



Gestación prolongada asociada con la prescripción inadecuada de medroxiprogesterona acetato. ¿Es racional y ético el uso de progestágenos exógenos en perras?*

Revista
Colombiana de
Ciencias
Pecuarias

María S González-Domínguez^{1,2}, Zoot, MV; Juan G. Maldonado-Estrada, MVZ, PhD.^{2,3}

¹ Grupo Inca, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Instituto CES; ² Mediservet Ltda., ³ Centauro (Grupo de Investigación en Ciencias Veterinarias), Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia.
mgonzalez@ces.edu.co

(Recibido: 25 agosto, 2006; aceptado: 30 octubre, 2006)

Resumen

Los progestágenos sintéticos como la medroxiprogesterona acetato (MPA) y el proligestone (PRO) son usados en caninos como medicamento para prevenir la presentación del celo en perras, a pesar de existir abundante evidencia de su asociación con el aumento de la presentación de tumores mamarios y uterinos, complejo hiperplasia quística endometrial-piometra y alteraciones de la hormona del crecimiento que cursan con acromegalia. En el presente estudio se informa de un caso de gestación prolongada asociada con la administración de MPA para prevenir la gestación después de una monta no deseada, en una perra de raza Fox terrier pelo de alambre de cinco años de edad a quien se le prescribió de manera errónea MPA para la monta no deseada. La paciente se recibió a los 74 días postmonta, con abdomen distendido pero sin dificultad respiratoria ni cambios importantes en el hemoleucograma; el examen clínico y la radiografía revelaron la presencia de seis fetos en proceso de maceración; la paciente fue sometida a operación cesárea para la extracción de los fetos macerados seguida de ovariectomía. La evolución clínica fue favorable. En la discusión se hacen unos planteamientos críticos sobre la racionalidad y la ética del uso de los progestágenos exógenos, al igual que de la aplicación de productos estrogénicos, para el control de eventos reproductivos en perras, como la monta no deseada o la supresión del celo, y se proponen otras alternativas terapéuticas.

Palabras clave: distocia, maceración fetal, monta indeseada, progestágenos.

Introducción.

La consulta por monta no deseada y la supresión de la ocurrencia del celo y sus manifestaciones clínicas, son dos de las causas más frecuentes de consulta en la práctica reproductiva de la hembra canina: la primera, se presenta como resultado de

la cubrición por un macho no deseado en una perra en estro, que probablemente se tenía programada para otro reproductor o porque los propietarios no tienen la intención de someter su perra a una gestación; y la segunda, es el resultado de la inconformidad de los propietarios con todo el comportamiento de la perra durante el proestro y

* Este trabajo fue premiado con el "Primer puesto al mejor caso clínico, Premio Santiago Reyes Amaya", en el Sexto Congreso Nacional VEPA COLOMBIA, realizado en la ciudad de Santa Marta, Colombia, en octubre de 2006.

el estro. Las alternativas terapéuticas para la monta no deseada han incluido la utilización de principios estrogénicos con el fin de alterar la movilidad de los gametos en la trompa uterina (34), o lavados uterinos inmediatamente después de la monta, con el aparente propósito de eliminar la mayor cantidad posible de espermatozoides o crear un medio adverso para estos, a pesar de tratarse de esquemas terapéuticos que no están basados en resultados de estudios clínicos completos. Por otra parte, la administración de estrógenos exógenos puede estar asociada con efectos colaterales a mediano y largo plazo como tumores mamarios (8, 22) y piómetra (30). Otros medicamentos prescritos incluyen progestágenos (10), cuyo uso tampoco tiene un sustento experimental en estudios clínicos completos.

Para la supresión de la ocurrencia del celo tradicionalmente se han utilizado productos sintéticos derivados de la progesterona como el acetato de medroxiprogesterona, la proligestona, cuya prescripción se recomienda para prevenir la ocurrencia del celo, siempre y cuando este no se haya hecho manifiesto (antes de la fecha esperada para el inicio del proestro) y las acetatos de megestrol (1, 10), potente inductor de tumores mamarios en perras de la raza beagle (33) y melengestrol, este último en forma de preparado para administración por vía oral (40) de poco uso en la práctica reproductiva canina, pero que fue probado en la década de los 70's cuando demostró sus potentes efectos colaterales adversos, por su uso prolongado, caracterizados por hiperplasia quística endometrial (2, 40) distocia, piómetra y cambios en el hemoleucograma (21).

