

Aspectos farmacológicos en el manejo reproductivo de la perra. Revisión Bibliográfica (Pharmacological aspects in reproductive management of the bitch. A review)

Echeverría, J. Dra en Cs. Veterinarias. JTP Cát. Farmacología,
Farmacotecnia y Terapéutica. JTP Cát. Clínicas Médica y Quirúrgica de
Grandes Animales. Fac. Cs. Veterinarias. UNLP. Calle 60 y 118 cc 296. (1900).
La Plata. Pcia Bs. As. Argentina

Contactar con los autores: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/jjorgelina>

RESUMEN

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 neuroendócrinos 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. La raza tiene un efecto significativo sobre el momento de aparición del primer estro el cual ocurre dentro del 1º al 6º mes de alcanzado el peso y estatura adulta. Es importante recordar que las perras ciclan de por vida, no experimentan procesos menopáusicos, pero en edades avanzadas es común ver problemas de fertilidad, entre ellos irregularidad en los ciclos, reabsorción fetal o partos distócicos.

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.

Palabras clave: Reproducción, hormonas caninas, cabergolina, progestágenos, agonistas Gn-RH

SUMMARY

In the last years, the physiology of the reproduction has experimented important changes. The knowledge of mechanisms of action of the sexual hormones, since their arrival to the target tissue to the development of a serie of molecular events to produce an effective response, has given better results in different therapeutic aspects. The study of reproduction requires a very clear and deep understanding of the neuroendocrine principles since an evolutive, ecological, and metabolic point of view.

There is a subtle and sophisticated quali and quantitative relationship between hypothalamus, pituitary gland, ovaries and the hormones LH, FSH and esteroids. This relationship determines follicular growing and maturation, ovulation, implantation and maintenance of pregnancy. The relationship is established by neurohormonal way. The hypothalamus and anterior pituitary gland together with the reproductive organs assure a normal reproductive function.

Puberty is the momment when animals produce and release their mature growing cells for the first time, it is the beginning of their reproductive lives. Between all domestic animals, bitches represent a biologically different reproductive model: it is considered seasonal monoestric, they can present between one to three cycles by year, with 3 to 9 month intervals. Breed has a significative effect on first oestrous

INTRODUCCION

Por su naturaleza, el estudio de la reproducción y su estacionalidad o dependencias de factores de fotoperíodo, requiere un entendimiento muy claro y profundo de los principios neuroendócrinos desde el punto de vista evolutivo, ecológico y metabólico.

En la reproducción animal intervienen series de procesos complejos. Existe una sutil interrelación cuali-cuantitativa entre hipotálamo, hipófisis, ovario y hormonas luteinizante (LH), folículo estimulante (FSH) y esteroides ováricos, que conforman la

which rises between 1^o to 6^o month of reaching adult weight and size. It is important to bear in mind that bitches have cycles during all their lives, they do not have menopause, but in geriatric females is common to see infertility problems such us irregular cycles, foetal absorption and distotic births.

As it was mentioned before, the ovaric activity is controled in a variable way by the hypothalamus and the hypofisis. The ovaries with their functional luteous body are essential for the maintainemnt of pregnancy. Prolactine hormone can mantain the growth and activity of the luteous body. On the other hand, estradiol would be the promoter of mammary development and helping in controlling relaxation of uterine cervix. Lutheinizng hormone circulating concentrations remains low during pregnancy.

The knowledge of these processes and interactions are a focal point on which man can modifie and controle different reproductive aspects. Knowing the mechanisms of action of sexual hormones, has given better results on therapeutical aspects. Employing different substances for reproductive management of bitches is common. It is used to zeal induction, interruption or delay cycles, and for non desired pregnancy.

Key words: Reproduction, canine hormones, cabergoline, progestagens, Gn-RH agonists



esencia de la maduración folicular, ovulación, implantación y mantenimiento de la gestación (Feder, 1981; Aguado et al., 1982; Lincoln, 1984; Strauss et al., 1995; Cunningham, 1997). Todo esto está claramente influenciado por factores hereditarios, nutricionales y ambientales.

Desde el punto de vista anatómico, el hipotálamo representa una parte del mesencéfalo constituido por numerosos grupos celulares que difieren tanto en sus estructuras como en sus funciones. Es, conjuntamente con la adenohipófisis, el centro de la actividad sexual, procesando y regulando todos los estímulos de los sentidos, del SNC, sistema vegetativo, hipófisis, ovario, glándulas adrenales, tiroides y otras, regulando la actividad sexual según la intensidad y variabilidad de los estímulos (Adler, 1981; Blanco, 1990; Calandra & De Nicola, 1985).

Los estímulos de todos los tipos se encuentran probablemente en la región preóptica, designándose también dicha área como centro de ciclicidad sexual (Findling & Tyrrell, 1986; Cunningham, 1997).

Los aspectos endócrinos y clínicos del ciclo estral en la perra han sido objeto de muchos estudios desde hace ya varios años. De los animales domésticos, la perra es una especie que presenta un modelo reproductivo biológicamente diferente: se la considera monoéstrica estacional, pero puede presentar de uno a tres ciclos por año, con intervalos entre 3 y 9 meses (Feldman & Nelson, 1991).

Esta especie, como puede apreciarse entonces, presenta una enorme variación en su propio ciclo reproductivo, de tal forma que cuando existe una patología real en el aparato reproductor, en ocasiones es difícil detectarla, ya que puede llegar a confundirse con un fenómeno natural. Por tal motivo es importante tener en cuenta algunas características básicas orientativas, para lo cual, antes de llevar a cabo cualquier maniobra terapéutica es fundamental contar con la historia clínica de la hembra en cuestión (Feldman & Nelson, 1991; Echeverría, 2003).

EL CICLO ESTRAL: COMIENZO DE LA PUBERTAD

La pubertad es el momento en el cual los animales liberan por primera vez sus células germinales maduras, es decir, el comienzo de la vida reproductiva (Lincoln, 1984; Cunningham, 1997). Es menester que para que esto ocurra el animal haya adquirido una estatura y peso determinados, por lo que, la raza tiene un efecto significativo sobre el momento de aparición del primer estro en una perra. En general, se considera que la perra alcanza la madurez sexual y experimenta su primer ciclo estral dentro de 1 a 6 meses de llegar al peso y altura adulta, así entonces puede decirse que aquellas razas de estructura física más pequeña, alcanzarán su madurez sexual antes que las de contextura física mayor (Echeverría, 2003). Por lo general, las razas pequeñas exhiben sus primeros calores entre los 6 y

10 meses de edad, mientras que las más grandes lo harán entre los 18 a 24 meses (Feldman & Nelson, 1991; Cunningham, 1997).

Los primeros ciclos estrales pueden asociarse con irregularidades pudiendo presentarse celos silenciosos, celos fragmentados, problemas de conducta o celos infértiles. En el primer caso, el celo pasa desapercibido, con escaso o nulo sangrado vaginal y por lo general no tienen contacto con machos; en el celo fragmentado



existe un sangrado adecuado y secreción de feromonas que atraen a los machos, pero no entran en celo y llega a un diestro manifiesto para comenzar con un nuevo proestro 2 a 10 semanas después. Cada proestro está asociado con desarrollo folicular y secreción de estrógenos, pero sin producción de óvulos, con la consiguiente atresia folicular. Estos celos pueden acontecer a cualquier edad, pero suelen ser más frecuentes en los primeros 24 a 30 meses de vida. Por tal motivo, la edad ideal para la reproducción está entre los 2 y 6 años; la primera gestación está recomendada durante el segundo o tercer estro (Feldman & Nelson, 1991).

Las perras ciclan durante todo el año (Feder, 1981), la actividad estacional, está ligeramente incrementada durante el período de febrero a mayo en el hemisferio sur y esto podría ser debido a algunos elementos ambientales que producen una determinada estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Las estaciones de crianza dependen de factores genéticos y de manejo. Las perras copulan y paren lechigadas en todos los meses del año y este proceso tiende a tener picos sutiles hacia fines del invierno y principios de la primavera así como también en los meses de otoño (Feldman & Nelson, 1991).

