

Una nueva sustancia progestacional activa por vía oral: la Noretisterona

DOCTOR RAFAEL BAQUERO E. (*)

La relativa inactividad de la Progesterona por vía oral ha determinado el estudio de numerosas sustancias de actividad progestacional por vía oral. El aumento de la excreción de Pregnandiol en presencia de deficiencias hepáticas y su relativa inactividad por vía oral, indica que el sitio principal de degradación de la Progesterona es el hígado. No obstante la conversión de Progesterona a Pregnandiol, puede ocurrir en lugares extra-hepáticos sin que éstos presenten un importante mecanismo de inactivación (1). Cuando se administra Progesterona continuamente por varias semanas una mayor proporción, 25 a 30% de Pregnandiol aparece en la orina (2).

En 1938 Inhoffen y Holweg (3), describieron la acción progestacional de la Etisterona (anhidro-hidroxiprogesterona o Pregneninolona). Por vía oral produjo proliferación progestacional en conejas prepúberes previamente tratadas con estrógenos, 4 miligramos de Etisterona por vía oral; en las mismas condiciones experimentales 60 miligramos de Progesterona no producen efecto progestacional. La Progesterona por vía oral tiene solamente $1/3$ a $1/5$ de la actividad de la Etisterona, según Greenblatt (4). La rata metabólica de la Etisterona es desconocida: no se transforma en Pregnandiol (5).

La Etisterona ha sido usada en la clínica extensamente, bien por vía oral o sublingual (6, 7, 8). Por su acción progestacional débil es necesario el empleo de dosis elevadas, lo cual limitan su uso en la terapia luteínica. Tullner y Hertz (9) estudiaron la acción progestacional de la Norprogesterona, empleando los méto-

(*) Miembro colaborador de la Sociedad Colombiana de Endocrinología.
Leído en la Sociedad, el 2 de abril de 1957.



Figura número 1

Control de Progesterona; no hay proliferación endometrial.

dos de Clauberg y Corner-Allen (10, 11), demostrando una actividad fisiológica de 4 a 8 veces mayor que la Progesterona debido a la sustitución de un grupo metílico por un hidrógeno, en el C10 de la Progesterona.

Un nuevo esteroide, la Noretisterona (17-alpha-etinil-19-nortestosterona), en el cual se substituye el grupo metílico por un hidrógeno en el C10 de la Etisterona, ha sido previamente estudiado por Pincus (12), quien demuestra que es 10 veces más activa que la Progesterona por vía parenteral. Utilizando el método de Clauberg (10) y evaluando el estado progestacional del útero de acuerdo con la técnica de MacPhail (13).

Parte experimental

Se utilizó la vía oral para evaluar la 17-alpha-etinil-19-nortestosterona, por tratarse de una sustancia progestacional activa por vía oral, con la siguiente modificación al método de Clauberg, que acorta el período de ensayo, además de presentar un valor de referencia que proporciona resultados más constantes.

Método de Clauberg modificado.—Conejas prepúberes. Dosis total de sustancias estrogénicas 100 U. I. (2 días), 24 horas después, extirpación del ovario, útero derecho y estudio histológico



Figura número 2

40 miligramos de Progesterona:
no se observa proliferación en-
dometrial.



Figura número 3

Control de etisterona: no hay
proliferación endometrial.

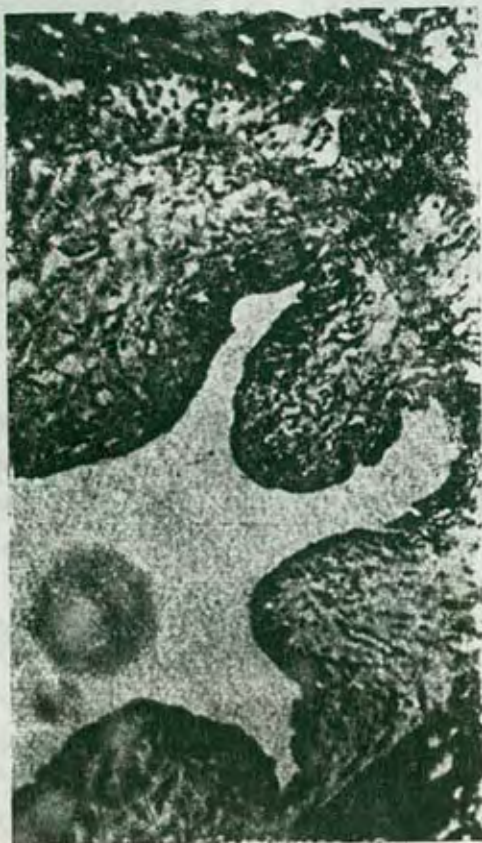
de éste. 6 horas después administración por vía oral (suspensión) de la sustancia progestacional (3 días). 24 horas después de recibir la última dosis, extirpación del útero izquierdo, estudio histológico de las secciones comparándolas con las de referencia. Evaluación del estado progestacional del útero de acuerdo con la técnica de MacPhail, basada en el grado de crecimiento endometrial (13).

