

PANCITOPENIA EN UN CANINO OCASIONADA POR LA ADMINISTRACIÓN DE ESTROGENOS PARA EVITAR UNA PREÑEZ NO DESEADA

PANCYTOPENIA IN A CANINE CAUSED FOR ADMINISTRATION OF ESTROGENS TO AVOID A NOT WANTED PREGNANCY

Diego Echeverri, Esp*, Victoria Rodríguez, Esp.

Universidad del Tolima. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, ¹Clínica de pequeños animales. Ibagué, Colombia. *Correspondencia: decheve@ut.edu.co

Recibido: Abril 30 de 2007; Aceptado: Diciembre 15 de 2007

RESUMEN

Objetivo. Presentar el caso clínico de una paciente canina pancitopenica debido al uso indebido de estrógenos como método anticonceptivo. **Materiales y métodos.** Paciente canina de raza Poodle de 8 años, la cual fue llevada a consulta por presentar decaimiento, inapetencia, hemorragias petequiales e hipema. **Resultado.** Una vez realizada la anamnesis, el examen físico y los exámenes paraclínicos así como la evolución del cuadro clínico se demostró la intoxicación estrogénica exógena como diagnóstico definitivo. **Conclusiones.** El uso de estrógenos como método para la terminación de preñez en perras no está recomendado o considerado ético para muchos autores o asociaciones veterinarias por varias razones como: una dosis de estrógenos aparentemente efectiva no se ha establecido, por lo que su administración puede resultar en enfermedad uterina; dosis de estrógenos aparentemente seguras fueron determinadas como inseguras, y dosis aparentemente efectivas produjeron enfermedad uterina. La aplasia medular es un resultado común de la intoxicación estrogénica y esta puede conducir incluso a la muerte del paciente.

Palabras clave: Canino, estrógenos, pancitopenia, preñez, trombocitopenia, petequias.

ABSTRACT

Objective. To present the clinical case of a pancytopenia canine patient due to abuse of estrogens as birth-control method. **Materials and methods.** Canine patient of race Poodle 8 years old, which was taken to consultation because, presented decay, inappetence, petechial hemorrhages and hiphema. **Results** Once made anamnesis, physical and paraclinical exams as well as evolution of clinical diagnose was demonstrated exogenous estrogenic intoxication as definitive diagnosis.

Conclusions. The use of estrogens as method for terminating pregnancy in dogs are not recommended or considered ethical for many authors or veterinary associations for several reasons: an effective dose of estrogens has not been safety still established, because their administration can became a uterine illness. In a prospective study, dose of estrogens that appears to be safe were unsafe. Doses of estrogens that appear to be safe produce uterine disease. Medullar aplasia is a common result of the estrogenic intoxication and it can even lead to death.

Key words: Canine, estrogens, pancytopenia, pregnancy, thrombocytopenia, petechial.

INTRODUCCIÓN

Es común que el clínico de pequeñas especies se enfrente a la situación de interrumpir una preñez no deseada. El primer paso para evaluar a la perra presentada por apareamiento no deseado consiste en confirmar que evidentemente hubo monta. Esta evaluación depende de una historia clínica cuidadosa y de un frotis vaginal. En caso de evidenciar proestro o diestro en una perra con historia de apareamiento reciente es poco probable que haya ocurrido concepción. Los espermatozoides o restos de ellos estarán presentes hasta aproximadamente 24 horas en la citología vaginal del 65% de las perras que se hayan apareado, y hasta 48 horas en el 50% de ellas. La presencia de espermatozoides confirma el apareamiento, pero su ausencia no lo descarta (1).

El uso clínico de los estrógenos está asociado con la presentación de efectos adversos serios, sin embargo, la toxicología de estos compuestos está bajo permanente investigación y revisión (2). Los estrógenos son usados en caninos para el tratamiento de la incontinencia urinaria, enfermedades prostáticas, tumores de glándulas circumanales e interrupción de la preñez no deseada. Por esta razón, existe máximo riesgo en hembras en edad reproductiva y machos gerontes (3).