La perra promedio comienza un proestro aproximadamente cada 7 meses y el intervalo interestral tiene una duración aproximada de 5 a 10 meses, oscilando entre los 4 y 11 meses, asociándose a estos dos extremos con infertilidad.

FASES DEL CICLO ESTRAL

PROESTRO

Este es un período 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 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 15 pg/mL hasta llegar a un pico 24 a 48 hs antes de la presentación del estro, luego comienzan a declinar progresivamente durante 5 a 9 días (Feder, 1981; Feldman & Nelson, 1991).

El final del proestro y el comienzo del estro están caracterizados por una progesteronemia que se eleva por encima de la meseta crítica de 0,5 ng/mL, a la vez que la estrogenemia disminuye. En este momento se suscitan varios cambios que darán origen a la formación del cuerpo lúteo, con cambios morfológicos y bioquímicos en las células de la teca interna y de la granulosa del folículo preovulatorio. Bajo los efectos del estrógeno inicialmente y de la progesterona luego, la cobertura uterina cambia. El endometrio se prepara para la implantación mediante un incremento marcado en el espesor de la pared y la actividad glandular (Feder, 1981; Feldman & Nelson, 1991; Cunningham, 1997).

ESTRO

La duración de este período suele ser de 5 a 9 días, 7 días en promedio. Es el período 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 la conducta de la hembra hacia el macho (Cunningham, 1997) y el segundo es el desencadenamiento de un fuerte feed back positivo hacia el hipotálamo e hipófisis, que redundan en una onda secretoria de FSH y de LH en 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 hs después de la formación del cuerpo lúteo (Feder, 1981; Feldman & Nelson, 1991). Los niveles de progesterona aumentan constantemente en la circulación durante estos días.

Con el desarrollo de un cuerpo lúteo funcional, la progesterona continúa una elevación adicional durante un período de 1 a 3 semanas. De este modo, hormonalmente el estro es un período de progresiva caída de estradiol, paulatino ascenso de progesterona y una breve liberación de LH. También debe mencionarse que una perra normal tiene un leve incremento de testosterona durante el proestro, el cual alcanza su máxima concentración cerca del momento de la onda preovulatoria de LH y de la conducta de receptividad, motivo por el cual se la ha asociado a una especie de interregulación con la LH, pero actualmente no hay bibliografía confirmatoria al respecto (Feldman & Nelson, 1991).

La ovulación espontánea en la perra ocurre 24 a 72 hs de presentada la onda de LH (Cunningham, 1997). Los folículos se rompen con escasa diferencia de tiempo entre sí, lo cual asegura una camada pareja. Si estos folículos no tienen madurez suficiente para ovular luego de la onda de LH, se atresian. Los folículos rotos se luteinizan con rapidez y adquieren la capacidad de síntesis y secreción de progesterona durante 2 meses o más.

La perra promedio exhibe una conducta de aceptación cuando la estrogenemia declina y sube la progesteronemia (esto es considerado como día 1); en el día 2 transcurre el pico de LH y el día 3 se asocia con el final del proceso de maduración de los folículos y con la continua secreción de progesterona por las células foliculares luteinizadas. Los días 4 a 7 serán el lapso durante el cual toma lugar la ovulación (Erikson & Danforth, 1995; Strauss & Steinkampf, 1995).

Es importante destacar que la perra ovula en un estado de inmadurez conocido como oocito primario, de tal manera que la segunda meiosis concluye después de la

ovulación en el segmento distal del oviducto. Los folículos rotos se luteinizan con rapidez y adquieren la capacidad de síntesis y secreción de progesterona. Los días 5 a 9 incluirán el proceso de maduración en el cual los oocitos primarios se transforman en secundarios, que pueden ser fertilizados y el día 10 es el primer día del diestro (Feder, 1981; Feldman & Nelson, 1991; Cunningham, 1997; Echeverría, 2003).

DIESTRO

Comienza en el momento de pos cópula, donde la hembra nuevamente rechaza al macho. Se asocia con actividad del cuerpo lúteo, es decir que continúa durante todo el período en que hay niveles de progesterona supera a 2 ng/mL.

La prolactina es la principal hormona luteotrópica durante la fase luteal, tanto en perras gestantes como no gestantes, lo que significa que el cuerpo lúteo necesita de la presencia de dicha hormona para secretar cantidades normales de progesterona (Wanke et al, 2002). Hay cambios significativos en el útero y la hembra se hace capaz de mantener la gestación. La progesteronemia aumenta desde niveles basales (0.5 ng/mL) 72 a 96 hs antes de la ovulación alcanzando su máxima concentración (15 a 60 ng/mL, 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 decreciendo 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 (Feldman & Nelson, 1991).

Se considera que la progesterona es necesaria para el desarrollo glandular endometrial, secreción de líquidos uterinos, crecimiento endometrial, mantenimiento de las adhesiones placentarias, inhibición de la motilidad uterina y eliminación de la sensibilidad leucocitaria dentro del útero (Cunningham, 1997). Todas las perras normales no gestantes tienen cuerpos lúteos funcionales a pesar de la ausencia de gestación y en ellas, la fase luteal decae lentamente, prolongando este período por 10 a 20 días más que en la perra gestante (Feder, 1981). Aparentemente, en ese momento surge el efecto destructivo de las prostaglandinas (en especial $PGF_{2\alpha}$) que actúan sobre los cuerpos lúteos lisandolos. Sin embargo, según cita Cunningham (1997), esto sucede en especies como la vaca, oveja, yegua y cerda, pero no tendría relación alguna con la lisis del cuerpo luteo de perras, gatas o primates. La degeneración del cuerpo lúteo y la cesación de la secreción de progesterona se considera el final del diestro y el útero sufre un período de reparación. Este período de involución uterina requiere 1 a 3 meses y puede representar uno de los factores responsables de los prolongados intervalos interestrales.

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. Las concentraciones circulantes de LH permanecen bajas durante la preñez (Feder, 1981; Feldman & Nelson, 1991; Cunningham, 1997).

La duración del diestro promedio es de 56 a 58 días en hembras preñadas y entre los 60 y 80 días en hembras no gestantes (Feder, 1981; Feldman & Nelson, 1991).

ANESTRO

Este período 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 los 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 período de reposo reproductivo, pero con fluctuaciones hormonales. La FSH parece tener leves variaciones de nivel durante el anestro antes de caer con el 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 (Feder, 1981; Feldman & Nelson, 1991; Cunningham, 1997).

CORTEJO

La conducta precopulatoria es iniciada por el macho con respuestas de la hembra a estas acciones. La mayoría de los machos son de conducta agresiva, lo que fuerza respuestas positivas o negativas en la hembra. La conducta de cortejo comprende el olfateo por el macho del hocico, orejas, cuello, flancos y área vulvar, mientras que la hembra retribuye ese husmeo. Si la hembra está en proestro, los acercamientos adicionales del macho, tales como pararse próximo a ella o colocarle una pata o su cabeza sobre el lomo, pueden hacer que la hembra se siente, agache, gruña, tire mordiscos o cambie de rumbo. La copulación ocurre cuando la hembra está en celo (Feldman & Nelson, 1991).

