

BORIS RUBIO L.*

PROGESTAGENOS
SINTETICOS.
REVISION
BIBLIOGRAFICA

LOS PROGESTÁGENOS naturales conocidos e identificados, son la progesterona, la Δ^4-3 ceto pregnen 20α ol y la Δ^4-3 ceto pregnen 20β ol, teniendo estos últimos, una actividad progestacional inferior a la de la progesterona. Esta por su parte, tiene desde el punto de vista práctico, algunas limitaciones en su empleo, tales como, ser activa sólo por la vía parenteral, ya que en forma oral o vaginal, su potencia es intrascendente; su solubilidad en vehículos oleosos es de 100 mg. por c.c., dosis a la cual, produce reacciones locales dolorosas y administrada a dosis mayores en forma de suspensión cristalina, da lugar con frecuencia, a reacciones inflamatorias severas, en el sitio de la aplicación.

Estas limitaciones han dado lugar a la búsqueda de nuevos compuestos, sintéticos, capaces de superar la actividad de la progesterona y preferentemente, de uso oral.

Numerosos compuestos han sido sintetizados, siendo sus características y potencia progestacional muy variables. Esta última, se señala en la Tabla 1.

A. Derivados de la progesterona. Figura 2.

El primer progestágeno de síntesis^{7, 11}, activo por la vía oral^{1, 2} fue la 20, 21 anhidro 17 α hidroxiprogestero, conocida también con los nombres de pregneninolona y 17 etinil testosterona. Su potencia, sin embargo, es muy inferior a la de la hormona natural^{3, 4} aunque útil en la clínica^{2, 4, 24, 26} en dosis altas. Produce virilización, empleada en trastornos del embarazo^{12, 18}, habiéndose confirmado esta capacidad en diversas especies animales^{2, 19, 23}.

* Profesor de Ginecología Endócrina, Facultad Nacional de Medicina. U.N.A.M.

ACTIVIDAD PROGESTACIONAL RELATIVA DE DIVERSOS COMPUESTOS

	Progesterona i.m.=1	
Progesterona vaginal	1/2	0.5
Progesterona bucal	1/4	0.25
Progesterona oral	1/25	0.025
17 alfa etinil testosterona (oral).....	1/5	0.20
nor progesterona (i. m.).....		2+
nor progesterona (oral)		? 1
9 alfa bromo 11 ceto progesterona (oral).....	1/5	0.20
retroprogesterona e isopregnenona (orales).....		1
17 alfa hidroxiprogesterona (i. m.).....	1/100	0.01
acetato de 17 alfa hidroxiprogesterona (i. m.).....		2+
acetato de 17 alfa hidroxiprogesterona (oral)	1/2	0.5
caproato de 17 alfa hidroxiprogesterona (i. m.).....		2+
serie de la 19 nor testosterona: (orales)		
metil, etil, etinil, etinil 5(10), vinil, 1 metalil.....		2+
2 metalil		? 5+
serie del tipo 3 desoxi 19 nor testosterona: (oral)		
17 alil, 17 propil	1/2	0.50
17 alfa etinil		2+
6 alfa metil 17 alfa acetoxiprogesterona (oral).....		2+
6 alfa metil 17 alfa acetoxiprogesterona (i. m.).....		5+
1 dehidro 6 alfa metil acetoxiprogesterona (oral).....		10+
6 metil 6 dehidro 17 alfa acetoxiprogesterona (oral).....		12+
6 alfa cloro 17 alfa acetoxiprogesterona (oral).....		2+
3 enol éter 6 cloro 17 alfa acetoxiprogesterona (oral).....		4+
1 dehidro 6 alfa cloro 17 alfa acetoxiprogesterona (oral).....		10+
6 cloro 6 dehidro 17 alfa acetoxiprogesterona (oral).....		20+

La eliminación del radical metílico de la posición C 19 da lugar a una nueva serie de compuestos, llamados *nor*. Entre ellos la *nor-progesterona*^{27, 28} que tiene por la vía parenteral mayor actividad^{29, 34} que la progesterona, estando en estudio su potencia y utilidad por la vía oral²⁴³.