Los estrógenos evitan la preñez no deseada mediante el cambio del medioambiente uterino y del oviducto, la elevación del tiempo de tránsito a través del útero y la inhibición de la implantación (3,4). Los estrógenos evitan la migración del embrión hacia el útero donde ocurre la implantación del embrión al doceavo día del diestro, aunque también pueden actuar mediante un mecanismo embriotóxico directo (1). El hiperestrogenismo relacionado con el tumor de células de Sertoli o tumor ovárico en perras en ocasiones induce una anemia aplásica similar de comienzo insidioso (2,5). Entre los compuestos estrogénicos más comunes se encuentran el dietilestilbestrol, cipionato de estradiol, benzoato o valeriato de estradiol, el germen de trigo y el frijol de soya (4).

Una sola dosis del ciclopentilpropionato de estradiol puede inducir mielotoxicidad en caninos. Esta mielotoxicidad no es dependiente de la dosis pues se puede presentar aún administrando el fármaco basado en los protocolos recomendados. Además, la susceptibilidad a sus efectos tóxicos varía entre pacientes. Los gatos pueden presentar supresión de la médula ósea pero al parecer son más resistentes que los caninos (1,6).

Los cambios celulares siguen un patrón original, con la trombocitosis que es

máxima a los 5-7 días, seguida por una declinación llamativa de las plaquetas hasta niveles trombocitopenicos con un nadir a las 2-3 semanas (5). Se reporta también la presentación de leucocitosis inicial pudiendo alcanzar un recuento hasta 100.000 blancos/ml (3). Si el perro se recupera, la trombocitosis por rebote sucede a la cuarta semana. La neutrofilia que se desarrolla es máxima a niveles que pueden superar los 50.000/ml a las 2-3 semanas, seguida por la declinación hasta niveles neutropénicos (7). La pancitopenia, anemia e hipoplasia medular generalizada suelen evidenciarse a las 3-4 semanas después de la exposición. Con la atención y tratamiento de sostén, algunos perros afectados pueden recuperarse durante el curso de 1 a 3 semanas. Parece haber una marcada variación de la susceptibilidad a la toxicidad estrogénica en perros con hipoplasia medular inducida en dosis de 0,16 a 0,70 mg/kg (3, 5,8).

Para definir la incidencia y causas de la pancitopenia en caninos, se realizó un estudio retrospectivo de evaluación de los resultados de biometrías hemáticas completas realizados en el hospital veterinario de la Universidad de Minnesota durante un año. Se definió pancitopenia como un hematocrito menor a 36%, recuento total leucocitario < 6000/ μ l, neutrófilos segmentados totales < 3000/ μ l y conteo plaquetario menor a 200.000/ μ l. De 4560 biometrías hemáticas completas, 110 (2.4%) muestras de 51 perros presentaron los criterios de pancitopenia, once patologías fueron identificadas. Incluyendo pancitopenia asociada a quimioterapia (n = 22), infección parvoviral (n = 5), histiocitosis maligna (n = 5), anemia idiopática aplásica (n = 3), sepsis (n = 3), síndrome mielodisplásico (n = 3), enfermedad hematológica inmunomediada (n = 3), leucemia linfoblástica (n = 2), ehrlichiosis (n = 2), toxicidad por estrógenos (n = 2), mieloma múltiple (n = 1). La

histiocitosis maligna y la anemia aplásica idiopática ocurrieron más frecuentemente de lo esperado. La doxorubicina fue el quimioterápico asociado a la producción de pancitopenia (8).

Se reportó también que la hembra del hurón europeo (*Mustela putorius*) cuando no queda gestante puede permanecer en estro por períodos de hasta un año. La prolongada presencia de niveles elevados de estrógenos endógenos puede resultar en supresión de la médula ósea y pancitopenia. De otro lado, dosis moderadas de estrógenos producen anemia leve en ratas, pero en caninos y hurones es normal la depresión letal de la médula ósea, estando la muerte asociada a hemorragias (2). La especie canina es más sensible que otras especies animales a los efectos mielotóxicos de los estrógenos (9).