El cortejo puede ser prolongado o puede consistir en una breve lamida antes de la monta. La perra presenta sus cuartos posteriores al macho con desviación lateral de la cola, al mismo tiempo que se para con firmeza sobre sus patas posteriores. El macho se engancha sobre los flancos de la hembra y se lleva a cabo la cubrición seguida de penetración, la cual se hace sin erección, luego de esto se produce la erección dando lugar a la congestión del bulbo del glande; los movimientos de empuje se vuelven más agresivos y la eyacuación de líquido prostático libre de esperma se produce durante 15 a 60 segundos iniciales de la introducción. Luego del empuje pélvico, el macho desmonta colocando ambos miembros delanteros a un lado de la perra, levanta un miembro posterior por encima del lomo y se para cola con cola con la hembra. Los perros que han logrado una unión interna, permanecen trabados entre 5 y 60 minutos y durante este período pueden arrastrarse el uno al otro. Durante los primeros 2 a 5 minutos del abotonamiento, el macho eyacula un semen rico en espermatozoides y durante el resto, el eyaculado consiste sólo en líquido prostático libre de esperma (Feldman & Nelson, 1991).

Se ha descrito que los reproductores experimentados sólo cubren a la hembra en el día correcto, pero parece ser que la perra es el factor determinante sobre cuando debe ocurrir el servicio. Es importante tener en cuenta que las montas repetidas no alteran la sincronización de la onda de LH con la posterior ovulación y maduración de los oocitos primarios (Feldman & Nelson, 1991).

GESTACION

La variación en el momento de la ovulación, las fechas de servicios múltiples y los lapsos estrales poco uniformes hacen dificultoso conocer el día de la fertilización o el momento preciso que llegará la camada, motivo por el cual se toma un rango más probable de nacimiento que se establece entre los 58 y 68 días desde el momento del primer servicio. Las camadas más grandes tienden a tener menores tiempos de

gestación, mientras que aquellas hembras con uno o dos cachorros tienden a tener gestaciones más prolongadas (Feldman & Nelson, 1991).

Con respecto al tamaño de la camada, se toma por regla general que, a mayor tamaño de la hembra, mayor tamaño de camada, aunque también se la correlaciona con la cuenta espermática, el momento del servicio, la sanidad de la hembra y la condición uterina, además del estado general o condición corporal de la hembra (Feldman & Nelson, 1991; Cunningham, 1997).

Existen pocos cambios en la perra gestante clínicamente y en la inspección química de rutina en los primeros días; recién a partir del día 22 los cambios comienzan a ser más notables (Feldman & Nelson, 1991).

ENDOCRINOLOGIA DEL PARTO

Como se mencionara anteriormente, los caninos dependen de la progesterona secretada por el cuerpo lúteo para el mantenimiento de la gestación.

El comienzo del parto está regulado primariamente por el feto mediante las secreciones de su corteza adrenal. La hipófisis fetal, secundaria a algún factor relacionado con el estrés, secreta adrenocorticotrofina (ACTH), que a su vez causa secreción glucocorticoide por la corteza adrenal fetal. Estos glucocorticoides fetales, probablemente impulsan la síntesis de estrógenos en la placenta mediante la inducción de enzimas aromatizantes placentarias (Hafez, 1987; Feldman & Nelson, 1991, Cunningham, 1997).

El aumento de la estrogenemia incrementa la síntesis y liberación de prostaglandina $F_{2\alpha}$ en la placenta y posteriormente en el miometrio. Se inactivan durante la circulación a través del pulmón. En el parto, el endometrio tal vez sea el sitio más importante de la síntesis de $PGF_{2\alpha}$. Es probable que el miometrio, el cuello, la placenta y las membranas fetales también elaboren PG. Los estrógenos en general realzan la síntesis de PG en tanto que la progesterona antagoniza el efecto. Asimismo, la oxitocina estimula la liberación de $PGF_{2\alpha}$ directamente desde el útero (Fuchs et al., 1995; Sanborn et al., 1998). La $PGF_{2\alpha}$ promueve la regresión luteal e impulsa las contracciones del miometrio (Feldman & Nelson, 1991; Sanborn et al., 1998; Mc Craken et al., 1996; Phillippe et al., 1997; Narumiya, et al., 1999; Gimpl & Fahrenholz, 2001; Echeverría, 2004a). La elevación de las concentraciones de $PGF_{2\alpha}$ en la vena uterina precede a la declinación final de la progesterona en 20 hs y anticipa el parto en 48 hs. El parto puede ser inducido prematuramente mediante inyecciones de ACTH en el feto. La prolactina comienza a incrementarse en las perras gestantes aproximadamente 30 a 40 días antes del parto.

La prolactinemia se eleva de un modo progresivo, llegando al pico el día del parto o apenas después y se mantiene alta durante 10 a 14 días, posteriormente las

concentraciones declinan lentamente hasta los niveles basales 45 a 55 días luego del parto (Hafez, 1987; Feldman & Nelson, 1991).

La relaxina es el único péptido hormonal bien caracterizado producido por el ovario, específicamente el folículo y luego el cuerpo lúteo; el clásico rol de dicha hormona durante la parición es elongar el ligamento colágeno interpúbico y así permitir la



separación de los huesos púbicos, también se la asocia con la actividad uterina; asimismo, cumple un papel mayor junto a los estrógenos, progesterona y PG, en la creación de cambios en el colágeno estructural cervical (Feldman & Nelson, 1991)

ESTADIOS DEL PARTO

ESTADIO I: Comienza con el inicio de las contracciones uterinas y finaliza cuando el cuello se dilata por completo. La duración promedio entre 6 a 12 hs.

ESTADIOS II Y III: El estadio II comienza con la dilatación cervical total y finaliza con la expulsión completa del feto, mientras que el III se inicia después de la expulsión fetal y concluye con la expulsión de la placenta. La duración de estos períodos es variable y puede ser de unas pocas horas hasta 24 o 36 hs. El tiempo entre la iniciación del estadio II y el nacimiento del primer cachorro es variable, pero generalmente oscila entre los 10 y 30 minutos. La placenta es eliminada por lo general 5 a 15 minutos de la expulsión fetal.

Normalmente la parición se lleva a cabo en forma alternada entre los cuernos, comenzando por el demayor carga.

SEUDOGESTACION

Todas las perras normales entran en una fase luteal de dominio de la progesterona luego del celo. Se considera que la prolactina juega un rol fundamental en la patofisiología de la pseudogestación, aunque el rol exacto que la misma cumple, no es aún completamente comprendido.

Fisiológicamente todas aquellas hembras no preñadas, son pseudogestantes. La pseudopreñez clínica comienza 6 a 12 semanas después del celo (Feldman & Nelson, 1991). Según detallan Gobello et al., 2001, las hembras no gestantes, entre la sexta y vigésima semana de finalizado el estro presentan un desarrollo mamario mayor al que deberían tener en esta etapa del ciclo. Se la considera como una exageración del estado gestante normal. Se presume que su comienzo depende de la caída de la progesterona y el leve aumento de la estrogenemia. Es entonces, una combinación de fluctuaciones hormonales normales asociadas con el diestro tardío en todas las perras normales, preñadas o no (Feldman & Nelson, 1991; Gobello et al., 2001).

Los signos clásicos, además del engurgitamiento de la glándula mamaria (y en algunos casos hasta secreción), son quietud o tranquilidad más marcada en la hembra, búsqueda de objetos y sitios para anidar, aumento de peso; a medida que se acerca el momento del "parto", cambio de actitud, nerviosismo, abultamiento abdominal, manejo de objetos como si fuesen crías y en algunos casos contracciones abdominales que emulan a las del parto. En esta instancia también suelen reportarse vómitos, diarrea, pérdida de peso, poliuria y polifagia (Gobello et al., 2001). Este tipo de manifestaciones en general pueden traer aparejados ciertos inconvenientes como el desencadenamiento de una mastitis que podría ser la base para el futuro desencadenamiento de tumores mamarios, o complicaciones uterinas del tipo de la hidrómetra, mucómetra o en casos más severos de piómetra.

