

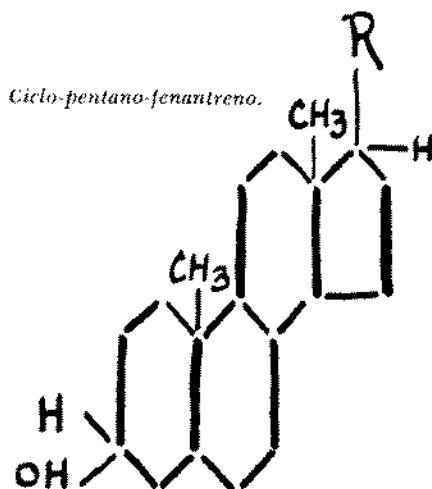
CORRELACION QUIMICA DE LOS ESTERIOIDES

Trabajo presentado por el Prof. FERNANDO SCHOONEWO ff. M, en la V Semana Médica Nacional reunida en Barranquilla.—Diciembre de 1946, como delegado de la Facultad de Medicina de Bogotá.

Comenzaremos por definir primeramente qué son los Esteroles y qué son los Esteroides, a qué grupo químico pertenecen y cuáles son las relaciones químicas que guardan entre sí, para poder ver cuáles son las correlaciones estereoquímicas de estos compuestos.

Los Esteroles o alcoholes sólidos, son estéridos que poseen como parte fundamental de su molécula la estructura del Ciclo-Pentano-Fenantreno, sin o con una, dos o tres dobles enlaces o ligaduras, y una, dos o tres funciones alcohólicas.

Los Esteroides, son cuerpos químicos por lo general derivados de los esteroles, con el agregado de otra u otras funciones químicas: ácida, cetónica, aldehídica, etc.; con persistencia del esqueleto fundamental, de aquellos, más o menos Hidrogenado y aún con apertura de alguno de sus anillos.



El Colesterol fue aislado por primera vez de los cálculos biliares. Existe en todos los tejidos en cantidades muy variables, pero en abundancia: en el cerebro, en el tejido nervioso, en la glándula suprarrenal, en el ovario y en el testículo.

Es una sustancia incolora, que cristaliza en placas rectangulares, con bordes dentados, insoluble en agua, pero puede dar en ella soluciones coloidales; soluble en los disolventes de las grasas.

En las heces no hay Colesterol, algunas veces se encuentran ínfimas cantidades, lo que significa que esta sustancia es absorbida por el epitelio intestinal. En su carácter de alcohol monovalente, forma ésteres con los cloruros o los anhídridos de ácidos, siendo los más importantes el Propionato y el Alofanato. El Colesterol es antitóxico antihemolítico, regulador de la permeabilidad celular, regenerador de los tejidos y favorecedor del desarrollo del cabello y cicatrización de las heridas; bloquea las saponinas, formando compuestos insolubles y es el cuerpo a partir del cual el organismo forma infinidad de esteroides, tales como los ácidos biliares, la Vitamina D y algunas hormonas, como veremos más adelante, teniendo en cuenta la estructura química de dichos compuestos.

El Colesterol irradiado con rayos ultravioletas o con rayos X tiene la propiedad de almacenar energía radiante, transformándose en un cuerpo foto-activo y adquiere la propiedad de impresionar las placas fotográficas. El proceso que sufre durante la irradiación es una oxidación, adquiriendo coloración amarilla. El Colesterol también ofrece el fenómeno del heliotropismo positivo. Los órganos colesterógenos son la corteza suprarrenal, el cuerpo lúteo del ovario y el bazo, siendo en el hígado en donde sufre las modificaciones necesarias para ser retenido o eliminado.

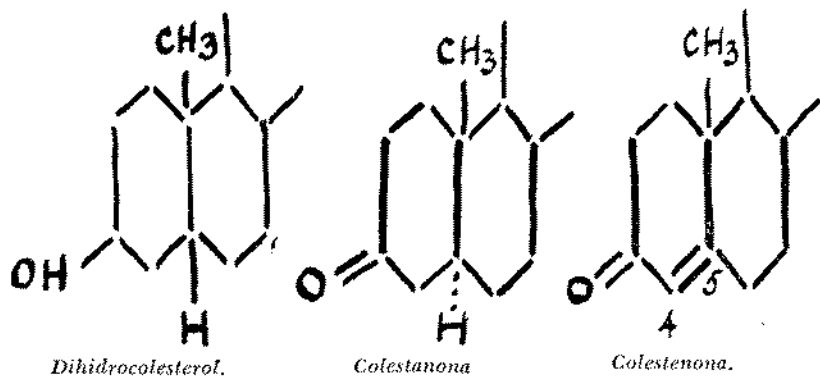
La absorción del Colesterol depende de la cantidad de grasa absorbida al mismo tiempo y de su solubilidad en la bilis; se absorbe a través de los vasos quilíferos y se esterifica durante este proceso; en la sangre se encuentra Colesterol libre y sus ésteres, hecho que induce a creer que actúa como un transportador de ácidos grasos; un tercio está en la sangre bajo la forma de Colesterol libre y del 60 a 70% está combinado o esterificado; esta relación tiende a ser constante y disminuye en condiciones patológicas y especialmente en las afecciones hepáticas. Su presencia en todas las células del organismo, supone su intervención en la fisiología celular, además contribuye a formar la bilis y es el precursor de los otros esteroides.

Siempre se ha supuesto que el Coprosterol encontrado en las heces es un producto de reducción directa del Colesterol, sin embargo se ha demostrado que el dehidrocolesterol obtenido por reducción del Colesterol es un isómero del Coprosterol.