Los signos clínicos de toxicidad por estrógenos pueden ser letargia y palidez debida a la anemia, hemorragias petequiales y/o sangrados, episodios febriles repetidos o infecciones frecuentes debidas a la leucopenia, también puede hallarse pelaje ralo, evidencia de estro en hembras y feminización en machos (3).

El diagnóstico diferencial incluye otras etiologías de pancitopenia, incluyendo agentes infecciosos y tóxicos, enfermedades proliferativas e infiltrativas, inmunomediadas. Los factores importantes para el diagnóstico incluyen el antecedente de administración de estrógenos, presentación de un tumor testicular u ovárico (3).

Una biopsia de médula ósea muestra bicitopenia o pancitopenia, en la fase de pancitopenia, médula ósea hipocelular sin aumento en el recuento de reticulocitos. El tratamiento está encaminado a remover la fuente de estrógenos y brindar atención de sostén;

este consiste en antibioterapia agresiva, transfusión de sangre y/o plasma rico en plaquetas, fluidoterapia y corticoides en algunos casos (10).

Respecto a los medicamentos contraceptivos en medicina veterinaria se reporta la prostaglandina (PG) natural y la más potente, análoga, son efectivas en la terminación de la preñez porque la PG es luteolítica en perras y gatas y por que el cuerpo lúteo es la única fuente de progesterona en la perra preñada. La luteolisis inducida por las PG, causa declinación de los niveles de progesterona y como resultado de ésta se interrumpe la gestación (4). Sin embargo, la aplicación de PGF-2 α no es adecuada por la mayor resistencia que tienen los caninos al efecto luteolítico (antes de 25-30 días cuando el cuerpo lúteo no está completamente formado) y por la mayor sensibilidad a sus efectos indeseables (11). La PGF-2 α es incapaz de inducir luteolisis antes de los 15 a 21 días de preñez (4).

Los compuestos agonistas de la dopamina incluyendo la bromocriptina, metergolina y cabergolina son efectivos por que causan supresión de la prolactina, que es un factor luteotrópico requerido en la preñez de los caninos. La aplicación de agonistas de la dopamina causan supresión de la secreción de prolactina y como resultado de ello luteolisis y terminación de la preñez debido a la caída de los niveles de progesterona; estos deberán ser usados después de 30 días de gestación (4). La cabergolina y bromocriptina son utilizadas en EE.UU. para uso humano únicamente y su aplicación en animales es experimental. La bromocriptina produce mayores efectos colaterales que la cabergolina. En Europa la cabergolina se comercializa para uso veterinario con el fin de controlar la pseudopreñez y la preñez no deseada. La dosis de cabergolina es de 1.7 μ g/kg, SC, cada 2 días durante 6

días, con un 80% de efectividad. Cuando las perras tienen más de 40 días de gestación la dosis será de 5 μ g/kg, PO, por 5 días o dosis de 1.7 μ g/kg, SC, cada 2 días por 6 días. Se mencionan otros tratamientos como combinaciones entre agonistas de la dopamina y análogos de las prostaglandinas como eficaces en terminar preñeces no deseadas (4).

La cabergolina muestra los mejores resultados entre los agonistas de la dopamina, principalmente cuando es asociada a un análogo de la prostaglandina (cloprostenol), pudiendo ser utilizada sin que el diagnóstico de gestación sea posible, con eficacia del 100% y pocos efectos colaterales (11).

Los medicamentos anti-progesterona que en Colombia se conocen como píldora del día después, comercializada para su uso en humanos (RU486) - conocido como postday® postinor®- (mifepristone) a una dosis de 2,5 mg/Kg, BID, PO durante 4,5 días (comenzando a los 32 días de preñez fue eficaz sin la presentación de efectos indeseables (4,12). Un análogo del RU486 está disponible en Colombia, el Alizin® (aglepristone) para uso veterinario; el problema como medicamento contraceptivo es el elevado costo por tratamiento.

La terapia con dexametasona ha demostrado su eficacia cuando la hospitalización o los tratamientos repetidos no son una opción, sin embargo requiere consideración el hecho que genere inmunosupresión en las hembras tratadas.