La 9 α bromo¹¹, ceto *progesterona*²¹⁹ es útil por la vía oral, aunque de poca potencia; se estudian sus posibles aplicaciones en neoplasias mamarias avanzadas²²⁰.

A partir de la progesterona, alternando su configuración estereoquímica, se han obtenido dos compuestos, la *retroprogesterona*²²⁴ y la

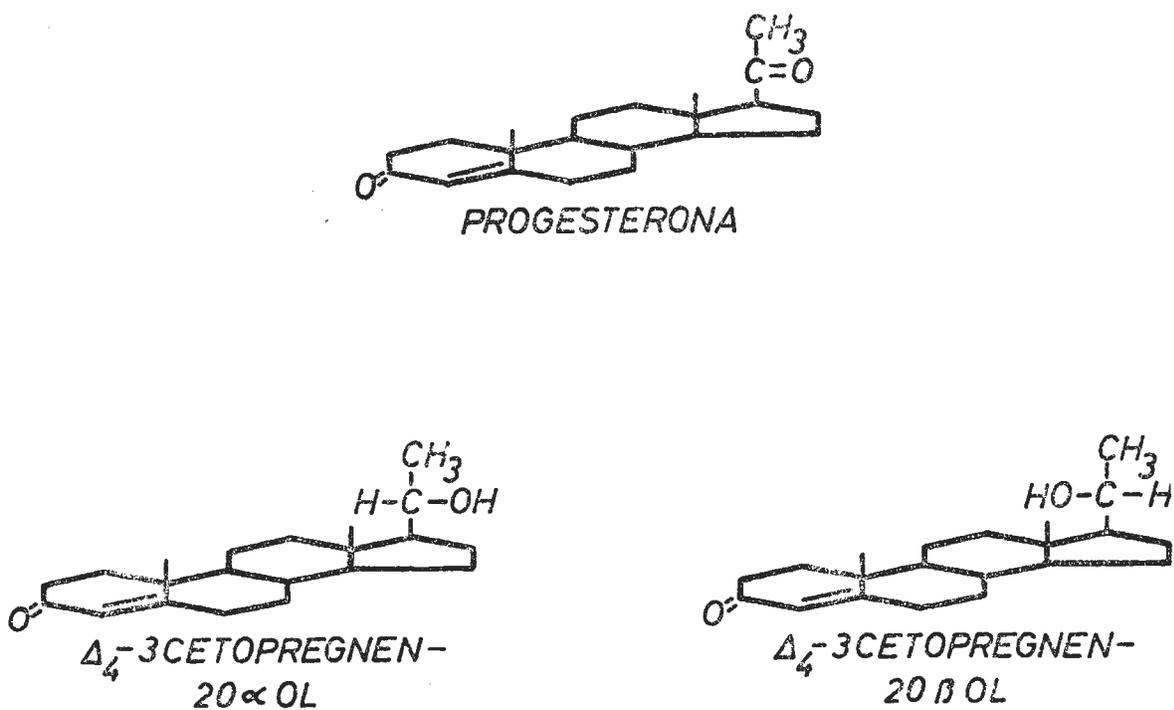


FIGURA 1

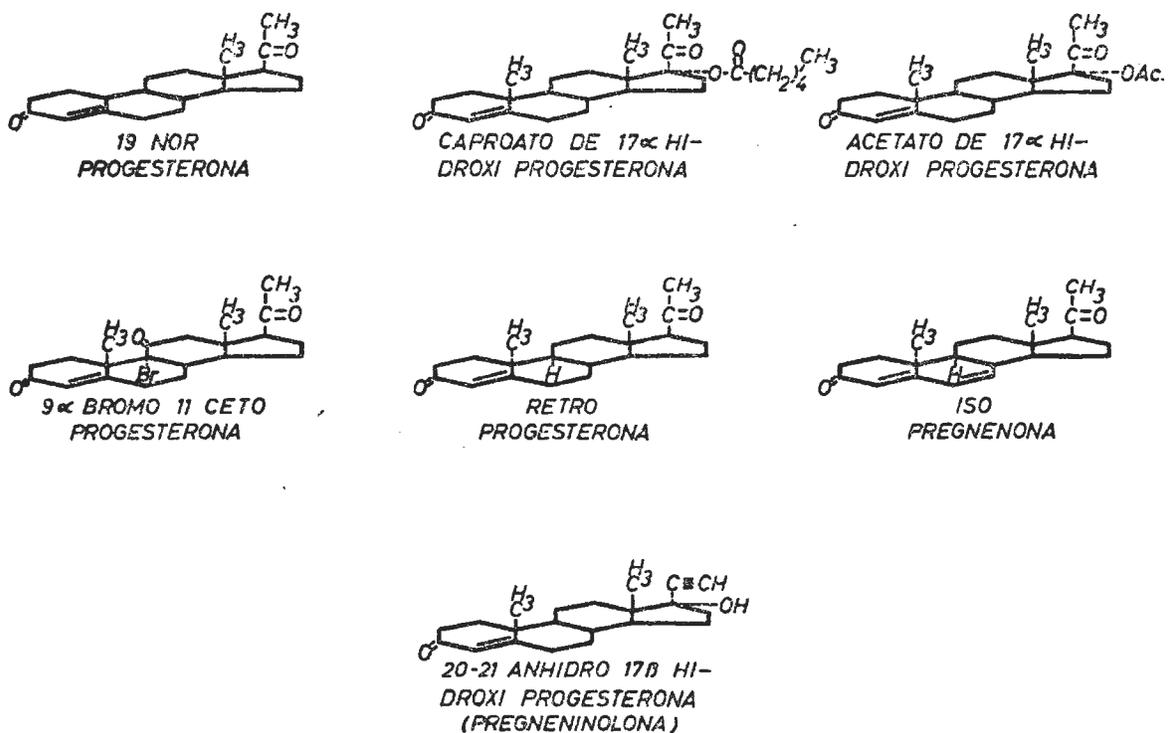


FIGURA 2

*isopregnenona*²²⁵, esta última de mayor interés aparente, siendo su actividad progestacional pura²²⁶, sin modificar la temperatura basal y útil por la vía oral.

La esterificación en la posición C 17 de la 17α hidroxiprogesterona, prácticamente inactiva³⁶, permitió obtener dos compuestos de notable y prolongada actividad progestacional:^{35, 37} el caproato y el *acetato de 17α hidroxiprogesterona*^{88, 90} ambos activos por la vía parenteral y el segundo, activo además por la vía oral, aunque por esta ruta su potencia es muy inferior.

El *caproato de 17α hidroxiprogesterona*³⁶, es activo sólo por vía parenteral y precisa para actuar, de un endometrio estrógeno-sensibilizado³⁸; su efecto es prolongado, según la dosis, de 7 a 19 días^{43, 45} produciendo entonces desintegración endometrial y sangrado de 6 a 7 días de duración. El endometrio muestra cambios secretores típicos desde las primeras 48 a 72 horas, siendo éstos, completos, y tal vez más, que con la propia progesterona^{38, 40, 43}. Produce cambios regresivos en la citología vaginal³⁹; eleva la temperatura basal^{39, 41, 42} carece de efecto estrogénico o androgénico^{49, 51}; no tiene efectos indeseables, aún a dosis altas^{41, 42, 50}.

Mientras que la progesterona, aumenta la eliminación del pregnandiolo urinario^{52, 53}, y la 17α hidroxiprogesterona lo disminuye, el caproato aumenta la eliminación del pregnandiolo, sin modificar el pregnantriolo, los 17 Cs, ni los 17 hidroxisteroides^{42, 48, 54}.

