

## USO DE ANÁLOGOS DE GNRH EN EL CONTROL DE LA REPRODUCCIÓN INDESEADA CANINA

Valiente C<sup>1\*</sup>, García Romero G<sup>2\*</sup>, Gobello C<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Med. Vet., <sup>2</sup> Alumna avanzada, <sup>3</sup> Dra., Med. Vet., DECAR

\* Laboratorio de Fisiología Reproductiva

Cátedra de Fisiología. Facultad de Ciencias Veterinarias  
Universidad Nacional de La Plata

**Resumen:** Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), que incluyen agonistas y antagonistas, se sintetizaron por la sustitución de aminoácidos en la molécula original con el fin de obtener mayor potencia, duración y efectividad. El objetivo de este artículo fue hacer una revisión de los efectos farmacológicos contraceptivos de este grupo de drogas en los caninos domésticos. La administración a largo plazo de agonistas funciona a través de la regulación negativa de los receptores hipofisarios de la GnRH inhibiendo la producción y liberación de gonadotropinas luego de un período de estimulación inicial. Uno de los avances más importantes para los agonistas fue el desarrollo de formulaciones de liberación lenta que lograron suprimir en forma reversible las funciones reproductivas en machos y hembras por periodos que exceden el año con una única aplicación. Contrariamente, los antagonistas se unen a los receptores de GnRH bloqueándolos y compitiendo con la GnRH endógena, de forma que inhiben inmediatamente el eje gonadal, sin producir estimulación inicial. Una desventaja para el caso de los antagonistas, es que aún no se han podido desarrollar formulaciones de depósito. Existe un lugar prometedor para los análogos de GnRH en el futuro de la reproducción canina. La efectividad, seguridad y reversibilidad de los análogos están reportadas, pero esta información es aún escasa. Queda trabajo por hacer para disponer de formulaciones potentes, seguras y de liberación prolongada que permitirán su indicación masiva en situaciones prácticas.

**Palabras clave:** Agonista de GnRH; Antagonista de GnRH; Perro; Contracepción

## GNRH ANALOGS IN THE CONTROL OF THE UNDESIRABLE CANINE REPRODUCTION

**Abstract:** The gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogs, which include agonists and antagonists, have been produced by amino acid substitutions of the native GnRH molecule to create greater potency and longer duration of effectiveness. The aim of this article was to review the pharmacological contraceptive effects of these groups of drugs in the domestic dog. Long-term administration of agonists functions through desensitization and down-regulation of GnRH pituitary receptors inhibiting gonadotropin production and release after an initial stimulation period. A significant advance in this aspect was obtained by the development of slow-release formulations that have shown to reversibly suppress reproductive function in male and female dogs for periods exceeding one year. Conversely, GnRH antagonists bind to gonadotrope GnRH receptors and compete successfully with endogenous GnRH for occupancy, thereby inhibiting the pituitary-gonadal axis immediately, without the undesirable initial stimulation. A major antagonists' disadvantage is the present lack of long term delivery systems. There is a promising place for both agonists and antagonist in future canine reproduction. Effectiveness, security and reversibility are reported, but this information is still not enough. Further work has still to be done to develop potent, safe and long-term release formulations which would permit their wide application in clinical settings.

**Key words:** Dog; GnRH agonist; GnRH antagonist; Contraception.

Fecha de recepción: 22/10/08

Fecha de aprobación: 20/11/08

**Dirección para correspondencia:** Med. Vet. Carla Valiente. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. CC 296, (B1900AVW) La Plata. Argentina.

**E-mail:** [carlavaliente@fcv.unlp.edu.ar](mailto:carlavaliente@fcv.unlp.edu.ar)

## INTRODUCCIÓN

La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) es un decapeptido producido por el hipotálamo que actúa sobre los receptores de GnRH en la hipófisis. La GnRH es liberada de manera pulsátil y posee una corta vida media de 2 a 5 minutos siendo rápidamente degradada por proteasas. La GnRH estimula en la hipófisis la producción y liberación de las gonadotropinas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH) que, a su vez, van a actuar sobre las gónadas, regulando la producción de esteroides, la espermatogénesis, el desarrollo folicular y la ovulación (1, 2).

Los análogos de GnRH, agonistas y antagonistas, se desarrollaron por sustituciones de aminoácidos en la molécula original. Desde que se descubrió la composición química de la molécula de GnRH en 1971, se sintetizaron más de 3000 análogos (3, 4). La administración oral de estos análogos tiene muy baja biodisponibilidad (en el orden del 0.1%) ya que son susceptibles a la degradación por peptidasas en el tracto gastrointestinal, por lo que requieren administración parenteral (5, 6). Mas recientemente, se comenzó a trabajar en la síntesis de antagonistas no peptídicos que permiten su administración oral, no obstante, la alta especificidad de especie de estos compuestos ha retrasado su desarrollo farmacéutico (7).

