

APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS EN REPRODUCCIÓN CANINA

C. Gobello

Cátedra de Reproducción Animal
Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional La Plata

Resumen: Este artículo de actualización describe las principales indicaciones de los agonistas dopaminérgicos (AD) en reproducción canina y explica brevemente sus mecanismos de acción. Los AD son alcaloides de la ergotamina, derivados de síntesis de la ergolina que inhiben la secreción de prolactina regulando la acción dopaminérgica o la serotoninérgica. Los AD con los que se cuenta con mayor experiencia en medicina veterinaria de pequeños animales son la bromocriptina, la cabergolina y la metergolina. Las principales indicaciones terapéuticas de los AD son la supresión de la secreción láctea, ya sea la post parto o la de pseudogestación, la interrupción de la gestación y la inducción de ciclos estrales. La cabergolina por su gran especificidad de acción, su efecto antiprolactínico potente y prolongado y sus limitados efectos colaterales es el AD de elección para la mayoría de las indicaciones. Quedan aun por explorar otras aplicaciones de los AD en reproducción.

Palabras claves: agonistas dopaminérgico, pseudogestación, interrupción de la gestación, inducción de ciclo estral.

CLINICAL APPLICATIONS OF DOPAMINERGIC AGONISTS IN CANINE REPRODUCTION

Abstract: Main indications of dopaminergic agonists (DA) in canine reproduction are described in this review article, a brief explanation of their mechanisms of action is also included. DA are ergot derivatives that inhibit prolactin release by regulation of dopaminergic and serotonergic pathways. The most frequently DA used in small animal veterinary medicine are: bromocriptine, cabergoline and metergoline. Main indications of DA are cessation of lactation, either that of the post partum period or that of pseudopregnancy, pregnancy termination and estrus induction. Cabergoline, because of its specificity, potent antiprolactinic and prolonged effect and scarce side effects is the drug of choice for most of the applications. Further studies are necessary to explore other indications of AD in small animal reproduction.

Key words: dopaminergic agonists, pseudopregnancy, pregnancy termination, estrus induction.

Fecha de recepción: 02/08/99

Fecha de aprobación: 10/11/00

Dirección para correspondencia: Cristina Gobello CC 296 (B1900AVW) La Plata, ARGENTINA.

Tel: +54 (0221) 4257980

E-mail: cgobello@fcv.medvet.unlp.edu.ar

Introducción

Los agonistas dopaminérgicos (AD) son alcaloides de la ergotamina, derivados de síntesis de la ergolina que inhiben la secreción de prolactina regulando la acción dopaminérgica o la serotoninérgica (1). La prolactina es una proteína sintetizada por las células acidófilas de la adenohipófisis, denominadas células lactotrofas. La secreción de prolactina está regulada estrechamente por un tono inhibitorio constante de origen hipofisario, cuyo principal mediador es la dopamina. Esta se libera hacia la sangre para actuar sobre los receptores específicos dopaminérgicos de tipo D_2 presentes en las células lactotrofas. La estimulación de estos receptores lleva a la inhibición de los mecanismos endógenos de activación de AMPc, impidiendo directamente la síntesis celular de prolactina. Las neuronas serotoninérgicas presentan interacciones fisiológicas con las neuronas dopaminérgicas. La serotonina presenta acción frenadora sobre la producción de dopamina (1). Por lo tanto, actúa indirectamente favoreciendo la liberación de prolactina. El rol esencial de la prolactina, tal como se lo define en todos los mamíferos, corresponde al desencadenamiento y manutención de la secreción láctea. En la perra la prolactina también participa en el control de la función ovárica y representa el principal factor luteotrófico identificado. Podría además intervenir en el mecanismo de desencadenamiento del estró, modulando la actividad gonadotrófica (2).

