



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico para sus graduados en provincia**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

III . Capítulo

QUIMICA DE LOS ESTEROIDES ANTICONCEPTIVOS

La descripción del proceso altamente automatizado de la ovulación que se ha esbozado en los párrafos precedentes indica que los esteroides fisiológicos sexuales, estrógeno y progesterona, son usados como señales "positivas" o estimulatorias y "negativas" o inhibitorias para desencadenar o bloquear varios eventos hipotálamicos necesarios para la ovulación. De esto, puede deducirse que el uso de hormonas naturales en dosis variables permite controlar la ovulación, constituyendo la base del procedimiento anticonceptivo hormonal. Sin embargo la aplicación clínica de hormonas naturales para estos propósitos, tiene algunos inconvenientes. En efecto, estrógenos administrados cíclicamente muestran falta de efectividad continuada, en forma que la repetición de una dosis que determinó la inhibición de la ovulación en algunos ciclos, en otros no logra igual efecto; por otra parte, el control cíclico es insatisfactorio, llegandose a la amenorrea y/o sangramientos irregulares, como consecuencia de una eventual respuesta hiperplásica del endometrio; su uso mantenido puede determinar aparición de modificaciones anatómicas a nivel de la glándula mamaria. No menos importante que estos inconvenientes lo constituye la frecuencia con que se presenta intolerancia gástrica, que puede llegar a imposibilitar su administración. La progesterona tiene menos capacidad inhibitoria ovular, por lo que se requieren dosis muy elevadas para lograrla, dosis que del mismo modo son capaces de provocar hemorragias genitales prematuras, y por otra parte, debe ser administrada exclusivamente por vía parenteral, pues es inactiva por vía oral. La testosterona que podría emplearse con el fin que estamos aludiendo presenta inconvenientes obvios que hacen su uso impracticable.

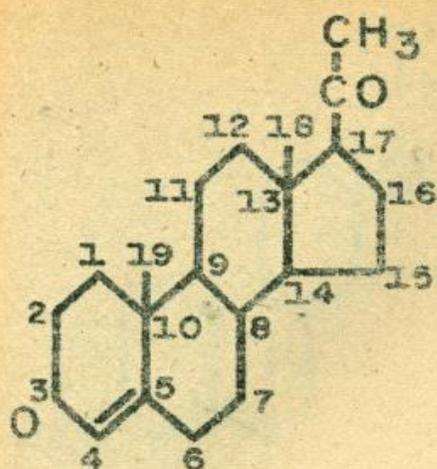
Se ha señalado que la sustancia hormonal inhibitoria ideal debería poseer las siguientes características:

1. Inhibir la ovulación regular y transitoriamente.
2. Provocar sangramiento genital regular, sin causar "goteo" (spotting), hemorragia intermenstrual (break - throughbleeding), menorragias ni amenorrea, y
3. Ser de fácil aplicación, sea por vía oral o parenteral.

Para obtener tales fines, se han introducido modificaciones estructurales en las hormonas naturales, dando origen a una serie de compuestos que analizaremos a continuación.

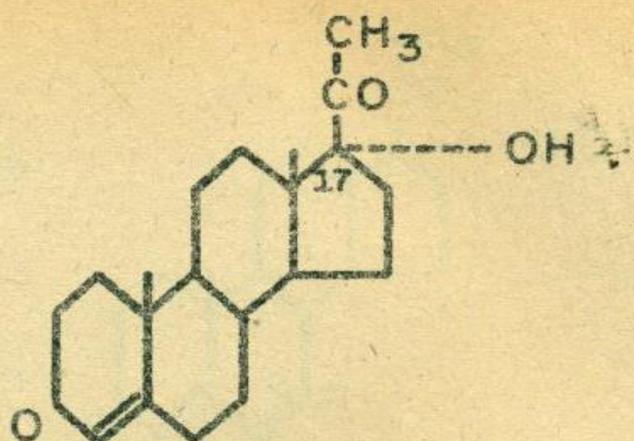
1. Derivados de la progesterona (Fig. N° 1)