El interés por los análogos sintéticos está centrado en desarrollar modificaciones químicas en la molécula de GnRH para crear otras de mayor potencia y vida media. Este objetivo se logró incrementando la afinidad por los receptores y disminuyendo la degradación o eliminación de los compuestos. Así se generaron potentes agonistas por sustitución de dos aminoácidos (posiciones 6 y 10) con potencias que superaron 200 veces la de la molécula original (4). Los cambios estructurales introducidos fueron menores para los agonistas y más pronunciados en los antagonistas, los cuales difieren bastante de la molécula original.

Uno de los primeros problemas prácticos en presentarse con el uso de agonistas y antagonistas fue la necesidad de frecuentes aplicaciones subcutáneas por periodos prolongados de tiempo a fin de mantener su efecto. Un avance importante, para el caso de los agonistas, en este aspecto fue el desarrollo de compuestos de liberación lenta, fácilmente administrables en forma intramuscular o de implantes subcutáneos, cada 3, 6 ó 12 meses dependiendo de la formulación (8). En este aspecto, los antagonistas se encuentran en desventaja ya que aún no se han podido desarrollar formulaciones de depósito.

Por su parte, las primeras generaciones de los antagonistas requerían también altas dosis para mantener una adecuada supresión de los receptores de GnRH (9) y su hidrofobicidad y so-

lubilidad eran limitadas induciendo la formación de nódulos en el sitio de inyección. Adicionalmente, producían cuadros alérgicos localizados y sistémicos con degranulación de mastocitos, liberación de histamina y otros mediadores, causando edema y reacciones anafilácticas (9, 10, 11). Todos estos problemas fueron superados en su mayor parte con la aparición de la tercera generación de antagonistas, como el teverelix, abarelix, cetorelix, ganirelix y acyline entre otros; que demostraron ser bien tolerados en varias especies incluso el perro (12, 13). En humanos por ejemplo, solo se reportaron efectos leves y transitorios en el sitio de inyección, tales como eritema, prurito e hinchazón, de una duración no mayor de un par de horas (11, 14).

No se describieron cambios a nivel bioquímico ni hematológicos por efecto de los análogos en ninguna especie (4). En un reporte en humanos con el antagonista de tercera generación, acyline, administrado por un periodo prolongado se describió solamente una leve disminución del hematocrito asociado al hipogonadismo (12).

Considerando la capacidad de los análogos de GnRH de controlar segura y eficazmente la reproducción, el objetivo de este artículo fue hacer una revisión de los efectos farmacológicos contraceptivos de este grupo de drogas en la especie canina.

## ACCIONES FARMACOLÓGICAS AGONISTAS

Los agonistas de la GnRH estimulan la producción y liberación de gonadotropinas por la hipófisis, con una potencia mayor aunque variable según los distintos compuestos. Paradójicamente, cuando los agonistas son administrados en forma prolongada producen una acción farmacológica "anti reproductiva o de esterilización química". Esto sucede por desensibilización de los receptores de GnRH, lo cual resulta en una regulación negativa (15).

Esta desensibilización se logra de dos maneras, por administración del agonista de GnRH en forma continua, o bien usando formulaciones de agonistas de liberación prolongada (9, 16). La desventaja de la inhibición del eje gonadal con agonistas es esa liberación inicial de gonadotropinas (efecto "flare up") antes de la desensibilización. Esta puede inducir celo y ovulación al inicio del tratamiento pudiendo retrasar la supresión gonadal por 7 a 14 días (17).

## ANTAGONISTAS

Los antagonistas actúan por mecanismos diferentes al de los agonistas. Estas moléculas se unen a los receptores gonadotropos y compiten con las moléculas endógenas de GnRH por ocupar el receptor específico de membrana (9). De esta

manera no hay secreción inicial de gonadotropinas, y por ende, no se produce el indeseable efecto de estimulación inicial del eje (flare up; 11, 18). Por esta razón, la inhibición gonadal se obtiene más rápidamente con antagonistas que con agonistas (9). Después de la administración de antagonistas, la hipófisis sigue siendo sensible a la GnRH endógena o a la administración de agonistas (18, 19). El grado y duración del efecto inhibitorio es dosis dependiente (20).