ABORTO

En general puede darse por defectos fetales, ambiente materno anormal, presencia de agentes infecciosos o por traumas. Todo defecto en el desarrollo fetal que sea incompatible con la vida, conducirá a la muerte y posterior aborto o resorción fetal. La resorción fetal depende probablemente del estadio, es decir que una muerte precoz determina una resorción fetal, mientras que una más tardía genera un aborto. Todo factor que ocasione estrés o daño significativo al útero o al feto puede causar la muerte fetal, tal es el caso de la hiperplasia endometrial quística, infecciones uterinas crónicas, neoplasias, etc (Feldman & Nelson, 1991).

Entre los agentes infecciosos más comunes causantes de abortos están la Brucella, E. coli, Streptococcus, Virus del moquillo, Micoplasmas, Toxoplasmas, etc (Feldman & Nelson, 1991).

El trauma es una causa excepcional de aborto, no obstante, cualquier golpe significativo sobre el abdomen tiene el potencial de causar lesión uterina o fetal que podría producir aborto (Feldman & Nelson, 1991).

FARMACOLOGIA DE LA REPRODUCCION

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. Con respecto a la indicación clínica de los protocolos de inducción del estro debemos incluir el tratamiento de la infertilidad debida a la ausencia de actividad estral, al anestro prolongado, celos repetitivos, estros silenciosos o celos anovulatorios (Feldman & Nelson, 1991; De la Sota et al., 2002).

Para tales fines, la batería de drogas con que se cuenta en la actualidad se centra básicamente en tres grupos:

- Progestágenos
- Drogas empleadas en el manejo del servicio no deseado
- Antagonistas de los receptores de progesterona
- Agonistas dopaminérgicos
- PGF_{2α} y derivados
- Agonistas y antagonistas de Gn-RH

PROGESTAGENOS

- Progesterona
- Melengestrol
- Proligestona
- Delmadinona
- Clormadinona
- Medroxiprogesterona

Los progestágenos son los fármacos sintéticos que se utilizan terapéuticamente por sus efectos similares a la progesterona, ya que la hormona natural, debido a su rápido metabolismo, presenta escasa utilidad clínica. Son las hormonas esteroides



tradicionalmente más usadas para el control del ciclo estral (Feldman & Nelson, 1991; De la Sota et al., 2002; Concannon et al, 2003; Echeverría, 2003).

Estructuralmente se hallan relacionados con el ciclo pentano perhidro fenantreno y se sintetizan según las necesidades a partir del colesterol. Su administración provoca una retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico que interrumpe la liberación de las gonadotropinas necesarias para la aparición de los ciclos y la consecuente ovulación (Blanco, 1990; Plumb, 1999; Goodman & Gilman, 1991; Rang & Dale, 1992).

Los progestágenos sintéticos (en especial aquellos derivados de la 19-nortestosterona) se absorben bien cuando se administran por vía oral y presentan debido a su lento metabolismo hepático una mayor semivida. Este metabolismo origina productos sulfato y glucuronoconjugados que se eliminan por orina. Particularmente tienen mayor afinidad por el receptor que la propia progesterona (Plumb, 1999).

Los receptores para progesterona son específicos y en la mayoría de los casos varían en su concentración dependiendo del momento estral en que el animal se encuentre. Se han descrito dos tipos diferentes de receptores PR_A y PR_B. El PR_A actúa como supresor del PR_B y a su vez puede ejercer un efecto supresor de la actividad inducida por otros receptores estrogénicos. El PR_B provoca la desrepresión de genes (Falkenstein et al., 2000).

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

Estas hormonas provocan profundos cambios metabólicos y morfológicos con lo cual tienen la particularidad de generar una gran cantidad de manifestaciones secundarias no deseadas. Como se mencionara previamente, la progesterona juega un rol fundamental en los eventos reproductivos asociados al establecimiento y mantenimiento de la preñez. En primera instancia deberíamos mencionar su marcado efecto antiestrogénico además de favorecer la ovulación al actuar sobre la granulosa de los folículos ováricos. Sobre el útero produce disminución de la contracción (al inhibir la síntesis de PG o aumentar su tasa metabólica) y de la proliferación celular al antagonizar a los estrógenos. Al mismo tiempo, desempeña un papel muy importante en la implantación. Favorece el crecimiento de la glándula mamaria al inducir la síntesis de hormona de crecimiento, modula la conducta receptiva en el SNC. Cuando la exposición es prolongada, provoca disminución de la secreción de LH y suprime la síntesis y liberación de gonadotropinas (Hafez, 1987; Goodman & Gilman, 1991; Rang & Dale, 1992; Cunningham, 1997; Falkenstein, 2000; Concannon, et al, 2003).

Ente las principales indicaciones terapéuticas puede mencionarse la interrupción o el retraso del ciclo estral (Plumb, 1999; De la Sota et al., 2002; Concannon et al., 2003; Echeverría, 2003). Clásicamente han sido empleados en el tratamiento de la pseudogestación, pero suelen traer aparejados efectos no deseables como la aparición de proestro o estro o enfermedades uterinas como piometra, motivo por el cual están cayendo en desuso (Gobello et al., 2001). Los estrógenos suelen ser empleados en combinación con progestinas para la contracepción o como terapia de reemplazo en aquellos casos en que sea requerida, pero es importante destacar que el empleo de estas sustancias suele traer aparejado un sinnúmero de efectos secundarios no deseados. El empleo de hormonas progestacionales solas se lleva a cabo para producir supresión ovárica durante largo tiempo cuando los estrógenos están contraindicados (Goldfien & Monroe, 1986; Feldman & Nelson, 1991; Echeverría, 2003). Del mismo modo puede hacerse una mención con respecto a aquellos protocolos combinados de DES (5mg/kg/día) y FSH (10 mg/2-4 días), los cuales tienen un amplio porcentaje de presentación de celo, pero no se traduce en buenos resultados con respecto al porcentaje de camadas obtenidas (Feldman & Nelson, 1991; De la Sota et al., 2002).

La toxicidad de estas sustancias depende fundamentalmente del tiempo de exposición, por ejemplo la progesterona de depósito en perras favorece la hiperplasia endometrial quística que puede desencadenar en una piómetra; suelen provocar reducción de la acción de insulina, aumento del tamaño del clítoris y aplasia de la médula ósea. Estas sustancias están contraindicadas en hembras con ciclos irregulares o prepúberes, diabéticas, con tumores de útero o con mastopatías.

El acetato de clormadinona, el acetato de medroxiprogesterona (Goldfien & Monroe, 1986; Plumb, 1999; Concannon et al, 2003), la proligesterona, la mibolerona y los agonistas y antagonistas de la GnRH también se utilizan para la postergación o interrupción del ciclo estral o la pseudopreñez, aunque en la actualidad no suelen ser recomendadas para este último caso ya que pueden provocar tumores mamarios (Gobello et al., 2001).

Se asume que el acetato de megestrol suprime hormonas gonadotróficas o la liberación hormonal desde el eje hipotálamo-hipofisario. Probablemente simula el servomecanismo normal de los esteroides ováricos endógenos. Esta droga no debería ser empleada antes o durante el primer ciclo estral. Si el estro ocurre dentro de los 30 días de suspendida la medicación, el apareamiento deberá ser prevenido. La droga no 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. La dosis recomendada 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 1 a 2 semanas antes del próximo proestro esperado. El ciclo típicamente será retrasado 4 a 6 meses. Para interrumpir el ciclo deberán darse en el tercer día del proestro dosis de 2 mg/kg/ día durante 8 días o 2 mg/kg/ día durante 4 días y 1 mg/kg/ día durante 16 días (Feldman & Nelson, 1991).

Algunos autores y sociedades veterinarias ya no recomiendan la utilización de estrógenos como tratamiento inmediato a un servicio no deseado por varias razones:

- a) Comprenden el hecho de que muchas perras que han recibido servicios no deseados, en realidad no están preñadas
- b) No hay una dosis de estrógenos que haya demostrado ser rutinariamente segura y eficaz
- c) Existen otras terapéuticas capaces de interrumpir la gestación poco tiempo después de la implantación y del diagnóstico temprano de preñez, así como durante la mitad de la gestación
- d) Su administración como anticonceptivos trae como consecuencia enfermedades uterinas
- e) Dosis que parecían seguras como anticonceptivas, no eran eficaces y aquellas eficaces, causaban enfermedades uterinas, al menos cuando su aplicación se realizaba luego de la ovulación

A pesar de provocar estos efectos indeseables, se siguen empleando por ser las que más fácilmente se encuentran en mercado y las de menores costos.

