

In: **Recent Advances in Small Animal Reproduction**, P.W. Concannon, G. England, J. Verstegen and C. Linde-Forsberg (Eds.)

Publisher: International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA.

Métodos farmacológicos para la interrupción de la gestación en perros y gatos incluyendo la utilización de prostaglandinas, agonistas de la dopamina y dexametasona (13-Aug-2002)

M. M. Wanke¹, S. Romagnoli², J. Verstegen³ and P. W. Concannon⁴

¹University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

²Stefano Romagnoli, University of Padua, Agripolis, Legnaro, Italy.

³John Verstegen, University of Liege, Liege, Belgium.

⁴Patrick Concannon, Cornell University, Ithaca, NY, USA.

Traducido por: **M. M. Wanke**, University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina., (16-Jan-2003).

Introducción

En los últimos años, se han descrito y revisado varios métodos para interrumpir gestaciones no deseadas en perros y gatos [1-9]. Estos han sido aún más caracterizados, ampliados y perfeccionados, por estudios clínicos y experimentales adicionales [10-16] según se resume en esta revisión. El objetivo de la presente revisión, es presentar el estado actual de los métodos utilizados en la clínica para interrumpir la gestación en caninos y felinos. Las bases de la gestación canina y felina, han sido revisadas en otra parte [17,18].

Algunos autores y sociedades veterinarias ya no recomiendan ó consideran ética la utilización de estrógenos como tratamiento inmediato a un servicio no deseado por varias razones [5,8] que comprenden el hecho de que (a) muchas perras que han recibido servicios no deseados en realidad no están preñadas; (b) no hay una dosis de estrógenos (cipionato de estradiol (ECP) ó dietilestilbestrol (DES)) que haya demostrado ser rutinariamente segura y eficaz; (c) existen otras terapéuticas, entre ellas la administración de prostaglandina-F 2alfa (PGF) 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) se observó que la administración de estrógenos como anticonceptivos trae como consecuencia enfermedad uterina; y (e) en un estudio prospectivo, las dosis de estrógenos que parecían seguras como anticonceptivas no eran rutinariamente eficaces, y las que parecían rutinariamente eficaces, se observó que causaban enfermedad uterina, por lo menos cuando se aplicaban después de la ovulación [19]. Se han propuesto recientemente dosis muy bajas de formulaciones estrogénicas, pero aún no se ha determinado si son totalmente seguras y eficaces y no parecen ser objeto de estudios prospectivos.

Basado en estudios realizados en gatos, el mecanismo de acción de los estrógenos como tratamiento en servicios no deseados parece involucrar el cierre persistente de la unión utero-tubárica que impide el transporte de los embriones, así como un posible efecto embriotóxico directo [20].

La mayoría de los métodos propuestos actualmente para la interrupción de la gestación en perros y gatos, actúan por interrupción ó interfiriendo con la acción de la progesterona sobre el útero y la adherencia de las placentas. Todas las especies de mamíferos, requieren de progesterona durante toda la gestación para el mantenimiento de la gestación. Los efectos de la progesterona comprenden la estimulación del desarrollo, diferenciación y secreción glandular del endometrio del útero gestante, la secreción endometrial de ciertos compuestos específicos que necesitan los embriones para su desarrollo, adherencia y nidación antes de su implantación; ayuda en la formación de la placenta, mantenimiento de la adherencia placentaria, reducción de la contractilidad del miometrio y mantenimiento de la inmovilidad uterina por múltiples mecanismos.

La PGF natural y los análogos de PGF más potentes son eficaces en la interrupción de la gestación debido a que (a) como en la mayoría de las especies, la PGF es luteolítica en los perros [1] y (b) los cuerpos lúteos son las únicas fuentes de progesterona en las perras preñadas [8]. Una luteólisis inducida por prostaglandinas produce una disminución en la

progesterona, una desaparición de su acción y como resultado la interrupción de la gestación. La PGF es también útero tónica y las contracciones uterinas causadas por ella facilitan su acción abortiva. Aunque que el uso de la PGF para interrumpir la gestación es experimental y su uso no ha sido aprobado ni está indicado en caninos, la droga se está utilizando cada vez más para este propósito en muchas prácticas veterinarias. La administración de PGF es por inyección a intervalos generalmente más frecuentes que una vez por día, y por lo tanto se torna laboriosa y cara debido a los costos de hospitalización y honorarios profesionales.

Los agonistas de la dopamina también se utilizan clínicamente para interrumpir la gestación en perras, ya sea solos ó combinados con prostaglandinas, especialmente en países europeos donde son comercializados como productos de uso veterinario. Los agonistas de la dopamina y los compuestos relacionados que incluyen la bromocriptina, la metergolina, y la cabergolina, son eficaces porque suprimen la secreción de prolactina. Esta es una luteotrofina requerida en la perra preñada. La administración de agonistas de la dopamina suprime la secreción de la prolactina y por lo tanto provoca luteólisis e interrupción de la gestación debido a la desaparición de la progesterona. En los Estados Unidos de Norteamérica, los agonistas de la dopamina bromocriptina y cabergolina, son comercializados solamente para uso humano y su utilización en pequeños animales es considerada experimental y no está aprobada. La bromocriptina tiene efectos secundarios significativos, la cabergolina, menos. La cabergolina está disponible como producto de uso veterinario en algunos países de Europa para el tratamiento de la pseudogestación, pero también se utiliza para la interrupción de la gestación.

La administración oral de corticosteroides es otra opción. Varios estudios publicados y no publicados han demostrado la eficacia de la terapia oral con dexametasona en la interrupción de la gestación en la perra, especialmente en situaciones donde no son posibles la hospitalización ó el tratamiento frecuente por el veterinario u otro profesional de la salud calificado. Sin embargo, debe considerarse si es adecuado utilizar en perros sanos una terapia con corticosteroides en dosis que son a su vez inmunosupresoras.

Los tratamientos con prostaglandinas y agonistas de la dopamina para interrumpir la gestación en gatos, son aparentemente eficaces, pero el número de estudios es limitado. La eficacia de la dexametasona en gatos no ha sido estudiada. Se han desarrollado protocolos para interrumpir la gestación combinando la utilización de prostaglandinas y agonistas de la dopamina tanto en perros como en gatos.

Por último, las antiprogestinas (antagonistas de la progesterona), semejantes al agente abortivo para humanos RU486, pueden ser muy eficaces para terminar con gestaciones no deseadas en cualquier especie, aunque su disponibilidad es en este momento muy limitada. No se sabe si alguna vez estas drogas estarán disponibles en más países que en aquellos pocos países europeos que actualmente tienen acceso a ellas.