Su metabolismo se ha determinado por radioactividad⁵⁵, recuperándose en la orina y las heces y depositándose en la grasa, en menor escala que la progesterona, sin embargo su concentración en el miometrio es mayor, lo que permite pensar que su absorción es más lenta y por ello, más efectiva. Por el mismo método, se demostró que no modifica la pregnenolona, pregnandiolo, pregnantriolo ni 17 Cs, aunque se ha identificado estriolo marcado en las heces⁵⁶, después de su administración, explicándose así, además, su notable efecto progestacional.

Su capacidad de mantenimiento del embarazo es notable^{38, 43, 57, 60}. En el hombre produce azoospermia⁶¹.

Su claro efecto progestacional, ha permitido numerosas aplicaciones clínicas, asociándolo a estrógenos: amenorrea secundaria^{38, 42, 43, 62, 63} hemorragia uterina funcional^{38, 40, 43, 47, 62, 64, 66}, insuficiencia de la fase lútea^{62, 63}, con elevada incidencia de embarazos, al corregirla⁶⁷; endometriosis^{65, 66, 68, 69}, irregularidad de los ciclos menstruales por trastorno funcional del ovario^{43, 62}; amenaza de aborto⁷⁰ y aborto ha-

bitual^{45, 71, 74}; en ruptura prematura de membranas⁷⁵ en embarazadas diabéticas con elevación del número de productos normales⁷⁶; hipoplasias uterinas⁷⁷, tensión premenstrual⁷⁸, dismenorrea^{59, 65, 66, 79, 80}.

Se investiga además, en carcinomas del endometrio^{81, 83} y de la mama⁷⁰, en la hipoplasia mamaria⁶⁵, en mastitis quística crónica³⁴, supresión de la lactancia⁷⁰ y en el acné^{85, 87}.

B. Derivados de la 19 nor testosterona. Fig. 3.

Al igual que con la progesterona, al eliminar el radical metilo de la posición C 19, se obtienen de la testosterona, los compuestos de la serie nor, muy numerosa, pues incluye a todos los derivados alquílicos en la posición C 17, todos ellos activos por la vía oral. Serán mencionados los más importantes.

La 17α metil 19 nor testosterona o metil estrenolona, de gran actividad oral^{91, 92} y de efecto similar al de la progesterona^{92, 102, 130} y utilizado por tiempo prolongado, definida acción virilizante^{103, 104}. Su efecto estrogénico es nulo⁹⁹.

Retiene líquidos¹⁰⁸ sin alterar aparentemente los electrolitos¹⁰⁹. Al igual que los estrógenos^{104, 105}, la metil testosterona¹⁰⁷ y el propionato de testosterona¹⁰⁶, disminuyen el yodo protéico aumentando el metabolismo basal, si se prolonga su uso. Asimismo, retiene la bromosulfa-

