

CONCEPTAL<sup>(R)\*</sup> E ILIREN<sup>(R)</sup>

DOS NUEVAS HORMONAS PARA COMBATIR  
LOS TRASTORNOS DE LA REPRODUCCION EN LOS ANIMALES\*\*

Dr. Peter Möller-Holtkamp<sup>1</sup>

RESUMEN

Con Conceptal se amplía el campo de aplicación de las hormonas liberadoras a indicaciones importantes como aciclia/anestro en bovinos; quistes ováricos, aciclia inducción de la ovulación, mejora de la concepción en yeguas. Las hormonas liberadoras han hecho por primera vez apta para la práctica, la inseminación artificial en conejo. Con sus propiedades de actividad clínica y endocrina, con el espectro de indicaciones, con la alta tolerancia la carencia de toxicidad, con su forma de aplicación fácil y práctica, abre un nuevo standard en la terapia de trastornos reproductivos de origen orgánico.

Generalidades

El funcionamiento fisiológico de los órganos de la reproducción presupone un concierto armonioso de las correlaciones hormonales. Como centro regulador superior ha de considerarse el hipotálamo. Los estímulos exógenos y endógenos lo inducen a formar y segregar la hormona liberadora de la LH y FSH (GnRH), la cual, después de pasar -

\* en algunos países Receptal<sup>(R)</sup>

\*\* Conceptal<sup>(R)</sup>, Receptal<sup>(R)</sup>, Iliren<sup>(R)</sup> \* marcas registradas de Hoechst AG, Alemania

<sup>1</sup> Hoechst Aktiengesellschaft  
D-6230 Frankfurt am Main 80  
Alemania (R.F.A.)

por el sistema portal hipofisiario, llega al lóbulo anterior de la hipófisis (llamado también adenohipófisis). Por medio de la hormona liberadora, la adenohipófisis cede a la sangre las gonadotropinas, FSH (hormona foliculoestimulante) y LH (hormona luteinizante), las cuales actúan sobre el ovario, cumpliendo en este órgano diversas funciones. La FSH estimula el crecimiento folicular y la maduración del folículo. La LH es responsable por el desencadenamiento de la ovulación, la luteinización, es decir, la formación del cuerpo lúteo y el luteotropismo o mantenimiento del cuerpo lúteo y de la síntesis de progesterona.

A su vez, las hormonas ováricas se forman bajo la influencia de las gonadotropinas. Los estrógenos se originan en el folículo y producen los síntomas del celo en el útero, la vagina la vulva, etc. La progesterona, hormona del cuerpo lúteo, es responsable de la duración del ciclo y, del mantenimiento de la gestación.

Al mismo tiempo, las hormonas sexuales, por medio de un mecanismo de retroacción, influyen sobre la actividad del hipotálamo, que reacciona al aumento o disminución de estas hormonas en la sangre periférica. Así, por ejemplo, los estrógenos dan lugar a un efecto de retroacción positivo, provocando la liberación de la GnRH, con lo que se produce el pico preovulatorio de la LH. En cantidades mayores, los estrógenos actúan inhibiendo el hipotálamo. La progesterona, por otro lado, a través de una retroacción negativa, inhibe la secreción de la GnRH. Este efecto de retroacción negativo de la progesterona cesa con la involución del cuerpo lúteo, atribuida a la acción de la prostaglandina. Con ello se suprime el bloqueo hipotálamo-hipofisiario, lo que da lugar a la liberación de GnRH y al comienzo de un nuevo ciclo estral.

Sin embargo, este proceso fisiológico puede perturbarse fácilmente por diversos factores como por ejemplo de tipo ambiental (alimentación, manejo). Una vez eliminados estos factores negativos se normalizan las funciones reproductivas siendo necesario muchas veces llevar a cabo paralelamente un tratamiento hormonal tras diagnóstico cuidadoso de la afección.

Como las hormonas son sustancias altamente eficaces, su dosificación ha de ser cuidadosa. Es fundamental, además, diferenciar entre las deficiencias primarias y las secundarias. -- Las deficiencias primarias se manifiestan por trastornos visibles o palpables a nivel del tracto genital. Las secundarias se ubican a nivel del hipotálamo o la hipófisis. Por lo tanto el tratamiento dependerá de la ubicación del trastorno. Desde hace muchos años se están empleando en medicina veterinaria -- hormonas como estrógenos, andrógenos, progestágenos, gonadotropinas de origen placentario (HCG, PMSG) o hipofisiario (FSH, -- LH). Hoy día sin embargo podemos hacer uso de 2 preparados hormonales de investigación reciente, pertenecientes a una nueva generación de productos. La hormona liberadora de FSH y LH o también llamada GnRH y la prostaglandina F2 $\alpha$ . Ambas constituyen tal vez el aporte más importante de nuestros tiempos para combatir la infertilidad del ganado.

#### Conceptal (R)

Conceptal es la marca registrada de una droga cuyo nombre genérico es buserelina. Esta hormona peptídica de 9 aminoáci--

dos es un derivado sintético de la GnRH natural (decapéptido). Su estructura química diferente le confiere a la buserelina - propiedades de alto valor terapéutico.

