



**Facultad de Veterinaria  
Universidad Zaragoza**



# Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Progesteronemia en perras gestantes y viabilidad de la camada

Progesterone in pregnant bitches and offspring viability

Autor/es

Víctor Peñalosa Royo

Director/es

Mercedes Serrano Serrano

Facultad de Veterinaria

2019

# Índice general

1-Resumen.....	pp.4
1*-Abstract.....	pp.4-5
2-Introduccion.....	pp.5
3-Justificacion y objetivos.....	pp.6
4-Metodologia.....	pp.6-7
5-Resultados y discusión.....	pp.7-24
5.1-Fases del ciclo estral. Características clínicas y endocrinas.....	pp.7-10
5.1.1. Proestro.....	pp.8
5.1.2. Estro.....	pp.8-9
5.1.3. Diestro.....	pp.10
5.1.4. Anestro.....	pp.10-11
5.2-Peculiaridades del ciclo estral de la perra.....	pp.11-11
5.2.1-Ovocitacion.....	pp.11
5.2.2-Luteinizacion dividida en dos fases.....	pp.11-12
5.2.3-Celos silentes.....	pp.12
5.2.4-Pseudogestacion.....	pp.12-13
5.2.5- Duración del cuerpo lúteo de ciclo y de gestación.....	pp.13
5.2.6-Influencia de la progesterona en patologías.....	pp.13
5.3-Gestacion.....	pp.14
5.4-Progesterona.....	pp.14-17
5.5-Hipoluteidismo.....	pp.17-22
5.6-Sufrimiento fetal.....	pp.22-24
5.7- Caso clínico.....	pp.24-27
6-Conclusiones.....	pp.27-28
6*-Conclusions.....	pp.28
7-Valoracion personal.....	pp.28-29
8-Bibliografia.....	pp.30-33

## **Índice de tablas y figuras**

1-Figura 1: Ilustración de los cambios hormonales producidos durante el proestro y estro en la perra.....	pp.11
2-Figura2: Concentraciones de progesterona durante una gestación normal y tras el tratamiento con aglepristona, con cloprostenol y con Cabergolina.....	pp.21
3-Figura 3: Concentraciones de progesterona sérica durante la gestación en perras de raza Beagle y Pastor alemán.....	pp.21
4-Figura 4: Hembra y cachorros vivos resultado de la primera gestación.....	pp.25
5-Figura 5: Fetos malformados y nacidos muertos en la segunda gestación.....	pp.26
6-Tabla 1: Interpretación de los niveles de progesterona para determinar el momento óptimo de inseminación.....	pp.16
7-Tabla 2: Interpretación de los niveles de progesterona en perras gestantes para determinar el momento del parto.....	pp.17
8-Gráfica 1: Valores de progesterona sérica durante dos gestaciones en una hembra de raza Montaña de los Pirineos.....	pp.26

## **1. Resumen. Progesteronemia en perras gestantes y viabilidad de la camada.**

La progesterona es una hormona esteroidea que, en el caso de la especie canina es liberada únicamente por los cuerpos lúteos formados a partir de los cuerpos foliculares. Resulta esencial para el mantenimiento de la gestación y sus variaciones influyen directamente en la viabilidad de los fetos.

Esta hormona supera sus niveles basales en sangre durante el diestro, tanto si se produce gestación como si no, y las concentraciones varían a lo largo del ciclo sexual, habiendo diferencias tanto entre individuos, como entre razas.

El incorrecto funcionamiento de los cuerpos lúteos declinará en una insuficiente secreción de progesterona, lo que se conoce como hipoluteidismo o insuficiencia luteal. En esta patología los niveles de progesterona sérica descienden por debajo de la concentración mínima requerida para mantener la viabilidad de los fetos, por lo que los procesos fisiológicos que permiten mantener la gestación desaparecen, produciéndose mortalidad fetal.

Se requiere una concentración mínima de progesterona sérica de 2 ng/ml para que los fetos puedan llegar a término. El hecho de poder determinar esta bajada en los niveles de progesterona sérica es de vital necesidad para poder instaurar un correcto tratamiento a tiempo.

La determinación de los niveles séricos de esta hormona y su seguimiento de forma seriada resulta de gran utilidad en el control reproductor de la perra, tanto para determinar el momento óptimo de la cubrición o inseminación como, junto con otras técnicas de diagnóstico por imagen como la ecografía o la radiología, para determinar el momento del parto o de la cesárea. Además es importante su determinación para valorar su influencia en diversas patologías.

### **1\*. Abstract. Progesterone in pregnant bitches and offspring viability**

Progesterone is a steroid hormone that, in the case of the canine species, is released only by

luteal bodies formed from the follicular bodies. It is essential for the maintenance of pregnancy and its variations directly influence the viability of fetuses.

This hormone exceeds its basal blood levels during the diestrous, whether pregnancy occurs or not, and the concentrations vary throughout the sexual cycle, with differences between individuals and races.

Incorrect functioning of the luteal bodies will decline in insufficient progesterone secretion; this is known as hypoluteoidism or luteal insufficiency. In this pathology, serum progesterone levels fall below the minimum concentration required to maintain the viability of fetuses, so physiological processes that allow gestation to continue disappear, producing fetal mortality. A minimum concentration of serum progesterone of 2 ng / ml is required for fetuses to reach term. The fact of being able to determine this decrease in serum progesterone levels is of vital necessity to be able to establish a correct treatment in time.

The determination of the serum levels of this hormone and its monitoring in a serial way is very useful in the reproductive control of the dog, both to determine the optimal time of the covering or insemination, as other diagnostic imaging techniques such as ultrasound or radiology, to determine the time of delivery or caesarean section. In addition, is important this determination to assess its influence on various pathologies.

## **2. Introducción**

La progesterona es una hormona esteroidea que juega un papel esencial en la preparación del endometrio para la implantación del óvulo fecundado y es imprescindible para el mantenimiento de la gestación.

Tras la ovulación, los folículos se transforman en cuerpo lúteo, y producen progesterona durante la fase de diestro.

Hay diferencias de duración del cuerpo lúteo de gestación entre las diferentes especies, algunas dependen de la producción de progesterona por la placenta para el mantenimiento de la preñez: como la oveja, que mantiene el cuerpo lúteo durante 50 días en una gestación de 150 días, o la gata cuyo cuerpo lúteo dura tan solo 45 días y su gestación 65 días.

En la perra gestante sin embargo el cuerpo lúteo, que es la única fuente significativa de progesterona, es imprescindible para el desarrollo de las vesículas embrionarias y los fetos

durante toda la gestación. Además de preparar el endometrio, inhibe las contracciones uterinas, estimula la secreción de “leche uterina”, inhibe la respuesta leucocitaria en el útero y contribuye a mantener la unión placentaria, imprescindible para el mantenimiento de la gestación [8].

La concentración de progesterona debe descender a los valores basales para que pueda producirse el parto.

### **3. Justificación y objetivos**

Se han realizado estudios sobre esta hormona así como acerca de su relación con el sufrimiento fetal. Sin embargo los estudios que encontramos sobre esta patología son muy escasos: el hipoluteidismo parece ser una enfermedad infradiagnosticada y de difícil diagnóstico.

En la perra, la única fuente de progesterona son los cuerpos lúteos que se forman a partir de los cuerpos foliculares durante el diestro, o bien durante la gestación.

La progesterona es una hormona necesaria para que la gestación llegue a término, y su deficiencia es conocida como hipoluteidismo o insuficiencia luteal. Se han realizado estudios sobre esta hormona así como acerca de su relación con el sufrimiento fetal.

En este trabajo se pretende estudiar los valores de progesterona durante la gestación de la perra y ver si hay diferencias relacionadas con la raza y/o tamaño del animal y la relación con el resultado de la gestación, así como indagar en la etiología de la insuficiencia luteal.

También se busca valorar la posible influencia de la mortalidad embrionaria y/o fetal sobre los valores séricos de progesterona.

### **4. Metodología**

Para la realización de este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica. Se ha buscado y contrastado información relacionada con el ciclo sexual en la hembra de la especie canina, y más concretamente información relativa a la reproducción y el papel que desempeña la progesterona para con la gestación así como sus repercusiones en la camada.

Se ha incorporado un caso clínico, facilitado por la Clínica veterinaria Albéitar en Zaragoza, que despertó el interés por este estudio de los valores de la progesterona durante el diestro y la gestación. Se realizó el seguimiento de los valores de progesterona durante dos gestaciones en la misma hembra. Las muestras de sangre se analizaron con el equipo IMMULITE 1000 para la

medición cuantitativa de la progesterona sérica, el cual es un inmunoensayo competitivo de fase sólida que utiliza tecnología de quimioluminiscencia.