Una de las primeras modificaciones consistió en la agregación de un grupo oxidrilo (OH) en posición alfa en el carbono 17, originándose la 17 alfa hidroxiprogesterona, (Fig. N° 2), que es activa por vía oral, pero cuya capacidad progestacional es la centésima parte de la hormona natural. Con miras a aumentar su acción progestativa y a prolongar la duración de su acción, se ha esterificado la hidroxiprogesterona, resultando el caproato de 17 alfa hidroxiprogesterona (Fig. N° 3) y el acetofénico 16 alfa, 17 alfa dihidroxiprogesterona (Fig. N° 4) y el 17 alfa acetoxiprogesterona (Fig. N° 5). Derivado de ésta última, por metilación en posición alfa, del carbono 6 es la 6 alfa metil 17 alfa acetoxiprogesterona o medroxtprogesterona (Fig. 6); si en este cuerpo, se establece una doble ligadura entre los carbonos 6 y 7, se obtiene el acetato de megestrol (Fig. N° 7), cuyo grupo metilo, queda en posición beta. Si en este cuerpo se reemplaza el grupo de metilo de carbono 6, por un átomo de Cloro, resulta el acetato de clormadinona (Fig. N° 8) y de éste último, por adición de un grupo metileno en el carbono 16, se obtiene un cuerpo recientemente incorporado al arsenal anticonceptivo, el acetato de 16 metileno clormadinona (Fig. N° 9). Todos estos cuerpos tienen alta actividad progestacional y son activos por vía oral.