También es importante considerar que en la mayoría de los métodos para interrumpir la gestación puede ser conveniente demorar el tratamiento hasta confirmar la gestación. En un estudio, más del 60% de las perras que habían sido servidas en forma no deseada, no estaban preñadas [21]. Por lo tanto, cuando se administra tratamiento anticonceptivo a las perras, aparentemente más de la mitad de los animales es tratada innecesariamente.

Organización - Las secciones incluidas en esta revisión pueden ser consultadas en forma independiente, pero están destinadas a ser leídas en forma secuencial y sus títulos son los siguientes.

- Uso de las prostaglandinas para interrumpir la gestación
- Uso de los agonistas de la dopamina para interrumpir la gestación
- Combinación de la terapia con agonistas de la dopamina y con prostaglandinas en perros y gatos
- Uso de los corticosteroides para interrumpir la gestación
- Antagonistas de la progesterona (antiprogestinas)
- Otros métodos de interrupción de la gestación
- Resumen

Advertencia - Los autores proveen esta información sin aceptar demandas respecto de la eficacia ó recomendaciones de uso. Muchos de los tratamientos descritos son experimentales y los productos no han sido recomendados para ser utilizados en pequeños animales, y los clínicos deberán tratar cualquier cuestión ética ó legal antes de considerar su uso.

Utilización de prostaglandinas para interrumpir la gestación

Las prostaglandinas (PGs) son prostanoides naturales derivados del ácido araquidónico y se encuentran en todos los tejidos. Las PGs son sustancias reguladoras con múltiples y variados efectos sobre la actividad bioquímica de los tejidos de los sistemas vascular, gastrointestinal, respiratorio y reproductivo. Se ha visto que la prostaglandina-F2 alfa (PGF) tiene efectos luteolíticos y uterotónicos en la mayoría de las especies mamíferas estudiadas. Además, la PGF tiene efectos potenciales sobre otros sistemas corporales. Los efectos secundarios comunes de la PGF en los perros, incluyen hipersalivación, bradicardia, reflejo de defecación y micción así como emesis [3]. La prostaglandina-F2 alfa, es comercializada en forma de sal de trometamina de la prostaglandina natural. Si se administra con la suficiente frecuencia y durante el tiempo necesario, la prostaglandina-F2 alfa puede utilizarse para interrumpir la gestación en perros en casi cualquier momento de la gestación, comenzando alrededor de una semana después del final del celo. Sin embargo, hay muchas decisiones que tomar acerca de las dosis, el momento y el manejo de cuando se utiliza esta terapia. El uso de esta droga tampoco está aprobado en perros y es experimental. Las precauciones que deben tener los clínicos y técnicos en el uso y manejo de la droga son críticas, ya que los efectos secundarios pueden ser debilitantes, incluyendo broncoconstricción. No debe ser manipulada por mujeres gestantes.

Prostaglandina-F2 alfa en perros - La eficacia abortiva de la PGF involucra la inducción a la luteólisis, la estimulación de las contracciones uterinas y la dilatación cervical. De estos, el efecto luteolítico es el más importante. En perros, la progesterona que mantiene la gestación proviene enteramente del cuerpo lúteo durante toda la gestación. Después del día 25-30 de gestación, la prostaglandina-F2 alfa induce luteólisis y reduce las concentraciones de progesterona a niveles casi no detectables con mayor facilidad que antes de este momento. La prostaglandina-F2 alfa rara vez es capaz de inducir luteólisis en gestaciones muy tempranas (día 1 - 15), si el tratamiento no se continúa hasta bien después del día 15 ó 20. Mientras más tarde en el ciclo se administra la prostaglandina, más rápida y fácilmente producirá la luteólisis. El uso de la PGF necesita de administración SC ó IM, dos a tres veces por día durante 4 - 6 días ó más. La mayoría de los correctores consideran la hospitalización como parte del protocolo, para permitir el seguimiento de los efectos secundarios y la confirmación de la eficacia del tratamiento [3]. En los lugares donde las regulaciones locales y de responsabilidad legal lo permiten, algunos clínicos después de evaluar cuidadosamente los efectos secundarios después de la primera administración de PGF, permiten a las perras regresar a sus hogares donde el tratamiento es continuado por los propietarios. La PGF comercial más frecuentemente utilizada en USA es la sal de trometamina de PGF-2alfa comúnmente denominada dinoprost (Lutalyse), que está comercializada para su utilización en ganado. El uso de este producto en pequeños animales es experimental, así como todos los productos de prostaglandinas, no está aprobado, y debería utilizarse un formulario de consentimiento donde el propietario de la mascota declare estar en conocimiento de que el producto no está indicado para su utilización en animales pequeños. No hay preparados comerciales de prostaglandinas en Norte América indicados para ser utilizados en perros ni gatos. Otras PGF de uso veterinario como el dinoprost producidos en otros países incluyen: SincroBovis y Dinolytic.

PGF en la mitad de la gestación - El curso de una terapia con PGF comenzando en la mitad de la gestación (alrededor del día 30), puede tener éxito si las inyecciones se dan por lo menos dos veces por día (Tabla 1). Se puede lograr buena eficacia utilizando:

- a) Dosis menores moderadas (30 a 50 ug/kg) durante 5 - 9 días;
- b) Dosis crecientes, comenzando con 30 - 50 y luego aumentando a 100 - 200 ug/kg después de varios días, o
- c) Dosis altas durante todo el tiempo (200 - 250 ug/kg)

Los efectos secundarios concomitantes incluyen emesis, salivación, defecación, micción y disnea. Los efectos secundarios típicamente son agudos y breves, dependen de la dosis, son autolimitantes y disminuyen en intensidad al repetir las dosis. Como los efectos secundarios son autolimitantes y varían considerablemente entre un perro y otro, lo mejor puede ser iniciar el tratamiento con una dosis baja de 50 ug/kg ó menos y luego aumentar la dosis con el tiempo de acuerdo a la respuesta del paciente.

La vida media de la PGF es de sólo segundos, y se encuentra en la circulación solamente unos pocos minutos después de una inyección intramuscular, ó tal vez un poco más si es administrada por vía subcutánea. Por lo tanto, es absolutamente necesaria la administración de múltiples dosis en el día para que el tratamiento sea eficaz tanto usando dosis bajas, como moderadas ó altas. El tratamiento debe continuarse hasta comprobar su eficacia por ecografía ó palpación. Si el tratamiento es interrumpido prematuramente puede ocurrir el aborto parcial de la camada. Pueden necesitarse 9 ó más días para interrumpir algunas gestaciones, cualquiera que sea la dosificación que se utilice, aunque habitualmente 5 - 7 días de tratamiento son suficientes.