Ya en el año 1931 se descubrieron las sustancias reguladoras del hipotálamo, las que más tarde pasaron a llamarse hormonas liberadoras. Recién en 1971 Schally y col. (5) lograron dilucidar la estructura química de la GnRH, aislándola de tejido hipotalámico de cerdo. A partir de ella se desarrolló, - por modificación de los aminoácidos el análogo químico busereлина, que tiene una resistencia mayor a la degradación enzimática por las peptidasas (1,6) y, con ello, una liberación prolongada de las gonadotropinas, con una dosis activa notablemente menor que la de la GnRH.

La acción biológica de la buserelina se basa en el principio siguiente. Después de su aplicación parenteral (intravenosa, subcutánea o intramuscular), el péptido se combina con los receptores del lóbulo anterior de la hipófisis. Ello da lugar a un aumento de la secreción de gonadotropinas, de tal forma que la LH aumenta más rápidamente que la FSH (4). La acción fisiológica de las gonadotropinas consiste en estimular la maduración de los folículos, desencadenar la ovulación y formar los cuerpos lúteos del ovario (luteinización). En los trastornos de la fecundidad debidos a una secreción disminuída de la GnRH el tratamiento con buserelina actúa como terapéutica de sustitución. En la regulación del ciclo y desencadenamiento de la ovulación en relación con la inseminación artificial, la eficacia clínica se debe al desencadenamiento de la ovulación en el momento deseado.

De ello se derivan las siguientes indicaciones para Conceptal:

Vaca

- quiste foliculares, con y sin síntomas de ninfomanía
- aciclia y anestro
- ovulación retardada
- atresia folicular
- mejora del porcentaje de preñez en la inseminación artificial y tras la sincronización del celo

Yegua

- alteraciones quísticas de los ovarios, con y sin celo prolongado o permanente
- aciclia
- inducción de la ovulación
- fijación del momento de la ovulación y cubierta
- mejora del porcentaje de preñez
- celo prolongado o permanente

Coneja

- inducción de la ovulación en la inseminación después del parto
- mejora del porcentaje de preñez

Existen numerosos ensayos en vacas, vaquillas, yeguas y conejas en el que Conceptal se ha acreditado excelentemente. A continuación, se resumen los resultados obtenidos según las especies animales e indicaciones. Como la buserelina acusa el mismo comportamiento activo que la GnRH, ésta puede servir de sustancia de comparación.

Al interpretar los resultados de los ensayos clínicos, ha

de considerarse por principio - que las experiencias se realizaron en condiciones prácticas (con fuentes de error no eliminables) así como en situaciones diversas respecto al ambiente-geográfico, climático y técnico, Por ello, en la mayoría de las veces, no ha sido posible enjuiciar la eficacia primaria (liberación de gonadotropinas) sino, preponderantemente, el efecto-clínico resultante. Este, sin embargo, puede ser impedido por factores desconocidos. En tales casos, los llamados fracasos terapéuticos han de atribuirse también a causas ajenas al campo de acción de las hormonas desencadenantes.

#### Terapéutica de quistes foliculares en vacas

Después de aplicar hormonas desencadenantes a vacas con quistes foliculares, se comprueba un rápido ascenso de la FSH/LH en el plasma, que alcanza valores máximos en el lapso de 1-2 horas. A continuación, se estimula el crecimiento de los folículos presentes y se produce la ovulación, que hasta puede ser fecunda, según investigaciones en un número de animales limitado. La formación del cuerpo lúteo, acompañada de la aparición de un nivel de progesterona en el plasma, al igual que en el ciclo fisiológico, puede considerarse como indicio de la normalización del ciclo ovárico (objetivo propiamente dicho del tratamiento). Los cuerpos lúteos así formados no se distinguen en el análisis hormonal ni histológico de los cíclicos regulares. Las primeras manifestaciones de celo suelen producirse a las tres semanas, más o menos. De comprobarse positivamente esta actividad ovárica cíclica, el hallazgo del quiste (involución, luteinización parcial) será insignificante y no merecerá más que un interés secundario. Solamente los quistes recién formados, sin reanudación del ciclo y sin formación del cuerpo lúteo, han de considerarse como recidivas o fracasos clínicos de la terapéutica.

Se dispone de resultados terapéuticos de Conceptal, clínicamente controlados, obtenidos en 539 vacas y vaquillas. Se curó el 96,3 % de estos animales, a saber: en el 72,8 % de los casos con un tratamiento; en el 22,6 %, con dos; y en el 4,6 %, con tres. En 531 animales (98,5 %) se practicó inseminación. El 61,6% de los mismos concibió con una inseminación; el 18,1% con dos; y el 7,4%, con tres y más inseminaciones. Estos resultados, así como la preñez total, del 87,0%, pueden evaluarse como muy buenos y se hallan en el límite superior de las perspectivas de fecundidad generales de vacas lecheras. El 13% de todos los animales inseminados no volvió a preñarse, pero más de la mitad de los mismos recibió solamente una inseminación y otro tercio, únicamente dos.

Entre el tratamiento y el primer celo, se observó - por término medio - un intervalo de 23 días. Tan sólo en casos aislados se registraron ciclos abreviados o intervalos de hasta 31 días. El lapso entre el tratamiento y la concepción fue de 37 días, por término medio. Según la experiencia disponible, la ruptura manual de los quistes no influye sobre el resultado terapéutico. En los quistes luteales, difíciles de distinguir de los quistes foliculares propiamente tales, se puede esperar también un efecto curativo; éste, sin embargo, no se logra en el caso de cuerpos lúteos quísticos que se presentan con menor frecuencia.

