EXPERIMENTACION CLINICA CON UN NUEVO DERIVADO DE LA PROGESTERONA (Cuerpo 156/103)

Dr. Héctor Enrique Bernal B.*

INTRODUCCION

Cuerpo 156/103 (C29 H42 O6)

Sintetizado en Italia, se obtiene por acetilación (CH₃-COOH) del Capronato de 17-alfa-hidroxiprogesterona (cuerpo 156/26) en el carbono 4 del primer anillo. Su fórmula se expresa así: (Fig. 1).

Es por consiguiente el 4-acetato-17-capronato de alfa dihidroxiprogesterona.

Experimentación animal

- 1) Actividad progestacional prolongada (conejos hembras).
- 2) No interrumpe el ciclo estral (ratas).

FIGURA 1 - 4-acetato-17-capronato de alfa-dihidroxiprogesterona.

3) Actividad antiestrogénica débil (ratas).

4) Muy pobre actividad antigona-dotrópica (ratas en parabiosis).

5) Sin actividad histerotrófica (ra-tas).

6) Pobre actividad decíduomatogé-nica (ratas).

7) Sin acción sobre glándulas adre-nales (ratas).

* Profesor Asociado. Depto. de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina de la Univer-sidad Nacional. Bogotá, Colombia.

- 8) Toxicidad mínima (ratas).
- 9) Actividad progestacional aguda: semejante a la del Capronato de 17-alfa-hidroxiprogesterona.
- 10) Sin acción virilizante en fetos (ratas).

PRIMERA PARTE

1) PLAN Y DESARROLLO (Fig. 2)

Para valorar la posible acción progestacional del cuerpo 156/103 hemos seguido el método de Kauffmann (1) tomando como base el endometrio de mujeres menopáusicas a

FIGURA Nº 2

quienes, previa biopsia confirmativa de atrofia, administramos en el mismo Servicio una dosis proliferativa de un compuesto estrogénico de acción prolongada (Dienantato de Estradiol 15 mlgrs. + Benzoato de Estradiol 1 mlgr.). Una, dos o tres semanas más tarde administramos el cuerpo en estudio en dosis que variaron entre 125 y 250 mlgrs. y en algún caso hasta 375 mlgrs.

La segunda biopsia la tomamos inicialmente a las dos semanas de administrada la droga (14 casos) pero luego hemos reducido este tiempo a una semana (18 casos) en atención a que, según estudios recientes en este tipo de preparados, la mayor acción progestacional ocurre aproximadamente entre los cinco y los diez días. En 4 casos no se tomó biopsia por tratarse de pacientes histerectomizadas y, por último, 4 pacientes abandonaron el estudio antes de haber tomado la segunda biopsia.

Paralelamente con el estudio del endometrio, aunque con mayor frecuencia en razón de su facilidad, hemos estudiado la reacción hormonal tanto en el moco cervical como en el epitelio vaginal.

Por último hemos seguido una curva completa de la eliminación del pregnandioli urinario que, iniciada con valores previos a la administración de cualquier droga, prolongamos luego desde los dos hasta los veinticinco días de la administración del cuerpo en estudio, en la gran mayoría de los casos, habiendo tres que sobrepasaron este límite. En promedio a cada paciente se le hicieron cinco dosificaciones del metabolito y en algunos casos cuatro; el número total de dosificaciones, teniendo en cuenta los casos que no llevaron el estudio hasta su culminación, se aproxima a 200. Conviene agregar que a

cada dosificación de pregnandioli corresponde un estudio de moco cervical y de citología vaginal respectivamente.

II) RESULTADOS

1º Curva de Pregnandioli

Consideraremos por separado las dosis de 125 y de 250 mlgrs.

A) Dosis de 125 mlgrs.

a) Se presentaron **ascensos** en la curva en 16 casos así:

De 0	mgs.	a 0,5	mgs.	8 casos
" 0,5	"	a 1	"	3 "
" 1	"	a 1,5	"	2 "
" 1,5	"	a 2	"	2 "
Por encima de		3	"	1 "
TOTAL				16 casos

Promedio de **ascenso**: 0,8 mgs. en lapsos que oscilan entre 2 y 10 días.

b) **Descensos** en la curva se presentaron en 11 casos así:

De 0	mgs.	a 0,5	mgs.	4 casos
" 0,5	"	a 1	"	3 "
" 1	"	a 1,5	"	2 "
" 1,5	"	a 2	"	2 "
TOTAL				11 casos

Promedio de **descenso**: 0,75 mgs. en lapsos que oscilan entre 2 y 9 días.

c) Curva de eliminación **sin variación**: 2 casos.