Evaluación del paciente

Reseña

Paciente canino, raza fox terrier pelo de alambre, de 5 años de edad y 12 kg de peso, con esquemas de vacunación vigentes, sin antecedentes de enfermedades alérgicas o recurrentes, que fue llevado al servicio de consulta externa del Centro de Medicina Veterinaria y Zootecnia del Instituto CES de Medellín, con proceso gestacional después de 74 días del apareamiento.

Anamnesis

Al consultar sobre antecedentes del estro y el apareamiento, la propietaria manifestó que la perra tuvo un apareamiento no deseado y al día siguiente fue llevada a un almacén agropecuario en donde se le prescribió acetato de medroxiprogesterona (MPA) inyectable, por vía subcutánea (dosis no conocida). Una semana antes de la consulta, la perra había presentado ligeros prodromos de parto, pero no hubo desencadenamiento del mismo. La propietaria manifestó que no se preocupó porque la perra estuviera gestante, porque le habían asegurado que la perra no lo quedaría.

Hallazgos al examen físico

Al momento de la consulta presentó constantes fisiológicas normales; cuando se le practicó palpación abdominal se palparon estructuras fetales duras, sin contenido amniótico, razón por la cual se estableció el diagnóstico presuntivo de maceración fetal.

Ayudas diagnósticas

La perra fue sometida a examen radiográfico de abdomen, donde se detectaron estructuras fetales de aspecto desordenado, con seis cráneos fetales identificados en la radiografía, y estructuras vertebrales y miembros dispuestas de manera desordenada (Véase Figura 1). Por este motivo se confirmó el diagnóstico de maceración fetal.

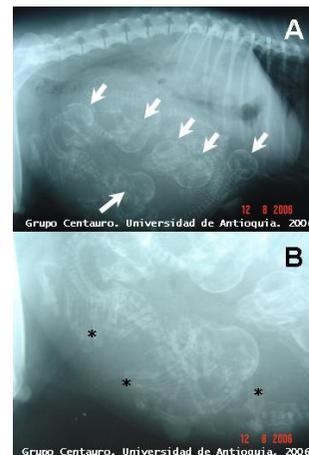


Figura 1. Radiografía de abdomen: A, identificación de seis estructuras fetales en proceso de maceración (flechas); B, detalle de las estructuras óseas fetales, indicativas de un proceso de maceración (asteriscos).

Tratamiento

Ante la evidencia diagnóstica de la maceración y al riesgo potencial de infección uterina, se procedió a realizar la operación cesárea para la extracción de los fetos macerados. La perra fue sometida a preanestesia con diazepam (0.5 mg/kg), y atropina sulfato (0.01 mg/kg). El procedimiento quirúrgico se realizó bajo anestesia general con ketamina, dosis de inducción de 10 mg/kg, y dosis de mantenimiento de 5 mg/kg. La cesárea se realizó por la técnica de abordaje ventral medial. Al hacer el abordaje al útero se observó su estado de compromiso, con paredes delgadas, de color verde oscuro de aspecto traslúcido, razón por la cual se procedió a realizar la ovariectomía. Los planos quirúrgicos se suturaron con vycril® (3-0), y la piel con corapalene® (2-0). El tratamiento postoperatorio se instauró con cefalexina (25 mg/kg, vía oral, cada 8 horas durante ocho días, ketoprofeno (1 mg/kg, vía p.o., cada 24 horas/ 3 días), y lavado de la herida.

Hallazgos macroscópicos

Una vez extraído el útero con su contenido, se practicó una incisión para observar los fetos, los cuales presentaron aspecto compacto, color verde oscuro e inicio de proceso de descomposición.

Evolución

A los diez días postoperatorios la perra presentó reacción de rechazo a la sutura y se sometió a exploración de la herida mediante anestesia general, se retiró el vycril® y se suturó de nuevo la piel con Corpalon® 2-0, se prescribió de nuevo la cefalexina durante cinco días a la dosis indicada y lavados de la herida hasta la cicatrización completa. Los puntos se retiraron a los ocho días cuando se observó la resolución completa del proceso inflamatorio de rechazo.