Datos recientes sugirieron que los tratamientos prolongados con antagonistas de GnRH podrían conducir, también, a una regulación negativa de los receptores (4, 21). Finalmente, la reversibilidad total de los efectos se reportó extensamente para ambos análogos (6, 22, 23, 24, 25). No obstante, luego del cese del tratamiento, los antagonistas mostrarían una recuperación más rápida de la hipófisis y función gonadal que los agonistas (8).

## APLICACIONES DE LOS ANÁLOGOS AGONISTAS

El desarrollo de formulaciones de liberación lenta de agonistas surgió de la imposibilidad clínica de realizar aplicaciones diarias o colocar bombas de liberación quirúrgicamente. La administración de agonistas de GnRH en sus formulaciones de liberación prolongada brinda una supresión reversible de las funciones reproductivas en machos y hembras por periodos que exceden el año (15, 23, 26, 27, 28, 29).

En un experimento inicial se trataron perras beagles en proestro con un implante subcutáneo a base de acetato de nafarelina, lográndose la supresión en forma reversible de los ciclos estrales por 18 meses (23). Cuando el mismo protocolo se administró a perras en anestro, se indujo un celo de una a dos semanas de duración después de comenzado el tratamiento, debido al efecto estimulante inicial del agonista (23).

Más recientemente se comenzó a trabajar con implantes de liberación prolongada a base de acetato de deslorelina (*Suprelorin*®, Peptech Animal Health, Sydney, Australia), colocados a través de una inyección subcutánea. Así, se probaron diferentes dosis de acetato de deslorelina implantando 52 perras en distintas etapas reproductivas (gestación, diestro y anestro). En todos los casos se prolongó el intervalo interestro con una duración que fue independiente de la etapa del ciclo estral en que fueron implantadas. Un dato interesante fue que la dosis más alta de deslorelina prolongó el intervalo interestro por más tiempo, superando en algunos casos los 27 meses. Las perras preñadas tuvieron un parto normal, y otras seis que recibieron servicio en el primer celo post implante quedaron preñadas (28).

En un intento por evitar el efecto estimu-

lante inicial que producen los agonistas en perras en anestro tratadas con deslorelina (6 mg sc), se obtuvieron resultados exitosos administrando acetato de megestrol (2.2 mg/kg/día) durante 21 ó 14 días habiendo implantado el agonista el día 7 ó 14 del tratamiento, respectivamente (17).

Con un protocolo de megestrol (2 mg/kg) de ocho días, usado con el mismo propósito, pero comenzando cuatro días antes de la implantación de la deslorelina, el estro post implante apareció en el 10 % de las 10 perras tratadas. Se realizó, también, un seguimiento de tres de las hembras con propósitos de cría, y se reveló que el primer ciclo estral espontáneo post tratamiento fue anovulatorio, demostrado por las concentraciones basales de progesterona ( $P_4$ ). Subsecuentemente, las tres perras presentaron un ciclo ovulatorio normal luego de un corto intervalo interestro (< 4 meses; 29).

Dos estudios clínicos tuvieron como objetivo testear la eficacia de los tratamientos con agonistas de liberación prolongada para posponer la pubertad en perras (30,31). En uno de ellos, 18 perras prepúberes de seis camadas se implantaron aleatoriamente con deslorelina (9.4 mg sc) o con un placebo a la edad de cuatro ó siete meses. Ninguna de las cachorras más jóvenes, y todas las de mayor edad exhibieron celo post implantación una a dos semanas luego de la implantación (31). En el otro estudio veinte hembras beagle prepúberes de cuatro a cinco meses de edad, hermanas de camada, recibieron una implantación quirúrgica a base de azagly-nafarelina (18 mg sc, *Gonazon CR*, Intervet Pharma R&D, Beaucauze, Francia) o un placebo y se observaron durante un año. Las perras placebo alcanzaron la pubertad a los 11.9 meses, mientras que ninguna de las perras tratadas con el agonista manifestó celo u ovuló durante todo el tratamiento. No se presentaron efectos colaterales relacionados al peso corporal ni al crecimiento de los animales. Luego de la remoción quirúrgica del implante, las perras tratadas alcanzaron la pubertad de forma no sincronizada, observándose ésta entre los 18 y 22 meses de edad. En estas hembras se hicieron seguimientos de la  $P_4$  sérica en relación con la ovulación demostrando que esta última y el cuerpo lúteo se comportaron normalmente (30).

En un estudio inicial realizado en perros machos, se administró un agonista de GnRH formulado en microesferas que proveía una liberación diaria de 100-200 mg de la droga. Esto causó un aumento temporario de la concentración de testosterona (T) plasmática por unos pocos días, seguido por una disminución de los valores durante aproximadamente 150 días. El tamaño de la próstata disminuyó en paralelo con los valores de T (32).

