

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume **139**

Suplemento
Supplement **4** Noviembre-Diciembre
November-December **2003**

Artículo:

Investigaciones clínicas y
farmacológicas con anticonceptivos
hormonales (1963-1982)

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Hedigraphic.com

Investigaciones clínicas y farmacológicas con anticonceptivos hormonales (1963-1982)

Joseph W. Goldzieher*

Es para mi un motivo de gran satisfacción el participar en este Simposio Homenaje que se ha organizado con motivo del 50 Aniversario de la recepción profesional de mi antiguo y querido amigo Dr. Carlos Gual Castro.

Durante los últimos años de la década de 1950 tuve la oportunidad de iniciar en Nueva York, durante una de las reuniones anuales de la Sociedad de Endocrinología de los E.U.A.; una larga y fructífera relación profesional con un joven investigador, que en aquel tiempo realizaba estudios de posgrado en la muy prestigiada Worcester Foundation for Experimental Biology, en Shrewsbury Massachusetts. Poco tiempo después, en diciembre de 1960 asistiría por invitación de Carlos a la Primera Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología en donde presenté un tema de interés a la endocrinología reproductiva, sobre la función suprarrenal y ovárica en pacientes con ovarios poliquísticos. Sin embargo a partir de entonces tuvimos la oportunidad de platicar sobre la posibilidad de efectuar estudios conjuntos sobre la actividad fisiológica y sobre el metabolismo de algunos estrógenos y progestinas sintéticas, que en aquellos años ya se utilizaban como anticonceptivos orales. Hay un aspecto sobre el desarrollo de estos anticonceptivos que es poco conocido y que considero que esta ocasión es el momento y sitio adecuado para mencionarlo.

Las primeras 19-norprogestinas usadas en las investigaciones clínicas a mediados de la década de los 1950, estaban contaminadas con etinil-estradiol, también conocido con el nombre de mestranol. En investigaciones clínicas posteriores, después de remover el estrógeno contaminante y de purificar la progestina seleccionada; se perdió la regularidad del ciclo menstrual y se observó la aparición de sangrado intermenstrual. Por este motivo se decidió agregar nuevamente una cantidad fija de 0.15 mg de mestranol con lo cual se restableció la regularidad de ciclo menstrual. Nadie volvió a ocuparse de la presencia de este estrógeno y es así como se incluyó en una forma o en otra, en todas las nuevas formulaciones de anticonceptivos orales. Definitivamente a nadie llamó la atención de que el estrógeno contribuía en forma alguna en la anticoncepción.

Yo no estaba muy convencido de que el estrógeno fuera completamente ignorado y al respecto sostuve aquí en México diversas pláticas con Jorge Martínez Manautou y Carlos Gual. Mi preocupación se remontaba a trabajos previos que publiqué a mediados de la década de 1940, que estaban relacionados con el tratamiento de la dismenorrea mediante la supresión de la ovulación con dosis elevadas de estrógenos. En efecto, utilicé grandes dosis: 3.75 mg de Premarin o 1 a 3 mg de estilbestrol diariamente, pero funcionó. La pregunta que nos hicimos en México fue, si realmente las llamadas pequeñas dosis de etinil estradiol incluidas en «La Píldora» eran capaces de inhibir la ovulación. Un estudio clínico que a continuación efectuamos aquí en México, demostró inmediatamente que dosis mucho menores del etinil estrógeno -20 microgramos- inhibía parcialmente la ovulación y que en dosis de 50 microgramos se inhibía casi totalmente. Esto significaba que la «Píldora de Pincus» era un eficiente anticonceptivo, exclusivamente debido a su contenido estrogénico, sin necesidad de la presencia de la 19-norprogestina.

Al respecto presentamos varios informes preliminares en 1963 y 1964 en unión de Martínez-Manautou, Gual y Rudel^{1,2} y más tarde se hicieron nuevas publicaciones detalladas en 1964 y 1967^{3,4} sobre diversos estudios relacionados con la terapia secuencial de estrógenos y progestinas. Desde luego antes de estas últimas publicaciones, ya se había desarrollado la idea de regular los ciclos menstruales por medio del uso de etinil estrógeno por sí mismo, asociado a una progestina en forma secuencial, que resultó en el desarrollo de varios tipos secuenciales de anticonceptivos orales, que fueron populares en los días en que se utilizaban las píldoras con un alto contenido de estrógenos.