PROGESTERONA

Figura nº 1



17 ALFA HIDROXIPROGESTERONA

Figura nº 2

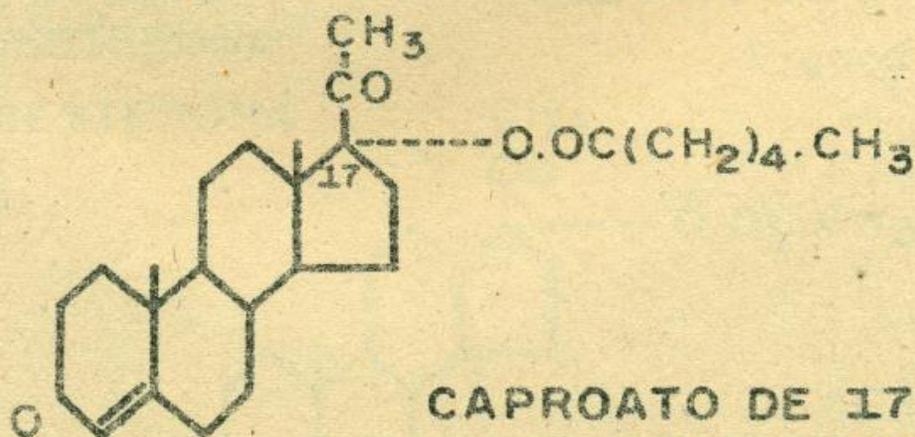
CAPROATO DE 17 ALFA
HIDROXIPROGESTERONA

Figura nº 3

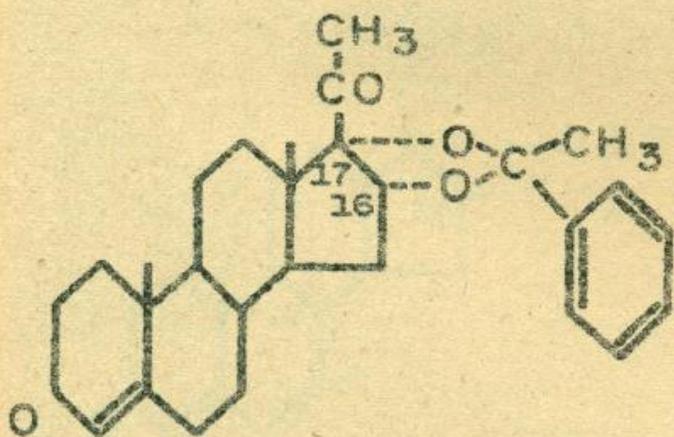
ACETOFENIDO DE 16 ALFA
17 ALFA DIHIDROXI-
PROGESTERONA

Figura nº 4

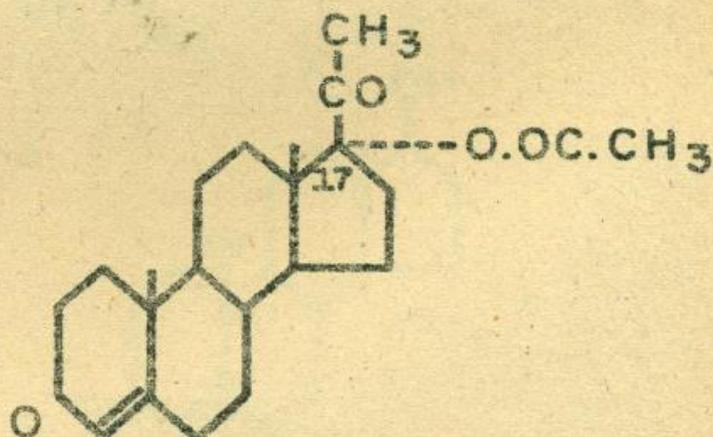
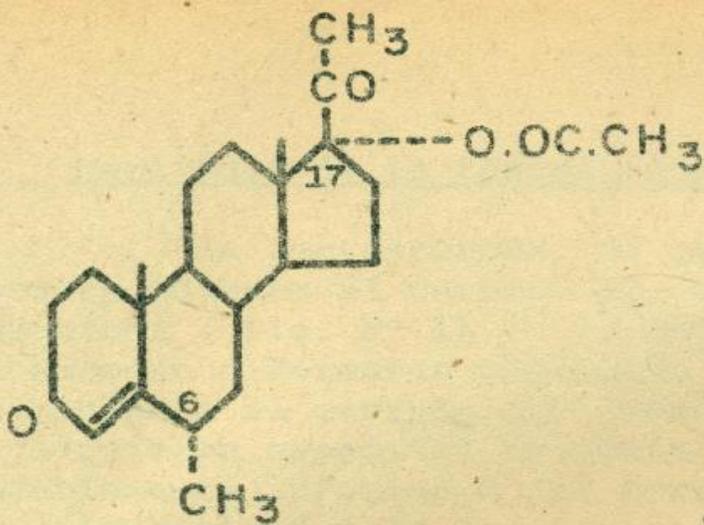
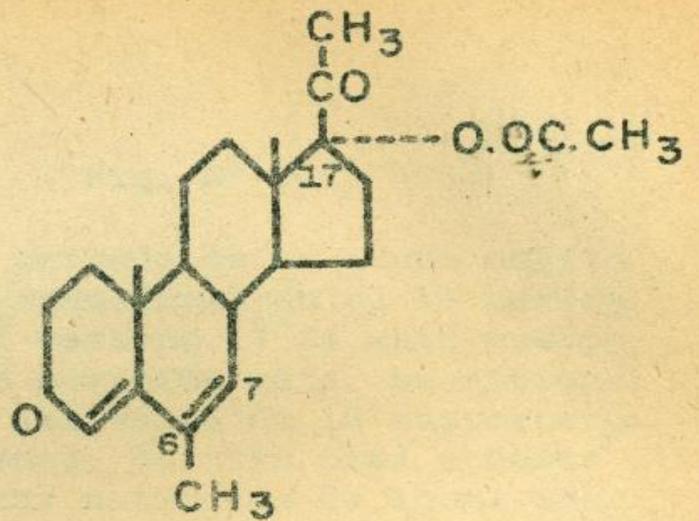
ACETATO DE 17 ALFA
HIDROXIPROGESTERONA
17 ALFA ACETOXI-
PROGESTERONA