PGF en perras con apareamientos no deseados y gestaciones tempranas - Altas dosis de PGF interrumpirán la gestación tan

pronto como a partir del día 22 después del pico de LH, poco tiempo antes de la implantación [14,22]. Utilizando dosis altas (150 - 250 ug/kg dos veces por día) durante 4 a 5 días, se ha logrado la interrupción temprana de la gestación comenzando a los 5 a 15 días después del comienzo del metaestro (es decir del final del estro vaginal). Muchas veces la gestación fue confirmada antes del comienzo del tratamiento, demostrando de ese modo la eficacia de ese tratamiento temprano. El momento del inicio del tratamiento con relación al pico de LH debería ser de aproximadamente 15 a 25 días de gestación (Tabla 1). Deberían evaluarse las ventajas de esperar hasta que la gestación se confirme en vez de iniciar el tratamiento en el momento de la primera visita.

Terapia con dosis bajas de PGF en gestación temprana ó media - La terapia con dosis bajas de prostaglandina, al igual que con dosis altas, puede fallar si no se administra con la suficiente frecuencia y por un tiempo lo suficientemente prolongado. Sin embargo, dosis de 20 a 30 ug/kg producen efectos secundarios mínimos ó no los producen y fueron utilizadas en el primer estudio realizado para demostrar la eficacia de la prostaglandina como abortivo en perros [1]. La misma dosis administrada 3 ó 4 veces por día durante 4 a 11 días, comenzando a los 35 - 49 días de gestación demostró ser efectiva en interrumpir la gestación en 14 perras preñadas [12]. Más recientemente, otros han utilizado dosis de 20 ug/kg tres veces por día durante 7 días comenzando aún más temprano en la gestación [15]. En el último estudio la gestación se previno mediante la administración frecuente de bajas dosis comenzando en el fin del estro, y la gestación temprana se interrumpió comenzando la administración en el momento del primer diagnóstico de preñez alrededor de 21 días después de la ovulación. No se observaron efectos secundarios salvo una hiperventilación transitoria en algunos casos. Sin embargo, estas dosis bajas administradas en gestaciones tempranas, no indujeron luteólisis permanente en algunas perras y pueden ser más apropiadas para utilizarse después del día 25 de gestación, donde causarán luteólisis completa en la mayoría de los casos. Una ventaja del tratamiento con dosis bajas es que puede reducir ó prevenir los efectos secundarios. Alternativamente, las dosis pueden aumentarse durante el curso del tratamiento desde dosis relativamente bajas (20 - 30 ug/kg) para empezar, aumentando a dosis moderadas (50 - 100 ug/kg) después de unos pocos días. La mayoría de las perras parece acostumbrarse a la droga a lo largo del tiempo y los efectos secundarios se hacen menos severos con cada administración. Finalmente, cualquier dosis será más eficaz y tenderá a resultar en una luteólisis permanente si se aplica después del día 25 que si se aplica antes de este día.

Tabla 1. Tratamientos con prostaglandina-F2 alfa (PGF) y análogos de PGF descritos como de alta eficacia abortiva en perros cuando se administran "hasta obtener el resultado".			
Droga	Dosis	Día de Gestación	Duración
PGF	20 - 30 ug/kg, veces/día	Después del día 25	4 - 7 días ó más
	100 ug/kg, veces/día	Después del día 25	4 - 7 días ó más
	150 - 200 ug/kg, veces/día	Después del día 15	4 - 7 días ó más
Cloprostenol	2,5 ug/kg, c/48 h	Después del día 30	4 días ó más

Utilización del protocolo de PGF en dosis moderada "25 - 50 - 100" en perros - En general, el régimen "25 - 50 - 100" ug/kg parece ser apropiado en la mayoría de los casos. La prostaglandina puede administrarse por vía SC ó IM, 2 - 3 veces por día durante 7 días ó más. Es mejor comenzar lo más pronto posible después de confirmar la gestación. El protocolo comprende el inicio con una dosis de 25 ug/kg durante uno ó dos días, aumentando a una dosis de 50 ug/kg y luego continuando con dicha dosis ó aumentando a una dosis de 100 ug/kg ó más después del 4 día si la dosis más alta es bien tolerada por la perra (Tabla 2). La primera confirmación de gestación viable debería comprender (1) la detección por ecografía de latidos cardíacos fetales ó (2) palpaciones sucesivas cada 4 a 7 días de vesículas uterinas que aumentan de tamaño. Idealmente el tratamiento debería comenzar entre el día 25 y 35 de gestación, para asegurar que el resultado sea la reabsorción ó descarga de pequeñas cantidades de contenido uterino.

Tabla 2. Protocolo propuesto de dosis múltiples de PGF para interrumpir la gestación en perras, comenzando entre los días 25 y 35 de gestación, y utilizando inyecciones SC de PGF dos (ó tres) veces por día hasta confirmar la terminación de la gestación.			
Días de Tratamiento	Día 1	Día 2 - 3	Día 4 en adelante
PGF dosis por inyección	25 ug/kg	50 ug/kg	50 ó 100 ug/kg ó más

Confirmación de la eficacia abortiva de la PGF - cualquiera que sea el protocolo, la dosificación ó la frecuencia, el

tratamiento con PGF, en ausencia de efectos secundarios adversos, debe continuarse hasta la confirmación de su eficacia. Idealmente esto comprende la confirmación por examen ecográfico, aunque en algunas perras la palpación del tracto reproductivo puede ser suficiente. El examen ecográfico es el único método confiable para evaluar la viabilidad fetal en la gestación temprana y media. El examen radiológico para confirmar la eficacia basado en la ausencia de esqueletos fetales no es confiable sino hasta después del día 45 de gestación, que es cuando los esqueletos son radiológicamente detectables. El seguimiento de las concentraciones séricas de progesterona no siempre es confiable. Las concentraciones de progesterona pueden descender a valores menores de 1 - 2 ng/ml durante varios días ó más y a pesar de esto algunos fetos pueden sobrevivir y llegar a término. La disminución de relaxina esperada después de la terminación de la gestación no es suficientemente rápida y completa como para ser un método confiable para confirmar la eficacia del tratamiento. En la gestación media, la observación de la expulsión de elementos fetales no es confirmatoria, ya que se ha descrito el aborto parcial de camadas.

