y la secreción de la progesterona en algunas especies. -promueve el crecimiento tisular y óseo.
Hipófisis posterior	<ul style="list-style-type: none"> -Oxitocina (almacenada en la hipófisis posterior; también producida en el ovario) 	<ul style="list-style-type: none"> -Estimula las concentraciones uterinas, el parto y el transporte de los espermatozoides y óvulos. - Facilita la eyección de leche. Posible efecto luteolítico.
Placenta	<ul style="list-style-type: none"> -Gonadotropina coriónica humana (hCG). -Gonadotropina sérica de 	<ul style="list-style-type: none"> -Actividad de LH. -Mantiene el cuerpo amarillo de la preñez en primates. -Actividad de FSH.

	<p>yegua preñada (PMSG).</p> <p>-Lactógeno placentario. -Proteína B de la preñes</p>	<p>-Estimula la formación de cuerpos amarillos accesorios en la yegua.</p> <p>-Regulan el transporte de nutrimentos de la madre al feto.</p>
ovario	<p>-Estrógenos (E)</p> <p>-Progestinas (progesteronas)(P)</p>	<p>-promueve el comportamiento materno; estimulan características sexuales secundarias, crecimiento del aparato reproductor, contracciones uterinas y crecimiento de los conductos mamarios.</p> <p>-Controlan la liberación de gonadotropina, estimulan la captación de calcio en los huesos, tienen efectos anabólicos.</p> <p>-controlan la liberación de gonadotropina, estimulan la captación de calcio en los huesos, tienen efectos anabólicos.</p>
testículo	-Andrógenos	<p>-Inducen el desarrollo de glándulas sexuales accesorias y las mantienen; estimulan características sexuales secundarias, comportamiento sexual, y espermatogénesis; tienen e</p>
útero	<p>-Inhibina y activina.</p> <p>-Relaxina -Prostaglandinas</p>	<p>-Una inhibe la FSH y la otra la estimula.</p> <p>-Dilata el cuello uterino.</p> <p>- Producen contracciones uterinas y son luteolíticas</p>

4.2 Ciclo Estral y Hormonas en Cada Fase.

4.2.1 Anestro

Es la fase del ciclo estral de la perra que se caracteriza por la involución del útero, la inactividad ovárica y la reparación de los cambios y alteraciones que se han producido en el endometrio. Durante el anestro se aprecian niveles moderados de FSH y LH. Al final del anestro se produce secreciones de tipo pulsátil de GnRH hipotalámica que dan lugar a un aumento a un aumento de FSH y LH provocando la creación de los folículos durante el proestro, al final del anestro los estrógenos se encuentran en niveles basales de (2-10 pg/ml). Al igual que la progesterona (<1ng/ml) (Martí, 2011).

4.2.2 Proestro.

Se inicia con el primer sangrado vaginal y se termina cuando la hembra permite la monta. Durante toda la fase la hembra atrae al macho de manera pasiva, ya que aún no se encuentra receptiva. Los estrógenos alcanzan sus niveles máximos, pasando de 2-10 pg durante el anestro a niveles entre 50-100 pg/ml al final del proestro. La progesterona se mantiene en valores basales (<1ng/ml) hasta el final del proestro en el momento que se produce el pico de LH la progesterona empieza a incrementar sus niveles (Martí, 2011).

4.2.4 Estro

Periodo del ciclo sexual que se caracteriza por la aceptación del macho por parte de la hembra permitiendo realizar la monta. Al inicio del estro se produce el pico de LH, que desencadenara la ovulación 48 horas después. Sobre el comienzo de dicho pico hormonal, puede influir la disminución progresiva en los niveles de estradiol. La duración del pico de LH, según diferentes estudios, oscila entre las 24 y las 96 horas. La ovulación tiene lugar los 2-3 días siguientes al pico de LH. Los niveles de progesterona empiezan a aumentar aproximadamente al mismo tiempo que el pico de LH, lo que denominamos aumento preovulatorio de la progesterona, al mismo tiempo los estrógenos van disminuyendo dando lugar, por lo tanto, a la disminución del edema vulvar y vaginal. Los valores de progesterona durante el

pico de LH están entre 0.8 y 3 ng/ml, en el momento de la ovulación entre 4.0 y 10 ng/ml y entre 4.0y 20 ng/ml durante el periodo fértil. La ovulación no siempre está relacionada con el comportamiento de estro, e incluso pueden existir variaciones dependiendo de la raza, así mismo puede haber perras que durante la ovulación no permitan la monta (Martí, 2011).

4.2 5 Diestro

Es la fase del ciclo estral en la que predomina la progesterona y que fisiológicamente tiene lugar después del estro. Las concentraciones de progesterona en sangre se incrementan muy rápidamente, pasando los valores de 1-2 ng/ml previos al pico de LH a concentraciones de 15 a 90 ng/ml entre 15 y 30 días después del pico de LH. Después del día 30, las concentraciones de progesterona van reduciéndose gradualmente durante 5-6 semanas más. La disminución de la progesterona por debajo de 2 ng/ml tiene lugar 24-36 horas antes del parto, siendo esto necesario para que el parto normal tenga lugar. El desarrollo mamario puede ser observado tanto en hembras preñadas como en no preñadas durante el estro. Esto se debe al incremento de los valores de progesterona (Martí, 2011).

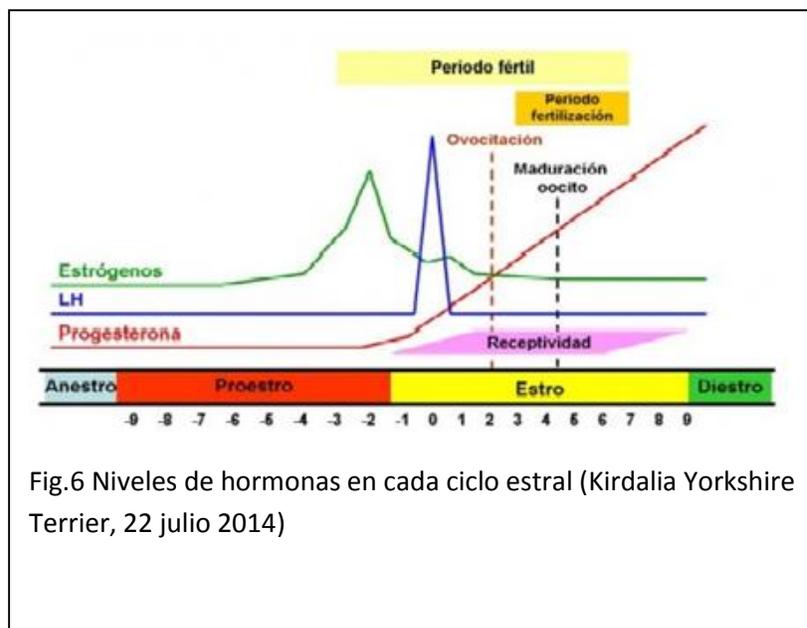


Fig.6 Niveles de hormonas en cada ciclo estral (Kirdalia Yorkshire Terrier, 22 julio 2014)