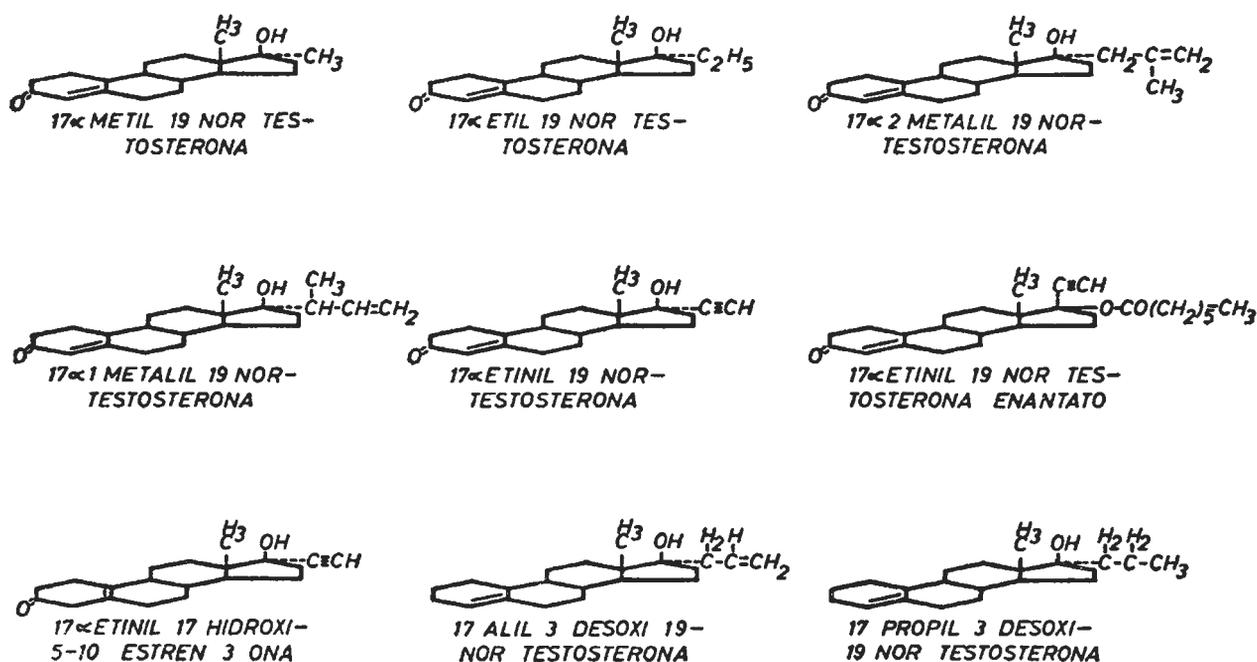


FIGURA 3

leína y produce cambios en la transaminasa glutámico-oxalacética¹¹¹, con efecto reversible al suspenderla¹¹².

Se han observado casos de ictericia por obstrucción colangioliática intrahepática, con edema y virilización¹¹³, siendo en ésto, similar a la metil testosterona^{109, 114, 115}.

La 17α etil 19 nor testosterona, también llamada noretandrolona y etilestrenolona, es como el anterior un potente progestágeno^{95, 97, 99, 100, 124, 126}, por la vía oral, sin embargo a la dosis habitual, produce con frecuencia, sangrado transhormonal^{127, 128}.

Es, como la testosterona un anabólico^{116, 122}, potente pero tiene sólo 1/16 de su androgenicidad^{117, 118}. No modifica el sodio ni el potasio y produce sensación de bienestar¹²³.

La 17α 2 metalil 19 nor testosterona, es un progestágeno potente,^{129, 132, 134} oral, aunque a dosis habituales no es capaz de posponer el sangrado uterino¹³³, tiene capacidad de mantenimiento del embarazo, en mayor escala que la 17α 1 metalil 19 nor testosterona, aunque esta última sea menos potente como progestágeno. Ambos compuestos carecen de androgenicidad¹³⁶.

La 17α etinil 19 nor testosterona, noretisterona o noretindrona es potente tanto por la vía oral como la parenteral^{138, 152}, teniendo acción progestágena completa²⁵, con muy discreto efecto androgénico y estrogénico^{23, 152}, tiene también moderada acción anabólica y en medida limitada retiene sodio⁴⁴, es capaz de inhibir la ovulación¹²⁷ y utilizada desde el principio del ciclo, da lugar en el endometrio a hipoplasia glandular con marcada reacción pseudodecidual en el estroma.

Su acción termogénica se prolonga durante el embarazo^{139, 201}, en forma más notable que la de la progesterona^{141, 146}. Su capacidad de mantenimiento del embarazo, en animales es no sólo insuficiente⁹⁹, sino antagonista¹⁵⁸ y con efecto virilizante sobre las crías¹⁵⁹. En la mujer se han descrito algunos casos de virilización de productos del sexo femenino^{18, 157}.

No modifica los 17 Cs ni los 17 hidroxisteroides²⁵ eliminándose al igual que sus ésteres, el acetato y el enantato como etinil estradiol²⁴².

Su calidad de progestágeno completo, justifica sus indicaciones en trastornos menstruales^{128, 134}, diversos, limitándose su empleo en el embarazo. Su uso prolongado puede producir ocasionalmente acné, discreto hirsutismo y nerviosidad.