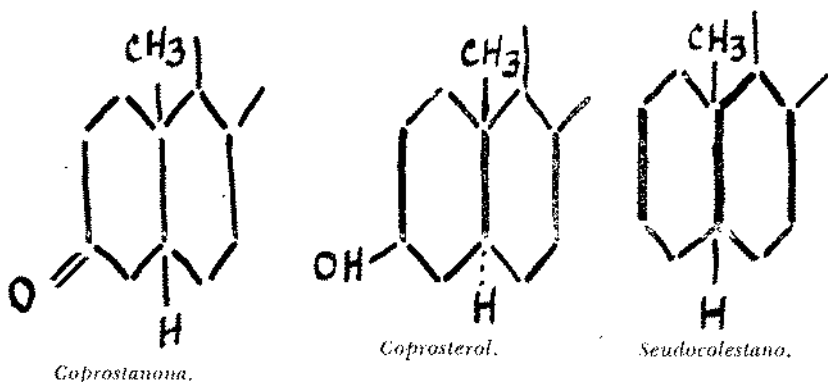
Semiología del Colesterol.—El Colesterol aumenta en la sangre después de cualquier comida, aun cuando ésta esté privada de dicho estérido, en este caso proviene de la bilis; el Colesterol aumenta al mantener al individuo durante mucho tiempo con una dieta carnea. Durante los 3 ó 4 últimos meses del embarazo hay hipercolesterolemia; después del parto este aumento desaparece, al ser eliminado por la leche. En el período pre-mensual se ha encontrado hipercolesterolemia. En el hipertiroidismo se encuentra hipocolesterolemia y en el hipotiroidismo hay hipercolesterolemia. En las infecciones crónicas: sífilis, lepra y T. B. C., hay hipocolesterolemia. En las infecciones febriles crónicas la hipocolesterolemia es la regla y es tanto más baja cuanto mayor sea la infección. En la litiasis biliar hay aumento de la colesterolemia con hipocolalecolia, lo mismo que en la hepatitis icterígena y en la ictericia catarral. En la arterioesclerosis y en el alcoholismo, se ha encontrado hipercolesterolemia.

DERIVADOS DEL COLESTEROL.—Cuando se hidrogena el Colesterol se produce dihidrocolesterol, rompiéndose el doble enlace y el cual se encuentra también en pequeña cantidad, conjuntamente con el Colesterol, en casi todos los tejidos animales. Por oxidación el dihidrocolesterol de la Colestanona:

El isómero con doble enlace en 4-5 da también por oxidación



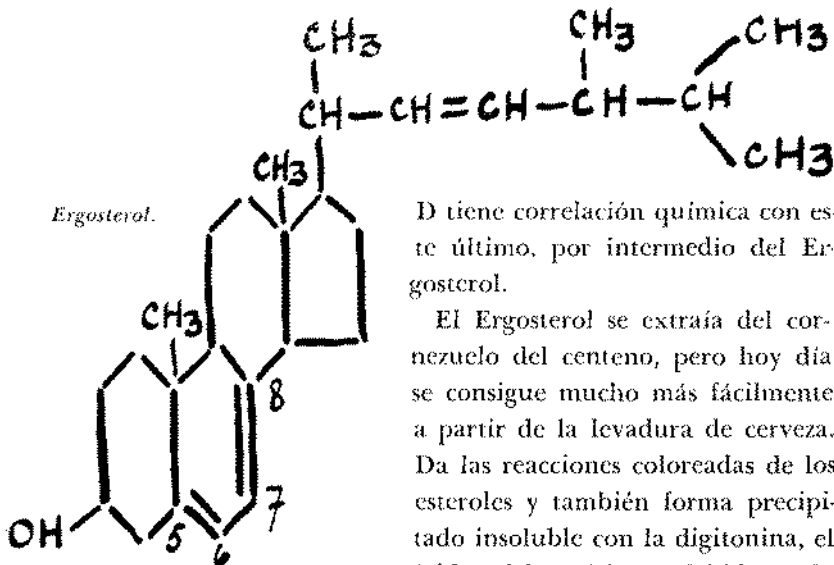
una cetona: la Colestenona, la cual al reducirse da un isómero de la Colestanona, llamado Coprostanona:



La Coprostanona y la Colestanona difieren solamente en la orientación de los grupos unidos al átomo de carbono cinco (5).

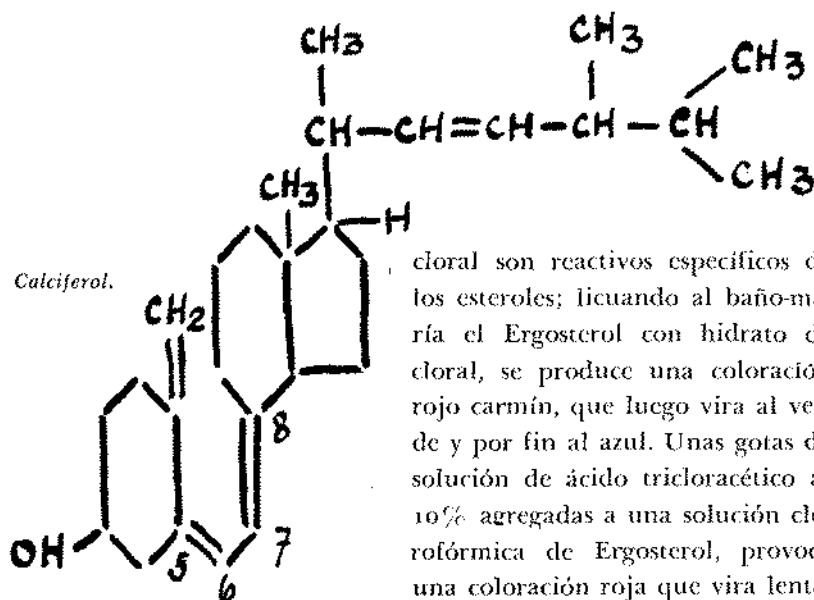
El *Coprosterol* proviene del Colesterol, isómero con doble enlace entre 4 y 5, este enlace se pierde y da primero la Coprostanona. Luego el Coprosterol pierde el grupo OH del carbono 3 y queda el Coprostanano o seudocolestano; el cual se encuentra en las heces y como producto de reducción del medio intestinal:

2º) ERGOSTEROL. VITAMINA D.—El precursor de la Vitamina D en el organismo es el Ergosterol, colestérico que tiene una estructura química similar a la del Colesterol, pudiéndose decir que la Vitamina



D tiene correlación química con este último, por intermedio del Ergosterol.