Los AD con los que se cuenta con mayor experiencia en medicina veterinaria de pequeños animales son la bromocriptina (Parlodel[®], Sandoz Co, E Hannover, NY, USA), la cabergolina (Galastop[®], Vetem Centralvet s.p.a. Milán Italia) y la metergolina (Contralac[®], Vibrac Laboratories. Carros, France). No obstante, la primera no se encuentra en el mercado veterinario y las 2 últimas sólo se hallan disponibles en algunos países. Esencialmente, la bromocriptina y la cabergolina son 2 drogas de tipo dopaminérgico D_2 , ejerciendo una acción simultánea a nivel hipofisario e hipotalámico. Sin embargo, la bromocriptina además de sus propiedades D_2 , posee actividad sobre otros tipos de receptores tales como los GABA (ácido γ -aminobutírico), serotoninérgicos o adrenérgicos. Por lo tanto, su especificidad es menor que la de la cabergolina, que es agonista dopaminérgico específica. La bromocriptina, por sus capacidades de solubilidad pasa la barrera hematomeníngea, lo que le permite estimular otros centros, mientras que la cabergolina a dosis terapéuticas ejerce sus principales efectos a nivel periférico (2, 3).

La bromocriptina es una droga de vida media corta (4-6 h) y por lo tanto inhibe a la prolactina en tiempo proporcional. Para lograr que la inhibición sea continua debe ser administrada como mínimo 2 veces por día, especialmente cuando se la emplea por vía oral. Su falta de especificidad lleva a la producción de efectos secundarios, especialmente sobre los aparatos cardiocirculatorio y respiratorio, con vasodilatación responsable de hipotensión (efecto de tipo adrenérgico) o bien de tipo emético, por estimulación hipotalámica (1).

La cabergolina presenta liberación lenta, lo que permite administrarla una vez al día. Por otra parte, su nivel de fijación hipofisaria es particularmente largo (48 h), por lo que su acción se prolonga más allá de las 48 h postratamiento. Al ser más específica (D_2) produce pocos efectos secundarios (2, 5).

La metergolina es esencialmente un antagonista serotoninérgico que en concentraciones superiores a 0,3 mg/kg presenta propiedades de AD. Su vida media es corta por lo que debe administrarse 2 veces por día. Puede inducir a efectos centrales marcados, tales como abatimiento, nerviosismo, excitabilidad, modificaciones del apetito (anorexia o bulimia) y efectos psicóticos como fuga o agresividad (1).

La comparación de las diferentes drogas disponibles se debe hacer teniendo en cuenta su eficacia y sus efectos secundarios (Tabla I). Aún presentando un pico de eficacia más tardío (6 h pos administración), la cabergolina no retarda los efectos antiprolactínicos con respecto a la bromocriptina o la metergolina. Los efectos secundarios digestivos se evalúan mediante la dosis emetisante₅₀. Esta es comparable en la cabergolina y la bromocriptina. Sin embargo, dada las dosis más bajas que se emplean para la cabergolina es fácil comprender por qué el efecto emético de la bromocriptina se manifiesta más frecuentemente, mientras que el de la cabergolina es menor. Para la metergolina esta dosis es más elevada, pero muy cercana a la terapéutica. Como consecuencia se observan vómitos muchas veces, sobre todo en casos de sobredosis. La cabergolina tiene entonces el efecto antiprolactínico más marcado, 6 veces mayor al de la bromocriptina y 21 al de la metergolina.

Aplicaciones clínicas de los agonistas dopaminérgicos

Las indicaciones terapéuticas de los antipro-

Tabla I: Propiedades comparadas de los agonistas dopaminérgicos (Fieni y col, 1999)

Table I: Properties of dopaminergic agonist.

	Bromocriptina	Cabergolina	Metergolina
Pico de actividad	4 h	6 h	2 h
Inhibición relativa de la prolactina	3,3	21	1
DE ₅₀ emetisante	13 µg/ kg	19 µg/ kg	0,93 mg/kg
Dosis terapéutica	20 µg/kg/día	5 µg/ kg/día	0,2 mg/kg/día

lactínicos derivados de la ergolina son, principalmente, aquellas relacionadas con la supresión de la secreción láctea, ya sea la post parto o la de pseudogestación. Sin embargo estos compuestos se pueden emplear también en el control de la función reproductiva de la perra, para interrumpir la gestación o para inducir los ciclos estrales.