En otro ensayo en machos, años más tarde, se utilizó acetato de leuprolide (1 mg/kg) micro-

encapsulado en una única inyección subcutánea logrando una disminución del volumen de eyaculado. También se presentaron morfoanomalías espermáticas dentro de las ocho semanas de comenzado el tratamiento y el efecto persistió por seis semanas. Endocrinológicamente hubo un incremento inicial de los niveles plasmáticos de T y LH, seguidos por una declinación de éstos por debajo de los valores normales que persistió por siete semanas. Veinte semanas post tratamiento todos los perros retornaron a una normal espermatogénesis (27).

En un estudio más reciente, se implantaron 30 perros con diferentes dosis de acetato de deslorelina (3, 6 y 12 mg). Once de ellos se reimplantaron antes o después de terminado el periodo de supresión testicular. En todos los perros las concentraciones séricas de T declinaron a menos de 1 ng/ml en un promedio de 17 días, y permanecieron alrededor de esos niveles entre los tres meses y los 2.7 años. La duración del efecto supresor demostró ser dosis dependiente, habiendo a su vez variaciones entre los individuos. Se retornó a las condiciones iniciales de circunferencia escrotal, concentración de T, calidad seminal y fertilidad en todos los casos (28). El uso del mismo implante en cinco perros a dosis de 0.5-1 mg/kg reveló una disminución significativa de la concentración de T y el tamaño prostático por 32-48 semanas (33).

El mismo año, se aplicaron implantes conteniendo 6.6 mg de busarelina a seis perros machos, la concentración sérica de T y estradiol aumentó un 76.7 % por dos a cuatro días y luego descendió por debajo de niveles basales dentro de los 15 días de la implantación continuando en este nivel por 233 días. El tamaño testicular y prostático también se redujo en forma reversible, y no se pudo recolectar semen a partir de los 21 días después de la implantación (34).

Se obtuvieron resultados similares en cuatro perros mestizos tratados con implantes subcutáneos de deslorelina (6 mg). Las concentraciones plasmáticas de T y LH fueron indetectables después de 21 y 27 días, el volumen testicular cayó un 35 % con respecto a los valores pre tratamiento luego de 14 semanas, y no se pudieron recolectar eyaculados hasta seis semanas post tratamiento. Las concentraciones de T y LH se recuperaron 44 a 51 semanas postratamiento respectivamente, alcanzando el rango normal después de las 52 semanas. Las características del semen se recuperaron por completo 60 semanas después de la implantación, también la histología prostática y testicular (35).

El acetato de deslorelina se encuentra actualmente comercialmente disponible en Australia, Nueva Zelanda y Europa como un dispositivo de liberación lenta conteniendo 4,7 y 9,4 mg en una matriz biodegradable, con una eficacia de

seis y doce meses de duración, respectivamente. Sus aplicaciones se extienden a contracepción, hiperplasia prostática benigna y comportamiento anormal en el macho (36). Se demostró, también, que la colocación seriada de implantes en machos no causa efectos colaterales ni disminuye la eficacia de la medicación. Los perros se reimplantaron cuatro veces con acetato de deslorelina 4.7 mg consecutivas con intervalos de seis meses, retornando a la normal esteroideogénesis luego de terminado el tratamiento (31).

En un estudio realizado el año pasado, se distribuyeron 20 perros machos en 5 grupos, de los cuales cuatro recibieron un implante de 6 mg de deslorelina, mientras que el grupo control recibió un implante placebo. A los 15, 25, 40 y 100 días post implantación se les administró GnRH natural, y un día después, LH. Se observó que la administración de GnRH 15 días post implante provocó un aumento significativamente menor de LH y T comparado con el grupo control, y que, directamente no hubo respuesta de estas hormonas cuando la GnRH se aplicó el día 100 post implante. La administración de LH demostró un patrón hormonal similar. Se explica lo ocurrido por la desensibilización de los receptores no solo de los gonadotrofos hipofisarios sino también de las células de Leydig (37).

## ANTAGONISTAS

Los datos concernientes al uso de los antagonistas de GnRH en caninos son muy limitados. El efecto de los antagonistas en estas especies fue descrito por primera vez hace dos décadas atrás, cuando se encontraron disponibles los primeros compuestos (15, 38). Así en uno de los primeros estudios, una inyección única (2 mg/kg) o inyecciones diarias (300 µg/kg) durante 7 a 14 días de un antagonista de segunda generación, el detirelix, suprimió la progresión del ciclo estral y ovulación en perras. El ciclo estral se pospuso por 23 +/- 1 días (15). El mismo protocolo farmacológico interrumpió la fase lútea media en hembras caninas preñadas y vacías. En las primeras, la preñez terminó por reabsorción o aborto (38).

