

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

EFFECTO ANOVULATORIO DEL 11β METIL DIACETATO DE
ETINODIOL

TESIS PROFESIONAL PARA OBTENER EL
TITULO DE ESPECIALISTA EN BIOLOGIA
DE LA REPRODUCCION HUMANA

M.C. SILVIA ORTIZ P.

MEXICO, D.F.

1974



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

EL MAS PROFUNDO AGRADECIMIENTO A MI MAESTRO Y DIRECTOR DE TESIS, EL SR. DR. CARLOS GUAL CASTRO POR SU INESTIMABLE ORIENTACION Y APOYO, DURANTE LA ETAPA DE FORMACION DE MI ESPECIALIDAD Y LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

MI ESPECIAL RECONOCIMIENTO:

AL SR.DR. GREGORIO PEREZ-PALACIOS QUE
CON AFECTO ME HIZO LLEGAR SUS CONOQ
CIMIENTOS Y ME GUIO DURANTE EL CURSO
DE LA ESPECIALIDAD.

AL SR.DR. TOMAS MORATO CARTAGENA QUE
CON SU ENSEÑANZA Y DESINTERESADA CO-
LABORACION ME ORIENTO EN EL LOGRO DE
MIS PROPOSITOS.



INTRODUCCION

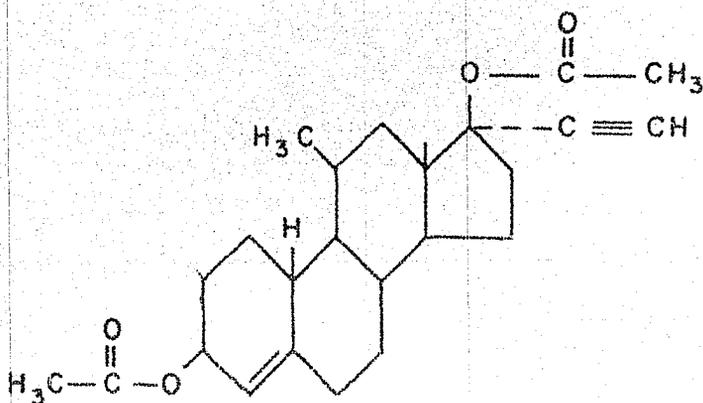
La utilidad de las hormonas esteroideas en el control de la fertilidad femenina se conoce desde hace varias décadas. En 1937, Makepeace y Col. (1) encontraron que la administración de progesterona producía inhibición de la ovulación en conejas. En 1940, Sturgis y Col. (2) al tratar con estrógenos a mujeres que sufrían de dismenorrea observaron la inducción de ciclos menstruales anovulatorios. Sin embargo, no fue sino a partir del primer informe publicado por Pincus en 1955 (3) cuando se abre un nuevo camino en la investigación de la regulación de la reproducción humana al demostrar la acción anticonceptiva de hormonas esteroideas en mujeres.

Desde entonces, se han desarrollado diferentes métodos orales para regular la fertilidad en el humano con miras a encontrar drogas de máximo efecto anticonceptivo con mínimos efectos colaterales, cuyo costo y producción permitan su utilización masiva.

La mayoría de las investigaciones a este respecto habían utilizado estrógenos y progestágenos bajo terapia combinada o secuencial, hasta 1966 cuando Martínez-Manautou y Col. (4) reportan que por la administración continua de bajos niveles de progestágenos se logra un satisfactorio efecto anticonceptivo sin una consistente inhibición de la ovulación, abriéndose un nuevo camino en el control oral de la fertilidad femenina y estimulando a la búsqueda de nuevos productos.

Entre los compuestos más notables que se encuentran en fase experimental, están los 19 noresteroides 11β metilados, los cuales por sí solos poseen propiedades biológicas similares a las logradas por las combinaciones de estrógenos y progestágenos que actualmente se encuentran en el mercado (5, 6).

El derivado 11β metil del diacetato de etinodiol (SC-19198) es un potente progestágeno que al mismo tiempo tiene efecto estrogénico. Ha sido sintetizado recientemente por la División de Investigación de los Laboratorios Searle (7), Illinois, Chicago. Siendo éste un derivado del estrano, identificado genéricamente como el 17α -etinil- 11β -metil estr-4-ene- $3\beta, 17\beta$ -diol- $3, 17$ -diacetato ($C_{25}H_{34}O_4$). Su estructura química se presenta en la Figura 1.



11β METIL DIACETATO DE ETINODIOL

FIGURA 1

La mayor potencia progestacional del SC-19198 con relación a otros compuestos anticonceptivos de origen sintético existentes en el mercado y la presencia de actividad estrogénica intrínseca suficiente para no necesitar la asociación de estrógenos, probablemente se deba a la introducción del radical 11 β -metil, puesto que el diacetato de etinodiol difiere estereoquímicamente de este compuesto por no poseer el metilo en posición 11. Resultando ser 2 a 5 veces más potente el SC-19198 que la combinación de diacetato de etinodiol más un estrógeno.

Hasta el momento solo se han demostrado los efectos de este compuesto en animales de experimentación, comprobándose ser inocuo aún a dosis muy superiores a las programadas para uso en el humano. De los resultados derivados de la investigación animal se puede predecir una mayor potencia anticonceptiva con lo cual se disminuiría la dosis mínima efectiva, reduciéndose los efectos secundarios derivados de los estrógenos que necesariamente han estado asociados a la mayoría de los productos comerciales existentes.

El objeto de la presente investigación es el estudio de las propiedades antiovlatorias del SC-19198 a tres dosis diferentes, en un grupo de mujeres normales en etapa reproductiva, valorándola a través de los niveles séricos radioinmunoanalizables de progesterona y de la excreción urinaria de pregnandiol. Para este propósito se hizo conocer previamente a las pacientes los objetivos de la investigación y se tomaron todas las medidas de seguridad necesarias.