Las drogas empleadas en el control de los servicios no deseados están subdivididas en tres grupos:

- Antagonistas de los receptores de progesterona
 - Aglepristona
 - Mifepristona
- Agonistas dopaminérgicos
 - Cabergolina
- PGF_{2α} y derivados
 - Cloprostenol
 - Tiaprost
 - Dinoprostol
 - Fenprostaleno

ANTAGONISTAS DE LA PROGESTERONA

Las antiprogestinas o antiprogestágenos, como también se conocen estas sustancias, son fármacos aún incompletamente descriptos. Son esteroides sintéticos que tienen la capacidad de fijarse a los receptores para progesterona impidiendo que ésta se fije a los mismos e interrumpiendo de esta manera su actividad. Se los considera bloqueantes competitivos de los receptores de progesterona.

Como ya se mencionara en reiteradas oportunidades, la progesterona es la hormona 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 (Wanke, et al., 2002).

La mifepristona es un derivado 19-noresteroide sintético con una cadena lateral y un anillo extra en el C11. Tiene acción abortiva. Al ser administrado en la fase luteal, los efectos antiprogestágenos 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; tiene el mismo tipo de afinidad por estos receptores que la dexametasona. Es una droga desarrollada para su aplicación en medicina humana y no está comercializada para su uso en veterinaria, pero ha demostrado interrumpir la gestación en todas las

especies estudiadas. En perras interrumpe la gestación cuando es administrada en dosis orales de 2,5 mg/kg, dos veces por día durante 4 a 5 días, comenzando el día 32 de la gestación (Wanke et al., 2002).

La aglepristona, análogo de la mifepristona, está siendo comercializada para medicina veterinaria en Europa para la inducción del aborto en perras, en terapias combinadas con PG con una eficacia del 96% y sin presentación de efectos adversos, lo cual sugiere que su uso, en las dosis recomendadas, es el método ideal para la prevención o interrupción de la gestación cuando se administra antes del día 35 de gestación (Wanke et al., 2002). La dosis recomendada de aglepristona para inducir el parto es 10 mg/kg/24 hs, seguida de prostaglandinas (Wanke, et al., 2002).

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

La secreción de prolactina por las células lactotrópicas de la adenohipófisis está bajo el control de varios neurotransmisores y hormonas. El mecanismo de control más importante es la supresión de la secreción de prolactina (responsable del inicio y mantenimiento de la lactación después del parto e inhibidora de la ovulación), mediante la secreción de dopamina endógena liberada por neuronas dopaminérgicas en el hipotálamo (Greenspan & Forsham, 1986; Hafez, 1987; Goodman & Gilman, 1991; Cunningham, 1997; Gobello et al., 2001). Esta dopamina se une a los receptores D₂ desencadenando una respuesta metabólica mediada por una proteína G inhibidora, la cual interrumpe de esta manera la liberación de prolactina (Freeman et al, 2000; Wanke et al, 2002; Echeverría, 2003).

Los agonistas dopaminérgicos son sustancias ampliamente empleadas en las terapias de inducción del ciclo estral así como para el tratamiento de la pseudopreñez, y considerando que las dosis son comparativamente más bajas que las empleadas en las terapias hormonales clásicas, dicha terapéutica se torna más económica y por ende más viable. A este beneficio, hay que agregarle uno mayor aún, que es la baja incidencia de efectos secundarios que poseen estos productos además de la facilidad con que pueden ser administrados ya que la vía de elección para los mismos es la oral.

La cabergolina es la que mejores resultados ha demostrado; cuanto más tardíamente se administre en el anestro, más eficiente y rápida será la respuesta. Cabergolina es un alcaloide sintético derivado de la ergotamina con mayor potencia y selectividad por el receptor D₂, que la bromocriptina. Tiene la particularidad de atravesar muy poco la barrera hematoencefálica, por lo cual los efectos eméticos centrales son mínimos (Gobello et al., 2001). Es de aplicación diaria (5mg/kg/día durante 5 a 10 días) por vía oral, esto se debe a que cabergolina se mantiene unida a los receptores por más tiempo que la propia dopamina. Su principal indicación es en el anestro prolongado, donde se logra una rápida inducción al estro con un desarrollo folicular y tasa de ovulación similares a los obtenidos naturalmente. Al unirse a los receptores D₂ en la adenohipófisis, controla la actividad de la enzima adenilatociclasa generando un bloqueo de la secreción de prolactina.

Las terapias combinadas con derivados sintéticos de las prostaglandinas como el cloprostenol, han mostrado una alta eficacia en los tratamientos para interrumpir la gestación a partir del día 28. Los efectos secundarios, pueden considerarse despreciables, pero es interesante destacar que en algunas ocasiones puede



producirse un acortamiento en el intervalo interestral y efectos gastrointestinales (Gobello et al., 2001; Wanke et al., 2002). La metergolina es una droga antiserotonérgica de uso veterinario empleada para tratamiento de la pseudogestación. Su semivida es menor que la de cabergolina, motivo por el cual se requieren dos administraciones diarias. La dosis recomendada es 0.1 mg/kg per os durante 8 a 10 días. Los efectos secundarios más frecuentes debidos a su acción antiserotonérgica central, son ansiedad, agresividad, hiperexcitabilidad (Gobello et al., 2001).

PROSTANOIDES

Los prostanooides son metabolitos obtenidos del ácido araquidónico a través de la vía metabólica conocida como ciclooxigenasa; entre ellos puede mencionarse a la $PGF_{2\alpha}$, sustancia con actividad marcada sobre el control del ciclo estral.

Estructuralmente es un ácido graso insaturado compuesto por 20 átomos de carbono. Contiene un anillo ciclopentano y dos cadenas laterales. Su mecanismo de acción se halla estrechamente relacionado con receptores específicos de membrana que activan una proteína G específica desencadenando la cascada de AMPc y la correspondiente liberación de Ca por medio del fosfatidil inositol (Blanco, 1990; Gether & Kobilka, 1998; Falkenstein et al., 2000; Botana et al., 2002).

Es un potente vasoconstrictor y broncoconstrictor. Genera contracciones en la musculatura lisa uterina al mismo tiempo que provoca la apertura del cuello (Phillippe et al, 1997; Niswender et al, 2000). Es la encargada de regular la duración del cuerpo lúteo.

Los efectos secundarios más comunes en la perra, incluyen hipersalivación, bradicardia, reflejos de defecación y micción, así como emesis, disnea y broncoconstricción. Estos efectos son típicamente agudos y breves, dependen de la dosis, son autolimitantes y disminuyen de intensidad al repetir la dosis (Wanke et al, 2002)

La $PGF_{2\alpha}$ natural o sus análogos sintéticos (tiaprost, cloprostenol y fenprostaleno) son responsables de inducir la luteolisis hacia el final del diestro o gestación al mismo tiempo que reducen las concentraciones de progesterona a niveles casi indetectables (Wanke et al, 2002). Estas sustancias tienen la capacidad de regular la vida del cuerpo lúteo (Mc Craken et al., 1996; Mc Craken et al., 1999; Niswender et al, 2000). Cuando son administradas en la segunda mitad de la gestación, promueven la regresión luteal con lo cual producen un descenso de la progesterona plasmática e impulsan las contracciones del miometrio conjuntamente con la oxitocina provocando de esta manera el aborto o la reabsorción de los fetos (Feldman & Nelson, 1991; Graves, 1996). Raramente pueden inducir luteolisis en gestaciones muy tempranas si el tratamiento no se mantiene hasta después del día 15 o 20 (Wanke et al, 2002)

La $PGF_{2\alpha}$ se comercializa como sal de trometamina (Dinoprost) , la cual se emplea ampliamente en medicina veterinaria bovina, pero en perras su uso es experimental para el tratamiento de ciertas piómetras y como abortivo (Wanke et al., 2002).