Figura nº 5



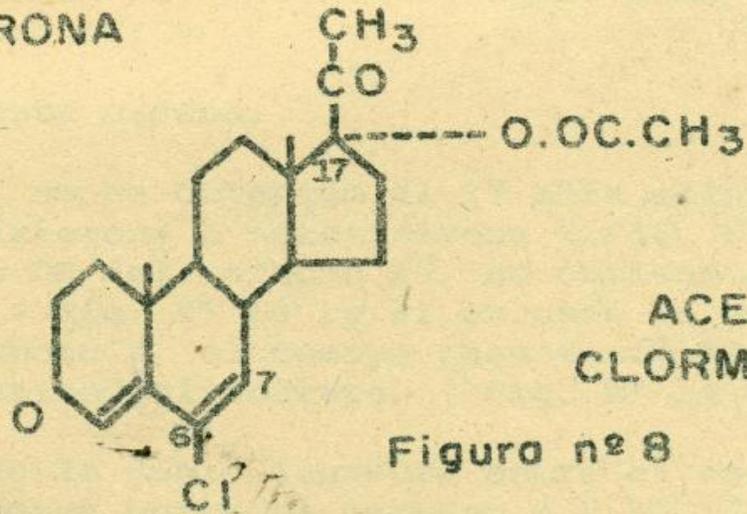
6,ALFA METIL 17 ALFA
ACETOXIPROGESTERONA
MEDROXIPROGESTERONA

Figura nº 6



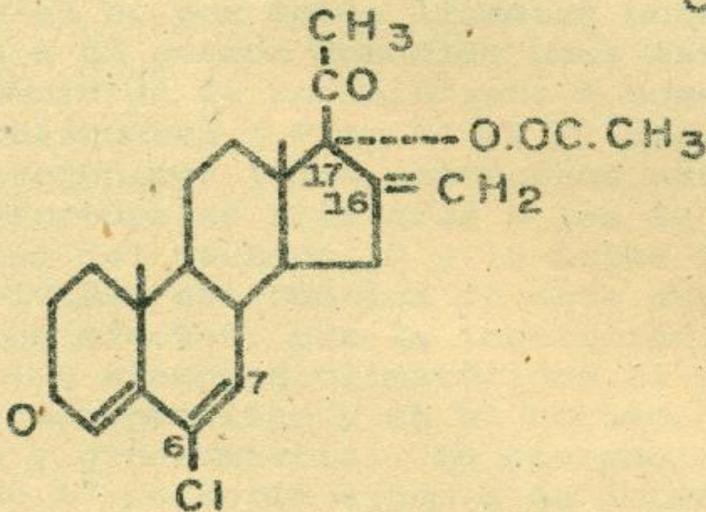
ACETATO DE MEGESTROL

Figura nº 7



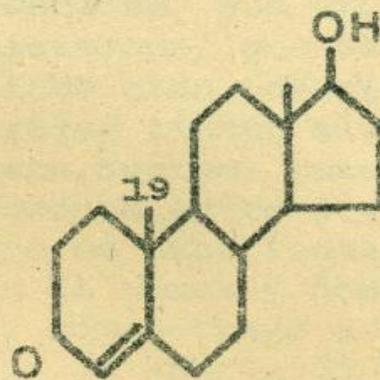
ACETATO DE
CLORMADINONA

Figura nº 8



16 METILENO
CLORMADINONA

Figura nº 9



TESTOSTERONA

Figura nº 10

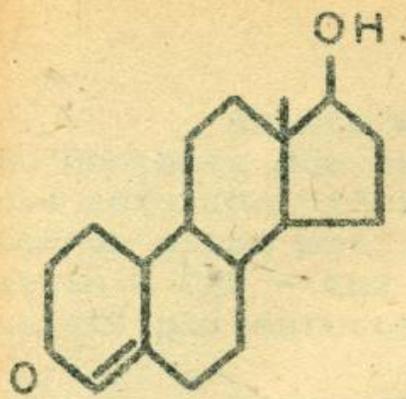
2. Derivados de la testosterona (Fig. N° 10)

La testosterona, al ser privada de su grupo metilo correspondiente al carbono 19, se transforma en el 19 nortestosterona (Fig. N° 11); si en el carbono 17 de este cuerpo, se agregan diferentes radicales en posición alfa, se obtiene un conjunto de cuerpos que siendo derivados de la testosterona adquieren capacidad progestacional, por vía oral a dosis notablemente inferior a las hormonas naturales de igual efecto. La actividad de los derivados de la nortestosterona depende de:

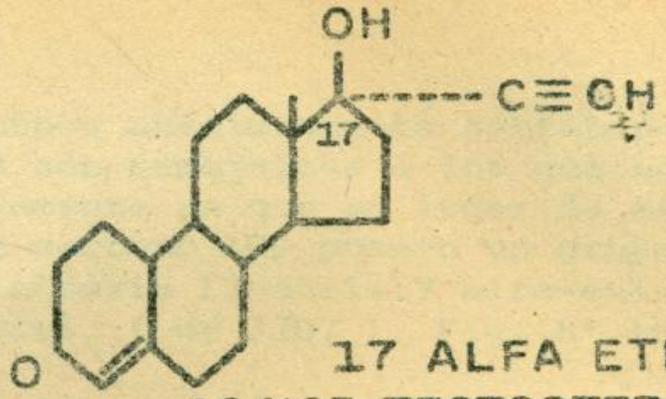
- a. del grado de saturación del radical agregado como cadena lateral en carbono 17; y
- b. de la longitud de esta cadena.

En esta forma, se ha obtenido el 17 alfa etinil 19 nortestosterona o noretisterona o noretindrona (Fig. N° 12); esterificado en el grupo OH del carbono 17, se obtiene el acetato de noretindrona (Fig. N° 13) y si en este se esterifica el grupo OH del carbono 3, el cuerpo resultante es el diacetato noretindrona o etinodiol acetato. (Fig. N° 14).