La paciente evolucionó de forma favorable hasta el retiro de la sutura con remisión completa de los síntomas de rechazo. A pesar del proceso de maceración, la perra no presentó compromiso sistémico de sistema renal, cardiorrespiratorio, hepático o nervioso, razón por la cual se concluye

que la intervención se realizó en el momento oportuno antes del inicio de un proceso séptico asociado con la maceración.

Discusión

La paciente del presente caso consultó por una gestación prolongada consecuente con la administración de MPA en forma de depósito, que había sido administrada con el fin de evitar los efectos de una monta no deseada, cuando el proestro y el estro había hecho su curso clínico, lo cual no tuvo efecto en la prevención de la gestación, como lo pretendía la persona que hizo la prescripción. Los derivados sintéticos de la progesterona como la MPA (9) y el proligestin (PRO) (43) han sido utilizados desde hace más de treinta años como agente para prevenir la ocurrencia del estro en las perras. La MPA fue propuesta en su inicio como agente hormonal para suprimir los síntomas de la endometriosis en mujeres (20) y luego fue propuesto como agente anticonceptivo para perras, a pesar de que los primeros estudios realizados en perras Beagle bajo condiciones experimentales, demostraron la ocurrencia de un alto porcentaje de animales que desarrollaron efectos colaterales adversos al ser tratados con megestrol acetato (29) u otros progestágenos, incluyendo nodulaciones y tumores mamarios (13, 18, 44), complejo hiperplasia quística endometrial - piómetra (29, 31) y alteraciones de la función adenohipofisiaria (11, 39).

Por experiencia propia de los autores y de varios colegas dedicados a la práctica clínica de pequeñas especies, la administración de productos hormonales de depósito para la prevención del estro y la monta no deseada, suelen presentar efectos colaterales diversos, incluidos el piómetra (25) y lesiones uterinas (45), los tumores mamarios (13) y, como se describe en el presente caso, la gestación prolongada.

Hallazgos colaterales de la terapia con hormonas esteroideas sexuales en perras

Progestágenos

Los informes en la literatura sobre los efectos colaterales del uso de progestágenos sintéticos

en perras son controvertidos: algunos estudios favorecen el uso del MPA para la supresión del celo, no informan efectos colaterales (9, 23, 34) en sus estudios, pero todos ellos son trabajos en donde se evalúa un número reducido de animales, ni hacen parte de ensayos clínicos de Fase III ó IV, lo que le resta validez y peso estadístico a los resultados. Por el contrario, otros autores informan la ocurrencia de de varias patologías (13, 34, 45), como se expone a continuación.

En un estudio de casos y controles que incluyó una muestra de 98 perras en el grupo tratado con MPA (y 98 en el grupo control), se halló un 38% de incidencia de tumores mamarios, comparado con un 22% en las perras del grupo control, lo que resultó en una razón de disparidad (*Odds ratio*) de 2.3 (que significa una predisposición mayor de dos veces de presentar tumores mamarios en las perras tratadas). Además, entre el grupo de perras de casos, el 91% de los tumores mamarios mostró signos de malignidad (41). Por su parte, la MPA ejerce efectos supresores de la respuesta inmune de tipo humoral y celular, así como suprime la circulación y recirculación de los leucocitos (42). A nuestro criterio, este podría ser uno de los mecanismos por los cuales, a través de la disminución de la vigilancia inmunológica, se pueda presentar la mayor incidencia de tumores, mientras que por su efecto en la circulación de los leucocitos, se presente el aumento en la incidencia de piómetra.

Otros efectos colaterales de la administración de MPA y PRO, incluyen la hepatopatía inducida por esteroides, la alteración del eje hipotálamo-hipófisis-adrenocortical con supresión de la respuesta de la producción de ACTH ante la administración de factor liberador de corticotropina (CRH, del inglés *Corticotropin-Releasing Hormone*) y baja producción de cortisol, asociados con atrofia de las zonas reticulada y fasciculada de la glándula adrenal, los cuales pueden resultar en síndrome cushinoide (39).