CASO CLÍNICO

Hembra canina de raza poodle de aproximadamente 8 años de edad, 4kg de peso que es presentada a consulta en la clínica de pequeños animales de la Universidad del Tolima (CPAUT), por mostrar decaimiento, inapetencia y

ceguera aparente. Como antecedentes la propietaria informa que se le administró 1 ml de estrozoo® (benzoato de estradiol) para interrumpir una supuesta preñez no deseada.

Al examen físico las constantes fisiológicas evaluadas se encontraron dentro de los parámetros normales, condición corporal 3/5. Como hallazgo significativo se evidenció hipema bilateral (Figura 1), petequias multifocales a nivel cutáneo (Figura 2) y ceguera.

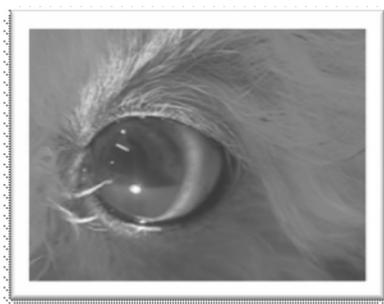


Figura 1. Nótese la acumulación de glóbulos rojos en la cámara anterior del ojo (Hipema)

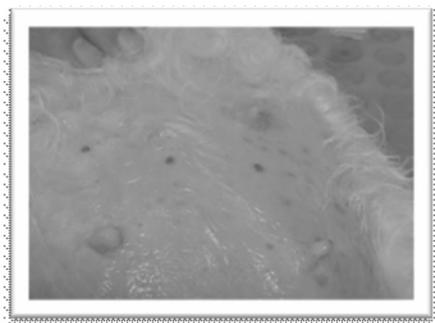


Figura 2. Múltiples petequias y equimosis en piel

Se realizaron cuadros hemáticos de segunda generación donde se pudo apreciar una marcada trombocitopenia que mejoró levemente después de las trasfusiones de sangre y plasma rico en plaquetas. La anemia se evidenció a partir de la biometría hemática del día 5 de Abril y esta mejoró tras la administración de sangre para volver a disminuir según lo mostrado por el hematocrito del día 15. La biometría hemática mostró pancitopenia marcada desde el día 5 de Abril (Tabla 1). El día 8 de Abril se realizó un parcial de orina, cuyo resultado fue: Ge.1015; Ph.8; Erit. 8xC; Leuc. 12xC; Bact. +++; Cel. Renales. 6xC.

Los anamnésticos en especial el antecedente de aplicación de estrógenos sumado a los datos del examen físico y exámenes paraclínicos determinaron como diagnóstico la toxicidad a los estrógenos. Además, se realizaron cuadros hemáticos seriados (Tabla 1) donde se mostró la marcada trombocitopenia seguida de pancitopenia. Se realizaron los siguientes procedimientos médicos así: 1 de abril: plasma rico en plaquetas 40 ml al día; 5 de abril: sangre completa 135 ml + antibioterapia (cefazolina 20 mg/kg cada 24 horas x 8 días); 8 de abril: plasma rico en plaquetas 40 ml /día; 11 de abril: eutanasia.

Tabla 1. Biometrías hemáticas realizadas entre el 30 de Marzo - 11 de Abril

	30 de Marzo	1 de Abril	5 de Abril	8 de Abril	11 de Abril
Hematocrito	44%	40%	10%	20%	15%
Hemoglobina	14.3	13.3	3.3	6.6%	5%
Leucocitos	12500	26000	2400	6000	3000
Neutrófilos	9750	20800	360	900	300
Linfocitos	1250	1040	2040	5100	2700
Eosinofilos	1250	2340	0	0	0
Monocitos	250	1820	0	0	0
Plaquetas	21000	21000	63000	75000	30.000

La aplicación de plasma rico en plaquetas se obtuvo mediante la separación de los componentes sanguíneos en un banco de sangre humano. La transfusión sanguínea se efectuó previa realización de prueba cruzada mayor y menor. Debido al hipema se medicó con Kenacort-A® (acetónida de triamcinolona) 0.1 mg intraconjuntival lográndose una reducción del hipema en un 80% (Figura 3). También se manejó terapia de fluidos de mantenimiento 60mlKg/día de lactato de ringer. Los propietarios argumentaron falta de recursos y tiempo para el tratamiento de la paciente por esta razón se realizó la eutanasia.