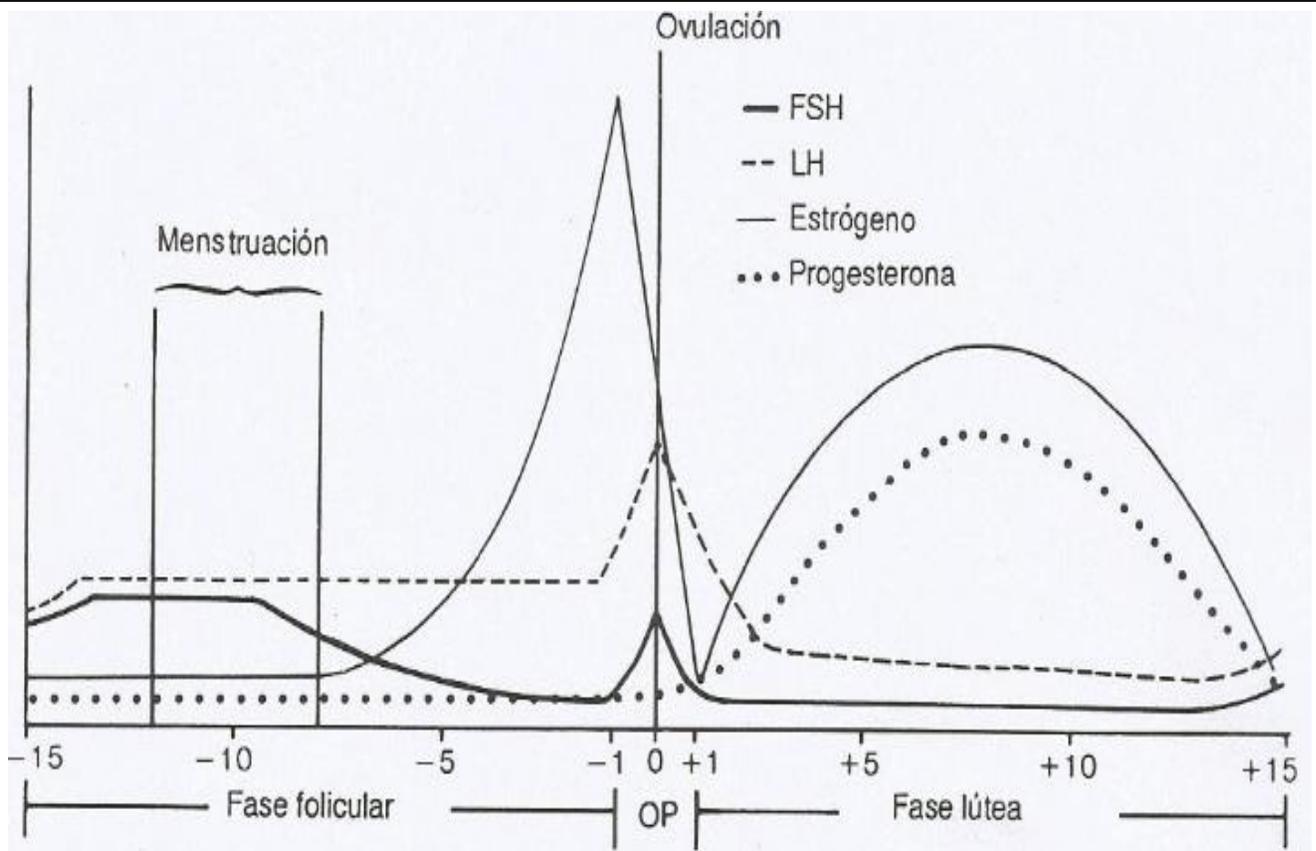


Fig.7 Niveles de hormonas que ocasionan la ovulación (William *et al.*, 1996).

V. CICLO ESTRAL DE LA PERRA

Las perras son monoéstricas, ya que sólo tienen un ciclo estral durante cada estación reproductiva. El ciclo estral de la perra puede dividirse en cuatro fases. Hay un periodo de inactividad sexual (anestro) que va seguido por el proestro, caracterizado por hinchazón y hemorragia vulvares. El estro, que es el momento en el que la hembra aceptará al macho, sigue inmediatamente al proestro, y la ovulación se da espontáneamente al principio de esta fase del ciclo. Si no se produce la gestación, el estro se ve seguido por el metaestro (también conocido como diestro), que se funde de forma imperceptible con el anestro. El término “celo” es usado por los propietarios de perros para describir la suma del proestro y el estro. No existe una terminología vulgar para el resto del ciclo estral de la perra (Ptasynka, 2007).

La duración de las fases del ciclo estral puede variar considerablemente entre individuos. La situación se ve complicada por el hecho de que la duración y la intensidad de los cambios externos y los signos conductuales (hinchazón de la vulva, hemorragia vaginal y aceptación del macho), mediante los cuales se reconocen el proestro y el estro en la perra, no son constantes entre los animales (Ptasynka, 2007).

Existe controversia en cuanto la nomenclatura de la fase lútea del ciclo de la perra. Algunos autores la denominan metaestro, otros han dividido en metaestro I y metaestro II, y finalmente otros se refieren a ella solo como diestro. La dificultad en la nomenclatura radica en el hecho de que en esta especie los folículos crecen, se luteinizan y producen progesterona 2 a 3 días antes de la ovulación, lo que ocurre al inicio del estro, el metaestro quedaría incluido en el estro (Galiana *et al.*, 2012).

El ciclo estral está regulado por la interacción de varios órganos: entre ellos están el eje hipotálamo-hipófisis, el ovario y el útero, este se divide en tres fases:

1. Fase Folicular o de regresión del cuerpo luteo (Proestro)
2. Fase Periovulatoria (Estro y Metaestro)
3. Fase Luteal (Diestro)

(Rippe. 2009).

5.1 Proestro

Este es un periodo de hiperactividad folicular que precede al estro. Transcurre desde la primera observación de sangrado vaginal hasta la aceptación de la monta. Puede durar entre 6 a 11 días con un promedio de 9 días. Hay agrandamiento vulvar, producción de feromonas con atracción de machos y cambios graduales en la conducta. Se producen cambios en el espesor endometrial como respuesta a una secreción de estrógenos foliculares. Es decir que en este estadio del ciclo de la hembra se halla bajo la influencia de los estrógenos, los cuales son sintetizados por los folículos ováricos en desarrollo (durante el anestro, los folículos comienzan a crecer en forma continua pero no logran madurar por falta de apoyo pituitario; estos maduran en el momento de estimulación gonadotrópica y de esta manera obtienen la capacidad para sintetizar y secretar estrógenos). En este momento los niveles sanguíneos de estrógeno superan los 15pg/ml hasta llegar a un pico de 24 a 48 horas antes de la presentación de estro, luego comienzan a declinar progresivamente durante 5 a 9 días (Echeverría, 2005).

La duración del proestro es de una media de 9 días, pero puede durar entre 3 y 17. Los machos están interesados en las hembras, pero las hembras no muestran interés por los machos. La vulva está hinchada debido a la secreción de estrógenos por los folículos en crecimiento. Se produce una secreción serosanguinolenta por la vulva, provocada por la diapédesis de los eritrocitos a través de los vasos uterinos. A través de la vaginoscopia, la mucosa vaginal aparece lisa porque los estrógenos causan edema. Aumenta la frecuencia de los pulsos de LH y se suprime la FSH. Los estrógenos se originan en los folículos en crecimiento y alcanzan un valor máximo al final del proestro. Es, de hecho, el

declive de los estrógenos al final del proestro lo que hace que la perra muestre signos clínicos de estro (receptividad) (Davidson, 2006).

La fase del proestro se inicia con la regresión del cuerpo lúteo del ciclo anterior o luteolisis y termina con el inicio del estro o celo; dura alrededor de dos o tres días. La destrucción del cuerpo lúteo ocurre gracias a la acción de la PGF₂α de origen uterino. Con la caída de los niveles de progesterona, el efecto de retroalimentación negativa que ejercía a nivel hipotalámico desaparece y comienza a aumentar la frecuencia pulsátil de las hormonas FSH y LH las cuales estimulan el crecimiento folicular. Durante el proestro o fase folicular ya existe un folículo dominante que llegara a ser una estructura de $\frac{3}{4}$ a 1 pulgada de grande y con la apariencia de una ampolla llena de líquido folicular y el ovulo que será ovulado. Muchos folículos pueden llegar a desarrollarse durante el proceso de dinámica folicular que explicaremos más adelante, pero solo 1 (2 o 3 en el caso de gemelos o trillizos) será el folículo dominante seleccionado para ser ovulado. Este folículo dominante se diferencia de los demás en que es estimulado coordinadamente por las hormonas FSH y LH para producir estrógenos (Rippe, 2009).

En los caninos la duración del proestro es variable, pudiendo oscilar entre 2 y 25 días. La ovulación ocurre aproximadamente 48 horas luego de ocurrido el pico preovulatorio de hormona luteinizante (LH), al inicio del estro. El oocito es ovulado al comienzo de la primera división meiótica, la maduración se completa en el oviducto y requiere aproximadamente 2 días (4). Las particularidades fisiológicas de los caninos dificultan la estimación del momento de mayor fertilidad de la hembra sin el uso de métodos complementarios (Stornnelli *et al.*, 2001).

5.2 Estro

La duración de este periodo suele ser de 5 a 10 días, 7 días el promedio. Es el periodo de aceptación del macho. Esta etapa comienza el primer día que la hembra permite la monta y finaliza cuando ya no acepta la cubrición. Aquí la declinación de la estrogenemia es un reflejo del efecto madurativo final de los folículos varios días antes de la ovulación, paralelamente a esto, las células ováricas comienzan a luteinizarse y secretar progesterona. La combinación de progesteronemias crecientes con declinaciones de estrógenos, estimula dos

eventos mayores: el primero es el cambio de conducta de la hembra hacia el macho y el segundo es el desencadenamiento de un fuerte feed back positivo hacia el inicio de aceptación del macho; en este momento las concentraciones alcanzadas son del orden de los 7-45 ng/ml y se mantienen elevadas hasta el inicio de la ovulación 24 a 48 horas después de la formación del cuerpo lúteo. Los niveles de progesterona aumentan constantemente en la circulación durante estos días (Echeverría, 2005).