Terapéutica de la aciclia/anestro en vacas

La terapéutica eficaz de esta afección presupone un diagnóstico exacto. En éste, ha de investigarse la falta de estructuras funcionales en los ovarios (folículos, cuerpos lúteos), es decir, si la supresión del celo exterior se debe efectivamente a una aciclia. En especial, no estará indicada la aplicación de Conceptal, al comprobarse un cuerpo lúteo (generalmente de naturaleza cíclica).

De 373 vacas y vaquillas tratadas, el 35,1% tuvo manifestaciones exteriores de celo en los 12 primeros días y otro 36,5% a los 13-24 días. Considerando que, posiblemente, no se reconociera el primer estro, el tratamiento puede calificarse de eficaz también en los animales cuyo celo se produjo recién a los 36 días de la aplicación (13,1%). Esto equivale a un éxito terapéutico del 84,7%. La fecundidad de estos animales, del 93,4% puede enjuiciarse como muy buena. En total, es decir, referida a los 373 animales tratados, se eleva al 90,1%.

En un grupo comparado de 45 animales, tratado exclusivamente con un preparado a base de vitaminas, sólo 18 entraron en celo hasta los 36 días de la aplicación (40%). 2 de los mismos se preñaron después de la primera inseminación, 9 después de la segunda y, 7 después de la tercera.

En vacas de la primera fase del posparto, las hormonas desencadenantes pueden estimular la función ovárica. Sin embargo, la ovulación inducida no se acompaña en todos los casos de síntomas exteriores de celo. El éxito del tratamiento se comprueba a los 10-14 días por un cuerpo lúteo cíclico.

Tratamiento de la ovulación retardada y atresia folicular en vacas

Estas disfunciones ováricas se presentan, con mucha frecuencia, en animales de alto rendimiento lechero. En los meses de primavera constituyen gran parte de los cuadros de esterilidad (la llamada esterilidad asintomática). En estos casos, no se puede excluir una relación con la alimentación, p. ej. un abastecimiento deficiente de beta-caroteno. En casos rebeldes y sin medidas enfocadas de tratamiento, las perspectivas de fecundación no superan el 60%.

En esta indicación, los ensayos clínicos controlados se dificultan ya por la selección de animales apropiados. Por regla general, se trata de hembras bovinas inseminadas sin éxito anteriormente y que, según los hallazgos clínicos, acusaban trastornos de la ovulación o un período de celo prolongado. En condiciones prácticas, no resulta siempre posible formar un grupo testigo sin tratar o con administración de placebo.

Los ensayos correspondientes con la GnRH mostraron una mejora de los porcentajes de preñez del 6-9%, o sea resultados de fecundación superiores al 60% en animales repetidores de celo en primavera. Con Conceptal, el 63,9% de 72 vacas y vaquillas seleccionadas concibieron, después de un tratamiento y una inseminación, 4 de 5 animales tratados e inseminados, dos veces se preñaron.

Mejora del porcentaje de preñez en la inseminación artificial en vacas

No resulta siempre posible practicar la inseminación en el momento óptimo del celo. Sin embargo, la aplicación de la hormona desencadenante permite fijar el momento de la ovulación dentro de un lapso de 24 horas. Considerando las estrechas relaciones entre la secreción endógena de LH, duración del celo y ovulación así como la supervivencia de los espermios y del óvulo, la aplicación de la hormona desencadenante está indicada en el momento de la inseminación o hasta seis horas antes de la misma. En cambio, no se puede esperar un éxito esencial de la administración posterior a la aplicación del semen.

Las experiencias reunidas con el empleo sistemático de la GnRH en la primera y segunda inseminación ya han confirmado, repetidas veces, que el porcentaje de preñez puede mejorarse netamente, en un 6-17%, según la disposición del ensayo y el material de pacientes. Merece mencionarse un ensayo evaluado por criterios diversos en 138 vacas y 140 testigos sin tratar con las siguientes mejoras - estadísticamente significativas - del porcentaje de preñez, determinado por vía rectal, tras una sola inseminación (valores testigo entre paréntesis):

Total de concepciones	81,2% (67,9%)
Reposo posparto 4-6 semanas	83,3% (35,7%)
Reposo posparto 7-9 semanas	81,3% (62,5%)
Producción láctea diaria 25 kg.	82,7% (61,4%)
Producción láctea diaria 21-25 kg.	82,2% (63,3%)

En otros ensayos con una casuística menos numerosa, procedente de ganaderías con casos frecuentes de esterilidad y resultados de preñez poco satisfactorios, concibió el 66,3% de las vacas con un tratamiento y una inseminación. Estos animales habían recibido ya una o más inseminaciones sin éxito.

La evaluación resumida de todos los resultados muestra, inequívocamente, que un empleo dirigido de Conceptal permite esperar un buen efecto regulador de la fecundidad. Este será tanto mejor cuanto más frecuentemente habrá de contarse con anomalías de la ovulación o trastornos hormonales durante el celo. Ello vale, principalmente, para animales con alta producción láctea diaria, reposo breve después del parto, influencias debidas al alimento o a la estación (invierno, primavera) así como a animales de ciclo irregular o celo prolongado. Con la normalización o eliminación de estos factores restrictivos de la fecundidad, las diferencias entre animales tratados y testigos, lógicamente disminuyen.

Por principio, el tratamiento hormonal no puede considerarse como compensación de defectos graves o deficiencias del manejo y de la alimentación. En la lucha contra la esterilidad del ganado, ha de instituirse un programa prolongado, con vistas a eliminar tales factores.