La información procede de distintas fuentes, tanto físicas como digitales. Se han consultado libros científicos de reproducción veterinaria obtenidos de la biblioteca de la Facultad de veterinaria de Zaragoza, así como libros científicos de particulares.

También se han buscado artículos científicos electrónicos. Estos artículos han sido accesibles a través del motor de búsqueda Google Chrome (<https://www.google.es/>), Google Académico (<https://scholar.google.es/>) o PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), el cual se trata de un motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos de MEDLINE de citaciones y resúmenes de artículos de investigación biomédica.

Se han seleccionado artículos con fecha de publicación de hace menos de 10 años, desde 2009 hasta 2019, aunque con alguna excepción, y se han eliminado artículos que han sido revisados y actualizados en años posteriores.

Se han empleado palabras clave en los motores de búsqueda tales como “progesterone”, “luteal insufficiency”, “bitch”, “canine”, “veterinary”, “luteolysis”, “foetal retention”, “infertility”, “hypoluteoidism”, etc.

La mayoría de los artículos procede de revistas tales como *Reproduction of Domestic Animals*, *Theriogenology*, *Acta Veterinaria Scandinavica*, *Acta Veterinaria Hungárica*, *Animal Reproduction Science*, *Argos*, *Portal Veterinaria*, *Tierärztliche Praxis Ausgabe K Kleintiere Heimtiere*, *Polish Journal of veterinary sciences*, *Topics in Companion Animal Medicine* y *Veterinaria México*.

## **5. Resultados y discusión**

### **5.1. FASES DEL CICLO ESTRAL. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ENDOCRINAS**

La pubertad en las hembras de la especie canina se presenta entre los 6-13 meses de edad, dependiendo de la raza y las características del individuo, aunque dependerá del desarrollo de la hembra; es decir, una hembra de Yorkshire puede estar desarrollada a los 6 meses de edad, mientras que una hembra de una raza gigante como una mastina puede no alcanzar suficiente desarrollo para ciclar hasta los 12-18 meses. La pubertad y el comienzo del ciclo sexual aparecen cuando la hembra alcanza al menos el 80% de su peso adulto [30]. En algunos casos el ciclo sexual puede demorarse en aparecer hasta los 24 meses de edad.

La perra es una hembra monoestrica no estacional.

Encontramos 4 fases dentro del ciclo sexual:

### **5.1.1. Proestro**

Esta fase se caracteriza por la presencia de estrógenos, que alcanzan sus niveles máximos pasando de 2-10 pg/ml durante el anestro a niveles entre 50-100 pg/ml al final del proestro (Figura 1). La progesterona se mantiene en niveles basales (< 1ng/ml) hasta el final del proestro.

Al final del anestro se producen secreciones de tipo pulsátil de GnRH, que hace que aumente la secreción de FSH y LH, provocando el crecimiento de los folículos durante el proestro.

Esta fase se inicia con el primer sangrado y se termina cuando la hembra permite la monta. Tiene una duración variable, entre 3-25 días, aunque por lo general se estima una duración promedio de 9 días.

En el proestro van aumentando los estrógenos y provocando los cambios comportamentales en la perra; está inquieta y desobediente, pudiendo llegar a realizar marcas de orina. La vulva se encuentra aumentada de tamaño y presenta secreciones de origen vaginal, que pueden ser desde serosanguinolentas a hemorrágicas. La mucosa vaginal se encuentra edematosa y sonrosada.

En cuanto a la citología vaginal, el proestro se caracteriza por la aparición de abundantes eritrocitos, y va cambiando el tipo de las células epiteliales, aumentando la presencia de células intermedias altas y superficiales, mientras el porcentaje de células parabasales e intermedias bajas disminuye progresivamente.

Al comienzo del proestro el 100% de las células son basófilas, y al final más del 70% serán eosinófilas por acción de los estrógenos.

### **5.1.2. Estro**

Al inicio del estro se produce el pico de LH, que desencadenará la ovulación 48 horas después. La duración del pico de LH oscila entre 24 y 96 horas. Debemos saber que la perra no ovula en el sentido literal de la palabra, sino que después de la eclosión folicular libera ovocitos primarios (ovocitación), por lo que la fecundación no puede ser completada hasta las 48-72 horas después. Es por ello que cuando hablamos de ovulación en la perra, realmente nos referimos a la liberación del ovocito primario, el cual madurará entre 24 y 48 horas después. Es necesario que estos ovocitos primarios sufran una segunda meiosis para convertirse en ovocitos secundarios, los cuales ya serán fértiles [30].

Los niveles de progesterona empiezan a aumentar aproximadamente al mismo tiempo que el pico de LH, lo que denominamos aumento preovulatorio de la progesterona.

Al mismo tiempo los estrógenos van disminuyendo dando lugar, por tanto, a la disminución del edema vulvar y vaginal (Figura 1). Los valores de progesterona durante el pico de LH aumentan, y en el momento de la ovulación están entre 4 y 10 ng/ml y entre 4 y 20 ng/ml durante el periodo fértil (Tabla 1). Se trata de unos intervalos de los niveles de progesterona muy estrechos y específicos, por lo que resulta muy importante el poder determinarlos para poder establecer correctamente el momento óptimo de la monta o de la inseminación artificial.

Justo después del pico de LH se produce la denominada luteinización preovulatoria. Esta consta de dos fases: una fase previa al pico de LH en la cual se produce un leve aumento de progesterona sérica, y la luteinización preovulatoria propiamente dicha. Este es el motivo por el cual la medición de progesterona se utiliza para determinar el momento de la ovulación y poder elegir el momento óptimo para la monta o inseminación artificial en esta especie.

Como todas las hormonas hipofisarias, la LH se libera de forma pulsátil, y puede aumentar levemente durante la segunda etapa de la fase luteal. La progesterona en cambio, sufre una liberación paulatina.

Para predecir el momento de la ovulación usando ultrasonidos y niveles de LH, sería necesario efectuar estas técnicas varias veces al día; al contrario de lo que ocurre con la medición de progesterona, ya que podemos estimar que la hembra ovula el día en que se detectan valores de esta hormona iguales o mayores a 2 ng/ml con una única determinación diaria. Es por ello que la medición de progesterona sérica respecto a la medición del pico de LH supone una ventaja para programar la cópula o inseminación artificial en la perra.

Estos cambios hormonales provocan que la vulva permanezca aumentada de tamaño. La descarga vaginal es de color marrón por disminución de la cantidad de sangre, aunque en algunas hembras puede haber una descarga serosanguinolenta uniforme durante proestro y estro. Esta fase se caracteriza por la aceptación del macho por parte de la hembra, permitiéndole realizar la monta. Tiene una duración media de 9 días, con un rango que oscila entre los 4-24 días.

Durante el estro la citología vaginal es muy característica, presenta mucha celularidad y el 80-100% de las células son superficiales y escamas anucleadas, además de reducirse el número de hematíes.

Encontramos entre un 80 y un 100% de células eosinófilas.

#### **5.1.3. Diestro**

Es la fase del ciclo estral en la que predomina la progesterona y que fisiológicamente tiene lugar después del estro.

El cuerpo lúteo permanece independientemente de si existe o no la gestación, de tal forma que la perra estará bajo influencia de la progesterona hasta el momento del parto si quedó gestante y hasta 100 días de media si quedó vacía, lo que sugiere que la perra desde el punto de vista endocrino no presenta diferencias entre la etapa de diestro (fase lutea) y el periodo gestacional en lo que se refiere al nivel de síntesis de progesterona. Es por ello que los niveles de progesterona no se pueden emplear para determinar si una perra está gestante o no.

Las concentraciones de progesterona en sangre se incrementan muy rápidamente, pasando de valores de 1-2ng/ml previos al pico de LH a concentraciones de 15-90 ng/ml entre 15 y 30 días después del pico de LH. Después del día 30, las concentraciones de progesterona van reduciéndose de forma gradual durante 5-6 semanas.

La disminución de la progesterona por debajo de 2 ng/ml tiene lugar 24-36 horas antes del parto siendo esto necesario para que pueda producirse el parto.

La descarga vulvar sanguinolenta y el edema desaparecen, por lo que la perra rechaza la monta y deja de atraer al macho.

El desarrollo mamario puede ser observado tanto en hembras preñadas como en hembras no preñadas durante el diestro debido a la acción de la progesterona y la prolactina.