Método de Clauberg (10).—Conejas prepúberes de un kilo de peso que reciben una inyección diaria de 10 U. I. de estrógenos durante 8 días. Después la sustancia progestacional por 5 días. 24 horas después de la última inyección se matan. Extirpación del útero y sus secciones se estudian histológicamente.

CUADRO NUMERO 1

Compuesto	Vehículo	Dosis total miligramos	Respuesta
Estradiol			
Progesterona	suspensión	40	±. ±. ±.
Etisterona	suspensión	10	3+,+,+.
Noretisterona	suspensión	2.5	4+,+,+,+.

Al utilizar el método de Clauberg modificado para evaluar la actividad por vía oral, 2.5 miligramos de Noretisterona producen una respuesta de 4+, 10 miligramos Etisterona 3+ y 40 miligramos de Progesterona, no producen modificación glandular manifiesta. Es decir, la Noretisterona posee una actividad ma-



Etisterona 10 miligramos: proliferación endometrial 3+.

Figura número 4

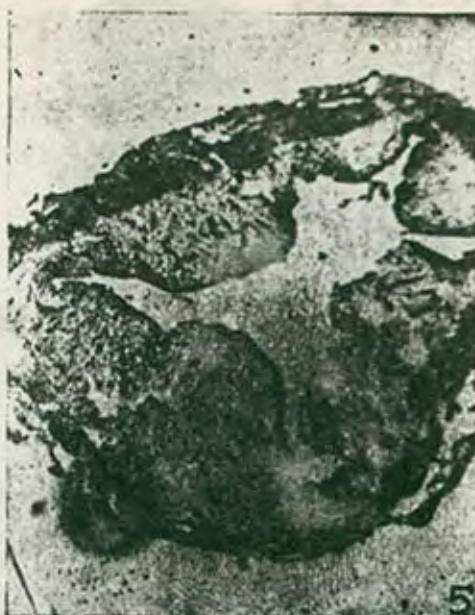


Figura número 5

Control de Noretisterona: no hay proliferación endometrial.

yor de 4 y 16 veces que la Etisterona y la Progesterona, respectivamente.

Toxicidad: la Noretisterona no es tóxica en dosis terapéuticas. En conejos se observó buena tolerancia con dosis de 9.2 miligramos hasta 20 miligramos por kilogramos de peso durante 2 semanas.

Los estudios de toxicidad crónica han demostrado que las ratas y los perros toleran dosis diarias hasta de 4 miligramos por kilogramo de peso, durante largos períodos (10, 32 semanas), sin presentar evidencias de intoxicación (14).

Conclusiones

1. Un nuevo esteroide el 17- α -etinil-19-nortestosterona. (Noretisterona) demuestra tener un efecto mayor de 4 y 16 veces que la Etisterona y Progesterona, respectivamente. Utilizando el método de Clauberg modificado y valorando según la técnica de MacPhail.

2. El 17- α -etinil-19-nortestosterona (Nor-etisterona) administrada por vía oral en conejos durante dos semanas, en



Figura número 6

Noretisterona: 2.5 miligramos máxima proliferación endometrial 4+.

dosis hasta de 20 miligramos por kilogramo de peso, no producen signos de intoxicación.

Agradezco al doctor Jorge E. Albornoz su colaboración en preparación de los cortes histológicos.

BIBLIOGRAFIA

1. FISCHER, R. H. y S. P., McCOLGAN.—J. Clin. Endocrinology. 13:1043, 1953.
2. MARRIAN, G. F.—Recent Progr. Hormona Research. 4:3, 1949.
3. INHOFFEN, H. H. y Holweg.—Naturwissenschaften. 26:96, 1938.
4. GREENBLATT, R. B. y Col.—J. Clin. Endocrinology. 10:886, 1950.
5. DORFMAN, R. I. y Col.—Endocrinology. 42:77, 1948.
6. COHEN, M. R. y STEIN, J. F.—Am. J. Obst. & Gynec. 40:713, 1940.
7. HAMBLIN, E. C. y Col.—Endocrinology. 26: 201. 1940.
8. KRONHN, L. y HARRIS, K. M.—Am. J. Obst. & Gynec. 41:95, 1941.
9. TULLNER, W. HERTZ, R.—Endocrinology, 52:359, 1953.
10. CLAUBERG, G.—Zentr Gynäkol. 54: 2757. 1930.
11. CORNER G. W. y ALLEN W. M.—Am. J. Physiol. 88:326, 1929.
12. PINCUS, GREGORY y Col.—Endocrinology, 59:625, 1956.
13. MACPHAIL M. K.—J. Physiol. 83:14.5 1934.
14. MANDOKI, J. J.—Comunicación personal.