El Ergosterol se extraía del cornezuelo del centeno, pero hoy día se consigue mucho más fácilmente a partir de la levadura de cerveza. Da las reacciones coloreadas de los esteroides y también forma precipitado insoluble con la digitonina, el ácido tricloroacético y el hidrato de



cloral son reactivos específicos de los esteroides; licuando al baño-maría el Ergosterol con hidrato de cloral, se produce una coloración rojo carmín, que luego vira al verde y por fin al azul. Unas gotas de solución de ácido tricloroacético al 10% agregadas a una solución cloroformica de Ergosterol, provoca una coloración roja que vira lentamente hacia el azul.

El Colesterol se encuentra en la fracción insaponificable del aceite de hígado de bacalao, el cual se transforma en Ergosterol, este también se ha encontrado en la porción insaponificable del aceite de hígado de bacalao. La irradiación del Ergosterol produce una sustancia antirraquítica, la cual se ha logrado aislar y ha sido denominada *Calciferol* o *Drisdol* o *Vitamina D-2*, pues la que primitivamente se denominó *Vitamina D* es una mezcla de *Lumisterol* y *Calciferol* y es la vitamina natural.

Esta conversión del Ergosterol en *Vitamina D-2* requiere la apertura del segundo anillo y conforme se ve en la fórmula la introducción de un cuarto doble enlace entre los carbonos 10 y 18, sustituyéndose el grupo metilo CH_3 en posición 10 por un grupo metileno CH_2 , lo cual hace que se eleven a tres los dobles enlaces conjugados.

El *Calciferol* es una sustancia cristalina, blanca, insoluble en el agua y soluble en los disolventes orgánicos y en las grasas.

A diferencia del Ergosterol no precipita con la digitonina. La *Vitamina D* natural tiene propiedades físicas y químicas similares al *Calciferol*.

Varietades de Vitamina D.—El Ergosterol irradiado (*Calciferol*) y la *Vitamina* antirraquítica del aceite de hígado de bacalao no son

el mismo cuerpo, y parece probable, a juzgar por la observación de que el Calciferol no resulta tan eficaz en la curación del raquitismo de los pollos, como una cantidad equivalente de Vitamina D procedente del aceite de hígado de bacalao; así, Windaus oxidando el acetato de colesterol con ácido crómico, obtuvo 7-cetocolesterol, el cual redujo después a 7-hidroxicolesterol. El dibenzoato de este cuerpo fue calentado al vacío y a 200 grados, con lo cual se separa una molécula de ácido benzoico y se forma otro doble enlace en la posición 7-8, esta sustancia es el 7-dehidrocolesterol y su nuevo doble enlace en el segundo anillo corresponde al del Ergosterol, siendo su espectro de absorción en el ultravioleta igual al de este último.

La irradiación del 7-dehidrocolesterol produce una sustancia anti-raquíutica más activa que el Calciferol, en las pruebas hechas en polluelos; esta sustancia se llama Vitamina D-3 y Schoenheimer cree que la provitamina y la Vitamina D, de los órganos de los animales superiores, sean derivados del Colesterol y no del Ergosterol.

El 7-dehidrocolesterol y la Vitamina D-3 son de origen exclusivamente animal. El Ergosterol y el Calciferol son productos esencialmente vegetales, aunque también pueden encontrarse en los organismos animales, donde se forman a partir de los alimentos que consumen.

El 7-dehidrocolesterol, que es realmente la provitamina D natural, se ha aislado también de los aceites de hígado de ciertos peces, como el atún, tiburón y pez espada.

Wintersteiner ha demostrado que la oxidación, por medio del aire, del Colesterol, lo cambia en 7-cetocolesterol, lo cual hace suponer la existencia de un intermediario posible en la formación de la Vitamina D-3 en el organismo animal.

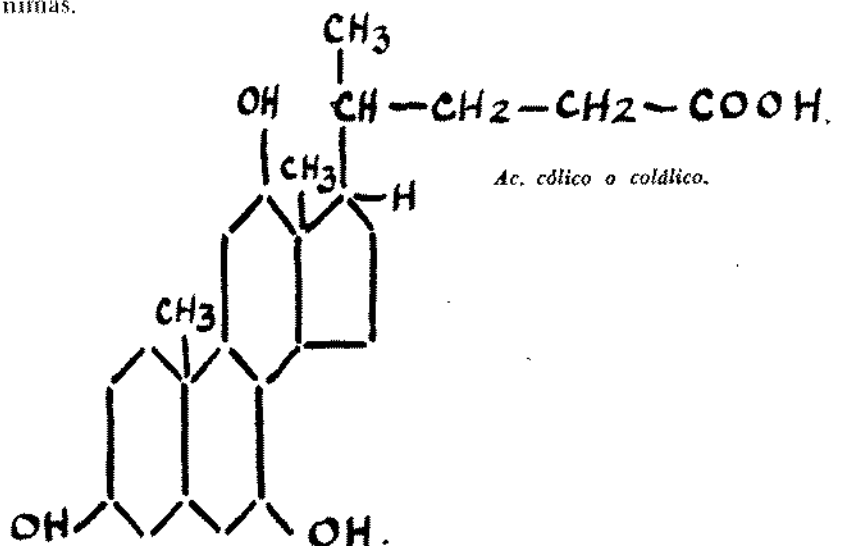
La Vitamina D no se encuentra muy repartida en la naturaleza, fuera del aceite de hígado de bacalao, atún, tiburón y pez espada; son pequeñas las cantidades de vitamina que se encuentran en los alimentos naturales, la mayor parte de la vitamina que necesita nuestro organismo se produce exponiendo la epidermis a la irradiación solar y a partir de la provitamina existente en la economía y en especial del Colesterol. Después de los aceites ricos en Vitamina D, les siguen la yema de huevo y la mantequilla; la leche es más pobre en el factor antirraquíutico.