La citología vaginal cambia de forma repentina en el diestro, aparecen polimorfonucleares (leucocitos), y reaparecen las células de estratos más bajos del epitelio vaginal, como las parabasales y las intermedias bajas. Algunas células muestran una morfología característica de esta fase, como las células espumosas y las células en sello (contienen polimorfonucleares fagocitados en su interior). Al disminuir la cantidad de estrógenos en sangre, las células se vuelven basófilas.

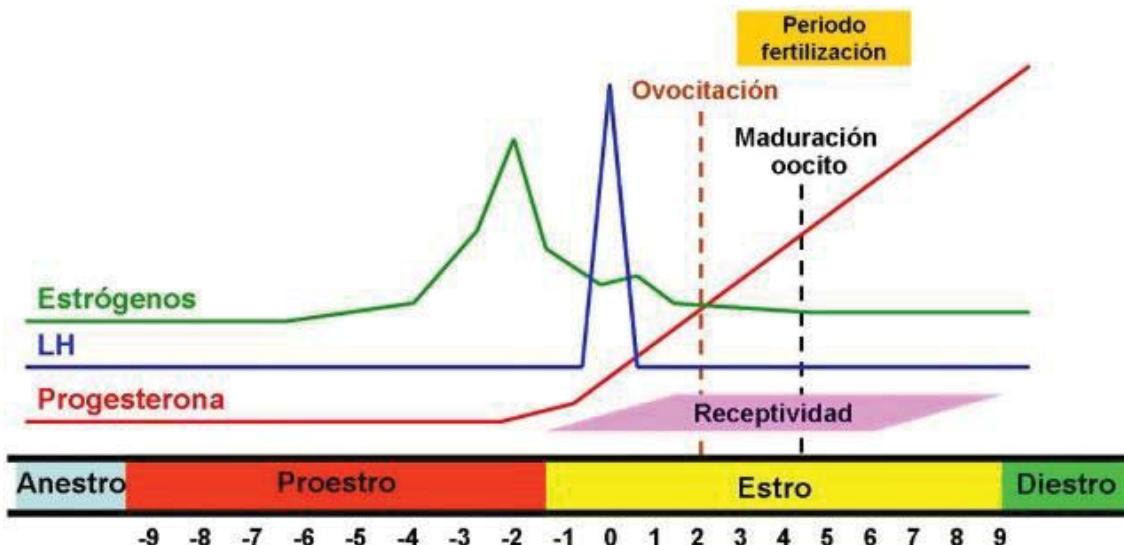
#### **5.1.4. Anestro**

Durante el anestro los niveles de estrógeno se encuentran en niveles basales (2-10 pg/ml) al igual que la progesterona (< 1 ng/ml).

Se caracteriza por la involución del útero, la inactividad ovárica y la reparación de los cambios que se han producido en el endometrio.

En cuanto a la citología, el epitelio vaginal refleja la escasa influencia hormonal propia de esta fase, muestra poca celularidad compuesta principalmente por células parabasales o intermedias basofílicas.

Dura aproximadamente 4 meses y medio aunque con una gran variación individual.



**Figura 1:** Ilustración de los cambios hormonales producidos durante el proestro y estro en la perra.

## **5.2. PECULIARIDADES DEL CICLO ESTRAL DE LA PERRA**

### **5.2.1. Ovocitación.**

En las perras la maduración del ovocito tiene lugar aproximadamente 48-60 horas después del pico de LH, ya que lo que se libera de los cuerpos foliculares no es un óvulo maduro, sino un ovocito de primer orden. El pico de LH coincide con la duplicación de los valores basales de progesterona, es decir, su incremento a 1,5 ng/ml aproximadamente.

### **5.2.2. Luteinización dividida en 2 fases.**

Existen dos fases de luteinización preovulatoria:

Una fase morfológica y endocrinológicamente indetectable, en la que se producen pequeñas cicatrices en la pared interior de los folículos a finales del proestro (2-3 días antes del pico de LH). Esto a su vez produce un aumento en los niveles de progesterona sérica casi indetectables, a niveles de 0,4-0,8 ng/ml.

La segunda fase es la luteinización preovulatoria propiamente dicha, que se produce durante e inmediatamente después del pico de LH. Durante el pico de LH, que dura de 1 a 3 días, se produce una rápida y generalizada proliferación de células luteinizantes que se encuentran en toda la periferia de los folículos ovulatorios. Se produce a su vez el aumento de los niveles séricos de progesterona desde 0,4-0,8 ng/ml hasta alcanzar niveles de 1-3 ng/ml y finalmente con un aumento adicional hasta 5-10 ng/ml tras el momento de la ovulación.

#### **5.2.3. Celos silentes.**

Hay ocasiones en que se puede dar lo que se denomina como celo silente. Se trata de un celo que presenta las características hormonales propias del celo, pero que no muestra la sintomatología típica del mismo. Se da con más frecuencia en perras jóvenes de primer celo, aunque también aparece en hembras adultas entre celos normales.

En el primer celo el eje hipófisis-hipotálamo-ovárico está todavía iniciando su actividad, y no alcanza los niveles hormonales que alcanzará en los ciclos posteriores. Esta condición puede deberse a que presentan pocos receptores para estrógenos en los genitales, y por ello los niveles de estrógenos elevados durante el proestro y estro no se expresan en forma de sangrado y edema vulvar [30]. No obstante, esto no explica los celos silentes que se producen entre celos normales en perras adultas.

Es importante la determinación de progesterona sérica para detectar esta patología, ya que aunque no muestre los signos del celo, los niveles de progesterona estarán aumentados tras la ovulación.

#### **5.2.4. Pseudogestación.**

El hecho de que la fase luteal en la perra sea prolongada de manera fisiológica, y debido a los niveles elevados de progesterona, es frecuente que se produzca hiperplasia e hipertrofia de la glándula mamaria durante y después de la fase luteal.

Se considera que todas las perras no preñadas y que se encuentran en diestro están pseudogestantes [8]. El problema aparece en los casos de pseudogestación clínica, cuyos signos clínicos pueden ser los mismos que si la hembra estuviese gestante; por ejemplo agrandamiento abdominal, comportamientos maternales con objetos inanimados, secreción de leche, etc.

Fisiológicamente, la pseudogestación clínica se debe a una respuesta exagerada a la declinación de los niveles de progesterona, la cual a su vez estimula la síntesis y secreción de prolactina.

Es por ello que resulta importante no realizar ovariohisterectomías u ovariectomías en perras durante la fase de diestro, ya que dichas cirugías provocarían una bajada de la progesterona sérica, que a su vez permitiría un aumento de los niveles de prolactina, simulando lo que ocurre en el momento del parto y dando lugar a una pseudogestación clínica.

#### **5.2.5 Duración del cuerpo lúteo de ciclo y de gestación.**

A diferencia de otras especies, tras la ovulación, tanto si ha habido fecundación como si no, se produce una fase luteal en la que los cuerpos lúteos segregan progesterona [8].

En las hembras preñadas el final de la fase luteal se produce en el momento del parto, cuando la progesterona desciende por debajo de 1 ng/ml. En perras no gestantes el anestro comienza con la caída de la concentración de progesterona a niveles basales, siendo el promedio de 60-70 días desde el inicio del diestro. En la fase luteal de ciclo, la progesterona baja de forma paulatina mientras que en la fase luteal de gestación la bajada es más repentina. Por tanto, la duración de la fase luteal del ciclo en la perra es más larga que la vida del cuerpo lúteo en perras gestantes [18]

En esta fase se produce la involución del endometrio y es un proceso que se completa en aproximadamente 140 días.

El final de la fase luteal se continúa con un anestro fisiológico de duración variable

#### **5.2.6. Influencia de la progesterona en patologías.**

Esta hormona está implicada en el desarrollo de varias patologías y cada vez se investiga más su relación con enfermedades muy diversas.

En las perras, generalmente de edad avanzada, la fase luteal normal puede provocar el desarrollo de acromegalia, dando lugar a concentraciones elevadas de hormonas del crecimiento y de somatomedina.

Se sabe también que la progesterona induce la resistencia a la insulina reduciendo el número o la velocidad de expresión de los receptores de esta hormona. Esto se suma a que durante el diestro el nivel de glucosa es más elevado, en comparación con el resto de las fases del ciclo estral. Es por ello que se recomienda la esterilización de animales diabéticos.

Además la progesterona está relacionada con la aparición de tumores mamarios, hiperplasias endometriales quísticas y con el desarrollo de piometras.