Prostaglandinas sintéticas en perros - Los potentes análogos sintéticos de las PGF, como el cloprostenol (Estrumate, Veteglan), no han sido muy promovidos para interrumpir la gestación en perras en Norte América, porque no se han realizado estudios de respuesta a las dosis para demostrar cual es la dosis mínima efectiva. Además, cometer el error de utilizar las dosis comúnmente sugeridas para la PGF natural podría ser fatal. Sin embargo, el cloprostenol ha sido utilizado efectiva y rutinariamente en Europa para interrumpir la gestación en perras, en una dosis de 2,5 ug/kg, administrado tres veces, a intervalos de 48 h [10]. Los efectos secundarios han sido reducidos mediante la administración de diversas drogas que comprenden anticolinérgicos como la atropina. Un estudio de 67 perras gestantes demostró un 100% de eficacia en interrumpir la gestación utilizando este último protocolo comenzando el día 30 de gestación [23]. La premedicación que se administra 15 minutos antes del análogo de prostaglandina comprende sulfato de atropina, bromuro de prifinio y metopimazina y elimina los efectos secundarios en el 58% de las perras, y posiblemente los reduce en otras. Como se ve más adelante, el cloprostenol ha sido utilizado en dosis aún menores en combinación con agonistas de la dopamina para terminar la gestación en perras poco tiempo después de la implantación. El agonista de PGF alphaprostol (alphaprostol) también ha sido utilizado para interrumpir la gestación en perras en una dosis de 20 ug/kg, dos veces por día. Otro agonista de la PGF es el luprostiol (Prosolvin).

Prostaglandina (PGF) para interrumpir la gestación en gatas - Como se ha revisado previamente [5], los tratamientos con PGF para interrumpir la gestación en gatas iniciados después del día 40 fueron eficaces en un estudio pero no en otro. Estudios más recientes han demostrado que la PGF sola en una dosis de 2 mg/gato IM una vez por día, comenzando el día 33 de gestación, puede inducir luteólisis y terminar la gestación en gatas mediante la expulsión de los fetos [24]. Los efectos secundarios incluyen postración, vómito y diarrea. Más recientemente se ha estudiado en gatos el análogo sintético de PGF cloprostenol en combinación con el agonista de la dopamina cabergoline (ver más adelante).

Utilización de agonistas de la dopamina para interrumpir la gestación

Agonistas de la dopamina en perros - La secreción de prolactina por las células lactotróficas de la hipófisis anterior está bajo el control de muchos neuro-transmisores y hormonas. El mecanismo de control más importante es la supresión de la secreción de prolactina mediante la secreción de dopamina endógena liberada por neuronas dopaminérgicas en el hipotálamo. La prolactina es la principal hormona luteotrófica durante la fase luteal tanto en perras gestantes como no gestantes, lo que significa que el cuerpo lúteo necesita de la presencia de prolactina para secretar cantidades normales de progesterona [2]. La prolactina parece ser absolutamente necesaria para la secreción de progesterona en el día 30 después de la ovulación. Los agonistas de la dopamina como la bromocriptina y cabergolina son alcaloides del ergot, con potente actividad agonista sobre los receptores D2 de la dopamina, y por lo tanto pueden reducir la secreción de prolactina y de este modo suprimir los niveles de progesterona. El antagonista de la serotonina metergolina, estimula la secreción endógena de la dopamina y por lo tanto también puede inhibir la secreción de prolactina.

Bromocriptina - El agonista de la dopamina, bromocriptina (Parlodel) demostró interrumpir la gestación en una dosis de 0,1 mg/kg vía oral ó IM, una ó dos veces por día, durante 6 días cuando se comenzó a administrar después del día 30, pero si se administra más temprano habitualmente falla [2]. Como se ha revisado en otra parte, en un informe, dosis bajas de 30 ug/kg por vía oral, lograron interrumpir la gestación en perros, mientras que dosis de 62 ug/kg no fueron eficaces en otro [5,8]. Evidencias anecdóticas sugieren que el tratamiento no debe interrumpirse hasta que se haya confirmado la terminación de la gestación. Esto puede requerir de hasta 9 ó 10 días de tratamiento. En los EEUU la bromocriptina se comercializa para el tratamiento de hiperprolactinemias en humanos y no está aprobada para su uso en veterinaria. La bromocriptina está disponible en comprimidos que pueden ser partidos en porciones adecuadas para dosificar perros grandes. Para otros perros, se pueden pulverizar los comprimidos, pesar el polvo y envasarlo en cápsulas de gelatina, con una cantidad establecida de droga calculada con relación a la fracción de comprimido que contengan. La bromocriptina tiene una

potente actividad agonista de receptor de la dopamina y frecuentemente produce efectos secundarios como afagia, ataxia y emesis. Se cree que la emesis se debe a la interacción con elementos dopaminérgicos en el centro del vómito en el cerebro y a la capacidad de la droga de cruzar la barrera hemato-encefálica. El efecto emético puede reducir la absorción del total de la dosis administrada, y de este modo comprometer su eficacia. Por lo tanto, los animales deben ser hospitalizados para controlar los efectos secundarios y la eficacia.

Cabergolina - También han sido utilizados con éxito los agonistas de la dopamina disponibles para uso veterinario en Europa, particularmente la cabergolina. La cabergolina, también es un alcaloide del ergot, pero comparado con la bromocriptina, es un agonista de la dopamina más potente, eficaz en dosis menores, y tiene menos efectos secundarios que además son más ligeros. La cabergolina es capaz de interrumpir la gestación en perros cuando se administra a partir de la mitad de la gestación ó después [25]. Se interrumpió la gestación en la mayoría pero no en todas las perras cuando se les administró una dosis de cabergolina de 1,7 ug/kg, SC cada dos días durante 6 días después del día 30 de gestación [13,26]. Cuando las perras fueron tratadas después del día 40, dosis de 5 ug/kg por via oral durante 5 días ó dosis de 1,7 ug/kg, SC cada 2 días durante 6 días, fueron eficaces en todas las perras tratadas [13,26]. Cuando el tratamiento con cabergolina se inicia antes, al día 25 de gestación, los tratamientos que son eficaces más tarde fallan en la mayoría de las perras y las gestaciones continúan hasta que se repite el tratamiento en el día 40. El tratamiento con cabergolina, no produce ningún efecto secundario a estas dosis. La cabergolina puede administrarse oralmente utilizando una formulación líquida comercializada en Europa como Galastop, para el tratamiento de la pseudogestación. Los efectos secundarios de la cabergolina son leves (comparados con los de la bromocriptina), probablemente debido al hecho de que parece ser un receptor agonista dopaminérgico D2 más específico y menos capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, y tiene menos efectos sobre el sistema nervioso central (SNC). Comparada con la bromocriptina, la cabergolina produce menor cantidad de efectos secundarios y estos son menos pronunciados también en humanos.