ESTUDIOS TOXICOLOGICOS Y FARMACOLOGICOS DEL SC-19198

En conejas inmaduras o castradas pretratadas con estrógenos se ha visto que al administrarse un progestágeno solo, se produce desarrollo de las glándulas endometriales. Mientras que una respuesta decidual similar a la observada en embarazos tempranos la presenta un progestágeno cuando tiene actividad estrogénica per se o cuando se administra asociado a estrógenos (7). Para valorar la actividad deciduogénica del SC-19198, se utilizaron conejas inmaduras pretratadas con estrógenos, administrándose el compuesto durante 8 días y determinando la aparición de células deciduales por estudio histológico del útero. Con ésta prueba, el SC-19198 fue 2 a 5 veces mas activo que el diacetato de etinodiol. Elton y Col. (8) han demostrado que la respuesta deciduogénica del diacetato de etinodiol cuando se agrega estrógenos es similar a la del SC-19198.

Una forma de evaluación de la actividad progestacional ha sido el grado de desarrollo de las glándulas endometriales en conejas inmaduras o castradas pretratadas con estrógenos (9). Los animales se sacrifican y un segmento del útero se toma para examen histológico. El grado de arborización de las glándulas endometriales es evaluado por un método similar al de McPhail (10) en el que la respuesta uno (I) es igual al efecto del pretratamiento con estrógenos no existiendo evidencias de proliferación, mientras que la respuesta cuatro (IV) se manifiesta por una máxima estimulación de las glándulas endo-

metriales. Los resultados obtenidos con ésta prueba demostraron que el SC-19198 es aproximadamente 25 veces más activo que la progesterona cuando se administraron por vía subcutánea. Por vía oral también fue efectivo cuando se administró en conejas, siendo la dosis requerida para lograr el mismo efecto, ligeramente mayor que la utilizada por vía subcutánea.

La actividad estrogénica del SC-19198 se evaluó por los cambios en los pesos uterinos de ratones, utilizando el método de Rubin y Col. (11) modificado por Edgren (12). Para esto se tomaron ratones hembras prepúberes, sometidas a dieta de estrógenos y se les administró el SC-19198, observándose un crecimiento uterino significativo en relación al control. Los datos obtenidos de varias pruebas revelaron una potencia de 1,2% en relación a la estrona, cuando ambos compuestos se administraron por vía subcutánea. En experimentos similares realizados en ratas, la potencia uterotrópica fue del 12% en relación a la estrona. Por el método de Berkson (13) se pudo apreciar que el SC-19198 administrado por vía oral o vía subcutánea induce cornificación vaginal, teniendo el 10% de la potencia de la estrona cuando se usaron ratas adultas castradas y 25% cuando se usaron ratas inmaduras intactas.

Para valorar la actividad antiestrogénica se usó el método de Rubin y Col. (11) modificado por Edgren (14). Donde el crecimiento uterino inducido por la estrona puede ser frenado al administrarse simultáneamente progesterona. La disminución en el peso uterino comparado con los pesos uterinos del grupo

tratado con estrona sola fue usado como índice de actividad antiestrogénica. En este ensayo, la potencia del SC-19198 fue 15 veces menor que el de la progesterona.

Para investigar la capacidad de inhibir la acción metrotrópica de la progesterona se utilizó la prueba de Clauberg (9) realizada con conejas intactas, pretratadas con estradiol a quienes se les administró progesterona sola, progesterona mas SC-19198 y vehículo al grupo control. Los animales fueron sacrificados y un segmento del útero se tomó para examen histológico. El grado de arborización de las glándulas endometriales fue evaluado por un método similar al descrito por Mc Phail (10). Una respuesta uno (I) representa un útero que no tuvo proliferación glandular, mientras que una respuesta cuatro (IV) es típica de una máxima estimulación de glándulas endometriales. Los resultados obtenidos indicaron que el SC-19198 tiene el 0.1% del efecto anti-progesterona de la estrona.

De la capacidad para inhibir la secreción o liberación de gonadotropinas hipofisarias depende en gran parte la efectividad de los anticonceptivos orales comunmente usados (15, 16). El efecto del SC-19198 sobre la secreción de gonadotropinas se ha investigado usando el método de hipertrofia compensadora ovárica de Peterson y Col. (17) en el cual, al quitar un ovario en ratas jóvenes se produce una estimulación de la secreción de gonadotropinas hipofisarias con hipertrofia del ovario remanente. La diferencia en peso de los

ovarios en los animales controles y tratados se usa para calcular el grado de inhibición. En esta prueba el noretinodrel se usó como estandar y los datos obtenidos de la administración subcutánea indican que el SC-19198 es 12 veces mas potente que este. Debido a que la estrona es aproximadamente 13 veces mas potente que el noretinodrel, el SC-19198 tiene aproximadamente la misma actividad que la estrona. Por lo tanto, la acción inhibitoria del SC-19198 es mayor de la que debería esperarse por su actividad estrogénica. Al administrarlo oralmente el SC-19198 es 21 veces mas potente que el noretinodrel. Con relación al diacetato de etinodiol mas estrógenos (Ovulén), es 5 veces mas efectivo en suprimir la secreción de gonadotropinas hipofisarias.

También fue estudiado para determinar la capacidad de inhibir el aumento postcastración de hormona luteinizante y hormona folículo estimulante en hipófisis de ratas hembras, midiendo la LH por el método de depleción de ácido ascórbico ovárico descrito por Parlow (18) y la FSH por una prueba de Steelman y Pohley (19) modificada. Se pudo observar que el SC-19198 administrándolo subcutáneamente es 135% veces más potente que la estrona para reducir la LH pituitaria y 300% mas potente para reducir la FSH pituitaria en relación a la estrona. El SC-19198 administrado oralmente fue igualmente efectivo en inhibir la secreción hipofisaria de LH y FSH teniendo potencias de 130 y 360 respectivamente, comparada con la estrona administrada subcutáneamente. Relacionando éstos datos con los del Ovulén, indican que sin

necesidad de agregarle estrógenos es al menos tan efectivo como este en inhibir la secreción de gonadotropinas. La dosis clínicamente efectiva del SC-19198 podría ser 1/5 ó 1/2 de la dosis requerida para el Ovulén.

El tratamiento con estrógenos durante los primeros días después de la ovulación previene la fertilidad en las ratas (20). El SC-19198 administrado en los primeros días después del apareamiento fue estudiado usando el método de Edgren y Shipley (21), a los 15 días post coito los animales fueron sacrificados y el número de sitios de implantación fue observado. Demostrando una actividad aproximada del 10% con relación a la estrona.