El cloprostenol es un análogo sintético de la $PGF_{2\alpha}$, tiene isomería óptica D y L y de estos compuestos, el isómero D es 3 a 4 veces más potente que el L debido a su mayor afinidad por el receptor.

En ningún caso debe ser manipulada por mujeres gestantes o que crean estar gestando, ya que pueden producir amenazas de aborto o directamente abortos (Wanke et al, 2002)

Todas las PG se administran por vía SC o IM, 2 ó 3 veces al día durante 4-5 días o más. La vida media de estos compuestos es de sólo unos segundos y se encuentra en circulación unos pocos minutos después de la inyección IM, un poco más si es administrada por vía SC. Por lo tanto es necesario un esquema de dosis múltiples en el día para que el tratamiento sea efectivo. El esquema de dosificación puede utilizar distintos grados de dosis: baja, intermedia o alta. En todos los casos se aconseja la internación, lo que eleva en forma importante los costos. Una ventaja del tratamiento con dosis bajas, es la reducción de la presencia de efectos secundarios, aunque la mayoría de las perras parece acostumbrarse a la droga a largo plazo, con lo cual los efectos secundarios se hacen cada vez menos severos. Es muy importante tener presente que sea cual fuere el protocolo seleccionado, en ausencia de efectos secundarios, éste debe ser continuado hasta confirmada la eficacia del mismo mediante diagnóstico ecográfico o radiológico, ya que el seguimiento de las concentraciones séricas de progesterona, no siempre es confiable (Wanke et al, 2002).

AGONISTAS-ANTAGONISTAS DE LA Gn-RH

La Gn-RH es un decapeptido secretado por el hipotálamo que regula y estimula la secreción de LH y FSH en la adenohipófisis. Su secreción es pulsátil y está influida positivamente por el sistema adrenérgico y negativamente por el opioide (Adler, 1981; Calandra & De Nicola, 1985; Greenspan & Forsham, 1986; Blanco, 1990). Las alteraciones en los picos de su secreción generan una fertilidad más baja y ovulaciones anómalas (Feldman & Nelson, 1991).

La progesterona en bajas concentraciones induce su liberación, pero en exposiciones prolongadas, activa un mecanismo de feed back y de esta manera disminuye su secreción y consecuentemente la de LH y FSH, ocasionando un estado anovulatorio.

La Gn-RH tiene la particularidad de ser sintetizada fácilmente en el laboratorio aplicando métodos de síntesis de péptidos de fase sólida. Asimismo es posible introducir sustituciones de aminoácidos específicos en Gn-RH sintética diseñando de esta manera agonistas-antagonistas de gran utilidad clínica. Casi todos ellos contienen una o dos sustituciones en la cadena donde un residuo D-aminoácido hidrófobo reemplaza a la glicina en posición 6 y la N-etilamida reemplaza a la glicina amida en la posición 10. Estos péptidos son más sensibles a la proteólisis y se unen con mayor afinidad a los receptores específicos y a las proteínas plasmáticas que la Gn-RH natural indicando una mayor semivida de eliminación y aumento en la potencia (Ascoli & Segaloff, 1996) .

Este último grupo está siendo actualmente estudiado como posible alternativa para generar anestros prolongados.

A continuación se detallan algunos de los agonistas-antagonistas sintéticos de Gn-RH:

- Leuprolida
- Buserelina (Receptal®)
- Nafarelina
- Deslorelina

- Gonadorelina (Cistorelina®, Factel®)

Los análogos más ampliamente empleados en el manejo reproductivo de grandes animales son la busarelina y gonadorelina; los cuales se comienzan a utilizar en pequeños animales. Generalmente se emplean en protocolos combinados para inducir ovulación o superovulación (Echeverría, 2004b). Es importante recalcar que una dosis diaria de 10 µg al tiempo de inseminación, no asegura fertilidad. También se los emplea cuando hay quistes ováricos (mayores a 25 mm de diámetro y que han estado presentes por más de 10 días en ausencia de cuerpo lúteo) donde se trata de inducir su luteinización (Hafez, 1987; Thompson, 2001). La dosis recomendada de Gn-RH en estos casos es de 100 µg apareciendo el celo entre los días 18 y 23 post administración (Thompson, 2001).

Su actividad agonista o antagonista está dada básicamente por el tiempo de exposición de la droga frente a los receptores. Una sustancia agonista en administraciones crónicas, genera sobre los receptores una desensibilización conocida como "down regulation", con lo cual se produce una pérdida de los mismos y desacople de receptores-señal secretora, generando de esta manera un estado de hipogonadismo farmacológico reversible sin afectar la secreción de otras hormonas pituitarias. 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 teratogénicos (Echeverría, 2003; 2004b).

Está claramente probado, que la administración en forma pulsátil de análogos de Gn-RH, induce la ovulación en animales y en mujeres en anestro, pero al ser administrados en concentraciones mayores y en forma continuada, el efecto se revierte transformándose en inhibidores de la liberación, con lo cual se prolonga la fase anéstrica (Echeverría, 2004b). Esto ha sido reportado en mujeres, motivo por el cual, están siendo actualmente estudiadas como posible alternativa para generar anestros prolongados (Goldfien & Monroe, 1986; Ascoli & Segaloff, 1996; Wanke et al., 2002).

En los protocolos clásicos para superovulación, Gn-RH se aplica 7-8 días antes de la inyección de PGF_{2α}. Más recientemente se ha empleado otro protocolo de aplicación conjunta de Gn-RH y PGF_{2α} al día cero seguido de una segunda aplicación de Gn-RH para mejorar la sincronización de la ovulación (De la Sota et al., 2002).

Particularmente, en perros machos, Gn-RH y sus análogos aumentan la libido cuando son administradas a razón de 2,2 µg/kg IM en dosis semanales durante un mes, mientras que la misma dosis (2,2 µg/kg IM) administrada diariamente durante tres días seguidos, es efectiva para tratar quistes foliculares en perras (Echeverría, 2004b).

Los resultados de su uso como inductores del estro en la perra son irregulares y desalentadores, motivo por el cual se los suele emplear conjuntamente con dietioltbestrol, LH y FSH, pero con resultados también variables. La manera más adecuada de asegurar la acción inductora de estas sustancias es la administración en forma pulsátil, aunque los sistemas para administraciones de este tipo son excesivamente costosos. La administración continua de 2,3-14 ng/kg/min aproximadamente por 7-9 días reduce en un 50% la ovulación y el estro ocurre 24-27 días después de iniciado el tratamiento (Thompson, 2001)



En yeguas en anestro, la administración de buserelina (10 µg dos veces al día durante 28 días), genera crecimiento folicular (Thompson, 2001; Echeverría, 2004b) La Gonadorelina es un preparado sintético de Gn-RH humana, que se comercializa en forma de polvo liofilizado, cuya acción es más prolongada que la natural. Se administra en forma pulsátil en varones para promover el aumento de tamaño testicular e inducir la espermatogénesis. No se la utiliza para suprimir la ovulación porque para tal efecto debería ser administrada por vía IV lenta y continuada (Ascoli & Segaloff, 1996)

La Nafarelina también es un agonista sintético de acción prolongada diseñado para ser aplicado en aerosol nasal, formulación ideal para niños que sufren criptorquidea no dependiente del bloqueo anatómico. Debe ser administrada por más de dos semanas para que provoque una respuesta satisfactoria de bloqueo de gonadotropinas (Ascoli & Segaloff, 1996)

La leuprolida en cambio, requiere de una sola administración mensual ya que es formulada en preparados de depósito (Ascoli & Segaloff, 1996)

Por otra parte, el empleo de antagonistas de Gn-RH en bovinos durante el desarrollo luteal disminuye la función normal del cuerpo lúteo, indicando que la liberación pulsátil de LH es necesaria para llevar a cabo este proceso (Peters et al., 1994; Niswender et al., 2000; Echeverría, 2004b)

La intervención farmacológica del parto sólo se realiza cuando éste es demasiado prolongado o se pone en juego la vida de la madre o de los neonatos.