### **5.3. GESTACIÓN EN LA PERRA**

La duración de la gestación en la especie canina varía entre 57 y 72 días, debido a que la perra muestra un extenso período receptivo y además la viabilidad espermática en el tracto reproductivo femenino es prolongada [28]. La duración de la gestación, por otra parte, varía según la forma en que consideramos el momento de inicio: 65 días desde el pico de LH, 63 días desde la ovulación, y entre 61 y 68 días desde el momento de la monta.

Al final de la gestación es posible monitorizar algunos parámetros con el fin de predecir el momento del parto. Se produce una bajada de la concentración de progesterona sérica 24-40 horas previas al parto, ya que los niveles deben descender por debajo de 2 ng/ml para que se pueda producir el parto.

Se puede tomar una muestra y determinar en qué intervalos se encuentra el nivel de progesterona para determinar cuánto tiempo falta para que se produzca el parto [12] [28] (Tabla 2).

La temperatura rectal presenta un leve descenso 24 horas antes del inicio del parto, aunque esto no ocurre en todas las perras [22]. Esta técnica resulta útil debido a la facilidad de que la pueda realizar el propietario desde casa.

### **5.4. PROGESTERONA**

Se trata de una hormona esteroidea, que en el caso de la especie canina se sintetiza únicamente en los cuerpos lúteos, y cuya función es esencial en la preparación del endometrio para la implantación del óvulo fecundado así como para el mantenimiento de la gestación. Hay dos momentos de liberación de progesterona durante el ciclo sexual de la perra.

La primera que se produce es la secreción de progesterona preovulatoria, la cual hace que finalice el comportamiento reproductivo (3).

Tras la ovulación, la secreción de progesterona se continúa a lo largo de todo el diestro o bien

durante la gestación.

Pese a que algunas publicaciones afirman que hay diferencias en los niveles de progesterona sérica entre individuos, el número de cachorros que gesta o la raza [1] (Figura 3), otros autores indican que estas variables parecen no afectar a estos niveles, ya que en una camada de muchos cachorros éstos serán de menor tamaño y viceversa [31], creando división de opiniones a este respecto. Se cree que los niveles de progesterona están más relacionados con el tamaño de la hembra que por pertenecer a una raza en concreto. Tampoco parece haber diferencias en las progesteronemias a lo largo de la gestación entre perras nulíparas y perras multíparas [29].

Los niveles de progesterona varían a lo largo de todo el ciclo y como se ha explicado anteriormente, varían entre individuos. La diferencia de progesteronemias entre distintas hembras, durante los momentos de diestro y gestación, hace que no sea posible establecer límites estandarizados para dichos momentos en toda la especie.

En un estudio realizado en 2018 se buscaba correlacionar la concentración de progesterona sérica en los momentos de inseminación y recogida embrionaria de un grupo de perras con la viabilidad de dichos embriones. Se vio así que los niveles de progesterona no influían en la calidad de los embriones, siendo en todos los casos niveles superiores a 2 ng/ml [24]. Este y otros estudios [31] [34] concluyen que 2 ng/ml es la cantidad mínima requerida para que los fetos sean viables y lleguen a término, aunque otros autores hablan de niveles superiores a 5-7 ng/ml [1].

La determinación de la concentración de progesterona sérica es empleada en diversos procedimientos relacionados con la reproducción en la perra, como la monitorización de la ovulación (Tabla 1).

En caso de que se vaya a realizar la cesárea, haya o no insuficiencia luteal, resulta muy útil llevar el seguimiento de los niveles de esta hormona, ya que informan del momento óptimo del parto, el cual se desarrolla 36-48 horas después de que los niveles de progesterona sérica total desciendan por debajo de 2 ng/ml (Tabla 2).

Estas mediciones además, resultan muy útiles para diagnosticar enfermedades reproductivas en hembras que no son capaces de llevar una gestación a término [33].

Estos valores tienen intervalos muy estrechos e interpretaciones poco concretas, ya que cada

individuo y cada raza presenta valores concretos. Es por ello que resulta importante la técnica empleada para la medición de la concentración de progesterona, ya que hay diferencias significativas de este parámetro en función del método usado así como del laboratorio que realiza el análisis. Todos pueden ser útiles siempre y cuando, la medición de esta hormona sea seriada y se realice empleando la misma técnica en cada medición.

**Tabla 1: Interpretación de los niveles de progesterona para determinar el momento óptimo de inseminación**

0-0.63 ng/ml	Concentración basal. Demasiado temprano para estimar la ovulación.
<b>0.94-1.88 ng/ml</b>	Se espera un mínimo de 2 días antes de la ovulación. Los resultados de 0.94-1.25 ng/ml pueden persistir durante una semana o más antes de aumentar la progesterona. El tiempo estimado más temprano para la reproducción es de 4-6 días; pero podría ser más largo.
<b>2.2-3.7 ng/ml</b>	Se espera un mínimo de 1 día antes de la ovulación. El tiempo estimado para la reproducción es de 3-5 días, pero podría ser más larga.
<b>3.7-5.6 ng/ml</b>	La ovulación es inminente o acaba de ocurrir. El tiempo estimado para la reproducción es de 2-4 días.
<b>5.6-9.7 ng/ml</b>	La ovulación ha ocurrido. El tiempo estimado para la reproducción es de 1-3 días.
<b>9.7-20.1 ng/ml</b>	Los óvulos han madurado. Óptimo potencial de fertilidad. Se estima un tiempo para la reproducción de 0-2 días.
<b>20.1-28.3 ng/ml</b>	Los óvulos han madurado pero están envejeciendo, disminuyendo el potencial de fertilidad. La reproducción ha de desarrollarse lo antes posible.
<b>&gt;28.3 ng/ml</b>	Demasiado tarde o muy reducido potencial para la fertilidad.

**Tabla 2. Interpretación de los niveles de progesterona en perras gestantes para determinar el momento del parto.**

7,1+/- 2,8 ng/ml	Más de 48 horas al parto
6,8+/- 2,4 ng/ml	48 horas al parto
4,32+/- 2,5 ng/ml	24 horas al parto y descenso de la temperatura
1,4+/- 0,67 ng/ml	Se desencadena el parto

Hoy en día se pueden emplear diversas técnicas, como la determinación por radioinmunoensayo (RIA), por quimioluminiscencia (CLIA) o técnicas ELISA semicuantitativas. Estas técnicas ELISA semicuantitativas expresan resultados colorimétricos que se comparan con una tabla de colores que es inversamente proporcional a la cantidad de progesterona: el color azul oscuro indica nivel de progesterona bajo de 0 a 1 ng/ml; el color azul claro indica aumento del nivel entre 1 y 2,5 ng/ml; el color azul pálido nivel de progesterona de 2,5 a 8 ng/ml compatible con la ovulación y el inicio de maduración de los ovocitos; el color blanco indica valores superiores a 8 ng/ml).

Se ha visto que el método más sensible y específico para la determinación de la concentración de progesterona es el método CLIA [9] [32]. Es por ello que el método CLIA es el Gold Standard para la medición de la progesterona.

Resulta importante considerar que los valores de referencia pueden variar con la técnica utilizada y los debe proporcionar el laboratorio. El CLIA según el sistema IMMULITE detecta progesterona y no existe reactividad cruzada con la determinación de Medroxiprogesterona. Esto tiene utilidad cuando sospechamos hipoluteidismo en una perra y nos permite confirmar valores bajos de progesterona sérica mientras simultáneamente administramos tratamiento médico con medroxiprogesterona para mantener la gestación.

### **5.5. HIPOLUTEIDISMO**

La expulsión prematura de fetos muertos o vivos durante la gestación avanzada (aborto) o resorción embrionaria representa un dilema diagnóstico. Las etiologías del fallo en la gestación son muchas y muy variadas, y pueden comprender defectos congénitos, causas infecciosas, exposición a fármacos, tóxicos o traumas durante la gestación, enfermedades uterinas, desnutrición grave, enfermedades sistémicas o anomalías hormonales. Cuando ninguna

de estas etiologías demuestra ser la responsable del fin de la gestación, podemos sospechar que ha tenido lugar una insuficiencia luteal [11].

Muchas veces esta causa esta infradiagnosticada, bien porque la reabsorción de embriones no ha mostrado signos clínicos y se ha pasado por alto, o bien porque tras el aborto no se han realizado pruebas para diagnosticar la causa.

Tanto durante el diestro como durante una gestación en la especie canina, el cuerpo lúteo es la única fuente de progesterona, la cual aumenta su concentración en sangre hasta su rápido descenso previo al parto [17].

Aunque no hay diferencias entre los cuerpos lúteos de perras gestantes o perras en diestro, si que hay diferencias dependiendo del peso y la edad de las hembras. Perras con mayor tamaño tienen más cuerpos lúteos y de mayor tamaño mientras que las hembras de más edad tienen más cuerpos lúteos [21].