Agonistas de la dopamina en gatos - La utilización de agonistas solos no parece haber sido estudiada extensivamente en gatos. Fue prevenida la producción de camadas de gatos salvajes agregando cabergolina la dieta de individuos gestantes en una dosis de 5 a 15 ug/kg/día durante 4 - 12 días [27]. En un estudio controlado de laboratorio, la administración diaria de cabergolina en una dosis de 1,7 ug/kg por vía IM durante 5 días, comenzando el día 30 de gestación, indujo luteólisis e interrumpió la gestación en 4 de 5 gatos con efectos secundarios insignificantes [24]. En otro estudio un preparado oral de cabergolina, Galastop, administrado oralmente en una dosis de 15 ug/kg durante 4 a 7 días interrumpió la gestación en 8 gatos cuando se comenzó a administrar entre el día 30 y el 42, pero falló en dos gatos cuando se comenzó en el día 45 [28]. Esta falla de eficacia abortiva en la gestación tardía quizás no es sorprendente ya que hay evidencias de que la placenta felina produce progesterona durante las últimas tres semanas de gestación [18]. Algunos animales presentaron emesis como efecto secundario.

Terapia combinada de agonistas de la dopamina más prostaglandinas para interrumpir la gestación

Terapia combinada en perros - Se han reportado varios de estos protocolos (Tabla 3). La meta es tener eficacia abortiva con efectos secundarios mínimos sin la necesidad de inyecciones diarias ó visitas clínicas diarias. Los protocolos fueron desarrollados después de que una combinación de inyecciones diarias del agonista de la dopamina, cabergolina además de inyecciones diarias un análogo de prostaglandina demostraron interrumpir la gestación en perros comenzando el tratamiento tan temprano como el día 25 de gestación [13]. Inyecciones subcutaneas diarias de 1,7 ug/kg de cabergolina y de dosis bajas de 1 ug/kg de cloprostenol, inducen la luteólisis e interrumpen la gestación cuando el tratamiento se inicia en el día 25 de gestación [13]. Si la gestación se interrumpe por aborto ó por reabsorción parece depender del momento de la gestación en el cual se inicia el tratamiento (J. Verstegen, observaciones sin publicar). El uso de la administración oral de agonistas de la dopamina combinados con administraciones menos frecuentes de análogos PGF-2 alpha como el cloprostenol también ha sido eficaz tanto en perros (Tabla 3), como en gatos (ver más abajo). Cuando los perros fueron tratados comenzando alrededor del día 28 de una gestación confirmada, cada una de las cinco combinaciones de tratamiento que se detallan en la tabla produjeron reabsorción fetal [29-31].

Tabla 3. Tratamientos combinados de agonistas de la dopamina y análogos de la prostaglandina que demostraron interrumpir la gestación en perros cuando se administraron comenzando alrededor del día 28 de gestación.
a. Cabergolina oral a 5 ug/kg por día, e inyecciones de cloprostenol de 1 ug/kg SC cada dos días, hasta obtener efecto, por 9 días.
b. Cabergolina oral a 5 ug/kg por día durante 10 días, e inyecciones de cloprostenol de 1 ug/kg, dos veces, en los días 1 y 5 de tratamiento
c. Cabergolina oral a 5 ug/kg por día durante 10 días, y una sola inyección de cloprostenol de 2,5 ug/kg al inicio del tratamiento
d. Bromocriptina oral a 30 ug/kg tres veces por día durante 10 días, y una sola inyección de cloprostenol de 2.5 ug/kg al inicio del tratamiento
e. Bromocriptina oral a 30 ug/kg tres veces por día durante 10 días, e inyecciones de cloprostenol de 1 ug/kg en los días 1 y 5 del tratamiento

Los efectos secundarios fueron poco importantes utilizando dosis bajas de 1 ug/kg de cloprostenol, y estuvieron presentes pero aceptables en una dosis más alta de 2,5 ug/kg de cloprostenol. En muchos casos el tratamiento también produjo un acortamiento del intervalo interestral, de un promedio de alrededor de 200 días a un promedio de alrededor de 120 días.

Terapia combinada en gatos - En gatos la gestación se interrumpió por reabsorción en cada uno de los 5 animales que recibieron dosis diarias de 5 ug/kg de cabergolina por vía oral y dosis de cloprostenol de 5 ug/kg, SC, cada 48 horas, continuando hasta confirmar la interrupción de la gestación [24]. El tratamiento duró de 7 a 13 días. La alta eficacia del tratamiento depende de que este se continúe hasta confirmar la reabsorción por ecografía.

Utilización de corticosteroides para interrumpir la gestación

Utilización de la dexametasona en perros - La dexametasona administrada en la mitad de la gestación puede interrumpir la gestación en perros, supuestamente activando un mecanismo endógeno similar al que se produce en el parto. No ha sido estudiado en gatos. La dexametasona es un glucocorticoide sintético habitualmente utilizado como anti-inflamatorio e inmunosupresor. La preocupación acerca de su utilización en perros se basa sobre la limitada información publicada, la falta de datos sobre el grado de efecto sobre las glándulas adrenales, y el uso de inyecciones IM en el primer informe del método. Estas preocupaciones han sido parcialmente encaradas por estudios recientes en la Universidad de Buenos Aires demostrando la eficacia abortiva de la dexametasona administrada por vía oral, dos ó tres veces por día durante 10 días, comenzando en los días 30 a 45 de gestación con administraciones orales de dosis progresivamente decrecientes partiendo de una dosis inicial de 200 ug/kg administrada durante 7 días y disminuyendo hasta una dosis de 10 - 20 ug/kg durante los últimos 3 días [7].

Las ventajas de esta terapia para interrumpir la gestación, incluyen el hecho de que comprende la administración oral de una droga relativamente barata y potencialmente apta para ser utilizada en pacientes no internados cuando no es práctica la hospitalización de los mismos. Estudios más recientes en un mayor número de perros en Buenos Aires, describieron que la administración de dosis similares de dexametasona dos veces por día durante 7,5 días interrumpió la gestación en 58 de 62 perras. La eficacia abortiva parece haber sido mejor (100%) administrando la droga durante 9,5 días (Tabla 4) en un estudio de 18 perras [16]. Estudios sobre más perros utilizando el mismo esquema de 9,5 días de dexametasona sugieren que la eficacia del método es alrededor del 97% (Wanke 2001, observaciones no publicadas).

Tabla 4. Esquema de dosificación de dexametasona (ug/kg) utilizado en un protocolo de 9,5 días de administración oral dos veces por día para interrumpir la gestación en la perra [16].										
Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mañana	200	200	200	200	200	200	200	120	40	10
Tarde	200	200	200	200	200	200	160	80	20	-

El momento en que se interrumpió la gestación en estos estudios fue basado en la observación de descargas vaginales, los relatos de abortos observados por los propietarios y el examen ecográfico realizado después de los tratamientos. Los resultados indican que la gestación se interrumpió entre 7 y 13 días (en promedio 10 días) después del comienzo del tratamiento con dexametasona.