Mecanismos de acción

En perras de la raza Beagle se informó la mayor susceptibilidad a la presentación de tumores en respuesta al tratamiento hormonal con progestágenos exógenos. El mecanismo de acción

de la progesterona incluye cambios genómicos que cursan con hiperplasia de lóbulos mamarios, adenomas sencillos o adenomas complejos (13). Estos procesos están asociados con un aumento en la secreción pituitaria de hormona del crecimiento y disminución de la producción de cortisol, lo cual puede ser potenciado con el uso combinado de progestágenos con estrógenos (28, 36). Por otra parte, en el 33% de perras sometidas a tratamientos prolongados con MPA, se desarrolló diabetes (28).

La administración de progesterona exógena indujo cambios en la morfología del endometrio hacia las 12 semanas de tratamiento, caracterizados por atrofia y engrosamiento del miometrio sin dilatación de las glándulas endometriales, acompañados de una reducción en la expresión de receptores de estrógenos (receptor tipo alfa) y progesterona en la pared uterina (14). Hacia las 24 semanas de tratamiento, se presentaron quistes en las glándulas endometriales y retorno del grosor del miometrio y de la expresión de los receptores de estrógenos y progesterona a sus valores normales. Los autores sugieren que este cambio en la expresión de receptores después del tratamiento prolongado, refleja un escape de los receptores al efecto regulador negativo de la progesterona exógena (14). De esta manera, los tratamientos prolongados estarían acompañados de una estimulación aumentada del receptor con el consecuente efecto sobre la proliferación celular y el desarrollo de la hiperplasia quística endometrial (2).

Estrógenos

Mestranol. El mestranol (17 alpha-ethinylestradiol-2 methyl ether) se ha usado por vía oral (5 mg) en perros de la raza beagle para suprimir la concepción con un 95% de efectividad por su efecto sobre la viabilidad embrionaria en los primeras semanas de gestación. Sin embargo, estos hallazgos no han sido contrastados por otros estudios, situación que le resta validez a los hallazgos informados (23).

Diethylstilboestrol. (DES). El DES es un estrógeno no esteroide para administración oral, que se ha utilizado en la práctica veterinaria en

Colombia durante más de 20 años, administrado por vía intramuscular, con la supuesta justificación de suprimir la fertilización después de la monta no deseada, por su aparente efecto sobre la movilidad de la trompa uterina y consecuentemente por alterar la migración de los espermatozoides al sitio de la fertilización o la fertilización. De manera similar a lo ocurrido en Colombia, en otros países se ha utilizado sin evidencia clínica experimental (34).

En un estudio realizado en perras a las que se les administró el producto a diferentes dosis en las etapas de proestro tardía, estro y diestro temprano, la mayoría de las perras quedaron gestantes sin importar la dosis de etilestilbestrol utilizada, con dos casos de piómetra en perras que recibieron cipionato de estradiol. Este hallazgo deja sin sustento la utilización del etilestilbestrol como agente anticonceptivo en perras (8). Sin embargo, el producto se ha usado a pesar de la evidencia experimental sobre su potencial carcinogénico y mutagénico en diversas especies de animales de experimentación y la inducción de carcinomas papilares ováricos en perras (27). En otro estudio de casos y controles que incluyó una muestra de 953 perras con piómetra se halló que la administración de estrógenos aumentó el riesgo de piómetra en perras hasta los cuatro años de edad (30).

Mecanismos de acción. No existe evidencia sobre la alteración de la movilidad espermática o el transporte de gametos en perros después de la administración de DES. Por el contrario, sus efectos colaterales adversos se han descrito en animales de experimentación, en donde se ha informado efectos sobre la mayoría de los órganos por alteración del intercambio de cromátidas hermanas, síntesis

descontrolada de ADN, aberraciones cromosómicas, ruptura del huso mitótico, y aneuploidía (27) (Véase Tabla 1).