La vida funcional del cuerpo lúteo en las perras no gestantes tiene una mayor duración que la de las perras gestantes y puede durar un promedio de 100 días. La prolactina y la LH actúan como hormonas luteotrópicas.

Al igual que en otras especies, el sistema inmune parece participar en los mecanismos reguladores de la función del cuerpo lúteo [15].

En la perra, la ovulación (en realidad se debería hablar de ovocitación) tiene lugar con concentraciones de progesterona en torno a 5-10 ng/mL. La concentración de progesterona sérica incrementa hasta más de 25 ng/mL en 3-4 semanas y posteriormente desciende hasta <2ng/mL aproximadamente 24-48 horas antes del parto. La incapacidad para mantener la progesteronemia por encima de un nivel crítico (2 ng/mL) suele resultar en la expulsión del feto [2].

Aunque en algunos estudios se habla de que los valores de progesterona mínimos para mantener la funcionalidad luteal son de 5 ng/ml [1], la mayoría de los autores de los artículos revisados coinciden en este valor de 2 ng/ml de progesterona sérica por debajo del cual la gestación no es viable. No hay consenso en el valor de PG que se considera sugestivo de Hipoluteidismo, y autores como Josep Arús [1] recomiendan comenzar a tratar cuando los niveles descienden de 10 ng/ml.

El parto se desencadena en respuesta a una síntesis de cortisol fetal provocada por una disminución del aporte de nutrientes de la placenta al final de la gestación, lo que da lugar a

una posterior secreción de cortisol por parte de la madre. Los elevados niveles de cortisol materno actúan al mismo tiempo sobre el útero y sobre la placenta, provocando la liberación de prostaglandinas que dan lugar a la luteólisis que desencadenará el parto 1 o 2 días después [25].

En el caso de la insuficiencia luteal, la insuficiente secreción de progesterona por parte de los cuerpos lúteos provoca una bajada en la progesterona antes de que deba darse. Esta bajada produce alteraciones en el desarrollo endometrial, en las secreciones uterinas, en el mantenimiento de las uniones placentarias al endometrio, en la inhibición de la motilidad uterina así como en la eliminación de la respuesta leucocitaria del útero. Todos estos procesos desencadenan en mortalidad fetal con aborto o reabsorción de los fetos dependiendo del estadio de gestación en el que se produzca [22].

Una insuficiente progesterona durante la gestación causa mortalidad embrionaria, la cual es clínicamente indetectable si ocurre cerca del momento de la implantación.

Esta bajada de la progesterona sérica no obstante, puede ser secundaria a la muerte fetal y no representar la causa primaria. Se ha demostrado que la muerte fetal puede provocar la disminución de las concentraciones séricas de progesterona (13). Por otra parte, el estrés fetal secundario a cualquier etiología puede provocar la declinación de la progesteronemia.

Las causas que originan el hipoluteidismo se han visto que son de etiología muy variable, por lo que no están muy claras las causas que lo desencadenan. Cuando se diagnostica hipoluteidismo en una perra se hace por descarte de otras patologías.

En 2013 se realizó un estudio que buscaba investigar los niveles de hormonas tales como progesterona, relaxina y prolactina en perras gestantes con hipoluteidismo y perras no gestantes. Los resultados mostraron la presencia de anticuerpos Ig E específicos de progesterona en 6 de las 38 perras de estudio [20].

También se ha demostrado el efecto de determinados fármacos como el Trilostano, utilizado en terapias frente al hiperadrenocorticismo, en los niveles de progesterona sérica mostrando un descenso de estos [5].

Parece darse el hecho de que los niveles de prolactina regulan la función del cuerpo lúteo tanto en el diestro como durante la gestación, ya que niveles elevados de prolactina inhiben el ciclo, dando lugar a ciclos anovulatorios [19].

Se ha visto que la bajada de progesterona en el hipoluteidismo se da más frecuentemente entre los días 20 y 35 de gestación [2].

El diagnóstico del hipoluteidismo es complicado. Es fundamental la confirmación de la gestación por ecografía y las concentraciones séricas de progesterona han de ser evaluadas un mínimo de 2 veces por semana desde el momento del diagnóstico de la preñez. Si una perra gestante aborta tras un descenso en sus niveles de progesterona sérica, y no se identifica una causa para el aborto podría considerarse el diagnóstico de hipoluteidismo. El problema radica en que tras un aborto, ya sea por causa infecciosa o fetal, libera prostaglandinas uterinas que provocan luteólisis, ocasionando un descenso de la progesteronemia, y por tanto, un diagnóstico falso de hipoluteidismo (13).

La luteólisis inducida farmacológicamente resulta en mortalidad asincrónica de los fetos y reabsorción o expulsión de los mismos, según lo avanzada que este la gestación. Se ven diferencias si el tratamiento antiprogestágeno se realiza mediante el uso de agentes luteolíticos (prostaglandinas) o agentes antagonistas de la progesterona (aglepristona).

La diferencia radica en que los niveles de progesterona sérica (P4) descienden rápidamente tras los tratamientos con prostaglandinas, y desciende de forma más paulatina tras la aplicación de aglepristona (Figura 2). Ambos ocasionan mortalidad fetal asincrónica, dándose el caso de que algún feto pueda sobrevivir y desarrollarse plenamente si el tratamiento es insuficiente.

Es algo similar a lo que ocurre en algunos casos de hipoluteidismo, en los que se produce mortalidad fetal parcial, desarrollándose solo unos pocos embriones [12] [26].

El hipoluteidismo se debe sospechar en hembras que paren camadas reducidas o en las que realizando ecografías durante la gestación se ve que se produce resorción embrionaria.

Un aspecto importante a tener en cuenta es la posible heredabilidad de esta patología, por lo que desde este punto de vista no resultaría recomendable la reproducción de hembras que la presenten [1].

El uso de aglepristona combinada con una posterior cesárea en caso de ser necesario en gestaciones a término no obstante, permite el correcto desarrollo del parto en situaciones de distocia. Además, el uso de aglepristona para programar un parto o cesárea no producirá infertilidad en ciclos posteriores [27] [10].

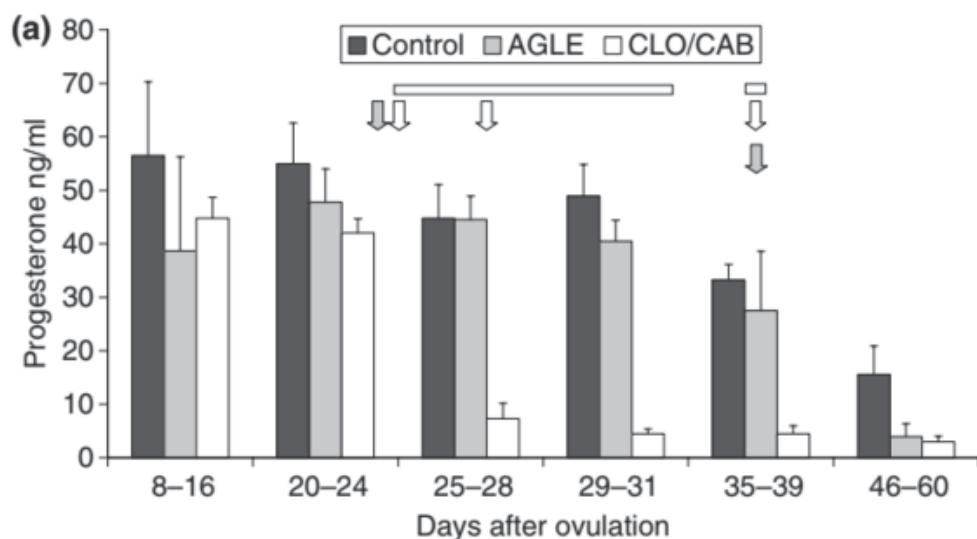
Sea cual sea la causa que ocasiona el descenso de progesterona, los objetivos durante el manejo de gestaciones de riesgo como el hipoluteidismo se resumen en optimizar la salud materna, fetal y perinatal, tanto durante la gestación como durante la lactancia así como mantener el máximo número de cachorros que llegan sanos al destete [16].

Si se intenta el tratamiento del hipoluteidismo pueden emplearse distintas estrategias aunque todas comparten el tener que suministrar progestágenos sintéticos en la perra para mantener su progesterona sérica por encima de 2 ng/ml. Se puede emplear progesterona natural vía oral 3-4 mg/kg cada 6-8 horas o vía IM 2 mg/kg cada 24-48 horas, o progestágenos sintéticos como el acetato de medroxiprogesterona 0,1 mg/kg/24h vía oral.