Mejora del porcentaje de preñez después de la sincronización del celo en vacas.

El porcentaje de preñez del primer celo después de la sincronización, especialmente si es efectuada con progestágenos, generalmente no resulta satisfactoria. Al parecer, una de las causas consiste en la dispersión de las ovulaciones por un -

lapso de tiempo más largo, por lo que la inseminación no puede hacerse concordar de modo óptimo. Dadas su acción liberadora - de la IH e inducción de la ovulación, la aplicación de Conceptal se presta también para esta indicación.

Las experiencias con la GnRH confirman que las perspectivas de fecundidad mejoran por fijación del momento de la ovulación.

#### Alteraciones quísticas del ovario en yeguas

El síndrome de quistes ováricos de la yegua no puede compararse al observado en las hembras bovinas. Hasta la fecha, no han podido dilucidarse la etiología y patogénesis de la afección. Además del hallazgo rectal, se comprueba un celo continuo o anestro. En condiciones prácticas (sin análisis hormonal), el éxito del tratamiento puede enjuiciarse solamente por la involución o luteinización del quiste (quistes) o por la ovulación. Para ello, se requieren varios exámenes ulteriores y, en caso necesario, tratamientos repetidos.

Se dispone de resultados terapéuticos evaluables con Conceptal en 51 yeguas, tratadas 1-3 veces (en un caso, 5 veces). 13 animales ovularon en el lapso de 48 horas, otros 19 ovularon más tarde. En 11 yeguas se comprobó una involución o luteinización del o de los quistes. Solamente en 8 animales, el tratamiento no tuvo éxito. De las yeguas enjuiciadas como curadas, 22 volvieron a preñarse; otras 4 no se examinaron respecto a su preñez. En vista de que las afecciones quísticas del ovario en la yegua se consideran como causa de esterilidad rebelde, estos resultados pueden calificarse de buenos.

#### Tratamiento de la aciclia en yeguas

En la yegua, poliéstrica durante la temporada pertinente, la aciclia - es decir, la desaparición del funcionamiento ovárico fuera de la temporada del celo y cubierta - es un fenómeno fisiológico. Sin embargo, este reposo ovárico puede ocurrir también durante el período del estro y, en tal caso, constituye un factor importante de esterilidad. La aciclia ha de distinguirse estrictamente del anestro (falta de celo) con ovarios funcionalmente aptos y, en la mayoría de los casos, un cuerpo lúteo persistente. Dadas las particularidades anatómicas de la yegua, raras veces resulta posible diagnosticar clínicamente el cuerpo lúteo. Una eficacia de Conceptal en la aciclia puede esperarse únicamente en ausencia de cuerpo lúteo. Según la experiencia, la mayoría de las yeguas (un 70 a 80 %) son anéstricas. Por ello, se recomienda tratar primero a yeguas exteriormente faltas de celo con una prostagladina de acción luteolítica. Los animales que no entren en celo con esta medida, podrán considerarse con cierta probabilidad, como acíclicos y tratarse consiguientemente, con Conceptal.

Al interpretar los resultados de los ensayos clínicos, ha de tenerse presente por un lado, que probablemente, parte de las yeguas no eran acíclicas sino solamente anéstricas, puesto que no fue posible realizar análisis hormonales para el diagnóstico diferencial. Por otro lado, el esquema terapéutico óptimo, adaptado a la secreción cíclica fisiológica de FSH (20µg de buserelina dos veces, con un intervalo de 24 horas; eventual-

mente, repetición a los 10-11 días), se estableció recién en el curso ulterior del ensayo.

#### Inducción de la ovulación y mejora del porcentaje de preñez en yeguas

Si bien en el tratamiento de yeguas resulta posible determinar la fecha más favorable de la cubierta por el control manual de los folículos, las ovulaciones a destiempo constituyen un factor limitante de la fecundidad. La aplicación de Conceptal durante el celo induce la maduración del folículo y su ruptura, que puede esperarse en un lapso de 24-36 horas. Lo importante es aproximar, en lo posible, la aplicación al momento más probable de la ovulación, es decir, practicar el tratamiento en yeguas de celo breve al 2do./3er. día y en animales de celo largo al 7mo./8vo. día del estro.

En un ensayo se aplicó Conceptal a 437 animales, dejando 74 como control. En total, se preñó un 63% de las yeguas tratadas con Conceptal; en el grupo control, solamente un 35%. Si bien los dos grupos se distinguen numéricamente en alto grado, se puede deducir de este resultado, y también comparándolo con los porcentajes de preñez normales en la cría caballar, una tendencia a la mejora de la fecundidad mediante el uso de Conceptal. Según los informes disponibles sobre las perspectivas de fecundación anteriores de cada yegua, el tratamiento con Conceptal dio resultados satisfactorios, hasta en animales problemáticos (inducción de la ovulación y nueva preñez). En estos casos, la diferencia con el grupo control se destacó aún más claramente. En yeguas con buenas perspectivas de fertilidad, el porcentaje de preñez se situó considerablemente por encima del promedio total. Además, las yeguas tratadas y cubiertas, pero no examinadas respecto a su preñez, se registraron en la evaluación como no preñadas y algunas yeguas cubiertas a pesar de no presentar perspectivas de preñez (p. ej. con infección del aparato genital) no se excluyeron. Eliminando estos factores negativos, el promedio total se muestra todavía más favorable. Entre las dosis ensayadas (10-40µg), las más elevadas se revelaron más ventajosas, sobre todo respecto a la fecundidad.