La acción de la Vitamina D consiste en aumentar la absorción del calcio y del fósforo por el intestino y en regularizarlas cuando el

ingreso de estas sustancias es incoordinado. Además, mantiene el equilibrio necesario para el funcionamiento armónico de los órganos entre el balance "calcio-fósforo" y parece que actúa también sobre el metabolismo del magnesio. La falta de Vitamina D en el raquitismo trae como consecuencia hipofosfatemia con modificaciones variables del calcio sanguíneo; aumenta la excreción del calcio por las heces; está aumentada también la excreción fecal de los fosfatos; hay hipofosfatemia e hipocalciuria; está aumentada la actividad de la fosfatasa sérica.

ESTEROIDES BILIARES.—Poseen un esqueleto cíclico idéntico al del Colesterol y una cadena lateral más corta con función ácida. Todos son compuestos hidroxilados. Se encuentran en la bilis en cierta proporción bajo la forma de sales, principalmente de sodio, el resto se encuentra unido a la glicocola y a la taurina. Se forman en el hígado y pueden ser aún sintetizados en el organismo humano. Son sustancias incoloras, poco solubles en el agua, sus sales son batotónas es decir, disminuye la tensión superficial de las soluciones; favorecen la disolución acuosa de sustancias poco solubles y aun insolubles (digestión de las grasas); favorecen también la solubilidad en la bilis, de las lecitinas, jabones y del mismo Colesterol.

Los ácidos biliares se reabsorben casi completamente en el intestino, pues no aparecen en las materias fecales sino en cantidades mínimas.

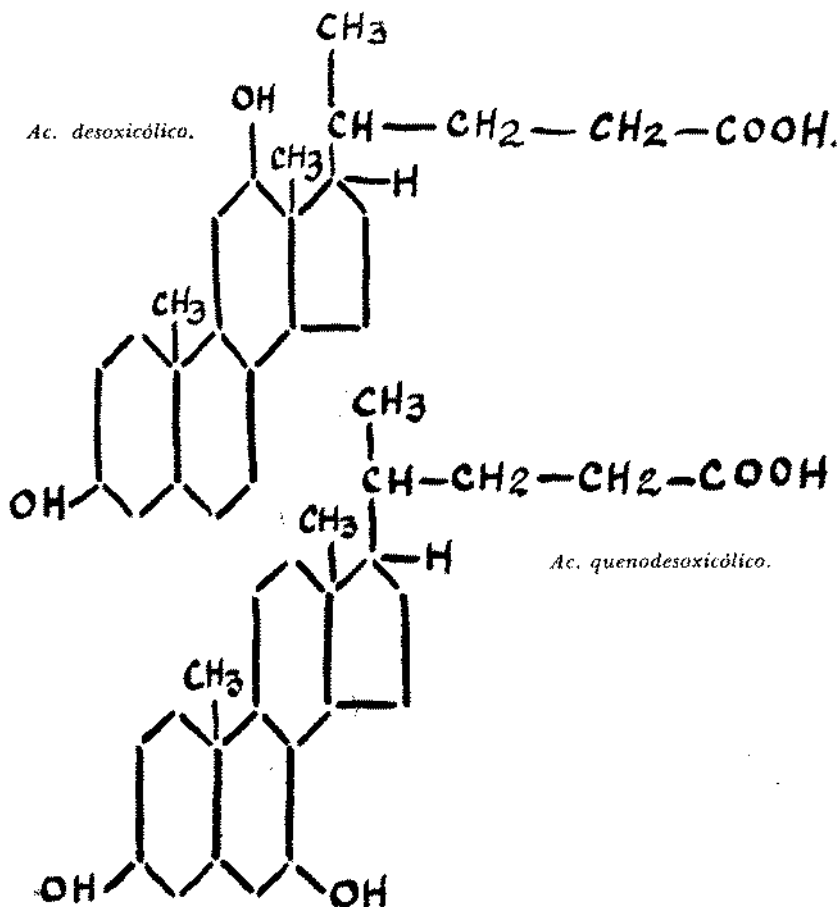


El principal de estos esteroides es el ácido Cólico o Colálico que se deriva del Colesterol y del Colestano por oxidación, según puede verse por su fórmula química, en la cual la rama lateral del Colesterol, se cambia por un radical carboxílico, y adquiere funciones OH:

El ácido colálico es monobásico, se presenta en forma de prismas incoloros, de sabor amargo, soluble en el agua, más soluble en el éter y mucho más en el alcohol. Se combina con la glicocola y la taurina para dar los ácidos glicocólico y taurocólico.