No obstante, se ha visto que el tratamiento con progestágenos sintéticos presenta un incremento del riesgo de alteraciones en los fetos, como pueden ser masculinización de las hembras o criotorquidia en los machos [14], sobre todo cuando se administra antes del día 30 de gestación.

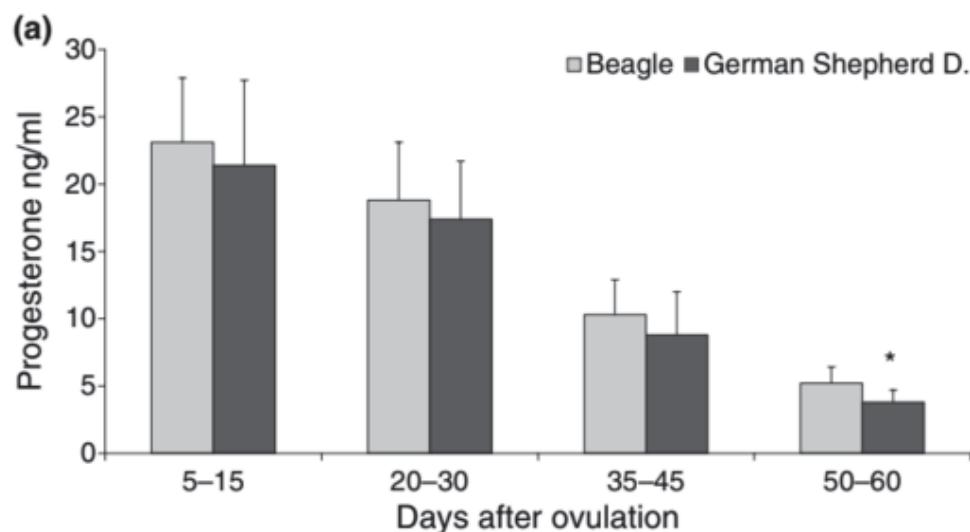
La administración de progesterona debe detenerse 2-3 días antes de la fecha esperada del parto ya que si no, se prolongaría la gestación dando lugar a distocias y mortalidad fetal.

En un caso de estudio se trató una perra de raza crestada china de 2 años de edad con acetato de medroxiprogesterona vía oral cuando los niveles de progesterona séricos se situaron por debajo de los 10 ng/ml. La misma perra fue tratada en una gestación posterior con progesterona inyectable subcutánea, consiguiéndose en ambos casos progesteronemias superiores a 10 ng/ml, y permitiendo que en ambas ocasiones las gestaciones llegaran a término [1].



**Figura 2:** Concentraciones de progesterona durante una gestación normal y tras el tratamiento con aglepristona (10 mg/kg SC días 24, 25 y 36 después del pico de LH) o cloprostenol (1 µg/kg SC días 24, 27 y 36 después del pico de LH) y con cabergolina ((5 µg/kg OR días 24–31 y 36 después del pico de LH).

Si se administra progesterona a una perra con riesgo de aborto inminente puede detenerse la expulsión. Hay que tener cuidado con el uso de progestágenos sintéticos para llevar a término una gestación en una perra con insuficiencia luteal, ya que es probable que el tratamiento de lugar a otras patologías en la madre, como se demostró en un experimento llevado a cabo en una perra diagnosticada de hipoluteidismo y que tras ser tratada con altrenogest desarrolló un fibroadenoma mamario [34].



**Figura 3:** Concentraciones de progesterona sérica durante la gestación en perras de raza Beagle y Pastor alemán.

Podría darse el caso, aunque raro, de que la perra sea infértil no por que no sea capaz de segregar suficiente progesterona, sino porque el endometrio no posee receptores para ésta [7].

### **5.6. SUFRIMIENTO FETAL**

La duración de la gestación en la perra es relativamente corta y los fetos nacen en un estado inmaduro. Esto es algo bastante común entre las especies carnívoras. La parte más importante del desarrollo de los fetos se realiza en los últimos días de gestación y se completa en las semanas o meses posteriores al nacimiento. Por lo tanto, una maduración incompleta de los fetos puede resultar en un fracaso de su supervivencia postparto.

Además, debido a la naturaleza de la placenta canina, una vez que los fetos sobrepasan en más de dos días su fecha prevista de parto, demandan un aporte nutricional que la placenta es incapaz de proporcionar pudiendo dar lugar a su muerte. Por lo tanto, es importante

asegurarse de que los fetos han alcanzado su máxima edad de gestación pero no la han excedido.

Los principales métodos utilizados para evaluar la edad de gestación y la maduración del feto son la radiografía y la ecografía.

La ecografía se utiliza para estimar la edad de gestación a través de mediciones en el feto y de la evaluación del desarrollo de sus órganos, así como para analizar su viabilidad y la posible presencia de estrés fetal.

El estrés fetal es un término que se usa en obstetricia para referirse a un estado que altera la fisiología fetal antes o durante el parto, de tal modo que es probable su muerte o la aparición de lesiones permanentes en un periodo relativamente breve.

El latido cardíaco del feto es un buen indicador de estrés fetal. Normalmente la frecuencia cardiaca del feto es 2-3 veces la de la madre (220-240 ppm). Se suele considerar que frecuencias entre 180 y 220 indican moderado estrés y menores de 180 grave.

Se han realizado estudios sobre el diagnóstico del parto prematuro por causas idiopáticas o por hipoluteidismo antes de que se detecten bajadas de progesterona sérica mediante tocodinamometría uterina [4]. Esta técnica se basa en relacionar el sufrimiento fetal con las concentraciones del miometrio uterino.

Contracciones uterinas intermitentes pueden causar una disminución sustancial y temporal en la frecuencia cardiaca fetal, que en 1-2 minutos debería retornar a la normalidad. El examen ecográfico de los fluidos fetales y de la unión feto-placentaria también sirve para evaluar el estrés fetal.

Los índices de resistencia y pulsatilidad tanto de la arteria uterina como de la umbilical pueden ser empleados para complementar la monitorización de la gestación de la perra. Estos índices, medidos mediante ecografía con doppler disminuyen sus valores en los momentos previos al parto [25].

Una evaluación completa de la gestación en la perra involucra su diagnóstico, estimación del tamaño de la camada y determinación de la viabilidad embrionaria y fetal.

La ultrasonografía modo-B en tiempo real es una técnica de diagnóstico por imágenes no invasiva, no ionizante, segura, la cual permite el diagnóstico de gestación y la observación directa de actividad cardíaca y movimientos fetales para evaluar la viabilidad fetal.

La actividad cardíaca puede ser observada aproximadamente a los 24-25 días, y la actividad motora a los 28 días después de la monta.

De igual forma, la ultrasonografía permite una adecuada y detallada visualización de la anatomía fetal en la perra la cual, en muchos casos, se ve afectada debido a muerte fetal. La visualización ultrasonográfica de gas dentro del estómago del feto también es un signo de mortalidad embrionaria.

Los factores más importantes para diagnosticar muerte fetal son la ausencia de latidos cardíacos y de actividad motora fetal. Igualmente, la presencia de movimientos fetales puede considerarse de importancia para determinar la supervivencia de los fetos desde el punto de vista ultrasonográfico. La organogénesis mal definida también es una característica importante en muerte fetal.

Cuando la muerte ocurre antes de los días 25-28 después de la ovulación (fase embrionaria), se produce reabsorción embrionaria.

La ausencia de actividad cardíaca y motora fetal y la visualización de una anatomía fetal mal definida o distorsionada, así como la observación de vesículas gestacionales de forma irregular, observadas por ultrasonografía, pueden ser consideradas como signos ultrasonográficos de muerte fetal. Cuando se presenta muerte embrionaria o fetal en alguno de los embriones o fetos, el resto de la camada puede no estar afectada durante todo el período de gestación; por tanto, es de suma importancia la evaluación ultrasonográfica cuidadosa de cada vesícula embrionaria o fetal por separado [6].

Resulta importante, desde el punto de vista veterinario, el poder relacionar todos estos exámenes clínicos, ecográficos y radiográficos con la medición de progesterona sérica, ya que permitirá descartar o confirmar el diagnóstico de hipoluteidismo.

### **5.7. CASO CLÍNICO**

Se trata de un caso realizado por la Clínica veterinaria Albéitar (Zaragoza), y que han facilitado para la realización de este Trabajo de Fin de Grado.