I) Suspensión de la secreción láctea

En la perra, dada la duración constante del ciclo sexual independiente de la gestación, se produce un crecimiento del tejido mamario con formación de tejido lóbulo alveolar bien diferenciado durante cada ciclo, que llega a su máximo 40 a 50 días después del pico de hormona luteinizante (LH). Durante este período se produce la diferenciación final de las células alveolares, caracterizado por una actividad sintética y secretoria intra alveolar. En las perras en gestación o en pseudogestación esta actividad de síntesis se amplifica y se acompaña de secreción canalicular. La secuencia endócrina que controla la lactogénesis interesa principalmente a la prolactina, la progesterona y los estrógenos, así como en menor cuantía, a la insulina y los glucocorticoides (2). A lo largo de toda la fase lútea de la perra las tasas de progesterona y de prolactina siguen una evolución inversa. La supresión de la actividad o de la secreción de progesterona induce a un aumento importante de la tasa sérica de prolactina la que desencadena la actividad secretoria intra alveolar de los acinos mamarios (2). Ciertas perras no preñadas presentan secreción intra canalicular al final del diestro. En estos individuos predispuestos, un pico prolactínico más elevado y/o una mayor sensibilidad tisular a la prolactina podría determinar el pasaje de una secreción intra acinar a una secreción intra canalicular. La prolactina interviene también en el comportamiento maternal. En la perra, la lactancia de pseudogestación puede ser considerada como una manifestación fisiológica, ya que su instalación no depende de un desequilibrio endocrino. Se la observa en el 50% de las perras, al menos una vez en su vida. Cuando los signos de pseudogestación se exacerban, ésta se convierte en un problema clínico y requiere tratamiento. La

interrupción post parto de la lactancia también, a veces, es requerida en caso de muerte de los cachorros, mastitis o tetania puerperal (3, 5).

La principal indicación terapéutica de los AD es el tratamiento de la lactancia de pseudogestación aprovechando su efecto antiprolactínico (Tabla II). La bromocriptina debe ser administrada durante un período de unos 10 días para lograr la regresión de los signos de pseudogestación, tanto de lactancia como de los cambios de comportamiento. La dosis emética₅₀ es muy cercana a la terapéutica (13 µg/kg vs. 10 a 20 µg/kg), por lo que se observan efectos secundarios digestivos. Dichos colaterales se los puede controlar, por un lado, empleando dosis crecientes (¼ de dosis, ½ dosis, dosis completa) y, por otro, asociándola con antieméticos de acción periférica (2). En un estudio realizado en nuestro país en 30 perras pseudopreñadas se usó 7,5 mg/kg bromocriptina 2 veces por día con las comidas principales durante 14 días lográndose una remisión de los signos en el 90% de las perras tratadas con un 30% de animales con efectos colaterales leves (7)

La metergolina se debe administrar durante 10-14 días para obtener la curación total en la mayoría de las perras. La supresión de la lactancia parece ser más difícil en los casos postparto. Los efectos secundarios del tratamiento involucran esencialmente al comportamiento, con numerosos casos de ansiedad e hiperexcitabilidad debido a la acción central antiserotonérgica de la metergolina. Por lo tanto, es preferible evitar esta droga en perras de carácter ansioso o agresivo así como en las pseudogestaciones con grandes modificaciones del comportamiento (1). Sus propiedades dopaminérgicas son mínimas a las dosis empleadas, lo que explica la baja incidencia de efectos digestivos observada con su uso (la dosis emética₅₀ es 5 veces superior a la terapéutica de 0,2 mg/kg/día). Después del tratamiento, en algunos casos se puede observar recidiva de la lactancia. Esto se debe al débil efecto antiprolactínico de la metergolina, así como a su escaso tiempo de vida media plasmática. Para obtener un efecto de tipo

dopaminérgico, y así acrecentar su eficacia, se debería aumentar la dosis (mínimo 0,3 mg/kg/día), lo que lleva a un gran aumento de los efectos secundarios, por lo que se limita en la práctica (1).