Luego de un intervalo de 20 años, aparecieron algunos reportes en caninos describiendo el efecto de antagonistas de tercera generación, como el acyline (39, 40). El acyline es un antagonista recientemente desarrollado, que demostró, en otras especies, suprimir la concentración de gonadotrofinas durante dos semanas luego de una única aplicación (11, 12). El acyline además, es más potente y de mayor duración que otros antagonistas de tercera generación, como el Nal-Glu, Nal-Lys, cetrotrelis y teverelil (12, 41).

En una presentación preliminar, se reportó el efecto del acyline (110 µg/kg sc) en seis perras en proestro temprano (< de 3 días de comenzado el ciclo) con el propósito de interrumpirlo. El

resultado fue una significativa disminución del tamaño y turgencia vulvar dentro de las primeras 36 horas después de la aplicación. La descarga vaginal se redujo a cantidades mínimas y se tornó menos sanguinolenta en los primeros dos días post administración. Por su parte, la citología vaginal viró rápidamente de proestro a diestro en menos de una semana. Ninguna de las hembras presentó comportamiento de estro en ningún momento y tampoco ovuló, como lo demostró la concentración basal de  $P_4$  12 días luego del tratamiento. El retorno al ciclo estral ocurrió  $19,7 \pm 3,6$  días después de terminado el tratamiento. El primer ciclo postratamiento fue normal en todos los casos (39).

En otro reporte de los autores, se aplicaron dos dosis diferentes de acyline a 14 perras preñadas con el propósito de inducir el aborto. Con un diseño aleatorizado con grupo control se usó una dosis baja ( $110 \mu\text{g}/\text{kg}$  sc) y otra alta ( $330 \mu\text{g}/\text{kg}$  sc) entre los 25 y 35 días luego del primer servicio. Con excepción del grupo control, todas las perras abortaron en un promedio de  $7 \pm 1,9$  y  $6,4 \pm 1,3$  días pos tratamiento para la dosis baja y alta, respectivamente. La concentración sérica de  $P_4$  declinó en los grupos que recibieron el acyline, independientemente de la dosis, no sucediendo lo mismo con el grupo control, donde se observaron niveles normales de  $P_4$  durante todo el estudio. Ninguna de las perras presentó efectos colaterales asociados al tratamiento (13).

En estudios iniciales en perros machos, el antagonista de segunda generación detirelix ( $4$  a  $2 \text{ mg}/\text{kg}$ ), causó declinación de la T sérica en forma dosis y tiempo dependiente. Cuando se usó una dosis de  $100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  se abolió totalmente la espermatogénesis (15). Desafortunadamente, en estos trabajos con antagonistas de las primeras generaciones, no se informaron detalles sobre efectos alérgicos en perros.

En un trabajo de los autores se probó el efecto de una única dosis ( $330 \mu\text{g}/\text{kg}$  sc) del acyline sobre los parámetros testiculares caninos. Para este propósito, se trabajó con siete perros con un diseño aleatorizado y con grupo control. Los animales se estudiaron durante 8 semanas post aplicación. Se observó, en el grupo tratado con el antagonista, una disminución de la consistencia y el diámetro escrotal durante seis semanas post aplicación, y la libido y erección declinaron en las primeras cuatro semanas post tratamiento. También se vieron alterados el volumen seminal, el recuento y la motilidad espermática, todos ellos pasaron a tener valores significativamente bajos especialmente en la segunda semana post tratamiento. Estos últimos parámetros mostraron una creciente mejoría hacia el final del estudio, unas ocho semanas luego de la aplicación del acyline. El número de morfoanomalías se incrementó durante la cuarta

y sexta semana post aplicación. No se encontró tampoco ningún efecto colateral local ni sistémico atribuido al tratamiento (13).