El estro dura unos 9 días, pero que puede oscilar entre sólo 3 días y hasta 21 días. El macho y la hembra muestran interés mutuo. La hembra "levantará" el rabo como signo de receptividad. El comportamiento estral es consecuencia de los estrógenos, que alcanzan su valor máximo durante el proestro y disminuyen de manera abrupta mientras aumenta la progesterona. La citología vaginal estral es muy celular y más del 90% de las células están cornificadas. La mayoría de las células son anucleadas. No hay neutrófilos porque la pared vaginal hipertrofiada es demasiado gruesa como para permitirles atravesar la mucosa. No suele haber eritrocitos. El fondo del frotis se vuelve muy limpio. A medida que se aproxima el final del estro, las células van desprendiéndose como láminas. La vaginoscopia vaginal revela un epitelio vaginal con un aspecto arrugado (dentado) debido a la caída aguda de la concentración de estrógenos, que provoca deshidratación de la mucosa (Davidson, 2006).

Los signos de estro ocurren gracias a la presencia de los estrógenos provenientes del folículo. En cierto momento los niveles de estrógenos son lo suficientemente altos en concentración y duración como para inducir los síntomas de celo o calor, así como para incrementar las contracciones del tracto reproductivo facilitando el transporte del esperma y del ovulo; estos altos niveles de estrógenos afectan también a centros endocrinos en el hipotálamo que controlan la liberación de GnRH del hipotálamo y esta a su vez la liberación de FSH y LH de la adenohipófisis. El incremento de LH se inicia después de que se hayan iniciado los signos de celo e inicia el proceso de ovulación. (Lucy, 2006). La LH es generalmente considerada como la gonatropina primaria responsable de la ovulación, sin embargo, la FSH también ha sido observada como causante de

ovulación y de formación de tejido Luteal. Los niveles de FSH se incrementaran en amplitud unas horas después del pico de LH, relacionándose con el inicio de la primera oleada folicular (Rippe, 2009).

5.3 Diestro

Comienza en el momento de pos copula, donde la hembra nuevamente rechaza al macho. Se asocia con actividad del cuerpo luteo, es decir que continua durante todo el periodo en que hay niveles de progesterona supera 2 ng/ml. La prolactina es la principal hormona luteotropica durante la fase Luteal, tanto en perras gestantes como en no gestantes, lo que significa que el cuerpo luteo necesita de la presencia de dicha hormona para secretar cantidades normales de progesterona. Hay cambios significativos en el útero y la hembra se hace capaz de mantener la gestación. La progesteronemias aumenta desde niveles basales (0.5 a 60 ng/mml, promedio 25 ng/ml) 20 a 30 días pos ovulación, es decir 2 a 3 semanas después de comenzado el diestro y conserva esta meseta por 1 a 2 semanas, para luego ir descendiendo en forma gradual hasta un cese brusco de la actividad Luteal como parte del comienzo del parto en caso de que la hembra haya sido preñada. Ninguna perra pare hasta que la progesteronemia declina por debajo de los 2 ng/ml. La secreción de FSH y de LH durante el diestro se considera episódica. Los niveles elevados de progesterona inician el desarrollo glandular en el tejido mamario el cual se hace más evidente cuando aumenta la prolactinemia hacia las últimas semanas de gestación (1 a 3 semanas) desencadenando la lactación. El estradiol a su vez promueve el desarrollo mamario y tal vez colabora en la relajación del cuello uterino. La duración del diestro promedio es de 56 a 58 días en hembras preñadas y entre los 60 a 80 días en hembras no gestantes (Echeverría. 2005).

El diestro en la perra no preñada podría denominarse pseudogestación encubierta, ya que la progesterona se mantiene elevada, pero no hay signos de gestación. Durante el diestro, la hembra rechaza los acercamientos del macho. Las perras pueden seguir siendo receptivas después del periodo fértil. Al principio del diestro hay un cambio abrupto de la cornificación celular, del 100% a menos del 50%, que

marca el primer día del diestro. Los neutrófilos vuelven para limpiar todos los restos y células descamadas. Las células intermedias vuelven también como células del "metaestro" y células espumosas. La progesterona es secretada por el cuerpo lúteo, la única fuente de progesterona en la perra. La prolactina en el diestro es más elevada en las perras preñadas que en las no preñadas. Aumenta cuando disminuye la progesterona en ambas. La prolactina provoca el desarrollo mamario. No se sabe que la interrupción del diestro esté asociada con secreción de PGF por el útero en las perras no gestantes (Davidson, 2006).

Esta fase se caracteriza por la presencia y dominio del cuerpo luteo en el ovario y la producción de progesterona, y está regulada por las secreciones de la glándula pituitaria anterior, útero, ovario y la presencia de un embrión, y va desde el día 5 del ciclo estral hasta el día 18. La regulación de la secreción de progesterona esta probablemente controlada por un equilibrio de estímulos: uno luteotrópico o que estimula la progesterona y otro luteolítico o que inhibe la progesterona; ambos estímulos son secretados al mismo tiempo durante el ciclo estral. La hormona LH que es considerada primariamente luteotrópica y la concentración de receptores luteales a la LH están directamente relacionados con los cambios en los niveles de progesterona y el crecimiento del cuerpo luteo en el ovario. La hormona FSH también interviene uniéndose a receptores en el cuerpo luteo y provocaría un aumento en la secreción de progesterona. El cuerpo luteo recibe la mayoría del flujo sanguíneo del ovario y la cantidad de flujo recibido esta altamente relacionado con la cantidad de progesterona producida y secretada. (Rippe, 2009).

5.4 Anestro

Este periodo transcurre entre la fase Luteal y el comienzo de la próxima fase folicular; comienza con la parición y finaliza en el proestro. Al igual que con otros estados, la fase anéstrica es en grado variable, pero puede considerarse una duración aproximada de 4,5 meses. En este estadio se produce la involución uterina. Clínicamente es el periodo de reposo reproductivo, pero con fluctuaciones hormonales. La FSH parece tener leves variaciones de nivel durante el anestro

antes de caer con comienzo del proestro y aumentar con la LH inmediatamente antes del comienzo del proestro, hasta llegar al pico de una onda preovulatoria. Justo antes del inicio del proestro se produce una declinación en las concentraciones plasmáticas de estrógenos, mientras que la progesterona mantiene sus concentraciones extremadamente bajas durante todo el anestro (Echeverría, 2005).

El anestro es una época de reparación endometrial obligatoria después de que la progesterona haya ejercido un efecto proliferativo durante el diestro en los 45-60 días precedentes. La fertilidad es baja si no se consigue un anestro de al menos 90 días (o un intervalo interestros de 150 días), porque el útero no se ha reparado lo suficiente desde el diestro para establecer, y mantener, posteriormente una gestación (Davidson, 2006)

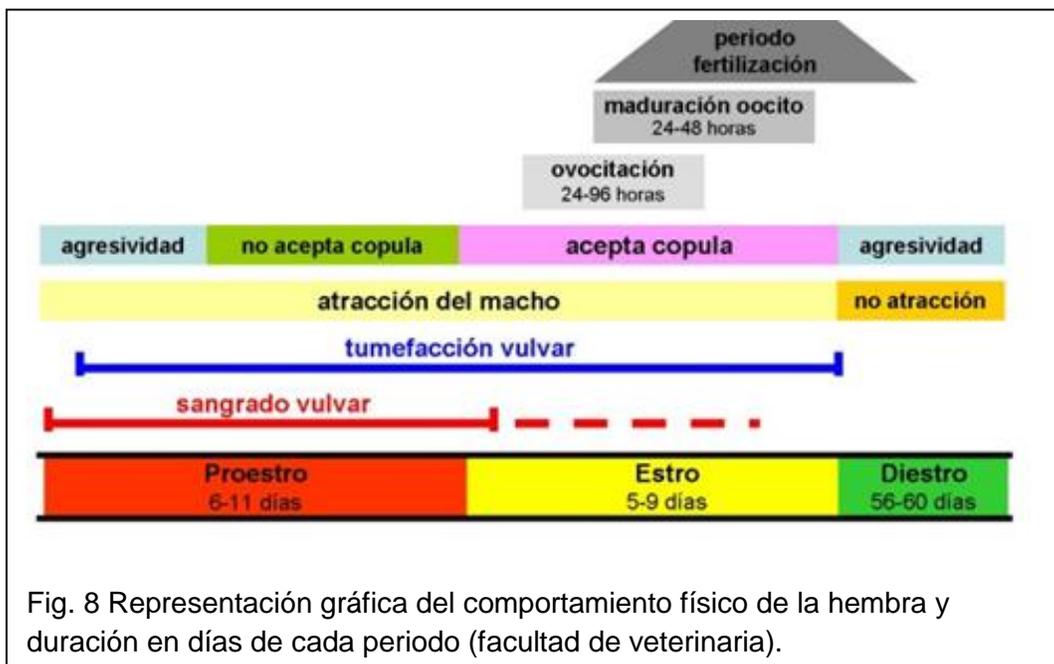


Fig. 8 Representación gráfica del comportamiento físico de la hembra y duración en días de cada periodo (facultad de veterinaria).