En la necropsia se evidenciaron múltiples hemorragias en hígado, riñones, bazo, pulmones, meninges, piometra cerrado (Figura 4), hemoperitoneo, hemotorax, edema pulmonar y traqueal (Figura 5).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De acuerdo con los anamnésicos nunca se confirmó preñez, por lo tanto se pudo cometer un error al medicar la paciente con estrógenos. Es pertinente aclarar que la aplicación de estrógenos administrada por el personal no calificado fue errónea: El producto comercial utilizado (Estrozoo) viene con una concentración de 2,5 mg/ml de benzoato de estradiol. La posología recomendada por el laboratorio como contraceptivo es de 0.02-0.044 mg/kg dentro de las 72 horas siguientes a la monta y no exceder 1 mg como dosis total. La inyección que recibió la paciente fue de 1 ml cuando debió haber sido de 0.02ml -0.07 ml. Considerando la concentración del producto comercial antes referenciado, la paciente recibió como dosis total 2,5mg; es decir, 1,5 mg más de lo recomendado, sobredosis que produjo mielotoxicidad.

La trombocitosis no fue evidenciada de

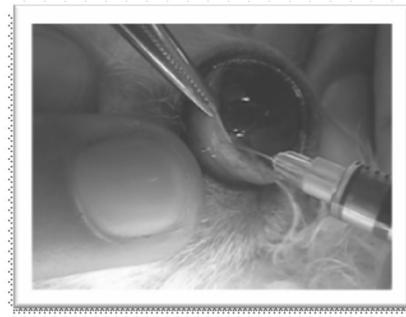


Figura 3. Aplicación intraconjuntival de Triamcinolona.



Figura 4. Piometra cerrado encontrado a la necropsia.

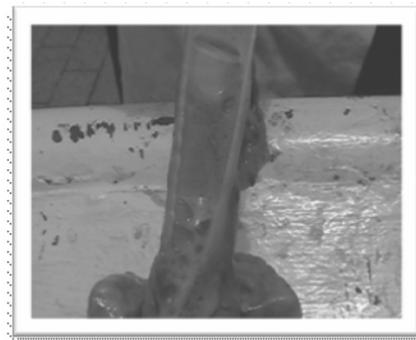


Figura 5. Tráquea y pulmones hemorrágicos y edematosos

manera temprana pues esta sucede aproximadamente a los 5-7 días y el primer cuadro hemático se realizó a los 10 días, 3 días más tarde de lo recomendado (5). Se demostró neutrofilia en el cuadro hemático del día 1 de abril por lo que más adelante fue evidente la neutropenia.

Los signos clínicos presentados por la paciente consistentes en decaimiento, anorexia y petequias son compatibles con lo reportado por Tilley (3). Sin embargo, la ocurrencia de hemorragias son frecuentes en cualquier sistema, pero no se reporta la aparición de hipema como signo frecuente.

A pesar de recibir la paciente del caso tan solo una dosis de estrógenos (sobre dosificada en 1.5 mg), dosis terapéuticas de estrógenos pueden causar daño medular fatal en caninos ya que son más sensibles que otras especies a los efectos mielotóxicos de los estrógenos. Investigaciones realizadas en ratones indicaron que los estrógenos no producen daño directo sobre la medula ósea y sus células progenitoras. Se encontró que el timo responde a los estrógenos produciendo un factor que a nivel de la medula ósea inhibe la replicación de las células. Un hallazgo similar fue encontrado en células del timo canino que produjeron este factor inhibidor en cultivos celulares. Este factor de inhibición fue más potente en caninos que el encontrado en ratones (5,9).