Alternativas terapéuticas para el control del estro y la monta no deseada en perras

Con base en la evidencia experimental informada en la literatura sobre los efectos colaterales adversos del uso prolongado de la MPA y el PRO en perras (3), asociados con la inducción de tumores mamarios por la producción de hormona del crecimiento (GH) de origen mamario (36, 37) y por la experiencia clínica de los autores, se propone tener mucha precaución con la prescripción de hormonas de naturaleza esteroide (27) o sus agonistas (23) en la clínica reproductiva canina, en especial en el momento de definir el tratamiento de elección para la supresión del celo o la monta no deseada: se debe prestar especial atención a evitar el uso de la MPA para la supresión de la presentación y manifestación del celo en forma consecutiva, cuando se incurrirá en un mayor riesgo de obtener efectos colaterales indeseados (37, 38), recomendación indicada por los fabricantes de los productos disponibles en el mercado.

En el primer grupo, se encuentran las perras cuyos propietarios consultan por una monta no deseada, para lo cual se sugiere considerar otras opciones medicamentosas, más ajustadas a preservar la salud futura de la perra. Una de estas alternativas, consiste en la aplicación del siguiente protocolo:

1. El veterinario debe realizar un examen clínico completo, con un análisis detallado de los anamnésticos, con el fin de prever la fecha más probable del inicio del proestro o del estro (16).

Tabla 1. Efectos colaterales de los estrógenos exógenos en animales de experimentación y en caninos.

Especie	Producto	Órgano afectado	Efectos	Observaciones	Referencia
Canino	Estrógenos	Médula ósea	Hipoplasia Aplasia	Administración de estradiol cyclopentylpropionate y DES	(22) (6)
Canino	Estrógenos	Útero	Piómetra	Razón de disparidad >6 respecto perras control	(30)
Canino	Estrógenos	Útero	Aumento de ER	Efecto potenciador junto con progestágenos (MPA)	(15)

2. Realizar un seguimiento citológico y una estimación de la probabilidad de que la perra quede gestante, con base en los siguientes criterios:
 - a. Cuando las células superficiales del extendido estén en valores que oscilen entre 65 y 75%, se considerará que la perra se encuentra cerca del pico preovulatorio de la hormona luteinizante (LH), en cuyo caso habrá baja posibilidad de gestación.
 - b. Cuando las células superficiales del extendido estén en valores que oscilen entre 75 y 85% del extendido, se considerará que la perra se encuentra cerca del inicio del periodo ovulatorio, en cuyo caso habrá alta posibilidad de gestación (7).
 - c. Cuando al momento de la consulta se encuentre más del 90% de células superficiales y entre ellas una mayoría de células queratinizadas, la probabilidad de que la perra quede gestante se debe considerar cerca del 100%.
 - d. Si la perra contiene proporciones celulares diferentes a las sugeridas, la probabilidad de quedar preñada es demasiado baja.
3. Cuando se estime que la probabilidad de gestación es alta, se debe confirmar la gestación por examen ecográfico a partir de los días 22 a 24 de la monta no deseada, o mediante palpación abdominal (17) entre los días 25 y 30 después del apareamiento. En caso negativo, la perra se habrá librado de un tratamiento hormonal inadecuado por sus efectos colaterales adversos.
4. En caso de gestación confirmada, y sólo ante la insistencia del propietario para suspender el curso normal de la gestación, se podría esperar hasta los días 30 a 32 después del apareamiento no deseado, cuando la gestación de la perra pasa a depender predominantemente de la prolactina (12, 24), para proceder a realizar una interrupción de la gestación mediante el uso de agonistas dopaminérgicos (5), como los derivados de la ergotamina (32), o de inhibidores de la prolactina (16), como la bromocriptina (19, 26, 35).

En el segundo grupo de consulta se encuentran los casos de propietarios que desean suprimir las

manifestaciones clínicas del estro en las perras, ante lo cual se recomienda sugerirles la intervención quirúrgica para realizar la ovariectomía. Se recomienda mucha prudencia en la prescripción de hormonas esteroideas exógenas en dosis altas o tratamientos prolongados, por su alto porcentaje de efectos colaterales. Además, se debe hacer un seguimiento clínico de la paciente a mediano y largo plazo, para detectar posibles asociaciones con el desarrollo de patologías mamarias, uterinas y ováricas.

Conclusiones

Al revisar la literatura científica sorprende que después de más de 30 años de informes sobre los efectos colaterales del uso de progestágenos en perras, su administración con diferentes propósitos terapéuticos, siga siendo una práctica común entre muchos veterinarios dedicados o no a la práctica de pequeñas especies animales.