#### Inducción de la ovulación en la inseminación artificial en conejas

En la inseminación de conejas, la inducción de la ovulación constituye una premisa forzosa. Para este fin, se han utilizado hasta la fecha preparados a base de HCG o LH. Estos, sin embargo, presentan la desventaja de que su inyección repetida induce la formación de anticuerpos y, por tanto, la pérdida de su eficacia. Como lo han mostrado los ensayos de laboratorio y de campo pertinentes, ello no ocurre en la aplicación de la hormona desencadenante de las gonadotropinas, por lo que la inseminación de las conejas puede considerarse apta para su empleo práctico. Este procedimiento permite una secuencia rápida y continua de las inseminaciones y, con ello, tasas elevadas de reproducción.

El efecto de la hormona desencadenante de las gonadotropi



nas se favorece por altos niveles de estrógenos. Fisiológicamente, los estrógenos predominan en los primeros días del parto y después del destete de las crías, por lo que en estas fases pueden lograrse buenos resultados con la inseminación. - El alto nivel de estrógenos se reconoce, clínicamente, por el enrojecimiento de la vulva.

La actividad ovulatoria de Conceptal, demostrada ya en el laboratorio, se ha confirmado, inequívocamente, por los ensayos prácticos de inseminación después del parto. En un ensayo, 32 conejas se trataron ocho veces seguidas (256 tratamientos) con Conceptal. El porcentaje de preñez fue del 72,2%; el promedio por camada fue de 7,1 crías con 0,3 fetos muertos. En otras 173 conejas, se comprobó un resultado del 68% en la primera inseminación, con 7,3 crías promedio por camada y 0,67 fetos muertos. Estos valores son comparables a los observados en la cubierta natural. En cambio, realizada ésta en la fase del posparto, se registran solamente porcentajes de preñez del 40-50 %.

#### Mejora del porcentaje de preñez en conejas

En la cubierta natural, que induce las ovulaciones, la aplicación de la hormona desencadenante puede producir, adicionalmente, un efecto estimulante sobre los folículos y la ovulación. Se comprobó que esta aplicación aumenta el porcentaje de preñez, sin influenciar la magnitud fisiológica de las camadas.

#### Iliren

Iliren es un análogo químico altamente eficaz de la prostaglandina F<sub>2α</sub>(PGF<sub>2α</sub>). Su nombre genérico es Tiaprost.

En 1930, Kurzrock y Lieb (3) descubrieron en las glándulas seminales del carnero, una sustancia que era capaz de contraer la musculatura lisa. Von Euler (1935), (7), encontró que estaba compuesta de ácidos grasos no saturados y la llamó prostaglandina, porque suponía que provenía de la próstata.

Hoy día se sabe, que las prostaglandinas son compuestos ubicuitarios, pues se encuentran en numerosos tejidos animales y vegetales y poseen las propiedades más diversas. Algunas de las mismas hasta pueden producir efectos opuestos, p. ej. en el sistema cardiovascular y en las vías respiratorias. Además, intervienen en varias funciones del tubo digestivo, del sistema nervioso central y de los nervios periféricos así como del aparato urogenital. Se supone que las PG actúan, en gran parte, como moduladores locales intracelulares de efectos hormonales, ocupando una posición intermedia entre las hormonas y los mediadores intracelulares de las mismas. Las prostaglandinas naturales acusan solamente escasas concentraciones plasmáticas y tisulares, no se acumulan, se degradan rápidamente y se resintetizan siempre de nuevo, si bien en forma específica según la especie animal y el tejido. Sus vidas medias se reducen a algunos segundos.

Las prostaglandinas más comunes y de importancia terapéutica son los isómeros designados con las letras A,B,E,F. En el orden de la regulación de la fertilidad, interesa especialmente la prostaglandina F<sub>2α</sub>.

En 1968, Corey (2) fue el primero en descubrir un método - Para producir prostaglandina sintéticas. Mientras tanto se conocen una serie de derivados sintéticos análogos de la PGF<sub>2α</sub> - natural, que se diferencian de ésta por su mejor tolerancia y más alta eficacia.

La medicina veterinaria concentró su interés en los análogos de la PGF<sub>2α</sub> por su marcado efecto luteolítico sobre los tejidos productores de progesterona (especialmente, el cuerpo lúteo del ovario), favoreciendo además las contracciones de la musculatura uterina y la dilatación del cuello.

Según la estructura del análogo, se observan, a modo de "efectos secundarios" de intensidad diversa, las propiedades espasmógenas de la PGF<sub>2α</sub> natural, como aumento de la presión sanguínea por vasoconstricción, estimulación del peristaltismo intestinal, constricción de los bronquios, favorecimiento de la secreción sudoral, etc.

Las propiedades activas de Tiaprost se localizan, principalmente, en la región del ovario/cuerpo lúteo así como del útero y cuello uterino. Esta es la base de la aplicación terapéutica de Iliren y de su buena tolerancia.