El efecto de varios esteroides en el paso del óvulo a través de los oviductos fue revizado por Saunders (22). Contando el número de óvulos encontrados en el tracto reproductivo después del tratamiento con SC-19198, éste número fue marcadamente reducido, sugiriendo que el compuesto produce una aceleración en el transporte del óvulo. El número de óvulos morfológicamente normales fue similar al del grupo control.

Nutting y Mares (23) y Chang (24) demostraron que el pretratamiento con varios progestágenos también inhibe la fertilización en conejas inseminadas artificialmente, tratadas con HCG para inducir ovulación y sacrificadas 48 horas después para extraerse los ovarios y contarse los puntos de ovulación. El tratamiento con estrona no tuvo efecto significativo ni en fertilización, ni en recuperación de óvulos. La progesterona a dosis de 0.5 mg

inhibió la fertilización pero no alteró el número de óvulos recuperados. El SC-19198 a dosis de 0.1 mg produjo una disminución significativa en el número de óvulos recuperados, sugiriendo que el tratamiento con SC-19198 antes del apareamiento produce aceleración del óvulo a través del oviducto y el útero. Aunque es un potente progestágeno, tiene una actividad diferente a la progesterona en este aspecto.

Para valorar la actividad androgénica y miotrófica, se aplicó el método de Eisenberg y Gordan (25) modificado por Saunders y Drill (26) utilizando ratones machos prepúbers castrados. Los animales fueron sacrificados y se evaluó el aumento de peso de la próstata ventral y músculo elevador del ano. El SC-19198 aumentó el peso de la próstata ventral con una potencia de 3 a 4% con relación al propionato de testosterona. Sin embargo, a las dosis propuestas para uso en el humano, no se debe observar ningún efecto androgénico. En el músculo elevador del ano hubo un aumento de peso a la dosis mas alta, pero la inhibición en la ganancia de peso corporal indica que el compuesto no es anabólico en ratas.

Para demostrar la actividad anti-androgénica del SC-19198 se utilizaron ratas machos castrados, administrándoles el compuesto a estudiar y simultáneamente propionato de testosterona por vía intramuscular. Los animales fueron sacrificados y las vesículas seminales y próstata ventral extraídas. Una inhibición de la respuesta al propionato de testosterona es demostrada

por los pequeños aumentos de peso en las vesículas seminales y próstata ven
tral.

Utilizando el método de Winter y Col. (27) modificado, se pudo comprobar que el SC-19198 comparado con la hidrocortisona que fue usada como estandar, no posee actividad mineralocorticoide ni glucocorticoide.

La función excretora hepática fue valorada por la prueba de reten
ción de la bromosulfaleína en conejos como fue establecida previamente por Lennon (28, 29). La bromosulfaleína, se inyectó en la vena marginal de la oreja y las muestras de sangre tomadas por punción cardíaca se cuantificaron con el método de Seligson y Col. (30). El SC-19198 fue administrado por vía oral. Los animales testigo recibieron únicamente vehículo. La prueba de la bromosulfaleína se realizó 5 días antes del inicio del tratamiento y al día siguiente de la última dosis del compuesto. Compuestos tales como la metil testosterona, producen una marcada retención de la bromosulfaleína en conejos bajo éstas condiciones, mientras que el tratamiento con SC-19198 no aumentó la retención de la bromosulfaleína.

El SC-19198 es un esteroide que posee una gran actividad en las pruebas biológicas estudiadas y ningún efecto tóxico fue observado.

MATERIAL Y METODOS

Sujetos:

El estudio se realizó en 9 mujeres sanas voluntarias, entre los 20 y 35 años de edad, con o sin vida sexual activa e historia de ciclos menstruales regulares de 26 a 31 días de duración. Ninguna de éstas pacientes usó métodos anticonceptivos hormonales durante los tres meses previos al inicio del estudio. A todas se les comunicó la posibilidad de presentar algunas irregularidades menstruales y para ingresar a éste estudio se les practicó una exploración física detallada, incluyendo citología vaginal. Una exploración semejante se repitió al finalizar el estudio.

Por medio de una tarjeta calendario diseñada especialmente se registró la ingesta diaria de las tabletas, los días en que se recolectaron las muestras, los sangrados, goteos y alguna sintomatología o molestia si la hubiera.

Esquema Terapéutico y Recolección de Muestras:

El 11β metil diacetato de etinodiol fue administrado por vía oral a las dosis de: 1.5 mg, 1.0 mg y 0.5 mg diarios a tres grupos, formado cada uno con 3 pacientes, seleccionadas al azar.

La terapia se inició en el 5o día del ciclo menstrual, continuándose ininterrumpidamente durante 21 días consecutivos y se esperó el siguiente

sangrado menstrual para volver a iniciar el tratamiento. Cuando no se presentó el sangrado después de la suspensión de la droga, se esperó de 7 a 10 días para iniciar de nuevo el tratamiento. Este esquema se llevó a cabo durante 4 ciclos.

Se recolectaron muestras de orina de 12 horas para cuantificar pregnandiol urinario durante los días 10 y del 15 al 25 del ciclo menstrual y se tomaron muestras de sangre para determinar la concentración de progesterona sérica durante los días 10, 15, 20 y 25 del ciclo menstrual. Las determinaciones hormonales se efectuaron en un ciclo control previo al inicio de la toma de tabletas y durante el primero y cuarto ciclo de tratamiento.

METODOS

A. Determinación de Progesterona:

Los niveles séricos de progesterona (P_4) se midieron por un método hapténo-radioinmunoanálisis (RIA), que no requirió la purificación cromatográfica de los extractos (31) obtenidos del suero en vista de que el anticuerpo (Ac) utilizado es altamente específico para P_4 ya que de todos los esteroides probados, solo la pregnenolona dá reacción cruzada significativa (23.4%). Dicho Ac, donado por el Dr. Gordon D. Niswender (Colorado State University, Fort Collins, Col., U.S.A.) fue inducido en conejos con la inyección del conjugado Progesterona-6 β -hemisuccinato-albúmina sérica de bovino

(P₄-6-ASB). A partir del suero total de conejo liofilizado y conteniendo el AC, se preparó una solución con agua destilada conteniendo ácido etilén diamina tetra acético (EDTA) 0.5 M y mertiolato a concentración 1:10,000 para una dilución 25 X el volumen sérico original. Esta solución fue conservada a 4 °C. De ésta, se preparó una dilución 1:750 para el radioinmuno análisis. La caracterización del Ac se realizó bajo las condiciones establecidas para el RIA como se describirá mas adelante.