El producto más empleado a tal fin es la oxitocina (0.5-1 UI/Kg, máximo 20 UI totales por vía SC o IM cada 15-30 minutos) en 1 a 3 aplicaciones según se requieran. La acción de esta hormona requiere un eje hipotálamo-hipofisario intacto, una sensibilización previa del útero a los estrógenos y una adecuada provisión de energía y calcio ya que no sólo es generadora de las contracciones miométriales sino que paralelamente estimula la liberación de PGF_{2α} directamente desde el útero, la cual promueve la regresión luteal e impulsa las contracciones del miometrio conjuntamente con la oxitocina (Feldman & Nelson, 1991; De la Sota et al., 2002; Echeverría, 2004a).

Si se administran cantidades excesivas de oxitocina, se pueden producir contracciones espásticas del útero e inercia secundaria.

En caso de gestaciones no deseadas, un frotis vaginal es la mejor prueba diagnóstica en la evaluación de una cubrición no deseada. El 65% de las perras servidas presentará espermatozoides o sus cabezas en dicho frotis durante 24 hs. En tales casos, lo más frecuente es inducir el aborto mediante diferentes sustancias como por ejemplo el empleo de aglepristona, otra opción son los estrógenos dados después de un servicio no deseado que estrechan la unión útero tubular, prolongan los tiempos de transporte oviductal e impiden la migración de los embriones en desarrollo hacia el útero, con lo que finaliza la gestación (Feldman & Nelson, 1991, Wanke, et al, 2002).

La inyección de DES (2mg/kg, hasta 25mg totales) 1 o 2 veces dentro de los 5 días del servicio no requerido finalizan la gestación. DES oral (1mg/15 kg/día durante 1 semana; 1-2 mg/día/7 días poscópula o 75 µg/kg/día/7 días), de todas maneras no es un tratamiento demasiado confiable. El cipionato de estradiol (ECP) se emplea rutinariamente para las gestaciones no deseadas. Se administra por vía IM de 0.25 a 1 mg/perra como dosis total en una sola vez, dentro de los tres días del servicio;

0.02 mg/kg, nunca superar la cantidad de 2 mg y 0.04mg/kg. Tiene efectos colaterales que limitan su utilización entre los que pueden mencionarse piómetra, supresión medular permanente (anemia, leucopenia, trombocitopenia). El benzoato o valerato de estradiol 0.1 mg/kg, sin superar una dosis total de 3 mg puede utilizarse en forma inyectable en una sola aplicación, hasta 5 días pos cópula. El efecto colateral menos preocupante de la terapia con estrógenos es la inducción o prolongación de la conducta estral, además de esto, puede causar aplasia medular y piómetra a cuello abierto o cerrado (Feldman & Nelson, 1991).

La terapéutica más recomendable para estos casos sería la administración repetida de PGF_{2α} natural o sintética en la segunda mitad de la gestación, la cual produce un descenso de la progesterona plasmática que provoca el aborto o la reabsorción de los fetos. También puede recurrirse a distintos protocolos combinados de PGF_{2α} y bromocriptina o PGF_{2α} y carbegolina para interrumpir la gestación a partir del día 25 (Wanke, 2002).

Los agonistas dopaminérgicos disminuyen el principal factor luteotrófico en la perra, la prolactina, provocando de esa manera, el descenso de la progesterona y la consecuente interrupción de la gestación, con muy escasos efectos secundarios.

Otra práctica que suele dar resultados satisfactorios en el último tercio de la gestación es la aplicación de ACTH o de glucocorticoides, ya que éstos emularían el proceso desencadenante del parto llevado a cabo por los neonatos. Es importante recordar que al finalizar el período gestacional, el feto secreta cantidades elevadas de glucocorticoides que probablemente impulsan la síntesis de estrógenos en la placenta mediante la inducción de enzimas aromatizantes placentarias. El aumento de la estrogenemia incrementa la síntesis y liberación de PGF_{2α} en la placenta y posteriormente en el miometrio.

CONCLUSION

A modo de conclusión podría decirse que la oferta terapéutica para tratar diferentes aspectos del ciclo estral, es bastante amplia y si se emplean estas sustancias en un modo racional, la prevalencia de efectos secundarios será mínima y las consecuencias negativas se habrán reducido a su mínima expresión. La clave está en elegir la droga adecuada, en su dosis correspondiente, respetando el tipo de tratamiento y el momento del ciclo en el cual se deberán aplicar.

Por otra parte, cuando se habla de una hembra que no será destinada a la reproducción, lo más recomendable es evitar la aplicación de controladores del ciclo y en su lugar se debería aconsejar la esterilidad permanente a través de la práctica de la ovariectomía, ya que existen trabajos que demuestran claramente que las perras, a diferencia de lo que sucede por ejemplo con las mujeres, en realidad no sufren alteraciones significativas en los niveles hormonales circulantes. Luego de la práctica quirúrgica, los estrógenos y la progesterona se mantienen en concentraciones similares a los de una perra en anestro.

A su vez, la posibilidad de aparición de tumores mamarios se reduce significativamente cuando se practica la cirugía a edades tempranas, inclusive antes de la aparición del primer celo.