Utilizando dexametasona como tratamiento abortivo, algunas perras presentan una descarga vaginal de color marrón en el momento del aborto, mientras que en otras perras no se han observado descargas ni otros síntomas. Cuando el tratamiento se inició tardíamente en la gestación a los 45 días ó más tarde en algunas perras, produjo el aborto de fetos vivos. Los efectos secundarios que se observaron en todas las perras tratadas con dexametasona fueron polidipsia y poliuria, comenzando poco tiempo después de iniciar el tratamiento y persistiendo hasta unos días después de terminar el mismo. Otros efectos secundarios observados en algunas perras fueron decaimiento transitorio y secreción láctea durante el período de aborto ó reabsorción.

Las pocas fallas de la dexametasona para interrumpir la gestación incluyeron el nacimiento de cachorros vivos normales a término, nacimiento de cachorros muertos a término, y reabsorciones parciales en las cuales las perras reabsorbieron ó eliminaron el contenido de algunas de las 5 ó 6 vesículas diagnosticadas por palpación ó ecografía y después parieron uno ó dos cachorros muertos a término.

Estudios más recientes demostraron que, como se esperaba, el tratamiento con dexametasona causa supresión adrenal e inhibe la respuesta adrenal a los estímulos por ACTH durante el período de tratamiento (Wanke 2000, observaciones no publicadas). Sin embargo, la supresión adrenal es transitoria y en estudios preliminares se observaron concentraciones normales de cortisol sérico alrededor de una semana después de concluido el tratamiento (Wanke, observaciones no publicadas). Se cree poco probable que el uso de dosis decrecientes de corticosteroides durante los últimos 2 - 3 días de tratamiento altere significativamente el resultado ó los efectos secundarios ó afecte el curso de la recuperación de la supresión adrenal. Por lo tanto, un protocolo simplificado sugerido para estudios futuros comprende la utilización de la dosis de 200 ug/kg durante 10 días de tratamiento (Tabla 5).

Tabla 5. Protocolo de administración oral de dexametasona para interrumpir la gestación en perras comenzando entre los días 30 y 35 de gestación con una dosis única propuesta administrada dos veces por día durante 10 días.

Regimen: comprimidos de dexametasona, dos veces por día, por la mañana y por la tarde
Dosis: 200 ug/kg, dos veces por día, vía oral durante 10 días
Reabsorción ó aborto esperados: 7 a 13 días después de comenzar el tratamiento
Efectos secundarios esperados: PU/PD como síntomas de hiperadrenocorticismos durante el tratamiento
Recomendación: visita al veterinario para confirmar la eficacia 4 a 8 días después de terminado el tratamiento
Advertencia: uso experimental que requiere consentimiento y liberación de responsabilidades firmada por el dueño

Los resultados obtenidos hasta la fecha sugieren que a pesar de los efectos secundarios encontrados, el tratamiento con dexametasona puede ser un método viable para interrumpir la gestación, cuando no hay otra alternativa disponible y en situaciones donde la hospitalización, la administración de drogas ó el seguimiento clínico por un veterinario no son posibles ó no se pueden afrontar económicamente.

Mecanismo abortivo de la dexametasona - Aún no se ha comprendido plenamente el mecanismo de acción por el cual la dexametasona interrumpe la gestación canina. En la mayoría de los casos hay una disminución de la progesterona en respuesta al tratamiento. Se desconoce si la disminución de la progesterona es debida a un efecto de los corticosteroides, y parte del mecanismo involucrado, una consecuencia del aborto ó ambos. Hay evidencia indirecta de que en perros, así como en otras especies, el parto normal comprende la secreción de cantidades luteolíticas de prostaglandina F en respuesta a una secreción aumentada de corticosteroides por las adrenales del feto a término [18]. Una posibilidad, entonces es que el corticosteroide exógeno tenga un efecto regulador estimulante sobre la síntesis de prostaglandina uterina ó placentaria. Sin embargo, algunos perros tratados con dexametasona interrumpieron la gestación antes de que los niveles de progesterona se vieran reducidos a concentraciones basales y no se han estudiado otros mecanismos de acción de los corticosteroides además de la inducción de la luteólisis. Es posible que las células que forman la adherencia placentaria estén diferenciadas de modo que un corticosteroide, incluyendo al cortisol endógeno, pueda actuar sobre ellas como antiprogestina. Este tipo de acción ha sido sugerida en otras especies.

Corticosteroides en gatos - Los autores no tienen conocimiento de ningún informe sobre el uso ó la eficacia de esta modalidad de tratamiento en gatos.

Antagonistas de la progesterona (antiprogestinas)

Las antiprogestinas (antagonistas de la progesterona) son esteroides sintéticos que se fijan al receptor para la progesterona, pero no pueden iniciar las actividades que normalmente inicia la progesterona, y al ocupar los receptores evitan la acción de la progesterona endógena. La progesterona se necesita para el mantenimiento de la gestación, ya que proporciona el estímulo hormonal para el desarrollo endometrial y la implantación placentaria, y también actúa manteniendo la inmovilidad del útero, reduciendo la capacidad de contracción de la musculatura uterina. Las antiprogestinas trastornan la reproducción e interrumpen la gestación en todas las especies estudiadas hasta ahora. Todas las antiprogestinas estudiadas hasta la fecha tienen también actividad anti-glucocorticoide, pero son más potentes como antiprogestinas que como anti-corticoides.

Antiprogestinas en perros - La antiprogestina mifepristone (RU486) es una droga desarrollada para su aplicación en medicina humana, está disponible en unos cuantos países y no está comercializada para uso veterinario. Esta antiprogestina ha demostrado interrumpir la gestación en todas las especies estudiadas. En perros, el mifepristone interrumpe la gestación mediante la reabsorción cuando se administra en una dosis de 2,5 mg/kg, dos veces por día, por vía oral durante 4,5 días, comenzando en el día 32 de gestación [4]. La eficacia se logró sin efectos secundarios. El estudio requirió poner un preparado en polvo en cápsulas de gelatina en cantidades que proveyeran dosis apropiadas para cada animal. Inyecciones únicas de RU486 en perros pueden interrumpir la gestación, aún la muy temprana, pero la información acerca de la dosis a utilizar respecto del día de gestación es muy limitada.

Desde octubre de 1996 está disponible en Francia para uso veterinario un preparado inyectable de un análogo del RU486, comercializado como el RU534 ó aglepristone. Actualmente está comercializado ó propuesto para comercialización en varios países europeos. Parece ser que en otros países sólo estará disponible si el RU486 está disponible para uso humano. Sin embargo, como el fabricante original de la droga ha rescindido su licencia, el futuro del preparado para uso veterinario no está claro ni siquiera en Europa. El aglepristone está comercializado en Europa con indicación para interrumpir gestaciones en perros (Alizine). También se está tratando de obtener la aprobación de su uso como abortivo en caninos en Nueva Zelanda. No queda clara la posibilidad de introducir y utilizar en veterinaria esta droga u otra similar en Norte America.