La cabergolina requiere protocolos terapéuticos más cortos (8). En general 6 días son suficientes para obtener la regresión completa de los signos, con resultados similares tanto para las lactancias posparto como para las pseudogestaciones. Este tratamiento corto se logra gracias a la larga persistencia a nivel hipofisario de la droga. Luego de suspender la medicación, la cabergolina, aún ligada a los receptores hipofisarios, continúa ejerciendo actividad inhibitoria sobre la secreción prolactínica durante 2 días como mínimo. Así, debido a esta característica, en los casos en que la secreción láctea aún no se ha suspendido transcurrido 6 días, la desaparición será completa en 8 días, sin prolongar el tratamiento. Los efectos secundarios digestivos son raros (dosis emética $_{50}$ es 4 veces mayor que la dosis terapéutica de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) (2, 4). En un estudio realizado en nuestro país en 30 perras pseudopreñadas se usó 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de cabergolina con la comida principal durante 7 días lográndose una remisión de los signos en el 90% de las perras tratadas con un 20% de animales con efectos colaterales leves (7). En fin, la cabergolina constituye el tratamiento de elección: eficaz, de corta duración y con efectos secundarios mínimos.

II) Interrupción de la gestación

La fisiología del cuerpo lúteo en la perra presenta características distintivas. Asegura por sí solo la síntesis de progesterona durante la gestación, sin aporte complementario por parte de la placenta. El mecanismo de regulación del cuerpo lúteo parece determinado por el estadio de la fase lútea. Durante la primera parte de su desarrollo,

llamada "fase refractaria", el funcionamiento del cuerpo lúteo sería autónomo o sometido a control multifactorial. Por el contrario, a partir de los 20 a 30 días posovulación se halla bajo dependencia luteotrófica hipofisaria, compuesta por la LH y la prolactina (9). El rol luteotrófico de la LH en esta especie es limitado y su presencia a bajas concentraciones resulta suficiente. Por el contrario, la prolactina parece jugar un papel esencial en el transcurso de los 2 últimos tercios de la fase lútea. Durante este período la inhibición de la síntesis de prolactina provoca una luteólisis con una caída de la progesterona. La prolactina aparece como indispensable en el mantenimiento de la gestación durante los 2 últimos tercios y su inhibición tendría como corolario la detención de la secreción de progesterona, por lo tanto, un eventual aborto (1). Durante este período, los AD ejercen una acción inhibitoria indirecta sobre la secreción de progesterona, provocando el aborto (2).

La bromocriptina, administrada 40 días post-LH, induce a un acortamiento de la fase lútea por inhibición de la secreción de progesterona. La caída de la tasa de progesterona a veces es incompleta, lo que se debería a una relativa falta de especificidad de esta droga. A partir del día 25, debido a sus propiedades antiprolactínicas más específicas, la cabergolina provoca una disminución sistemática muy importante e inmediata de la liberación de progesterona. El nivel de secreción basal se ve afectado después de 2 a 5 días de tratamiento. En la perra preñada esta luteólisis lleva sistemáticamente al aborto después del día 45 (10)

Estos tratamientos, iniciados durante la primera mitad de la gestación son ineficaces, ya que se observa una caída transitoria y reversible del nivel de progesterona. Por el contrario, asociando un AD con prostaglandinas $F_2 \alpha$ permite acelerar el desarrollo del tratamiento, conservando una eficacia satisfactoria. Así, en preñeces a partir de los 25 días, confirmadas por ecografía, se preconiza el empleo de cabergolina o bromocriptina asociada con una única inyección subcutánea de cloprostenol (2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) el primer día del tratamiento o asociada a 2 inyecciones de 1 mg/kg el primero y cuarto día. Para que no se presenten efectos secundarios debe mediar una hora entre la administración de bromocriptina o cabergolina y la inyección de cloprostenol a dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Por el contrario, a dosis de 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sistemáticamente aparecen los efectos secundarios característicos de las prostaglandinas (ptialismo, vómitos, defecación) (10). El aborto se debe controlar por dosaje de progesterona, medida luego de la segunda

Tabla II: Principales protocolos de supresión de la secreción láctea con agonistas dopaminérgicos en la perra. (Heraud, 1997)

Table II: Main protocols of suppression of lactation with dopaminergic agonists (Heraud, 1997).