Su éster, el enantato de 17α etinil 19 nor testosterona, tiene empleo por la vía parenteral siendo su potencia doble de la del caproato

de 17α hidroxiprogesterona y su efecto se prolonga de 25 a 28 días. Su actividad como progestágeno, es completa^{88, 160}.

La *17a etinil, 17 hidroxil 5-10 estren 3 ona* o norenodrel, es un isómero de la noretindrona y en su presentación contiene como contaminante al estrógeno 3 metil eter del etinil estradiol en la proporción del 1.5%. Tiene en general las mismas características de su isómero^{112, 161, 164, 166, 170, 171, 182, 183}, excepto que no es androgénico, condición debida aparentemente a su doble ligadura en C-5 C-10 y no retiene sodio.

En animales no tiene capacidad de mantenimiento del embarazo¹³⁶, sin embargo, se ha encontrado útil en el tratamiento de la amenaza de aborto^{165, 167, 169} y del aborto habitual^{176, 181}, en la mujer.

Sus aplicaciones son similares a las de su isómero, por su potente actividad como progestágeno^{67, 173, 174}.

Por su contaminante estrogénico, produce con frecuencia, sobre todo en el inicio de su administración, náuseas, mastalgia e ingurgitación mamaria^{128, 172, 174}.

En algunas ocasiones, este compuesto, así como los otros derivados alquílicos señalados, o producen sangrado por deprivación, al suspenderlos, aparentemente por ocurrir una regresión oculta del endometrio, llamándose a esta falta de sangrado, menstruación silenciosa^{129, 177}.

El empleo del noretinodrel en algunos casos de pacientes que además presentaban fibromiomas uterinos, favorecieron su crecimiento y degeneración roja, al suspender la administración. Por otra parte, durante su empleo se han observado dificultad de control de diabetes y presencia de trastornos emocionales¹⁸⁵.

Es interesante señalar el hecho de que la actividad progestacional^{178, 180} de los 19 derivados, aumenta a medida que la cadena lateral en C 17 crece, cuando se emplean por vía parenteral, sin embargo no ocurre así en la forma oral, pues todos ellos tienen una actividad similar, por esta ruta de administración¹⁶⁷.

En esta serie de compuestos, al eliminar el radical cetónico de la posición C 3, se obtiene un nuevo subgrupo, del que básicamente destacan el *17 alil 3 desoxi 19 nor testosterona*, y el *17 propil 3 desoxi 19 nortestosterona*, que tienen acción progestágena moderada y capacidad de mantenimiento del embarazo^{221, 223} y un compuesto más reciente, el *17 α etinil 3 desoxi 19 nortestosterona*²⁴⁵, de acción progestágena similar aparentemente a la noretindrona.