De esta acción terapéutica se derivan las siguientes indicaciones para el producto:

#### Hembras bovinas

Subestro y anestro  
Endometritis crónica, piómetra  
Quistes del cuerpo lúteo y quistes luteales  
Interrupción de la preñez  
Expulsión de fetos momificados  
Inducción del parto  
Regulación y sincronización del celo

#### Yeguas

Anestro por cuerpo lúteo persistente  
Inducción del celo tras omisión del mismo después del parto  
Sincronización del celo  
Inducción del parto

#### Cerdas

Inducción del parto

#### Ovejas

Inducción y sincronización del celo  
(animales cíclicos)

Iliren se ha acreditado excelentemente en los ensayos clínicos con hembras bovinas, yeguas, cerdas y ovejas. Los sectores de aplicación en el tratamiento veterinario se deducen, en su mayor parte, de la eficacia luteolítica del preparado. Esta, sin embargo, puede manifestarse solamente en caso de cuerpos lúteos cíclicos (en las hembras bovinas entre el 5to. y el 16to. día del ciclo) o patológicamente persistentes así como en los de la preñez y pseudogravidez. Dicha actividad podrá controlarse exactamente, determinando el descenso de la progesterona del

plasma, suero o leche. Prácticamente, empero, en la mayoría de los ensayos de campo, este criterio de enjuiciamiento no está a disposición o sólo excepcionalmente. Además, debe mencionarse que el diagnóstico - tanto en la selección de los animales - examinados como en el control de los resultados - presenta ciertas limitaciones. Cuando se registren los porcentajes de preñez después de Iliren, ha de tenerse en cuenta - asimismo - que el transcurso fisiológico del celo, si bien constituye una premisa esencial de la concepción, no implica forzosamente la fecundación y el mantenimiento de la gravidez, sometidos a otros numerosos, factores, ya no influenciados por Iliren ni por otros preparados hormonales. En ningún caso se puede esperar -- que el tratamiento produzca resultados de preñez superiores a los límites fisiológicos.

#### Tratamiento del subestro y anestro en vacas

Los resultados evaluables por criterios unitarios proceden de varias series de ensayo en escala práctica y abarcan 1743 - vacas y vaquillas. El éxito terapéutico se considera como muy bueno ya que solo el 5% de los animales no manifestó síntomas de celo. En el 91% de los casos la inseminación se realizó en el día 3 y 4 post-aplicación. La totalidad de vacas preñadas - alcanzó el 86,9%.

Un aumento de la intensidad de los síntomas externos del celo no se puede esperar siempre en vacas con subestro o anestro, después del tratamiento con PG. Además se sabe, que el -- máximo preovulatorio de LH y las ovulaciones después de la aplicación de PG varían en el ganado vacuno, por lo que una optimización de los porcentajes de preñez se obtiene, principalmente, - por tratamientos dobles - con un intervalo de 11 días - a los 3 y los 4 días de la segunda inyección. Sin embargo, este procedimiento origina un gasto económico y de tiempo considerable. Algunos resultados experimentales demuestran que, pronosticando y observando exactamente el celo, también la inyección única de Iliren con una sola inseminación, conforme a los síntomas interiores y exteriores, permite lograr resultados buenos y muy buenos - del porcentaje de preñez.

#### Sincronización del celo en vacas

Esta indicación de Iliren, de orden biotécnico, se estudió en dos series de ensayo, de 52 y 39 vaquillas, respectivamente, con las disposiciones y resultados siguientes.

- a) Después de dos tratamientos con un intervalo de 11 días y una sola inseminación al tercer día de la segunda inyección, 25 vaquillas (48,1%) quedaron preñadas y otras 19 (36,5%) después de la 2da.-4ta. inseminación (concepción total = 84,6%).

Las muestras de leche tomadas en la primera inseminación acusaron en 8 casos un valor de la progesterona superior a 2 ng/ml. 3 de los mismos podrían interpretarse como "fracasos del tratamiento", o sea revelar el límite biológico de este procedimiento.

- b) Dos tratamientos con Iliren, con un intervalo de 11 días y la inseminación doble subsiguiente, a las 72 y 96 horas, produjeron un resultado del 59% después de la pri-

mera inseminación. El celo exterior se manifestó en el plazo - de 2-4 días. Un 87% de las vaquillas repetidoras del celo desarrolló un ciclo de duración fisiológica. La inseminación doble en estos intervalos proporciona - también según la experiencia de otros investigadores - resultados a la primera inseminación comprendidos dentro del ámbito normal. Una mejora de los resultados puede lograrse, eventualmente, por un examen ginecológico previo, para excluir del tratamiento a los animales con ovarios acíclicos o atróficos (no reactivos a la PGF $2\alpha$ ).

#### Tratamiento de la endometritis en vacas

En esta indicación, la presencia de un cuerpo lúteo (periódico o de pseudogravidez) en uno de los ovarios constituye la - premisa indispensable del éxito terapéutico. Según el cuadro - clínico, ha de decidirse acerca de la necesidad de tratamientos locales adicionales del endometrio. En estos casos, el modo de acción de Iliren se caracteriza - al igual que en el tratamiento de la piómetra - por su buena luteolisis y la inducción del celo (con efecto autolimpiador del endometrio) así como por el componente constrictor del útero.

Los ensayos prácticos no se realizaron con criterios unitarios, p. ej., se efectuaron también tratamientos con PG en ausencia de cuerpo lúteo o se realizaron tratamientos adicionales con antibióticos (23 animales). De un total de 243 animales con endometritis grado II o III, 211 (86,8%) volvieron a - quedar preñados, de las cuales el 37,9% necesitó una, el 25,9% dos y el 23% tres y más inseminaciones.