Procesado de las Muestras:

Duplicados de alícuotas de suero problema de 0.1 ó 0.5 ml, de acuerdo a la fase del ciclo menstrual, fueron extraídas con 10 ml de hexano. A aquellas utilizadas para el cálculo de pérdidas del procesado se les agrega 2000 cuentas por minuto (c.p.m.) de P₄ tritado (³H-P₄) previa a la extracción con hexano. La extracción se realizó agitando los tubos en "vortex". Una vez separadas las fases, se congeló la fracción acuosa al colocar los tubos en una mezcla de hielo seco-acetona y se transfirió el hexano sobrenadante para evaporarse a sequedad. El residuo fue suspendido en 1.5 ó 2.5 ml de una solución amortiguadora de fosfatos-salina-gelatina 0.1 M, ph 7.0 (GPBS). Se utilizaron alícuotas de 0.5 ml del extracto suspendido en GPBS para el análisis radioinmunológico y para el cálculo de recuperación de P₄.

Radioinmunoanálisis:

Fue realizado en triplicado utilizando 0.1 ml de Ac (1:750), 0.1 ml de $^3\text{H}-\text{P}_4$ con actividad específica de 50.3 Ci/mM, obtenida de New England Nuclear Corp. Boston, Mass., y purificada por cromatografía en papel con el Sistema Bush A (32) y 0.5 ml de soluciones estandar de progesterona no radiactiva de concentración conocida (0-1000 pg/0.5 ml GPBS). Para efectuar el RIA con muestras problema se utilizó 0.5 ml de la suspensión del extracto, 0.1 ml de Ac y 0.1 ml de $^3\text{H}-\text{P}_4$. Todos los tubos con estándares y problemas se incubaron a 4 °C durante 4 horas.

La separación de los esteroides libres de los unidos al Ac fue lograda mediante el uso de 0.2 ml de Norit A-Dextran (625:62.5/100 ml de GPBS) y centrifugación a 2500 RPM durante 20 minutos. El sobrenadante fue decantado a frascos de bajo contenido en ^{40}K y fue extraído con 5 ml de solución estandar de conteo con agitación en "vortex" dejándose reposar 18 horas, antes de medir la radiactividad en un espectrómetro de centelleo líquido Packard en un sistema de dos fases (33) bajo las máximas condiciones de detección de tritio y por períodos suficientes para reducir el error de conteo a no mas de $\pm 3\%$. Todos los valores de P_4 fueron corregidos para pérdidas ocurridas durante el procesado y se expresan como nanogramos (ng) por mililitro.

La curva estandar es sensible a la adición de 0.010 ng/tubo y

0,025 ng dá diferencias significativas en relación a 0 masa de P_4 .

La reacción antígeno-anticuerpo con 0 pg de P_4 fue de 35,10% \pm 4,17 (n = 10).

La recuperación de P_4 calculada en 10 ensayos diferentes fue de 77,75% \pm 12,58.

La precisión intraensayo del método para cuantificar P_4 fue analizada en una colección de sueros de hombres normales encontrándose valores de 0,27 ng/ml \pm 0,061 (n = 10 y el coeficiente de variación, CV de 21,7%) y en un suero de mujer embarazada (24 semanas) a diluciones adecuadas. Los valores de P_4 encontrados fueron de 83,3 ng/ml \pm 6,44 (n = 6 y CV de 7,72%) para una dilución de 1:100 y 82,3 ng/ml \pm 10,3 (n = 6 y CV de 12,18%) para una dilución de 1:200.

La exactitud del procedimiento fue corroborada mediante la cuantificación de concentraciones conocidas de P_4 en GPB5 detectándose 0,904 \pm 0,109 ng/ml y 2,003 \pm 0,294 ng/ml en muestras conteniendo 1 y 2 ng respectivamente.

Los valores de P_4 determinados en 2 ensayos diferentes y realizados en un suero de mujer en fase proliferativa fueron de 0,23 y 0,39 ng/ml y los de un día 20 del ciclo de 2,76 y 2,46 ng/ml. Aquellos obtenidos con suero de mujer embarazada (24 semanas) dieron valores de 83,3 y 79,8 ng/ml.

Los valores de progesterona sérica, encontrados en mujeres normales

durante la fase folicular (día 1 a 11 del ciclo menstrual) variaron entre 0.23 a 0.61 ng/ml y los de la fase lútea (días 15 a 25 del ciclo menstrual) estuvieron entre 2.32 a 11.46 ng/ml.

B. Determinación de Pregnandiol:

La cuantificación de la excreción de pregnandiol urinario se realizó en alícuotas de 25 ml de una colección de orina de 12 horas por un método espectrofotométrico descrito por Goldzieher y Nakamura (34) modificado en nuestros laboratorios (35). Se usó hidrólisis enzimática (β -glucuronidasa) y extracción con CHCl_3 , los extractos obtenidos fueron sometidos a purificación cromatográfica en columnas de sílica gel, acetilación, re-purificación cromatográfica en columnas de sílica gel, obteniéndose el diacetato de pregnandiol. La reacción colorimétrica fue realizada en alícuotas purificadas del diacetato de pregnandiol con $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-SO}_2$ haciendo lecturas espectrofotométricas a 400, 435 y 470 mU y la corrección de Allen (36).

Los resultados se expresan en mg de pregnandiol en orina de 24 horas y la sensibilidad obtenida por ésta técnica es de 0.5 mg/24 hs. Cifras mayores de 1.3 ng/24 hs durante 8 días consecutivos se consideraron ovulatorias (37). Paralelamente se cuantificó la creatinina urinaria en cada muestra para controlar la correcta recolección de la muestra.

RESULTADOS

Inhibición de la Ovulación:

En la Figura 2 se representan los hallazgos obtenidos en tres pacientes a las que se les administró el compuesto SC-19198 a la dosis diaria de 1.5 mg durante 21 días. Obsérvese, que durante la segunda fase de los ciclos control los niveles de progesterona sérica y pregnandiól urinario permiten establecer la existencia de ciclos ovulatorios, ya que en las tres pacientes, las cifras obtenidas en el 20º día del ciclo, que fue en el que se encontraron los valores máximos, éstos oscilaron entre 9 y 10 ng/ml de progesterona y entre los días 20 y 25 del ciclo menstrual se obtuvieron los valores máximos de pregnandiól, encontrándose entre 3.8 y 5 mg/24 hs. En los ciclos en que se administró el SC-19198 se puede apreciar que los niveles de progesterona en ningún momento fueron mayores de 1.5 ng/ml y las cifras de pregnandiól tampoco ascendieron a más de 1 mg/24 hs durante el primero y cuarto ciclo de tratamiento, lo cual es sugestivo de ciclos anovulatorios.