La pancitopenia se evidenció en el cuadro hemático realizado el 30 de Marzo, es decir 10 días después de aplicado el compuesto estrogénico. Esto concuerda con lo expuesto por Tilley (3) y Ettinger y Feldman (5) quienes reportan la aparición de trombocitopenia después de 5 a 7 días de aplicación del fármaco. La definición de pancitopenia en la paciente concordó por lo reportado por Weiss et al (8) quienes definieron pancitopenia como un hematocrito menor a 36%, recuento total leucocitario < 6000/ μ L, neutrofilos segmentados totales < 3000/ μ L y conteo plaquetario menor a 200.000/ μ L.

De otro lado la neutrofilia moderada desarrolla por la paciente fue evidente en el día 11 post-aplicación

contrastando lo dicho por Tilley (3) y Ettinger y Feldman (5) quienes reportan que esta es máxima a las 2-3 semanas, seguida por la declinación hasta niveles neutropénicos. Es de notar que solo se pudieron realizar 3 cuadros hemáticos por razones económicas de la propietaria de la paciente.

La pancitopenia se presentó en la paciente desde los 15 días (2 semanas), una semana antes de lo reportado por otros autores (3, 5) quienes afirman que la pancitopenia, anemia e hipoplasia medular generalizada suelen evidenciarse a partir 3-4 semanas después de la exposición al fármaco.

Aunque los estrógenos son razonablemente efectivos en la prevención de la gestación, su empleo no está recomendado, pues la supresión de la medula ósea y la mayor ocurrencia de piometra (2) y los efectos mielotóxicos pueden poner en peligro la vida del paciente (1). La piometra en esta paciente se evidenció como hallazgo incidental de necropsia, pero pudo influir en su presentación la aplicación de estrógenos y la inmunosupresión con que cursó la paciente.

Aunque el tratamiento incluyó terapia de fluidos, antibioterapia, transfusiones de sangre entera y plasma rico en plaquetas no se logró una respuesta adecuada y prolongada en la condición clínica de la paciente. Esto probablemente se debió a una susceptibilidad aumentada en este individuo a los efectos tóxicos de los estrógenos, sumado a la sobredosificación de la que fue objeto. Asimismo, la infección renal pudo deberse a la inmunosupresión presentada en la paciente debido a la pancitopenia. Los hallazgos de necropsia consistentes en sangrados en varios órganos, fueron compatibles con las alteraciones plaquetarias y la inmunosupresión presentes en esta intoxicación.

Es fundamental que se conozca la susceptibilidad de las distintas especies animales a ciertos medicamentos, pues aunque los estrógenos que se comercializan en Colombia están indicados para ganadería. Esta especie no se ve afectada por la toxicidad estrogénica. Es importante instruir a los propietarios de caninos para que confirmen que la persona que examina y medica los pacientes sea un médico veterinario especializado en caninos, pues para el caso de esta paciente el medicamento fue aplicado por un peluquero canino. Este caso invita a reflexionar y a gestionar una legislación que impida que personas no calificadas realicen procedimientos y medicación.

Se concluye que el manejo clínico de perros y gatos presentados para tratamiento por apareamiento no

deseado necesita de un buen entendimiento de los protocolos existentes. Igualmente se debe estar capacitado para realizar modificaciones, efectos secundarios esperados, medicamentos, su formulación y administración, especialmente en animales de menor tamaño. En la mayoría de los casos, estas drogas son experimentales y su utilización en pequeños animales no está aprobada y desde un punto de vista legal es importante obtener debidamente el consentimiento del propietario (4). Por lo tanto, es importante estudiar el uso de medicamentos como prostaglandinas, agonistas de la dopamina, antiprogestágenos, los cuales deberán ser evaluados en su efectividad, disponibilidad, costo y seguridad como métodos contraceptivos en caninos (Tabla 2).

Tabla 2. Protocolos para la interrupción de la gestación confirmada en perras alrededor del día 28 a 32 de gestación según Wanke et al (4).