C. Derivados del acetato de 17α hidroxil-progesterona. Fig. 4.

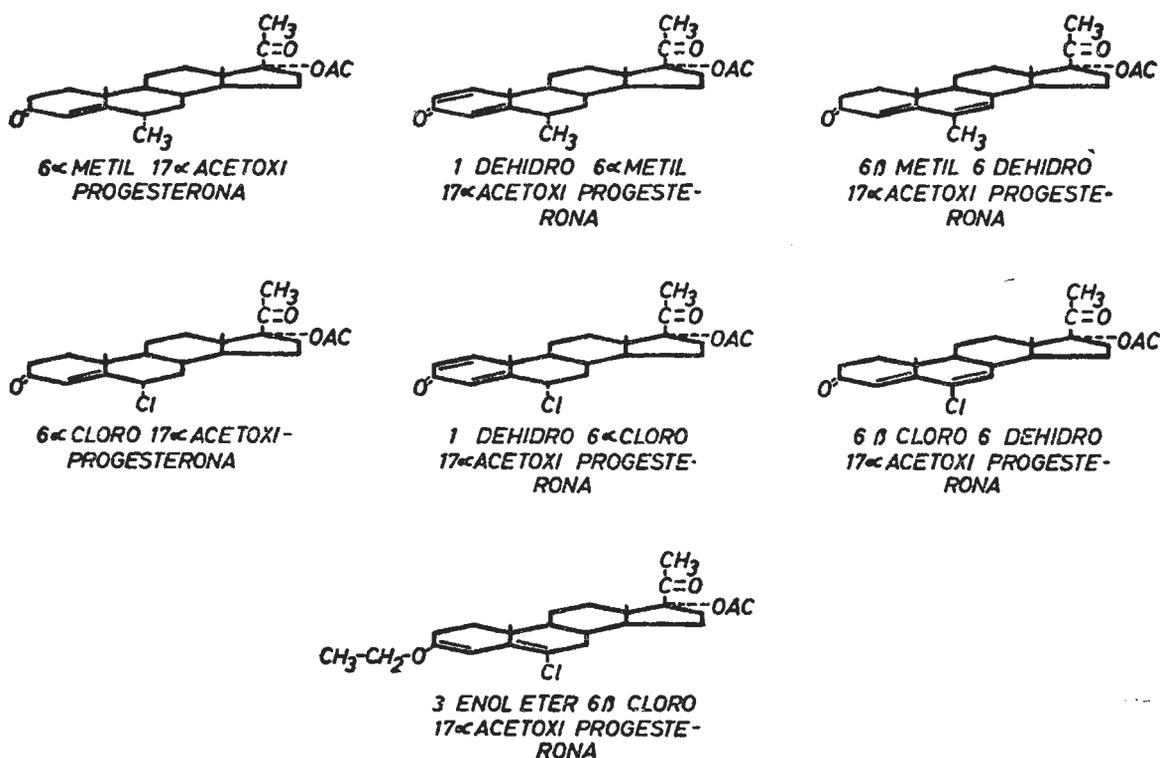


FIGURA 4

A partir de este compuesto, se han obtenido 2 grupos de productos, al agregar un radical metílico o halogenado en la posición C 6, modificando su disposición espacial y estableciendo dobles ligaduras¹⁸⁶.

De este modo se obtienen los siguientes derivados de la acetoxiprogesterona: entre los metílicos, el 6 α , el 1 dehidro 6 α y el 6 metil 6 dehidro y entre los halogenados, una serie similar, lo mismo con el fluor, el bromo o el cloro.

Los compuestos halogenados tienen mayor potencia progestacional que los metilados y en especial los derivados del cloro, más estables que los del fluor y del bromo¹⁸⁷.

Entre los *metilados*, se tiene mayor experiencia con el compuesto 6 α , activo tanto por la vía oral como por la parenteral. La administración de 5 mlgs. diarios por 10 días, por vía oral, permite obtener endometrios secretores óptimos, con sangrado por deprivación a los 3 días de suspenderlo¹⁹⁰; en cambio por la vía parenteral, actúa como un compuesto de larga acción, y a la dosis única de 50 mlgs. produce sangrado por deprivación a los 16 días¹⁸⁸. Tiene efecto progestágeno completo, con elevación de la temperatura basal.

Por la vía oral, es capaz de mantener el embarazo en ratas ovariectomizadas^{136, 891} y aunque su androgenicidad es sólo del 6% de la del propionato de testosterona¹³⁶, se han descrito algunos casos de virilización del producto del sexo femenino¹⁹⁸.

Es capaz de inhibir la ovulación¹³⁴ y de suprimir la espermatogénesis¹³⁵. No inhibe a la suprarrenal y no altera el N, el Na ni el K¹⁸⁸. Por otra parte, no modifica el pregnandiol, el pregnantriol, los 17 Cs ni los 17 hidroxisteroides¹⁹⁷.

Asociado a estrógenos y a la dosis de 17 mlgs. es capaz de posponer el sangrado¹⁹¹.

Sus aplicaciones son múltiples: en el control de la hemorragia funcional^{192, 193}; en la hipoplasia uterina¹⁹⁴, induciendo un pseudoembarazo; en mastopatía fibroquística¹⁹⁶; en amenaza de aborto¹⁹², con las limitaciones mencionadas, derivadas de su discreta androgenicidad y en el caso de partos prematuros¹⁹⁵.