El reemplazo de la doble ligadura entre el carbono 4 y el 5, por doble ligadura entre el carbono 5 y 10, da origen a un cuerpo conocido como estrenolona, que en realidad es isómero de la noretindrona a noretisterona, que se denomina noretinodrel (Fig. N° 15), que tiene gran actividad de tipo estrogénico; (los estrógenos naturales tienen algunos puntos estructurales similares a los de este cuerpo, tales como carecer del carbono 19 y la doble ligadura entre 5 y 10). La actividad estrogénica de este cuerpo se manifiesta, entre otros efectos, por la ingurgitación de mamas y desaparición de los síntomas climatéricos al ser administrada a mujeres postmenopáusicas y en el hombre, por la aparición de impotencia y ginecomastia. La presencia del grupo etinil en el carbono 17 no sería ajeno a la determinación de la actividad estrogénica, como lo prueba el hecho que si se reemplaza el grupo etinil por el grupo vinil, no se logran iguales efectos.

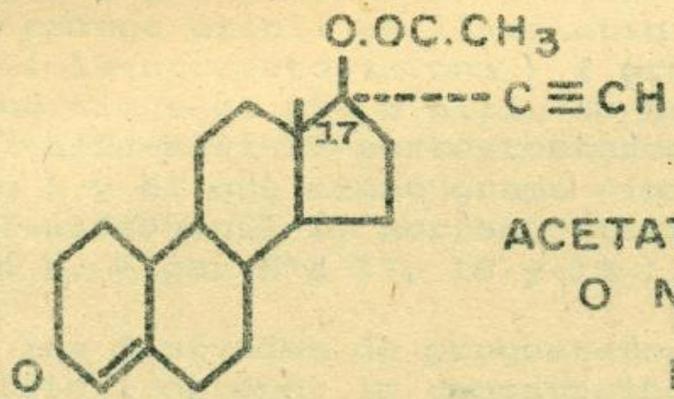


19 NOR TESTOSTERONA
 Figura n° 11



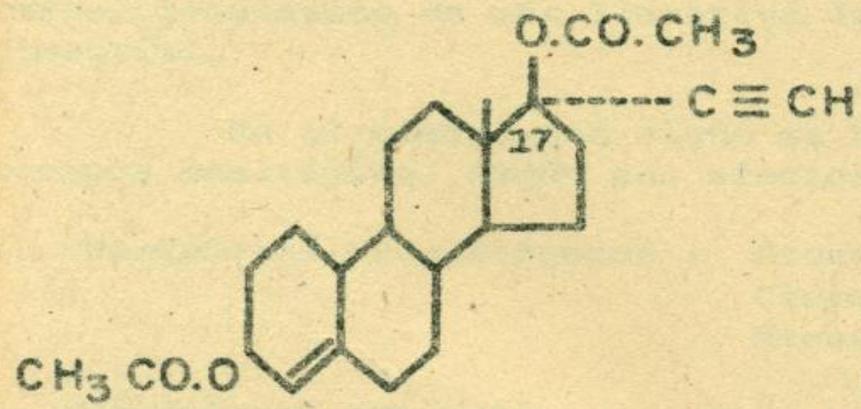
17 ALFA ETINIL
 19 NOR TESTOSTERONA
 NORETISTERONA
 NORETINDRONA

Figura n° 12



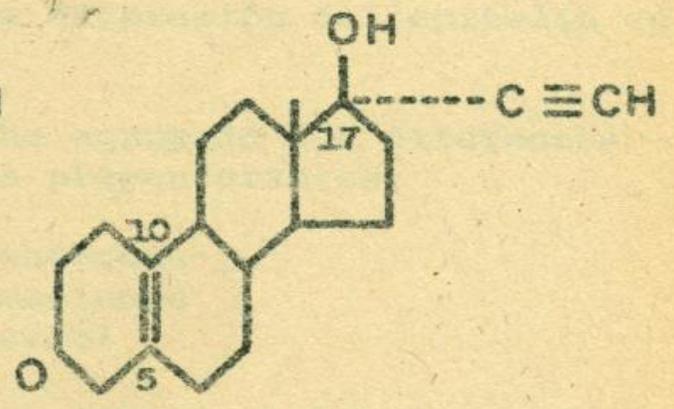
ACETATO DE NORETISTERONA
 NORETINDRONA

Figura n° 13



DIACETATO DE NORETINDRONA
 ETINODIOL ACETATO

Figura n° 14



NORETINODREL

Figura n° 15

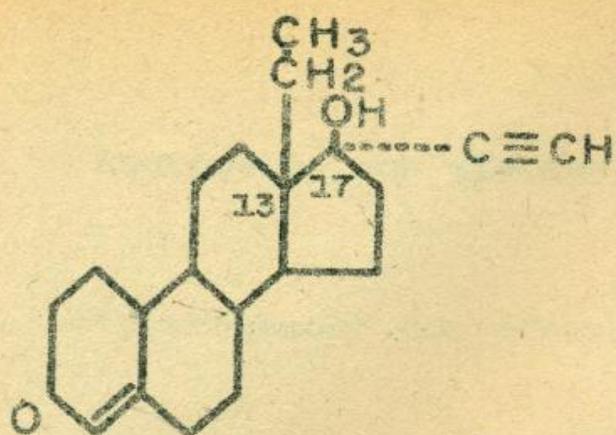
Existe un grupo de cuerpos absolutamente sintéticos, no obstante que estructuralmente son semejantes a los que hemos referido diferenciándose solamente en que en lugar de tener un grupo metilo (CH 3) por carbono 18, poseen un grupo etilo (CH₃ - CH₂), cuya fórmula sería 13-etil-17 alfa-etinil-19 nortestosterona o norgestrel. (Wy 3707). Fig. N° 16)

