

## CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DE LA ACCIÓN ANESTÉSICA DE LA PROGESTERONA Y DEL ACETATO DE DESOXICORTICOESTERONA

Dres. J. MONGUIÓ FONTS, J. MIGUEL MARTÍNEZ y S. ROSSI D'ANGELI

**E**L estudio de la acción farmacobiológica de los esteroides atrae cada día más la atención de los endocrinólogos, porque constituyen un grupo de sustancias muy difundidas en la naturaleza, y poseen una diversidad de actividades hormonales y metabólicas de gran eficacia terapéutica; a ellas pertenecen los ácidos biliares, las diferentes vitaminas D, las hormonas sexuales y de la corteza suprarrenal y ciertos glucósidos digitálicos; todos proceden estructuralmente del núcleo cíclico del fenantreno de la colesterina, la cual por degradación de su cadena lateral da lugar a una sustancia tetranuclear del tipo de la Pregnanolona (MARRIAN) a expensas de la cual, las diversas glándulas de secreción interna las convierten en hormonas esteroides inespecificadas, bajo control hipofisario, poseyendo determinadas acciones que pueden agruparse en foliculoide, testoide, luteoide, corticoide, espermatogénica, renotrópica, etcétera.

Todos estos esteroides son metabolizados por el hígado, gracias a la actividad enzimática que posee este órgano, el cual está supeditado a su vez a una serie de factores que entre los más conocidos destacan por su importancia las hormonas de la hipófisis de la corteza suprarrenal y del complejo vitamínico B. Es decir, que para que la acción hormonal metabólica de estas sustancias esteroides se manifieste, no sólo depende de su constitución química, sino de la interrelación entre los diversos esteroides entre sí y estos a su vez de la correlación endocrina hipófiso-cortical que rige el anabolismo (Marañón) y catabolismo de los esteroides.

Estudiando la interrelación de los diversos esteroides, SELYE descubrió la acción anestésica de algunos de ellos, y clasificando los esteroides según su actividad foliculoide o anestésica llegó a establecer un orden natural de muchos de ellos, relacionando su estructura química con la acción farmacológica, admitiendo que los esteroides de acción foliculoide o anestésica puros tales como el estradil y la pregnanodiona respectivamente deben considerarse como productos finales del metabolismo esteroide y sacando como consecuencia que la máxima acción anestésica, la poseen aquellos esteroides que tienen en su estructura un oxígeno en los dos extremos de su molécula, como sucede en la Progesterona y en el acetato de desoxicorticoesterona.

Dada la importancia de estas afirmaciones, nos ha interesado estudiar el efecto anestésico de estos esteroides, contrastando el efecto de la Progesterona y del acetato de desoxicorticoesterona con el de la Testosterona. Máxime teniendo en cuenta que FARRON, CAN y KRAUTZ impugnaron el efecto anestésico de las dos primeras atribuyéndolo exclusivamente a un efecto depresivo, producido

por la administración de grandes dosis de esteroides. Como, por otra parte, conocíamos los trabajos de TIPTON, sobre la influencia de los esteroides sobre la permeabilidad celular, y los de SPIEGEL en los cuales se apreciaba una elevación del umbral eléctrico para la reactividad convulsiva del sistema nervioso central, producida indistintamente tanto con el acetato de desoxicorticoesterona como con la Testosterona y Progesterona, nos hizo dudar sobre las afirmaciones categóricas de SELYE; con objeto de aclarar estos conceptos emprendimos este trabajo, procurando fijar nuestra atención sobre su acción farmacológica y metabólica.

### Método experimental

Empleamos lotes de 6 ratas blancas, de 100 a 150 grs. de peso, a las cuales les inyectamos por vía intraperitoneal preparados comerciales en solución oleosa de Progesterona (Organon), de acetato de desoxicorticoesterona (Percorten Ciba) y de Testosterona (Perandren de la misma casa), determinando la dosis mínima necesaria, para obtener los signos de anestesia caracterizados por somnolencia, reducción de los movimientos espontáneos, ataxia, la alteración de los reflejos de enderezamiento y reducción de las reacciones a los estímulos dolorosos.

Una vez conseguido el efecto anestésico completo, previa incisión de la pared abdominal extrajimos sangre por punción intracardiaca directa para determinaciones glucémicas y recogimos el músculo diafragmático, el hígado y el cerebro para la determinación metabólica del CO<sub>2</sub> por el método de Warburg y de la reacción exoquinásica del mismo, determinada por el método de Cori.

### Resultados

Rápidamente nos dimos cuenta del efecto variable que una misma dosis producía según fuese el sexo y tamaño del animal, de tal forma que para conseguir un efecto anestésico con dosis mínimas, tuvimos que recurrir a las ratas hembras, pues tanto para la desoxicorticoesterona como para la Progesterona, las ratas machos son mucho más resistentes y requieren una dosis 10 veces superior; ni con el Perandren ni con dosis 100 veces superiores pudimos apreciar el menor efecto anestésico; los animales que pesan más de los 150 gramos también se muestran más resistentes, así como aquellos a los cuales les hemos inyectado en el transcurso de días sucesivos.

### Efecto anestésico

Inyectando a ratas hembras de 100 grs. Progesterona a la dosis de 5 mgrs. por c.c. conseguimos observar, a los 20 minutos y previa una ligera fase de excitación, sistemáticamente una reducción de los movimientos espontáneos, ataxia de las patas posteriores, cierre de los párpados, inmovilidad y pérdida del equilibrio estático pudiendo practicárseles cualquier intervención sin el menor signo de defensa.

Si se deja evolucionar el curso de la anestesia, a las 2 horas y en forma bastante brusca el animal se recupera completamente.