El protocolo descrito para el uso clínico de aglepristone, comprendió un estudio de 104 perras a las que se les inyectó por vía SC 0,33 ml/kg/día repitiendo una vez 24 h más tarde [10,23,32]. El preparado de aglepristone es una solución oleosa-alcohólica que contiene 30 mg de aglepristone por ml (Alizine). La dosis resultante de aglepristone fue de 10 mg/kg, administrada dos veces. La administración temprana de aglepristone en los días 0 a 25 después del servicio, siempre resultó en prevención de la gestación. La administración más tardía de aglepristone en el día 26 a 45 después del servicio indujo reabsorción ó aborto dentro de los 7 días en el 96% de los casos estudiados. No se presentaron efectos secundarios adversos. Detalles sobre el uso de aglepristone en estudios clínicos en perros son proporcionados en otro lugar [33]. La ausencia de efectos secundarios sugiere que el uso del aglepristone en las dosis recomendadas es el método ideal para la prevención ó interrupción de la gestación cuando se administra antes del día 35, en situaciones donde la droga está disponible y donde su costo se puede afrontar.

Antiprogestinas en gatos - Un informe reciente sugiere que el aglepristone puede prevenir la gestación en gatos [34].

Otros métodos para interrumpir la gestación

Inhibidores de la síntesis de progesterona - El epostane es una droga que inhibe el sistema enzimático de la isomerasa de hydroxi-esteroide-dehidrogenasa delta 4 - 5, y así reduce los niveles de progesterona en perros. Interrumpe la gestación cuando se administra a 50 mg/kg/día, por vía oral durante 7 días comenzando al principio del diestro/metaestro. Es razonable pensar que también podría ser eficaz en gatos. No se conoce el estado de desarrollo comercial [5,35]. Consideraciones acerca de posibles efectos sobre la esteroidogénesis adrenal han influido en el desarrollo de esta droga. La utilización de otros inhibidores de la esteroidogénesis no parece haber sido estudiada en perros ó gatos.

Antagonistas de la GnRH - Los antagonistas de la GnRH son capaces de inhibir la secreción de LH por las células gonadotróficas de la hipófisis, que están normalmente bajo el control de la GnRH del hipotálamo. Como la LH es una luteotrofina necesaria, y se necesita para la secreción lutea de progesterona durante toda la gestación, su supresión por antagonistas de GnRH, causa interrupción de la gestación en perros. Se ha descrito que un potente antagonista de la GnRH interrumpió la gestación en perras cuando se administró una semana antes de la implantación, cerca del final del estro ó más tarde en la gestación [36]. Sin embargo, no parece haber proyectos de comercialización de tal compuesto como producto de uso veterinario en un futuro previsible.

Resumen

Existen varios protocolos para la interrupción de la gestación en perros, y algunos menos en gatos (Tabla 6 y Tabla 7). Existe evidencia de que la mayoría de los perros presentados para terapia abortiva después de un servicio no deseado en realidad no están gestantes. Esto sugiere que es más apropiado iniciar la terapia después de confirmar la gestación, de preferencia por visualización ecografía de los latidos cardíacos fetales y/o medir la relaxina sérica entre los días 26 y 30.

Tabla 6. Protocolos para la interrupción de la gestación confirmada en perros alrededor del día 28 a 32 de gestación.

1. Inyecciones (SC) de prostaglandina PGF 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) del agonista de la prostaglandina cloprostenol (2,5 ug/kg cada dos días, durante 5 a 9 días ó más, y hasta obtener efecto
3. Administración oral del agonista de la dopamina bromocriptina en dosis moderadas a altas (100 ug/kg) administradas 2 a 3 veces por día durante 7 a 10 días, ó más, y hasta obtener efecto
4. Administración oral del agonista de la dopamina cabergolina a dosis recomendadas (5 ug/kg) diario durante 7 a 9 días, ó 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 del agonista de la dopamina cabergolina durante 10 días, después de una sola inyección de cloprostenol (2,5 ug/kg), con una cita posterior como en el caso anterior
7. Administración oral del agonista de la dopamina 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 como en los casos anteriores
8. Administración oral de comprimidos de dexametasona a dosis altas (200 ug/kg) dos veces por día durante 10 días, con una cita posterior
9. Inyecciones de la antiprogéstina aglepristone (10 mg/kg), dos veces, a intervalos de 24 h, con una cita posterior para confirmar eficacia

Tabla 7. Protocolos para la interrupción de la gestación confirmada en gatos alrededor del día 20 a 25.

1. Administración oral del agonista de la dopamina cabergolina (5 ug/kg) diariamente e inyecciones del agonista de la PGF cloprostenol (5 ug/kg SC), cada 48 h, durante 1 a 2 semanas y hasta confirmar la interrupción de la gestación
2. Inyecciones de la antiprogéstina aglepristone (10 mg/kg) cada dos días hasta obtener efecto (todavía debe confirmarse)

El manejo clínico de perros y gatos presentados para tratamiento por apareamiento no deseado necesita de un buen entendimiento de estos protocolos, posibles modificaciones que puedan realizarse, efectos secundarios esperados, las fuentes de las drogas involucradas y la posibilidad de diluir ó reformular algunas de las drogas para facilitar la dosificación precisa 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 documentar el consentimiento del propietario haciéndole firmar un formulario de consentimiento ó de liberación de responsabilidad legal.

Bibliografía

1. Concannon PW, Hansel W. Prostaglandin F2a induced luteolysis, hypothermia and abortions in Beagle bitches. *Prostaglandins* 1977; 13(3):533-542.
2. Concannon PW, Weinstein R, Whaley S, et al. Suppression of luteal function in dogs by luteinizing hormone antiserum and by bromocriptine. *J Reprod Fertil* 1987; 81:175-180.
3. Lein DH, Concannon PW, Hornbuckle WE, et al. Termination of pregnancy in bitches by administration of prostaglandin