Se consideraba que la presencia de un grupo cetónico (CO) en carbono 3 era indispensable para que existiera actividad progestacional; sin embargo, en 1959, se sintetizaron cuerpos desoxigenados en esa posición que mantenían esta actividad y que se conocen con el nombre de estrenoles, cuya potencia se modifica según el tipo de la cadena del carbono 17; el que posee la cadena etinil se llama etinil estrenol (3-desoxi-17-alfa-etinil 19-nortestosterona) (producto comercial Lin - dión); el que tiene el grupo alil, se conoce como alilestrenol (3-desoxi-17-alfa-alil-19-nortestosterona) (producto comercial Gestanón) y el que tiene grupo vinil es el vinil estrenol (3 desoxi-17-alfa0vinil-19 nortestosterona) (producto comercial Vestalin). Figs. N°s 17, 18 y 19).

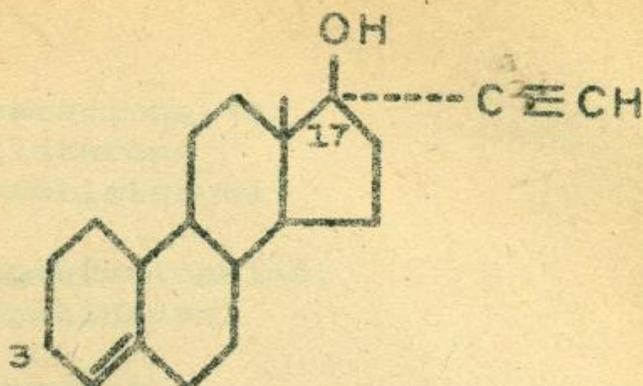
De los derivados de progesterona y de la testosterona, es muy difícil obtener la comparación de su actividad funcional, pues en unos la mayor actividad se demuestra a nivel del estroma endometrial, mientras en otros es más sobresaliente la capacidad de retardar la aparición de la hemorragia genital y en otras, finalmente es más llamativa la alteración del epitelio endometrial.

En el cuadro que sigue se ha agrupado los diferentes cuerpos analizados, según sus efectos preponderantes:

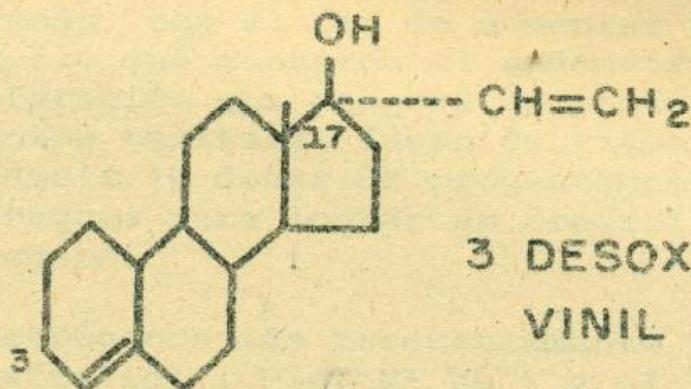
1. Verdaderos progestágenos : Progesterona
Clormadinoma
Megestrol
2. Verdaderos progestágenos, pero con efectos Androgénicos:
Medroxiprogesterona
Wy 3707