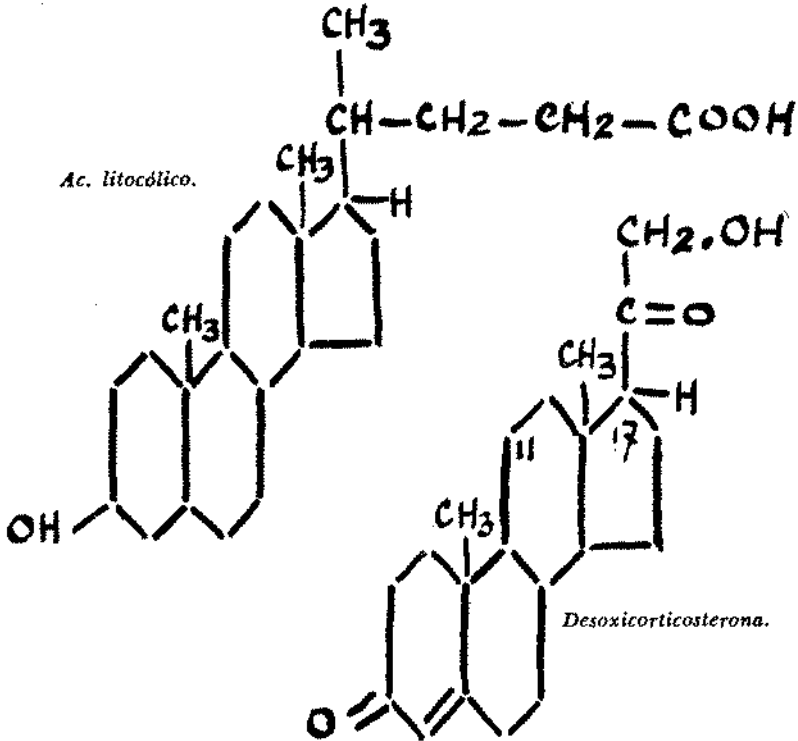
El ácido colálico al perder OH del carbono 7, nos da el ácido Desoxicólico:

Si, en cambio, el ácido cólico pierde el grupo alcoholico del carbono 13, nos da otro ácido biliar que es el ácido Quenodesoxicólico:



El ácido cólico puede también perder de una sola vez los grupos alcohólicos OH de las posiciones 7 y 13 y darnos el otro ácido contenido en la bilis, que es el litocólico:

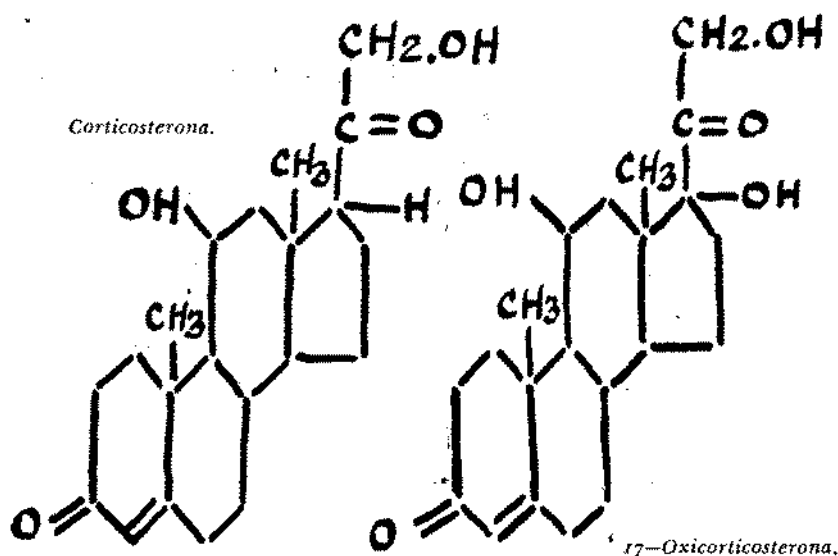
Se ha comprobado que en el reino animal se sintetizan estos ácidos



biliares y que la cantidad que se elimina es inferior a la formada y que tampoco se acumulan dentro del organismo. Estudiando el destino del ácido cólico en el conejo, se ha podido demostrar que las cantidades administradas por inyección intravenosa desaparecen del organismo y no se eliminan totalmente en los excreta, este hecho resulta en gran parte, de la descomposición intracecal provocada por la acción bacteriana.

El ácido litocólico sería el precursor en la formación de las hormonas sexuales, esta parentela y este modo de formación podrán explicarnos un día no muy lejano, la influencia de la secreción de tales hormonas durante el embarazo, sobre la insuficiencia hepática y sobre las manchas colestéricas de la cara, tan frecuentes en la mujer en dicho estado.

ESTEROIDES CÓRTICO-SUPRARRENALES.—Se ha conseguido aislar del tejido cortical de las cápsulas suprarrenales tres sustancias de estructura química parecida a los esteroides (Reischstein) y se ha establecido su fórmula química por Kendall; estas sustancias son: la Desoxicorticosterona, la Corticosterona y la 17-oxicorticosterona:



Estas sustancias son capaces de mantener con vida a animales adrenalectomizados, siendo más activa la desoxicorticosterona, pero en su actividad fisiológica específica se comportan diferentemente. Así, la Desoxicorticosterona corrige las modificaciones producidas en los electrolitos plasmáticos, mientras que la Corticosterona actúa sobre el metabolismo de los glúcidos y la tonicidad muscular.

Entre las modificaciones sanguíneas más frecuentes que se presentan en los animales adrenalectomizados, figuran: el aumento del potasio y disminución del cloro y del sodio; hay también disminución del agua, aumento de la viscosidad, nitrógeno residual y acidosis; también se observa hipoglucemia, hiperlactacidemia y disminución del glucógeno hepático. Es característica la disminución para el trabajo muscular y la disminución del poder antitoxinfecioso, así como disturbios en la reabsorción, en especial glucídica.