VI. MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS

6.1 Métodos Quirúrgicos

Existen diferentes métodos para realizar control de poblaciones caninas, que por facilidad y para un mayor entendimiento se han clasificado en métodos quirúrgicos y no quirúrgicos los cuales, respectivamente, se pueden dividir en los realizables para machos y para hembras. (Muñoz *et al.*, 2011).

6.1.1 Esterilización quirúrgica en hembras

Las técnicas quirúrgicas disponibles para la esterilización masiva de perros, requieren del manejo de los animales y cuidados especiales trans y postoperatorios. La utilización de las técnicas quirúrgicas están indicadas para una supresión irreversible y por ende permanente de la reproducción (Serrano *et al.*, 2010).

- Ovariohisterectomía medial

Es la más popular de las técnicas de cirugía empleadas para este propósito, e implica la remoción bilateral de los ovarios más el útero; la perra además de no reproducirse, no manifestará conducta sexual. Las desventajas están relacionadas al uso de anestesia general, lo que puede implicar un riesgo para el paciente; por otra parte, posteriormente hay disminución de la actividad física; aumento de peso; en ocasiones, perras especialmente de razas grandes, pueden presentar incontinencia urinaria después de la operación; también en algunos casos se han observado cambios en la textura y color del pelaje. Se recomienda realizar la Ovariohisterectomía antes de la pubertad (Reyes, 1997).



Fig.9 Posición para OVH medial (muñoz *et al.*, 2011)

- Esterilización laparoscópica

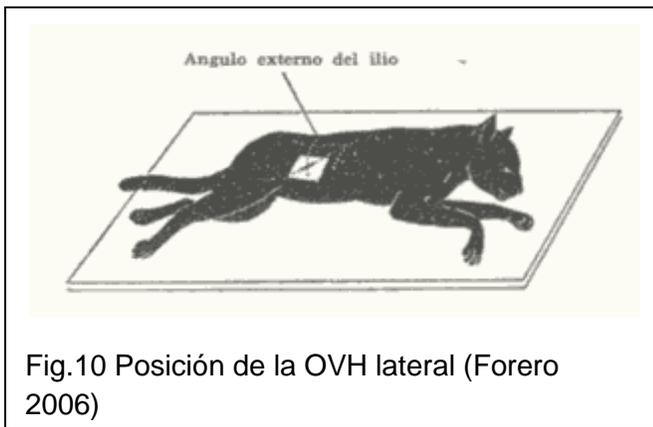
La utilización de la laparoscopia tiene la ventaja de ser rápida y segura, no obstante utilice también anestesia general. Se puede realizar mediante una ligadura, utilizando clip plástico u ocluir la región por cauterización. Las desventajas serían el costo del equipo, que lo hacen poco accesible a la mayoría de los médicos veterinarios, como también el hecho que la perra continúa teniendo celos (Reyes. 1997).

La laparoscopia (LPS) es una técnica que permite la visión de la cavidad abdominopélvica a través del laparoscopio, un instrumento que se introduce por una pequeña incisión y que consta de una fuente de luz transmitida por una fibra óptica, y una cámara que se conecta a un monitor de televisión. La LPS ginecológica, desde sus primeras aplicaciones como técnica diagnóstica, ha experimentado un importante desarrollo, y actualmente es aplicable prácticamente en todas las intervenciones ginecológicas, enmarcada dentro del concepto de cirugía mínimamente invasiva (Manrique, 2011).

- Ovariohisterectomía lateral

Originalmente se recomienda el flanco derecho para realizar el abordaje inicial al ovario correspondiente por ser el ligamento ovárico izquierdo ligeramente más largo y flácido y permitir extirpar el ovario por el flanco opuesto con mayor facilidad. Algunos veterinarios recomiendan el flanco izquierdo para realizar el abordaje inicial al ovario correspondiente por encontrarse libre de asas del intestino delgado. El mesenterio del colon descendente mantiene aislado el ovario y cuerno izquierdo. Sin importar cuál sea el flanco escogido para realizar la cirugía, los puntos de referencia son el límite de la porción muscular del oblicuo abdominal externo, la proyección dorsal del pezón, el borde de las apófisis transversas de las vértebras lumbares, el borde anterior del pubis y la última costilla(Forero, 2006).

Con el animal en posición decúbito lateral izquierdo, se realizó una incisión en la piel al lado derecho de 1 cm a 5 cm caudal a la última costilla y por debajo de las apófisis transversas lumbares, con una longitud de 1 cm a 4 cm siguiendo una dirección dorsoventral. A continuación, el tejido subcutáneo se incidió mediante disección roma con tijera de Metzembaun al igual que los distintos planos musculares y el peritoneo. Estos últimos consideran el músculo oblicuo externo, el oblicuo interno y el transversal abdominal, separados de acuerdo a la dirección de sus fibras, mediante separación digital, al igual que el peritoneo; teniendo así acceso a la cavidad abdominal (Silva *et al.*, 2007).



VII ANOVULATORIOS

7.1 Progestágenos

Los progestágenos son las hormonas sintéticas tradicionalmente usadas para el control temporal de los ciclos estrales en perras. Estos tienen la función de controlar temporalmente la reproducción de la hembra canina por la no presentación de los ciclos estrales. Se han convertido en una medida de control para la creciente fertilidad en poblaciones de caninos domésticos y salvajes (Muñoz *et al.*, 2011).

Su administración produce una retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipófisis-ovárico que interrumpe la liberación de gonadotrofinas necesarias para la aparición de los ciclos y la ovulación (Gobello *et al.*, 2002).

7.1.1 Acetato de medroxiprogesterona (MPA, Singestar, Depoprovera-humanos)

El acetato de medroxiprogesterona (MPA) 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 (Romagnoli *et al.*, 2003; Gobello *et al.*, 2002).

Es un derivado de la progesterona inyectable de larga acción, se utiliza como supresor del celo en las hembras. Su uso se encuentra limitado debido a los efectos secundarios que produce como supresión adrenocortical y lesiones uterinas (Serrano *et al.*, 2010).

Se recomienda para prevenir la ocurrencia del celo, siempre y cuando este no se haya hecho manifiesto, antes de la fecha esperada para el inicio del proestro (Gonzales *et al.*, 2006).

Este progestágeno puede administrarse oral para la supresión del celo como también para la postergación temporal de éste, o parenteralmente, para la postergación permanente del celo mediante inyección de depósito (Reyes, 1997).

Efectos de la MPA, según el tipo, presentación y vía de administración:

1.- 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).

2.- Supresión temporal (administración en anestro)

Eficaz en tableta.

3.- Supresión (administración en proestro)

Eficaz en tableta

(Romagnoli et al., 2003).

- Dosificación

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 (Romagnoli *et al.*, 2003).

Debe ser administrado durante el anestro, aproximadamente un mes antes del inicio de la fase folicular. La dosis durante el anestro es de 3 mg/kg IM, pudiéndose repetir cada cuatro a seis meses. También se puede administrar por vía oral 5-10 mg/d por veintiún días (Muñoz *et al.*, 2011).

- Efectos secundarios

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. 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 (Romagnoli *et al.*, 2003).

La administración del progestágeno de depósito puede implicar alteraciones a nivel uterino que hay que considerar siempre. También hay que considerar que su

uso puede implicar riesgos de tumores mamarios. No debe usarse en perras con antecedentes de infecciones en el tracto genital, ni a nivel mamario (Reyes, 1997) Suelen presentar efectos colaterales diversos, incluidos el piómetra y lesiones uterinas, los tumores mamarios y, como se describe en el presente caso, la gestación prolongada (Gonzales *et al.*, 2006).



Fig 12. Medroxiprogesterona acetato 50 mg (Holliday)



Fig. 13 Singestar 1ml contienen 50 mg (PFIZER)



Fig. 14 Comprimidos de 50 mg (vetoquinol)



Fig.15 Medroxiprogesterona acetato 50mg inyectable (proagro).

7.1.2 proligestona (Covinan, Delvosteron)

La proligestona es un progestágeno de segunda generación, que se administra en una sola inyección vía intramuscular a intervalos regulares para prevenir la presentación del celo. Preferiblemente se debe utilizar en anestro para postergar ciclos estrales (muñoz *et al.*, 2011).

Covinan ejerce un efecto progestágeno de larga duración tanto en perros como en gatos y tiene un riesgo mínimo de efectos no deseados sobre el endometrio y el ovario. Puede administrarse tanto en anestro como al principio del proestro (Ptaszynska, 2007).