Bromocriptina	Cabergolina	Metergolina
10 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ 2 veces por día oral con la comida, durante 10-14 días	5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ con la comida durante 5-7 días	0,1 mg/Kg 2 veces por día oral con la comida durante 10-14 días

Tabla III: Principales protocolos de interrupción de la gestación con agonistas dopaminérgicos en la perra (Fieni y col. 1999)

Table III: Main protocols of interruption of pregnancy with dopaminergic agonists (Fieni y col, 1999).

Drogas	Protocolo	Eficacia	Colaterales
Bromocriptina	Administración oral a parti de 25 post servicio 30 µg/Kg/día durante 8 días sc + cloprostenol 1 µg/Kg/día a los días 1 y 4	100% después de 1 o 2 tratamientos	Algunos vómitos con la primera aplicación de cloprostenol
Cabergolina	Administración oral a partir de día 25 post servicio 5 µg/Kg/día durante 8 días + cloprostenol 1 µg/Kg/día los días 1 y 4	80% después de 1 a 100% después 2 tratamientos	Raramente vómitos

inyección. Si la progesterona está por debajo del umbral de mantenimiento de la gestación (1 ng/ml), se puede confirmar la interrupción de la misma. La ecografía es otra manera de diagnosticar la interrupción de la gestación. En un trabajo, realizado en nuestro medio, en el que se usó una combinación de dosis ascendentes de bromocriptina (15 a 30 µg/kg cada 12 h oral) y prostaglandina F₂ α (0,1 a 0,2 mg/kg cada 24 h sub cutánea) en 6 perras provocó la resorción o el aborto dependiendo si el tratamiento había sido instaurado antes o después del día 30 de gestación en la totalidad de las hembras tratadas (11).

III) Inducción del estro

En los roedores y en la mujer la elevación de la concentración sérica de prolactina, de origen fisiológico o patológico, se acompaña de la reducción de gonadotropinas y, particularmente, de LH. Este efecto se debe a una acción hipofisaria directa de la prolactina bloqueando el efecto estimulador de la GnRH, eventualmente completada por una acción inhibitoria ejercida a nivel hipotalámico sobre la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (1). Estudios realizados en ratas empleando agonistas y antagonistas dopaminérgicos específicos de los receptores D₂ permiten reconocer un efecto estimulador directo ejercido por la dopamina sobre la biosíntesis de gonadotropinas en las neuronas hipotálamo-hipofisario (12). La extrapolación a la especie canina de los resultados obtenidos en los roedores es hipotética, no obstante estos hechos experimentales dan una base de interpretación del efecto de los AD sobre la regulación del ciclo estral de perra. En la especie canina el posible rol de la prolactina en la

regulación del anestro aún debe ser demostrado. La influencia que ejercen los AD sobre la duración del anestro puede estar mediada por mecanismos diferentes. Así, los resultados obtenidos podrían revelar, por una parte, un efecto directo ejercido por los AD sobre el eje gonadotrofo, especialmente sobre la liberación de LH y/o, por otra parte, un efecto indirecto por la regulación de la prolactinemia sobre la actividad folicular ovárica.

En la perra, los AD empleados para inducir el estro ejercen sus efectos hipoprolactemiantes modulando la acción dopaminérgica (bromocriptina y cabergolina: AD específicos de los receptores D₂) o serotoninérgica (metergolina: antagonista serotoninérgico) (2). Sin embargo, las dosis empleadas de metergolina para inducir celo son más altas y por ende tienen un efecto AD marcado. Por lo tanto, se puede inferir que la forma de acción es similar para las 3 drogas empleadas. La participación exacta de vías dopaminérgicas en el mecanismo de control de la secreción de gonadotropinas no está determinada en la perra, y es controvertida en humanos y roedores.