El capítulo final para el entendimiento de como «La Píldora» inhibe la ovulación, lo publiqué años después, basados en estudios que realizamos en San Antonio, Texas. En estos estudios demostramos el efecto inhibitorio del etinil estrógeno sólo (administrado en varias dosis) sobre los niveles de FSH en el plasma, además del efecto supresor adicional de la progestina. Aunque las compañías farmacéuticas desarrollaron píldoras con dosis bajas de

estrógenos por medio de prueba y error. nuestros estudios sobre el efecto sinergístico de los dos esteroides sobre la inhibición de las gonadotropinas y por lo tanto sobre la inhibición de la ovulación, nos proporcionó la explicación farmacológica del como y porqué los anticonceptivos ejercían su acción en dosis bajas.

Es así como las conversaciones que sostuve a fines de la década de 1950 con Jorge Martínez Manautou y Carlos Gual, condujeron a conclusiones importantes como el que los etinil estrógenos eran un constituyente importante de la acción anticonceptiva de "La Píldora"; que se podrían desarrollar formulaciones secuenciales y que píldoras de muy bajas dosis serían efectivas para la inhibición de gonadotropinas debido a la acción sinergística del etinil estrógeno y la 19-nonprogetina. Esta no era la explicación más aceptada de como funciona «La Píldora», pero si era la explicación correcta y fue precisamente aquí en México en donde se plantearon estas conclusiones hace ya más de 45 años. No quiero terminar esta plática sin hacer una breve referencia de otras contribuciones que realizaron Carlos Gual y sus colaboradores, en el transcurso de dos décadas entre 1963 y 1982,⁵⁻⁹ relacionadas con el metabolismo de algunas progestinas y sobre el desarrollo de nuevos anticonceptivos inyectables de acción prolongada.

Sin embargo lo mejor de todos estos acontecimientos es que hoy estamos aquí reunidos para comentar estas contribuciones pioneras y con este motivo el poder celebrar en México nuestro reencuentro.

Referencias

1. Martinez-Manautou J, Goldzieher J, Maqueo M, Gual C, Rudel HW. Un nuevo concepto sobre la eficacia antiovulatoria de estrógenos y progestagenos: Mem. IV Congr. Mex. Ginec. Obstet. 2:624, 1963.
2. Martinez-Manautou J, Gual C, Goldzieher J, Rudel H. Comparative antiovulatory potency of certain natural and synthetic estrogens. Proc. Endocr. Soc. 46th Meet. PP 118, San Francisco, CA. 1964.
3. Goldzieher JW, Becerra C, Gual C, Livingston NB, Maqueo M, Moses LR, Tietze C. New oral contraceptive. Am. J. Obstet. & Gynec. 90:404-411, 1964.
4. Gual C, Becerra C, Rice-Wray E, Goldzieher JW. Inhibition of ovulation by estrogens. Am. J. Obstet. & Gynec. 97:443-447:1967.
5. Bermúdez JA, Solis J, Morato T, Gual C. Metabolic fate of chlormadinone acetate in lactating and normally menstruating women. III Int. Congr. Endocrinol. México. Excerpta Medica Int. Congress Series No. 157, pp.40, Amsterdam, 1968.
6. Gual C, Pérez AE, Solis J, Cervantes A. Metabolismo *in vivo* de esteroides anticonceptivos de acción prolongada. Mem IX Reunión Anual Soc. Mex. Nut. Endocrinol. 9:285-295:1969.
7. Gual C, Pérez-Palacios G, Pérez AE, Ruiz R, Iramain C. Metabolismo de enantato de estradiol. IV Reunión Asoc. Lat. Amer. Invest. Reprod. Humana (Ixtapan de la Sal, México) 1970.
8. Gual C, Pérez-Palacios G, Pérez AE, Ruiz MR, Solis J, Cervantes A, Iramain C, Schreiber EC. Metabolic fate of a long-acting injectable estrogen-progestogen contraceptive. Contraception. 7:271-287:1973.
9. Fotherby K, Benagiano G, Toppozada HK, Abdel-Rahman A, Ndvaroli F, Arce B, Ramos Cordero R, Gual C, Landgren BM, Jotianisson E. A preliminary pharmacological trial on the monthly injectable contraceptive Cycloprovera. Contraception. 25:261:1982.