Es un progestágeno de segunda generación, inyectable y de duración media. Su actividad progestacional y antiestrogénica es débil. Para la supresión del celo se aplica una única dosis en proestro. El siguiente celo ocurre en aproximadamente 6 meses más. Para una postergación temporal del estro, la dosis se da en anestro. El siguiente celo se reinicia en un plazo similar al tratamiento anterior. La postergación permanente se obtiene con dosis repetidas dadas en anestro (Reyes, 1997).

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. 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 (Romagnoli *et al.*, 2003).

- Dosificación

Se recomienda utilizar dosis de 10-33 mg/kg SC durante tres o cuatro semanas antes del inicio del celo esperado. Para la postergación permanente del celo se recomienda repetir la segunda dosis a los tres meses, la tercera dosis cuatro meses después y luego continuar cada cinco meses (Muños *et al.*, 2011).

Debe ser administrada a intervalos de 3, 4 y entonces 5 meses y subsecuentemente a intervalos de 5 meses. El fabricante recomienda que, si los ciclos del perro durante el tratamiento, 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 después de 4 meses (Romagnoli *et al.*, 2003).

Si el programa de dosificación se ve interrumpido por el estro o el proestro, se debería aplicar el programa. Los signos del proestro desaparecerán al cabo de unos pocos días tras la inyección, siempre que Covinan se administre tan pronto como se hagan evidentes. Las perras volverán generalmente a ciclar, normalmente antes de que pasen 9 meses tras el último tratamiento (Ptaszynska, 2007).

- Efectos secundarios

Los efectos secundarios uterinos, mamarios, y metabólicos son como los producidos por el resto de las progestinas (Romagnoli *et al.*, 2003).

Obesidad, cambios de conducta (disminución de la agresión), supresión adrenal, agrandamiento y neoplasias mamarias, pseudopreñez, piómetra, anestro definitivo, e hiperplasia mamaria fibroadenomatosa en los felinos (Gobello *et al.*, 2002).

Las perras y las gatas tratadas durante el proestro pueden seguir siendo fértiles durante hasta una semana. En vista de la considerable variación en la edad a la que se da el primer proestro, es aconsejable retrasar el tratamiento hasta que se observen estos signos. Como alternativa, se puede posponer el tratamiento hasta la siguiente fase de anestro. Si el tratamiento se administra a principios o finales de la gestación, el parto puede verse complicado por una relajación insuficiente del cérvix. En unos pocos casos, la supresión del estro tras el tratamiento con Covinan puede ser permanente. Lo mejor es administrar la inyección subcutánea en un punto en el que la piel del cuello sea laxa. Masaje brevemente el punto de inyección. Lo mejor es inyectar a los ejemplares de exposición en el lomo. En

ocasiones se ha observado la decoloración y la pérdida de pelo en el punto de inyección y endometritis (Ptaszynska, 2007).



Fig.16 Proligestona 100 mg (intervet).

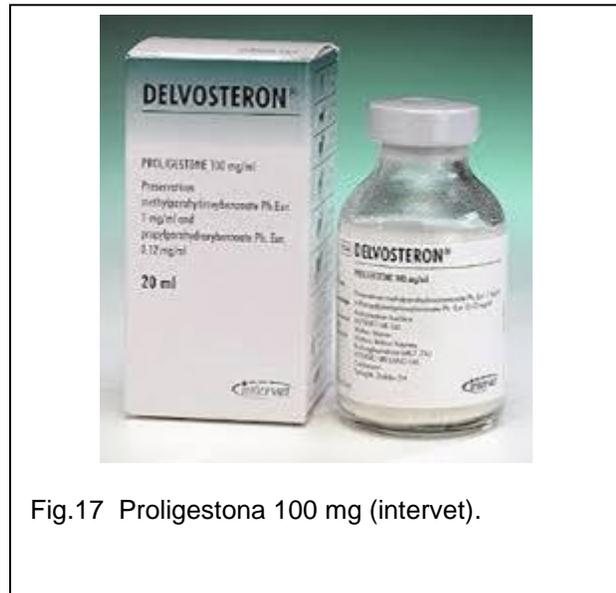


Fig.17 Proligestona 100 mg (intervet).

7.1.3 Clormadinona

El uso del acetato de clormadinona fue anecdóticamente publicado por estar asociado con la ganancia de peso, cambios de comportamiento y probablemente con los mismos problemas uterinos producidos por el AMP. No obstante se informó que la fertilidad en el primer estro pos-tratamiento es buena, el intervalo entre el final del tratamiento y retorno al celo se puede prolongar, por eso probablemente es mejor no usar AC en animales destinados para la crianza. Los tratamientos no son muy eficaces para la supresión temporal de los ciclos o para la interrupción del ciclo cuando se aplica durante el proestro. La fertilidad pos-tratamiento se ha informado como normal en ambos casos. El intervalo publicado del tratamiento al próximo ciclo, es de 8 meses para la delmadinona en un pequeño número de perros, y variable hasta 2 años para la clormadinona (Romagnoli *et al.*, 2003).

Esta droga ha demostrado ser muy eficiente para prevenir el celo en la hembra canina, especialmente si es utilizada en la fase de anestro (Sánchez *et al.*, 1993).

- Dosificación

Recomiendan a dosis total de 2 mg por animal, administrados vía oral una vez por semana, lográndose así mantener las hembras en anestro por tiempos prolongados (años) y además no se han registrado efectos indeseables a nivel detracto genital. Con este progestágeno se observó un ligero aumento de peso en las hembras tratadas. Esta droga también ha sido empleada en forma de implantes subcutáneos de silicona, resultando un método seguro para prevenir el estro por períodos prolongados, dado que el nivel de CAP sérico se mantiene estable en el tiempo y la remoción del implante garantiza la reaparición de estro (Sánchez *et al.*, 1993).



Fig.18 Clormadinona 2 mg por comprimido (Key words).



Fig.19 Clormadinona 2 mg por comprimido (corpeco).



Fig.20 Clormadinona Acetato Excipientes c.s.p. 1 ml (pharmavet).



Fig.21 Cada comprimido contiene 2 mg (Galmedic)

7.1.4 Acetato de Megestrol

El acetato de megestrol, derivado sintético inodoro y cristalino de la progesterona, es rápidamente metabolizado cuando se administra por vía oral, tiene una vida media de 8 días en el perro (Serrano *et al.*, 2010).

Suprime hormonas gonodotroficas o la liberación hormonal desde el eje hipotalámico- hipofisiario. Probablemente simula el servomecanismo normal de los esteroides ováricos endógenos. Esta droga no debería de ser empleada antes o durante el primer ciclo estral. Si el estro ocurre dentro de los 30 días de suspendida la medicación, el apareamiento debería ser prevenido (Echeverría, 2005).

El acetato de megestrol (AM) ha sido utilizado como un aditivo en la dieta para sincronizar el ciclo en el ganado bovino. También ha sido usado como un tratamiento contraceptivo a largo plazo en carnívoros exóticos en zoológicos, se aplica por vía subcutánea en forma de una cápsula silástica que libera AMG. No se ha informado en detalle sobre su uso en mascotas (Romagnoli *et al.*, 2003).

- Dosificación

En las hembras se ha utilizado como supresor del estro en dosis de 2.2mg/kg de peso durante 8 días (Serrano *et al.*, 2010).

Las dosis recomendadas para posponer el proestro y el estro son de 0.5 mg/kg/día durante 5 semanas o 0.1-0.2 mg/kg durante 16 semanas. El tratamiento debería comenzar de 1 a 2 semanas antes del próximo proestro esperado. El ciclo típicamente será retrasado 4 a 6 meses. Para interrumpir el ciclo deberían darse en el tercer día del proestro dosis de 2 mg/kg/ día durante 8 días o 2 mg/kg/ por día durante 4 días y 1 mg/kg/día durante 16 días (Echeverría, 2005).

- Efectos secundarios

La droga no se deberá ser administrada por más de dos tratamientos consecutivos y tampoco ser indicada en perras con diabetes mellitus. Los efectos colaterales no son frecuentes, pero puede presentarse agrandamiento mamario,

lactación, aumento del apetito, indiferencia y modificación de la temperatura (Echeverría, 2005).

Los efectos secundarios de su administración prolongada son el incremento de apetito y de peso, letárgica, neoplasias en las glándulas mamarias (Serrano *et al.*, 2010).

Obesidad, cambios de conducta (disminución de la agresión), supresión adrenal, agrandamiento y neoplasias mamarias, pseudopreñez, piometra, anestro definitivo, e hiperplasia mamaria fibroadenomatosa en los felinos (Gobello *et al.*, 2002).