1. Inyecciones (SC) de prostaglandina $PGF_{2\alpha}$ en dosis inicialmente bajas (25 - 30 ug/kg) y después moderadas (30 - 100 ug/kg) administradas 2 ó 3 veces por día durante 6 a 9 días, ó más, y hasta la confirmación de la eficacia, de preferencia por ecografía.
2. Inyección (SC) de cloprostenol (2,5 ug/kg cada dos días, durante 5 a 9 días o más, y hasta obtener efecto.
3. Administración oral de bromocriptina en dosis moderadas a altas (100 ug/kg) administradas 2 a 3 veces por día durante 7 a 10 días, o más, y hasta obtener efecto.
4. Administración oral de cabergolina a dosis recomendadas (5 ug/kg) diario durante 7 a 9 días, o más, y hasta obtener efecto.
5. Administración oral de bromocriptina a dosis bajas (30 ug/kg) administradas 3 veces por día durante 10 días, después de una sola inyección de cloprostenol (2,5 ug/kg), con una cita posterior para confirmar la eficacia, preferentemente por ecografía.
6. Administración oral de cabergolina durante 10 días, después de una sola inyección de cloprostenol (2,5 ug/kg), con una cita posterior.
7. Administración oral de cabergolina durante 10 días, con inyecciones de dosis bajas de cloprostenol (1 ug/kg) en los días 1 y 5 de tratamiento con una cita posterior.
8. Administración oral de dexametasona a dosis altas (200 ug/kg) dos veces por día durante 10 días, con una cita posterior.
9. Inyecciones de aglepristone (10 mg/kg), dos veces, a intervalos de 24 h, con una cita posterior.

REFERENCIAS

1. Birchard J. Manual clínico de pequeñas especies. 1ª. ed. México: Editorial McGraw-Interamericana; 1996. p.1070.
2. Hart J. Endocrine pathology of estrogens, species differences. *Pharmacol Ther* 1990; 47:203-18.
3. Tilley, Smith L. La consulta veterinaria en cinco minutos canina y felina. Buenos Aires (Arg): Editorial Intermédica; 1998. p.639.
4. Wanke M, Romagnoli S, Verstegen J, Concannon P. Recent Advances in Small Animal Reproduction, International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA 2002. (Fecha de acceso 11 de Febrero). URL disponible en: http://www.ivis.org/advances/Concannon/wanke/chapter_frm.asp?LA=1
5. Ettinger S, Feldman E. Tratado de medicina interna veterinaria enfermedades del perro y el gato. Volumen 2. Quinta edición. Buenos Aires (Arg): Editorial Intermedica; 2002; p.2059.
6. Couto C, Nelson R. Medicina interna de pequeños animales. Vol. 2. Tercera edición. Buenos Aires (Arg): Editorial Intermédica; 2005; p.949.
7. Crafts R. The effects of estrogens on the bone marrow of adult female dogs. *Blood* 1948; 3: 276-285.
8. Weiss D, Evanson O, Sykes J. Retrospective Study of Canine Pancytopenia. *Pathology* 1999; 28:83-88.
9. Farris G, Benjamin S. Inhibition of myelopoiesis by conditioned medium from cultured canine thymic cells exposed to estrogen. *Am J Vet Res.* 1993; 54: 1366-1373.
10. Beasley V. Estrogenic and antiestrogenic toxicants. *Veterinary Toxicology. International information service.* 1999. Ithaca NY (www.ivis.org). (fecha de acceso 11 de febrero de 2007). URL disponible en: <http://www.ivis.org/advances/Beasley/cpt8c/ivis.pdf>
11. Brunckhorst SC, Vuono L, Campanut BR. Interrupção eletiva da gestação em cães (*Canis familiaris*, Linnaeus, 1758). *Braz J Vet Res Anim Sci* [online]. 2000, vol. 37, no. 3 (Fecha de acceso 22 de Febrero de 2007). URL Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-95962000000300009&lng=en&nrm=iso. ISSN 1413-9596.
12. Concannon P, Yeager A, Frank D, et al. Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogestagen, mifepristone, in dogs. *J Reprod Fertil* 1990; 88:99-104.