Se estudiaron los valores de progesterona en dos gestaciones de una misma perra. Se trataba de una hebra de raza Montaña de los Pirineos, que tenía cinco años y medio en el momento de la primera gestación, y 7 años en el momento de la segunda.

Desde el inicio de su vida reproductiva, se había hecho de forma repetida control del ciclo con citología vaginal y medición de progesterona para determinar el momento óptimo para la monta y/o inseminación artificial. Habiendo quedado vacía en dos ciclos haciendo monta natural, y consiguiendo una gestación con un único cachorro y un año después una gestación

de 3 cachorros de los que sobrevivió solo uno (uno murió en el periodo perinatal y otro nació muerto malformado), resultaba un caso de interés para realizar el estudio.

Se incluyó en el diagnóstico diferencial el hipoluteidismo, y se comenzó a hacer seguimiento del ciclo para determinar la mejor fecha de monta y/o inseminación, así como el seguimiento de las progesteronas durante la gestación. No se midieron valores de progesterona de ovulación debido a que se desplazó a Suecia para la monta.

Los resultados de progesterona fueron superiores a los necesarios para mantener la gestación, descartando de esta forma el hipoluteidismo. Sin embargo los valores de progesterona fueron muy diferentes en las dos gestaciones, con un resultado muy distinto en la cantidad y viabilidad de los cachorros (Gráfica 1).

La primera gestación logró 9 cachorros, de los cuales 2 nacieron muertos malformados y un tercero murió en el periodo perinatal. Finalmente sobrevivieron 6 cachorros sanos (Figura 4). Los valores de progesterona fueron muy elevados, particularmente en la primera mitad de la gestación.

La segunda gestación sólo produjo 2 cachorros malformados nacidos muertos (Figura 5). Los valores de progesterona en la primera mitad de la gestación fueron muy inferiores, estando por debajo de la mitad en comparación con los valores de la primera gestación (Grafica 1).

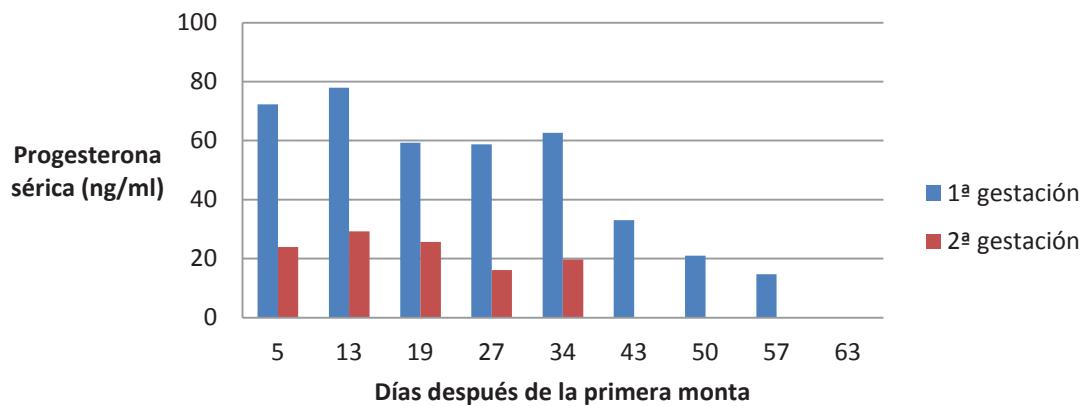


*Figura 4: Hembra y cachorros vivos resultado de la primera gestación.*



Figura 5: Fetus malformados y nacidos muertos en la segunda gestación.

### Progesteronemias en perra Montaña de los Pirineos



Gráfica 1: Valores de progesterona sérica durante dos gestaciones en una hembra de raza Montaña de los Pirineos. Durante la primera gestación y empleando un ecógrafo se vio reabsorción de dos vesículas embrionarias los días 27 y 34 post-monta. Durante la segunda gestación se reabsorbió una vesícula embrionaria el día 26 post-monta, y mediante radiografía

*se visualizaron 3 fetos el día 42 post-monta, aunque luego solo nacieron dos cachorros muertos.*

El ciclo estral de la perra presenta variaciones entre individuos, diferencias de duración e intensidad en la manifestación de los signos de cada una de sus fases, no obstante, cada hembra repite su ciclo de la misma manera.

Es el reflejo de que la actividad hormonal de su eje hipotálamo/hipófisis/ovarios es repetitiva. Debería esperarse una curva de valores de progesterona similar para cada diestro. Pero no hay suficientes estudios que avalen estos datos.

En la gestación de la perra, se esperarían cifras de progesterona similares a las de su diestro. Sin embargo, los valores de PG tan diferentes en las gestaciones de este caso clínico sugieren que la cantidad de cachorros y su viabilidad influye sobre las concentraciones séricas de PG, probablemente mediante un mecanismo de estrés fetal similar al que desencadena el parto, donde está involucrada la producción de prostaglandinas en la unión uteroplacentaria [18], provocando la luteólisis y una disminución de la progesteronemia que podría conducir a un diagnóstico erróneo de hipoluteidismo.

En este caso la mortalidad fetal por malformación produjo la reducción de la progesterona.

## **6. Conclusiones**

La monitorización de la progesterona en el caso de especie canina, y teniendo en cuenta que su única fuente de síntesis son los cuerpos lúteos formados a partir de los cuerpos foliculares durante el diestro, es de vital necesidad para organizar la reproducción de la perra así como necesaria para la correcta monitorización de los fetos a lo largo de la gestación.

El hipoluteidismo o insuficiencia luteal en esta especie tiene una mayor repercusión que en otras especies que no necesitan cuerpo lúteo durante la gestación, y es una patología cuya etiología está todavía en investigación, ya que el diagnóstico es difícil, y se requiere descartar causas infecciosas o no, que puedan provocar reabsorciones embrionarias o abortos. Por tanto probablemente es una enfermedad infradiagnosticada,

Los valores de progesterona sérica son distintos en función del individuo, y con una influencia de las razas y más concretamente del tamaño del animal y del número de fetos gestantes, por

lo que no hay unos valores estándar aplicables a cada perra. No obstante, se da un valor de progesterona sérica mínimo de 2 ng/ml para que los fetos lleguen a término.

La medición de progesterona debería determinarse a partir de la segunda semana postcubricion, una o dos veces por semana en perras gestantes con mal historial reproductivo por infertilidad, resorción embrionaria o abortos. Este seguimiento permite diagnosticar el hipoluteidismo a tiempo de proporcionar tratamiento con éxito. Además de ser un indicador de la evolución de la gestación y aviso cuando la camada está en riesgo.

## **6\*. Conclusions**

Progesterone monitoring in the case of canine species, and taking into account that it's only source of synthesis is the luteal bodies formed from the follicular bodies during the diestrous, is of vital necessity to organize the reproduction of the bitch as well as necessary for the correct monitoring of fetuses throughout pregnancy.

The hypoluteoidism or luteal insufficiency in this species has a greater impact than in others that don't need corpus luteum during pregnancy and it is a pathology whose etiology is still under investigation.

The values of serum progesterone are different depending on the individual, and with an influence of the breeds and more specifically the size of the animal and the number of fetuses, so there are no standard values applicable to each bitch. However, a minimum serum progesterone value of 2 ng / ml is given for fetuses to come to term.

Progesterone measurement should be determined from the second week post-coverage in pregnant female dogs with poor reproductive history due to infertility, embryonic resorption or abortions.

## **7. Valoración personal**

Este trabajo comenzó con el objeto de abrir una ventana hacia el estudio del hipoluteidismo y los valores de progesterona utilizados para realizar un seguimiento de los fetos en la especie

canina; ya que es una patología bastante infradiagnosticada y cuyo conocimiento podría ayudar a muchos casos.

Resulta un tema sobre el que no hay mucha información ya que apenas se ha publicado sobre ello, y en este trabajo se ha reunido y puesto en común una gran parte de esos estudios.

A nivel personal he conseguido aprender mucho sobre un tema al que no daba importancia y al que he visto muchas aplicaciones a nivel práctico, además de indagar en el tema de la reproducción de los pequeños animales, el cual es una especialidad a la que me gustaría dedicarme.

Considero que este trabajo, gracias a la ayuda de mi tutora Mercedes Serrano me acerca a mi especialización, y me ha enseñado además a emplear la metodología de contrastar datos, la cual considero que me va a ser útil a lo largo de toda mi carrera profesional.