Fig.22 Comprimidos de 5mg de acetato de megestrol (Vetoquinol).

VIII.- ANALOGOS DE GNRH

Su actividad agonista o antagonista está dada básicamente por el tiempo de exposición de la droga frente a los receptores. Una sustancia agonista en administración crónicas, genera sobre los receptores una desensibilización conocida como “down regulation”, con lo cual se produce una pérdida de los mismo y desacople de receptores señal secretora, generando de esta manera un estado de hipogonadismo farmacológico reversible sin afectar la secreción de otras hormonas pituitarias. Ciertos efectos secundarios como parestesias o aparición de quistes ováricos han sido reportados en terapias cortas. Sin embargo a la fecha no se han reportado efectos teratogenicos (Echeverría, 2005).

La administración de GnRH antagonistas bloquea completamente y desactiva La expresión del gen receptor, que conduce a inducida por GnRH una caída inmediata de la FSH y la secreción de LH. Por el contrario, el agonista de GnRH activa el receptor GnRH causando hipersecreción de circulante FSH y LH que se acompañan de concentraciones elevadas de hormonas esteroides sexuales, el llamado efecto de una bengala. Curiosamente, después de que el efecto estimulante inicial, múltiples dosis o dosificación continua bajo nivel de GnRH agonistas resultados en una regulación a la baja de su receptores en las gonadotropas pituitarias y un cierre de FSH gonadotropina y la liberación de LH que posteriormente suprimir la función reproductiva en animales (Ponglowhapan, 2011).

Paradójicamente, cuando los agonistas son administrados en forma prolongada producen una acción farmacológica “anti reproductiva o de esterilización química”. Esto sucede por desensibilización de los receptores de GnRH, lo cual resulta en una regulación negativa. Esta desensibilización se logra de dos maneras, por administración del agonista de GnRH en forma continua, o bien usando formulaciones de agonistas de liberación prolongada. La desventaja de la inhibición del eje gonadal con agonistas es esa liberación inicial de gonadotropinas (efecto “flare up”) antes de la desensibilización. Esta puede inducir celo y

ovulación al inicio del tratamiento pudiendo retrasar la supresión gonadal por 7 a 14 días (Valiente *et al.*, 2008).

8.1 Deslorelin

Este es un implante subcutáneo de GnRH comercializado en Australia y Nueva Zelanda desde comienzos de este siglo, y en países de la Unión Europea desde el 2008. A diferencia de la esterilización, este método es reversible (Muñoz *et al.*, 2011).

- Dosis

En un estudio realizado, se demostró que el uso de deslorelina con dosis de 3, 6 o 12 mg/kg en perras adultas suprimió el celo para periodos que van entre los diez y los veinte meses (Muñoz *et al.*, 2011).

La aplicación por vía subcutánea de un implante de liberación lenta de deslorelin suprime el estro hasta por 27 semanas en perras (Serrano *et al.*, 2010).



Fig.23 Suprelorin® F 4.7mg Implant: 5-Pack (virbac)

IV ANDRÓGENOS

9.1 Mibolerona (Cheque Drops)

La mibolerona es un compuesto sintético muy potente, es androgénico, anabólico, antigonadotrófico, sin actividad progestacional ni estrogénica. Comercialmente está disponible en USA (Cheque Æ) en forma líquida. Se utiliza con mucha eficiencia (95% de éxito). Este compuesto no detiene el proestro ni estro del animal, por tanto necesariamente debe comenzarse durante el anestro, 30 días antes del inicio del proestro (Reyes, 1997).

El mibolerone es un andrógeno sintético usado para prevenir los ciclos estrales en los caninos con un mecanismo de acción similar al de los progestágenos (Muñoz *et al.*, 2011), (Gobello *et al.*, 2002).

Este andrógeno sintético representa una potencia hormonal 16 veces superior a la Metiltestosterona y tiene una potente capacidad para bloquear la liberación de LH (Sánchez *et al.*, 1993).

- Dosis

Se recomienda utilizar dosis de 30-180 ug vía oral desde un mes antes del ciclo esperado y durante el tiempo que se quiera postergar el celo. El estro reaparece entre setenta a cien días después de suspender el tratamiento. No se encuentra disponible en el mercado veterinario (Muñoz *et al.*, 2011).

Al administrar por vía oral una dosis promedio de 70µg/kg al día de mibolerone, un andrógeno sintético comercializado para la supresión del estro a perras 30 días antes del inicio del proestro puede alcanzar efectos hasta por 2 años si la administración es continua (Serrano *et a.*, 2010)

Se recomienda administrar 30 días antes del inicio del proestro a una dosis de 30 vía oral µdiariamente para perras de menos de 12 kg, 60 µg para animales de hasta 23 kg, 120 hasta 45 kg y 180 µg para hembras superiores a 45 k (Sánchez *et al.*, 1993).

- Contraindicaciones

La mibolerona no debe darse en hembras preñadas, por el efecto masculinizante que puede provocar en los fetos hembras, como tampoco en perras con adenoma

ni adenocarcinoma perianal, ni ningún otro tumor andrógeno dependiente. Tampoco es recomendable en animales con alteraciones hepáticas o renales. Los posibles efectos laterales de la mibolerona están relacionados a su actividad anabólica-androgénica: hipertrofia del clítoris, vulvovaginitis, especialmente en perras jóvenes, aumento de la actividad de las glándulas sebáceas, enronquecimiento de la voz y disminución del colesterol sanguíneo (Reyes, 1997). La Mibolerona está contraindicada en hembras menores de 7 meses y en pacientes con alteraciones renales o hepáticas. La causa de epífora en algunas perras tratadas con Mibolerona no es conocida. Los esteroides sexuales también han sido utilizados para el tratamiento de la pseudogestación clínica; si bien su mecanismo de acción no está definido, presumiblemente sería debido a que inhiben la liberación de prolactina por parte de la hipófisis (Sánchez *et al.*, 1993). Sin embargo, los efectos secundarios de este compuesto como el cierre prematuro de las placas epifisiarias, la hipertrofia del clítoris, vaginitis y agresividad, y su ausencia en el mercado veterinario de muchos países hacen que este producto no sea actualmente usado (Gobello *et al.*, 2002).

9.2 Testosterona

El empleo de Testosterona permite retrasar el comienzo del estro, mediante la administración de 10 mg dosis total, vía intramuscular, cada 10 a 14 días durante el anestro tardío. Los efectos indeseables de esta terapia pueden incluir: hipertrofia del clítoris y vaginitis, junto con un aumento de la gravedad de las dermatitis seborreicas si las hubiesen (Sánchez *et al.*, 1993).

- Dosificación

La administración intramuscular de 110 mg de propionato de testosterona ha demostrado su efectividad en la prevención del estro en las perras. De igual manera, la administración oral de 25-50 mg de metil testosterona dos veces a la semana inhibe el estro en las perras (Serrano *et al.*, 2010).

X GLUCOCORTICOIDES

10.1 Dexametasona

El tratamiento con dexametasona causa supresión adrenal e inhibe la respuesta adrenal a los estímulos por ACTH durante el período de tratamiento. 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. 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 (Wanke *et al.*, 2002).

La administración de dexametasona tendrá un efecto similar a la liberación de cortisol fetal en el mecanismo normal del parto, induciendo un descenso de progesterona, hormona fundamental para la mantención de la preñez (Sanchez *et al.*, 2006).

Los corticoesteroides exógenos se postulan como agentes terapéuticos para limitar la fertilidad en la hembra canina, induciendo término de la preñez. Se ha observado que en la perra, al igual que en otras hembras domésticas, ocurre una elevación de los valores séricos de cortisol en el día previo al parto, lo cual podría ser el reflejo de un marcado incremento en la secreción de cortisol fetal (Sánchez *et al.*, 1993).

- Dosificación

Comúnmente se utiliza la dexametasona a una dosis de 5 mg 2 veces al día por 10 días a partir del día 30 de gestación. Este protocolo provoca muerte de los productos y reabsorción de los fetos (Esquivel, 2013).

Administrada por vía oral, dos o 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 (Wanke *et al.*, 2002).

La administración diaria de 5 mg de Dexametasona (dosis total), vía intramuscular, cada 12 horas durante 10 días a partir del día 30 de gestación provocó muerte

intrauterina y reabsorción fetal y que idéntico tratamiento desde aproximadamente el día 45 de gestación causó el nacimiento de fetos muertos los días 55 y 59 de preñez fetal (Sánchez *et al.*, 1993).

A cada hembra se le administra oralmente 0.2 mg/kg de dexametasona a intervalos de 12 horas por 6 días, y luego la dosis se reduce gradualmente hasta alcanzar los 0.02 mg/kg en la última administración en el 10° día (Sanchez *et al.*, 2006).