El aspecto más crítico de esta situación es que tanto la comunidad de clínicos veterinarios como las autoridades sanitarias para la regulación y el control de medicamentos de uso veterinario, permitan el uso de productos farmacológicos como la MPA y el progestone, y el megestrol acetato, que en caso de ser utilizados sin las precauciones debidas respecto de la dosis administrada y el momento del ciclo estral en el cual se aplican, podrían inducir altos porcentajes de efectos colaterales adversos en las perras que sean sometidas a dichos tratamientos, en especial cuando la perra ha iniciado el proestro o el estro, cuando la estimulación estrogénica del endometrio, cursa con una mayor sensibilización al efecto de los progestágenos exógenos (3).

Por otra parte, los grupos de investigación podrían abordar el diseño de estudios clínicos controlados cuyos resultados permitan a las autoridades de regulación y control de medicamentos de uso en la práctica de pequeñas especies animales, un mejor control de la distribución de medicamentos hormonales de naturaleza esteroide, que deben ser prescritos sólo por médicos veterinarios. Además, se sugiere a las autoridades y al Tribunal de Ética de Medicina Veterinaria, plantear a las autoridades que ejerzan un control sobre los almacenes

agropecuarios y farmacias veterinarias, para evitar que suministren productos veterinarios que no tengan una prescripción médica firmada por un médico veterinario con matrícula profesional.

Los medicamentos basados en los derivados de la ergotamina, solos o combinados con derivados sintéticos de la PGF_{2x}, se vislumbran como una alternativa terapéutica para la supresión de la gestación en perras. Por el momento, se espera el diseño y ejecución de estudios clínicos

completos para probar su eficacia y seguridad para el uso en perras en nuestro medio.

Agradecimientos

Las actividades de investigación de los autores son patrocinadas por el Instituto CES, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Medellín (Grupo INCA); y por la Estrategia de sostenibilidad 2005-2006 para grupos de excelencia de la Universidad de Antioquia (Grupo Centauro).

Summary

Prolonged pregnancy associated to an inappropriate medroxyprogesterone acetate prescription in a bitch. Is rational and ethics the use of exogenous progestin in the bitch?

Medroxyprogesterone acetate (MPA) has been commonly used as a contraceptive in bitches by its effect on preventing estrous presentation, instead of abundant evidence on undesirable collateral effects such as uterine and mammary tumors and nodules, Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex, as well as acromegaly-like lesions. In this report a 6 year -old Fox-terrier wire coat bitch is presented which was administered a depot MPA formulation in order to prevent an undesired mating-related pregnancy that was attended at the by a prolonged pregnancy at day 74 after the undesired mating. The patient showed distended abdomen, dyspnea, with no changes in hemoleukograms values, but with macerated fetuses as diagnosed by clinical and radiographic findings. An elective cesarean operation followed by ovary hysterectomy was performed. The patient showed an optimal clinical evolution. Several aspects related to the use of MPA in canine reproduction, the recommendation to cautiously prescribe its use as contraceptive agents in bitches, as well as the consideration of other alternatives for management of undesired mating in dogs, are discussed.