El anestro del ciclo estral de la perra no constituye un período de reposo sexual, ciertos estudios muestran que la hormona foliculo estimulante (FSH) presenta concentraciones elevadas durante el anestro, mientras que la tasa sérica de LH sufre variaciones marcadas (13). Si bien se ha detectado una secreción pulsátil de LH, su concentración basal es muy baja durante la mayor parte del anestro, aumentando progresivamente hacia el fin de este período. La hipótesis de que la elevación de la concentración de LH probablemente

determine la amplificación de la foliculogénesis del final del anestro, se basó en el éxito para inducir el estro con la administración pulsátil de LH. La suposición de que el descenso de la prolactina al final del anestro aumenta la pulsatilidad de LH debe moderarse, debido a la ausencia de correlación entre los niveles séricos de LH y de prolactina encontrada durante el anestro (10). Por otro lado, recientemente se ha descrito un incremento en las concentraciones séricas de FSH sin un concomitante aumento de las de LH en ciclos inducidos por bromocriptina. Estos resultados indican que la bromocriptina aumenta la FSH a concentraciones que producen el desarrollo de los folículos ováricos (15).

La hipótesis de un efecto estimulador directo ejercido por los AD parecería ser más aplicable. Este efecto estimulador podría ejercerse, por un lado, sobre la liberación de gonadotrofinas y, por otro, directamente a nivel del tejido ovárico. La interacción entre las propiedades de los AD y la regulación ovárica se traduce en la práctica por la eficacia de los protocolos experimentales de inducción del celo en la perra (Tabla IV). En un estudio en el que se empleó bromocriptina 2 veces por día, vía oral, a dosis de 20 µg/kg a 4 perras a partir de los primeros 5 días de la fase lútea, durante un periodo medio de 3 meses, hasta la aparición del siguiente proestro, el intervalo interestro obtenido en el grupo tratado fue significativamente más corto que el de un grupo testigo (123,3 ± 23 días vs. 246 ± 8 días). El acortamiento de la fase lútea, reducida al 80% de su duración normal, era previsible debido a las propiedades de la prolactina. Sin embargo la disminución del intervalo interestro se debió también a la reducción marcada de la duración del anestro, un 35% de su duración normal (16). Si bien la dosis empleada (40 µg/kg/día) corresponde al doble de la eficaz en el tratamiento de la lactancia por pseudogestación, administrándola en 2 tomas diarias permite un buen control de los efectos secundarios digestivos.

Desde un punto de vista práctico parece difícil provocar el celo de la perra mediante administración parenteral de metergolina antes de los 150 días del proestro precedente. Por el contrario, más allá de este intervalo, los resultados parecen ser prometedores empleando de 3 a 5 inyecciones de 1 mg/kg de metergolina, con 3 días de intervalo (17). Dado que la metergolina comercial se presenta en forma oral se implementó un protocolo en 7 perras de raza Beagle, con administración de 3 dosis bajas de metergolina oral (0,1 mg/kg / 12 h), 100 días después de la ovulación. Este trata-

miento indujo a una baja significativa de la concentración sérica de prolactina (1,5 ± 0,5 ng/ml vs. 3,6 ± 2,3 ng/ml), sin modificación del espacio interestro (18). Se debe subrayar que a esta concentración la metergolina ejerce efecto serotoninérgico puro, sin efecto dopaminérgico. En relación con el mecanismo de acción de los antiprolactínicos esta particularidad permitiría explicar el fracaso de este protocolo de inducción del celo.