- contraindicaciones

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 o reabsorción (Wanke *et al.*, 2002).

Los efectos colaterales más frecuentes fueron polidipsia y poliuria y en menor proporción se observó vómito y anorexia. Estos efectos cesaron una vez finalizado el tratamiento (Sánchez *et al.*, 2006).

XI ANTIPROGESTAGENOS

Son esteroides sintéticos que tienen la capacidad de fijarse a los receptores de progesterona impidiendo que esta se fije al mismo e interrumpiendo de esta manera su actividad. Se los considera bloqueantes competitivos de los receptores de progesterona. Esta es encargada del mantenimiento de la gestación, ya que proporciona el estímulo hormonal que es requerido para el desarrollo uterino y posterior implantación placentaria, además de mantener la inmovilidad uterina (Echeverría, 2005).

Las antiprogestinas son esteroides sintéticos que se ligan con gran afinidad a los receptores de progesterona sin ninguno de los efectos de la progesterona. En las perras, se han estudiado dos antiprogestinas: el mifepristone y el aglepristone (Freni *et al.*, 2001).

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 (Wanke *et al.*, 2002).

11.1 Mifepristone

El mifepristone fue desarrollado por los laboratorios Roussel Uclaf para su aplicación en los seres humanos. En mujeres embarazadas, el mifepristone puede interrumpir el embarazo temprano en el 80% de los casos sin ningún efecto secundario importante. Para mejorar su eficacia, el mifepristone se utiliza actualmente conjuntamente con bajas dosis de análogos de la prostaglandina

tales como el misoprostol. La eficacia del tratamiento combinado (mifepristone más misoprostol) es del 96%. Se ha demostrado que el mifepristone induce la luteólisis directa y tiene actividad anticorticoide. Este fármaco no está disponible para uso veterinario (Fieni *et al.*, 2001).

Tiene acción abortiva. Al ser administrado en fase lútea, los efectos antiprogestagenos permiten la liberación de prostaglandinas en el endometrio con la consecuente dilatación del cuello y contracción de la musculatura lisa uterina. También desarrolla una potente actividad antagonista de los glucocorticoides; tienen el mismo tipo de afinidad por estos receptores que la dexametasona. No está comercializada para su uso veterinario, solo en uso humano pero ha demostrado interrumpir la gestación en todas las especies estudiadas en el canino está probada (Echeverría, 2005; Wanke *et al.*, 2002).

- Dosificación

En las perras preñadas, el mifepristone fue eficaz administrado después del día 30 de la gestación. El protocolo usado fue la administración oral de 2,5 mg/kg, dos veces por día durante 4 a 5 días. La gestación fue terminada en el plazo de 3 a 4 días después del tratamiento sin efectos secundarios (Fieni *et al.*, 2001).

En perras interrumpe la gestación cuando es administrada en dosis de 2,5 mg/kg, dos veces por día durante 4 a 5 días, comenzando el día 32 de la gestación, sin efectos secundarios (Echeverría, 2005; Wanke *et al.*, 2002).

11.2 Aglepristone

Análogo de la mifepristone, está siendo comercializada para medicina veterinaria en Europa para la inducción del aborto en perras, en terapias combinadas con PG con una eficiencia del 96% y sin presentaciones de efectos adversos (Echeverría, 2005).

El servicio el día después de la ovulación a mediados del estro da lugar normalmente a una preñez con el parto ocurriendo 62 días después. El Alizine se puede utilizar en cualquier momento hasta el día 45 para el fin eficaz y seguro de la gestación, incluyendo la preñez temprana entre el día 0 y 21 después del servicio. A mitad de la gestación puede ser utilizado en las hembras en las cuales

una gestación indeseada ha sido confirmada por ultrasonido entre los días 22 y 30 (Fieni *et al.*, 2001).

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 (Wanke *et al.*, 2002).

- Dosificación

Se inyecta a las perras subcutáneamente 0,33 ml/kg/día repitiendo una vez 24 horas más tarde. La preparación es una solución alcohol-oleosa que contiene 30 mg de aglepristone por ml (Fieni *et al.*, 2001).

Las dosis recomendadas para la prevención o interrupción de la gestaciones cuando la administración es antes del día 35 de gestación la dosis es para inducción al parto es de 10 mg/kg/ 24 horas, seguidas de prostaglandinas (Echeverría, 2005).

Por vía SC 0,33 ml/kg/día repitiendo una vez 24 h más tarde. 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 (Wanke *et al.*, 2002).



Fig.24 Alizin 30 mg/ml de 10ml (virbac)

Conclusión

El uso de anovulatorios es efectivo siguiendo las indicaciones tal como el laboratorio lo indica, lo inconveniente son los efectos secundarios que aparecen después del haber aplicado estos tratamientos hormonales y que suceden esporádicamente, pero es un método eficaz en las control reproductivo en perras por montas no deseadas o simplemente para evitar su gestación. Ya que la mejor opción es la esterilización permanente por medio de cirugías, esta al igual tiene sus riesgos al realizarlas y son un poco más costosas que la aplicación de anovulatorios, aparte de los cuidados postoperatorios atendidos tanto por el médico y el dueño, que de haber una complicación, requerirá de asistencia médica.

Referencias Bibliográficas

- 1.- William J. Banks D. 1996, Histología Veterinaria Aplicada, El Manual Moderno, 2ª Edición, Aparato Reproductor Femenino, 639- 671, México.
- 2.- Echeverría J, 2005, Aspectos Farmacológicos en el Manejo Reproductivo de la Perra, Redvet, vol VI, 1-21, Argentina.
- 3.- Prieto V, Velázquez M, 2002, Fisiología de la Reproducción: Hormona Liberadora de Gonadotropina, Fac Med UNAM, vol 45, N° 6, 252- 257, México.
- 4.- Ptazynska M, 2007, Compendium De Reproduccion Animal, Intervet, 9 Ed, 251- 29, Uruguay.
- 5.- Debuse M, 1998, Sistema Endocrino Y Aparato Reproductor, HAROURT BRACE, 1 Ed, 82- 85, Madrid España.
- 6.- Galiana C, Valencia J, 2012, Reproducción De Animales Domésticos, Limusa, 3ª Edición, 487- 491, México
- 7.- Rippe C, 2009, El Ciclo Estral, Dairy Cattle Reproduction Conference, ABS Global Inc, 111- 116, USA.
- 8.- Stornelli M.A, Stornelli M.C, De La Sota L, 2001, Inseminacion Artificial Con Semen Fresco Y Congelado, Aplicacion Y Desarrollo En Caninos, Analecta Veterinaria, Cap 21, 58- 66, La Plata Argentina.
- 9.- Reyes M, Métodos Antincoseptivos En Caninos, Tecno Vet, Vol 3,N° 1 <http://www.tecnovet.uchile.cl/index.php/RT/article/viewArticle/5187/5070%3E>. (25 de noviembre del 2014).
- 10.- Muñoz M.A, Vargas I.M, Soler-Tovar D, 2011, Métodos Para El Control De Poblaciones Caninas: Una Introducción, Revista Sapuvet De La Salud Publica, Vol 2, 63- 79, Colombia.

- 11.- Serrano H, Gómez-Olivares J.L, Mendieta E, Salome A, García-Suarez M.D, 2010, Estrategias De Control De La Población Canina, Ciencia Y Tecnología De La UACJ, Vol. 8,21-31, México.
- 12.- Escudero L.E, 2012, Estimulación Ovárica En Reproducción Asistida, Peru Ginecol Obstet, Vol. 58, 197- 205, San Isidro Peru.
- 13.- Stornelli M.C, Giménez F, Titarelli C.M, Savignone C.A, De La Sota R.L, Stonelli M.A, 2006, Inducción De Ciclos Estrales En La Perra, Analecta Veterinaria, Vol. 25, 39- 45, La Plata Argentina.
- 14.- Forero C.A, 2006, Ovariohisterectomia (Ovh), Técnica Lateral, REDVET, Vol.7, 1-7, Colombia.
- 15.- Silva R.F, Grajeles N.L, Mejia R.A, Loaiza A.M, 2007, Evaluación De Ovarectomia Mediante Abordaje Paracostal Y Angiotripsia, Comometodo De Esterilización En Caninos, Vet Zootec, Vol. 1, 29-35, Colombia.
- 16.- Mendoza E, Pastor F, 2010, Caracterización De Un Dispositivo Intrauterino Para Controlar La Natalidad Canina, Redvet, Vol. 11, 1-8, Cuba.
17. - Turin E.H, 2000, Intrauterine Device For Use Asa Contraceptive Means In Female Dogs And Methods Of Insertion Thereof, Turin, 1-5, Buenos Aires Argentina.
18. - Home L.M, 2006, Surgical Methods Of Contracepcion And Sterilization, Theriogenology, Vol.66, 500-509, USA.
- 19.- Trigg T.E, Wright J, Armour A.F, Williamson P.E, Junaidi A, Marth G.B, Doyle A.G, Walsh J, 2001, Use Of GnRh Anologe Inplant To Produce Reversible, Long-Term Suppression Of Reproductive Function Of Male And Domestic Dogs, Advances In Reproduction In Dogs, Cats And Exotic Carnivores, Suplemento 57, 255- 261, Yogya Korta Indonesia.
- 20.- Gobello C, Corrada Y, 2002, Control De La Reproducción En Carnívoros De Zoológicos, Inv Vet Peru, Cap. 13, 1-5, La Plata Argentina.