La Desoxicorticosterona es una seis veces más activa que la Corticosterona, Thorn ha demostrado que la 17-oxicorticosterona tiene

efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos o glúcidos, pero no ejerce acción alguna sobre la retención del sodio, en el perro.

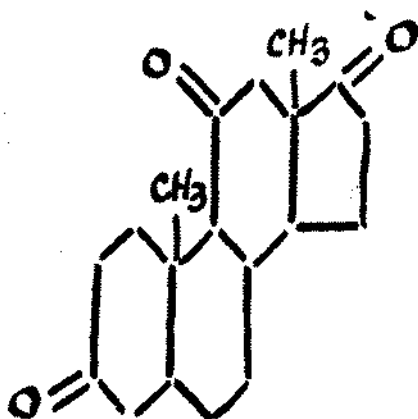
Por otra parte, la Desoxicorticosterona es en cambio, muy activa para determinar la retención del sodio, en tanto que es muy poco su efecto sobre el metabolismo glucídico.

Se ha dado el nombre de Cortina o Corticolina a un extracto muy activo del tejido cortical de las suprarrenales, pero realmente no es una sola sustancia, sino un extracto total en donde se han encontrado los tres esteroides antes mencionados y los cuales tienen distinta actividad, siendo la más importante la Desoxicorticosterona; así se sabe que la enfermedad de Addison se asocia a una degeneración de la corteza y que ha sido tratada con éxito mediante extractos de glándulas suprarrenales y también con Desoxicorticosterona sintética. Pero la Desoxicorticosterona es tan sólo una de las varias sustancias aisladas de la corteza suprarrenal y aunque es la más activa del grupo, no puede ser considerada como un sustituto completo del tejido cortical de dichas glándulas; en la enfermedad de Addison o en animales adrenalectomizados, se presentan diversas perturbaciones metabólicas como la del agua, sales inorgánicas (sodio y potasio), glúcidos, etc. La Desoxicorticosterona remedia algunos pero no todos estos trastornos; determina la retención del sodio y del agua pero casi no ejerce efecto alguno para mantener el metabolismo normal de los glúcidos.

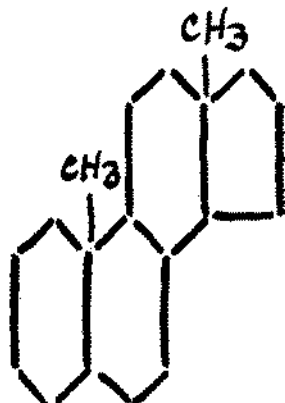
La corteza de las glándulas suprarrenales elabora también sustancias que pertenecen al grupo de las hormonas sexuales (andrógenos y estrógenos).

Se ha supuesto que algunos cambios anormales en el sexo sean debidos a perturbaciones de la corteza suprarrenal, que contiene dichas hormonas. Las hembras manifiestan características masculinas secundarias y disminuyen las típicamente femeninas. En los machos es menos frecuente, pero cuando se presentan, hay tendencia a la feminización: aumento de las mamas, atrofia genital, etc. Estos fenómenos se producen cuando hay una producción exagerada de hormonas o una perturbación en el metabolismo normal. Reichstein ha aislado, de las cápsulas suprarrenales del buey, compuestos de esta naturaleza, semejantes a las hormonas masculinas y femeninas; uno de estos compuestos es la *Adrenosterona*, la cual conserva la estructura química del Ciclo-pentano-fenantreno y por consiguiente del Colesterol.

Esta sustancia da la prueba de la cresta de gallo y es equivalente



Adrenosterona.



Androstano

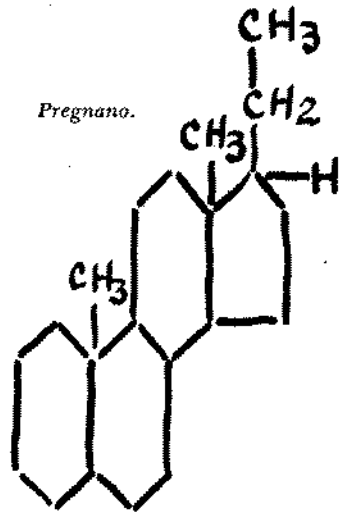
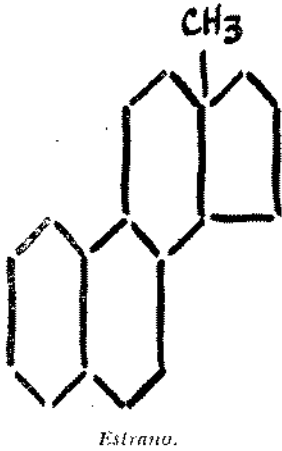
en su actividad a un quinto de la que tiene la Androsterona. La Adrenosterona se ha obtenido artificialmente a partir de la 17-hidroxycorticosterona. También se ha encontrado excretada por la orina la dehidroisoandrosterona, tanto en el hombre como en la mujer normales y la cual se produce más en las suprarrenales que en los órganos de la reproducción. Experiencias hechas por Soffer sobre hembras y machos castrados, han demostrado en la orina de estos animales, la presencia de sustancias de actividad estrogénica, que deben proceder de la corteza suprarrenal. La sustancia estrogénica tipo que es la estrona o teelina, se extrae actualmente de las cápsulas suprarrenales. (Harrow.)

HORMONAS SEXUALES.—Según las investigaciones hechas por Doyse, Butenandt y Allen, las hormonas femeninas y masculinas, se derivan también del Colesterol, ya que tienen la estructura química del Ciclo-pentano-fenantreno, conforme vimos al hablar de los Esteroles. Todas estas hormonas se diferencian del Colesterol, por la pérdida de su rama lateral (C₈ H₁₇), pero conservan los grupos alcohólicos y metílicos, siendo algunos de ellos cambiando por la función cetona, clasificándoseles de la siguiente manera:

- 1º) Andrógenos.
- 2º) Estrógenas.
- 3º) Grupo de la Progesterona.