Un cuerpo lúteo de pseudogravidez, el tratamiento con PG puede hacer un pronóstico mucho más favorable que hasta ahora. En este caso, el efecto de Iliren se produce tanto por la luteolisis como por la contracción uterina (inclusive la dilatación del cuello). 169 animales de los 180 afectados de piómetra (93,9%) acusaron una evacuación del contenido, en parte del volumen, y normalización de los hallazgos palpatorios del útero. 24 (93,9%) animales fueron tratados 2 veces con Iliren y en 49 casos se realizaron tratamientos adicionales.

31 animales fueron sacrificados o no volvieron a inseminarse. De las restantes 149 vacas quedaron preñadas 113 (75,8%), - 36,2% con una, 24,2% con dos y 15,4% con tres y más inseminaciones.

#### Tratamiento de quistes luteales y quistes del cuerpo lúteo en vacas

Estas raras afecciones ováricas, no diagnosticables con seguridad clínicamente - es decir, sin análisis de la progesterona -, se estudiaron en una serie de ensayo de 59 vacas. Un 91,5% de los animales entró en celo quedando preñadas 48 vacas (81,4%).

Cuando no se obtengan éxitos en la terapéutica, han de considerarse - para el diagnóstico diferencial - quistes foliculares tecales o, eventualmente, formas intermedias en transición

hacia quistes luteales, que se tratarán - preferentemente - con hormonas desencadenantes de las gonadotropinas (p. ej., Conceptal<sup>(R)</sup> / Receptal<sup>(R)</sup>).

Interrupción de la preñez, inducción del parto en vacas

La inducción del aborto entre la 8va. y la 16ta. semana - de la preñez de 28 hembras bovinas tuvo éxito en 25 animales. Una vaca no reaccionó tampoco a otro análogo de la PFG2 $\alpha$ . En los otros dos casos, la dosis de Iliren fue, eventualmente, insuficiente. En 7 animales de 8 con fetos momificados, diagnosticados por vía rectal, Iliren logró su expulsión. En el caso del "fracaso terapéutico", no se puede excluir la posibilidad de un diagnóstico erróneo (tumor uterino).

En 80 vacas de razas diversas, con una duración de la preñez de 279 a 303 días, se logró la inducción de parto. Excepción hecha de una vaca (cuyo parto se inició a las doce horas) los terneros se expulsaron a las 20-64 horas, en promedio 34 horas de la aplicación. Del mismo modo que en la inducción del parto con hormonas de la corteza suprarrenal, ha de contarse con retención de las secundinas también después de administrar la PGF2 $\alpha$  (22 casos = 27,5%, en el material investigado). Por lo tanto, esta indicación se recomienda solamente para casos especiales, p. ej. en la preñez prolongada, hidropesía de las bolsas fetales o animales madres de salud amenazada (p.ej. mastitis piógena).

Tratamiento del anestro en yeguas Se trataron más de una vez, en forma que se pudieron evaluar - en total - 322 tratamientos - con Iliren. El porcentaje de preñez obtenido se basa, principalmente, en las cubiertas durante el primer celo después de la aplicación (54,8%). Las yeguas preñadas en el segundo celo (12 animales) comprenden solamente un 4,7% (concepción total - 59,5%). A este propósito, ha de mencionarse que las yeguas cubiertas, pero no examinadas respecto a su preñez, se han evaluado como "no preñadas", de forma que el resultado efectivo de las concepciones puede considerarse más elevado.

En 253 casos dispusimos de datos exactos sobre el comienzo del celo y su duración después de la aplicación; en 4 animales, no fue posible conseguir la documentación respectiva (= un total de 257 yeguas entradas en celo). En su mayor parte, el estro se produjo en el lapso de 6 o 7 hasta 12 días. - Un 95,4% de estos animales permaneció en celo durante 1-8 días. En el 4,6% restante, el estro acusó una duración más prolongada. Además, se comunicaron los resultados de 4 series de ensayo más reducidas con yeguas anéstricas, las que - sin embargo - no se enjuiciaron a base de criterios unitarios. En estos casos, la frecuencia de inducción del celo se mantuvo entre el 84 y el 94%; el porcentaje de preñez (después del 1er. celo) - fue del 46-60%.

Resumen, todos los resultados terapéuticos obtenidos - en yeguas anéstricas con Iliren pueden calificarse de favorables. El efecto luteolítico, comprobado también experimentalmente por el descenso de la progesterona plasmática a valores

inferiores a 1 ng/ml en el día siguiente a la aplicación, representa el resultado terapéutico propiamente dicho. El celo subsiguiente se manifestó, exteriormente, en el 80% (y más) de las yeguas examinadas. Por lo general, la producción del celo puede esperarse en el curso de los 6 primeros días. Las más de las veces, el celo transcurre fisiológicamente. Los resultados de preñez se sitúan dentro de los límites normales.

#### Inducción del celo después de la omisión del celo posparto o en la fase lútea en yeguas

Los resultados de preñez obtenidos se basan, principalmente, en la cubierta exitosa durante el primer celo inducido --- (52,9% después del primer celo; 5,9% después del segundo; en total 58,8%).

5 yeguas cubiertas sin examinar su preñez se han registrado como "no preñadas". Probablemente, quedaron preñadas 2 de las mismas (según comunicación del propietario); otras 2, preñadas, reabsorbieron el embrión.