- 21.- Romagnoli S, Concannon P.W, 2005, Uso Clínico De Progestinas En Perras Y Gatas, Recent Advances In Small Animal Reproduction, Vol. 12, 1-19, La Plata Argentina.
- 22.- Gonzales-Dominguez M.S, Maldonado-Estrada J.G, 2006, gestación prolongada asociada con la prescripción inadecuada de medroxiprogesterona acetato, rev colombiana de ciencias pecuarias, vol. 19, 442-450, medellin Colombia.
- 23.- Kustritz R, 2001, Uso De Kits Comerciales Para Ensayos De Hormona Leutinizante Y Progesterona En El Manejo Reproductor Canino, Recent Advances In Small Animal Reproduction, Vol. 18, 1-5, New York Usa.
- 24.- Dyce K.M, Sack W.U, Wensing C.J.G, 2010, Anatomía Veterinaria, Manual Moderna, 4ª Edición, Órganos Reproductores Femeninos, 196-213, México.
- 25.- Engelhardt W.V, Braves G, 2005, Fisiología Veterinaria, Acribia, 2ª Edición, Endocrinología, 519-572, Zaragoza España.
- 26.- Davison A, 2006, Conceptos Actuales Sobre Esterilidad En La Perra, Waltham Focus, Vol. 16, 13-21, Estados Unidos.
- 27.- Marti S, 2011, Reproducción Y Neonatología Canina Y Felina, 1ª Edición, Servet, Características Del Ciclo Sexual Citología Vaginal, 3-8, España.
- 28.- Valiente C, Romero G, Gobello C, 2008, Uso De Análogos De GnRh, En El Control De La Reproducción Indeseada Canina, Analecta Veterinaria, Cap. 28, Vol. 2, 45-51, La Plata Argentina.
29. - Ponglowhapan S, 2011, Clinical Applications Of GnRh Agonist Deslorelin In Dogs And Cat, Vet Met, Vol. 41, 59-63, Thailand.
- 30.- Jordana R, Herrera L, 1974, Reproducción Sexual En Animales, Persona Y Derecho, 1ª Edición, Control Hormonal De La Reproducción, 409-434, México.

- 31.- Escudero L.E, 2012, Estimulación Ovárica En Reproduccion Asistida, Revista Peruana De Ginecología Y Obstretica, Vol.58, 197-205, San Isidro Perú.
- 32.- Dell Mann D, 1994, Histología Veterinaria, Acribia, 2ª Edición, Sistema Reproductor Femenino, 267- 285, Zaragoza España.
- 33.- Feldem E, Nelson R, 2000, Endocrinología Y Reproducción En Perros Y Gatos, 2ª Edición, Mc Graw- Hill Interamericana, Ciclo Ovárico Y Citología Vaginal, 572-587, México DF
- 33.- Leeson T, Leeson R, 1972, Histología, Inter Americana, 2ª Edición, Aparato Reproductor Femenino, 379-398, México DF.
- 34.- Dukes H.H, Swenson M.J, 1977, Fisiología De Los Animales Domesticos II, Aguilar, 4ª Edición, Diferencias Específicas En El Ciclo Estral, 1513-1525, Madrid España.
- 35.- Sisson S, 1969, Anatomía De Los Animales Domésticos, Salvat Editores, 4ª Edición, Órganos Genitales Del Perro, 584-595, Barcelona España.
- 36.- Cunningham J. G, 1999, Fisiología Veterinaria, Mc Graw-Hill Interamericana, 2ª Edición, Control De La Ovulación Y Cuerpo Luteo, 510-530, México.
- 37.- Laboratorio HOLLIDAY- SCOTT SA,
<http://www.viarural.com.ar/viarural.com.ar/insumosagropecuarios/ganaderos/laboratorio-vet/holliday/medroxiprogesterona-acetato.htm> (29 de Enero del 2015).
- 38.- Dicolola Distribuidora.
<http://distribuidoradicola.com/tienda/hormonales/singestar-hi-ject-x-1ml/>, (29 de Enero del 2015)
- 39.-Vetoquinol, Supprestral®.
http://www.vetoquinol.mx/images/imagenes%20dominio/Supprestral_comprimidos.pdf, (29 de Enero del 2015).

- 40.- Sánchez A.E, Hermosilla R.E, 1993, control farmacológico de la reproducción en la perra, monografías de medicina veterinaria, vol. 15, <http://www.monografiasveterinaria.uchile.cl/index.php/MMV/article/view/5005/4890> , (29 De Enero De 2015).
- 41.- Esquivel C, 2013, Dpto. de reproducción FMVZ-UNAM, <http://www.uv.mx/veracruz/fmvz/files/2013/04/gestacion-en-la-perra.pdf> , (30 de Enero de 2015).
- 42.- Sánchez A, Saéz L, 2006, Interrupción De La Gestación En Perras Utilizando Dexametasona Oral, Revinv Vet Peru, Vol. 17, 64-66, Chile
- 43.- Wanke M.M, Romagnoli S, Verstegen J, Conncanon P.P, 2002, Métodos Farmacológicos Para La Interrupción De La Gestación En Perros Y Gatos Incluyendo La Utilizacion De Prostaglandinas, Agonistas De Dopamina Y Dexametasona, International Veterinary Information Service, Ithaca New York USA.
- 44.- Fieni F, Bruyas J.F, Battut I, Tainturier D, 2001, Uso Clínico De Las Anti-Progestinas En La Perra, International Veterinary Service, Ithaca New York USA.
- 45.- Bearden H.J, Fuquay J, 1982, Reproducción Animal Aplicada, El Manual Moderno, 1 Edicion, Aparato Reproductor De La Hembra, 6-21, México DF
- 46.- Kirdalia Yorkshire Terrier, 22 julio 2014, <http://www.kirdalia.es/yorkshire-cuando-tendra-mi-perra-su-primer-celo/> , 5 de febrero de 2015.
- 47.- Facultad de Veterinaria. <http://www.uco.es/organiza/departamentos/medicinaycirugia/reproduccion/proyecto/fisiologia3.html> , 5 de febrero de 2015.
- 48.- Proagro Especialidades Veterinarias. <http://www.proagrolab.com.ar/producto-detalle-mascotas?id=179> , 5 de febrero de 2015.

- 49.- Laboratorio Key Words. http://www.laboratoriokw.com.ar/peg_anim.php, 5 de febrero del 2015.
- 50.- Corpeco. http://www.corpeco.co.cr/mascotas/270024-ANTICONCEPTIVO_ORALx20TAB.html, 5 de febrero de 2015.
- 51.- Laboratorio Intervet. http://www.msd-salud-animal.mx/binaries/Folleto_Covinan_tcm92-66521.pdf , 6 de febrero de 2015.
- 52.-Laboratorio Intervet, http://www.msd-animal-health.co.nz/binaries/Delvosteron_website_label_Nov_10_tcm51-36979.pdf , 5 de febrero de 2015.
- 53.- Laboratorio Pharmavet. http://www.pharmavet.com.ar/detalle_prod.php?id=87 , 6 de febrero de 2015.
- 54.- Guyton A, Fisiología General, 3 De Noviembre De 2012, <http://tvrfisiologia.blogspot.mx/2012/11/embarazo.html> , 5 de febrero 2015.
- 55.- Galmedic. <http://www.galmedic.com.py/p.ho01.php> , 5 de febrero 2015.
- 56.- Laboratorio Virbac. <https://virbacdev.omegacominc.com/Ferret-Products/Suprelorin-F-47mg-Implant-5-Pack.html> , 5 de febrero 2015.
- 57.- Laboratorio Virbac. <Http://Www.Virbac.Mx/Index.Php/Productostotales/Productoscompania/Hormonales/Alizin> , 9 De Febrero Del 2015.
- 58.- Me Donald L.E, 1993 Sistema Reproductor De La Hembra, Patrones Reproductivos En Perras. Endocrinología Veterinaria Y Reproducción. Editorial Interamericana - Me Graw - Hill, 4° Edición, Capitulo 9 ,294-344, 448-473, México.