Con la desoxicorticoesterona observamos, que con dosis débiles de 5 mgrs. por c.c., la dosis mínima eficaz fué de 20 mgrs.; pero inyectando a concentraciones mayores de 15 a 20 mgrs. por c.c. se consiguió un efecto anestésico semejante, pero con prodromos atáxicos más acentuados, como si a esta concentración se consiguiese un nivel sanguíneo más eficiente; inyectando Perandren a dosis de 20 y 30 mgrs. no pudimos observar nunca el menor efecto anestésico.

Determinando el  $\text{CO}_2$  de los tejidos, solo pudimos encontrar una disminución del  $\text{CO}_2$  del tejido cerebral más acentuado con la Progesterona II, 7 que con el Percorten 2, 3, con el músculo e hígado no pudimos apreciar diferencia alguna.

En sangre se practicaron sistemáticamente glucemias (SALAZAR) observando constantemente un promedio hipoglucémico, que para el Percorten fué de 16 mgrs. % y para la progesterona de 20 mgrs. % y la reacción exoquinásica resultó más inhibida por la acción del Percorten promedio de (glucosa desaparecida del medio) 4 mgrs.

### Comentarios

Estos resultados nos confirman, que tanto la Progesterona como el acetato de desoxicorticoesterona, poseen una acción anestésica evidente y verdadera, pudiendo efectuarse intervenciones en el animal del mismo modo que se consigue con el éter o la avertina y que la acción depresora observada por FARRON CAN y KRAUTZ, es debida a que las condiciones de experimento no son comparables con las de SELYE, pues aquellos observaron el efecto inyectando colestestina disuelta en alcohol polietilénico, y este alcohol puede enmascarar los resultados, mientras que SELYE inyectó los esteroides intraperitonealmente como hemos hecho nosotros disueltos en aceite; y que este efecto no obedece a ningún factor que exista en la disolución de aceite, lo tenemos en la contraprueba efectuada con el Perandren disuelto en el mismo aceite, no observándose el menor efecto.

Otro hecho que aboga a favor de la acción anestésica de los centros nerviosos, es la disminución del  $\text{CO}_2$  similar a lo que ocurre con la anestesia eterea.

Los animales tratados con acetato de desoxicorticoesterona presentan, en general, trastornos atáxicos mucho más acentuados y duraderos que los tratados con Progesterona; esto lo creemos debido a una perturbación iónica, por transmineralización potásica del músculo, y el trastorno del metabolismo hidro carbonado con su hipoglucemia, a una inhibición tóxica en la producción de glucocorticoides causada por la hiperdosificación con desoxicorticoesterona.

Los otros factores que influyen de un modo decisivo sobre la actividad anestésica de estos esteroides, son el sexo, la edad, el peso y el haber sido tratados previamente con los mismos esteroides.

El sexo tiene una influencia decisiva: para obtener el mismo efecto anestésico con una dosis mínima de Progesterona o de acetato de desoxicorticoesterona la sensibilidad es mucho mayor en la rata hembra que en la rata macho; este necesita una dosis 10 veces superior, lo cual creemos está relacionado con la diferente capacidad de degradación enzimática hepática, que poseen las ratas machos y ratas hembras, problema que estamos actualmente estudiando con Rossi, y que indudablemente está relacionado con la constelación endocrina hipófiso-cortical, no influyendo para nada ni el tiroides ni el riñón. La resistencia que adquieren los animales en el curso de inyecciones repetidas, no se trata de un proceso de inmunidad sino de aumento de la resistencia a la acción farmacológica.

El efecto anestésico de la Progesterona difiere algo del conseguido con el acetato de desoxicorticoesterona, en el sentido de que la acción de la primera es más central, recuperándose rápidamente el animal mediante la inyección de 0,2 c.c. de Metrazol (Cardiazol), mientras que la anestesia con el acetato de desoxicorticoesterona se antagoniza sólo en parte mejorándose la ataxia mediante la inyección isotónica de Cloruro potásico 2 c.c.

El hecho de que a pesar de la inyección de grandes dosis de Testosterona,

no se observe efecto alguno, nos confirma el criterio de que para que se manifieste la acción anestésica es indispensable que en la estructura química del esteroide, los dos extremos de su molécula estén ocupados por oxígeno tal como sucede con la Progesterona, pero que la presencia del grupo hidroxílico en el (C 17), interfiere su acción sobre el sistema nervioso central manifestándose más la perturbación periférica.

### Conclusiones

La inyección intraperitoneal de una solución de Progesterona, o de acetato de desoxicórticoesterona a la dosis mínima eficaz, produce en la rata hembra un efecto anestésico verdadero. El mecanismo de acción lo creemos algo diferente, el de la Progesterona es fundamentalmente nervioso central mientras que el del acetato de desoxicórticoesterona, interviene una perturbación metabólica periférica en forma muy importante.

Creemos que la diferente actividad biológica de las hormonas esteroides no sólo depende, de su estructura química muy similar en todas ellas, sino también del estado funcional del sistema hipófiso-cortical, que de un modo muy directo rige la actividad anabólica y catabólica de los sistemas enzimáticos del hígado y de la corteza suprarrenal.

### Bibliografía

- Spiegel y Wyes: Anticonvulsionant effects of Steroids; *The J. of Lab. and Clin. Med.* 30, 947. 1945.
- Tipton SR.: Effect of cortin on Electrolyte Changes in lat. musc.; *Am. J. Physiol* 124, 322, 1938.
- Sely H.: Anesthetic Effect. of Steroids Hormones; *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 46, 116. 1941.
- Idem *Endocrinology*: 30, 437 - 1942.
- Idem *J. Lab. and Clin. Med.* 27, 1051, 1942.