Entre los compuestos *halogenados*, y en particular los clorinados^{199, 201, 206}, la 6 α cloro, es activa a la dosis de 10 mlgs.²⁰⁰ diarios y el 3 enol éter del mismo compuesto tiene el doble de actividad^{200, 202}. El dehidro 6 α , tiene notable actividad parenteral posponiendo el sangrado por tiempo prolongado. Sus características están en estudio²⁴⁴.

El más activo de estos compuestos y aparentemente el más potente progestágeno oral, hoy disponible, es la 6 cloro 6 dehidro 17 α hidroxiprogesterona acetato; en la prueba de Clauberg es 50 veces más potente que la 17 etinil 19 nor testosterona²⁰⁶. Carece de efecto estrogénico o androgénico²⁰⁵, no tiene actividad mineralcorticoide o glucocorticoide¹⁹⁸. No inhibe la HACT ni la hipófisis. No produce anomalías genitales en los productos del embarazo en roedores¹⁹⁸. Carece de toxicidad¹⁹⁸.

No antagoniza a la aldosterona. No modifica el sistema hemato-poyético ni las funciones renal y hepática²⁰⁷.

Siendo un progestágeno de acción pura, precisa estrógenos para obtener mejor efecto, siendo en general, pequeña la dosis requerida. Su efecto ha sido demostrado en el endometrio empleando dosis variables de estrógenos^{204, 208, 209}.

Produce sangrado por deprivación en amenorreicas^{202, 204, 210} y carece de efecto termogénico^{202, 204, 207, 208, 211}.

Este compuesto ha encontrado numerosas aplicaciones tales como: amenorrea secundaria, oligo y polimenorrea, ciclos anovulatorios^{202, 204}, deficiencia de la fase lútea^{212, 214}, hemorragia funcional^{215, 217}. En al-

gunas displasias mamarias, mastodinia, enfermedad de Schimmelbusch y endometriosis²¹³.

Se ha empleado en dosis altas, como antiestrogénico, en casos de fibromiomas uterinos con franca disminución del tamaño y hialinización²¹⁸. Se estudian sus posibles aplicaciones en carcinoma del endometrio, amenaza de aborto y aborto habitual.

PROGESTÁGENOS Y VIRILIZACIÓN,

Se han descrito casos, en que ha ocurrido virilización^{14, 16, 18, 227, 234, 239}, discreta de los genitales de productos del sexo femenino, cuando tempranamente en la gestación, se han utilizado progestágenos, lo mismo naturales que sintéticos, si bien, algunos han regresado en forma espontánea o requerido tratamientos quirúrgicos sencillos.

Aparentemente no se han presentado estas modificaciones con el empleo de las retroprogesteronas²³⁵ ni con el caproato de 17α hidroxiprogestero^{237, 238} y algunos autores insisten en que no es responsable de ellas, el noretinodrel²³⁶.

Dado que se han observado estas alteraciones lo mismo empleando progestágenos que estrógenos y aún sin administrar compuesto alguno, se ha pretendido explicar este fenómeno de virilización a partir de una permeabilidad anormal de la barrera placentaria o mediante la degradación anormal de la progesterona o de algunos compuestos sintéticos, produciéndose Δ^4 androstenediona o androsterona^{18, 228}.

Se ha mencionado asimismo, la posibilidad de que tanto las hormonas administradas, como las maternas, sufran metabolismos anormales o que algunos fetos tengan susceptibilidad a los metabolitos de los andrógenos o estrógenos²²⁸ o finalmente, es posible que la suprarrenal fetal sea estimulada para producir andrógenos²³⁹.

REFERENCIAS

N. de R.: Dada la extensión de las referencias consultadas en este trabajo (245 citas bibliográficas) y por razones de espacio, se omite el presentarlas. Sin embargo, están a disposición del lector en la redacción de la Revista, Facultad de Medicina. C.U.