## COMBINACIÓN DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS

En presentaciones presentes de los autores se combinaron un agonista y un antagonista en el intento de evitar el efecto estimulante de los agonistas en hembras en anestro. Para este fin se aplicó el antagonista en dos tiempos distintos luego de la implantación del agonista. Se utilizaron 15 perras en un diseño aleatorizado y con grupo control, en donde un grupo recibió sólo el implante de deslorelina ( $10 \text{ mg}$  sc, DA) y los otros dos la combinación con acyline ( $330 \mu\text{g}/\text{kg}$  sc) simultáneamente (DA&ACY) o a las 48 horas de aplicado el implante (DA&ACY+2). La respuesta estral post implante ocurrió en todas las perras excepto una (grupo DA&ACY+2),  $5,0 \pm 1,2$ ,  $10 \pm 1,0$  y  $24,2 \pm 11,7$  días después del tratamiento para DA, DA&ACY y DA&ACY+2, respectivamente. Aunque la respuesta estimulante por parte del agonista no pudo evitarse, en los grupos tratados con acyline hubo una tendencia a una aparición más tardía de la misma (42).

## DISCUSIÓN

El control exógeno de la reproducción en los caninos domésticos es de gran importancia tanto en la población de mestizos vagabundos como en aquellos de razas puras. La esterilización quirúrgica resulta cara y poco práctica para su utilización masiva en animales sin dueño e inadecuada para reproductores de criaderos, en donde se necesita un control temporal de la actividad sexual. Por su parte, el control temporal de la reproducción (contracepción) se lleva a cabo en la actualidad con hormonas esteroideas, que provocan innumerables efectos adversos en esta especie (43).

En los últimos 10 años se comenzó a trabajar en el desarrollo de análogos de la GnRH, los cuales están desprovistos de los efectos colaterales de los esteroides. La castración química, que estos compuestos provocan, tiene también aplicación en el tratamiento de enfermedades hormono dependientes.

Estudios realizados en perros machos confirmaron que la administración periódica y prolongada de agonistas de GnRH, resulta eficaz y segura (31). En la hembra aún falta investigar cómo se comporta el tratamiento seriado con agonistas y los periodos de recuperación necesarios. También en la perra es necesario mejorar la combinación de los protocolos farmacológicos para evitar el estro post implantación.

El efecto inhibitorio inmediato es una ventaja que poseen lo antagonistas sobre los

### C. Valiente y col.

agonistas. Empero, el uso de estos productos se ve actualmente limitado por la falta de sistemas de liberación prolongada. Por ende, la aplicación de los antagonistas está circunscripta al manejo de situaciones endocrinas en las que se requiere un efecto inhibitorio rápido aunque de corto plazo.

Dada la capacidad de los antagonistas de interrumpir rápidamente cualquier etapa del ciclo estral, ejemplos de su utilización práctica son la interrupción de la preñez y del proestro. Aunque la postergación del estro después del tratamiento con antagonistas ocurre durante un lapso breve, el retorno a la ciclicidad normal se produce en un tiempo predecible. Esto último puede hacer de los antagonistas una herramienta atractiva para la biotecnología reproductiva en la especie (15, 39).

Por último, esta revisión sugiere que hay un lugar prometedor para agonistas y antagonistas en el futuro de la reproducción canina. Queda aún trabajo por hacer en cuanto a la farmacocinética, endocrinología y clínica de estos compuestos para imponer su uso con el fin de mejorar el manejo del ciclo estral, enfermedades hormono dependientes y la contracepción en general antes de que ellos puedan ser ampliamente recomendados. Disponiendo de formulaciones de análogos potentes y seguros de liberación prolongada a un costo razonable, se podrá alcanzar, en un futuro, el dominio del control exógeno de la reproducción en una de las especies domésticas que más desafío nos impone en su manejo reproductivo.

### AGRADECIMIENTOS

Esta revisión y parte de los estudios aquí reportados fueron financiados por la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT; PICT 38376) y la Morris Animal Foundation, USA (D06CA-003). La Med. Vet. Carla Valiente es Becaria de Iniciación y Tesista (ANPCyT-UNLP).

### BIBLIOGRAFÍA

- Hull ME, Kenigsberg DJ. Gonadotropin releasing hormone: function and clinical use. *Lab. Manag.* 1987; 25:51-8.
- Jiang GC, Stalewski J, Galyean R, Dykert J, Schteingart C, Broqua P, et al. GnRH antagonists: a new generation of long acting analogues incorporating para-ureido-phenylalanines at position 5 and 6. *J. Med. Chem.* 2001; 44:453-67.
- Karten MJ, Rivier JE. GnRH analog design, structure-function studies toward the development of agonists and antagonists: rationale perspective. *Endocr. Rev.* 1986; 7:44-66.
- Tarlatzis B, Bili H. Safety of agonists and antagonists. *Expert. Opin. Drug. Saf.* 2004; 3 (1):39-46.
- Chrisp P, Goa KL. Nafarelin A review of its phar-

macodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical potential in sex hormone-related conditions. *Drugs* 1990; 39:523-51.