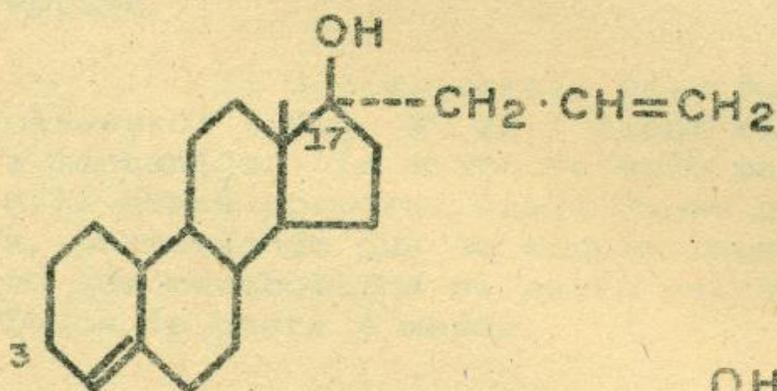
NORGESTREL 0
WY 3707
Figura nº 16



3 DESOXI 17 ALFA
ETINIL ESTRENOL
Figura nº 17

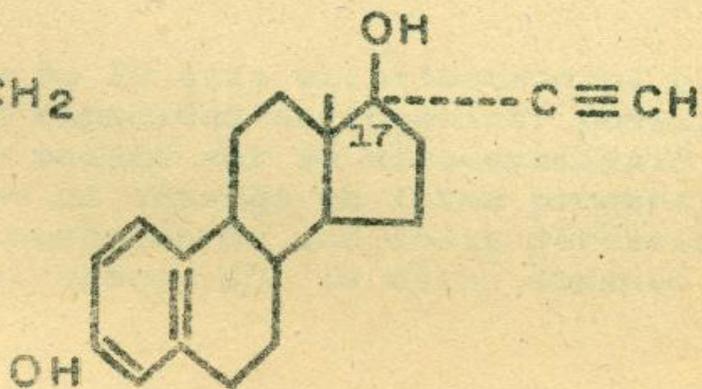


3 DESOXI 17 ALFA
VINIL ESTRENOL
Figura nº 18



3 DESOXI 17 ALFA
ALIL ESTRENOL

Figura nº 19



17 ALFA ETINIL
ESTRADIOL

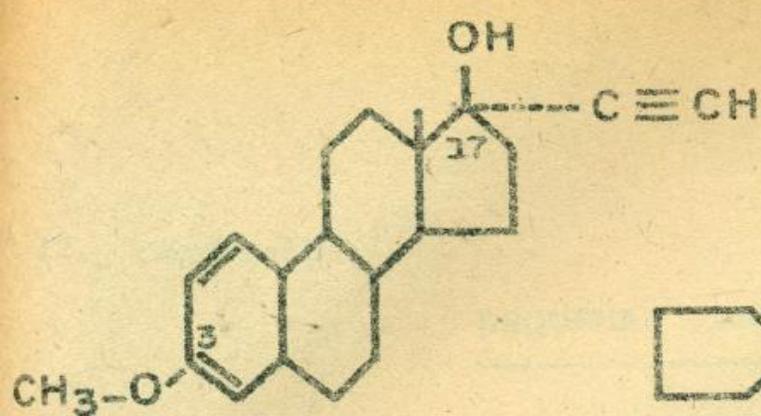
Figura nº 20

3. Andrógenos con efectos progestacionales:
Etisterona
Noretisterona
4. "Estrógenos" con efectos progestacionales:
Noretinodrel
5. Progestágenos de posición incierta:
Etinodiol

En la mayoría de los preparados comerciales en uso, especialmente en ciertos tipos de esquemas anticonceptivos que luego veremos, a la sustancia progestacional de síntesis, se adiciona estrógenos, con el fin de aumentar la actividad estrogénica de ellas, lo que mantiene el endometrio en un adecuado estado de proliferación que asegura un trofismo suficiente y evita sangramientos genitales fuera de ritmo, al mismo tiempo que permiten reducir la dosis de progestágeno usado y amplían los puntos de ataques para lograr un control de fertilidad suficientemente seguro.

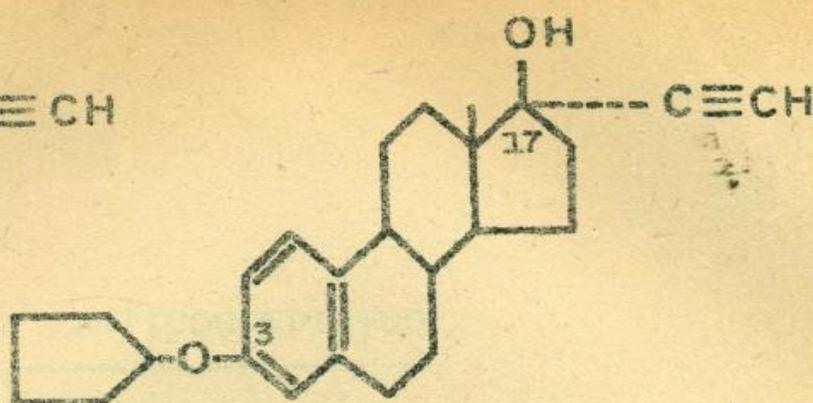
Los estrógenos más frecuentemente utilizados son el 17 alfa etinilestradiol (Fig. N° 20) y el 3 metil eter de 17 alfa etinilestradiol o mestranol (Fig. N° 21). Con igual propósito puede utilizarse el dietilestilbestrol (Fig. N° 23), que a dosis diarias de 2 mgrs. tiene poderosa capacidad anticonceptiva.