En la Figura 3 se representan los hallazgos obtenidos en las tres pacientes a las que se les administró el SC-19198 a la dosis de 1.0 mg diariamente durante 21 días. Como se puede observar, en el ciclo control de las tres pacientes, los valores encontrados para la progesterona sérica y para el pregnandiól urinario entre los días 20 y 25 del ciclo fueron de 10 a 11 ng/ml y de 3.2 a 4.4 mg/24 hs respectivamente, lo cual es indicativo de

ciclos ovulatorios. Una vez iniciado el tratamiento podemos observar que tanto las cifras de progesterona y pregnandiól no fueron mayores de 1.5 ng/ml y de 1 mg/24 hs respectivamente durante le primero y cuarto ciclo bajo la acción del tratamiento, sugiriendo ausencia de ovulación.

En la Figura 4 se presentan los hallazgos obtenidos en las tres pacientes a las que se les administró el SC-19198 a la dosis de 0.5 mg diarios durante 21 días. Obsérvese, que en el ciclo control de las tres pacientes los valores encontrados entre los días 20 y 25 del ciclo para la progesterona sérica fueron de 7.8 a 10.8 ng/ml y para el pregnandiól urinario de 3.5 a 5.3 mg/24 hs, con lo cual se establece la presencia de ovulación. En las tres pacientes durante el primer ciclo de tratamiento, las cifras máximas encontradas para progesterona fueron de 1.5 ng/ml y para pregnandiól de 1 mg/24 hs. La paciente L.M. fue retirada del estudio, ya que mostró absoluto desinterés, omitiendo varias tabletas en el segundo y tercer ciclo de tratamiento y como consecuencia se embarazó. Las otras dos pacientes en el cuarto ciclo de tratamiento presentaron valores máximos de progesterona y pregnandiól de 1 ng/ml y 1 mg/24 hs respectivamente, lo cual sugiere ausencia del fenómeno ovulatorio.

Tolerancia y Efectos Colaterales:

La evaluación clínica de las pacientes bajo los esquemas terapéuticos señalados, permite mencionar que presentaron excelente tolerancia durante