Key words: *dystocia, fetal maceration, progestagens.*

Referencias

- Arora N, Sandford J, Browning GF, Sandy JR, Wright PJ. A model for cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex in the bitch. *Theriogenology* 2006: (en prensa)
- Bhattia SFM, Rao NAS, Okkens AC, Mol JA, Duchateau L, et. al. Role of progestin-induced mammary-derived growth hormone in the pathogenesis of cystic endometrial hyperplasia in the bitch. *Domest Anim Endocrinol* 2006 Agosto 10 (En prensa).
- Barragry TB. *Veterinary drug therapy*. Lea and Fabiger. Philadelphia, 1994; capítulo 41. p1003-1020.
- Beijerink NJ, Bhatti SF, Okkens AC, Dieleman SJ, Mol JA, et. al. Adenohypophyseal function in bitches treated with medroxyprogesterone acetate. *Domest Anim Endocrinol* 2006 Jan 18.
- Beijerink NJ, Kooistra HS, Dieleman SJ, Okkens AC. Serotonin antagonist-induced lowering of prolactin secretion does not affect the pattern of pulsatile secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in the bitch. *Reproduction* 2004; 128:181-188.
- Bland-van den Berg P, Bomzon L, Lurie A. Oestrogen-induced bone marrow aplasia in a dog. *J S Afr Vet Assoc* 1978; 49:363-365.
- Bouchard GF, Solorzano N, Concannon PW, Youngquist RS, Bierschwal CJ. Determination of ovulation time in bitches based on teasing, vaginal cytology, and elisa for progesterone. *Theriogenology* 1991; 35:603-611.
- Bowen RA, Olson PN, Behrendt MD, Wheeler SL, Husted PW, et. al. Efficacy and toxicity of estrogens commonly used to terminate canine pregnancy. *J Am Vet Med Assoc* 1985 15; 186:783-788.

9. Bryan HS. Parenteral use of medroxyprogesterone acetate as an antifertility agent in the bitch. *Am J Vet Res* 1973; 34:659-663 (Abstract consultado en Pubmed).
10. Burke TJ, Reynolds HA Jr. Megestrol acetate for estrus postponement in the bitch. *J Am Vet Med Assoc* 1975; 167:285-287.
11. Concannon P, Altszuler N, Hampshire J, Butler WR, Hansel W. Growth hormone, prolactin, and cortisol in dogs developing mammary nodules and an acromegaly-like appearance during treatment with medroxyprogesterone acetate. *Endocrinology* 1980; 106:1173-1137.
12. Concannon PW, McCann JP, Temple M. Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. *J Reprod Fertil Suppl* 1989; 39:3-25.
13. Concannon PW, Spraker TR, Casey HW, Hansel W. Gross and histopathologic effects of medroxyprogesterone acetate and progesterone on the mammary glands of adult beagle bitches. *Fertil Steril* 1981; 36:373-387.
14. De Bosscher H, Ducatelle R, Tshamala M, Coryn M. Changes in sex hormone receptors during administration of progesterone to prevent estrus in the bitch. *Theriogenology* 2002; 58:1209-1217.
15. Dhaliwal GK, England GC, Noakes DE. The influence of exogenous steroid hormones on steroid receptors, uterine histological structure and the bacterial flora of the normal bitch. *Anim Reprod Sci* 1999; 56:259-277.
16. Eilts BE. Pregnancy termination in the bitch and queen. *Clin Tech Small Anim Pract* 2002; 17:116-123.
17. Feldman EC, Nelson RW. *Endocrinología y reproducción en perros y gatos*. 2ed. Ed Mc-Graw-Hill Interamericana. Mexico, 1996; Capítulos 17 y 18. p571-620.
18. Frank DW, Kirton KT, Murchison TE, Quinlan WJ, Coleman ME, et. al. **Mammary tumors and serum hormones in the bitch treated with medroxyprogesterone acetate or progesterone for four years.** *Fertil Steril* 1979; 31:340-346.
19. Gobello C. Dopamine agonists, anti-progestins, anti-androgens, long-term-release GnRH agonists and anti-estrogens in canine reproduction: A review. *Theriogenology* 2006 (en prensa).
20. Goldzieher JW. Symposium on steroid hormones. 1. Synthetic progestational steroids. Their significance and use. *Tex State J Med* 1961; 57:962-967 (Abstract consultado en Pubmed).
21. Goyings LS, Sokolowski JH, Zimbelman RG, Geng S. Clinical, morphologic, and clinicopathologic findings in Beagles treated for two years with melengestrol acetate. *Am J Vet Res* 1977; 38:1923-1931.
22. Hall EJ. Use of lithium for treatment of estrogen-induced bone marrow hypoplasia in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 200:814-816.
23. Jochle W, Lamond DR, Anderson AC. Mestranol as an abortifacient in the bitch. *Theriogenology* 1975; 4:1-9.
24. Kooistra HS, Okkens AC, Mol JA, van Garderen E, Kirpensteijn J, et. al. Lack of association of progestin-induced cystic endometrial hyperplasia with GH gene expression in the canine uterus. *J Reprod Fertil Suppl.* 1997; 51:355-61.
25. Kooistra HS, Okkens AC. Secretion of prolactin and growth hormone in relation to ovarian activity in the dog. *Reprod Domest Anim* 2001; 36:115-119.
26. Litter M. *Farmacología*. 6 ed. El Ateneo. Buenos Aires, 1980. Capítulo 39; p1236-1276.
27. Marselos M, Tomatis L. Diethylstilboestrol: II, pharmacology, toxicology and carcinogenicity in experimental animals. *Eur J Cancer* 1992; 29A:149-155.
28. McCann JP, Altszuler N, Hampshire J, Concannon PW. Growth hormone, insulin, glucose, cortisol, luteinizing hormone, and diabetes in beagle bitches treated with medroxyprogesterone acetate. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 116:73-80.
29. Nelson LW, Kelly WA. Progestogen-related gross and microscopic changes in female Beagles. *Vet Pathol* 1976; 13:143-156.
30. Niskanen M, Thrusfield MV. Associations between age, parity, hormonal therapy and breed, and pyometra in Finnish dogs. *Vet Rec* 1998; 143:493-498.
31. Noakes DE, Dhaliwal GK, England GC. Cystic endometrial hyperplasia/pyometra in dogs: a review of the causes and pathogenesis. *J Reprod Fertil Suppl* 2001; 57:395-406.
32. Nothling JO, Gerber D, Gerstenberg C, Kaiser C, Dobeli M. Abortifacient and endocrine effects of metergoline in beagle bitches during the second half of gestation. *Theriogenology* 2003; 59:1929-1940.
33. Owen LN, Briggs MH. Contraceptive steroid toxicology in the Beagle dog and its relevance to human carcinogenicity. *Curr Med Res Opin* 1976; 4:309-329.
34. Page SW. Diethylstilboestrol--clinical pharmacology and alternatives in small animal practice. *Aust Vet J* 1991; 68:226-230.