B) Dosis de 250 mlgrs.

a) **Ascenso**: 4 casos así:

De 0	mgs.	a 0,5	mgs.	1 caso
" 0,5	"	a 1	"	1 "
" 1	"	a 2	"	1 "
" 2	"	a 3	"	1 "
TOTAL				4 casos

Promedio de **ascenso**: 1,25 mgs. en lapsos que oscilan entre 2 y 15 días.

b) **Descenso** 2 casos así:

0,4 mgs.	1 caso
1 "	1 "
TOTAL	2 casos

Promedio de **descenso**: 0,7 mgs.
en lapsos de 2 a 3 días.

c) Curva **sin variación** 1 caso.C) **Casos que no completaron curva de pregnandioli**: 4.

Del análisis de las cifras anteriores podemos deducir que no existe alteración de la curva de eliminación de pregnandioli cuando se administra el cuerpo 156/103 a las dosis mencionadas: en efecto las pequeñas oscilaciones de ascenso o de descenso, que podríamos promediar en un miligramo, son las que según Klopfer

(2) se presentan en mujeres menopáusicas no sometidas a ningún estímulo hormonal exógeno y que nosotros hemos podido comprobar a través de nuestro estudio. Se confirma también que el cuerpo 156/103, como sus predecesores la 17 alfa-hidroxiprogesterona y el capronato de 17 alfa-hidroxiprogesterona, no se excreta en forma de diol (Corner y Allen (3) - Dorfman (4) Langecker (5)).

2º **Lectura hormonal**

Como antes lo dijimos se llevó a cabo con estudios seriados de citología vaginal y moco cervical, pero se dio especial valor a la biopsia de endometrio tomada, según se expresó, entre 7 y 14 días después de administrada la droga.

Los resultados pueden expresarse así:

A) Efecto progestacional comprobado por biopsia endometrial y moco cervical y en que hubo ligero ascenso de la curva de pregnandioli (dosis de 250 mgs.)	1 caso	1 caso
B) Efecto estrogénico comprobado por:		
B. E. — C. V. y moco cervical	9 "	
B. E. y moco cervical	4 "	
B. E. y C. V.	1 "	
C. V. y moco cervical	2 "	
B. E.	3 "	
Moco cervical	2 "	
C. V.	1 "	22 casos
C) Sin modificación hormonal		
Agrupamos aquí aquellos casos en que la administración de la droga no determinó ninguna variación en la lectura de los valores previos a la iniciación del estudio. Se trataba generalmente de pacientes con endometrio inicialmente proliferativo, citología de tipo estrogénico y cristalización del moco cervical.		14 "
D) No determinaron estudio		3 "
TOTAL		40 casos

Resumen

Efecto progestacional	1 caso	2,5%
Efecto estrogénico	22 "	55 %
Sin modificación hormonal	14 "	35 %
Estudio incompleto	3 "	7,5%
TOTAL	40 casos	100 %

Del análisis de las cifras anteriores podemos concluir:

1) El cuerpo 156/103, en dosis hasta de 250 mgs., no presenta clínicamente acción progestacional manifestada por cambios secretorios en el

endometrio previamente proliferado. Tampoco modifica las curvas de citología y de moco cervical en sentido secretor.

2) La alta incidencia de casos (55%) que presentaron reacción de tipo estrogénico después de administrada la droga, y la no menos significativa (35%) en que el ligero estímulo estrogénico inicial no fue modificado, sino por el contrario acentuado en algunos casos, nos induce a pensar que el cuerpo 156/103, a las dosis mencionadas, podría tener algún efecto estrogénico.

Al respecto conviene tener en cuenta que algunos autores (Buchann (6) y Schmitt (7)) describieron ligeros grados de proliferación en el epitelio vaginal atrófico durante la post-menopausia, después de una inyección de capronato de 17-alfa hidroxiprogesterona (cuerpo 156/26) predecesor del cuerpo 156/103, efecto que por lo demás se puede conseguir igualmente con otros compuestos esteroides que no son estrógenos. En nuestro caso el efecto sería más significativo ya que se trata de reacción endometrial de tipo proliferativo.

Podría pensarse que dicho efecto estrogénico sería el mismo determinado por la aplicación del preparado de acción prolongada (Dienantato de estradiol 15 mgs. + Benzoato de estradiol 1 mg.) y que, después de una, dos y aún tres semanas, no alcanzaría a ser modificado en sentido secretor por el cuerpo en estudio, a las dosis usadas. Es cuestión que en la actualidad tratamos de elucidar investigando si el cuerpo 156/103, de por sí, tiene algún efecto estrogénico directo.

Agreguemos que, con excepción de una pequeñísima sangría en el momento de la biopsia en algunos, tan solo se presentó posible hemorragia por privación en 14 casos, en escasa cantidad; en uno, cuyo cuadro histológico correspondía a hiperplasia endometrial, la hemorragia fue más persistente. El tiempo de aparición de dicha hemorragia varió entre 7 y 23 días después de la aplicación del cuerpo 156/103, presentándose la mayor frecuencia a los 14 días.

SEGUNDA PARTE

Para continuar la investigación hemos tomado diez pacientes menopáusicas a quienes, previas pruebas de biopsia endometrial, citología vaginal y moco cervical, administramos el cuerpo 156/103 en dosis hasta de 500 mlgrs. Entre cinco y ocho días después obtenemos nuevas muestras y valoramos los hallazgos.