BIBLIOGRAFIA

1. ADLER, NT (1981) "Neuroendocrinology of reproduction. Physiology and behaviour" Editorial Plenum Press. New York London
2. AGUADO, LI; PETROVIC, SL; OJEDA,SR (1982) "Ovarian β -adrenergic receptors during the onset of puberty" *Endocrinology* 110:1124-1132
3. ASCOLI, M; SEGALOFF, DL (1996) Capítulo 55 "Hormonas adenohipofisarias y sus factores liberadores hipotalámicos" En: Goodman & Gilman (1996) "Las bases farmacológicas de la terapéutica" Vol II 9ª Edición Editorial Panamericana
4. BLANCO,A (1990) "Química biológica" 5ª Edición . Reimpresión. Editorial El Ateneo.
5. BOTANA LOPEZ, LM; LANDONI, MF; MARTIN-JIMENEZ, T (2002) 1º Edición Ed.Mc Graw-Hill. Interamericana "Farmacología y terapéutica veterinaria"
6. CALANDRA,RS; DE NICOLA, AF (1985) "Endocrinología molecular" 2º edición. Editorial El Ateneo
7. CONCANNON, PW; ENGLAND, G; VERSTEGEN,J; LINDE-FORSBERG, C (Eds) (2003) "Clinical use of progestins in bitches and queens: a review" *Recent Advances in Small Animal Reproduction. International Veterinary Information Service, Ithaca NY* (www.ivis.org, 2003 A1206.0903)
8. CUNNINGHAM,JG (1997) "Fisiología veterinaria" Segunda Edición. Edición McGraw-Hill Interamericana
9. DE LA SOTA, RL; SOTO, AT; GOBELLO,MC (2002) Capítulo 32 "Farmacología del estro y del parto". En BOTANA LOPEZ, LM; LANDONI, MF; MARTIN-GIMENEZ, T (2002) "Farmacología y terapéutica veterinaria" Primera edición. Ed. McGraw-Hill. Interamericana
10. ECHEVERRÍA,J. (2003) "Aspectos farmacológicos en el control del ciclo estral de la perra" *Jornadas latinoamericanas de Farmaco-Toxicología Veterinaria. X Latinoamericanas-XV Nacionales. Libro de conferencias y posters. FCV. UNLP. Buenos Aires Argentina*
11. ECHEVERRÍA,J. (2004a) "Endocrinología Reproductiva: Oxitocina. Revisión bibliográfica". *Boletín técnico realizado para Laboratorio Chem Stolz S.A.*
12. ECHEVERRÍA,J. (2004b) "Endocrinología Reproductiva: Hormona liberadora de gonadotropinas (Gn-RH). Revisión bibliográfica" *Boletín técnico realizado para Laboratorio Biogénesis. S.A.*
13. ERIKSON, GF; DANFORTH,DR (1995) "Ovarian control of follicle development" *Am. J. Obstet. Gynecol* 172:736-747
14. FALKENSTEIN, E; TILLMANN, HC; CHRIST, M; FEURING, M; WEHLING, M (2000) "Multiple actions of steroid hormones- a focus on rapid, non genomic effects" *Pharm. Rev.* 52: (4): 513-555
15. FEDER,HH.(1981) Chapter 10 "Estrous Cyclicity in mammals" En: ADLER, NT (1981) "Neuroendocrinology of reproduction. Physiology and behaviour" Editorial Plenum Press. New York London
16. FELDMAN, EC y NELSON,RW. (1991) "Endocrinología y reproducción canina y felina" Editorial Intermedica
17. FINDLING,JW & TYRRELL,B (1986) Chapter 4 "Anterior pituitary & somatomedins: I. Anterior pituitary" En: GREENSPAN,FS & FORSHAM,PH (1986) "Basic & Clinical endocrinology" 2º Edition. Editorial Lange medical publications/Los Altos. California
18. FREEMAN, ME; KANYCSKA, B; NAGY, G (2000) "Prolactin: structure, function, and regulation of secretion" *Physiol. Rev.* 80:1523-1631
19. FUCHS, AR; FIELDS, MJ; FRIEDMAN, S; SHEMESH, M IVELL,R (1995) "Oxytocin and the timing of parturition. Influence of oxytocin receptor gene expression, oxytocin secretion, and oxytocin-induced prostaglandin F_{2 α} and E₂ release" *Adv. Exp. Med. Biol.* 395:405-420
20. GETHER, U; KOBILKA, BK (1998) "G protein-coupled receptors. II. Mechanism of agonist activation" *J. Biol. Chem.* 273:17979-17982
21. GIMPL, G AND FAHRENHOLZ, F (2001) "The oxytocin receptor system: structure, function and regulation" *Physiol. Rev* 81 (2): 629-683
22. GOBELLO,C; CONCANNON, PW; VERSTEGEN,J (2001) "Canine pseudopregnancy: a review (last updated: 23-Aug-2001) *Recent Advances in small animal reproduction*
23. GOLDFIEN, A & MONROE, SE (1986) Chapter 14 "The ovaries" En GREENSPAN,FS & FORSHAM,PH (1986) "Basic & Clinical endocrinology" 2º Edition. Editorial Lange medical publications/Los Altos. California



24. GOODMAN & GILMAN (1991) "Las bases farmacológicas de la terapéutica" 8ª Edición Editorial Panamericana
25. GREENSPAN, FS & FORSHAM, PH (1986) "Basic & Clinical endocrinology" 2nd Edition. Editorial Lange medical publications/Los Altos. California
26. GRAVES, CR (1996) "Fármacos que contraen o relajan el útero" Sección 7. Cap. 39 pp 1005-1015 En: GOODMAN & GILMAN (1996) "Las bases farmacológicas de la terapéutica" Volumen 1. 9ª Edición Editorial Panamericana
27. HAFEZ, ESE (1987) "Reproducción e inseminación artificial en animales" 5º Edición. Editorial Interamericana Mc Graw-Hill
28. LINCOLN, DN (1984) "The posterior pituitary. In: reproduction in mammals. Book 3: Hormonal control of reproduction" 2º edición. Ed CR Austen nad RV Short. Cambridge, UK. Cambridge Univ. Press, pp 21-51
29. MC CRAKEN, JA; CUSTER, EE; ELDERLING, JA; ROBINSON, AG (1996) "The central oxytocin pulse generator: a pacemaker for the ovarian cycle" Acta Neurobyol. Exp. 56: 819-832
30. MC CRAKEN, JA; CUSTER, EE; LAMSA, JC (1999) "Luteolysis: a neuroendocrine-mediate event" Physiol. Rev. 79: (2): 263-324
31. NARUMIYA, S; SUGIMOTO, Y ; USHIKUBI, F (1999) "Prostanoid receptors: structures, properties, and functions" Physiol. Rev. Vol 79: 1193-1226
32. NISWENDER, GD; JUENGEL, JL; SILVA, PJ; ROLLYSON, MK; McINTUSH, EW (2000) "Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum" Physiol. Rev. 80: (1):1-29
33. PETERS, KE; BERGFELD, EG; CUPP, AS; KOJIMA, FN; MARISCAL, V; SANCHEZ, T; WEHRMAN, ME; GROTTJAN, HE; HAMERNIK, DL; KITTOCK, RJ; KINDER, JE (1994) "Luteinizing hormone has a role in development of fully functional corpora lutea (CL) but is not required to maintain CL function in heifers" Biol. Reprod. 51: 1248-1254
34. PHILLIPPE, M; SAUNDERS, T; BASA, A (1997) "Intracellular mechanisms underlying prostaglandin F2 alpha-stimulated phasic myometrial contractions" Endocrinol. Metab. 36: E665-E673
35. PLUMB, DC (1999) "Veterinary drug handbook" 3rd Edition. Iowa State University Press/ Ames
36. RANG, HP & DALE, MM (1992) "Farmacología" 3º Edición. Editorial Churchill Livingstone Cap. 2.
37. SANBORN, BM; DODGE, K; MONGA, M; QIAN, A; WANG, W; YUE, C (1998) "Molecular mechanisms regulating de effects of oxytocin on myometrial intracellular calcium" Adv. Exp. Med. Biol. 449:277-286
38. STRAUSS, JF; STEINKAMPF, MP (1995) "Pituitary-ovarian interactions during follicular maturation and ovulation" Am. J. Obstet. Gynecol 172:726-735
39. THOMPSON, FN (2001) Section 8 Endocrine pharmacology. Chapter 31 "Hormones affecting reproduction". En: ADAMS, RH (2001) "Veterinary pharmacology and therapeutics" 8º Edición. Editorial Iowa State University Press/ Ames.
40. WANKE, MM; ROMAGNOLI, S; VERSTEGEN, J; CONCANNON, PW (2002) " Pharmacological approaches to pregnancy termination in dogs and cats including the use of prostaglandins, dopamine agonists, and dexametasone" Recent Advances in Small Animal Reproduction www. IVIS.org 2002; A 1223.0802

Trabajo recibido el 18.12.04 nº de referencia 030502_RED.VET. Enviado por su autor, **jjorgelinal**, miembro de la [Comunidad Virtual Veterinaria.org](http://www.veterinaria.org) ®. Publicado en [REDVET](http://www.veterinaria.org/revistas/redvet)® el 01/03/05.

Se autoriza la difusión y reenvío de esta publicación electrónica en su totalidad o parcialmente, siempre que se cite la fuente, enlace con [Veterinaria.org](http://www.veterinaria.org) - www.veterinaria.org y [REDVET](http://www.veterinaria.org/revistas/redvet)® www.veterinaria.org/revistas/redvet y se cumplan los requisitos indicados en [Copyright](http://www.veterinaria.org/revistas/redvet)

(Copyright) 1996-2005. [Revista Electrónica de Veterinaria REDVET](http://www.veterinaria.org)®, ISSN 1695-7504 - [Veterinaria.org](http://www.veterinaria.org)® - [Comunidad Virtual Veterinaria.org](http://www.veterinaria.org)® - Veterinaria Organización S.L.®