

Comparativa del efecto clínico de dos formulaciones de altrenogest en yeguas SPC en producción



Guillermo J.B. Ladaga^{2,4}, Ferraro G², Pont-Lezica F.², Iribarren P.⁴, de Erasquin G.^{1,3}

- 1 Dto. Farmacología, Fac. Farmacia y Bioquímica, UBA., Argentina,
 - 2 Grupo INCA, Bs.As, Argentina,
 - 3 Roskamp Laboratory, University of South Florida, USA.
 - 4 Laboratorio Fundación, Bs.As, Argentina.
- gladaga@labfundacion.com.ar

Introducción:

El altrenogest es una progesterona sintética utilizada en el manejo reproductivo en yeguas para tres actividades básicas: inducir el celo en la etapa post invernial, sincronizar el estro en yeguas cíclicas o mantener la preñez cuando la producción de progesterona endógena por diversas causas, es insuficiente^{1,2}. El presente trabajo muestra los efectos comparados de dos formulaciones a base de altrenogest a 0,22%, en tres grupos de ensayos paralelos: uno sobre el corte del estro en diferentes momentos del celo, el segundo en la inducción de folículos ováricos en la etapa post invernial y un tercer grupo de ensayos sobre mantenimiento de preñez por falta de producción primaria de progéstagenos.

Materiales y métodos:

Area Experimental: Los ensayos se llevaron a cabo en un haras de SPC, con 250 yeguas en servicio ubicado en la Circunscripción II del partido de San Antonio de Areco en la región noreste de la provincia de Bs As; Argentina. El periodo correspondió del mes 8 al mes 10 (invierno – primavera hemisferio sur)

Diseño del ensayo:

- Controlados, ciegos y randomizados (asignación por moneda) ingresando yeguas y potrancas PSC en diferentes etapas y estados del ciclo reproductivo según corresponda.
- n por grupo =20 (10 en cada tratamiento).
- Tratamiento para todos los grupos 0,044 mg/kgpv Altrenogest al 0,22% a la frecuencia correspondiente para cada experimento de dos formas farmacéuticas de (Thermo®; Lab Fundación; Bs As Argentina), (Regumate®, Interet Ltda; USA) Ambas compuestos son evaluados por HPLC constatando las concentraciones activas homólogas.

Grupos experimentales y criterio de inclusión:

- **Grupos 1:** Corte del estro
 - **G 1/0:** yeguas con comportamiento de estro, retageable y folículo palpable (tipo III, 30 mm) confirmado ecográficamente.
Tratamiento: T1 (Thermo® L503A) T2 (Regumate®); n dosis = 1
 - **G 1/1:** yeguas con servicio que ovularon 1 folículo y continúa el otro folículo y el cervix abierto.
Tratamiento: T1 (Thermo® L503A) T2 (Regumate®); n dosis = 3
- **Grupos 2:** Inducción ovárica: potrancas de primer servicio con presencia de un folículo de 15 a 20 mm, palpable con confirmación ecográfica.
Tratamiento: T1(Thermo®) L601G T2 (Regumate®) n dosis = 14
Prostaglandina F2a día 14



- **Grupos 3:** Mantenimiento de la preñez por reducción de progesterona endógena.
Tratamiento T1 (Thermo® L503L)T2 ((Regumate®)
- **Grupos 4:** Mantenimiento de la preñez por reducción de progesterona endógena.
Tratamiento: (Diseño cruzado 2 x 2)
 - a) Antes del día 20: T1 (Thermo® L503L) T2 (Regumate®)
 - b) Después del día 20: T2 (Regumate®)T1 (Thermo® L503L)