- F-2a. *J Reprod Fertil* 1989; Suppl. 39:231-240.
4. Concannon PW, Yeager A, Frank D, et al. Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogesteragen, mifepristone, in dogs. *J Reprod Fertil* 1990; 88:99-104.
 5. Concannon PW, Meyers-Wallen VN. Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198:1214-1225.
 6. Verstegen JP, Onclin K, Silva LDM, et al. Abortion induction in the cat using prostaglandin f-2a and a new anti-prolactinic agent, cabergoline. Concannon, P W , et al (Ed) *Journal of Reproduction and Fertility, Suppl 47 Fertility and infertility in dogs, cats and other carnivores; Second International Symposium on Canine and Feline Reproduction, Liege, Belgium, August 20-23, 1992, 1994; 411-417.*
 7. Zone M, Wanke M, Rebuelto M, et al. Termination of pregnancy in dogs by oral administration of dexamethasone. *Theriogenology* 1995; 43:487-494.
 8. Concannon P. Reproductive endocrinology, contraception and pregnancy termination in dogs. In: Ettinger S, Feldman E, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine. 4th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995; 1625-1636.*
 9. Concannon PW. Use of progesterone-suppressing drugs for termination of unwanted pregnancy in dogs. In: Bonagura JD, Kirk RW, eds. *Kirk's Current Veterinary Therapy. XII Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995; 1075-1078.*
 10. Fieni F, Fuhrer M, Tainturier D, et al. Use of cloprostenol for pregnancy termination in dogs. *J Reprod Fertil* 1989; Suppl.39:332-333.
 11. Feldman EC, Davidson AP, Nelson RW, et al. PG induction of abortion in pregnant bitches after misalliance. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202(11):1855-1858.
 12. Hubler M, Arnold S, Dobeli M. The use of low dose prostaglandin F2 alpha in the bitch. *J Reprod Fertil* 1993; Suppl. 47:555.
 13. Onclin K, Silva LDM, Verstegen JP. Termination of unwanted pregnancy in dogs with the dopamine agonist, cabergoline, in combination with a synthetic analog of pgf2-alpha, either cloprostenol or alphaprostol. *Theriogenology* 1995; 43:813-822.
 14. Romagnoli SE, Camillo F, Novellini S, et al. Luteolytic effects of prostaglandin F2-alpha on day 8 to 19 corpora lutea in the bitch. *Theriogenology* 1996; 45:397-403.
 15. Lange K, Gunzel-Apel AR, Hoppen HO, et al. Effects of low doses of prostaglandin F2 alpha during the early luteal phase before and after implantation in beagle bitches. *J Reprod Fertil* 1997; Suppl 51:251-257.
 16. Wanke M, Loza M, Monachesi N, et al. Clinical use of dexamethasone for termination of unwanted pregnancy in dogs. *J Reprod Fertil* 1997; Suppl 51:233-238.
 17. Concannon PW. Canine pregnancy: predicting parturition and timing events of gestation. In: Concannon PW, Verstegen J, England GCW, eds. *Recent Advances in Small Animal Reproduction. International Veterinary Information Services (www.ivis.org), 2000.*
 18. Concannon PW, Verstegen J. Pregnancy in Dogs and Cats. In: Knobil E, Neil J, eds. *Encyclopedia of Reproduction. New York: Academic Press, 1999; 336-345.*
 19. Bowen RA, Olson PN, Behrendt MD, et al. Efficacy and toxicity of estrogens commonly used to terminate canine pregnancy. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 186:783-788.
 20. Herron MA, Sis RF. Ovum transport in the cat and the effect of estrogen administration. *Am J Vet Res* 1974; 35:1277-1279.
 21. Feldman EC, Davidson AP, Nelson WN, et al. Prostaglandin induction of abortion in pregnant bitches after misalliance. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202:1855-1858.
 22. Romagnoli SE, Camillo F, Cela M, et al. Clinical use of prostaglandin F2 alpha to induce early abortion in the bitch: serum progesterone, treatment outcome and interval to subsequent oestrus. *J Reprod Fertil* 1993; Suppl 47:433-438.
 23. Fieni F, Dumon C, Tainturier D, et al. Clinical protocol for pregnancy termination in bitches using prostaglandin F2alpha. *J Reprod Fertil* 1997; Suppl. 51:245-250.
-
24. Verstegen JP, Onclin K, Silva LDM, et al. Abortion induction in the cat using prostaglandin F2a and a new anti-prolactinic agent, cabergoline. *J Reprod Fertil* 1993; Suppl. 47:411-417
 25. Post K, Evans LE, Jochle W. Effects of prolactin suppression with cabergoline on the pregnancy of the bitch. *Theriogenology* 1988; 29:1233-1243.
 26. Onclin K, Silva LDM, Donnay I, et al. Luteotrophic action of prolactin in dogs and the effects of a dopamine agonist, cabergoline. *J Reprod Fertil* 1993; Suppl. 47:403-409.
 27. Jochle W, Jochle M. Reproduction in a feral cat population and its control with a prolactin inhibitor, cabergoline. *J Reprod Fertil* 1993; Suppl. 47:419-424.
 28. Aslan S, Erunal-Maral N, Findik M, et al. Induced abortion in queens by administration of cabergoline (Galastop). *Proceedings of the WSAVA World Congress 2001; (Abstract)*

29. Onclin K, Verstegen JP. Practical use of a combination of a dopamine agonist and a synthetic prostaglandin analogue to terminate unwanted pregnancy in dogs. *J Sm Anim Pract* 1996; 37:211-216.
30. Hettling P. Administration of combination therapy with synthetic PGF2alpha analogs and a dopamine agonist for the termination of unwanted pregnancy in pregnant dogs. A study of six cases. *Tierarztliche Praxis Ausg Klientiere Heimtiere* 1998; 26:37-39.
31. Onclin K, Verstegen J. Comparisons of different combinations of analogues of PGF2alpha and dopamine agonists for the termination of pregnancy in dogs. *Vet Rec* 1999; 144:416-419.
32. Fieni F, Marnet PG, Martal J, et al. Comparison of two protocols with a progesterone antagonist aglepristone (RU534) to induce parturition in bitches. *J Reprod Fertil* 2001; Suppl. 57:237-242.
33. Fieni F, Bruyas JF, Battut I, et al. Clinical use of anti-progestins in the bitch. *Recent Advances in Small Animal Reproduction. International Veterinary Information Service* 2001; A1219.0201 (www.IVIS.org) (Abstract)
34. Georgiev P, Wehrend G, Dimitov M, et al. Prevention of pregnancy in queens with aglepristone. *Jahrestagung Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung* 2002; (Abstract)
35. Concannon PW, Morton DB, Weir BJ. Dog and Cat Reproduction, Contraception and Artificial Insemination (Proceedings of the First International Symposium on Canine and Feline Reproduction held at Trinity College, Dublin, Ireland July 1988. Cambridge: *J Reprod Fertil* 1989; 1-350.
36. Vickery BH, McRae GI, Goodpasture JC, et al. Use of potent LHRH analogues for chronic contraception and pregnancy termination in dogs. *J Reprod Fertil* 1989; Suppl. 39:175-187.

Derechos Reservados. Este documento está disponible en www.ivis.org. Documento No. A1223.0802.ES.