EFFECTO INHIBITORIO DEL 11/3 METIL DIACETATO DE ETINODIOL DOSIS 1.5 mg / día

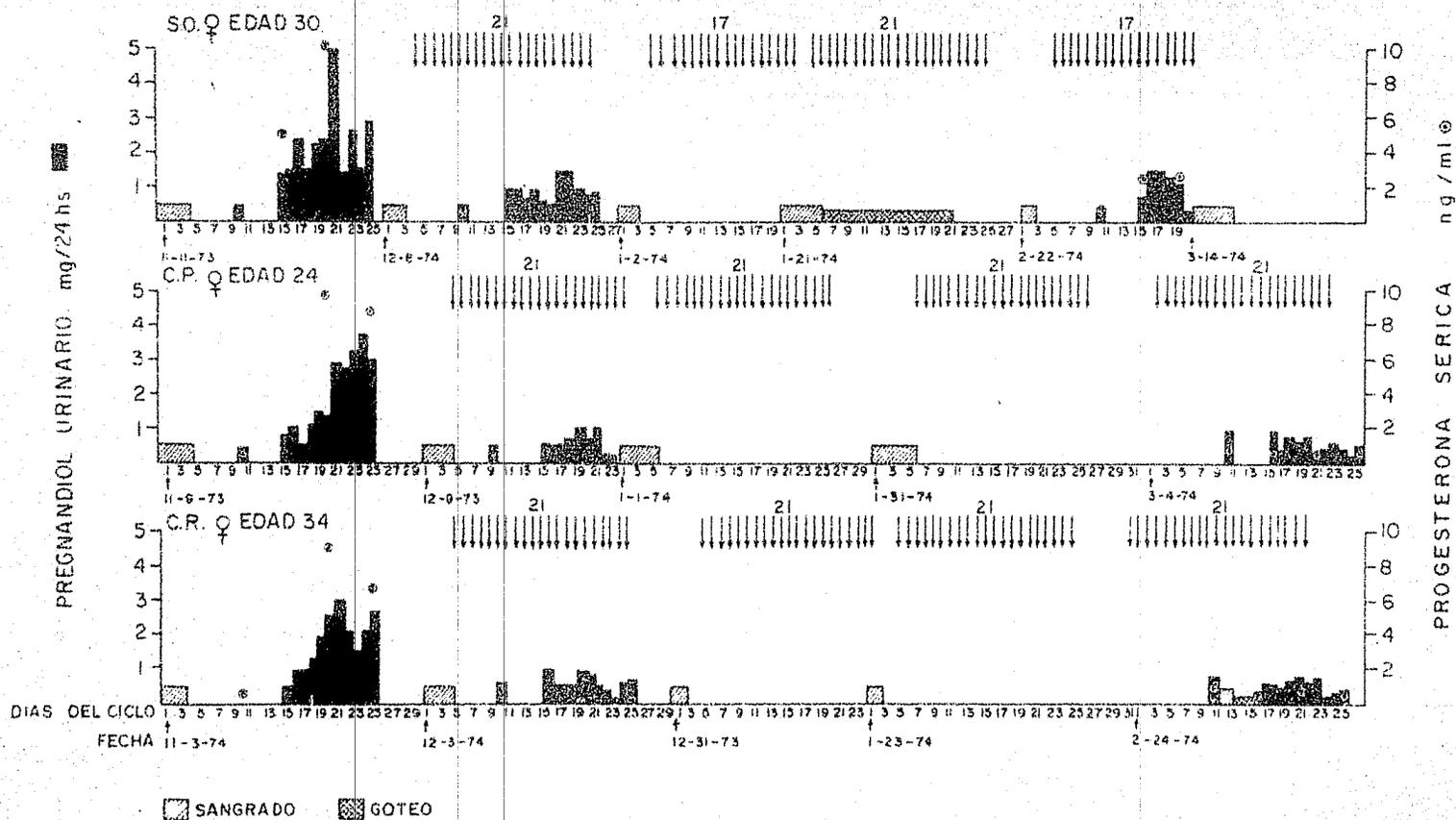


FIGURA 2

EFFECTO INHIBITORIO DEL 11/3 METIL DIACETATO DE ETINODIOL DOSIS 1.0 mg/dia

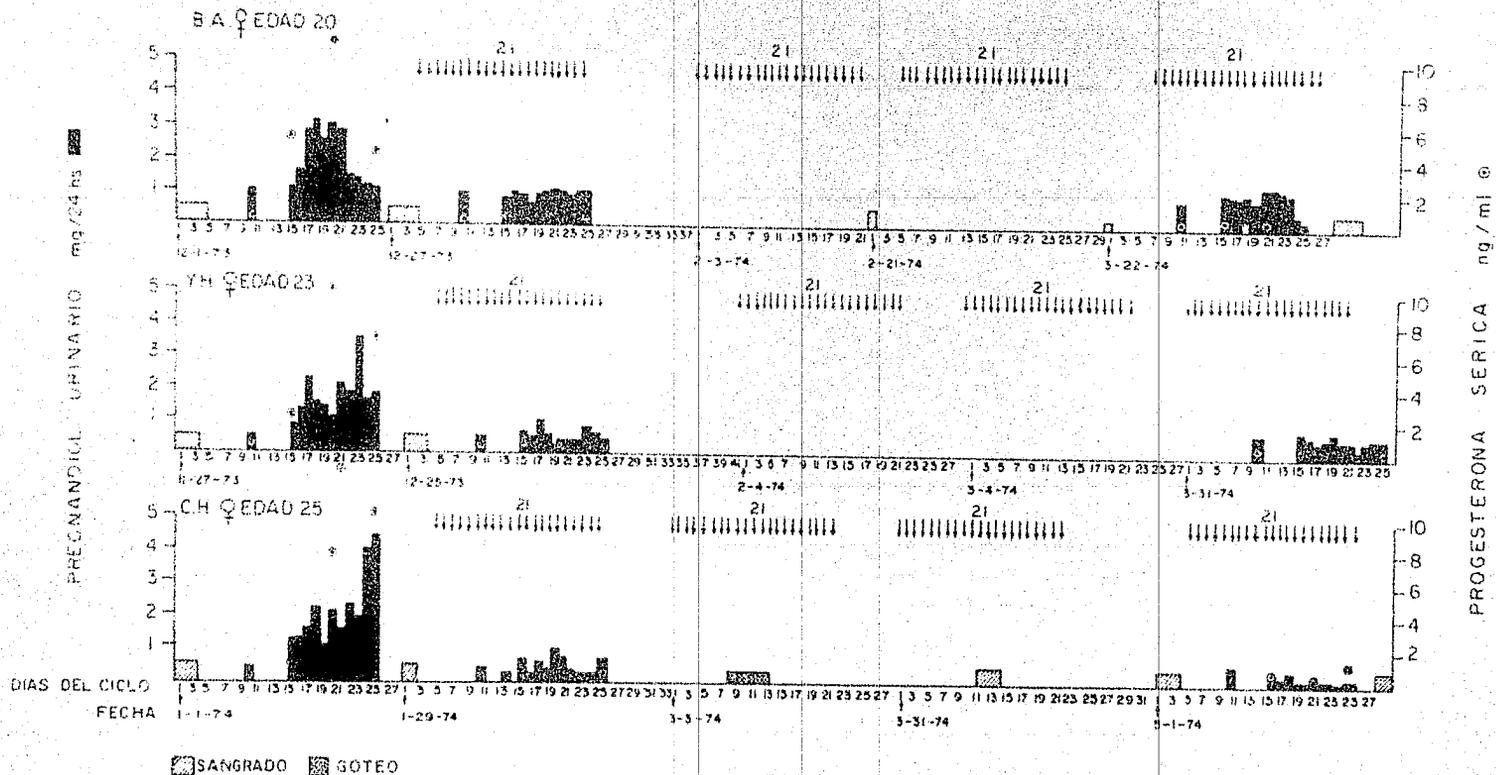


FIGURA 3

EFFECTO INHIBITORIO DEL 11/3 METIL DIACETATO DE ETINODIOL. DOSIS 0.5 mg / dia

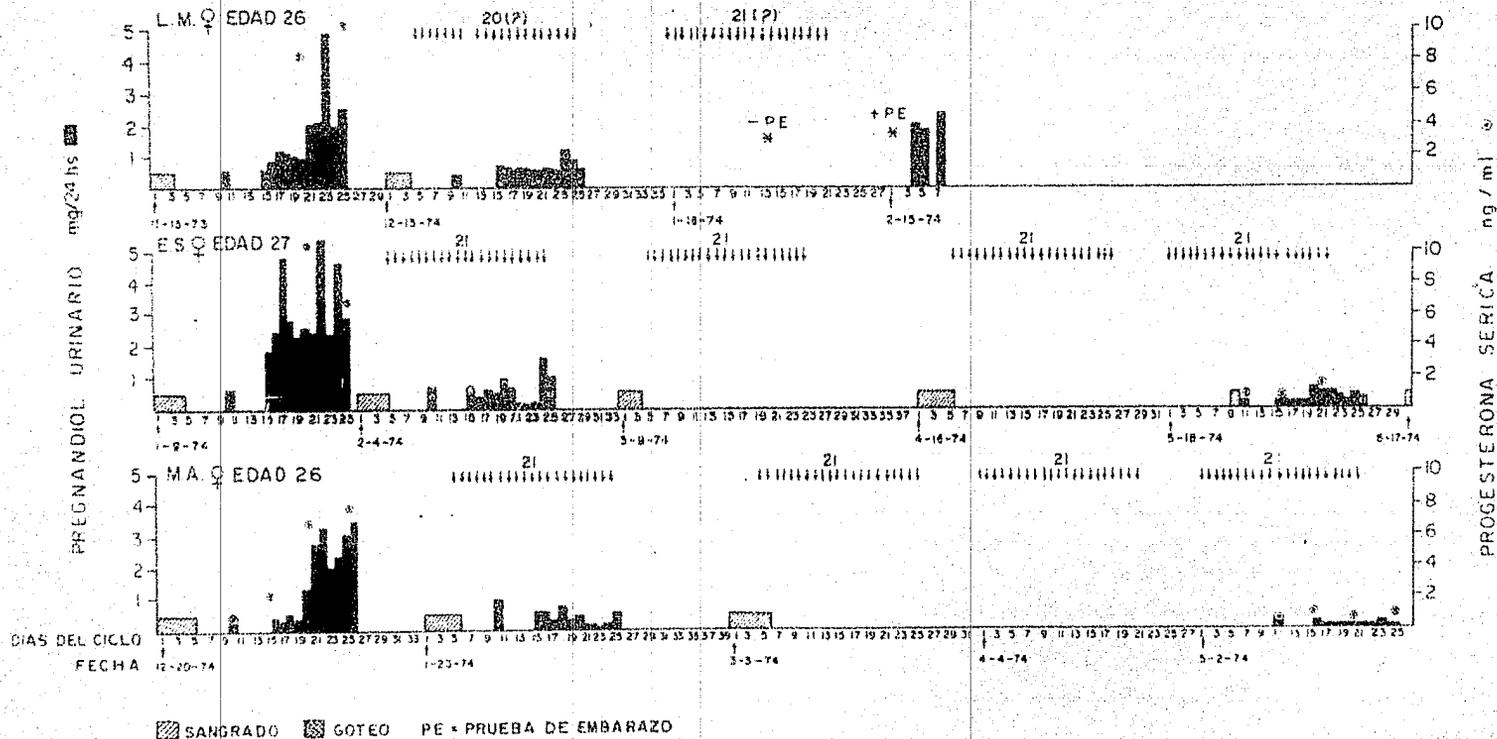


FIGURA 4

el tiempo de administración del compuesto, no existiendo en ningún momento molestias o efectos desagradables.

Efecto Sobre la Duración de los Ciclos y Sobre el Sangrado:

Con el objeto de interpretar con mayor facilidad la duración de los ciclos se clasificaron en la siguiente forma: A) "ciclos cortos" de 24 días de duración o menos; B) 25 a 35 días, estimando ésto como un ciclo "normal"; C) "ciclos largos" de 36 días de duración o más; y D) los ciclos mayores de 60 días o "amenorrea". El sangrado intermenstrual fue registrado por separado.

En las tres pacientes con la dosis de 1.5 mg de SC-19198 se estudiaron 12 ciclos. La duración de éstos osciló entre 19 y 40 días. En 2 de los 12 ciclos se observó la presencia de goteo intermenstrual y en la paciente C.P. se presentó un período de amenorrea a partir del tercer ciclo de tratamiento.

A la dosis de 1.0 mg de SC-19198, tres pacientes completaron 12 ciclos, los cuales tuvieron una duración entre 22 y 58 días. En uno de los 12 ciclos se observó la presencia de goteo intermenstrual y en la paciente Y.H. se presentó un período de amenorrea a partir del primer ciclo de tratamiento.

A la dosis de 0.5 mg de SC-19198 sólo se valoran los resultados

en dos pacientes debido a la situación ya descrita de la paciente L.M.

Los 8 ciclos tratados, tuvieron una duración entre 22 y 39 días y en ninguno se observó sangrado intermenstrual. La paciente M.A. presentó un período de amenorrea a partir del segundo ciclo de tratamiento. En la Tabla I se expresan estos resultados.

T A B L A I

SANGRADO UTERINO Y MODIFICACIÓN DEL CICLO

Dosis SC-19198 (mg)	No. de Mujeres	Total de Ciclos - Tratados	Duración del Ciclo en Días				
			24 ó menos	25 a 35	36 ó más	Amenorrea	Goteo
1.5	3	12	4	4	2	1	2
1.0	3	12	1	4	2	1	1
0.5	2	8	1	1	3	1	-

DISCUSION