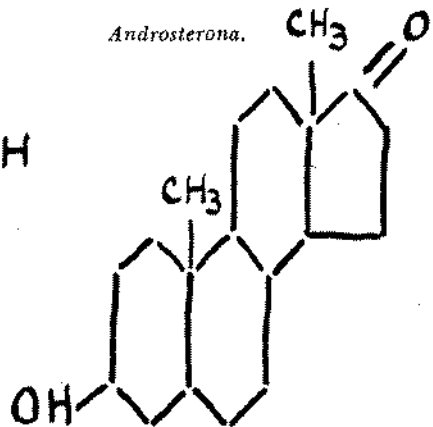
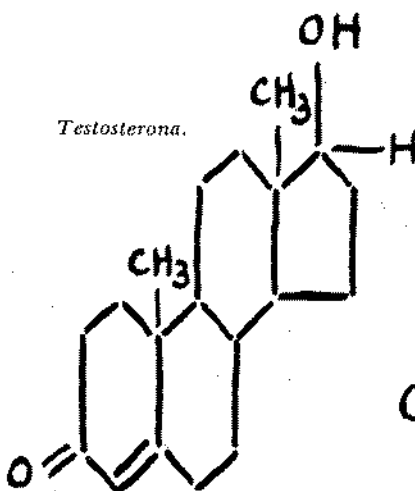
LOS ANDRÓGENOS.—Tienen como sustancia madre el derivado dimetilico del Ciclo-pentano-fenantreno, llamado *Androstano*.

La sustancia madre de los *Estrógenos* no tienen sino un solo grupo metilado, es el *Estrano*:



El grupo de la Progesterona se deriva del *Pregnano*, que contiene los dos grupos metílicos del *Androstano* y además la cadena lateral $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ en el carbono 17.

ESTEROIDES MASCULINOS. — ANDRÓGENOS.—Se derivan del *Androstano* y son: la *Testosterona* o sea la verdadera hormona testicular, proviene del tejido testicular y sintéticamente por degradación de la molécula de *Colesterol*, su fórmula es:

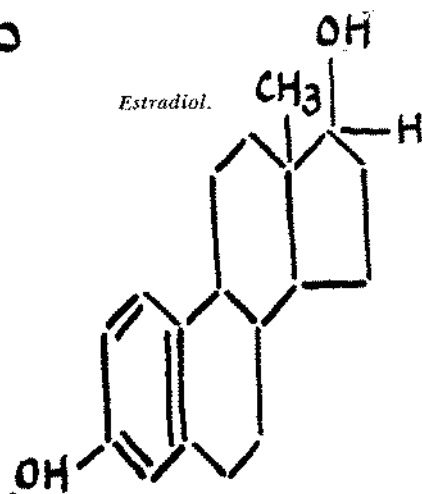
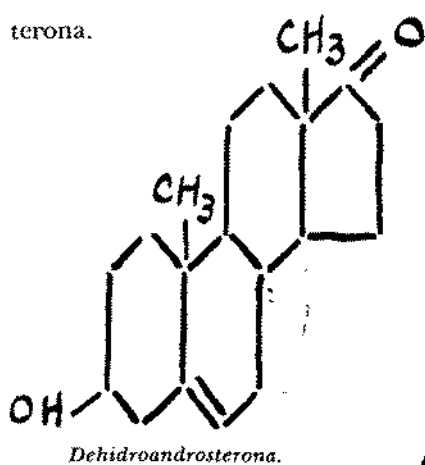


Esta hormona se produce como ya dijimos antes, en el testículo, pero se convierte en *Androsterona*, que es el otro esteroide masculino,

antes que esta última se elimine por la orina. Se ha obtenido pura y cristizable, es soluble en agua, éter, alcohol y cloroformo; resiste el calor, a los ácidos y a los álcalis.

En esta hormona se pierde el enlace 4-5 que es doble en la Testosterona y se invierte el orden de los grupos OH y Cetónico. Se ha producido también artificialmente a partir del Dehidrocolesterol (Ruzicka), lo mismo que del Colesterol. Se encuentra indistintamente en la orina de machos y hembras, existiendo razones para creer que también se produce, en ciertas condiciones, en las cápsulas suprarrenales, conforme vimos antes.

La Dehidroandrosterona también se ha encontrado en la orina del macho, es un producto intermediario en el proceso de formación de la Testosterona, también se ha podido preparar artificialmente por degradación del Colesterol. En ella la doble unión se hace entre el carbono 5-6, quedando el resto de su estructura igual a la Androsterona.



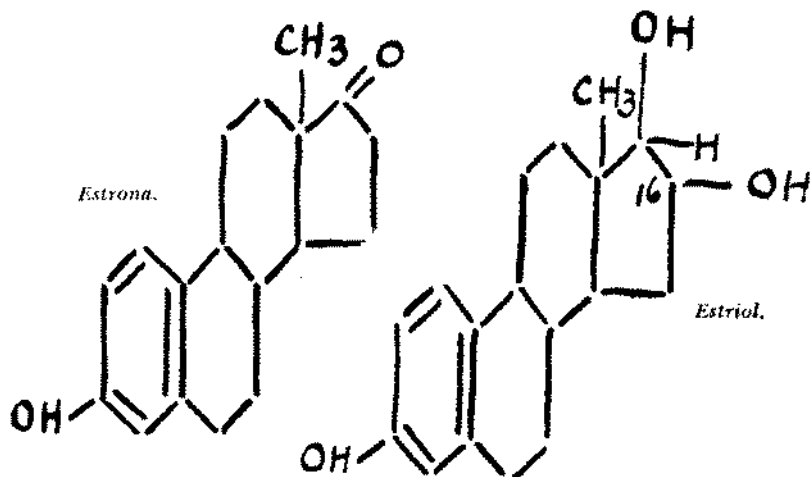
Todas estas hormonas cuando son puras se presentan como productos incoloros, cristalinos, muy poco solubles en el agua y muy solubles en los disolventes orgánicos. Se han obtenido por síntesis a partir del Colesterol. Todas tienen también estructura química similar al Colesterol, pues tienen el núcleo del Ciclo-pentano-fenantreno como base de su estructura, por tanto el Colesterol les da origen ya por una misma o por diferentes vías y solamente se pierde la cadena lateral de éste, conservando muchas de ellas dos átomos de carbono de dicha cadena.