35. Palmer CW, Post K. Prevention of pregnancy in the dog with a combination of prostaglandin F₂ alpha and bromocriptine. *Can Vet J* 2002; 43:460-462.
36. Rutteman GR, Stolp R, Rijnberk A, Loeffler S, Bakker JA, et. al. Medroxy-progesterone acetate administration to ovariectomized, oestradiol-primed beagle bitches. Effect on secretion of growth hormone, prolactin and cortisol. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 114:275-282.
37. Selman PJ, Mol JA, Rutteman GR, Rijnberk A. Progestin treatment in the dog. I. Effects on growth hormone, insulin-like growth factor I and glucose homeostasis. *Eur J Endocrinol* 1994; 131:413-421.
38. Selman PJ, Mol JA, Rutteman GR, Rijnberk A. Progestin treatment in the dog. II. Effects on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Eur J Endocrinol* 1994; 131:422-430.
39. Selman PJ, Mol JA, Rutteman GR, van Garderen E, van den Ingh TS, et. al. Effects of progestin administration on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and glucose homeostasis in dogs. *J Reprod Fertil Suppl.* 1997; 51:345-354.
40. Sokolowski JH, VanRavenswaay F. Effects of melengestrol acetate on reproduction in the Beagle bitch. *Am J Vet Res* 1976; 37:943-945.
41. Stovring M, Moe L, Glattre E. A population-based case-control study of canine mammary tumours and clinical use of medroxyprogesterone acetate. *APMIS* 1997; 105:590-596.
42. Turcotte JG, Haines RF, Brody GL, Meyer TJ, Schwartz SA. Immunosuppression with medroxyprogesterone acetate. *Transplantation* 1968; 6:248-260.
43. van Os JL, Oldenkamp EP. Oestrus control in bitches with proligestone, a new progestational steroid. *J Small Anim Pract* 1978; 19:521-529.
44. van Os JL, van Laar PH, Oldenkamp EP, Verschoor JS. Oestrus control and the incidence of mammary nodules in bitches, a clinical study with two progestogens. *Vet Q* 1981; 3:46-56.
45. Von Berky AG, Townsend WL. The relationship between the prevalence of uterine lesions and the use of medroxyprogesterone acetate for canine population control. *Aust Vet J* 1993; 70:249-250.