#### Inducción del parto en yeguas

Estos ensayos comprenden un material de 18 yeguas en preñez avanzada, después de 330 días. Los resultados muestran que una sola aplicación de Iliren induce ya el parto, en un lapso de 45 minutos a 4 1/4 hs. (solamente una yegua no reaccionó a la primera aplicación. Después de la segunda aplicación, se comprobó que el parto está ya preparado fisiológicamente - edematización de la glándula mamaria, presencia de calostro - y que se haya alcanzado el término de la preñez.

#### Inducción del parto en cerdas

En 317 cerdas preñadas se aplicó Iliren para inducir el parto. La preñez fluctuaba entre 108-120 días. En el 74,4% de los casos el parto se inició entre 20-30 horas, aplicando Iliren en el día 111-112 de preñez. Un tratamiento anterior da lugar a lechones de vitalidad reducida. El comienzo del celo se puede sincronizar aún más al aplicar 2 veces 2 ml. de Iliren a intervalo de 4-8 horas. En el parto inducido, el peso de los lechones es menor que el de los animales nacidos a término. Sin embargo, las pérdidas de cría no aumentan, o sólo insignifican temente. Según los informes de la literatura, los lechones compen san, con relativa rapidez, las diferencias de peso después de la inducción del parto con PG. Por tanto, no se origina una influencia indeseable. Cuando el parto con Iliren se induce después del día 111 de la preñez, éste se inicia frecuentemente antes de las 24 horas. Con ello, ya no se pueden aprovechar, en la medida deseable, las ventajas prácticas, es decir, buenas posibilidades de vigilancia del mismo durante el día.

Esta aceleración de la producción del parto puede explicarse, por haber comenzado ya, parcialmente, los preparativos y procesos fisiológicos del mismo. La aplicación de Iliren no ejerce ninguna influencia negativa sobre el transcurso y la duración del parto ni sobre la secreción láctea y la lactación, aun cuando la glándula mamaria no muestre todavía ninguna preparación para el parto

Por lo tanto, se puede hacer constar que el parto inducido con Iliren en la cerda transcurre, ampliamente, en forma fisiológica. De todos modos, para obtener un efecto de sincronización óptimo, se necesitan datos exactos sobre el celo y las fechas de la cubierta.

#### Sincronización del celo en ovejas

Los ensayos realizados con vistas a la sincronización del celo en ovejas de celo normal (121 animales, en total) han proporcionado el resultado esencial de que la dosis de eficacia luteolítica, o sea sincronizante del celo, es de unos 0,15 mg de Tiaprost. Dos inyecciones, con un intervalo de 14 días, logran una frecuencia del 73-96% de inducción del celo y del 50-100% de concepciones por cubierta natural.

Puesto que la PGF<sub>2</sub> $\alpha$  actúa solamente en presencia de un cuerpo lúteo funcionalmente apto, la aplicación de Iliren se limita a las ovejas cíclicas y no está indicada en casos de anestro estacional. La inducción y sincronización del celo en ovejas se muestra ventajosa para la realización técnica y organizativa de la inseminación artificial.

## BIBLIOGRAFIA

1. CLAYTON, R.N., R.A. Shakespear y J.C. Marshall (1978): D-Ser6 Des G1 y 10 ethylamide receptor interactions: An explanation for enhanced bioactivity. Endocrinology 102, A-462
2. COREY, E.J. (1971): Studies on the total synthesis of prostaglandins  
Ann. NY Acad. Sci. 180:24  
cit. por Hafez y Evans: Human reproduction, conception, and contraception  
Verlag: Harper & Row, Publishers, Inc., 2350 ~~Virginia~~ Avenue, Hagerstown, Maryland 21740
3. KURZROCK, R. y C.C. Lieb (1930): Biochemical Studies of Human Semen. II The action of semen on the uterus  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 26, 268  
cit. por Hafez, E.S.E. y T.N. Evans (1973)
4. SANDOW, J., W. v. Rechenberg, W. Konig, M. Hahn, G. Jerzabek y H. Fraser (1978): Physiological studies with highly active analogues of LH-RH. In: D. Gupta and W. Voelter (Editors): Hypothalamic Hormones - Chemistry, Physiology and Clinical Applications, S. 307-326, Verlag Chemie, Weinheim (R.F.A.)
5. SCHALLY, A.V., A.J. Kastin, A. Arimura, D. Coy, E. Coy, L. Debeljuk y T.W. Redding (1973): Basic and Clinical studies with luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) and its analogues. J. Reprod. Fertil. (Suppl.) 20, 119-136
6. SWIFT, A.D. y D.B. Crighton (1978): Relative activity, plasma elimination and hypothalamic and pituitary degradation of synthetic luteinizing hormone-releasing hormone and certain of its analogues. J. Endocrinol. 5, Suppl. 261s-273s
7. EULER, U.S. von (1935): cit. por Hapke, H.-J. (1973): -----  
Ubersichtsreferat: Prostaglandine: Korpereigene Stoffe und mogliche Arzneimittel. Dtsch. Tierarztl. Wochenschr. 80, 237-240

## SUMMARY

With Conceptal<sup>(R)</sup> the application field of liberators hormons has been amplified to importants process like acyclia, anoestrus, ovary cysts, ovulation induction and mares conception improvement. At the first time, artificial insemination in rabbits has been possibled by the liberator hormons.

A new standard in the therapy of ovaric reproductive disorders is opened by its properties: clinical and endocrinal activity, spectre of indications, high tolerance, lack of toxicity, easy and practical application.