## **8. Bibliografía**

- 1-Arús, Josep. (2017). "Insuficiencia luteal: reabsorción embrionaria y posterior gestación". *Portal Veterinaria*. Disponible en: <https://www.portalveterinaria.com/animales-decompania/articulos/27996/insuficiencia-luteal-reabsorcion-embrionaria-y-posteriorgestacion.html>. Fecha de consulta: [05/05/2019]
- 2-Becher A, Wehrend A, Goericke-Pesch S. (2010). "[Luteal insufficiency in the bitch - symptoms, diagnosis, consequences and therapy. A review of the literature]". *Tierarztliche Praxis Ausgabe K Kleintiere Heimtiere*, 38, pp. 389-396.
- 3-Bladowska K, Barański W & Janowski TE. (2018). "Preovulatory progesterone secretion terminates the duration of reproductive behavior during heat in the bitch". *Polish Journal of veterinary sciences*, 21, pp.615-622.
- 4-Davidson AP. (2015). "Tocodynamometry detects preterm labor in the bitch before luteolysis". *Topics in Companion Animal Medicine*, 30, pp.2-4.
- 5-De Gier J, Wolthers CH, Galac S, Okkens AC, Kooistra HS. (2011). "Effects of the 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor trilostane on luteal progesterone production in the dog". *Theriogenology*, 75, pp.1271-1279.
- 6-De Jesús Cruz R, Alvarado MS & Sandoval JE (2003). "Diagnóstico ultrasonográfico de muerte embrionaria y fetal en perras", *Veterinaria México*, Vol 34, pp. 203-215.
- 7-Dockweiler JC, Cossic B, Donnelly CG, Gilbert RO, Buckles E & Cheong SH. (2017). "Infertility associated with the absence of endometrial progesterone receptors in a bitch". *Reproduction in Domestic Animals*, 52, pp.174-178.
- 8-Feldman & Nelson (2007): *Endocrinología y reproducción canina y felina*, 3a Ed. Buenos Aires, Inter-Medica. Pp: 834-1004.
- 9-Gloria A, Contri A, Carluccio A & Robbe D. (2018). "Blood periovulatory progesterone quantification using different techniques in the dog". *Animal Reproduction Science*, 192, pp.179-184.

**10**-Gogny A & Fieni F. (2016). "Aglepristone: A review on its clinical use in animals". *Theriogenology*, 85, pp.555-566.

**11**-Gorlinger S, Galac S, Kooistra H.S & Okkens A.C. (2005). "Hypoluteoidism in a bitch": *Theriogenology*, 66, pp. 213-219.

**12**-Gunzel-Apel A, Beste N, Nottorf S, Eschrift F, Hoppen OH, Dieleman S & Einspanier A. (2009). "Comparision of Selected Endocrine Parameters During Luteal Phase and Pregnancy in German Shepherd Dogs and Beagles". *Reproduction in Domestic Animals*, 44, pp. 59-64.

**13**-Gunzel-Apel AR, Hoftmann T, Nottorf S, Politt E, Meyer-Lindenberg A, Hoppen HO, Einspanier A, Knign HM & Mischke R. (2009). "Influence of Progesterone Withdrawal on Pregnancy-Related Parameters During Post-Implantation Early Pregnancy Loss". *Reproduction in Domestic Animals*, 44, pp. 174-181.

**14**-Gunzel-Appel A, Urhausen C, Wolf K, Einspanier A, Oei C & Piechotta M. (2012). "Serum Progesterone in Pregnant Bitches Supplemented with Progestin Because of Expected or Suspected Luteal Insufficiency". *Reproduction in Domestic Animals*, 47, pp. 55-60.

**15**-Hoffmann B, Busges F, Engel E, Kowalewski MP & Papa P (2004). "Regulation of corpus luteum-function in the bitch". *Reproduction in Domestic Animals*, 39, pp.232-240.

**16**-Johnson CA. (2008). "High-risk pregnancy and hypoluteoidism in the bitch." *Theriogenology*, 70, pp.1424-1430.

**17**-Kowalewski MP, Beceriklisoy HB, Aslan S, Agaoglu AR & Hoffmann B. (2009). "Time related changes in luteal prostaglandin synthesis and steroidogenic capacity during pregnancy, normal and antiprogestin induced luteolysis in the bitch". *Reproduction in Domestic Animals*, 116, pp. 129-138.

**18**-Kowaleski MP (2011), "Endocrine and Molecular Control of Luteal and Placental Function in Dogs: a review" *Reproduction in domestic animals*, 47,pp.19-24.

**19**-Kowalewski MP, Michel E, Gram A, Boos A, Guscetti F, Hoffmann B, Aslan S & Reichler I (2011). "Luteal and placental function in the bitch: spatio-temporal changes in prolactin receptor (PRLr) expression at diestrous, pregnancy and normal and induced parturition". *Reproductive Biology and Endocrinology*, 9, artículo no 109.

**20**-Krachudel J, Bondzio A, Einspanier R, Einspanier A, Gottschalk J, Kuechenmeister U & Muennich A. (2013). "Luteal insufficiency in bitches as a consequence of an autoimmune response against progesterone?" *Theriogenology*, 79, pp.1278-1283.

**21**-Marinelli L, Rota A, Carnier P, Da Dalt L & Gabai G. (2009). "Factors affecting progesterone production in corpora lutea from pregnant and diestrous bitches". *Animal Reproduction Science*, 14, pp.289-300.

**22**-Mayo Robles, Pedro (2012). "Pediatría y reproducción", ARGOS, Vol. 144, pp. 44-47.

**23**-Michel E, Sporri M, Ohlerth S & Reichler I (2011). "Prediction of parturition date in the bitch and queen". *Reproduction in Domestic Animals*, 46, pp.926-932.

**24**-Miranda S, Carolino N, Vilhena H, Payan-Carreira R & Pereira RMLN. (2018). "Early embryo development, number, quality, and location and the relationship with plasma progesterone in dogs." *Animal Reproduction Science*, 198, pp.238-245.

**25**-Miranda SA & Dominiques SF. (2010) "Conceptus ecobiometry and triplex Doppler ultrasonography of uterine and umbilical arteries for assessment of fetal viability in dogs". *Theriogenology*, 74, pp.608-617.

**26**-Rigau T, Rodriguez-Gil JE, Garcia F & del Álamo MM.( 2011). "Partial foetal retention following aglepristone treatment in a bitch". *Reproduction in Domestic Animals*, 46, pp.738-741.

**27**-Roos J, Maenhoudt C, Zilberstein L, Mir F, Borges P, Furthner E, Niewiadomska Z, Nudelmann N & Fontbonne A. (2018). "Neonatal puppy survival after planned caesarean section in the bitch using aglepristone as a primer: A retrospective study on 74 cases." *Reproduction in domestic animals*, 53, pp.85-95.

**28**-Rota A, Charles C, Starvaggi A & Pregel P. (2015). "Diagnostic Efficacy of a Single Progesterone Determination to Assess Full-Term Pregnancy in the Bitch". *Reproduction in Domestic Animals*, 50, pp. 1028-1031.

**29**-Seki M, Watanabe N, Ishii K, Kinoshita Y, Aihara T, Takeiri S & Otoi T (2010). "Plasma progesterone profiles in Beagle bitches with and without the whelping experience". *Acta Veterinaria Hungárica*, 58, pp.117-124.

**30**-Simon Martí Angulo (2011). *Reproducción y neonatología canina y felina*, 1a Ed. Navarra (España), Servet. Pp: 3-10

**31**-Thejll Kirchhoff K. & Goericke-Persch S. (2016). "Changes in serum progesterone concentrations in Bernese mountain dogs and Cavalier King Charles Spaniels during pregnancy". *Theriogenology*, 86, pp. 1850-1855.

**32**-Thuroczy J, Muller L, Kollar E, Balogh L. (2016). "Thyroxin and progesterone concentrations in pregnant, nonpregnant bitches, and bitches during abortion". *Theriogenology*, 85, pp.1186-1191.

**33**-Thuroczy J, Reiczigel J & Balogh L. (2016). "Effect of ELISA kit manufacturing process and incubation time on progesterone concentration measured in dog serum for ovulation diagnosis - Short communication". *Acta Veterinaria Hungárica*, 64, pp.365-371

**34**-Thuroczy, J. & Tibold, A. (2009). "Progesterone, Oestradiol, FSH and LH Concentrations in Serum of Progesterone-Treated Pregnant Bitches with Suspected Luteal Insufficiency". *Reproduction in Domestic Animals*, 44, pp. 129-132.

**35**-Zedda MT, Bogliolo L, Antuofermo E, Falchi L, Ariu F, Burrai GP, Pau S. (2017). "Hypoluteoidism in a dog associated with recurrent mammary fibroadenoma stimulated by progestin therapy." *Acta Veterinaria Scandinavica*, 59, articulo no 55.