RESULTADOS

1) Biopsia endometrial

Casos	Muestra previa	Post-tratamiento
1	E. atrófico	E. atrófico
2	E. "	E. "
3	E. "	E. "
4	E. "	E. "
5	E. "	E. "
6	E. "	E. "
7	E. "	E. "
8	E. "	E. "
9	E. "	E. proliferativo
10	E. "	E. "

Resumen: únicamente en dos casos (20%) se presentó acción proliferativa atribuible al compuesto.

2) Citología vaginal

Casos	Muestra previa	Post-tratamiento
1	Frote atrofico	Frote atrofico
2	" "	" "
3	" "	Efecto estrogénico
4	" "	" "
5	" "	" "
6	" "	" "
7	" "	" "
8	" "	" "
9	Lig. ef. estrog.	sin modificación
10	" " "	" "

Resumen: en seis casos (60%) se presentó efecto estrogénico atribuible al compuesto.

3) Moco cervical

Casos	Muestra previa	Post-tratamiento
1	Crist. (+)	Crist. (+)
2	" (+)	" (+)
3	" (-)	" (+)
4	" (-)	" (+)
5	" (-)	" (-)
6	" (-)	" (-)
7	" (-)	" (-)
8	" (-)	" (-)
9	" (-)	" (-)
10	" (-)	" (-)

Resumen: únicamente en dos casos (20%) se produjo efecto estrogénico atribuible al compuesto.

Del análisis de las cifras anteriores nos permitimos concluir:

1) El cuerpo 156/103 no tiene acción estrogénica definida, para determinar, por sí solo, proliferación del endometrio; el escaso porcentaje en que ella se produjo no tiene significación estadística. Por consiguiente la reacción proliferativa endometrial, anotada en la primera etapa de la investigación, se debería al estrógeno de acción prolongada empleado, que no alcanzó a ser modificada en sentido secretor por el cuerpo en estu-

dio. Se confirma así la acción antiestrogénica débil anotada en la experimentación animal.

2) Idéntica afirmación se puede hacer en cuanto a su acción sobre el epitelio endocervical.

3) La acción estrogénica sobre el epitelio vaginal es bastante significativa (60%) lo cual no debe extrañarnos si se tiene en cuenta que dicho epitelio es el más sensible a la acción de los estrógenos. Recordemos que efectos semejantes se han conseguido con el capronato de 17-alfa-hidroxiprogesterona y que el estímulo estrogénico es bastante marcado con la 16-alfa-hidroxiestrona, por otra parte sin ningún efecto sobre el epitelio endometrial (8) (9).

Resumen

Se estudia la posible acción progestacional del compuesto 156/103 (4 acetato 17 capronato de alfa-dihidroxiprogesterona) en 40 mujeres menopáusicas, seleccionadas con estudio de endometrio - citología vaginal - moco cervical y curva de pregnandiol, a quienes, previa administración de un estrógeno de acción prolongada, se les suministró el compuesto a dosis de 125 y 250 mlgrs.

Los resultados no revelaron acción progestacional manifestada por cambios secretorios en el endometrio, ni tampoco modificación de las curvas de citología vaginal y moco cervical. En cambio se hizo presente un posible efecto estrogénico, para investigar el cual se estudiaron en una segunda etapa 10 nuevas mujeres menopáusicas, a quienes se administró únicamente el compuesto 156/103 hasta en dosis de 500 mlgrs. que determinaron efecto estrogénico en la vagina, pero no en el endometrio, de donde se concluye que la acción pro-

liferativa primitivamente anotada se debía al estrógeno de acción prolongada, que no alcanzó a ser modificada en sentido secretor por el cuerpo en estudio.

BIBLIOGRAFIA

- 1 KAUFMANN C. y col. *Deutsch. Med. Wschr.* 84: 347. 1959.
- 2 KLOPPER A. I. J. *Obst. Gynec. Brit. Emp.* 64: 504. 1957.
- 3 CORNER G. W. y ALLEN W. N. *Am. J. Physiol.* 88: 326. 1929.
- 4 DORFMAN R. I. y col. *Endocrinology*, 52: 204. 1953.
- 5 LANGECKER H. *Arch. Exper. Path. Pharmac.* 225: 309. 1955.
- 6 BOSCHANN H. W. *Geburtsh u. Frauenhk.* 15: 1.070. 1955.
- 7 SCHMITT A. *Geburtsh u. Frauenhk.* 15: 993. 1953.
- 8 JAILE M. F. et PUJOL J. "Action physiologique et therapeutique de la 16-alfa-hidroxiestrone". *Therapie*, 16: 849. 1961.
- 9 VILLAR J. e Ccoll. "Action de la 16-alfa-hidroxi-estrone dans les dystrophies vaginales et les dyspareunies". *La Presse Medicale* Nº 12: 617. 1963.