La cabergolina, de comercialización más reciente, se ha empleado con la misma posología recomendada para el tratamiento de la pseudogestación (5 µg/kg/día vía oral). Este protocolo se aplicó inicialmente sobre un lote de 28 perras de un canil que presentaban anestro prolongado (media de 8 meses después del proestro precedente), hasta la aparición del proestro, con una duración media de tratamiento 8 días (5 a 18 días) y con una tasa de ovulación y gestación del 100% (19). En un estudio realizado sobre 15 perras se empleó cabergolina oral a iguales dosis comenzando la administración al inicio (90-120 días), mitad (120-160 días) o al final (160-200 días) del anestro, prolongándose la administración hasta el segundo día del proestro inducido. Para 14 de las perras el intervalo interestro obtenido fue significativamente más corto con respecto a los valores normales, con una duración media del tratamiento de 26 ± 6 días para el primer grupo, 18 ± 6 días para el segundo y 10 ± 5 días, para el último. Este ciclo inducido presentó características hormonales normales, con fertilidad conservada (20). La mayoría de los protocolos experimentales en los que se emplea cabergolina llevan a un acortamiento significativo, y a veces espectacular (aparición de estro en 7 a 10 días), de la duración del intervalo interestro. En un estudio realizado en nuestro país en 8 perras de raza se logró una reducción significativa del intervalo interestro luego de la administración de 5 µg/kg/día de cabergolina comenzando en anestro medio o tardío (21). Dentro del marco de inducción del estro, la cabergolina es la droga que presenta mayores promesas. Sin embargo su eficiencia es mayor cuanto más tardía es su aplicación con respecto al estro precedente. La indicación más precisa concierne al anestro prolongado, dado que en este caso en particular, la inducción del celo parece ser rápida.

Otras posibles aplicaciones clínicas

También han sido usados con éxito los AD en entidades patológicas progesterona dependientes como el complejo piómetra-hiperplasia endometrial quística y la hiperplasia fibroadenomatosa.

Tabla IV: Principales protocolos de inducción de estro con agonistas dopaminérgicos en la perra (Fieni y col. 1999)

Table IV: Main protocols of estrus induction with dopaminergic agonists (Fieni y col. 1999).

Drogas	Protocolo	Eficacia	Colaterales
Bromocriptina	Administración oral desde el comienzo del estro 20 µg/Kg/día durante 120 días	Reducción del interestro de 120 días promedio	Vómitos los primeros días de tratamiento
Metergolina	Administración 4 meses después comenzado el estro	Reducción del interestro de 60 días	Sin efectos secundarios
Cabergolina	Administración oral desde 3,5 a 6 meses después del principio del estro 5 µg/Kg/día 90-120 días después del pico LH 120-160 después del pico de LH	Reducción significativa del intervalo interestro luego 4 semanas de tratamiento 3 semanas de tratamiento 1 semana de tratamiento 160-200 después del pico de LH	Sin efectos secundarios

sa felina a modo de provocar el descenso de la progesteronemia.

Conclusiones

En el marco de las principales indicaciones terapéuticas de los AD en medicina veterinaria de los caninos podemos mencionar:

La cesación de la lactancia donde los AD constituyen, actualmente, el tratamiento de elección reemplazando a la tradicional interrupción hormonal.

La interrupción de la gestación no deseada donde la combinación de los AD con prostaglandinas demostró ser efectiva y carente de los efectos colaterales y tóxicos de la interrupción con estrógenos.

La inducción de ciclos estrales donde los AD producen ciclos con una dinámica folicular muy similar a la de los ciclos normales.

Por otro lado, las propiedades farmacocinéticas de la cabergolina asociada a una gran especificidad de acción, un efecto antiprolactínico potente y prolongado y los limitados efectos colate-

rales la convierten en el AD de elección.

Faltan estudios acerca de las funciones de la prolactina en el macho (fisiología testicular y prostática) y también en la perra, en lo referente a la patogenia de las neoplasias mamarias por lo que queda aun un amplia área de posibles aplicaciones terapéuticas de los AD por explorar.

Bibliografía

- Heraud V .La Prolactine: mécanisme de contrôle de sa sécrétion, rôles physiologiques et applications thérapeutiques des antiprolactiniques chez la chienne. Tesis Doctoral, Nantes. 1997; p. 215
- Fieni F, Vergesten J, Heraud V, Onclin K. Physiologie de la prolactine, pharmacologie des antiprolactiniques et applications chez la chienne. *Prat Me Chir Anim Comp.* 1999; 34: 187-199.
- Gobello C, Concannon P, Verstegen J. Pseudopregnancy in the Bitch: A Review. En: Concannon, P; England, G; Verstegen, J (ed) *Recent Advances in Small Animal Reproduction.* International Veterinary Information. New York. (en prensa) 2000
- Gobello MC, de la Sota L, Castex G, Baschar H, Goya R. Diestrous ovariectomy: an experimental model of pseudopregnancy in the bitch. *Journal of Reproduction and Fertility* (en prensa). 2001.
- Jochle W, Arbeiter K, Post K. Effects on pseudopregnancy, pregnancy and interoestrous intervals of phar-

macological suppression of prolactin secretion in female dogs and cats. *J Reprod Fertil.* 1989; 39: 199-207.