El 3 ciclopentil éter de 17 alfa etinilestradiol o quinestrol (Fig. N° 22) tiene capacidad estrogénica, poterosa mantenida. La razón de ésto parece ser su almacenamiento en la grasa corporal desde donde se entrega en forma progresiva, permitiendo que la simple ingestión de una dosis determine que sus metabolitos se estén excretando por la orina durante períodos de hasta 4 meses.



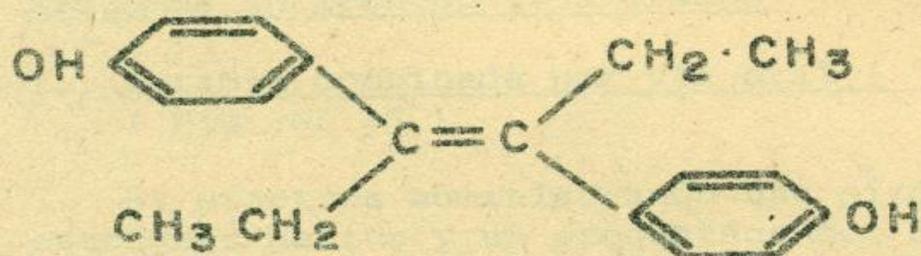
3 METIL ETER 17 ALFA
ETINIL ESTRADIOL
O MESTRANOL

Figura nº 21



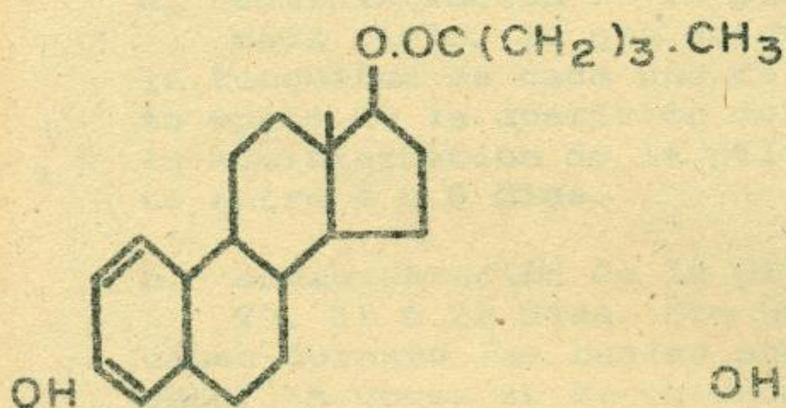
3 PENTIL ETER 17 ALFA
ETINIL ESTRADIOL
O QUINESTROL

Figura nº 22



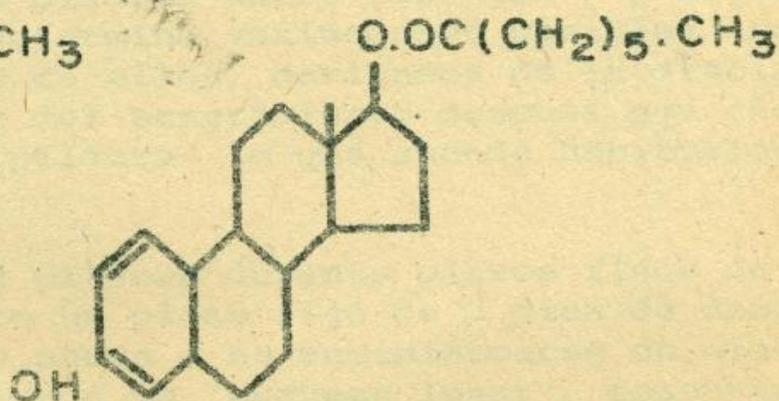
DIETIL ESTIL
BESTROL

Figura nº 23



VALERIANATO DE
ESTRADIOL

Figura nº 24



ENANTATO DE
ESTRADIOL

Figura nº 25