El hallazgo de que el 11/β metil-diacetato de etinodiol al administrarse desde el día 5 al 25 del ciclo menstrual inhiba la ovulación, es demostrado por la ausencia conjunta de elevación de los niveles de progesterona sérica y de la excreción de pregnandiol urinario en la segunda fase de los ciclos tratados a diferencia de lo observado en los ciclos controles. Este persistente efecto inhibitorio se vió a partir del inicio del tratamiento, prolongándose durante los cuatro ciclos en que se administró este compuesto a las dosis usadas en el estudio. Estos datos nos proporcionan evidencia sugestiva de ausencia de cuerpo lúteo funcionando en todas nuestras pacientes; que puede ser derivado de un efecto inhibitorio de la ovulación o ser secundario y producir su efecto sobre la formación o funcionamiento del cuerpo lúteo.

La mayoría de las evidencias clínicas obtenidas del uso oral de progestágenos sintéticos sin actividad estrogénica intrínseca en combinación con mestranol u otros estrógenos (39-45) han demostrado tener una acción antiovlatoria fundamentalmente por modificación de la función gonadotrópica del eje hipotálamo-hipofisario, ya sea inhibiendo las concentraciones basales de gonadotropinas y evitando de esta forma la maduración folicular y por lo tanto la ovulación y la formación subsecuente del cuerpo lúteo (46) o evitando el pico ovulatorio de medio ciclo de ambas gonadotropinas (principalmente de LH), con lo cual se obtendría también un efecto anovulatorio.

Aunque existen algunos estudios clínicos (47-49) y experimentales (50, 51) que demuestran que ciertos esteroides anticonceptivos pueden alterar la respuesta ovárica a la estimulación gonadotrópica, interfiriendo con la biosíntesis y catabolismo de las hormonas ováricas, los hallazgos obtenidos por la administración del SC-19198 a nuestras pacientes parece depender de un efecto similar al de las combinaciones de otros progestágenos con estrógenos derivándose principalmente de una alteración inducida y reversible de la secreción gonadotrópica del eje hipotálamo-hipofisario. El potente efecto progestacional de este compuesto, acompañado de una actividad estrogénica intrínseca y la comprobada acción inhibitoria sobre los niveles de LH en animales de experimentación cuando fueron dadas a dosis equivalentes a las empleadas en nuestro estudio, sostienen lo postulado.