6. Allen WE. Pseudopregnancy in the bitch. The current view on aetiology and treatment. *Journal of Small Animal Practice.* 1986; 27: 419-424.

7. Gobello C, de la Sota L, Goya R. Pseudopregnancy in the bitch: clinical signs, prolactin and progesterone serum concentrations before and during treatment with two dopaminergic agonists and a placebo. *Revista Brasileira de Reprodução Animal.* 1999; 23, 3: 467-468.

8. Dumon C, Dumoulin PY, Collet JP. Traitement de la lactation de pseudogestation chez la chien par la cabergoline. *Pratique Médicale Chirurgicale de L' Animaux de Compagnie.* 1993; 28: 573-577.

9. Okkens AC, Bevers MM, Dieleman S, Willemse AH. Evidence of prolactin as the main luteotrophic factor in the cyclic dog. *Vet Quat* 1990; 12: 193-201.

10. Onclin K, Verstegen JP. Comparison of different combinations of analogues of PGF2a and dopamine agonists for the termination of pregnancy in dogs. *Vet Rec* 1999; 144 (15): 416-419.

11. Rodriguez R, Klima L, Gobello C. A combination of prostaglandin F2 α and bromocriptine to terminate unwanted pregnancy in the bitch. *I Congresso de Clínicos Veterinarios de Pequenos Animales de Mercosul.* Foz de Iguazu. Brasil. 1999.

12. Songyun LG, Pelletier G. Role of dopamine in the regulation of gonadotrophin releasing hormone in the male rat brain as studied by in situ hybridization. *Endocrinology.* 1992; 131: 395-399.

13. Jeffcoate IA. Endocrinology of anestrus bitches. *J Reprod Fertil Suppl.* 1993; 47: 69-76.

14. Concannon PW. Methods of rapid induction of fertile estrus in dogs. En : Kirk R.W. (ed). *Current Veterinary Therapy XI.* W.B. Saunders. Philadelphia. 1992: 960-963.

15. Kooistra HS, Okkens AC, Bevers MM, Popp-Snijders C, Van Haften B, Dieleman S, Schoemaker J. Bromocriptine-induced premature oestrus is associated with changes in pulsatile secretion pattern of FSH in beagle bitches. *J. Reprod. Fertil.* 1999; 117: 387-393.

16. Okkens AC, Bevers MM, Dieleman SJ, Willemse AH. Shortening of the interestrus interval of the cyclic dog by bromocriptine treatment. *Vet. Quat.* 1985; 7: 173-176.

17. Bruger O. Declechement des chaleurs chez la chienne et chez la chatte avec in antiprolactine: la metergoline. *Tesis de Doctoral.* Nantes. 1994; 106.

18. Okkens AC, Kooistra HS, Dieleman SJ, Bevers M. Dopamine agonistic effects as opposed to the prolactin concentrations as the influencing factor on the length of the anestrus in the dog, in *Proceedings. Third International Symposium on Reproduction of Dogs, Cats and Exotic Carnivores.* Utrecht. 1996; p.36.

19. Arbeiter K, Barsch E Possibilities of oestrus induction in the bitch in than ergoline derivative. *J Vet Med*

1998; 35: 111-117.

20. Verstegen J, Onclin K, Silva L, Concannon P. Effect of Stage of Anestrus on the Induction of Estrus by the Dopamine Agonist Cabergoline in Dogs. *Theriogenology.* 1999; 51: 597-611.

21. Gobello C, Corrada Y, Castex G, Stornelli A, de la Sota L. Estrus induction in the bitch with the dopaminergic agonist cabergoline. *XXI Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinarios de Pequenos Animais.* Rio de Janeiro, Brasil. 2000.