- Padula AM. GnRH analogues-agonists and antagonists. *Anim. Reprod. Sci.* 2005; 88 (1-2):115-26.

- Armer RE, Smell KH. Non-peptidic GnRH receptor antagonists. *Curr Med Chem.* 2004; 11 (22):3017-28.

- Weckerman D, Harzmann R. Hormone therapy in prostate cancer: LHRH antagonists versus LHEH analogues. *Eur. Urol.* 2004; 46:279-84.

- Vickery BH. Comparisons of the potential utility of LHRH agonists and antagonists for fertility control. *J. Steroid. Biochem.* 1985; 23 (5B):779-91.

- Hoffmann B, Schuler G. Receptors blockers-general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. *Anim. Reprod. Sci.* 2000; 60-61:295-312.

- Herbst KL. Gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2003; 3:1-7.

- Herbst KL, Coviello AD, Page S, Amory JK, Anawalt BD, Bremner WJ. A single dose of the potent gonadotropin-releasing hormone antagonist acyline suppresses gonadotropins and testosterone for 2 weeks in healthy young men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (12):5959-65.

- Valiente C, Corrada Y, de la Sota P, Galassi Gerez P, Gobello C. Effect of the GnRH antagonist, acyline, on canine testicular parameters. *Theriogenology* 2007; 68:687-92.

- Howles CM. The place of GnRH antagonist in Reproductive medicine. In: <http://www.reprobiomedicineonline.com>. *Reprod Biomed Online.* 2002; 50 (4 Suppl. 3):64-71.

- Vickery BH, Mc Rae GI, Goodpasture JC, Sanders LM. Use of potent LHRH analogues for chronic contraception and pregnancy termination. *J. Reprod. Fertil.* 1989; 39:175-87.

- Nestor JJ. Development of agonistic LHRH analogs. In: Vickery BH, Nestor JJ, Hafez ESE (Eds.), *LHRH and its analogues: contraceptive and therapeutics applications*. MTP Press, Lancaster, 1984. p. 3-10.

- Wright PJ, Verstegen JP, Onclin, K, et al. The suppression by progestin of oestrus responses of the bitch to the GnRH analogue deslorelin. *J. Reprod. Fertil.* 2001; 57:263-8.

- Heber D, Dobson R, Swerdloff RS, Channabasaviah K, Stewart JM. Pituitary receptor site blockade by a gonadotropin-releasing antagonist in vivo: mechanism of action. *Science* 1982; 216:420-1.

- Gordon K. Consequences cliniques de l'administration d'un antagoniste de la GnRH au cours du cycle menstruel. *J. Gynecol. Obstet. Biol.* 2004; 33:3S7-3S10.

- Fraser HM. LHRH analogues: their clinical physiology and delivery systems. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* 1988; 2:639-58.