La administración oral de esta sustancia a las dosis de 1.5 mg, 1.0 mg y 0.5 mg produjo cierta tendencia a la prolongación de los ciclos. Pudimos notar que el escaso goteo intermenstrual que apareció en 2 de cada 12 ciclos tratados con 1.5 mg y 1.0 mg respectivamente del 11β metil diacetato de etinodiol, no se presentó en los 8 ciclos en que se administraron dosis de 0.5 mg, manteniéndose el mismo efecto antiovulatorio. La búsqueda de la dosis adecuada que proporcione óptima seguridad con un mínimo de molestias será producto de investigaciones futuras.

La buena tolerancia de esta droga, aún a la dosis de 1.5 mg y la

eficaz acción ovulostática, abren con este compuesto una etapa prometedora en el campo de la anticoncepción oral.

BIBLIOGRAFIA

1. Makepeace, A.W., Weinstein, G.L., and Friedman, M.H.: *Am. J. Physiol.*, 119:512, 1937.
2. Sturgis, S.H., and Albright, R.: *Endocrinology*, 26:68, 1940.
3. Pincus, G.: *Proc. Fifth I.P.P.F. Conference, Tokio, Japon*, 175, 1955.
4. Martínez-Manautou, J., Cortez, V., Giner, J., Aznar, R., Casasola, J., and Rudel, H.W.: *Fertil. and Steril.*, 17:49, 1966.
5. Pincus, G.: *The control of Fertility*. Academic Press, Inc., New York, N.Y. 1965.
6. Drill, V.A.: *Oral Contraceptives*. Mc Graw-Hill Book Co., New York, N.Y. 1966.
7. Baran, J.S., Lennon, H.D., Mares, S.E., and Nutting, E.F.: *Experientia*, 26:762, 1970.
8. Elton, R.L., Calhoun, D.W., and Nutting, E.F.: (No publicado).
9. Elton, R.L., Klimstra, P.D., and Colton, F.B.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 121:1194, 1966.
10. Clauberg, C.: *Zentr. Gynakol.*, 54:2757, 1930.
11. Mc Phail, M.K.: *J. Physiol.*, 83:145, 1934.
12. Rubin, B.L., Dorfman, A.S., Black, L., and Dorfman, R.I.: *Endocrinology*, 49:429, 1951.
13. Edgren, R.A.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 92:569, 1956.
14. Berkson, J.: *J. Amer. Sta. Assoc.*, 48:565, 1953.
15. Edgren, R.A.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 94:537, 1957.
16. Saunders, F.J., and Drill, V.A.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 71: 516, 1958.

17. Pincus, G., Chang, M.C., Zarrow, M.X., Hafez, E.S.E., and Merrill, A.: *Endocrinology*, 59:695, 1956.
18. Peterson, D.L., Edgren, R.A., and Jones, R.C.: *J. Endocrinology*, 29:255, 1964.
19. Parlow, A.F.: In Albert, A. (Ed) *Human Pituitary Gonadotropins*, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 301, 1960.
20. Steelman, S.L., and Pohley, F.M.: *Endocrinology*, 53:604, 1953.
21. Smith, M.G.: *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 39:203, 1926.
22. Edgren, R.A., and Shypley, G.C.: *Fertil & Steril.*, 15:202, 1964.
23. Saunders, F.J.: *Physiological Reviews*, 48:601, 1968.
24. Nutting, E.F., and Mares, S.E.: *Progr. Endocr. Soc. Abstract.*, 239, 1967.
25. Chang, M.C.: *Endocrinology*, 81:1251, 1967.
26. Eisenberg, E., and Gordan, G.S.: *J. Pharm. Exp. Therap.*, 99:38, 1950.
27. Saunders, F.J., and Drill, V.A.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 94:646, 1957.
28. Winter, C.A., Risley, E.A., and Nuss, G.W.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 111:544, 1962.
29. Lennon, H.D.: *Steroids*, 5:361, 1965.
30. Lennon, H.D.: *J. Pharm. Exp. Therap.*, 151:143, 1966.
31. Seligson, D., Marino, J., and Dobson, E.: *Clin. Chem.*, 3:638, 1957.
32. Ortiz, S., Benencia, H., y Morato, T.: *Manuscrito en preparación.*
33. Bush, I.E.: *Biochem. J.*, 50:370, 1952.

34. Abraham, G.E., Tulchinsky, D., and Korenman, S.G.: *Biochem. Med.*, 3:365, 1970.
35. Goldzieher, J.W., and Nakamura, Y.: *Acta Endocrinol. (Kbh)*, 41: 371, 1962.
36. Rojo, B.: Tesis Recepcional. Universidad Motolinia, México, 1963.
37. Allen, W.J.: *J. Clin. Endocrinol.*, 10:71, 1950.
38. Gual, C.: Excerpta Médica Foundation. Intl. Congr. Series, 104: 137, 1966.
39. Buchholz, R., Nocke, L., and Nocke, W.: *Internat. J. Fertil.*, 9:231, 1964.
40. Erb, H., and Keller, M.: *Gynaecologia*, 158:1, 1964.
41. Østergaard, E., and Starup, J.: Proceedings Fifth Conference of the Europe and Near East Region of the I.P.P.F. 33, 1966.
42. Schmidt-Elmendorff, H., and Kopera, H.: *Excerpta Med. (Amst) Internat. Congr. Series.*, 30:89, 1966.
43. Starup, J.: *Acta Endocrinol. (Kbh)*, 54:637, 1967.
44. Ryan, G.M., Goss, D.A., and Reid, D.E.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, 94:515, 1966.
45. Stevens, V.C., and Vorys, N.: *Obstet. & Gynec. Surv.*, 22: 781, 1967.
46. Gutiérrez-Najar, A., Cortés-Gallegos, V., and Martínez-Manautou, J.: V Reun. An. Soc. Mex. Nut. Endocrinol. Ixtapan de la Sal México, Dic. p. 3, 1964.
47. Gual, C.: Paper presented at the Eight Conference of the I.P.P.F. Santiago, Chile, April, 1967.
48. Hecht-Lucari, G.: *Internat. J. Fertil.*, 9:205, 1964.
49. Lunenfeld, B., Sulimovici, S., and Rabau, E.: *J. Clin. Endocrinol.*, 23:391, 1963.

50. Diczfalusy, E.: Brit. M.J., 2:1394, 1965.

51. Starup, J., and Østegaard, E.: Acta Endocrinol. (Kbh) 52: 292, 1966.