ESTEROIDES FEMENINOS.—Las *Estrógenas* o derivadas del Estrano son: el Estradiol, la Estrona y el Estriol.

El *Estradiol* o Dihidroteelina es la verdadera hormona folicular, proviene del ovario y se encuentra solamente en la orina de embarazadas. Tiene la capacidad de provocar el estro aun en animales castradas, determina el crecimiento de los órganos sexuales femeninos (útero, vagina, mamas), y también la aparición de ciertos caracteres sexuales secundarios. Se produce normalmente en los ovarios y se acumula en el líquido folicular, que es opalescente, de color amarillo citrino, filante, neutro o ligeramente alcalino al tornasol. De este líquido se obtiene incolora y cristalizable; es muy poco soluble en agua, soluble en alcohol, éter, cloroformo y benceno; es dializable, resiste al calor, no es destruida por los ácidos fuertes, resiste a los álcalis cáusticos y por consiguiente a la acción de los agentes saponificantes.

El *Estradiol* es eliminado por la orina bajo la forma de *Estrona*:

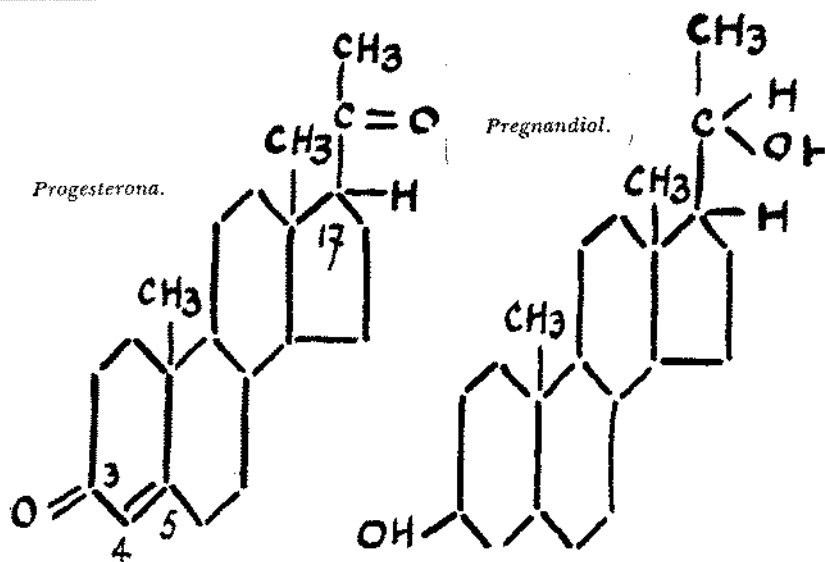
En la *Estrona* el grupo OH del carbono 17 se cambia en radical cetónico. La Estrona es la Teelina de la nomenclatura americana.



También tenemos el *Estriol* o *Theelol* que se encuentra en la orina de las embarazadas y en el tejido placentario. Proviene del Estradiol pero contiene además un grupo OH en el carbono 16.

Los estrógenos se excretan, en su mayor parte, conjugados con el ácido glucurónico o con los radicales sulfúricos haciéndose dicha conjugación en el hígado.

3º) GRUPO DE LA PROGESTERONA.—La Progesterona u hormona luteinizante, se deriva del Pregnano, tiene la estructura colestérica,



con doble enlace 4-5 y posee dos radicales cetónicos en el carbono 3 y en el carbono 17, conserva los radicales metilados del Colesterol.

Este esteroide se origina en el cuerpo lúteo y artificialmente se obtiene del Estigmasterol, que es un estérido vegetal hallado en la semilla de la soya, también se ha obtenido del Pregnanediol encontrado en las orinas de las embarazadas. Además de producirse en el cuerpo amarillo, la Progesterona se produce en la placenta, especialmente a partir del segundo o tercero mes del embarazo. Se presenta como una sustancia incolora, insoluble en el agua, soluble en los disolventes orgánicos. No se excreta por la orina sino en pequeñísimas cantidades, pero en cambio se elimina su producto de reducción, el Pregnanediol, en su mayor parte combinado con el ácido glucurónico.

El Pregnanediol es el producto inactivo de excreción de la Progesterona, de la cual cambia el radical cetónico del carbono 17 por un radical OH y rompe el doble enlace. Se encuentra eliminado por la orina de las embarazadas bajo la forma de glucuronidato de pregnanediol sódico, durante la segunda mitad del ciclo menstrual.

Según lo que acabamos de exponer se nota que todos estos cuerpos tienen la estructura química derivada del Ciclo-pentano-fenantreno del cual sólo se han diferenciado por contener unos la función alcohólica, otros la función cetónica y otros la función ácida; pero como todos ellos se derivan de un mismo cuerpo, el *Colesterol*, debemos admitir el nombre de *Esteroides* para designarlos.