- Murase M, Uemura T, Gao M, Inada M, Funabashi

- T, Hirahara, F. GnRH antagonist-induced down-regulation of the mRNA expression of pituitary receptors: comparisons with GnRH agonist effects. *Endocr. J.* 2005; 52 (1):131-7.
22. Bokser L, Srkalovic G, Szepeshazi K, Schally A. Recovery of pituitary-gonadal function in male and female rats after prolonged administration of a potent antagonist of luteinizing hormone releasing hormone (SB-75). *Neuroendocrinology* 1991; 54:136-45.
23. Mc Rae GI, Roberts BB, Worden AC, Vickery BH. Long term reversible suppression of estrus in bitches with nafarelin acetate, a potent LHRH agonist. *J. Reprod. Fertil.* 1985; 74:389-97.
24. D'Souza SS, Selmin F, Murty SB, Linkie D, Rivier J, Concannon PW, et al. Assessment of fertility in male rats after extended chemical castration with a GnRH antagonist. *AAPS Pharm. Sci.* 2004; 6 (1):E10.
25. Gonzalez-Bulnesa A, Lopez-Sebastiana A, Garcia-Garcia RM, Veiga-Lopez A, Souza CJH, McNeilly AS. Effect of the GnRH antagonists treatment on the gonadotrophin secretion, follicular development and inhibin secretion in goats. *Theriogenology* 2005; 63:83-91.
26. Lacoste D, Dube D, Trudel C, Belanger A, Belanger A, Labrie F. Normal gonadal functions and fertility after 23 months of treatment to prepubertal male and female dogs with the GnRH agonist [D-Trp6, des-Gly-NH2 10] GnRH ethylamide. *J. Androl.* 1989a; 10:456-65.
27. Inaba T, Umerhara T, Mori J, Torii R, Tamada H, Sawada T. Reversible suppression of pituitary testicular function by a sustained release formulation of GnRH agonist (leuprolide acetate) in dogs. *Theriogenology* 1996; 46:671-7.
28. Trigg TE, Wright PJ, Armour AF, Williamson PE, Junaidi A, Martin GB, et al. Use of a GnRH analogue implant to produce reversible, long term suppression of reproductive function of male and female domestic dogs. *J. Reprod. Fertil.* 2001; 57:255-61.
29. Corrada Y, Hermo G, Johnson CA, Trigg TE, Gobello C. Short-term progestin treatments prevent estrous induction by a GnRH agonist implant in anestrous bitches. *Theriogenology* 2005; 65:366-73.
30. Rubion S, Desmoulins PO, Riviere-Godet E, Kinziger M, Salavert F, Rutten F, et al. Treatment with a subcutaneous GnRH agonist containing controlled release device reversibly prevents puberty in bitches. *Theriogenology* 2006; 66 (6-7):1651-4.
31. Trigg TE, Doyle AG, Walsh JD, Swangchan-Uthai T. A review of advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction. *Theriogenology* 2006; 66 (6-7):1507-12
32. Lacoste D, Labrie F, Dube D, Belanger A, Tice T, Gilley RM, et al. Reversible inhibition of testicular androgen secretion by 3-, 5- and 6-month controlled release microsphere formulation of the LH-RH agonist [D-Trp6, des-Gly-NH2 10] LH-RH ethylamide in the dog. *J. Steroid. Biochem.* 1989b; 33 (5):1007-10.
33. Ponglowhapan S, Lohachit C, Swangchanuthai T, Trigg TE. The effect the GnRH agonist deslorelin on prostatic volume in dogs. *Proceedings of the Annual Meeting Eur Vet Soc Small Anim Reprod.* 2002, Liege. p. 150 (abstract).
34. Riesenbeck A, Klein R, Hoffmann B. Down regulation, a new and reversible approach to eliminate testicular function in the dog. *Der Praktische Tierarzt.* 2002; 83:512-20.
35. Junaidi A, Williamson PE, Cummins JM, Martin GB, Blackberry MA, Trigg TE. Use of a new drug delivery formulation of the gonadotrophin-releasing hormone analogue deslorelin for reversible long-term contraception in male dogs. *Reprod. Fertil. Dev.* 2003; 15:317-22.
36. Herbert CA, Trigg TE. Applications of GnRH in the control and management of fertility in female animals. *Anim. Reprod. Sci.* 2005; 88 (1-2):141-53.
37. Junaidi A, Williamson PE, Martin GB, Stanton PG, Blackberry MA, Cummins JM, et al. Pituitary and testicular endocrine responses to exogenous gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and luteinizing hormone in male dogs treated with GnRH agonist implants. *Reprod. Fertil. Dev.* 2007; 19:891-8.
38. Vickery BH, Nestor JJ. LHRH analogues, development and mechanism of action. *Sem. Reprod. Endocrinol.* 1987; 5:353-70.
39. Gobello C, Hermo G, Rodríguez R, Tortora M, Corrada T. Use of the GnRH antagonist, acyline, on estrous cycle interruption in the bitch: a preliminary report. *Theriogenology* 2005; 64 (3):13 (abstract).
40. Valiente C, Corrada Y, de la Sota PE, Blanco P, Arias D, Gobello C. Comparison of two doses of the GnRH antagonist, acyline, for pregnancy termination in bitches. *Proceedings of the 6<sup>th</sup> International Symposium on Canine and Feline Reproduction (ICAR); 2008b, Vienna, Austria.* p. 276-277 (abstract)
41. Herbst KL, Anawalt BD, Amory JK, Bremner WJ. Acyline: the first study in humans of a potent, new gonadotropin-releasing hormone antagonist. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87:3215-20.
42. Valiente C, Hermo G, Zugak K, García P, Corrada Y, Gobello C. A combination of a GnRH agonist and an antagonist at two different time points in anestrous bitches. *16<sup>th</sup> International Congress on Animal Reproduction 2008a, Budapest, Hungary.* *Reproduction in Domestic Animals* 43 (3):127 (abstract)
43. Romagnoli S, Concannon PW. Clinical use of progestins in bitches and queens: a review. In: Concannon PW, England G, Verstegen J, Linde-Forsberg C (Eds.), *Recent Advances in Small Animal Reproduction, International Veterinary Information Service, Ithaca, NY,* <http://www.ivis.org> 2003.