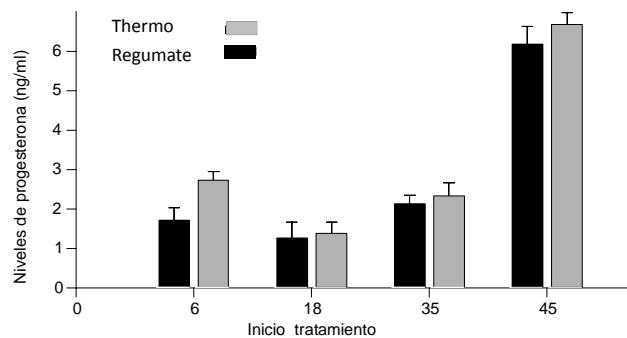


Criterio inclusión Grupo 3 y 4. Yeguas sospechosas por presencia de ciclos irregulares con niveles de progesterona en sangre entre 0 a 3,80 ng / 100 ml. Las yeguas tienen servicio 24 hs antes de la ovulación. Se toman muestras de suero al día 6 post ovulación, 18, 35 y 45. Si no hubo respuesta de producción de progesterona endógena, a partir de este momento (día 35 a 40) comienza la producción de ECG (PMCG) gonadotropina coriónica equina originada en las cúpulas endometriales que producen por actividad FSH/LH cuerpos lúteos secundarios. El tiempo de espera en el cambio de tratamientos se estipula en 5 vidas medias, para la eliminación de cada uno. En este caso el modelo es naturalístico, no aplica la monodosis, sino periodos largos de tratamientos.

Parámetros para ingreso al ensayo
Tono uterino por tacto rectal: 1 a 4 (de menos a mas) Con valor de tres o inferior
Tono uterino por ecografía: 1 a 3 (de menos a mas) Con valor de dos o inferior
Progesterona sanguínea: Valor < a 4 nge/ml

Resultados:

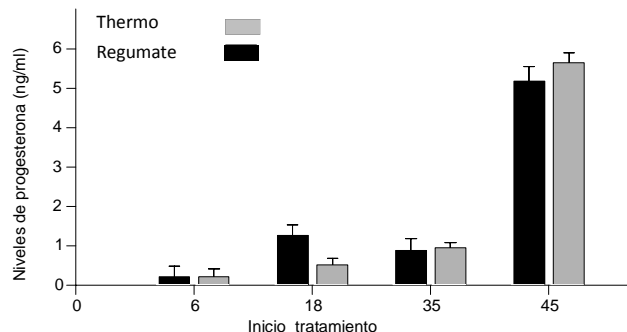
No hay diferencias significativas entre grupos. En el **Grupo 1 G1/0** En ambos tratamientos en todos los casos, a las 24 hs elimina signología y se produce el cierre cervical y en el **G1/1** todos los casos, fueron positivos al hacerse refractarias al retajo, luego de 24 hs post primera aplicación. En el **Grupos 2** todos los caso en ambos tratamientos, mostraron estro antes o durante el día 18. En el **Grupos 3** ambos tratamientos mantuvieron las preñez en todos los casos.



Grupo 3: Evolución media de la progesterona endógena de ambos tratamientos

En el **Grupos 4** Ambos grupos mantuvieron la preñez.

Solo un caso del Grupo inicial con Tratamiento 2 y continuando con tratamiento 1 al día 37 tubo reabsorción causas severo cuadro de dolor abdominal agudo inespecifica que cedió al tratamiento rutinario, pero llevó a la pérdida e la preñez.



Grupo 4: Evolución media de la progesterona endógena de ambos tratamientos

Conclusiones: En todos los ensayos se observaron respuestas homólogas en ambos fármacos, tomándose como control, el fármaco de referencia y único de uso corriente. Es también observable que intercambiando los tratamientos (Grupo 4), no se observan cambios significativos. Se puede concluir que tanto el tratamiento 1 como el tratamiento 2 tienen respuesta farmacológicamente homóloga.

Referencias: 1. Bruemmer JE; Coy RC; Olson A; Squires EL: Efficacy of altrenogest administration to postpone ovulation and subsequent fertility in mares. J Equine Vet Science.; 20 (7):450-453; (2000).
2. Daels PF; McCue PM; DeMoraes MJ; Hughes JP: Persistence of the luteal phase following ovulation during altrenogest treatment in mares. Theriogenology; 46(5):799-811; (1996).
3. EMEA/CHMP/ EWP/40326/, Questions & answers on the bioavailability and bioequivalence guideline. (2006).